

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：32670

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09594

研究課題名（和文）疾患リスクと母児ゲノムおよび胎児発育トラジェクトリーの関連性の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the relationship between disease risk and maternal and fetal genome and fetal growth trajectory

研究代表者

佐藤 憲子（SATO, Noriko）

日本女子大学・家政学部・教授

研究者番号：70280956

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）：胎盤に代表される胎生期の環境は胎児の成長に重要な影響を及ぼし、不適切な環境は疾患体質の形成につながる可能性がある。本研究は、胎児の成長プロセスを胎児発育速度トラジェクトリー解析により評価した。特に、妊娠後期における成長遅滞や在胎期間別出生体重の低下に影響を与える要因には、妊婦の遺伝的な血圧上昇リスクの胎盤発育阻害効果があることを示した。さらに、臍帯血エピゲノム解析により、母体栄養が児の免疫細胞組成に与える影響も明らかにした。本研究ではまた、日本人妊婦の食事の質の評価に初めて汎用性のある栄養プロファイリング指標を用いた。胎生期環境改善による疾患予防と健康増進戦略の基盤となる新たな知見を提供した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本における出生体重の低さと若年女性の低体重の問題は、国家的な課題として注目されている。これらの問題に対処するためには、科学的根拠に基づいた周産期管理の戦略が不可欠である。本研究は、母児ゲノム情報が、胎児の成長管理と出産後の母親および子どもの疾患予防に役立つ可能性を示唆した。また、妊娠中の食事の質を客観的に評価して改善する重要性、そして妊娠中の体重増加が胎児の発育に及ぼす影響の個人差を明らかにした。これらの発見は、より精密な個別化されたアプローチを開発するための基盤を提供した。

研究成果の概要（英文）：The prenatal environment plays a crucial role in fetal development and the potential onset of diseases later in life. Enhancing this environment emerges as a vital strategy for health promotion. Despite its importance, direct assessments of fetal growth processes are not common. This research addressed this gap by analyzing fetal growth velocity trajectories. The findings indicated that placental growth, which is central to intrauterine environment, is adversely affected by increased genetic risk for maternal hypertension. This risk factor disrupts fetal growth during the late gestation, resulting in reduced birth weights. Additionally, epigenomic analysis of cord blood revealed alterations in the immune cell composition of newborns, attributable to maternal nutrient status. This study also evaluated the overall dietary quality of pregnant women in Japan, utilizing nutrient profiling indices to provide insights into their nutritional status.

研究分野：ゲノム、エピゲノム、栄養学、健康科学

キーワード：DOHaD ポリジェニックリスク 胎児発育 妊娠中体重増加量 栄養プロファイリング

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

心血管疾患、高血圧、2型糖尿病などの生活習慣病発症には、生後の生活習慣だけでなく、遺伝的要因と出生前の環境、なかでも胎生期環境が影響する。胎生期環境が適切でないと、胎児の成長プロセスが障害され生活習慣病体質が形成される可能性があり、胎生期環境改善による疾患予防は新たな健康増進戦略として重要と考えられている。しかし、現在に至るまで「胎生期環境の良否」を直接評価する技術はなく、概ね「出生体重の高低」に置き換えて議論されている。ましてや、胎児の成長プロセス自体を定量的に分析・考慮されることは乏しい。

研究代表者は、2019年に胎児の成長プロセスを毎週の体重増加分の推移である胎児発育速度トラジェクトリーによって捉えられること、特に妊娠30週以降の胎児成長の個人差はトラジェクトリーのパターンによって明確に示すことができることを報告した。ここで胎児発育速度トラジェクトリーのパターンと母児ゲノム、あるいは児の疾患リスクとの間にどのような関係があるのかを明らかにし、胎生期環境改善による疾患予防戦略を考えるための有用な知見を得ることが重要である。

## 2. 研究の目的

本研究では、これまでの胎児発育速度トラジェクトリー解析の成果をもとに、胎児成長プロセスと潜在的な疾患リスクの関係を明らかにすることを目的とする。成長プロセスを変化させる要因として母児ゲノムおよび母親の栄養状態について解析する。

## 3. 研究の方法

### (1) 母児ゲノムと出生体重および胎児発育速度トラジェクトリーとの関係の解明

東京医科歯科大学出生前コホート研究プロジェクトで収集した母児DNA検体のSNPタイピング、インピュテーションを行い、バイオバンクジャパンのGWASサマリ統計量を用いて、収縮期血圧、拡張期血圧などの血圧上昇リスクのポリジェニックリスクスコア(遺伝リスクスコア)を算出した。母体の血圧、胎児推定体重、出生体重、胎盤重量を取得した。出生体重と胎盤重量は、在胎期間、児の性別、経産歴で調整した。母の遺伝的血圧上昇リスクと在胎期間別出生体重との関連は媒介分析法(Causal mediation analysis)を用いて解析した。

### (2) 適切な妊娠中体重管理のための大規模周産期データを用いたシミュレーションによる解析

2013年から2017年に日本産科婦人科学会の周産期データベースに登録されたデータのうち、35万人以上の単胎初産症例のデータセットを用い、在胎期間別出生体重の各分位における妊娠中体重増加の出生体重上昇効果(回帰係数)を分位点回帰モデルに基づき計算した。

### (3) 妊婦の血清ビタミンD濃度が臍帯血白血球組成に与える影響の解明

東京医科歯科大学出生前コホート研究プロジェクトで収集した妊娠中期および後期の母体血の25(OH)D<sub>3</sub>濃度を測定した。臍帯血DNAをバイサルファイト処理し、Infinium Methylation EPICアレイにてメチロームを解析した。DNAメチル化プロファイルに基づき、臍帯血に含まれていた細胞組成を推定した。

### (4) 妊婦の食事の質(健康度)の評価と、妊婦体格や在胎期間別出生体重との関連の解明

東京医科歯科大学出生前コホート研究プロジェクトで収集した食事記録をもとに、食事の健康度や食事性炎症指数(Dietary Inflammation Index; DII)、バランスガイド遵守得点を算出した。食事の健康度は栄養プロファイリングモデルに基づいた指標Nutrient-Rich Food Index 9.3(NRF9.3)を用いて評価した。

## 4. 研究成果

### (1) 母児ゲノムと出生体重および胎児発育速度トラジェクトリーとの関係の解明

多くの疫学研究によって、低出生体重児は将来高血圧を発症しやすいことが示されている。そのメカニズムは、まだ明らかではないが、これまで「母体栄養不足や胎盤機能低下による子宮内環境悪化が原因」と考える説と「子宮内環境とは無関係に、低い出生体重と高血圧に共通する遺伝的要因が原因」と考える説の2つの対立した説が考えられてきた。妊娠高血圧症を除いた対象集団の解析において、遺伝的要因説のグループは2019年に、メンデルランダム化法により、母の収縮期血圧上昇のポリジェニックリスクが高いと、母の血圧上昇を介して児の出生体重が低下すると発表した。しかし、妊婦のような若い段階では、血圧上昇のポリジェニックリスクスコアと妊娠中の血圧には強い関連はみられないこと、さらに、妊娠中の血圧上昇が出生体重を線形に低下させる事実はないことから、本研究では、母の血圧上昇のポリジェニックリスクと出生体重の関係には、それを媒介する別の因子があると考えた。

血圧に関連するSNPの多くが、血管新生、血管機能や血管系構築に関係していること、胎盤

が血管臓器であることに着目し、血圧上昇のポリジェニックリスクが高いと、胎盤の成長が阻害され、それにより出生体重低下が引き起こされると仮説をたて、それを検証した。

その結果、母の血圧上昇のポリジェニックスコアは胎盤重量と強く負に相関、また胎盤重量は出生体重と強く正に相関し、媒介分析法を用いて、母の血圧上昇のポリジェニックスコアの児出生体重低下効果のうち胎盤重量が媒介した効果の割合は86%であった(図1)。

ハプロタイプ構造とアレルの伝達様式を分析し、母由来で児に伝達継承されたアレル、母由来で児に伝達継承されなかったアレル、父由来で児に伝達継承されたアレルに分けてポリジェニックリスクスコアを算出し関連解析を行ったところ、母由来のアレルのみ胎盤成長阻害、出生体重低下との関連が見られた。

さらに、母の血圧上昇ポリジェニックスコアと胎児発育速度との負の関係は、妊娠中期には見られないが、妊娠後期終盤に近づくにつれ明らかとなった(図2)。妊娠期間中、胎盤の成長が胎児の成長に先行することを考えると、母の血圧上昇ポリジェニックスコアはまず胎盤の成長に影響を及ぼし、その後胎児の成長に影響を及ぼすというモデルと整合性のある結果となった。32週以降の胎児発育の停滞が観察されることは少なくないが、妊娠後期の胎児発育の遅延が何によって引き起こされるかは明らかでなく、それを事前に予測することは困難である。しかし、そのような症例の少なくとも一部は、母の血圧上昇ポリジェニックスコアが高いことが原因かもしれない。さらにそのような症例では、産後晩年に母が高血圧を発症しやすい。本研究の成果は、遺伝情報が周産期管理に役立つ可能性を示唆した。

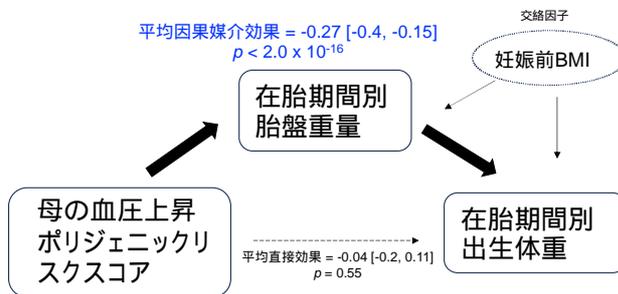


図1. 母の血圧上昇ポリジェニックリスクスコアの児出生体重低下効果は主に胎盤発育低下を介して現れる

さらに、母の血圧上昇ポリジェニックスコアと胎児発育速度との負の関係は、妊娠中期には見られないが、妊娠後期終盤に近づくにつれ明らかとなった(図2)。妊娠期間中、胎盤の成長が胎児の成長に先行することを考えると、母の血圧上昇ポリジェニックスコアはまず胎盤の成長に影響を及ぼし、その後胎児の成長に影響を及ぼすというモデルと整合性のある結果となった。32週以降の胎児発育の停滞が観察されることは少なくないが、妊娠後期の胎児発育の遅延が何によって引き起こされるかは明らかでなく、それを事前に予測することは困難である。しかし、そのような症例の少なくとも一部は、母の血圧上昇ポリジェニックスコアが高いことが原因かもしれない。さらにそのような症例では、産後晩年に母が高血圧を発症しやすい。本研究の成果は、遺伝情報が周産期管理に役立つ可能性を示唆した。

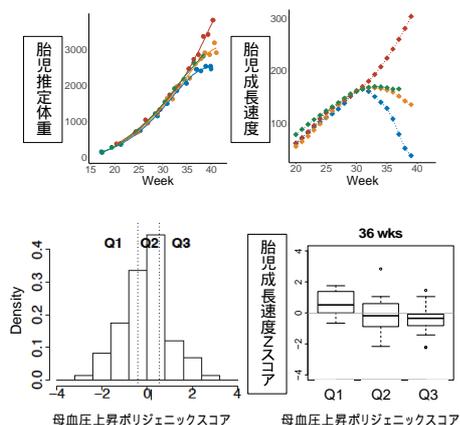


図2. 母の血圧上昇ポリジェニックリスクは妊娠終盤の胎児成長減速に関連する

## (2) 適切な妊娠中体重管理のための大規模周産期データを用いたシミュレーションによる解析

これまでの妊娠中体重増加管理の議論において、妊婦の体重増加量を増やすことによる出生体重上昇効果が、児によって異なるという点について、ほとんど注意が払われてこなかった。そこで、35万人以上の単胎初産症例の周産期データを用い、在胎期間別出生体重の各分位ごとの妊娠中体重増加の在胎期間別出生体重上昇効果(回帰係数)を分位点回帰モデルに基づき算出した(図3)。入手可能な共変数(母の年齢、身長、妊娠前BMI、喫煙、妊娠高血圧症候群、糖尿病、自己免疫疾患、生殖補助医療技術の有無)で調整した。その結果、妊娠中体重増加量を増やした場合、低い出生体重で生まれるリスクのある児に対しては、それが出生体重を上昇させる効果は低く、むしろ巨大児のリスクのある児に対して高くなること示唆された。

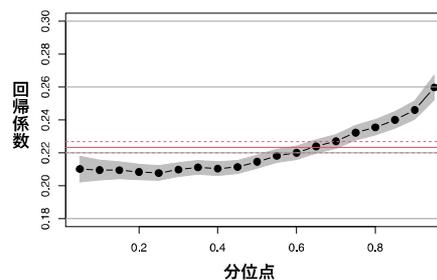


図3. 出生体重の分位ごとの、妊娠中体重増加量の出生体重上昇効果(回帰係数)

次に、分位点回帰分析で導出された在胎期間別出生体重の予測式を用いて、妊娠中体重増加量を変化させた場合の出生体重を算定し、それによる在胎不当過小児割合や在胎不当過大児割合の変化をシミュレーションによって解析した。一様に妊娠中体重増加量を3kg増やした場合には、在胎不当過大児の割合を3.38%増加させ、在胎不当過小児割合の減少率2.07%より大きかった。一方、体重増加不足者に限定して妊娠中体重増加量を3kg増やし、体重増加過剰者の妊娠中体重増加量を3kg減らした場合は、在胎不当過大児割合の増加は0.37%にとどまり、在胎不当過小児割合を0.91%減らすことができると推定された。

さらに、妊娠中に体重増加量の過不足を判断することは容易ではないが、近年作成された「妊娠中の体重増加曲線」に基づいた妊娠20週以降の過不足状態は、多くの場合、最終的な妊娠中体重増加量の過不足状態と一致していることを示した(図4)。

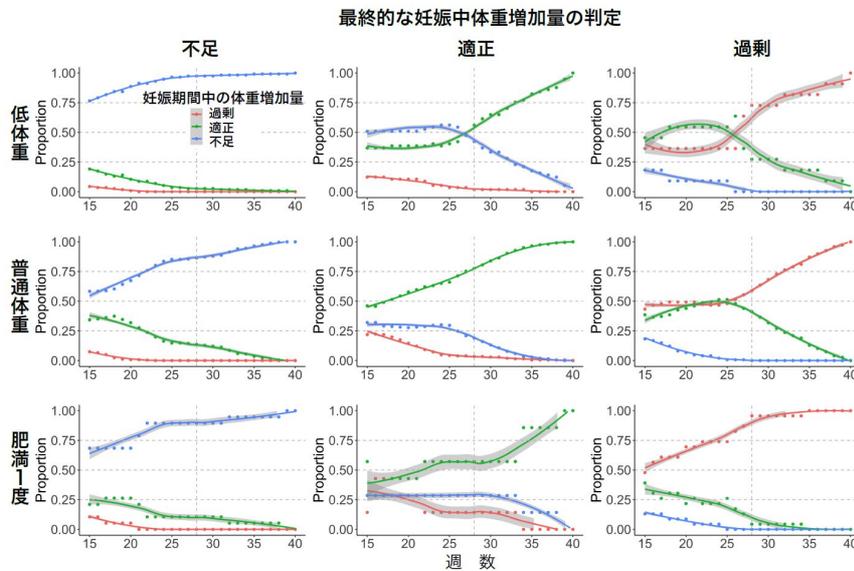


図4. 妊娠期間中の体重増加量の不足、適正、過剰状態と、妊娠40週における体重増加量(妊娠中体重増加量)の不足、適正、過剰状態の関係。

本研究は、妊娠中体重増加量に関する異なる戦略の出生体重に与える効果の違いを、臨床的に介入試験を行うことなく、ビッグデータを用いたシミュレーションによって算定した点が特徴的である。また、最近作成された日本人の「妊娠中の体重増加曲線」を活用して判定した妊娠経過途中の体重増加の過不足が、最終的な妊娠中体重増加量の過不足と一定程度一致していることを明らかにし、管理栄養士を含む医療従事者が妊婦に体重管理のアドバイスを行う際に役立つデータを提供した。

### (3) 妊婦の血清ビタミンD濃度が臍帯血白血球組成に与える影響の解明

ビタミンD欠乏は特に生殖適齢期の女性の栄養課題として重要であり、児の将来の免疫疾患のリスクを高める。しかし、妊娠中の血清ビタミンD濃度と児の免疫細胞との関係は明らかではない。そこで、75人の健常な妊婦と満期産児の臍帯血細胞組成との関係を解析した。血液中の白血球の組成は、DNAメチル化プロファイルから推定することができるため、臍帯血のメチロームを解析し、そのデータから血球組成を推定した。その結果、妊娠中期のビタミンD濃度はCD8 T細胞に正に相関し、顆粒球に負に相関した(図5)。

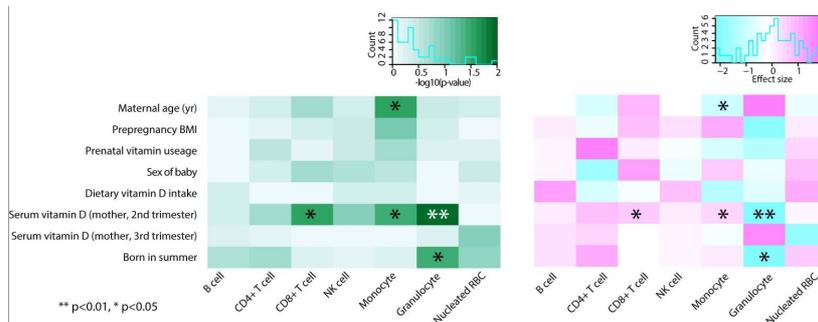


図5. 妊娠中期の母体血ビタミンD濃度は臍帯血白血球組成に影響する

本研究は、妊娠中期の母体血ビタミンD濃度が臍帯血の白血球組成に影響を及ぼすことをヒトのコホート研究データとして発表したことが新しく重要である。

### (4) 妊婦の食事の質(健康度)の評価と、妊婦体格や在胎期間別出生体重との関連の解明

日本の妊婦においてやせが多く、栄養状態が懸念されている。しかし妊婦の栄養管理において、これまで主に体重管理に焦点が当てられ、食事の質が客観的に評価されることがなかった。そこで、栄養プロファイリングモデルに基づいた食事の質の指標 Nutrient-Rich Food Index 9.3(NRF9.3)(図6)を用いて、妊婦の総合的な食事の質を評価した。また食事成分による免疫炎症調節も妊娠転帰に影響を与える可能性があることから、食事炎症指数(エネルギー調整型) Energy-adjusted dietary inflammatory index(E-DII)(図6)を算出し、

NRF9.3 と E-DII の間に強い逆相関があることを示した。NRF9.3 または E-DII の 3 分位間でのスコアの比較から、食物繊維、ビタミン C、ビタミン A、マグネシウムが両指標の変動に主に寄与していることがわかった。野菜と果物の摂取は、母親の年齢、妊娠前の BMI、教育レベルを調整した後、高い NRF9.3 スコアと正の相関があり、高い E-DII スコアと負の相関があった。食事パターン分析を使用した以前の研究と一致して、本研究でも、野菜と果物が、日本人妊婦における高い食事の質と低い炎症性に主に関連する食品群であることが示された。

次に妊娠前 BMI でやせ群、普通体重群、過体重群に分けて NRF9.3 スコアを比較したところ、平均して BMI が低いほどスコアが高い、すなわち食事の質が高いことがわかった。しかしやせ群について注意深く分析してみると、多くは食事の質が高いものの、実は食事の質が高いサブグループと食事の質の低いサブグループに分かれることがわかった(図7)

さらに、妊娠前 BMI の体格別に、妊娠中体重増加量と NRF9.3 スコアレベルの状況を解析したところ、どの体格においても妊娠中体重増加量が適正範囲に入る割合は少なかった。しかし、妊娠中体重増加量が適正範囲にあれば、食事の健康度が高いというわけではなく、むしろ妊娠中体重増加量が適正範囲より低い群の食事の健康度レベルが高かった(図8)

傾向性検定を用いて食事の健康度レベルと妊娠中体重増加量との関係を調べた結果、食事の質が高いほど、有意に妊娠中体重増加量は減少した(p = 0.009)。一般に、妊娠中体重増加量が減少すると出生体重は低下するが、食事の健康度レベルが高くて妊娠中体重増加量が低くても、在胎期間別出生体重に影響を及ぼすことはなかった(p = 0.851)(表1)。

本研究は、妊婦の栄養管理において、体格・体重と共に妊婦の食事の健康度レベルを評価することの重要性を明らかにした。

### NRF9.3

$$\text{NRF9.3} = \text{NR9} - \text{LIM3}$$

$$\text{NR9} = \sum_{i=1}^9 (\text{Percentage intake of RDV})_i$$

NR9 components (i = 1-9) are qualifying nutrients (protein, dietary fiber, vitamin A, vitamin C, vitamin D, calcium, iron, potassium, and magnesium)

$$\text{LIM3} = \sum_{i=1}^3 (\text{Percentage excess intake of RDV})_i$$

LIM3 components (i = 1-3) are disqualifying nutrients (added sugars, saturated fatty acids, and sodium)

RDV: national dietary standards for sex<sup>a</sup> and age<sup>a</sup> (pregnant women in this study)

Nutrient intake and RDV are adjusted for energy by the density method

### E-DII

$$\text{E-DII} = \sum (\text{Parameter-specific score})$$

Parameters used in this study

- Pro-inflammatory parameters (protein, total fat, saturated fatty acids, cholesterol, carbohydrates, iron, vitamin B12)
- Anti-inflammatory parameters (MUFAs, PUFAs, n-3 fatty acids, n-6 fatty acids, magnesium, zinc, selenium, vitamin A, β-carotene, vitamin D, vitamin E, vitamin B1, vitamin B2, niacin, vitamin B6, folate, vitamin C, dietary fiber, garlic, and onion)

$$\text{Parameter-specific score} = \begin{cases} \text{Overall inflammatory effect score} \\ \times \\ \text{Centered percentile value} \end{cases}$$

Overall inflammatory effect score of

┌ pro-inflammatory parameter > 0

└ anti-inflammatory parameter < 0

A percentile value is converted from Z score calculated with global mean and global SD

Overall inflammatory effect score, global mean and global SD were reported by Shivappa N et al. (2014).

Nutrient intake, global mean and SD are adjusted for energy by the density method

図6. NRF9.3とE-DII

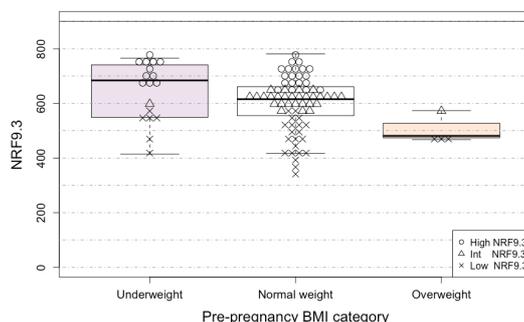


図7. 妊婦の体格別の食事の健康度レベル

### Gestational weight gain (kg/40 weeks)

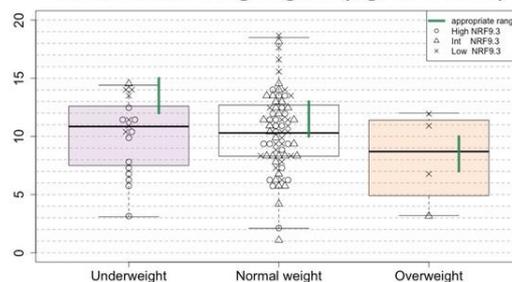


図8. 妊婦の体格別の妊娠中体重増加量と食事の健康度レベルの状況

表1. 食事の健康度レベルと妊娠中体重増加量(GWG)および在胎期間別出生体重(BWGA)との関連

|                      | Diet Quality                                |  |  | p for Trend <sup>a</sup> |          |
|----------------------|---|--|--|--------------------------|----------|
|                      | Low_Period<br>NRF9.3 Tertile T1<br>(n = 30) | Intermediate_Period<br>NRF9.3 Tertile T2<br>(n = 30) | High_Period<br>NRF9.3 Tertile T3<br>(n = 31) | Unadjusted               | Adjusted |
| GWG<br>(kg/40 weeks) | 11.4 ± 3.1                                  | 9.9 ± 3.8  | 9.3 ± 3.0                                    | 0.018                    | 0.009    |
| BWGA<br>Z-scores     | 0.03 ± 0.83                                 | 0.10 ± 1.04  | 0.02 ± 0.96                                  | 0.936                    | 0.851    |

<sup>a</sup> Adjusted for maternal age, pre-pregnancy BMI, educational attainment, and household income. GWG, gestational weight; BWGA, birth weight for gestational age.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 10件）

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Sato Noriko, Haruyama Rei, Miyasaka Naoyuki  | 4. 巻<br>13                |
| 2. 論文標題<br>Effective gestational weight gain advice to optimize infant birth weight in Japan based on quantile regression analysis   | 5. 発行年<br>2023年           |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>20954       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-023-48375-z   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Ueda Koki, Chin Shu Shien, Sato Noriko, Nishikawa Miyu, Yasuda Kaori, Miyasaka Naoyuki, Bera Betelehem Solomon, Chorro Laurent, Dona-Termine Reanna, Koba Wade R, Reynolds David, Steidl Ulrich G., Lauvau Gregoire, Grealley John M., Suzuki Masako | 4. 巻<br>-                 |
| 2. 論文標題<br>Prenatal vitamin D deficiency alters immune cell proportions of young adult offspring through alteration of long-term stem cell fates   | 5. 発行年<br>2023年           |
| 3. 雑誌名<br>bioRxiv  | 6. 最初と最後の頁<br>-           |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1101/2023.09.11.557255  | 査読の有無<br>無                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |
| 1. 著者名<br>Imai Chihiro, Takimoto Hidemi, Kurotani Kayo, Fudono Ayako, Tarui Iori, Aoyama Tomoko, Yago Satoshi, Okamitsu Motoko, Miyasaka Naoyuki, Sato Noriko  | 4. 巻<br>15                |
| 2. 論文標題<br>Diet Quality and Its Relationship with Weight Characteristics in Pregnant Japanese Women: A Single-Center Birth Cohort Study  | 5. 発行年<br>2023年           |
| 3. 雑誌名<br>Nutrients  | 6. 最初と最後の頁<br>1827 ~ 1840 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/nu15081827   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Imai Chihiro, Takimoto Hidemi, Fudono Ayako, Tarui Iori, Aoyama Tomoko, Yago Satoshi, Okamitsu Motoko, Sasaki Satoshi, Mizutani Shuki, Miyasaka Naoyuki, Sato Noriko   | 4. 巻<br>13                |
| 2. 論文標題<br>Application of the Nutrient-Rich Food Index 9.3 and the Dietary Inflammatory Index for Assessing Maternal Dietary Quality in Japan: A Single-Center Birth Cohort Study  | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Nutrients  | 6. 最初と最後の頁<br>2854 ~ 2854 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/nu13082854   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Sato Noriko, Fudono Ayako, Imai Chihiro, Takimoto Hidemi, Tarui Iori, Aoyama Tomoko, Yago Satoshi, Okamitsu Motoko, Mizutani Shuki, Miyasaka Naoyuki      | 4. 巻<br>19      |
| 2. 論文標題<br>Placenta mediates the effect of maternal hypertension polygenic score on offspring birth weight: a study of birth cohort with fetal growth velocity data | 5. 発行年<br>2021年 |
| 3. 雑誌名<br>BMC Medicine  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12916-021-02131-0  | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Fudono Ayako, Imai Chihiro, Takimoto Hidemi, Tarui Iori, Aoyama Tomoko, Yago Satoshi, Okamitsu Motoko, Muramatsu Masaaki, Sato Noriko, Miyasaka Naoyuki | 4. 巻<br>-         |
| 2. 論文標題<br>Trimester-specific associations between extracellular vesicle microRNAs and fetal growth   | 5. 発行年<br>2021年   |
| 3. 雑誌名<br>J Matern Fetal Neonatal Med.  | 6. 最初と最後の頁<br>1~7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/14767058.2021.2000598   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Katsuda T, Sato N, Mogushi K, Hase T, Muramatsu M.   | 4. 巻<br>18          |
| 2. 論文標題<br>Sub-GOFA: A tool for Sub-Gene Ontology function analysis in clonal mosaicism using semantic (logical) similarity. | 5. 発行年<br>2022年     |
| 3. 雑誌名<br>Bioinformatics   | 6. 最初と最後の頁<br>53-60 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Watabe Takahisa, Kanzaki Sho, Sato Noriko, Matsunaga Tatsuo, Muramatsu Masaaki, Ogawa Kaoru | 4. 巻<br>10          |
| 2. 論文標題<br>Single nucleotide polymorphisms in tinnitus patients exhibiting severe distress            | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>13023 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-020-69467-0  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Abudushataer Maidina, Sato Noriko, Mieno Makiko, Sawabe Motoji, Muramatsu Masaaki, Arai Tomio | 4. 巻<br>20        |
| 2. 論文標題<br>Association of CYP2A6 gene deletion with cancers in Japanese elderly: an autopsy study       | 5. 発行年<br>2020年   |
| 3. 雑誌名<br>BMC Cancer  | 6. 最初と最後の頁<br>186 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1186/s12885-020-6663-4   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Minn Aye Ko Ko, Sato Noriko, Mieno Makiko Naka, Arai Tomio, Muramatsu Masaaki  | 4. 巻<br>729                   |
| 2. 論文標題<br>Association study of long non-coding RNA HOTAIR rs920778 polymorphism with the risk of cancer in an elderly Japanese population | 5. 発行年<br>2020年               |
| 3. 雑誌名<br>Gene   | 6. 最初と最後の頁<br>144263 ~ 144263 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.gene.2019.144263   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Sato Noriko, Fudono Ayako, Imai Chihiro, Takimoto Hidemi, Tarui Iori, Aoyama Tomoko, Yago Satoshi, Okamitsu Motoko, Mizutani Shuki, Miyasaka Naoyuki | 4. 巻<br>3            |
| 2. 論文標題<br>Maternal hypertension-related genes affect the fetal growth via placenta  | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Research Square  | 6. 最初と最後の頁<br>431082 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.21203/rs.3.rs-431082/v1   | 査読の有無<br>無           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>佐藤憲子                             | 4. 巻<br>36            |
| 2. 論文標題<br>DOHaD分子疫学                       | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>遺伝子医学MOOK「エピゲノムで新たな解明が進む『先天性疾患』」 | 6. 最初と最後の頁<br>182-187 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし             | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Hirose Asuka, Terauchi Masakazu, Odai Tamami, Kato Kiyoko, Miyasaka Naoyuki   | 4. 巻<br>6         |
| 2. 論文標題<br>Depressive symptoms at postpartum are associated with those at the second trimester of pregnancy and the antioxidant activity immediately after delivery | 5. 発行年<br>2020年   |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology  | 6. 最初と最後の頁<br>1~7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/0167482X.2019.1709817   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Ye Changchang, Kobayashi Hiroaki, Katagiri Sayaka, Miyasaka Naoyuki, Takeuchi Yasuo, Kuraji Ryutaro, Izumi Yuichi  | 4. 巻<br>70            |
| 2. 論文標題<br>The relationship between the anti- <i>Porphyromonas gingivalis</i> immunoglobulin G subclass antibody and small for gestational age delivery: a longitudinal study in pregnant Japanese women | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>International Dental Journal   | 6. 最初と最後の頁<br>296~302 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/idj.12548  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ye Changchang, Katagiri Sayaka, Miyasaka Naoyuki, Kobayashi Hiroaki, Khemwong Thatawee, Nagasawa Toshiyuki, Izumi Yuichi  | 4. 巻<br>24              |
| 2. 論文標題<br>The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: a longitudinal study in Japanese pregnant women | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Oral Investigations  | 6. 最初と最後の頁<br>4261~4270 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00784-020-03287-4  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>佐藤憲子                          |
| 2. 発表標題<br>一病院施設周産期外来を起点としたDOHaD疫学研究例の報告 |
| 3. 学会等名<br>第26回DOHaD疫学セミナー（招待講演）         |
| 4. 発表年<br>2023年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>梅澤愛理子、佐藤憲子                            |
| 2. 発表標題<br>高栄養食品指数9.3(NRF9.3)を用いた食品評価の有用性についての検討 |
| 3. 学会等名<br>第47回日本女性栄養代謝学会学術集会                    |
| 4. 発表年<br>2023年                                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>鳥海旭世、佐藤憲子   |
| 2. 発表標題<br>Nutrient-rich food index 9.3(NRF9.3)を用いた妊婦の朝食の質の評価と改善策の検討 |
| 3. 学会等名<br>日本脂質栄養学会第32回大会  |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Noriko Sato   |
| 2. 発表標題<br>Application of Nutrient Profiling for Assessing Maternal Dietary Quality in Japan |
| 3. 学会等名<br>The 8th Asian Congress of Dietetics (招待講演) (国際学会)                                 |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>佐藤憲子                          |
| 2. 発表標題<br>胎児発育速度の推移 (トラジェクトリー)の個人差とその要因 |
| 3. 学会等名<br>第46回日本女性栄養・代謝学会学術集会 (招待講演)    |
| 4. 発表年<br>2022年                          |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Noriko Sato, Chihiro Imai, Hidemi Takimoto and Naoyuki Miyasaka  |
| 2. 発表標題<br>Maternal dietary quality assessed by Nutrient-Rich Food Index 9.3 and attitude towards dietary habits in a Japanese single-center birth cohort |
| 3. 学会等名<br>22nd IUNS-ICN International Congress of Nutrition in Tokyo (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>佐藤 憲子                   |
| 2. 発表標題<br>精密栄養学への挑戦               |
| 3. 学会等名<br>第20回臨床研究おしゃべりサロン (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2023年                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>今井 千裕、藤原 綾、瀧本 秀美、不殿 絢子、樽井 依織、青山 友子、矢郷 哲志、岡光 基子、宮坂 尚幸、佐藤 憲子              |
| 2. 発表標題<br>Nutrient-Rich Food Index および Dietary Inflammatory Index を用いた 妊婦の食事の質の解析 |
| 3. 学会等名<br>第75回日本栄養・食糧学会大会   |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>不殿絢子, 佐藤憲子, 宮坂尚幸                |
| 2. 発表標題<br>胎児・胎盤発育に関わる母体血中細胞外小胞miRNAの予備的研究 |
| 3. 学会等名<br>第45回日本女性栄養・代謝学会学術集会             |
| 4. 発表年<br>2021年                            |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>佐藤憲子, 春山怜, 宮坂尚幸                               |
| 2. 発表標題<br>日産婦周産期データベースを用いた分位点回帰分析による妊娠中体重増加の出生体重への効果の解明 |
| 3. 学会等名<br>第10回日本DOHaD学会学術集会                             |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>佐藤憲子  |
| 2. 発表標題<br>妊娠中体重増加量が出生体重に与える効果量 および食事の質との関係の解析           |
| 3. 学会等名<br>第 43 回日本臨床栄養学会総会 第 42 回日本臨床栄養協会総会 第 19 回大連合大会 |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Noriko Sato  |
| 2. 発表標題<br>Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) -what conveys the past in utero experience? |
| 3. 学会等名<br>第43回日本分子生物学会   |
| 4. 発表年<br>2020年   |

〔図書〕 計3件

|                                      |                 |
|--------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>宮坂尚幸(分担共著)、佐藤憲子(分担共著)、他64名 | 4. 発行年<br>2023年 |
| 2. 出版社<br>金原出版                       | 5. 総ページ数<br>316 |
| 3. 書名<br>DOHaD 先制医療への展開              |                 |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>副島 英伸, 秦健一郎編                    | 4. 発行年<br>2021年 |
| 2. 出版社<br>メディカル ドゥ                        | 5. 総ページ数<br>224 |
| 3. 書名<br>遺伝子医学MOOK「エピゲノムで新たな解明が進む『先天性疾患』」 |                 |

|                    |                 |
|--------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>日本食品免疫学会 | 4. 発行年<br>2021年 |
| 2. 出版社<br>朝倉書店     | 5. 総ページ数<br>492 |
| 3. 書名<br>食品免疫学事典   |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

|   |
|---|
| <p>「妊婦の遺伝的高血圧リスクは胎盤への影響を介して児の出生体重を低下させる」【佐藤憲子 准教授】<br/> <a href="https://www.tmd.ac.jp/files/topics/56283_ext_04_7.pdf">https://www.tmd.ac.jp/files/topics/56283_ext_04_7.pdf</a><br/> <a href="https://www.tmd.ac.jp/press-release/20211105-1/">https://www.tmd.ac.jp/press-release/20211105-1/</a></p> <p>The placenta<br/> <a href="https://www.eurekalert.org/news-releases/936785">https://www.eurekalert.org/news-releases/936785</a><br/> The Medical News<br/> <a href="https://www.news-medical.net/news/20211206/New-therapeutic-targets-for-the-treatment-and-prevention-of-hypertension-cardiovascular-diseases.aspx">https://www.news-medical.net/news/20211206/New-therapeutic-targets-for-the-treatment-and-prevention-of-hypertension-cardiovascular-diseases.aspx</a></p> <p>「適切な妊娠中体重管理のための大規模周産期データを用いたシミュレーションによる解析」(日本女子大学、独立行政法人 国立国際医療研究センター、東京医科歯科大学プレスリリース)<br/> <a href="https://www.jwu.ac.jp/unv/news/2023/dfjt18000001aev-att/20231221_news.pdf">https://www.jwu.ac.jp/unv/news/2023/dfjt18000001aev-att/20231221_news.pdf</a></p> |
|---|

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                         | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)  | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 宮坂 尚幸<br><br>(MIYASAKA Naoyuki)<br><br>(70313252) | 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>(12602) |    |

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                             |                      |  |  |
|---------|-------------------------------------|----------------------|--|--|
| 米国      | Albert Einstein College of Medicine | Texas A&M University |  |  |