

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：23302

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390167

研究課題名(和文) 双生児家系世代間長期縦断データによる成人期以降発症疾患のライフコース遺伝疫学研究

研究課題名(英文) Life-course genetic epidemiological research of adult disease using intergenerational longitudinal twin family data

研究代表者

大木 秀一 (OOKI, Syuichi)

石川県立看護大学・看護学部・教授

研究者番号：00303404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 10,400,000円

研究成果の概要(和文)：周産期から成人期に至る2種類の双生児家系世代間長期縦断データベースを構築し、Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) 仮説の検証を試みた。さらに、胎内環境の影響について、生殖補助医療に重点をおき検討を行った。双生児では短期的には必ずしも単胎児と同様にDOHaD仮説が成立しないが、中長期的には単胎児と同様にDOHaD仮説が成立することが示唆された。これが双生児固有の適応現象なのかは今後の検討課題である。

研究成果の概要(英文)：Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) hypothesis was verified using two intergenerational longitudinal twin family databases from perinatal to adult period. The influence of assisted reproductive technology was intensively analyzed as candidate environmental marker of perinatal and early life period. It was suggested that DOHaD hypothesis is not necessarily applicable in the same manner as singletons in twins in early childhood. But, DOHaD hypothesis was applicable in twins in the long term. The reason was unclear whether this was adoption mechanism specific to twins.

研究分野：医歯薬学 社会医学

キーワード：双生児 胎内環境仮説 ライフコース遺伝疫学 世代間伝達 生態学的モデル レコードリンケージ
生殖補助医療 先天異常

1. 研究開始当初の背景

成人期発症疾患のリスクは、必ずしも成人期の要因に限定されていない。ライフコースの中でリスク相互の関係を疫学的に解き明かし、検証する試みが80年代から始まり、ライフコース疫学という概念で体系的に整理され始めた。その背景には、成人期の個人レベルでのリスク因子へのアプローチを重視する近年の疫学研究に対する反省と、Fetal Origin of Adult Disease 仮説(成人病胎内起源仮説)、その拡張概念である Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) 仮説という人生初期のリスク因子への関心、健康格差の社会的決定要因を解明する社会疫学など、関連領域での研究成果の蓄積がある。近年、世代間研究、同胞研究、双生児研究など Family-based 研究のライフコース疫学で果たす役割が再評価されている。

一方、国内の研究では、遺伝的要因と社会文化的環境要因が個別に論じられやすい点、家系研究を中心とした総体的な遺伝的要因の視点が疫学研究から抜けている点、リスク因子相互の関係が世代間伝達を含め人生の流れ(ライフコース)の中で検討されていない点に疑問を感じた。

双生児研究の結果を一般化することの制限は度々指摘されてきた。しかし、結果の一般化よりも、厳しい胎内環境条件における遺伝的要因の修飾と発現機構、胎内での適応メカニズムの解明、遺伝的要因と母胎環境要因が自然状態で理想的に統制された対象から得られた分析結果としてのメリットがある。多胎妊娠は単胎妊娠に比較して早産、低出生体重であるため、胎児は低栄養状態にある。しかし、同一の妊娠週数や出生体重では単胎児よりもむしろ予後良好であり、子宮内頭囲発達(神経発達)の遅れが小さい。理由として細胞レベル・個体レベルでの胎内適応メカニズムが想定されるが、これを理論化・実証した研究はない。

現在、国内のコホートで実施されている遺伝環境相互作用の研究は、大半が個々の疾患感受性遺伝子と表現型の相関である。そのため、交絡因子の影響が強過ぎて、両者の関連を高い相対危険で検出し難い。複数の感受性遺伝子の影響を同時に分析するには、統計的検出力を上げるために膨大な対象数が必要となる。また、集団レベルでの遺伝的要因の総合的な寄与を示す遺伝率の算出、遺伝率の縦断的变化を推定することは不可能である。以上の難点を克服するために、今回の研究に向けて予め双生児家系ライフコース遺伝疫学アプローチの理論的・概念的なフレームワークを整理した。今回、大規模双生児家系データ、長期縦断データ、精度の高い膨大な情報、を備えたデータベースと新規の大規模コホートを用いて、研究目的を達成することに着想した。

平成21年度より継続している成人病胎内

起源仮説と世代間伝達の双生児研究の延長として、今回2つの大規模双生児家系縦断データを組合せた仮想的世代間コホートを構築する。総合的なライフコース遺伝疫学研究の取り組みは、これまで国内に類似の研究はなく、両親の生物社会心理的要因と胎内環境に応じた適応メカニズムの解明とライフコースにおける影響という新たな医学パラダイムの端緒となる。

2. 研究の目的

2つの大規模双生児家系縦断コホートデータベースを組合せ、仮想的世代間コホートを構築し、両親世代・胎児期から小児期、胎児期から小児期・成人初期の要因が成人期以降に発症する疾病に与えるリスクを Family-based ライフコース遺伝疫学的アプローチにより検証することが目的である。

成人期疾患発症リスクを人生の流れに沿い、マクロ(地域・社会)、ミクロ(家族・個人・遺伝)の両面から包括的、系統的に整理し、リスクの世代間伝達、連鎖・蓄積、臨界期・感受期、修飾・変更因子の検証を行う。現世代でのリスクは遺伝的要因のみでなく、社会文化的要因も次世代へ伝達されることを実証し、成人期疾患発症の予防に向けた新たな公衆衛生学的な提言に結びつける。

3. 研究の方法

両親世代の生物社会心理的要因が、胎内環境を通じて児の小児期、成人期以降の疾患発症にどのような影響をもたらすかの検証には、仮想的双生児家系世代間長期縦断データベースを用いる。

出生時から小児期・成人期・高齢期というライフコースを通しての生活習慣病等の成人期以降発症疾患に対する遺伝的要因と環境要因の関与は構造方程式モデリングなど最新の遺伝疫学的手法を用いて解明する。

(1) 大規模双生児家系長期縦断データベースの更新(第1コホート)

20年来、構築・維持し続けている東京大学教育学部附属中等教育学校双生児データベースのデータを追加・更新していく。社会心理的要因に関する項目を中心に精選するとともに健康関連データのレコードリンクを充実させていく。

(2) 親子世代間データベースの構築と更新(第2コホート)

郵送法質問紙調査により全国に存在する多胎育児サークルの協力を得て入手した、両親及び双生児を含む児のデータベースを構築し、更新していく。全国の多胎育児サークルへ向けて説明会や講演会を実施したり、結果をフィードバックすることで、今後の研究活動のための信頼関係をより深いものにしていく。

(3) 遺伝・環境縦断解析の分析と解析モデルの構築

構造方程式モデリングによる世代間伝達モデルなど確立されたモデルを中心に世代間伝達モデルを汎用する。また、成人病胎内起源仮説・DOHaD 仮説の検証と遺伝・環境縦断解析モデルの構築を当該分野の専門家の意見を取り入れて分析を進めていく。両親世代から小児期の影響、周産期から成人早期の複数時点でのリスク因子の成人中期以降の影響を検証する。

(4) 生殖補助医療 (ART) のもたらす中長期的影響の解析

双生児コホートをもとに生殖補助医療という胎内環境が小児期の成長・発達に及ぼす影響を検討する。生殖補助医療の頻度のバックグラウンドデータとして、日本産科婦人科学会が公表している生殖補助医療統計及び生殖補助医療後の先天異常症例報告をもとに、新たなデータベースを構築し、更新していく。

4. 研究成果

(1) 2つの大規模双生児データベースの更新と構築を行った。

第1コホートとして、1948年以降双生児入学者枠を設けている大学附属学校の大規模双生児家系長期縦断データベースの更新を行った。社会心理的要因に関する項目を中心に精選し、追加項目の入力と最新年度の入力によりデータベースを更新した。分断されているデータベースを、一つにまとめ上げ、ライフコースを通じての分析が可能となるような、最適なレコードリンケージとデータクリーニングの方法を検討・実施した。1937年から2001年出生の1800組よりなる大規模双生児家系長期縦断データベースとなった。その内訳は男子1689人、女子1911人。一卵性(男男539組、女女655組)、二卵性(男男141組、女女121組、異性181組)、卵性判定不明163組であった。ライフコースを通じての分析が可能となるよう、追跡データの項目確認を行った。

第2コホートとして、親子世代間データベースの構築を行った。郵送法質問紙調査により全国に存在する多胎育児サークルから入手した、1958年から2011年出生の956組である。「乳幼児群(0歳~6歳の未就学者)」「小学生~高校生群(6歳~18歳の就学者)」「高校卒業以上群(18歳以上)」の3グループに分けて分析を行った。内訳は、乳幼児群468組(49.0%)、小学生~高校生群325組(34.0%)、高校卒業以上群158組(16.5%)、年齢不明5組(0.5%)であった。不妊治療による妊娠は児の出生年により大きく違い、乳幼児群では約半数が不妊治療であり、その68%が生殖補助医療であった。全国の多胎育児サークルとの繋がりは今後研究を進めていく上で重要であるため、質問紙調査の結果説明会や多胎

育児講演会を各地で行い、多胎育児サークルとの協働・連携を深めた。

(2) 仮想的世代間コホートの構築に向けての分析を行った。基本モデルは図1に示す通りである。分析は、出生体重、栄養方法(母乳栄養・人工栄養の別とその期間)と18歳時BMIの関係などを中心に行った。出生体重群別の18歳時肥満出現割合を見ると、男子では2000-2500gを最低とするJカーブを描いたが、女子ではこのような傾向を認めなかった。出生後の期間別体重増加量と18歳時BMIの相関は、生後1年間の体重増加が最も強い相関を示した。体重増加量を詳細に検討すると体重増加量上位25%ile群は下位75%ile群と比較して、生後1,3,6,11,15歳のいずれでも有意にBMI値が大きかった。人工栄養群は母乳栄養群と比較して1,3,6,11歳のいずれにおいても有意なBMI高値を示したが、11歳で差が縮まった。同性双生児について卵性別に生後1年間体重増加量と18歳時BMIの相関係数行列を求めると、体重増加量と18歳時BMIには前述のように一定の相関が確認できること、体重増加量及び18歳時BMIそのものに遺伝的影響が示唆されること(一卵性>二卵性)、体重増加量と18歳時BMIのクロス相関に一定の傾向が見られないため、この間のメカニズムが必ずしも遺伝的なものではないことが示唆された。

解析結果をもとに、成人期以降発症疾患の世代間伝達・ライフコース疫学モデルの試案を作成した(図2)。

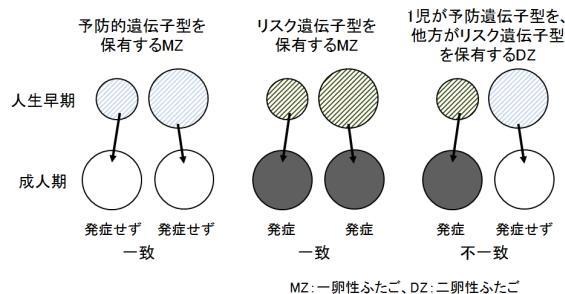


図1 ふたごペアの分析: 遺伝的影響の推定

(出典: 大木秀一: 日本衛生学雑誌, 66(1):31-38, 2011)

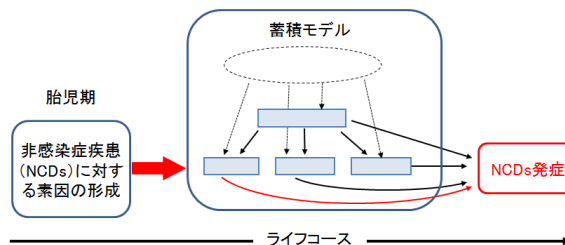


図2 胎児期のリスク因子を念頭に入れたライフコースにおける因果モデルの例

例えば、胎内低栄養などにより疾患素因が胎児期に形成されると考える。その後、様々なリスク因子が蓄積してNCDs発症に至る。赤線だけで疾患発症を説明するのが狭義の臨界期モデルである。□はリスク因子、○は介在・修飾因子である。

Kuh D, et al. J Epidemiol Community Health, 57:778-783, 2003を参考に作成

(3) 生殖補助医療のもたらす中長期的影響について検討を行った。多胎児では生殖補助医療時の発生頻度が高いことを考慮して、生殖補助医療に伴う先天異常発生状況のデータベース(公表されている既存データの二次利用)を更新し、活用した(2004年~2012年出生)。先天異常データは3195児で3780疾患であった。内訳は、単胎2788児、多胎407児であった。分析の結果、多胎児における先天異常の発生頻度が妊娠あたりで単胎児の2倍程度であること、発端者一致率が10%程度であることが明らかになった。その結果、胎内環境の1つとしての生殖補助医療の長期影響に関しても検討する必要があることが示唆された。また、生殖補助医療における単一胚移植の推進にもかかわらず、近年の多胎出生は鈍化傾向を示すことが明らかになり、短期・中長期予後を含めて引き続きモニタリングをする必要性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 6件)

大木秀一. ライフコース疫学・実験医学, 33(7)増刊:1190-1195, 2015, 査読無

Syuichi Ooki. An Overview of Human Handedness in Twins. *Frontiers in Psychology*, 5:10, 2014, 査読有
DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00010

Syuichi Ooki. Maternal Age and Birth Defects after the Use of Assisted Reproductive Technology in Japan, 2004-2010. *International Journal of Women's Health*, 2013;5, 65-77, 2013, 査読有, DOI: 10.2147/IJWH.S32296

Syuichi Ooki. Congenital Hypothyroidism after Assisted Reproductive Technology in Japan: Comparison between Multiples and Singletons, 2005 - 2009. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2013(1):5, 2013, 査読有
DOI: 10.1186/1687-9856-2013-5

Syuichi Ooki. Twin Database of the Secondary School Attached to the Faculty of Education of the University of Tokyo: Lifecourse Database of Twins. *Twin Research and Human Genetics*, 16(1): 226-230, 2013, 査読有
DOI: 10.1017/thg.2012.102

Syuichi Ooki. Estimation of the contribution of ART and non-ART fertility treatments to multiple births during the last thirty years in Japan:

1977-2011. 17th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI), 459:85-88, 2012, 査読無

[学会発表](計 8件)

Syuichi Ooki. Maternal Age and Birth Defects after the Use of Assisted Reproductive Technology in Japan. The 21st COGI Innovation in Reproductive Medicine, 2015年5月14-16日、フランクフルト(ドイツ)

大木秀一. 妊婦の方法別にみた多胎出生の動向(1977-2012年)および単一胚移植の効果. 第73回日本公衆衛生学会、2014年11月5-7日、宇都宮東武ホテルグランデ(栃木県宇都宮市)

Syuichi Ooki. The Effect of Development and Nutrition in Early Life on Later Body Mass Index: A Twin Study. The 2nd International Conference on Nutrition and Growth (N&G), 2014年1月30日-2月1日、バルセロナ(スペイン)

大木秀一. 自然妊娠と不妊治療別に見た多胎出生の過去30年間(1977-2011年)の動向および単一胚移植の効果. 第78回日本民族衛生学会、2013年11月15-16日、佐賀大学(佐賀県佐賀市)

Syuichi Ooki. Birth Defects after Assisted Reproductive Technology in Japan: Comparison between Multiples and Singletons, 2004-2010. The World Congress on BUILDING CONSENSUS OUT OF CONTROVERSIES IN GYNECOLOGY, INFERTILITY AND PERINATOLOGY (BCGIP-cogi), 2013年5月30日-6月2日、イスタンブール(トルコ)

大木秀一. 生殖補助医療が先天異常に与える影響 - 既存全国データ(2004年-2010年)による単胎児と多胎児の比較 -. 第23回日本疫学会学術総会、2013年1月24-26日、大阪大学コンベンションセンター(大阪府吹田市)

Syuichi Ooki. ESTIMATION OF THE CONTRIBUTION OF ART AND NON-ART FERTILITY TREATMENTS TO MULTIPLE BIRTHS DURING THE LAST THIRTY YEARS IN JAPAN: 1977-2011. 17th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility (COGI), 2012年11月8-11日、リスボン(ポルトガル)

大木秀一. 多胎児家庭の育児に関する全国実態調査 - 児の出生年度と年齢に

よる影響 - . 第 71 回日本公衆衛生学会、
2012 年 10 月 24-26 日、山口市市民会館(山
口県山口市)

〔図書〕(計 1 件)

Syuichi Ooki. Nova Science Publishers,
Chapter 1. Nationwide Study of Assisted
Reproductive Technology and Multiple
Births with Accompanied Birth Defects.
(In: Ignatz Sanger(ed) Advances in
Reproductive Technology Research),
2013, 1-70

6 . 研究組織

(1)研究代表者

大木 秀一 (OOKI Syuichi)
石川県立看護大学・看護学部・教授
研究者番号 : 00303404

(2)連携研究者

彦 聖美 (HIKO Kiyomi)
石川県立看護大学・看護学部・准教授
研究者番号 : 80531912