

日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 事後評価報告書

公開

I. 基本情報

研究開発課題名：（日本語）出生コホート連携に基づく胎児期から乳幼児期の環境と母児の予後との関連に関する研究

（英語）Study of association between prenatal and early childhood exposure and prognosis of mother and child based on birthcohorts consortium

研究開発実施期間：平成31年4月15日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）栗山 進一

（英語）KURIYAMA, Shinichi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）国立大学法人東北大学・災害科学国際研究所・教授

（英語）Tohoku University, International Research Institute of Disaster Science, Professor

II. 研究開発の概要

(和文)

1. 研究開発の概要

目的：出生ゲノムコホート連携基盤を構築し、妊娠高血圧症候群（Hypertensive disorder of Pregnancy：HDP）／低出生体重（Low Birth Weight：LBW）それぞれのリスク因子および予後に関する個別解析およびメタ解析を行い、周産期疾患および慢性疾患の予測・早期発見方法を開発すること。

方法：国内の出生ゲノムコホート研究の連携に向けた検討を進め、連携基盤を構築・更新・拡大する。同時に、特にHDP/LBWそれぞれのリスク因子および予後の統合解析に向けた解析手法の検討を進める。その上で、各コホートにおける解析結果の創出と共に、統合メタ解析によってHDP/LBWそれぞれの統合リスク予測式の構築を目指す。更に、ゲノム解析結果情報も含む IPD（Individual Participant Data）メタ解析に向けて、本邦における出生ゲノムコホートの IPD メタ解析の実施可能性を検討する。最終的には、メタ解析によって得られたHDP/LBWに関する統合リスク予測アプリを開発する。

結果：

(1) 国内出生コホート連携基盤の構築・維持・更新（中央大学 佐田 文宏）

国内の代表的な出生コホートを調査し、各コホートのプロフィール、既収集情報・試料に関して情報を収集し、得られた情報を基に、登録・管理・閲覧可能な Web ページを作成し、維持管理してきた。国内の出生コホートの研究者ネットワークを構築し、各コホートの情報提供、研究交流を促進するとともに若手研究者の人材育成に力を入れることに努めてきた。日本 DOHaD 学会、分科会の DOHaD 疫学セミナーおよび日本疫学会、日本衛生学会等の DOHaD を研究対象とする学会との連携によるセミナー、ワークショップ、自由集会を開催し、本研究により開発した Web ページの周知、登録を促進してきた。海外の出生コホートとの連携を図れるよう、情報発信・情報共有に力を入れてきた。

(2) 各コホート解析

(ア)北海道スタディによる連携（北海道大学 岸 玲子）

SGA（在胎不当過少児）と DCD（発達性協調運動障害）に関して本学の単独コホートでのリスク因子の解析と、コホート連携によるリスク因子解析の両研究を進めた。各コホート単独での解析と、メタ解析の方法を用いて各コホートの解析結果を統合するメタ解析、最後にコホートデータを直接連結して解析を行う IPD 解析を実施した。北海道スタディ単独での解析とコホート連携による解析の両方において、DCD のリスク要因として SGA が挙げられることが示された。

(イ)三世代コホート調査による連携（東北大学 栗山 進一）

他機関のリード研究に関する三世代コホート独自の解析結果の提供を進めた。リード研究機関として進めてきた不妊治療と妊娠高血圧症候群との関連に関するメタ解析結果を公表し、妊娠高血圧症候群と産後の血圧との関連に関するメタ解析についても、独自解析結果の投稿を進めるとともに、東北医科薬科大学の BOSHI 研究とのメタ解析を進めた。

(ウ)BOSHI 研究による連携（東北医科薬科大学 目時 弘仁）

BOSHI 研究 1,245 組の情報に基づき、不妊治療と HDP 発症との関連、在胎週数不当過小に及ぼす集団寄与危険割合、および妊娠初期の喫煙状況と出産 8 年後の母児の血圧との関連を検討し、他の研究機関がリード研究として実施する統合メタ解析に提供した。

(エ)成育母子コホートによる連携（国立成育医療研究センター 堀川 玲子）

成育母子コホートにおいては、2,018 名の参加者データを用いて、ART 妊娠により出生した児の各種

アウトカム（二次性徴、運動・精神発達、糖・脂質代謝）に関する検討を進め、ART 群は非 ART 群と比較して、3 歳の時点の言語理解・表出・言語概念の発達年齢が有意に高いこと、および乳幼児期の肥満の割合が男女両方において高いことを明らかにした。

(オ) 千葉こども調査による連携（千葉大学 森 千里）

SGA をアウトカムとして他のコホートとのメタ解析を行い論文として報告した。C-MACH のフォロー期間の延長に伴う小学生期アウトカムの収集を継続して行った。パイロット研究としておこなっている小児期の腸内細菌叢の確立過程に関する論文の投稿準備を行った。第2期調査のリクルートが完了し、出産に伴う検体の収集と妊娠中及び分娩時データの固定を行った。

(カ) 浜松コホートによる連携（浜松医科大学 土屋 賢治）

浜松コホートにおける HDP の危険因子を探索し、この結果を他のコホートと共有してメタ解析としてまとめ、報告した。浜松コホートにおける SGA の危険因子を探索し、この結果を他のコホートと共有してメタ解析としてまとめ、報告した。リード研究機関として、SGA の神経発達予後を SDQ により検討し、結果を取りまとめ、論文投稿の準備を進めている。

(キ) エコチル調査宮城ユニットセンター追加調査による連携（東北大学 小原 拓）

エコチル調査宮城ユニットセンター追加調査では、三世代コホート調査で構築された SGA に関する 2 つの予測モデルの再現性の検証を実施した。統合メタ解析を念頭においた妊娠高血圧症候群や低出生体重等に関するエコチル調査データを用いた解析を推進した。

(ク) 九州・沖縄母子保健研究による連携（愛媛大学 三宅 吉博）

LBW/SGA/PTB と行動的問題については、解析結果を浜松医大に送付し、統合解析を行っている。妊娠中乳製品摂取と LBW との関連については、国立成育医療センターに送付し、統合解析を行っている。愛媛大学単独テーマとして、妊娠中種実類摂取と行動的問題との関連を解析し、原著論文として公表した。妊娠中脂肪酸、カルシウム摂取と 13 歳時うつ症状について解析を行い、論文投稿中である。

(3) 統合メタ解析手法の検討（国立成育医療研究センター 森崎 菜穂）

先行研究や各コホートのデータ構造を基にして、各コホートの研究開発担当者間での会議の設定を通して、HDP/LBW それぞれのリスク因子に関する解析について、曝露・アウトカムの定義、データ抽出方法、解析方法等を決定し、統合メタ解析を見据えた解析方法を検討した。その上で、各コホートの研究開発担当者から共有された SGA とリスク因子との関連について、メタ解析を実施した。

(4) IPD メタ解析手法の検討（岩手医科大学 清水 厚志）

東北メディカル・メガバンク（TMM）計画三世代コホート調査と浜松医科大学浜松母子コホートのコホート情報およびジェノタイプデータを TMM 計画のスーパーコンピュータの同一区画に設置した。その上で、統合データセットを用いて、GWAS 解析に必要な遺伝情報の主成分分析を行い、コホート間のバイアス検出や GWAS 検出感度に関わる検討を行った。

(5) 早期介入方法の開発・社会実装（東北大学 小原 拓）

妊娠高血圧腎症及び SGA の疾患リスク予測アプリの社会実装に向けて、利用者にわかりやすい表現や結果の見かたについての補足説明を検討した。また、医療機器・非医療機器の区別を明確化するための情報収集を行い、区別をつけるために必要な補足説明を検討した。さらに著作物としての表記や ID/PW の設定の必要性を認識し、疾患リスク予測アプリの改修を進めた。

2. 顕著な成果

(1) 出生コホートコンソーシアム（the Japan Birth Cohort Consortium: J-BiCC）の構築

概要：国内で実施されている出生コホートの研究に携わっている関係者間で、評価指標に関する知見を共有することや重要な社会課題について参加コホートの統合メタ解析を実施することを目的に日本の出生コホートコンソーシアム（J-BiCC）を立ち上げた（<https://www.ncchd.go.jp/center/activity/jbicc/>）。

J-BiCC では、参加コホートのデータの相互的・統合的な利活用を推進しており、単独コホートでは産出できないオールジャパンの知見を発信することを目指している。

- (2) Morisaki N, Obara T, Piedvache A, Kobayashi S, Miyashita C, Nishimura T, Ishikuro M, Sata F, Horikawa R, Mori C, Metoki H, Tsuchiya KJ, Kuriyama S, Kishi R. Association between smoking and hypertension in pregnancy among Japanese women: a meta-analysis of birth cohort studies in the Japan Birth Cohort Consortium (JBiCC) and JECS. *J Epidemiol.* 2023 Oct 5;33(10):498-507. doi: 10.2188/jea.JE20220076.

概要：国内の出生コホートに参加した 28,219 名の妊婦の情報を用いて、妊娠中期以降も喫煙を続けると、非喫煙者と比べて妊娠高血圧症候群のリスクが約 1.2 倍高くなる可能性を示した。欧米を中心とした研究では、喫煙は妊娠高血圧症候群のリスクを下げることで繰り返し報告されており、なぜ日本人では喫煙の影響が異なるのか、遺伝的背景の違いなども含めて、今後メカニズム解明が期待される。

- (3) Ishikuro M, Nishimura T, Iwata H, Metoki H, Obara T, Iwama N, Murakami K, Rahman MS, Tojo M, Kobayashi S, Miyashita C, Tanaka K, Miyake Y, Ishitsuka K, Horikawa R, Morisaki N, Yamamoto M, Sakurai K, Mori C, Shimizu A, Sata F, Tsuchiya KJ, Kishi R, Kuriyama S; Japan Birth Cohort Consortium. Association between infertility treatment and hypertensive disorders of pregnancy in the Japan Birth Cohort Consortium: a meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2024 Feb;38(2):187-190. doi: 10.1038/s41371-023-00890-2.

概要：国内の出生コホートに参加した 29,197 名の妊婦の情報を用いて、妊婦の年齢とは独立して、不妊治療が妊娠高血圧症候群の発症と正に関連していることを明らかにした。本研究では、妊娠時の年齢や不妊治療の種類については詳細に検討できていないが、高齢妊娠かどうかに関わらず、不妊治療後の妊娠高血圧症候群リスクのスクリーニングの重要性を示した。

- (4) Ishitsuka K, Piedvache A, Kobayashi S, Iwama N, Nishimura T, Watanabe M, Metoki H, Iwata H, Miyashita C, Ishikuro M, Obara T, Sakurai K, Rahman MS, Tanaka K, Miyake Y, Horikawa R, Kishi R, Tsuchiya KJ, Mori C, Kuriyama S, Morisaki N. The Population-Attributable Fractions of Small-for-Gestational-Age Births: Results from the Japan Birth Cohort Consortium. *Nutrients.* 2024 Jan 5;16(2):186. doi: 10.3390/nu16020186.

概要：国内の出生コホートに参加した 28,838 組の母児の情報を用いて、妊娠前の低体重、妊娠中の体重増加、妊娠中の喫煙継続が、在胎不当過小リスク増加と有意に関連していることを明らかにした（低体重、妊娠中の不十分な体重増加、妊娠中の喫煙継続の人口寄与割合 [95%信頼区間]は、それぞれ 10.0% [4.6-15.1%]、31.4% [22.1-39.6%]、3.2% [-4.8-10.5%]）。胎児発育不全の予防には、母親の体重管理の適正化が重要である。

- (5) Takahashi I, Obara T, Ishikuro M, Murakami K, Ueno F, Noda A, Shinoda, G, Nishimura T, Tsuchiya KJ, Kuriyama S. Screen Time at Age 1 Year and Communication and Problem-Solving Developmental Delay at 2 and 4 Years. *JAMA Pediatrics.* 2023 Oct 1;177(10):1039-1046. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.3057

概要：東北メディカル・メガバンク計画三世代コホート調査に参加している 7,097 名の子どもを対象に、1 歳時のスクリーンタイムと 2 歳時および 4 歳時の 5 つの発達領域における発達特性との関連を調査した。その結果、スクリーンタイムの長さが、2 歳時および 4 歳時のコミュニケーション領域および問題解決領域の発達の遅れと特異的に関連していた。

(英文)

The concept of the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) has been developed by the evidence from European birthcohorts (Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) study, etc.). In Europe, so many birthcohorts has been established and are collaborating. However, in Japan, although several birth and genome cohorts has been established, they do not successfully collaborate.

The first aim of the present study is to establish the consortium and promote the collaboration of Japanese birthcohorts. The second aim of the present study is to create the evidence about risk factors and prognosis related to hypertensive disorder of pregnancy (HDP) and low birth weight (LBW) of infant in each birthcohort and then we will create the evidence based on integrated meta-analysis and/or individual participant data (IPD) meta-analysis based on Japanese birthcohorts consortium. Then we finally will create the application software for the prediction of HDP and LBW risk, respectively and introduce the application software into clinical settings in near future.

The establishment of the consortium and promote the collaboration of Japanese birthcohorts

We have surveyed representative birth cohorts in Japan, collected information regarding the profile of each cohort and previously collected information and samples, and created and maintained a web page for registration, management, and viewing based on the information obtained. Established a network of researchers of birth cohorts in Japan to provide information on each cohort and promote research exchanges. Seminars and workshops were held in collaboration with various academic societies to promote awareness and registration of the Web page.

The creation of the evidence based on integrated meta-analysis and/or IPD meta-analysis based on Japanese birthcohorts consortium

In each birthcohort study (Hokkaido study, Tohoku Medical Megabank Organization Birth and Three generation (BirThree) cohort, Chiba study of Mother And Children's Health (C-MACH) cohort, Hamamatsu Birth Cohort for mothers and children (HBC) cohort, national center for child health and development (NCCHD) birth cohort, Babies and their parents' longitudinal Observation in Suzuki memorial Hospital on Intrauterine period (BOSHI) cohort, Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study), risk factors and prognosis related to HDP and SGA. Then, we created several evidences based on meta-analysis (J Epidemiol. 2023;33:498-507. J Hum Hypertens. 2024;38:187-190. Nutrients. 2024;16:186.)

The creation of the application software for the prediction of HDP and LBW risk

We developed a risk prediction application for gestational hypertension nephropathy and SGA based on the results of the integrated meta-analysis. For social implementation, we examined expressions that are easy for users to understand and supplementary explanations on how to view the results. In addition, as a non-medical device, we examined the necessary supplementary explanations. Furthermore, we recognized the need for notations as copyrighted works and ID/PW settings, and proceeded to modify the disease risk prediction application.