

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18H03037

研究課題名(和文) 長期出生コホートをを用いた思春期、青年期の心身の健康におけるDOHaD研究

研究課題名(英文) DOHaD study on psychosomatic health at adolescence and young adult with a birth cohort

研究代表者

山縣 然太郎 (Yamagata, Zentaro)

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：10210337

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,760,000円

研究成果の概要(和文)：DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) の視点から思春期、青年期の健康支援に資する科学的根拠を創生することを目的としている。すなわち、胎児期から幼児期の環境要因と遺伝的要因が、思春期および青年期の心身の健康に及ぼす影響を明らかにすることであり、特に、肥満、やせなどの体格、アレルギー、う蝕、メンタルヘルスをアウトカムとし、その要因を明らかにすることを試みた。

コロナ禍の影響で当初予定していた成人期の調査が実施できなかった。しかし、調査票による調査は毎年実施でき、それを基にした解析を実施した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

健康施策としてのライフコースアプローチが注目されており、国民健康づくり運動である健康日本21(第3次)でタイトルとしてクローズアップされた。しかし、その基盤となる胎児期、幼少時期の生活習慣や環境がどのように将来の健康に影響するのかについては十分な知見が得られておらず、本研究はそれに寄与する点で学術的意義が大きい。本研究は自治体、地域住民とともに実施した30年に及ぶ母子保健縦断調査を基にした研究であり、その成果を地域社会に還元することが可能であり、政策介入による改善の効果を期待する共に、検証することができる点に社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this project is to create scientific evidence that contributes to health support for adolescents and young adults from the perspective of DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease). In other words, we attempted to clarify the effects of environmental and genetic factors from fetal to early childhood on mental and physical health during adolescence and young adulthood, with particular focus on obesity, thinness and other physical characteristics, allergies, dental caries, and mental health as outcomes.

Due to covid-19 pandemic, the originally planned survey in adulthood could not be conducted. However, we were able to conduct annual surveys using questionnaires, and analyses based on these were conducted.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：DOHaD 学童 肥満 メンタルヘルス ネット依存 骨強度

1 . 研究開始当初の背景

成人期の疾病が胎児期を起源に発症する説は Barker によって提唱され、現在では DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) の概念となっている。Plastic Phase と言われる遺伝子発現が環境によって影響を受けやすい胎児期および新生児期における低栄養、化学物質、ストレスなどの環境がその後の健康状態や疾病の発症に影響するというものである。これらの解明はライフコース・ヘルスケアの視点から重要である。申請者らも妊娠中の喫煙が小児期の肥満のリスクであることを明らかにするなど、国内外で多くの研究成果が出ている。しかし、これらを長期にわたる出生コホート研究で明らかにした研究や、青年期の心身の健康状態を DOHaD の視点で胎児期からのコホート集団で分析した研究は国内外でもほとんど見当たらず、思春期および青年期における心身の健康に関する DOHaD は解明されていない。本研究はこれまでの 30 年にわたる出生コホート研究の実施およびゲノム解析、マルチレベル解析などのこれまでの実績をもとに、この課題に取り組むものである。

2 . 研究の目的

本研究の目的は、胎児期から幼児期の環境要因と遺伝要因が思春期および青年期の心身の健康に及ぼす影響について、特に、肥満、やせなどの体格、アレルギー、う蝕、メンタルヘルスをアウトカムとし、胎児期、乳幼児期の環境(栄養、運動、睡眠、家庭環境)の影響について遺伝的背景を考慮して、DOHaD の視点から明らかにすることである。

3 . 研究の方法

本研究は、胎児期の妊婦の喫煙、飲酒、食習慣、体重増加および家庭環境、乳幼児期の栄養、運動、睡眠、家庭環境が、思春期、青年期の肥満・やせ、うつ状態、ネット依存などの健康事象にどのような影響を及ぼすかについて、遺伝要因とアウトカム時点(思春期および青年期)の生活習慣を共変量として加えて、繰り返しデータと家族の社会経済状況を適切に解析できるマルチレベルモデルを用いて明らかにするものである。

これにより、子どもの成長、発達において妊娠中の健康管理の重要性に強固な科学的な根拠を提示し、より個別の健康支援を行うことができるとともに、後の生活環境や生活習慣による胎児期の環境と健康状態と関係への修飾が明らかになり、科学的根拠に基づく小児期を中心に生涯を通じた健康支援プログラムを構築に向けた科学的根拠を創生する。

本研究において、研究分担者の鈴木は幼児期、思春期、青年期の体格の軌跡について DOHaD の解明を担当する。連携研究者の横道は生物統計の専門家であり、統計解析モデルを構築する。連携研究者の小島はこの集団の幼児健診を実施しており、データの収集を、同じく秋山は栄養の専門家で、栄養に関する解析を担当する。具体的な実施計画は次のようである。

(1) 2019 年から 2022 年までの思春期調査(内容は図に記載)と対象者の妊娠期、乳幼児健診データのリンケージおよびデータクリーニングを実施する。

(2) 青年期調査(二十歳の健康チェック)対象者に対して、生活習慣、疾病既往、遺伝子解析用の生体試料を入手する。

(3) 遺伝子解析は肥満関連遺伝子(3-AR , UCP1 , 2-AR など)、アレルギー関連遺伝子

を中心に 遺伝子型を同定し、を出生コホートのデータセットに加える。

(4) 上記より構築したデータセットでマルチレベルモデルなどの繰り返しデータおよび集団特性を解析する モデルを用いて目的の解析をする。

4. 研究成果

胎児期、乳幼児期および児童生徒の調査は順調に実施できた。一方で、青年期の調査については、自治体と協議したが、残念ながら、COVID-19 パンデミックの影響で実施することができなかった。よって、生体試料を用いた研究成果を出すことができなかったが、妊婦の生活習慣と肥満、小児の運動と骨量および ICT のメンタルヘルスをはじめとする健康影響について成果を出すことができた。これらより、妊娠期から新生児期の生活習慣や環境は将来の健康に影響を与えることが明らかになるとともに、直近の生活習慣や環境の影響も大きく影響しており、健康事象によりその影響力は異なると推測された。これを明らかにするにはライフコースのどの時期にどのような環境がどの程度、その後の健康事象に影響を与えるのかについてのモデルを提案して、検証する必要がある。

(1) 妊娠中の母親の能動喫煙が小児期の体格指数の軌跡に及ぼす影響： 出生体重の四分位を用いたマルチレベル分析

Kamiya M, Suzuki K, Yamagata Z. Tob Induc Dis. 2020 24;18:34.

【目的】 妊娠中の母親の喫煙は小児肥満と関連しているが、母親の喫煙が出生体重に応じた小児期の BMI に影響するかどうかを検討することを目的とした。

【方法】 研究参加者は、甲州市で 1991 年度から 2003 年に生まれた 1955 人の女性とその単胎児で、出生体重、妊娠前の母親の BMI、妊娠中の喫煙状況の完全データが入手できた者である。妊娠中の母親の喫煙状況は、妊娠登録時の質問票を用いた。小児期の BMI は、世界保健機関 (WHO) が定めた BMI z-score により推定した。出生体重の四分位は、性別と分娩数でグループ分けした。統計解析は BMI z スコアの軌跡を記述するために、出生体重四分位ごとに個人と時間の両方を異なるレベルの変数としたマルチレベル分析を使用した。

【結果】 どの四分位群においても、喫煙する母親から生まれた子どもは出生時に痩せていたが、3 歳頃に BMI z スコアが上昇した。これらの子どもは、非喫煙の母親から生まれた子どもよりも大きかった。妊娠中の母親の能動喫煙と子どもの年齢との間に有意な相互作用が、出生体重の第 1 および第 2 四分位群に属する子どもで見られた。さらに、乳児期の急速な成長は出生時体重の第 2 四分位値で観察された。

【結論】 妊娠中の母親の喫煙が子どもの成長に及ぼす影響は、出生体重の第 2 四分位群に属する子どもでより顕著であった。

(2) 思春期前後の子どもにおける客観的に測定された身体活動および座りがちな行動と骨強度との関連性

Yamakita M, Ando D, Akiyama Y, Sato M, Suzuki K, Yamagata Z. J Bone Miner Metab. 2019 Nov;37(6):1095-1103.

【目的】身体活動 (PA) は、思春期前後の子どもにおける骨量獲得の重要な要因である。座りがちな行動 (SB) は、骨の結果に影響を与えることが示されている。本研究は、客観的に測定された PA および SB と、日本人小児の骨強度との関連を検討することを目的とした。

【方法】参加者は、プロジェクト甲州の 10~11 歳の小学 5 年生の子どもたちである。踵骨の stiffness index (SI) は定量的超音波検査で測定し、PA と SB は加速度計で評価した。それぞれの PA パラメータは、性差による三分位、または推奨される PA ガイドライン (中等度から活発な PA (MVPA) 60 分/日以上) により層別化された。SI は、ボンフェローニ補正を用いた共分散分析により、PA と SB の間で比較した。

【結果】174 人の子どものうち、134 人 (男子 60 人、女子 74 人) から完全なデータが得られた。男児の SI は、MVPA の最高三分位で他の群より高かった。女児でも同様の関連性が認められたが、有意ではなかった。PA ガイドラインを満たしている子どもは、そうでない子どもよりも SI が高かったが、有意差はなかった。女児では負の関係が認められ、SB の増加とともに SI は減少した (p for trend = 0.038)。この関係は男子では観察されなかった。

【結論】本研究は、日本の小学生において、男子では MVPA が骨硬度と正の相関があり、女子では SB が負の相関があることを示唆している。SB を減らすことは、MVPA を増やすことに加えて、女子のピーク骨量の低下を防ぐための簡単な修正可能因子である可能性がある。

(3) 甲州市集団活動・活動的遊び・運動 (GRAPE) 研究: 日本の子どもたちを対象とした学校ベースのインターベンションのクラスター無作為化比較試験プロトコル

Yamakita M, Ando D, Sugita H, Akiyama Y, Sato M, Yokomichi H, Yamaguchi K, Yamagata Z. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 24;18(7):3351.

【目的】学校での運動介入プログラムは、効果的で、誰にとっても簡単で、短時間で実施でき、安価である必要がある。しかし、自発的かつ非常に短時間の活動プログラムが健康状態の改善に寄与するかどうかを報告した研究はない。本研究では、学齢期の子どもの身体活動 (PA) と骨量の増加に超短時間のアクティブプレイ介入が寄与するかどうかを検討した GGroup activity, Active Play and Exercise (GRAPE) クラスター無作為化比較試験について説明することを目的とした。

【方法】試験は 2018 年の 1 月から 6 月にかけて実施され、活動は 2 人の子どもが 1 回あたり約 10 秒間、1 日に少なくとも 5 回 (約 1 分/日) 一緒にジャンプすることとした。学校規模 (児童総数) および地域ごとにペアマッチさせた学校群を、介入群または待機的対照群のいずれかに無作為に割り付けした。主要アウトカムは、ベースラインから 1 年後のフォローアップ (介入後 6 ヶ月のフォローアップ) までの手首に装着するアクティビティトラッカーを使用して評価した PA レベル (中程度から活発な PA) の客観的に測定した変化と、踵骨定量超音波パラメータを使用して評価した骨量の変化で構成されている。

【結果】本研究は、学校ベースの PA 介入研究における問題点や課題を記述し、健康教育や PA 推進に重要な貢献をする可能性のある知見を提示することができた。

(4) 日本の農村青年における問題あるインターネット利用および健康関連症状や生活習

慣との関連性

Kojima R, Sato M, Akiyama Y, Shinohara R, Mizorogi S, Suzuki K, Yokomichi H, Yamagata Z. Psychiatry Clin Neurosci. 2019 ;73(1):20-26.

【目的】スマートフォンの急速な普及に伴い、問題あるインターネット利用（PIU）の増加や生活習慣、健康関連症状への影響が懸念されている。本研究では、日本の中学生を対象に、同一地域における3年間のPIU有病率を明らかにし、PIUに関連する生活習慣や健康関連因子を調査することを目的とした。

【方法】2014年から2016年の各年、日本の地方都市の中学生を対象に調査を実施した（2014年、n=979、2015年、n=968、2016年、n=940）。参加者のPIUを評価するために、Young's Internet Addiction Testを使用した。インターネット・アディクション・テストで40点以上の学生は、本研究においてPIUを示すと分類された。PIUとライフスタイル要因（運動習慣、平日の学習時間、睡眠時間など）および健康関連症状（抑うつ症状、起立性調節障害〔OD〕症状）との関連をロジスティック回帰分析により検討した。

【結果】3年間で、PIUの有病率は2014年19.9%、2015年15.9%、2016年17.7%で、大きな変化はなかった。PIUは、全学年の生徒において、朝食抜き、就寝時間が遅い（午前0時以降）、OD症状があることと有意に関連していた。朝起きてからの眠気、勉強時間の少なさ、抑うつ症状は、中学1年生を除き、PIUと有意な正の相関があった。

【結論】PIUは、睡眠時間、勉強時間、運動時間の減少、うつ病やODの症状の増加と関連していることが示唆された。PIUの予防策を開発するためには、さらなる調査が必要である。

（5）日本の青少年における問題あるインターネット利用と抑うつ症状の時間的な方向性の関係：ランダムインターセプト・クロスラグ・パネルモデル

Kojima R, Shinohara R, Akiyama Y, Yokomichi H, Yamagata Z. Addict Behav. 2021;120:106989.

【目的】問題あるインターネット利用（PIU）と抑うつ症状の因果関係についての研究結果は一貫していない。本研究は、日本の中学生を対象に、この関係を探ることを目的とした。

【方法】中学1年生の中学生/中学生（時間1、[T1]）を2014年から4年間毎年募集し、各コホートは1年（時間2、[T2]）と2年（時間3、[T3]）にフォローアップした。3年間の縦断的パネルデータは、1192人の学生（男性586人、女性606人）が記入した自己報告式の質問票から収集されました。Youngのインターネット中毒テストとBirllesonうつ病自己評価尺度は、参加者のPIUとうつ病症状を評価するために用いられた。PIUと抑うつ症状の時間的な方向性は、ランダムインターセプト・クロスラグパネルモデルを用いて分析した。

【結果】インターネット中毒テストの平均値は、学年が上がるにつれて上昇し、T1では28.0、T2では30.7、T3では32.6であった。T2でのPIUからT3での抑うつ症状への一方向の正の効果があったが、その逆はなかった。T1でのPIUからT2での抑うつ症状への方向性の効果はなく、逆もまた同様であった。

【結論】今回の結果は、PIUが抑うつ症状に先行することを示唆している。したがって、PIUに対処することは、思春期うつ病の有望な予防策である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yamakita Mitsuya, Ando Daisuke, Sugita Hayato, Akiyama Yuka, Sato Miri, Yokomichi Hiroshi, Yamaguchi Kaori, Yamagata Zentaro	4. 巻 18
2. 論文標題 Koshu GRoup Activity, Active Play and Exercise (GRAPE) Study: A Cluster Randomised Controlled Trial Protocol of a School-Based Intervention among Japanese Children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 3351～3351
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph18073351	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 緒方 靖恵、横山 美江、秋山 有佳、山縣 然太郎	4. 巻 68
2. 論文標題 経済格差と3歳児の食生活習慣との関連	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本公衆衛生雑誌	6. 最初と最後の頁 493～502
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11236/jph.20-114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 山縣然太郎	4. 巻 29
2. 論文標題 長期出生コホートをを用いた思春期、青年期の心身の健康におけるDOHaD研究	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 子どもの心とからだ	6. 最初と最後の頁 365～368
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kojima Reiji, Sato Miri, Akiyama Yuka, Shinohara Ryoji, Mizorogi Sonoko, Suzuki Kohta, Yokomichi Hiroshi, Yamagata Zentaro	4. 巻 73
2. 論文標題 Problematic Internet use and its associations with health related symptoms and lifestyle habits among rural Japanese adolescents	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 20～26
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.12791	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamiya Miho, Suzuki Kohta, Yamagata Zentaro	4. 巻 18
2. 論文標題 Effect of maternal active smoking during pregnancy on the trajectory of childhood body mass index: A multilevel analysis using quartiles of birthweight	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tobacco Induced Diseases	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18332/tid/119117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Reiji Kojima, Miri Sato, Yuka Akiyama, Ryoji Shinohara, Sonoko Mizorogi, Hiroshi Yokomichi, Zentaro Yamagata	4. 巻 73
2. 論文標題 Problematic Internet use and its associations with health-related symptoms and lifestyle habits among rural Japanese adolescents.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 20-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12791	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamakita M, Ando D, Akiyama Y, Sato M, Suzuki K, Yamagata Z.	4. 巻 37
2. 論文標題 Association of objectively measured physical activity and sedentary behavior with bone stiffness in peripubertal children.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Bone Miner Metab.	6. 最初と最後の頁 1095-1103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-019-01021-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 秋山有佳, 堀内清華, 小島令嗣, 山縣然太郎
2. 発表標題 インターネット依存に関する調査Young20とYoung 8 の妥当性の検討
3. 学会等名 第80回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zentaro Yamagata
2. 発表標題 Escape from the Low Birth Rate Trap: Japanese Experience- National policies that contributed to the increase in the total fertility rate in Japan
3. 学会等名 71st KPS Annual Congress Symposium (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山縣然太朗
2. 発表標題 メディア依存からアウトメディアへ
3. 学会等名 日本小児保健協会学術集会 教育講演
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山縣然太朗 他
2. 発表標題 地域保健活動を基盤とした出生コホート研究の意義 - 甲州プロジェクト30年 -
3. 学会等名 第29回日本疫学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山縣然太朗 他
2. 発表標題 甲州プロジェクト30年にみる地域の保健活動を基にした出生コホート研究の意義
3. 学会等名 第77回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小島令嗣、山縣然太郎 他
2. 発表標題 中学生におけるインターネット依存の経年推移 甲州思春期調査3年間の集計より
3. 学会等名 第121回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山縣然太郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 明治図書出版	5. 総ページ数 264
3. 書名 最新教育動向2022 ICT端末と健康被害	

〔産業財産権〕

〔その他〕

出世コホート研究センター 甲州プロジェクト https://www.med.yamanashi.ac.jp/medicine/birthcohort/study/summary/koshuProject.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鈴木 孝太 (Suzuki Kohta) (90402081)	愛知医科大学・医学部・教授 (33920)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	小島 令嗣 (Kojima Reiji) (10523780)	山梨大学・医学部・講師 (13501)	
研究協力者	秋山 有佳 (Akiyama Yuka)	山梨大学・医学部・助教 (13501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関