

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25870726

研究課題名(和文)成人病胎児期発症説からみた低出生体重児増加と若年女性の健康力に関する検討

研究課題名(英文) Increased number of LBWI is associated with healthiness in young Japanese women as seen from the theory of DOHaD

研究代表者

鈴木 光幸 (Suzuki, Mitsuyoshi)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：90449059

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)：近年「成人病胎児期発症説」によって妊娠前女性の栄養管理が重要視されている。本研究では、妊娠前女性を対象として、生殖予備能評価として注目されている抗ミュラー管ホルモン(AMH)を測定し、それと体格および血液栄養解析検査を行い、AMH低下者が置かれているライフスタイルの現状を検討した。本研究において日本人生殖可能女性において血清ビタミンDが低値であると血清AMHも低値であり、30歳未満では血清AMHと体脂肪率に正の相関が認められた。すなわち、やせ体型やビタミンD不足は卵巣予備能低下の一因となる可能性が示唆され、妊娠前女性の適切な栄養摂取や適正体脂肪が卵巣予備能の維持に重要であることが考えられた。

研究成果の概要(英文)：In Japan, unlike the general world trend, the underweight population among women of childbearing age has been increasing; this has become one of the factors leading to the higher rate of newborns with low birth weight. The aim of the present study was to investigate the relationship between serum AMH levels and 25-hydroxyvitamin D (25OH-D) in healthy Japanese women between the ages of 21 and 39 years based on measurements of nutritional status and physical constitution. The present study suggested that pre-pregnancy nutritional status and physique may affect ovarian reserve. Nutritional support that considers the nutritional status and physique of women of childbearing age is thought to be necessary. An investigation concerning serum 25OH-D levels and a reference intake for vitamin D with consideration for pregnancy potential is a future research challenge.

研究分野：栄養学

キーワード：ビタミンD 抗ミュラー管ホルモン 卵巣予備能

1. 研究開始当初の背景

わが国では思春期の早発化や未婚化・晩婚化の影響により高齢出産が増加し少子化に拍車がかかると同時に、出生体重はこの10数年間次第に減少している。厚生労働省の乳幼児身体発育調査によると、出生体重は10年前(2000年)より男児で61g、女児で45g、また30年前(1980年代)より男女ともに250g程度減少している。近年、第三の成人病発生機序としての成人病胎児期発症(起源)説が世界的なコンセンサスとなりつつある。劣悪な胎内環境により遺伝子発現制御機構が変化し、出生後、その素因に生活習慣が負荷されることで成人病が発症するという説である。胎児期の母体の低栄養や胎盤機能低下により胎児が低栄養となり子宮内発育不全となる。その結果、胎児は最も重要な臓器である脳に栄養を配分するため、他の臓器では成長障害が生じる。脾臓では細胞の低形成を引き起こし、腎臓ではアポトーシスカスケードが活性化し糸球体数ネフロン数は減少する。また、視床下部ニューロンの発達異常をもたらし、その結果レプチン抵抗性を示す。胎児はストレスに適応するため11 HSD2型を抑制し、グルココルチコイド活性が亢進しやすい体質となる。これらの状態が胎児生存のためにインスリン分泌不全や抵抗性、レプチン抵抗性、腎機能障害という fetal programming を引き起こす。この機序は出生後も継続し、出生後に過栄養となった場合に成人病が発症しやすい状態となる。これまでの多くの疫学的調査が出生体重と成人病の関連についてなされ、出生体重の低下と疾患発症には強い関連性があることが明らかになった(表1)。

表1 出生体重と関連して発症する疾患

(1) 低出生体重との関連が明確な疾患
高血圧症、冠動脈疾患、2型糖尿病
脳梗塞、脂質代謝異常、血液凝固能の亢進
神経発達異常
(2) 低出生体重との関連が想定されている疾患
慢性閉塞性肺疾患、うつ病、統合失調症
行動異常、結婚(未婚)、左利き
子宮・卵巣重量、思春期早発症
乳癌、前立腺癌

母体からみた出生体重の低下要因としては、妊娠前の母親の低栄養、妊娠中の母親の低栄養および体重増加が少ない場合、喫煙などへの暴露、妊娠高血圧症や自己免疫疾患などによる胎盤機能不全がある。特に、若い女性の「やせ」願望は強く、BMIが18.5未満の「やせ」の割合は、20代女性で1984年は12.4%、2001年には20.0%、最近では25%を超える地域も出てきている。これは出生体重の低下傾向と一致する現象でもある。

これまで妊娠適齢期の女性の健康および栄養状態に焦点を絞った研究調査は少なく、世界に逆行するわが国の現状を明らかにするために本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

妊娠適齢期の女性を対象として、「若年女性の健康力」を調査し、低出生体重児増加の背景にある栄養学的問題およびライフスタイルの現状を明らかにすることを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

(研究1) 妊娠中期の栄養状態と母体体格・出生体重に関する検討

2013年2月~2014年4月まで、研究協力施設で正期産にて出産した96例を対象に、妊娠前の体格と出生体重、妊娠中期の栄養状態、母体体重増加量、至適体重増加状況との関連を検討した。なお、栄養調査は簡易型自記式食事歴法質問票(BDHQ)を用いた。BDHQでは蛋白、糖質、脂質のほか微量元素、ビタミン類、脂肪酸別摂取量の算出が可能である。妊娠全期間の体重増加状況は、厚生労働省の基準を用いて妊娠前の体格別に「過小」、「適正」、「過剰」の3群に分けた(表2)。

表2. 妊娠前の体格別 推奨体重増加量

体格区分 (BMI)	推奨体重増加量	1週間あたりの推奨体重増加量 ²
低体重(やせ): 18.5未満	9~12kg	0.3~0.5kg/週
ふつう: 18.5以上 25.0未満	7~12kg	0.3~0.5kg/週
肥満: 25以上	個別対応 ¹	個別対応

1 BMIが25.0をやや超える場合にはおおよそ5kgを目安とし、著しく超える場合には、他のリスク因子を考慮しながら、臨床的な状況を踏まえ、個別に対応していく

2 妊娠中期から末期(妊娠16週以降)

3 BDHQでは蛋白、糖質、脂質のほか微量元素、ビタミン類、脂肪酸別摂取量の算出が可能である(Br J Nutr 2008;99:639-48)。

(研究2) BDHQと食事写真分析からみた現代若年女性の体格と栄養摂取状況についての検討

若年女性の「やせ」願望は強く、美意識を背景とした総摂取カロリーの低下がその一因として指摘されている。都市部(東京都)における未婚就業者(妊娠適齢期)女性に対し体格と栄養摂取状況の関連性について検討した。

女性92人(平均29.5歳[range:20-39])を対象とし、体重、体脂肪率(BIA法)の計測と栄養調査を行った。栄養調査は簡易型自記式食事歴法質問票(BDHQ)および食事写真分

析(3日分の食事と補食の写真から(1)エネルギー摂取量、(2)食品摂取バランス、(3)糖質、(4)タンパク質、(5)脂質、(6)発酵食品、(7)彩り、を分析)を用いた。

(研究3) ビタミンDが性ホルモン・抗ミューラー管ホルモン(AMH)に与える影響に関する調査

研究同意の得られたBMIが25未満の日本人女性(20-39歳、平均年齢 29.2 ± 4 歳)108名を対象とした。血清AMH 2.2ng/ml 未満を低値とし、年齢、体格、血清250H-Dおよび食事からのビタミンD摂取量との関連を検討した。ビタミンD摂取量は簡易型食事歴法質問票(BDHQ)を利用して、粗値から密度法によりエネルギー量(1000kcal)で調整した値を用いた。血清250H-D値はHolicの分類を用いて250HD不足/欠乏群($<30\text{ng/mL}$)、充足群 30ng/mL ($\geq 30\text{ng/mL}$)と定義し検討した。

1 体格の評価は、BMIおよび体組成: Bioelectrical Impedance Analysis(BIA: 生体インピーダンス法)にて内臓脂肪量、筋肉量を測定した。

2 AMHとは性ホルモンの一種で月経周期の影響を受けず、不妊治療において卵巣刺激をした場合の発育卵胞数とAMH値とに相関がみられることから、卵巣予備能力の指標とされる。本研究では 2.2ng/mL 未満を低値とした。

3 血清250H-D値はHolicの分類を用いて250HD不足/欠乏群($<30\text{ng/mL}$)、充足群 30ng/mL ($\geq 30\text{ng/mL}$)と定義し検討した。

(研究4) ビタミンDサプリメント摂取が不妊治療患者の250HDレベルと妊娠率に及ぼす影響について

研究3の結果から、血清AMH値の低下はビタミンD不足/欠乏状態と関連することが明らかとなった。過去の報告ではビタミンD摂取によりAMH上昇(J Clin Endocrinol Metab 2012;97:2450)、ビタミンD濃度が高いと(30ng/ml 以上)体外受精の妊娠率がよい(Hum Reprod 2012;27:3321)、ビタミンD不足(20ng/ml 以下)で着床障害の可能性が生じる(Fertil Steril 2014;101:447)、ビタミンD欠乏で不育症のリスク上昇(Hum Reprod 2014;29:208)など、ビタミンDが妊ように性に関連する報告が散見される。

本研究では、不妊治療患者のビタミンD欠乏率を明らかにするとともに、ビタミンDサプリメント摂取が不妊治療患者の血清250HDレベルと妊娠率に及ぼす影響について検討した。

<方法> 同意が得られた患者にビタミンD3を配布し、4ヶ月経口摂取した(1000IU/日)。

<対象> 研究施設を受診しクロミフェン周期において治療した患者16名(ビタミンD介入群) 同時期に2回連続採血可能だったコントロール9名(非介入A群) 前年度同時期に当院を受診の初診患者216名(非

介入B群)とした。ビタミンD3サプリメント介入試験参加条件として、250HD低値($<20\text{ng/mL}$)の患者で、年齢30~35歳ではAMH 0.5ng/mL 以上 2.5ng/mL 以下、36歳以上はAMH 0.5ng/mL 以上 2.0ng/mL 以下である患者を対象とした。血中25ビタミンD(250H-D)とAMHの変化、妊娠率を介入・非介入群で検討を行った。

4. 研究成果

(研究1) 妊娠前の体格別に妊娠中期のエネルギー摂取量、出生体重・低出生体重児の割合を検討した結果、3群間に有意な差はみられなかった(表3)。

表3. 妊娠前の体格別における栄養素摂取量

	BMI			p値
	18.5未満 (n=15)	18.5以上25未満 (n=77)	25以上 (n=4)	
エネルギー摂取量 (kcal/日)	1645.4 ± 489.2	1560.5 ± 368.9	1403.1 ± 351.8	N.S.
たんぱく質 (g/日/1000kcal)	38.2 ± 8.1	38.3 ± 5.4	34.9 ± 3.4	N.S.
脂質 (g/日/1000kcal)	32.0 ± 4.7	31.3 ± 5.2	29.6 ± 5.6	N.S.
炭水化物 (g/日/1000kcal)	138.3 ± 15.9	139.4 ± 13.6	147.0 ± 16.7	N.S.

妊娠全期間の体重増加が「適正」であった者の割合は、やせ群(BMI <18.5)53.3%、標準群(BMI $18.5 \sim 24.9$)59.7%、肥満群(BMI 25)25.0%であり、やせ群・標準群に比較して、肥満群で有意に低値を示した($p < 0.05$)。出生体重は、妊娠中期の体重増加量($r=0.39$, $p < 0.001$)と有意な正の相関を示した。妊娠中期の体重増加量は、妊娠全期間の体重増加量($r=0.89$, $p < 0.001$)と有意な正の相関を示した。

今回の検討において、妊娠中期と妊娠全期間の体重増加との間に関連が認められ、妊娠中期までの栄養指導が重要であると考えられた。特に肥満群では妊娠中期までの栄養介入によって良好な体重コントロールができる可能性が示唆された。今後、妊娠中期までの至適体重増加基準と実践的な個別栄養教育の検討が必要であると考えられた。

(研究2) BMI $20.1 \pm 2.7\text{kg/m}^2$ (range:15.9-35.9)、体脂肪率 $25.5 \pm 5.9\%$ (range:12.4-46.2)であった。肥満(BMI 25.0)は4.1%、やせは(BMI <18.5)23.4%であり、本集団ではやせの割合が高かった。BDHQによるエネルギー摂取量は $1507.6 \pm 430.5\text{kcal/日}$ [range:665.6-3196.3]で、その充足率は $76.1 \pm 1.7\%$ [range:33.8-160.8]であった。BMIなど各体格指標とエネルギー摂取量との間には関連性は認めなかった(表4)。また、肥満者では過小申告の可能性も示唆された。

表4. エネルギー摂取量と体格指標との相関

	r	p 値
BMI	0.052	0.603
体脂肪率	0.107	0.287
脂肪量	0.132	0.188
除脂肪量	0.102	0.309
下肢筋肉指標	-0.144	0.154

食事写真分析では、6項目(バランス、エネルギー、糖質、たんぱく質、発酵食品、彩りについて栄養士が解析し、基礎代謝量を元に必要エネルギー量を計算、その充足率を確認し、個別に解析レポートを作成した。本集団では、タンパク質、脂質、糖質の摂取不足がみられ、「食事の彩りが乏しい」、「海藻・発酵食品がない」、「外食が多い」などの特徴がみられた。

本集団ではBMIに関係なくエネルギー摂取量と摂取食品の偏りが認められ、食や栄養へのリテラシーの低さが示唆された。次世代の生活習慣病予防の観点からも食生活改善が必要と考えられた。

(研究3)

血清25OH-D値は25.6±8.4ng/mL、血清AMH値は4.9±2.4ng/mLであった。25OH-D不十分/欠乏者の割合は70.4%(76/108)、血清AMH低値者の割合は15.7%(17/108)であった(表5)。

表5. 年齢別の対象者プロフィール

	Total	<30歳(n=57)	≥30歳(n=51)	p 値
年齢 (years)	29.2±4.2	26.1±2.4	32.7±2.7	<0.01
体重 (kg)	50.5±5.5	50.9±5.1	50.1±5.9	N.S.
BMI (kg/m ²)	19.9±1.9	19.9±1.8	19.9±1.9	N.S.
Underweight (<18.5)	23 (21.3)	12 (21.1)	11 (21.6)	} N.S.
Normal (18.5-24.9)	85 (78.7)	45 (78.9)	40 (78.4)	
体脂肪率 (%)	25.2±4.2	25.3±3.7	25.0±4.8	N.S.
Biological parameters				
25OH-D (ng/mL)	25.6±8.4	25.7±8.5	25.6±8.4	NS
25OH-D status, n (%)				
不足/欠乏群	76 (70.4)	39 (68.4)	37 (72.5)	} N.S.
充足群	32 (29.6)	18 (31.6)	14 (27.5)	
AMH (ng/mL)	4.9±2.4	5.4±2.4	4.3±2.3	<0.01
AMH status, n (%)				
Low (<2.2)	17 (15.7)	5 (8.8)	12 (23.5)	} <0.05
Normal (≥2.2)	91 (84.3)	52 (91.2)	39 (47.2)	

ビタミンD摂取量は、25OH-D不足/欠乏群6.3±4.8μg/1000kcal、25OH-D充足群8.2±4.0μg/1000kcalであった。25OH-D不足/欠乏群では充足群に比較して、ビタミンD摂

取量が低く(p<0.01)、血清AMH低値者の割合が高かった(p<0.01)。

二項ロジスティック回帰分析において、血清25OH-D値(<30ng/mL)(オッズ比8.270、95%信頼区間=1.033-69.199、p<0.05)および年齢(≥30歳)(オッズ比0.312、95%信頼区間=0.099-0.985、p<0.05)は、血清AMH値(<2.2ng/ml)の有意な独立関連因子であることが示されたが、体格(BMI、体脂肪率)との関連は認められなかった。

本研究において、食事からのビタミンD摂取量が日本人の摂取目安量(5.5μg/日)に達しているのにも関わらず、血清25OH-D値の低値者が多く認められた。また、本集団では血清AMH値の低下はビタミンD不足/欠乏状態と関連することが明らかとなった。

(研究4)

血中25ビタミンD(25OH-D)とAMHの変化を図1,2に示す。不妊治療患者の9割にビタミンD欠乏が認められたが、ビタミンD3の経口摂取(1000IU/日)により、血中25OH-Dは2か月後に有意に上昇した(p<0.01)。

図1. ビタミンD欠乏者の割合(介入・非介入群)

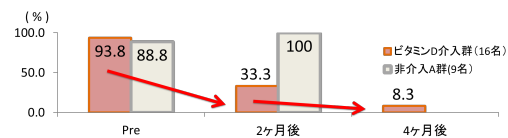
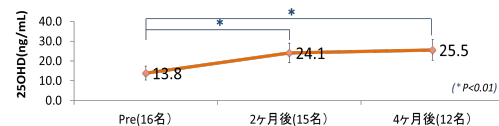
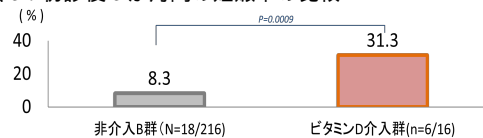


図2. ビタミンD介入期間の血中25OH-Dの推移(介入群)



ビタミンD介入群(初診後)の妊娠率は、前年度初診群に比較して高い傾向が認められた(図3)。

図3. 初診後3か月間の妊娠率の比較



以上より栄養学的観点からビタミンDサプリメント摂取が、妊よう性に寄与する可能性が示唆された。今後、妊娠可能年齢女性の妊孕性を維持する観点から適切なビタミンD摂取量などの栄養学的な検討を行っていく必要があると考えられた。

<引用>

厚生労働省データベースシステム
<http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/index.html>
 Murakami k, et al. Br J Nutr 2008; 99: 639-48

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)

順天堂大学・医学部・大学院生
研究者番号：40749553

〔雑誌論文〕(計1件)

Honda Y, Suzuki M, et al. Decreased Serum Anti-Müllerian Hormone Level Is Associated with Vitamin D Deficiency in Healthy Japanese Women. Juntendo Medical Journal. 2016 (査読有)
doi: 10.14789/jmj. 62.15
酒井一樹, 鈴木光幸, 他. ビタミン D・カルシウム強化牛乳が思春期小児の骨密度増加に与える影響の検討. 小児科臨床 68:1051-8, 2015(査読有)

〔学会発表〕(計8件)

本田由佳, 鈴木光幸, 他. 生殖年齢女性では体脂肪率および血中 25 ビタミン D 値が抗ミュラー管ホルモン値に関連する. 第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会(平成 25 年 7 月 14-16 日: 横浜)
坂本優子, 鈴木光幸, 他. 実は現代病? 増加するビタミン D 欠乏性くる病. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会(平成 26 年 6 月 5-7 日: 秋田)
佐藤雄一, 鈴木光幸, 他. 生殖可能年齢女性では抗ミュラー管ホルモン値は体脂肪率および血清 25 ビタミン D 値と関連する. 第 15 回日本抗加齢医学会総会(平成 27 年 5 月 29-31 日: 福岡)
水出恵子, 鈴木光幸, 他. 妊娠中期の栄養状態と母体体格・出生体重に関する検討. 第 37 回日本臨床栄養学会総会(平成 27 年 10 月 2-4 日: 東京)
佐藤雄一, 鈴木光幸, 他. 生殖可能年齢女性の卵巣予備能(血中 AMH 値)に関連する因子の検討. 第 30 回日本女性医学学会学術集会(平成 27 年 11 月 7-8 日: 名古屋)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等: なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 光幸 (SUZUKI, Mitsuyoshi)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号: 90449059

(2)研究協力者

本田 由佳 (HONDA, Yuka)