

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18686

研究課題名（和文）父親自身の胎児期暴露が児の出生体重に及ぼす影響および関連するエピゲノム領域の解明

研究課題名（英文）Association of paternally derived trans-generational effects with offspring birth weight and epigenomic regions.

研究代表者

金沢 誠司（KANAZAWA, Seiji）

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・周産期・母性診療センター・フェロー

研究者番号：20799332

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：妊婦およびパートナーをリクルート対象とし、両者の母子手帳から抽出した各種データ、さらに妊娠経過中、分娩時・分娩後の母体データ、胎児期および出生後の子のデータを合わせて収集した。COVID-19の影響でパートナーが妊婦に同伴来院する機会が激減したため、当初計画よりリクルート対象が大幅に減少し、最終的な同意カップルは166組であった。現在、継続して妊娠中の各種イベントや分娩アウトカム、新生児アウトカムについて収集しており、今後は解析結果を本研究の成果として公表する予定である。なお、既に本研究の成果の一つとして、妊婦自身の出生体重と妊娠アウトカムに関する原著論文を共同演者として投稿し掲載された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

母親が自身の胎児期に受けた栄養不良や過多などの曝露が将来の妊娠・出産に影響を与え、次世代以降へその影響が繰り越されること（trans-generational effect）が示唆されている。同様に、父親の胎児期曝露が将来のパートナーの妊娠・出産を介して次世代以降へ影響する可能性がある。つまり、両親の健康状態が子供や孫以降へ引き継がれる可能性があり、健康寿命を考える上で非常に重要な概念であるにもかかわらず、まだ未知な部分が多い。本研究は母子手帳という世界的にも貴重なデータを元に父親の胎児期曝露にスポットを当て、世代を超えた予防医学を構築するための基礎データ収集として意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Pregnant women and their partners were recruited, and various data extracted from the maternal and child health handbooks of both, as well as maternal data during pregnancy and at and after delivery, and fetal and postnatal child data were collected together. The final number of consenting couples was 166. Currently, we are continuously collecting information on various events during pregnancy, delivery outcomes, and neonatal outcomes, and we plan to publish the results of our analysis as the outcome of this study. In addition, one of the results of this study has already been published as a coauthor of an original paper on birth weight and pregnancy outcomes among pregnant women themselves.

研究分野：胎児医学、小児成育学

キーワード：母子手帳 世代間伝達

1. 研究開始当初の背景

近年、胎児期の曝露と成人期の健康アウトカムの関連 (DOHaD 説: 低体重出生は将来の肥満・高血圧・糖尿病と関連するなど) が注目されている。また、動物モデルでの研究により、胎児期の曝露はその児が成人し妊娠することを介して、次世代以降へ影響を与える trans-generational effect を起こす可能性が示唆されている。母自身の出生体重は母自身が胎児期に受けた曝露の代替指標になると考えられ、出生体重はこの DOHaD 説において非常に重要な因子であることが多数報告されており、まずこれに着目した。予備的研究に於いて、母自身が出生した際の母子手帳データを用いて、祖母の妊娠前 BMI は母の出生体重を介して児の出生体重と関連することを示した。このことは、妊娠前の BMI が次世代以降の出生体重に影響する可能性を示唆していると考えられる。

一方で trans-generational effect に関する先行研究の多くは母の胎児期曝露に焦点を当てており、父の胎児期曝露が児へどのように影響するかを検討した研究はほとんどない。DOHaD 説では、trans-generational effect を考える上でエピゲノム情報も重要とされているが、エピゲノム変化は出生後の環境因子により変化する部分と、胎児期に獲得し生涯変化しない部位が存在することが示唆されている。妊娠中は様々な曝露因子が児に影響を与えると考えられるため、様々な交絡因子を考慮しなければならないという点で母由来の trans-generational effect におけるエピゲノムの考察は容易ではない。一方で、父の trans-generational な影響は精子からしか受け継がれないため、エピゲノム変化の考察にはむしろ父由来の trans-generational effect の評価が適している可能性が高い。そこで、父の胎児期曝露に注目した新しい研究デザインが必要であると考えた。

疫学的に父親自身の出生データと子の出生データの相関を調査するに当たり、正確なデータベース作成のために父自身の出生時の母子手帳に注目し、これを収集することを考えた。母子手帳は日本独自の公的な記録であり、出生体重、分娩週数、妊娠中の母体の体重増加、血圧値や尿糖や尿蛋白、出生直後の栄養状態、出生後の身体測定値など、胎内環境および生後の環境を客観的に示すことができると考えられる。

2. 研究の目的

父の胎児期曝露がパートナーとの妊娠・出産を介して自身の子へ及ぼす影響を解明するための一つとして、本研究では以下の仮説を検討することを目的とする。

①父自身の出生体重と子の出生体重が関連する

出生体重に関する検討は人種毎に行う必要があるが、上記の関係は欧米諸国から少数の報告があるものの日本人における疫学調査は存在しない。trans-generational effect を考える上で、疫学的な相関関係の証明は極めて重要であり、本研究では母子手帳データを使用してその関係を確認する。

②父自身の母の妊娠前 BMI と子の出生体重が関連する

研究代表者らは予備的研究において、祖母の妊娠前 BMI は母の出生体重を介して児の出生体重と関連することを示した。母の出生体重と同様に父の出生体重と児の出生体重と関連することが報告されている。したがって、父自身の母の BMI は、父の出生体重を介して子の出生体重と関連すると予想される。こうした関係は、後天的な低出生体重が次世代以降に引き継がれていく可能性を示唆する結果となり得ると考えられる。

③父の出生時に確立した、児の出生体重と関連するゲノム領域が存在するはずである

父が出生した時に確立したエピゲノム状態 (DNA メチル化) が数十年を経て、子に何らかの影響を及ぼしている可能性がある。そこで、低体重で出生した父と標準体重で出生した父それぞれの DNA メチル化解析を比較することにより、出生体重と関連するゲノム領域の同定を試みる。父の出生時のエピゲノム情報を得ることはできないので、現在のエピゲノム情報を用いることで上記仮説を検討する。唾液を使用した検体採取を行い、父の出生体重に関連した DNA メチル化領域を検出した後、今後は実際にその情報が子へ引き継がれているのか、trans-generational effect を評価する。本研究の成果をもとに、臍帯血を用いたその検証を想定しており、本仮説は第一段階として非常に重要な課題であると考えている。

胎児期曝露が及ぼす影響について、既存の研究では、その対象のほとんどは2世代 (親→子) の関係に限られ、特に父→子の関連を検討した報告は少ないが、さらに次世代 (父方祖母→子) への影響として trans-generational effect を調査する点で本研究は独創的である。胎児期曝露因子として母子手帳による客観的なデータ収集を行い、さらに世代を超えたその影響をエピゲノム情報とリンクさせ裏付けるという点で、本研究の結果は、将来の三代コホートや介入研究の基盤となり、世代を超えた健康増進や疾患発症解明に繋がる可能性がある。

3. 研究の方法

2000名の妊婦の夫（胎児にとっての父）に自身の母子手帳を提供してもらい、父自身の母の妊娠中血圧値、尿糖、尿蛋白有無、妊娠前体重、体重増加量、分娩週数、出生体重、分娩方法などをデータとして抽出する。妊娠アウトカムは妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、妊娠中体重増加量など、新生児アウトカムは出生体重、分娩週数、Apgar score、NICU入院率、血糖値、生存退院率などとする。本研究では主に父の出生体重と子の出生体重を主要評価項目とするが、その他の項目も調整因子として抽出する。

同時に、出生体重と関連するゲノム領域を特定するための pilot study として、低体重および標準体重で出生した父それぞれ 20 名の DNA メチル化解析を比較する。同意が得られた父より唾液を回収する。低出生体重(SGA)は在胎期間別出生時体格基準値での 10%タイル未満または -1.5 SD 未満とする。対象となる DNA メチル化部位のオッズ比などからのサンプルサイズ推定が困難であるため、今回の症例目標数は 40 例とする。

4. 研究成果

研究開始年度途中より COVID-19 流行期に入り、本研究計画に大きな影響を与える問題が出現した。1 点目はパートナーが妊婦に同伴来院する機会が激減したことである。そのため、パートナーへの研究内容説明が困難となり、当初計画よりリクルート対象が大幅に減少した。2 点目はリクルート対象の減少に伴い、パートナーの唾液検体回収に対する同意がより困難になったことである。以上より、最終的な同意カップルは 166 組であり、これら対象の妊婦およびそのパートナー（胎児にとっての父）に対し、両者の母子手帳から抽出した各種データ、さらに妊娠経過中、分娩時・分娩後の母体データ、胎児期および出生後の子のデータを合わせて収集した。本報告書作成現在、継続して対象妊婦の妊娠中の各種イベントや分娩アウトカム、新生児アウトカムについて収集しており、解析結果を本研究の成果として公表する予定である。なお、既に本研究の成果の一つとして、妊婦自身の出生体重と妊娠アウトカムに関する原著論文を共同演者として投稿し掲載された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Megumi Shibata, Kohei Ogawa, Seiji Kanazawa, Maki Kawasaki, Naho Morisaki, Asako Mito, Haruhiko Sago, Reiko Horikawa, Naoko Arata	4. 巻 16(5)
2. 論文標題 Association of maternal birth weight with the risk of low birth weight and small-for-gestational-age in offspring: a prospective single-center cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0251734
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0251734	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------