

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：13501
 研究種目：基盤研究(B) (一般)
 研究期間：2011～2015
 課題番号：23390173
 研究課題名(和文) 思春期の心身の健康における胎児期から幼児期の環境要因と遺伝要因に関する研究

 研究課題名(英文) Environmental factors and genetic factors related to adolescent physical and mental health

 研究代表者
 山縣 然太郎 (YAMAGATA, Zentaro)

 山梨大学・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) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)： 妊娠届出時から中学3年までの2464人の縦断データセットを構築し思春期の健康に関連する要因を分析した。

主な成果は次の様である。1)乳児期から14歳までのBMIの軌跡群を同定した。2)妊娠中の喫煙は低出生体重と児の肥満のリスクであるが、妊娠初期までの禁煙は影響をなくす。3)3歳児の睡眠不足が思春期の肥満のリスクである。4)中学生の咬合不全の割合が44.9%であり、頭痛のリスクを38%増加させる。5)思春期兆候のタイミングが早いほど児ほど高血圧の家族歴がある。6)思春期のうつはやせ願望、起立性調節障害、ICT依存に関連している。また、地域と大学との包括的連携協定を結び本調査の事業化を確認した。

研究成果の概要(英文)：The environmental and genetic factors related to adolescent health were analyzed using a birth cohort data set from fetal period to 14 years old including 2464 children with multilevel models. The following are results.1) Multiple developmental patterns in children were identified.2)Children born to mothers who stopped smoking before or during early pregnancy had appropriate fetal and childhood growth.3) Time of sleep at 3 years of age is risk of adolescent obesity. 4)We found that malocclusion, especially lower crowding, was associated with headache in a population-based sample of adolescents. 5) The timing of pubertal growth is involved in the process of hypertension development in people with a family history of hypertension. 6) The risk factors of depression during adolescent were the desire to lose weight, Orthostatic Dysregulation, internet addiction. University of Yamanashi and Kosu City were concluded an agreement to continue this data analysis for health promotion of citizen.

研究分野：医学、公衆衛生学、疫学

キーワード：思春期 肥満 高血圧 メンタルヘルス 出生コホート研究 マルチレベルモデル ネット依存 DOHaD

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(胎児プログラミング: DOHaD)は Barker によって提唱された概念で、妊娠期の低栄養が原因で成人期に糖尿病などの生活習慣病を発症するというものである。この概念は胎内の環境が先天異常等の出生時の健康状態に影響を与えるだけでなく、思春期以降の心身の健康状態にも及ぶという広い概念でとらえられるようになった。研究代表者らは 1987 年から継続している地域での出生コホート研究を実施してきており、その対象者を用いて妊娠中の喫煙が幼児期、思春期の肥満のリスクであることを明らかにした(Obesity, 2007, Int J Obes. 2012)。また、思春期の心身の健康は乳幼児期の家族の社会経済的要因が関連していることは最近の社会疫学研究で明らかにしている。研究代表者らもマルチレベル解析やメタ解析によって経済格差などの社会経済的要因が健康に与える影響を明らかにしている(J Epidemiol Community Health 2009, BMJ 2009)。一方で、遺伝的要因が肥満や生活習慣病に関連していることはゲノム疫学研究の中心課題であり、関連研究は枚挙に暇がない。しかし、これらを総合的に長期にわたる出生コホートで明らかにした研究は国内外でもほとんど見当たらない。本研究はこれまでの 20 年以上にわたる出生コホートおよびゲノム解析、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、思春期の心身の健康状態として特に肥満・やせとうつ状態に焦点を当てて解析をする。すなわち、胎児期の妊婦の喫煙、飲酒、食習慣、体重増加が中学生の肥満・やせとうつ状態にどのような影響を及ぼすかについて、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によって明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 甲州プロジェクトにおける 1987 年から 1999 年までに出生した児を対象とする。これらのデータリンクageおよびデータクリーニングを実施する。

(2) 思春期調査として中学生に対してうつ傾向を含む生活習慣の調査を実施する。これは 2007 年から継続的に実施している調査を踏まえて実施するものである。

(3) 思春期調査の一環として学校保健データから身長、体重の小学校 1 年生からの中学校 3 年生までのデータを取得する。これもこれまで実施してきているものである。

(4) 成人期のコホートを立ち上げる。当該コホート集団の中からキーパーソンを選定し、キーパーソンを軸にコホートの立ち上げを試みる。中学校の同窓会が基盤となる。

(5) 上記のデータをもとにマルチレベルモデルを構築して目的の解析をする。

4. 研究成果

(1) 乳児期から 14 歳までの BMI の軌跡をトラジェクトリー解析

乳児期から 14 歳までの BMI の軌跡をトラジェクトリー解析法を用いて解析した結果、男子は 5 群(図 1)、女子は 6 群に分類できた。基本的に BMI の大きい児は大きく、小さい児は小さく軌跡を描いていたが、男女ともに、肥満傾向になる軌跡を描く児の群が同定された。肥満傾向になる児の母親は妊娠初期に喫煙をしており、BMI のトラジェクトリーに妊娠中の喫煙が関連していることが明らかになった。

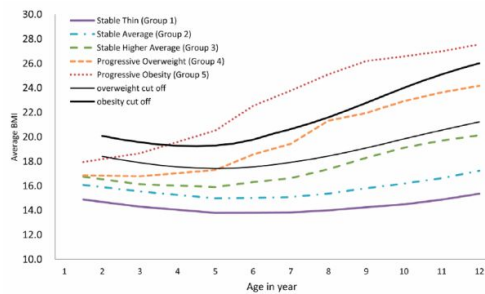


Figure 1. Trajectories of Body mass index (BMI) and the average BMI of boys aged 1.5 to 12 years in Koshu City, Japan, 1991-1998. Error bars indicate the standard error of the mean for each observed group. Group 1, "stable thin"; Group 2, "stable average"; Group 3, "stable high average"; Group 4, "progressive overweight"; Group 5, "progressive obesity". doi:10.1371/journal.pone.0051896.g001

図1 男児におけるBMIのトラジェクトリー

論文：Developmental trajectories of body mass index among Japanese children and impact of maternal factors during pregnancy. Haga C, Kondo N, Suzuki K, Sato M, Ando D, Yokomichi H, Tanaka T, Yamagata Z. PLoS One.

2012;7(12):e51896. doi:

10.1371/journal.pone.0051896.

(2) 妊娠中の喫煙が子どもの肥満に及ぼす影響の生存時間解析による検討

目的妊娠中の喫煙が3歳から小学校4年生までの間に肥満となることと関連しているかどうかを、生存曲線を用いた解析によって検討することを目的とした。方法 山梨県甲州市で行われている甲州市母子保健長期継続調査(甲州プロジェクト)のデータを用いた。母親の妊娠中の喫煙状況ごとに

Kaplan-Meier 曲線を描き、またCox 比例ハザードモデルによるハザード比を算出することで検討した。結果母親の妊娠中の喫煙が3歳から小学校4年生(9-10歳)の間に「肥満」のカテゴリに分類されることと有意に関連していた($P < 0.001$)。また「妊娠中の喫煙」について、3歳から小学校4年生(9-10歳)の間に「肥満」となることと有意な関連を認めた(ハザード比2.0、95%信頼区間1.04-4.0)。

論文：鈴木孝太，佐藤美理，安藤大輔，近藤尚己，山縣然太郎：妊娠中の喫煙が子

もの肥満に及ぼす影響の生存時間解析による検討 .日本公衆衛生雑誌 59(8):525-531 . 2012.8

(3) 妊娠前後の禁煙が胎児および子どもの発育に与える影響の検討

方法:対象者は1991年から2006年までに出生した児とその母親である。妊娠前後の母親の喫煙状況は妊娠届出時に質問紙で、身体測定へのデータは3歳児健診時に収集された。重回帰分析と多重ロジスティックモデルにより、男女別に妊娠前後の喫煙状況が胎児および児の発育に与える影響を検討した。

結果:妊娠初期の喫煙状況について2663人の母親が回答し、そのうち2230人(83.7%)について3歳児健診時のデータが収集された。妊娠中の喫煙は出生体重を120-150g減少させた。また男児では、3歳時のBody Mass Index は妊娠中に喫煙していた母親で、喫煙していなかった母親より有意に大きかった。妊娠中の喫煙は3歳時の過体重についても男児で有意なリスクとなっていた(調整後オッズ比2.4、95%信頼区間1.03-5.4)。しかしながら、妊娠初期に禁煙した母親については、胎内発育を抑制したり3歳時での過体重となったりするリスクを増大することとはなかった。

論文:Kohta Suzuki, Miri Sato, Wei Zheng, Ryoji Shinohara, Hiroshi Yokomichi, Zentaro Yamagata: Effect of maternal smoking cessation before and during early pregnancy on fetal and childhood growth . Journal of Epidemiology 24(1): 60-66 . 2014.1

(4) 身長伸びと変化率をマルチレベル解析で解析

トラジェクトリー解析で女兒は男児に比べて身長伸びのピークが2年早いことを示した(図2)。

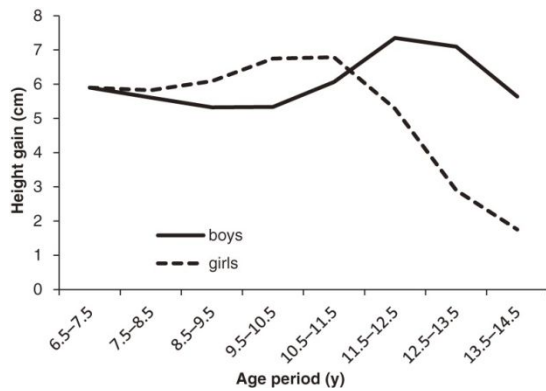


図2 性別の身長伸びの違い

論文: Wei Zheng, Kohta Suzuki, Hiroshi Yokomichi, Miri Sato, Zentarō Yamagata: Multilevel longitudinal analysis of sex differences in height gain and growth rate changes in Japanese school-aged children. *Journal of Epidemiology* 23 (4): 275-279. 2013

(5) 思春期のメンタルヘルスに関する研究

児童生徒のスマホなどICTの利用状況について、ヤングのスケールを使って、依存レベルを測定し、それと生活習慣との関連を明らかにした。その結果、ICT依存傾向にある生徒は、生活習慣の乱れやBirlesonのスケールによって測定したうつ状態と強く関連していた(図3)。

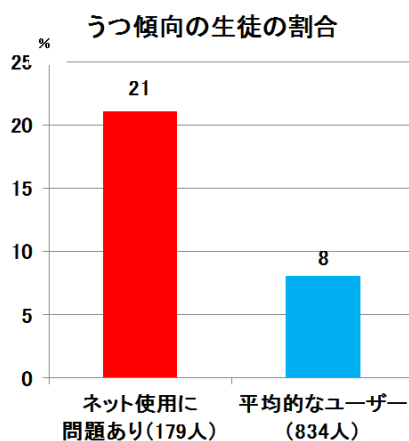


図3 ネット依存とうつ傾向の関連
(デジタル教科書検討委員会にて報告
2015.9.14 文部科学省)

(10) 地域と大学の包括的協定

本研究のデータセット構築やその活用について、対象自治体と大学との間で協定を結び、今後本研究をふくめ事業化することとなった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計18件)

山縣然太郎: 出生コホート研究の意義. *保健の科学*. 杏林書院. 53 (3) P 191 ~ 194. 2011.3

Wei Zheng, Kohta Suzuki, Ryoji Shinohara, Miri Sato, Hiroshi Yokomichi, Zentarō Yamagata: Maternal smoking during pregnancy and infancy growth: A covariance structure analysis. *Journal of Epidemiology* 25(1): 44-9. 2015.1 (査読あり)

Kohta Suzuki, Miri Sato, Wei Zheng, Ryoji Shinohara, Hiroshi Yokomichi, Zentarō Yamagata: Childhood growth trajectories according to combinations of pregestational weight status and maternal smoking during pregnancy: A multilevel analysis. *PLoS ONE* 10(2): e0118538. 2015.2 (査読あり)

Yuko Komazaki, Takeo Fujiwara, Takuya Ogawa, Miri Sato, Kohta Suzuki, Zentarō Yamagata, Keiji Moriyama: Association between malocclusion and headache among 12- to 15-year-old adolescents: a population-based study. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 42(6): 572-580. 2014.12 (査読あり)

Mitsuya Yamakita, Miri Sato, Daisuke Ando, Kohta Suzuki, Zentarō Yamagata: Availability of a simple self-report sleep questionnaire for 9- to 12-year-old children. *Sleep and Biological Rhythms* 12(4): 229-309. 2014.10 (査読あり)

Kohta Suzuki, Miri Sato, Wei Zheng, Ryoji Shinohara, Hiroshi Yokomichi, Zentaro Yamagata : Effect of maternal smoking cessation before and during early pregnancy on fetal and childhood growth . Journal of Epidemiology 24(1) : 60-66 . 2014.1 (査読あり)

山縣然太朗 : 発達研究における出生コホート研究の意義「わが国におけるこころの発達コホート研究の将来展望」. 日本社会精神医学会雑誌 23(4): 366-371 .2014.11 (査読なし)

Wei Zheng, Kohta Suzuki, Miri Sato, Hiroshi Yokomichi, Ryoji Shinohara, Zentaro Yamagata : Adolescent growth in overweight and non-overweight children in Japan: a multilevel analysis . Paediatric and Perinatal Epidemiology 28(3) : 263-269 . 2014.5 (査読あり)

山縣然太朗 : 出生コホート研究の意義 . 學士會會報 (900): 49-60 . 2013.5 (査読内なし)

Wei Zheng , Kohta Suzuki , Hiroshi Yokomichi , Miri Sato , Zentaro Yamagata : Multilevel longitudinal analysis of sex differences in height gain and growth rate changes in Japanese school-aged children . Journal of Epidemiology 23 (4): 275-279 . 2013 (査読あり)

Chiyori Haga, Naoki Kondo, Kohta Suzuki, Miri Sato, Daisuke Ando, Hiroshi Yokomichi, Taichiro Tanaka, Zentaro Yamagata : Developmental trajectories of body mass index among Japanese children and impact of maternal factors during pregnancy . PLoS One 7(12) . 2012 (査読あり)

原著論文 (計 20 件) 、 総説 (計 12 件)

[学会発表] (計 54 件)

48th Annual SER Meeting (Society for Epidemiologic Research) .June 16-19, 2015 . Denver, Colorado

Kohta Suzuki, Zentaro Yamagata, Ichiro Tsuji : The effects of interaction between maternal smoking and socioeconomic status on birth weight in Japan The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society . September 18-21, 2012 . Nagoya Congress Center

Zentaro Yamagata : Combination of birth cohort studies and neurosurgical research

第 71 回日本公衆衛生学会総会 2012 年 10 月 24 日 ~ 26 日 . 山口市

山縣然太朗 : 「親子保健の次なる展開 - 出生コホート研究の意義と現状 - 」

シンポジウム、特別講演 (計 12 件) 、 国際学会 (計 17 件) 、 国内学会 (計 25 件)

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

山縣 然太朗 (YAMAGATA, Zentaro)

山梨大学・総合研究部・教授

研究者番号 : 10210337

(2) 連携研究者

鈴木 孝太 (SUZUKI, Kohta)

山梨大学・大学院総合研究部・准教授

研究者番号 : 90402081

田中 太一郎 (TANAKA, Taichiro)

東邦大学・保健管理センター・准教授

研究者番号 : 70402740

近藤 尚己 (KONDO, Naoki)

東京大学・医学系研究科・准教授

研究者番号 : 20345705

佐藤 美理 (SATO, Miri)

山梨大学・大学院総合研究部・助教

研究者番号 : 10535602