

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 成育疾患克服等総合研究事業
(英語) Project for Baby and Infant Research of Health and Development to Adolescents and Young Adults

研究開発課題名：(日本語) 低出生体重児の発症機序及び長期予後の解明に関する研究
(英語) Reasons and long term consequences of high low birth weight rates in Japan

研究開発担当者 (日本語) 国立成育医療研究センター 政策科学研究部 部長 森臨太郎
所属 役職 氏名：(英語) Rintaro Mori, Department head, Department of Health Policy,
National Center for Child Health and Development

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

- (1) 分担研究 (日本語) 研究全体の総括および国際連携
開発課題名：(英語) Overall Interpretation and International Cooperation
研究開発代表者 (日本語) 国立成育医療研究センター 政策科学研究部 部長 森臨太郎
所属 役職 氏名：(英語) Rintaro Mori, Department head, Department of Health Policy,
National Center for Child Health and Development
- (2) 分担研究 (日本語) 周産期関連データベースのリンケージと国際連携
開発課題名：(英語) Multi-dimentional Utilization of Perinatal Databases through Data Linkage and International Comparison
研究開発分担者 (日本語) 国立成育医療研究センター 社会医学研究部 室長 森崎菜穂
所属 役職 氏名：(英語) Naho Morisaki, Chief Researcher, Division of Life Course Epidemiology,
Department of Social Medicine, National Center for Child Health and Development
- (3) 分担研究 (日本語) 母子コホート研究を基盤とした低出生体重児の妊娠前後の栄養環境と長期予後に関する研究
開発課題名：(英語) Long-term effects of maternal nutritional status related to low birth weight births. Study based on the Seiiku Boshi Cohort

研究開発分担者（日本語） 国立成育医療研究センター 客員研究員 藤原武男
所属 役職 氏名：（英語） Takeo Fujiwara, Research Associate, National Center for Child Health and Development,

(4) 分担研究（日本語） 我が国の妊娠中の栄養学的環境と低出生体重の関連および対策の探求

開発課題名：（英語） Effectiveness of nutritional intervention during pregnancy on reducing low birthweight in Japan

研究開発分担者（日本語） 聖路加国際大学大学院看護学研究科国際看護学 教授 大田えりか

所属 役職 氏名：（英語） Erika Ota, PhD, RNM
Professor, Global Health Nursing, St. Luke's International University,
Graduate School of Nursing Science

(5) 分担研究（日本語） 2001-2011年の出生体重および関連する母体因子の経年的評価、およびハイリスク妊娠の診療の現状と対策の探求

開発課題名：（英語） Annual change of birth weights in Japan (2001-2011) and maternal contributing factors leading to low-birth-weight babies: What further measures can we take to avoid delivery of low-birth-weight babies

研究開発分担者（日本語） 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科教室 教授 齋藤滋

所属 役職 氏名：（英語） Shigeru Saito, MD, PhD, Professor, Obstetrics and Gynecology,
University Of Toyama

(6) 分担研究（日本語） 極低出生体重児の診療の現状と対策の探求

開発課題名：（英語） An outcome analysis among very low birth weight infants using a neonatal network database in Japan

研究開発分担者（日本語） 東京女子医科大学 教授 楠田聡

所属 役職 氏名：（英語） Satoshi Kusuda, Professor, Tokyo Women's Medical University

(7) 分担研究（日本語） 新生児慢性肺疾患全国調査

開発課題名： 新生児慢性肺疾患モデル肺において発現変化する遺伝子の探求
シベレスタットナトリウムを用いた新生児慢性肺疾患新規治療・予防法の臨床試験

（英語） Management of bronchopulmonary dysplasia in tertiary perinatal center in Japan: nationwide survey
Identification of key genes implicated in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia
Clinical trial of sivelestat sodium administration in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia

- 研究開発分担者（日本語） 埼玉医科大学総合医療センター小児科 講師 難波文彦
 所属 役職 氏名：（英語） Fumihiko Namba, Assistant Professor, Saitama Medical Center,
 Saitama Medical University
- （8） 分担研究 （日本語） NICU 退院手帳電子化を含めた極低出生体重児の全国共通長期フォロー体制構築
 開発課題名：（英語） Development of national long-term follow up system using electronic
 NICU-child health handbook for VLBW infants
 研究開発分担者（日本語） 自治医科大学小児科学 学内教授 河野由美
 所属 役職 氏名：（英語） Yumi Kono, Professor, Department of Pediatrics, Jichi Medical University
- （9） 分担研究 （日本語） 我が国における低出生体重出生児の超長期予後とフォローアップ診療体制の構築
 開発課題名：（英語） Investigation of long-term prognosis and improvement of follow-up
 medical system of very low birth weight infants in Japan
 研究開発分担者（日本語） 神奈川県立こども医療センター新生児科 部長 豊島勝昭
 所属 役職 氏名：（英語） Katsuaki Toyoshima, Director, Department of Neonatology,
 Kanagawa Children's Medical Center
- （10） 分担研究 （日本語） 極低出生体重児の超長期予後－フォローアップ施設を中心とした後ろ向き研究－
 開発課題名：（英語） Long term prognosis in very low birth weight infants
 － retrospective study performed in follow-up facilities －
 研究開発分担者（日本語） 昭和大学医学部小児科学講座 教授 板橋家頭夫
 所属 役職 氏名：（英語） Itabashi Kazuo, Professor, Dept of Pediatrics,
 Showa University School of Medicine
- （11） 分担研究 （日本語） 極低出生体重児の臍帯血等試料を用いた DNA メチル化を含めたエピジェネティック分析
 開発課題名：（英語） Epigenetic evaluation of very low birth weight infants; DNA methylation
 screening with cord blood samples.
 研究開発分担者（日本語） 国立成育医療研究センター 周産期病態研究部 部長 秦健一郎
 所属 役職 氏名：（英語） Kenichiro Hata , Department head, Department of Maternal-Fetal Biology,
 National Research Institute for Child Health and Development
- （12） 分担研究 （日本語） 極低出生体重児の臍帯血等試料を用いた DNA メチル化を含めたエピジェネティック分析
 開発課題名：（英語） Research of the epigenetic changes about very low birth weight infants using
 methylation analysis of cord and postnatal blood

研究開発分担者（日本語） 東京大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター
准教授 高橋尚人

所属 役職 氏名：（英語） Naoto Takahashi, Associate Professor, Department of Maternal,
Fetal and Neonatal Medicine, The University of Tokyo Hospital

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究班は、わが国の低出生体重児出生の原因解明と予防法の確立、および、増加している低出生体重児および早産児の予後解明とその改善のためのフォローアップ体制の構築を目的としている、このために、コホート研究やレジストリ等の解析による疫学研究、マウスモデルや生体試料を用いた基礎研究、そして、診療補助を目的とした ICT システム構築、の多角的な側面からの研究を行った。

まず、妊娠中栄養摂取について介入研究のレビュー、コホートデータの解析および全国データの解析を行った。妊娠中効果のある介入研究のレビューから、適切なタンパク質とマルチビタミン摂取が出生体重増加に効果があることを示した。また、人口動態統計の解析から、若い世代で、そして、正期産で低出生体重児が増加していることを示した。さらに、米国出生票情報を用いて日本人の出生体重を他人種と比較し、日本人の平均出生体重は全人種中最も小さく、その理由はやせ型や標準体型の妊婦の妊娠中体重増加量が少ないことに起因することを報告した。そして、日本産婦人科学会データベースを解析し、妊娠中期での SGA 児の出生には妊娠高血圧腎症や妊娠高血圧が関係しており、妊娠後期での SGA 児の出生にはやせ、妊娠中の喫煙が関係していること、つまり妊娠後期までの禁煙や妊娠中期からの食事指導で SGA 児出生を減らせられる可能性を報告した。また、同解析から、BMI 別の最適妊娠中体重増加量を産出し、やせ型女性においては現行の厚生労働省（健やか親子 21）による妊娠中の体重増加推奨量は低い可能性があることを示した。さらに、成育母子コホートデータの解析から、妊婦の約半数は厚生労働省の推奨よりも厳しい体重増加量上限を自ら設定しており、その背景には“楽なお産がしたい”“妊娠線を避けたい”“産後早く体型を戻したい”など母自身の健康に関する願望が影響していること、そしてその結果、体重増加が減り、低出生体重児のリスクは上昇するが、帝王切開率は変わらず産後体重復帰が促進されていないこと、を示した。

低出生体重および早産で生まれる児の短期予後に関しては、早産児の胎盤・臍帯血のエピゲノム解析、ラットモデルでの研究、および全国調査・レジストリの解析により研究を行った。まず、在胎週数がメチル化変化に影響する最も重要な要素の一つであること、一方 SGA に関連する血球のメチル化変化は大半が一過性・可逆性のものであること、さらに胎児期に母体に耐糖能異常があっても出生児臍帯血の DNA メチル化値に有意差はないことを報告した。新生児医療の改善点について、The International Network for Evaluation of Outcomes(iNeo)でハイリスク新生児医療の質に関して国際比較を行い報告した。高濃度酸素暴露回復期に新生仔マウス肺で発現変化する遺伝子 HAPLN1 を同定し、同遺伝子の欠損マウスは出生後、呼吸障害にて早期に死亡することを示した。早産児の慢性肺疾患予防を目的とした好中球エラストラーゼ阻害剤（シベレスタット）の有効性を示すことはできなかったと報告した。

低出生体重および早産で生まれる児の長期予後、およびフォローアップ方法の構築に関しては、疫学研究および診療補助を目的とした ICT システム構築を行った。まず、低出生体重児増加により日本人の平均身長が低下していることを報告した。また、極低出生体重児出身の青年は身長が低く、血圧および血中シスタチン C が高く、また蛋白尿を認めやすいため、フォローアップにおける慢性腎臓病リスク評価の重要性を示した。また、極低出生体重児の 9 歳以降～中学生のフォローアッププロトコルを作成した。さらに、患者別に疾病情報を集積し、それを患者個人が持つという長期フォローアップのツールに活用するために、電子カルテから主要な疾病情報を患者単位で集積するデータベースシステムを構築した。

研究班の本年度の主要な成果は、国際共同研究による複数の原著論文を含む、40 本を越える英語原著論文に記載されている。また、第 52 回日本周産期・新生児医学会学術集会におけるシンポジウム“出生体重低下の要因、影響および対策”を開催し、複数のメディアでも研究成果が取り上げられた。

The main aim of our study was to integrate results from multiple facets of research to search for the determinants and possible preventive strategies, as well as consequences of being born low birth weight birth (LBW).

From an overview review of nutritional intervention studies for preventing LBW we found balanced protein and energy and micronutrients were effective. Through analysis of Japanese vital statistics we found the young generation and term infants had increasing risk of LBW. Through analysis of the US vital statistics we found Japanese had highest risk of LBW among all 15 reported races, whose difference could be explained by shorter height, lower pre-pregnancy BMI and especially low GWG among normal and underweight women. Through analysis of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology birth registry we found stopping smoking, adequate prepregnancy body mass index (BMI), and adequate gestational weight gain (GWG), are recommended to reduce small-for-gestational-age (SGA) births. From this analysis we also reported revised BMI-specific optimal GWG ranges, showing current recommendations may be too low for underweight women. From analyzing the Seiku Boshi Cohort data, we found over 50% of women wished to limit weight gain more strictly than the Japanese national guidelines. While such women were more likely to think restricting weight was important “for easy delivery and/or her health,” and had lower GWG and higher risk of SGA and preterm birth, they did not have any reduction in cesarean delivery rate or post-partum body weight retention, compared to women with ideal weight gains with upper limits matching the guidelines.

Concerning short term outcomes of LBW and preterm infants, we conducted experiments using epigenomic data on preterm infants, rat models, as well as analytical studies using nation-wide data. We confirmed that gestational age was one of the most important factors that affected infants’ epigenetics. Moreover, we also revealed that most blood’s methylation alterations related to SGA were temporary and reversible. So far, we have not found any significant methylation changes in cord blood cells of babies whose mothers were diagnosed as gestational diabetes. We identified hyaluronan and proteoglycan link protein 1 (HAPLN1) as a gene that had significantly increased expression levels in newborn mice during recovery from hyperoxic exposure, and that HAPLN1 knockout newborn mice died shortly after birth due to abnormal lung development. In extremely premature infants, early use of sivelestat, a selective neutrophil elastase inhibitor, was not associated with improvement in the rate of survival without BPD at 36 weeks of postmenstrual age. As part of the iNeo (The International Network for Evaluation of Outcomes) group, we also compared outcomes with other networks to evaluate the quality of high risk neonatal care.

To evaluate long term outcomes of LBW and preterm births, we conducted epidemiological studies as well as created ICT systems for conducting such long-term outcomes. We studied young adults born very low birth weight (VLBW) and found they exhibited significantly lower median body weight, height, and had higher blood pressure and serum cystatin C levels as well as high risk (40%) of proteinuria compared to normal young adults. To establish long-term follow up of VLBW infants, we developed a database for NICU-child health handbook, a follow-up protocol for children at 9 to 15 years of age to recommend nationwide, and a new health information database which extracts relevant information from electronic medical systems.

The results of our research is represented in our numerous peer reviewed publications. We were also able to organize a symposium “Reasons, consequences and preventive strategies of reduction in birth weight” at the 52th Annual Committee of the Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine, publicize research results in media, as well as participate in two large groups of international collaborations on perinatal outcomes and their determinants.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌9件、国際誌38件）

- 1) Ganchimeg T, Nagata C, Vogel JP, Morisaki N, Pileggi-Castro C, Ortiz-Panozo E, Jayaratne K, Mittal S, Ota E, Souza JP, Mori R : WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Optimal Timing of Delivery among Low-Risk Women with Prior Caesarean Section: A Secondary Analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *PLoS One* 2016 Feb 11;11(2):e0149091
- 2) Souza JP, Betran AP, Dumont A, de Mucio B, Gibbs Pickens CM, Deneux-Tharoux C, Ortiz-Panozo E, Sullivan E, Ota E, Togoobaatar G, Carroli G, Knight H, Zhang J, Cecatti JG, Vogel JP, Jayaratne K, Leal MC, Gissler M, Morisaki N, Lack N, Oladapo OT, Tunçalp Ö, Lumbiganon P, Mori R, Quintana S, Costa Passos AD, Marcolin AC, Zongo A, Blondel B, Hernández B, Hogue CJ, Prunet C, Landman C, Ochir C, Cuesta C, Pileggi-Castro C, Walker D, Alves D, Abalos E, Moises E, Vieira EM, Duarte G, Perdona G, Gurol-Urganci I, Takahiko K, Moscovici L, Campodonico L, Oliveira-Ciabati L, Laopaiboon M, Danansuriya M, Nakamura-Pereira M, Costa ML, Torloni MR, Kramer MR, Borges P, Olkhanud PB, Pérez-Cuevas R, Agampodi SB, Mittal S, Serruya S, Bataglia V, Li , Temmerman , Gülmezoglu AM : A global reference for caesarean section rates (C-Model): a multicountry cross-sectional study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2016; Feb 123(3):427-36
- 3) Martin LJ, Sjörs G, Reichman B, Darlow BA, Morisaki N, Modi N, Bassler D, Mirea L, Adams M, Kusuda S, Lui K, Feliciano LS, Håkansson S, Isayama T, Mori R, Vento M, Lee SK, Shah PS; International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of Neonates Investigators. Country-Specific vs. Common Birthweight-for-Gestational Age References to Identify Small for Gestational Age Infants Born at 24-28 weeks: An International Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016 Sep;30(5):450-61. doi: 10.1111/ppe.12298. Epub 2016 May 16.
- 4) Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, Mori R. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 6;(5):CD004073. doi: 10.1002/14651858.CD004073.pub4. Review.
- 5) Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, Modi N, Darlow BA, Kusuda S, San Feliciano L, Yang J, Håkansson S, Mori R, Bassler D, Figueras-Aloy J, Lee SK; International Network for Evaluating Outcomes (iNeo) of Neonates. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J Pediatr*. 2016 May 24. pii: S0022-3476(16)30193-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.083. [Epub ahead of print]
- 6) Fujiwara T, Morisaki N, Honda Y, Sampei M, Tani Y. Chemicals, Nutrition, and Autism Spectrum Disorder: A Mini-Review. *Front Neurosci*. 2016 Apr 20;10:174.
- 7) Morisaki N, Fujiwara T, Horikawa R. The impact of parental personality on birth outcomes: a prospective cohort study. *PLoS ONE* 2016 Jun 22;11(6):e0157080.
- 8) Jwa SC, Kobayashi M, Ogawa K, Morisaki N, Fujiwara T. Validation of a food frequency questionnaire for assessing vitamin intake of Japanese women in early and late pregnancy with and without nausea and vomiting. *J Nutrition Sciences*; 2016 Jul 7;5:e27
- 9) Richards JL, Kramer MS, Deb-Rinker P, Rouleau J, Mortensen L, Gissler M, Morken NH, Skjærven R, Cnattingius S, Johansson S, Delnord M, Dolan SM, Morisaki N, Tough S, Zeitlin J, Kramer MR. Temporal

- Trends in Late Preterm and Early Term Birth Rates in 6 High-Income Countries in North America and Europe and Association With Clinician-Initiated Obstetric Interventions. *JAMA*. 2016 July 26;316(4):410-9.
- 10) Takemoto Y, Ota E, Yoneoka D, Mori R, Takeda S. Japanese secular trends in birthweight and the prevalence of low birthweight infants during the last three decades: A population-based study. *Sci Rep*. 2016 Aug 9;6:31396. doi: 10.1038/srep31396.
 - 11) Morisaki N, Kawachi I, Oken E, Fujiwara T. Parental characteristics can explain why Japanese women give birth to the smallest infants in the United States. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2016. Sep;30(5):473-8
 - 12) Richards JL, Kramer MS, Deb-Rinker P, Rouleau J, Mortensen L, Gissler M, Morken NH, Skjærven R, Cnattingius S, Johansson S, Delnord M, Dolan SM, Morisaki N, Tough S, Zeitlin J, Kramer MR. Temporal Trends in Late Preterm and Early Term Birth Rates in 6 High-Income Countries in North America and Europe and Association With Clinician-Initiated Obstetric Interventions. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2016 Nov; 71(11):644-646
 - 13) Nakanishi H, Uchiyama A, Kusuda S. Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *J Perinatol*. 2016;36:890-6.
 - 14) Matsumoto Y, Nakai A, Nishijima Y, Kishita E, Hakuno H, Sakoi M, Kusuda S, Unno N, Tamura M, Fujii T. Absence of neonatal intensive care units in secondary medical care zones is an independent risk factor of high perinatal mortality in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42:1304-9
 - 15) Nakamura T, Yonemoto N, Nakayama M, Hirano S, Aotani H, Kusuda S, Fujimura M, Tamura M; and The Neonatal Research Network, Japan. Early inhaled steroid use in extremely low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;2015-309943.
 - 16) Cheong SM, Totsu S, Nakanishi H, Uchiyama A, Kusuda S. Outcomes of peripherally inserted double lumen central catheter in very low birth weight infants. *J Neonatal Perinatal Med* 2016;9:99-105.
 - 17) NAMBA F, FUJIMURA M, TAMURA M. Bubbly and cystic appearance in chronic lung disease: Is this diagnosed as Wilson-Mikity syndrome? *Pediatrics International*. 2016, 58, 251-3.
 - 18) NAMBA F, OGAWA R, ITO M, WATANABE T, DENNERY PA, TAMURA M. Sex-related differences in long-term pulmonary outcomes of neonatal hyperoxia in mice. *Experimental Lung Research*. 2016, 42, 57-65.
 - 19) GO H, LA P, NAMBA F, ITO M, YANG G, BRYDUN A, IGARASHI K, DENNERY PA. MiR-196a regulates heme oxygenase-1 by silencing Bach1 in the neonatal mouse lung. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2016, 311, L400-11.
 - 20) 三宅 芙由、齋藤綾、難波文彦。乳び胸・乳び腹水。新生児の疾患・治療・ケア。メディカ出版。2016, 142-145.
 - 21) 長野伸彦、難波文彦。1)CLD/ サイトカイン・線維化マーカー、1. 病態・疾患、新生児、周産期とバイオマーカー—病態と最新の治療を知ろう、周産期医学、東京医学社。2016, 46, 1359-1364.
 - 22) Nakano Y, Itabashi K, Dobashi K, Mizuno K. Longitudinal changes in adiponectin multimer levels in preterm infants. *Early Hum Dev* 2016, 95, 29-33.
 - 23) Yamakawa T, Itabashi K, Kusuda S; Neonatal Research Network of Japan, Mortality and morbidity risks vary with birth weight standard deviation score in growth restricted extremely preterm infants. *Early Hum Dev* 2016, 92, 7-11.
 - 24) 板橋家頭夫。早産低出生体重児の成人期の予後。周産期医学。2016, 46 巻増刊, 1219-1222.
 - 25) 板橋家頭夫。28～33 週 新生児 早産 SGA 児の予後。周産期医学。2016, 46: 871-877.

- 26) 日比野聡、阿部祥英、板橋家頭夫、渡邊修一郎、山口裕. 学童期に蛋白尿と高血圧を認めた超低出生体重児の1例. 日本小児高血圧研究会誌 2016, 13: 1-12
- 27) 富川順子, 有馬隆博, 佐々木裕之, 秦健一郎: 【疾患研究の基礎となる国際コンソーシアムの動向】 IHEC で把握された胎盤・子宮内膜のエピゲノムと周産期疾患におけるエピゲノム異常. 病理と臨床 2016;34:708-713
- 28) Tanase-Nakao K, Arata N, Kawasaki M, Yasuhi I, Sone H, Mori R, Ota E. Potential protective effect of lactation against incidence of type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Jan 10. doi: 10.1002/dmrr.2875. [Epub ahead of print] Review.
- 29) Kobayashi M, Jwa SC, Ogawa K, Morisaki N, Fujiwara T: Validity of food frequency questionnaires to estimate long-chain polyunsaturated fatty acid intake among Japanese women in early and late pregnancy. *J Epidemiology* 2017 Jan; 27(1): 30-35
- 30) Morisaki N, Ganchimeg T, Vogel J, Zeitlen J, Cecatti JG, Souza JP, Castro CP, Torloni MR, Ota E, Mori R, Dolan SM, Tough S, Mittal S, Bataglia V, Yadamsuren B, Kramer MS. Impact of stillbirths on international comparisons of preterm birth rates: A secondary analysis of the WHO multi-country survey of Maternal and Newborn Health. *BJOG: international journal of obstetrics and gynaecology BJOG*. 2017 Feb 20. doi: 10.1111/1471-0528.14548. [Epub ahead of print]
- 31) Darlow BA, Lui K, Kusuda S, Reichman B, Gagliardi L, Håkansson S, Bassler D, Modi N, Lee S, Lehtonen L, Vento M, Isayama T, Sjörs G, Helenius KK, Adams M, Rusconi F, Morisaki N, Shah PS. International variations and trends in the treatment for retinopathy of prematurity. *British J Ophthalmology* 2017 Mar 7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-310041. [Epub ahead of print]
- 32) Hines D, Modi N, Lee SK, Isayama T, Sjörs G, Gagliardi L, Lehtonen L, Ventog M, Kusuda S, Bassler D, Mori R, Reichman B, Håkansson S, Darlow B, Adams M, Rusconi M, Feliciano LS, Lui K, Morisaki N, Musrap N, Shah PS. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatrica* 2017 Mar;106(3):366-374
- 33) Delnord M, Hindori-Mohango A, Smith L, Szamotulska K, Richards J, Deb-Rinker P, Rouleau J, Velebil P, Sile I, Sakkeus L, Gissler M, Morisaki N, Dolan S, Kramer MR, Kramer MS, Zeitlin J. Variations in very preterm births rates in 30 high-income countries: are valid international comparisons possible using routine data? *BJOG: international journal of obstetrics and gynaecology* 2017 Apr;124(5):785-794.
- 34) Morisaki N, Kawachi I, Oken E, Fujiwara T. Social and anthropometric factors explaining racial/ethnic differences in birth weight in the United States. *Scientific Reports*. 2017 Apr 21;7:46657. doi: 10.1038/srep46657.
- 35) Ogawa K, Kobayashi M, Jwa SC, Morisaki N, Fujiwara T. Validation of a food frequency questionnaire for Japanese pregnant women with and without nausea and vomiting in early pregnancy. *J Epidemiology* 2017 May;27(5):201-208.
- 36) Ogawa K, Morisaki N, Sato S, Saito S, Fujiwara T, Sago H. Association of shorter height with increased risk of Ischaemic Placental Disease. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2017 May;31(3):198-205. (author 1 & 2 contributed equally)
- 37) Morisaki N, Nagata C, Jwa SC, Sago H, Saito S, Oken E, Fujiwara T. Pre-pregnancy BMI-specific optimal gestational weight gain for women in Japan. *J Epidemiology* 2017 (in press 2016.9.26) doi: 10.1016/j.je.2016.09.013

- 38) Morisaki N, Zhang X, Ganchimeg T, Vogel J, Zeitlen J, Souza JP, Cecatti JG, Torloni MR, Ota E, Mori R, Tough S, Dolan SM, Kramer MS. Provider-Initiated Delivery and Perinatal Outcomes: A Secondary Analysis of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health. *BMJ Global Health* 2017 May 18. doi: 10.1136/bmjgh-2016-000204.
- 39) Zhao Y, Zhang J, Zamora J, Vogel J, Souza J, Ganchimeg T, Ortiz-Panozo E, Hernandez B, Oladapo O, Torloni M, Morisaki N, Mori R, Pileggi C, Tuncalp O, Shen X, Betran AP : Increases in caesarean section rates and perinatal outcomes in low- and middle-income countries: a hospital level analysis of two WHO surveys. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2017 May 20. doi:10.1111/ppe.12363 [Epub ahead of print]
- 40) Morisaki N*, Ogawa K, Urayama KY, Sago H, Sato S, Saito S. Preeclampsia mediates the association between shorter height and increased risk of preterm delivery. *International Journal of Epidemiology* (in press 2017.5.19)
- 41) 森崎菜穂, 永田知映, 左合治彦, 齋藤滋. 日本人にとっての適切な妊娠中体重増加量の算出. *産婦人科の実践*. 2017.66 (6) 521-527
- 42) 森崎菜穂. 日本における出生体重低下の要因と対策を考える : 複数のデータベース解析からのエビデンス. *日本周産期・新生児医学雑誌* 2017, 第52巻5号1487-9.
- 43) da Silva Lopes, K., Takemoto, Y., Ota, E., Tanigaki, S., & Mori, R. (2017). Bed rest with and without hospitalisation in multiple pregnancy for improving perinatal outcomes. *The Cochrane Library*.
- 44) Sugai, M. K., Gilmour, S., Ota, E., & Shibuya, K. (2017). Trends in perinatal mortality and its risk factors in Japan: Analysis of vital registration data, 1979–2010. *Scientific Reports*, 7.
- 45) ITO M, NAGANO N, ARAI Y, OGAWA R, KOBAYASHI S, MOTOJIMA Y, GO H, TAMURA M, IGARASHI K, DENNERY PA, NAMBA F. Genetic ablation of Bach1 gene enhances recovery from hyperoxic lung injury in newborn mice via transient upregulation of inflammatory genes. *Pediatric Research*. 2017. [Epub ahead of print].
- 46) Kasuga Y, Hata K, Tajima A, Ochiai D, Saisho Y, Matsumoto T, Arata N, Miyakoshi K, Tanaka M : Association of common polymorphisms with gestational diabetes mellitus in Japanese women: A case-control study. *Endocr J*. 2017 Feb 16. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0431. [Epub ahead of print]
- 47) 鹿嶋晃平, 新生児領域におけるエピジェネティクス研究、週刊 医学のあゆみ、2017、260、3号、214-

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

- 1) Can we construct a genetic prediction model for gestational diabetes mellitus in a Japanese population? ポスター発表, Kasuga Y, Miyakoshi K, Arata N, Tajima A, Tanaka M, Hata K , The 13th International Congress of Human Genetics, 2016.4.6, 国内
- 2) Genetic ablation of the Bach1 gene upregulates HO-1 and IL-6 expression in the newborn lung exposed to hyperoxia, ポスター, ITO M, ARAI Y, OGAWA R, GO H, TAMURA M, DENNERY PA, NAMBA F. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting*, 2016.4: Baltimore, 国外.
- 3) Effects of the early administration of sivelestat, a selective neutrophil elastase inhibitor, on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants, ポスター, OGAWA R, MORI R, IIDA K, UCHIDA Y, OSHIRO M, KAGEYAMA M, KATO Y, TANAKA T, NAKATA Y, NISHIMURA Y, HOKUTO I, BONNO M, MATSUMOTO N, ITO M, TAKAHASHI N, NAMBA F. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting*, 2016.4: Baltimore, 国外.

- 4) Genetic ablation of the *Bach1* gene suppresses the airway branching morphogenesis in the developing fetal mouse lung after lipopolysaccharide exposure, ポスター, ARAI Y, ITO M, TAMURA M, NAMBA F. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, 2016.4: Baltimore, 国外.
- 5) システマティックレビューによる胎児の出生体重を増加させる栄養介入効果、シンポジウム(3-3)口頭、大田えりか, DOHaD 研究, 2016, 5(1), 8.
- 6) 低出生体重児の成長とエピジェネティクス. 中野有也, 板橋家頭夫. シンポジウム「エピジェネティクスと子供の成長」, 第 119 回日本小児科学会学術集会, 2016/5/14, 国内.
- 7) 日本における出生体重低下の要因と対策を考える 出生体重低下の原因と対策 系統的レビューからわかったこと、シンポジウム、口頭、大田えりか、日本周産期・新生児医学会雑誌(1348-964X)52 巻 2 号 P.446(2016.06)
- 8) 生活習慣病リスク. 中野有也, 板橋家頭夫. シンポジウム「極低出生体重児の学童期以降の予後」, 第 37 回ハイリスク児フォローアップ研究会, 2016/6/26, 国内.
- 9) 在胎 28 週未満早産児の長期予後, 口頭, 河野由美. 第 52 回日本周産期新生児学会, 2016/7/16、国内.
- 10) 「電子化を含めた NICU 退院手帳への取り組み」ポスター 友滝寛子、豊島勝昭. 第 52 回日本周産期・新生児医学会、2016/7/17、国内.
- 11) 日本における出生体重低下の要因と対策を考える：複数のデータベース解析からのエビデンス、シンポジウム、森崎菜穂. 第52回日本周産期・新生児医学会学術集会、2016/7/17、国内
- 12) 第 52 回日本周産期・新生児医学会学術集会 シンポジウム 12「日本における出生体重低下の要因と対策を考える」出生体重の低下の要因と対策 日本産科婦人科学会 周産期委員会データベースの分析からわかったこと、口頭、塩崎有宏 富山国際会議場、2016/07/17、国内.
- 13) 新生仔および成獣マウス肺に対する高濃度酸素暴露の影響—キャピラリー電気泳動—質量分析法を用いたメタボローム解析—、口頭、難波文彦、伊藤誠人、小川亮、新井幸男、渡邊貴明、三宅英由、田村正徳. 第 52 回日本周産期・新生児医学会、2016./7、国内.
- 14) 重症気管支肺異形成症モデルマウス肺におけるマイクロ RNA プロファイリング、ポスター、郷勇人、難波文彦、前田創、佐藤真紀、桃井伸緒. 第 52 回日本周産期・新生児医学会、2016./7、国内.
- 15) 小児科気管チューブの長さが新生児の肺に与える影響—小児用モデル肺 JTR100 を用いて—、ポスター、須賀里香、三宅英由、田村正徳、難波文彦. 第 52 回日本周産期・新生児医学会、2016/7、国内.
- 16) 転写因子 *Bach1* の遺伝子欠損は LPS 暴露後の胎仔マウス肺における気道分枝化を抑制する、ポスター、新井幸男、伊藤誠人、小川亮、渡邊貴明、三宅英由、田村正徳、難波文彦. 第 52 回日本周産期・新生児医学会、2016/ 7、国内.
- 17) 早産児および SGA 児における臍帯血・生後末梢血検体を用いた網羅的メチル化解析, ポスター, 鹿嶋晃平, 河合智子, 西村力, 嘉村浩美, 土田晋也, 永松健, 藤井知行, 大森意索, 清水光政, 兵藤博信, 久具宏司, 水口雅, 中林一彦, 秦健一郎, 高橋尚人, 第 5 回日本 DOHaD 研究会学術集会, 2016/7/23-24, 国内.
- 18) 「ヒト生殖・発生異常のゲノムとエピゲノム -胎児期の環境による疾病素因形成のメカニズム-」 口頭, 秦健一郎, 第 39 回高血圧学会, 2016.10.1, 国内
- 19) Epigenetic Changes in Preterm or SGA Infants Using Longitudinal Genome-Wide Methylation Analysis, ポスター, 鹿嶋晃平, 河合智子, 西村力, 嘉村浩美, 岡明, 水口雅, 中林一彦, 秦健一郎, 高橋尚人, Asian Society for Pediatric Research Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital Joint Meeting 2016, 2016/11/10-11, 国外.

- 20) 早産児およびSGA児における臍帯血・生後末梢血検体を用いた網羅的メチル化解析, 口頭, 鹿嶋晃平, 西村力, 田中広輔, 垣内五月, 土田晋也, 森川美佳, 古谷智子, 設楽佳彦, 伊藤淳, 小寺美咲, 近藤雅楽子, 大森意索, 清水光政, 岡明, 高橋尚人, 第61回日本新生児成育医学会学術集会, 2016/12/2, 国内.
- 21) Hyaluronan and proteoglycan link protein 1 遺伝子の一塩基多型: 新生児慢性肺疾患の発症・重症度との関連性 (第一報), 口頭, 難波文彦, 川崎秀徳, 本島由紀子, 岡俊太郎, 伊藤加奈子, 大島拓也, 大島あゆみ, 伊藤誠人, 新井浩和, 長野伸彦, 渡邊貴明, 三宅芙由, 田村正徳. 第61回日本新生児成育医学会, 2016/12, 国内.
- 22) 「CLDの最前線」CLD研究ー基礎研究からトランスレーショナル研究までー, 口頭, 難波文彦. 日本新生児成育医学会, 2016/12, 国内.
- 23) 妊娠中期における労働と食生活の関連について, ポスター. 阿部恵理, 小林実夏, 森崎菜穂, 藤原武男, 第27回日本疫学会, 2017/1/25
- 24) Epigenetic Changes in Preterm or SGA Infants Using Longitudinal Genome-Wide Methylation Analysis, 口頭, 鹿嶋晃平, 河合智子, 西村力, 嘉村浩美, 岡明, 水口雅, 中林一彦, 秦健一郎, 高橋尚人, the 1st Taiwan-Korea-Japan Joint Congress on Neonatology, 2017/3/11, 国外.
- 25) Morisaki N, Yoshii K, Yokoya S : Shrinking height in children due to reduced fetal growth: Findings from a serial national cross-sectional study in Japan (1990-2010). 4th International Conference on Nutrition and Growth, Amsterdam, March 4 2017 (oral)
- 26) 就学前の低出生体重児におけるインスリン抵抗性に影響を与える因子. 中野有也, 清水武, 永原敬子, 鈴木学, 櫻井基一郎, 藤井隆成, 土橋一重, 板橋家頭夫. 一般口演. 第120回日本小児科学会学術集会, 2017/4/14, 国内.
- 27) Early Aggressive Nutrition と個別強化母乳栄養による子宮外発育不全の予防. 板橋家頭夫, 村瀬正彦, 宮沢篤生, 中野有也, 鈴木学. シンポジウム 「新生児の予後改善に挑む」, 第120回日本小児科学会学術集会, 2017/4/15, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

※発表した演題等、発表者氏名、発表した場所、発表した時期、国内・外の別を記載してください。また、研究開発担当者には下線を引いてください。

(記入例) $\Delta\Delta$ について, 栄目戸太郎, xxシンポジウム, 2016/11/11, 国内.

- 1) 「環境による変化は遺伝する? - トンビがタカを生んだり、三つ子の魂が百まで続くメカニズム -」
秦健一郎, 日経ウーマン市民公開講座講演/第5回日本DOHaD研究会学術集会連動市民公開講座, 2016/10/9, 国内.
- 2) DOHaDからみた子どもの栄養と未来. 板橋家頭夫. 教育講演 第18回日本子ども健康科学会学術集会, 2017/3/18, 国内.

(4) 特許出願

該当なし