

H26年度～H28年度 活動総括概要

I. 研究開発課題名：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

II. 研究開発代表者：国立研究開発法人 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

III. 研究開発の成果：

本研究班は、コホート研究、病院調査、疾患レジストリデータベースの二次解析、介入研究のメタ解析などの疫学研究、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、の多角的な側面により、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、低出生体重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た。

(1) 研究開発代表者 所属：国立成育医療研究センター政策科学研究部

研究開発代表者 役職 氏名：部長 森臨太郎

研究開発課題名（実施内容）：研究全体の総括および国際連携

本分担研究は、他の分担研究者が行っている多角的な研究（コホート研究、病院調査、疾患レジストリデータベースの二次解析、介入研究のメタ解析などの疫学研究、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、）から、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、低出生体重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提言としてまとめ、情報発信することを目的とした。

本研究班では、国際共同研究の推進、各分担班からの成果産物の収集、および成果の複数のメディアへの発信、そして最終年度には第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”の開催を行った。

Our main aim was to assemble all research results from researchers within our team and to integrate them into plans that may be implementable, as well as coordinate a foundation to facilitate international collaborations.

We were 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 in over 10 peer reviewed articles, as well as participation in two large groups of international collaborations on perinatal outcomes and their determinants.

(2) 研究開発分担者 所属：国立成育医療研究センター社会医学部ライフコース疫学研究室

研究開発分担者 役職 氏名：室長 森崎菜穂

分担研究開発課題名（実施内容）：周産期関連データベースのリンケージと国際連携

本分担研究は、他の分担研究者が行っている多角的な研究から得られるデータ（コホート研究、病院調査、疾患レジストリデータベース）を、二次利用する、あるいは個票単位で連結する、あるいは諸外国における同様のデータベースとの解析結果と比較するなど、複合的に活用することで、わが国の低出生体重児出生の原因解明と予防法確立、予後解明に役立つ研究を行うことを目的とした。成果としては、

・日本人の出生体重は全人種中最も低いこと

(Morisaki N et al. Scientific Reports. 2017 Apr 21;7:46657)

・日本人が白人より出生体重が 300g 以上少ない理由は、半分(150g)は両親の身長の違いに起因しているが、残り半分(150g)は妊娠前 BMI および妊娠中体重増加量の違いにより説明され、喫煙率・妊婦高齢化・初産率・社会的階級の違いはほとんど出生体重の人種差に影響を与えていない。

・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、BMI 20kg/m²未満の女性においては、妊娠予後（帝王切開率、早産率、SGA率、妊娠高血圧発症率）から産出したBMI別の最適妊娠中体重増加量よりも低い可能性があり、ガイドラインの改訂が望ましい（Morisaki N et al. J Epidemiology. 2017）

・妊婦の約半数は厚生労働省（健やか親子 21）よりも厳しい体重増加量上限を自ら設定しており、その結果、体重増加が減り、低出生体重児のリスクが上がっている。妊婦がそのように望む理由には、“健康な子どもを産みたい”という願望ではなく“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。（Morisaki N et al. Midwifery. 2017）

・身長が低いと、妊娠高血圧腎症のリスクが高まること（Morisaki N et al. Pediatric Perinatal Epidemiology. 2017 May;31(3):198-205.）、そしてそれが身長が低い妊婦が早産および低出生体重児が多い理由に繋がっていることを示した（Morisaki N et al. Int J Epidemiology. 2017）等の内容を 10 本以上の英語原著論文において発表した。

Through secondary data analysis on multiple databases used in our study, such as the vital statistics, neonatal and obstetric patient registries and epidemiological data on cohort studies, we aimed to provide evidence on determinants of low birth weight birth, as well as preventive strategies and long term sequelae of higher rates of low birth weight birth. Though out this project we were able to publish over ten peer reviewed articles using these various databases, including over ten through international collaborations.

(3) 研究開発分担者 所属：国立成育医療研究センター

研究開発分担者 役職 氏名： 客員研究員 藤原 武男

分担研究開発課題名（実施内容）： 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

本分担研究では、出生コホート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前方視的コホート研究である。本研究では、2010-2012 年に出生した児に対し、母の妊娠中の栄養摂取状況、および出生児の 3 歳時点における栄養摂取状況をそれぞれ測定する方法の妥当性を評価することを目標とした。

母の妊娠中の栄養摂取状況の把握の妥当性評価に関しては 188 名の妊婦の食物摂取頻度調査票・採血結果および食事記録内容を解析し、原著英語論文 3 本にてその結果を報告した。母の妊娠中の栄養摂取状況と母の産後うつ、および児の幼少期のアレルギー発症について学会発表を行い、現在原著英語論文として投稿中である。また、児の 3 歳時点での栄養摂取状況の把握の妥当性評価のために、107 名においては 2 回の簡易式自記式食事歴法質問票回答および採血結果情報を収集し、食事と血中・尿中栄養素についての関連を解析した。

As an adjunctive study to a pre-existing birth cohort study on low birth weight births, we aimed to understand the long-term effects of nutrition before and during pregnancy on the mother and the child. In this study we analyzed the association between maternal nutrition and health outcomes using pre-collected data, as well as

conducted a validation study on a brief-type self-administered diet history questionnaire (BDHQ) by administering questionnaires, collecting urine samples and conducting blood tests on participants in the cohort study (born in 2010-2012) at their 36 month visits.

During the three year period, we published three articles on validation of the food frequency questionnaire during pregnancy and one article on maternal personality and birth outcomes. We also presented the association between work environment during pregnancy and nutrition, as well as the association between maternal nutrition and post-partum depression, and allergic diseases of the offspring. For the BDHQ validation, we successfully collected blood test results and questionnaire data from 107 participants, on which we conducted analysis on the association between measured diet and biomarkers.

(4) 研究開発分担者 所属：聖路加国際大学大学院看護学研究科国際看護学

研究開発分担者 役職 氏名： 教授 大田えりか

分担研究開発課題名（実施内容）：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：低出生体重児出生予防のための妊娠中の適正体重増加と食事摂取保健指導の介入研究

聖路加国際大学大学院の大田分担班では、低出生体重児出生予防のための妊娠中の適正体重増加と食事摂取保健指導の介入研究を実施するために、適正な体重増加量の範囲および効果のある介入パッケージの開発のための科学的根拠を明らかにした。妊娠中の妊娠前 BMI 別の適正体重増加量に関する系統的レビューおよび低出生体重児出生予防のための妊娠中効果のある栄養の介入研究のオーバビューレビューを実施し、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が明らかになり介入プロトコルを作成した。また、出生票や死亡票のデータの二次解析を実施し、低出生体重児出生は、高齢出産のみならず若い世代でのリスクが上昇していること、早産よりも正期産の低出生体重児が増加していることなどを明らかにした。本研究をもとに、文部省科学研究費基盤 B を取得し 2017-2020 年度にかけて、携帯のモバイルアプリケーションの介入を開発し、効果を検証する予定である。

The study of appropriate gestational weight gain and dietary intake guidance for prevention of delivery low birthweight infants clarified the appropriate low risk range by prepregnancy BMI category from conducting systematic review. An overview review of nutritional intervention studies for preventing low birthweight was conducted and balanced protein and energy and micronutrients were effective interventions to prevent low birthweight. We conducted secondary analysis using vital registration data and found that not only older age but also young generation had higher risk of delivery low birthweight especially term low birthweight was higher rate than preterm low birthweight. Based on these results we developed protocol for mobile application intervention and got new funding from ministry of education in the next four years.

(5) 研究開発分担者 所属：富山大学医学薬学研究部産科婦人科教室

研究開発分担者 役職 氏名： 教授 齋藤滋

分担研究開発課題名（実施内容）：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

日本産科婦人科学会周産期登録データベース（日産婦 DB）を用いて検討したところ、2010 年におけ

る正期産児の体重の最大ピーク週数が 38~39 週と、2001 年の 39~40 週に比してやや早くなっていた、単胎妊娠における平均出生体重は 2001 年~2010 年の 10 年間で 3030 グラムから 3000 グラムへと約 30 グラム減少していた。-1.5SD (標準偏差) 未満の胎児発育不全 (SGA) 児は 2001 年~2011 年の 11 年間で平均 5.9%、-2.0SD 未満の SGA 児は平均 3.1% 出生していた。SGA 児を出産した母体のリスク因子は初産・在胎週数が早い (早く生まれる) ・非妊時 Body Mass Index (BMI) が低い (やせ妊婦) ・妊娠中の体重増加不良・妊娠中喫煙・母体産科合併症のうち妊娠高血圧腎症および妊娠高血圧・母体偶発合併症のうち本態性高血圧、腎疾患、自己免疫疾患であった。さらに SGA 児リスク比が高い妊娠週数は、妊娠高血圧腎症や妊娠高血圧を合併している場合では全妊娠期間、妊娠中喫煙している妊婦では妊娠 36 週以降、非妊時 BMI 18.5 未満のやせ妊婦では 37 週以降、分娩時 BMI 22.6 未満のやせ妊婦では 37 週以降であった。最後に、(1)妊娠中喫煙、(2)非妊時 BMI が低い、(3)妊娠中の BMI 増加が少ない、の 3 つが修正可能なリスク因子であることから、SGA 児を産まないための具体的な方策として、(1)妊娠前から禁煙すること、(2)標準体重で妊娠すること、(3)妊娠中は BMI に応じて適切に体重を増加させること、が勧められる。

After evaluating data from the registry database of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG-DB), the average birthweight of full-term singleton infants in 2010 had its peak at 38-39 weeks of gestation, relatively 1 week earlier than that in 2001. The average birthweight dropped from 3030g to 3000g in 10 years. The average birth rates of small-for-gestational-age (SGA) infants with less than -1.5 standard deviation and less than -2.0 were 5.9% and 3.1%, respectively. The risk factors for the delivery of SGA infant with less than -1.5 standard deviation were as follows: Nulliparity [Risk ratio (RR) 1.11, 95% confidence interval (CI) 1.08 – 1.15], decreasing gestational age (RR 1.07, 95% CI 1.06 – 1.08), lower prepregnancy Body Mass Index (BMI) (RR 1.06, 95% CI 1.04-1.08), lower BMI changes during pregnancy (RR 1.14, 95% CI 1.13-1.15), smoking during pregnancy (RR 1.6, 95% CI 1.5-1.7), preeclampsia (RR 4.5, 95% CI 4.2-4.8), gestational hypertension (RR 2.9, 95% CI 2.7-3.2), chronic hypertension (RR 1.3, 95% CI 1.1-1.5), renal disease (RR 1.2, 95% CI 1.1 – 1.5), and autoimmune disease (RR 1.2, 95% CI 1.1 – 1.3). Modifiable risk factors to reduce the deliveries of SGA infant were smoking, pre-pregnancy body mass index, and weight changes during pregnancy. To stop smoking, to conceive at preferable body weight, and to keep the preferable weight change based on prepregnancy BMI, are recommended to reduce the number of SGA infant delivery.

(6) 研究開発分担者 所属：東京女子医科大学母子総合医療センター新生児部門

研究開発分担者 役職 氏名： 教授 楠田聡

分担研究開発課題名 (実施内容)： 極低出生体重児の診療の現状と対策の探求

2003 年から周産期母子医療センターネットワークデータベースを継続的に運営し、平成 28 年度は 168 施設から、4781 例の極低出生体重児が登録された。この結果、総登録数は 50,867 例となった。これはわが国の極低出生体重児の約 60% をカバーしている。収集したデータの一部は、iNeo (The International Network for Evaluation of Outcomes) グループと共有し、ハイリスク新生児医療の国際比較を行った。

さらに、2015 年出生児からは、在胎期間 32 週未満および出生体重 1500g 以下を登録対象としてよりデータベースの内容を強化した。

このデータベースを解析することで、ハイリスク児の予後の推移、予後と関係する因子の分析を行った。さらに、わが国のハイリスク児の予後を国際比較することで、わが国のハイリスク新生児医療の長

所および短所が明らかとなった。

A nationwide neonatal network database has been operated since 2003, and the last year 4,781 new VLBW (very low birth weight) infants were registered into the network database from 168 NICUs, resulting in a total of 50,867 cases. The coverage rate of the network can be estimated as 60%. A part of the registered data was transferred to the iNeo (The International Network for Evaluation of Outcomes) group, and compared among the iNeo to evaluate the quality of the high risk neonatal care.

All infants born not only with a birth weight less than 1500g but also at or less than 32 gestational weeks will be registered in 2015 or later to make the database more comprehensive.

Using the database, the trends in Japanese high risk neonatal care and the factors correlated with their outcomes were analyzed. Furthermore, the international comparison among iNeo showed the strength and weakness of Japanese high risk neonatal care.

(7) 研究開発分担者 所属：埼玉医科大学総合医療センター小児科

研究開発分担者 役職 氏名： 講師 難波文彦

分担研究開発課題名 (実施内容)：新生児慢性肺疾患全国調査

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

全国の総合周産期母子医療センターを対象に慢性肺疾患全国調査 2015 を行い、2005 年、2010 年の調査結果と比較した。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 hyaluronan and proteoglycan link protein 1 (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。慢性肺疾患予防を目的とした好中球エラスターゼ阻害剤 (シベレスタット) の有効性を検討した多施設後方視的コホート研究では、その有効性を示すことはできなかった。

Questionnaires regarding the current strategies used to prevent and treat bronchopulmonary dysplasia (BPD) were sent to tertiary perinatal center in 2015, and the responses were compared to those obtained in 2005 and 2010. 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. 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.

(8) 研究開発分担者 所属：自治医科大学小児科

研究開発分担者 役職 氏名： 学内教授 河野 由美

分担研究開発課題名 (実施内容)：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

NICU を退院した極低出生体重児のフォローアップが長期的に継続され、健康や疾患・障害に関する情報の取得と提供を可能にする電子化 NICU 退院手帳の開発することを目的とした。平成 26 年度は、超長期フォローアップと健康管理が可能な NICU 退院手帳の電子化のための内容と方法を検討した。電子化の方法とシステム要件として、1) 電子カルテと連動できること、2) 時系列的に追跡できること、

3) 患者家族と医療機関の双方向性機能をもつこと、4) 個人情報の保護が可能なこと、が挙げられた。平成 27 年度は、日本全国の NICU とフォローアップ外来で用いられている電子カルテおよび独自データベース等の現状、患者や地域との情報共有のシステムに関するアンケート調査を行った。NICU 221 施設から回答が得られた。70%で電子カルテ、オーダーリング、画像情報のすべての電子化システムが運用され、NICU 部門システムは全体の 30%で稼働していた。NICU の部門システムは主要 2 系統が 70%を占めていた。また、極低出生体重児の思春期・成人期予後に関する文献レビューを行い、電子化手帳に実装すべき内容を把握した。平成 28 年度は、電子化手帳の開発の前段階として、基本情報、NICU 入院情報、予後情報の全項目を年齢毎にページを積み上げた手帳形式の電子ファイルを作成し、データベースとして使用できるよう、全国の総合周産期母子センターに配布した。更に、これまでになかっ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。電子化手帳を実装してパイロット研究を実施するにはいたらなかった。将来的にはこの電子化手帳を携帯電話端末用のアプリ化することで、患者個人が持つことが可能になり、長期フォローアップの有用なツールとなることが期待される。

To establish long-term follow up of VLBW infants and to deliver and collect information of health and disease, we developed an electronic NICU-child health handbook. In the first year, we examined contains for long-term follow up and method to establish and collect electronic information into the handbook. We suggested system requirements for an electronic NICU-child health handbook as follows; 1) Conjunction with electronic medical records, 2) Time series tracking, 2) Bi-directional function between patient-family and medical facilities, and 4) Privacy protection. In the second year, we took a questionnaire survey to nationwide NICUs on in-hospital and in-NICU electronic medical records system, original database, and regional information systems. Of 221 NICUs answered the questionnaires, 70% operated all electric system including records, ordering and images in the hospitals and 30% operated NICU-department systems. Two major NICU-department systems accounted for 30%. We performed literature review of the long-term outcomes of VLBW infants at adolescence and adulthood for evaluations in the long-term follow up. In the third year, we developed a database for NICU-child health handbook. The database included basic information, data during NICU stay and outcome at each evaluation like a personal organizer. The developed database file was shared with all tertiary Perinatal Medical Centers. We have also made a follow-up protocol for children at 9 to 15 years of age based on previous literature reviews. This is the first protocol in preadolescence period of children born as VLBW. Although we were not able to integrate into the electronic medical records to perform a pilot study using as an electronic NICU-child health handbook, this database can be expected as a useful device for long-term follow up of VLBW infants when it was further developed as a server based mobile application for personal use.

(9) 研究開発分担者 所属：神奈川県立こども医療センター新生児科

研究開発分担者 役職 氏名： 部長 豊島 勝昭

分担研究開発課題名 (実施内容) : 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

目標：極低出生体重児の成長発達支援のフォローアップ率の向上のために電子退院手帳の作成の可能性を探る

(H27～28 年度：総括)

2015

慢性疾患を抱える子どもにとっての最良の実施をなすために、どのような疾病情報が必要か検討を行った。重要となる項目を NICU 退院サマリーと周産期母子医療センターネットワークのデータセットから選び出した。

神奈川県立こども医療センターの外来に関わる多職種医療者でフォローアップ率向上を目指して、極低出生体重児を対象とした電子退院手帳の原案を作成した。

2016

電子カルテシステムは一般的には、処方オーダーや注射オーダーの様にオーダー単位でデータが蓄積されている。将来的に医療施設と患者・家族との疾病情報の共有を行う際に、共有データは患者単位で集められていなければならない。そこで我々は患者単位でデータが集積される新しいデータベースを構築した。主要な臨床情報項目について、神奈川県立こども医療センターの電子カルテシステム内を探索し、項目の所在を明らかにして目標データの抽出を行った。主要な疾病情報は患者単位で集積される新しいデータベースに格納された。我々は疾病情報を電子カルテシステム内から抽出することができることを示した。

極低出生体重児の成長発達支援のフォローアップ外来に関して、患者家族にアンケート調査を施行して課題を抽出した。こどもの病状説明、早産児特有の成長発達の確認、食事や就園や就学に関する困難感があることを確認した。90 回答のうち 79%で NICU 電子退院手帳の使用希望があった。アンケート調査を基に電子退院手帳の内容を改変した。電子退院手帳の内容はホームページに公開予定である。

2015

We considered what kind of health information is required to achieve best practices for children with chronic illness.

The key elements were selected from the NICU discharge summary and Neonatal Research Network Japan data.

Multidisciplinary medical staffs involved in outpatient at the Kanagawa Children's Medical Center discussed and completed the draft of the electronic discharge notebook for very low birth weight infants for improving the follow-up rate .

2016

Generally in the electric medical record system(EMR),data are stored in each order set such as drug order dataset or injection order dataset, not by patient units.

In the near future, when the health information are shared between healthcare facilities, patients and their families ,the data should be collected by each patient units.

Therefore, we built a new health information database which store data for each patient.

The key clinical information items were explored in the EMR system in Kanagawa Children's Medical Center. We identified and examined the data.

We stored the key elements of health information in our new database for each patient.

We have shown that some health information can be collected from the EMR system.

We conducted a questionnaire survey on the follow-up system for supporting growth and development of very low birth weight infants. Based on the results of the questionnaire, we extracted the problem of the follow-up system of very low birth weight infants. Patient families had difficulty to explain the health condition, confirmation of growth development, meals and school attendance peculiar to premature infants. 79% of the 90 responses were requested to use the electronic discharge notebook. Based on the questionnaire survey, the content of the electronic

discharge notebook was modified. We are planning to publish the necessary contents of the electronic discharge notebook on our homepage.

- (10) 研究開発分担者 所属：昭和大学医学部小児科学講座
研究開発分担者 役職 氏名： 教授 板橋家頭夫
分担研究開発課題名 (実施内容)：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－

本研究では、極低出生体重児に対するフォローアップや支援のあり方を再考するために、国内の複数施設で出生した極低出生体重児出身の青年を対象に、将来の non-communicable disease (NCDs) 発症リスク評価した。29 人の極低出生体重児出身の青年と 21 人の正期産正常体重出身の青年とを比較検討したところ、極低出生体重児出身の青年は小柄で痩せ型が多い傾向があり、体重 SD スコアや身長 SD スコアは正期産正常体重出身の青年と比較して有意に小さかった。また、極低出生体重児出身の青年の一部はすでにこの時期に蛋白尿を認め、血圧およびシスタチン C が正期産正常体重児出身の青年と比較して有意に高値をとることが示唆された。本検討から、極低出生体重児では慢性腎臓病に罹患するリスクが高いことが示唆され、極低出生体重児の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が示唆された。

This study sought to assess the current practices in support of very low birth weight infants. We evaluated the risk of adult onset diseases, such as non-communicable diseases (NCDs), in young adults who were born with very low birth weights (VLBW young adults). Twenty-nine VLBW young adults and 21 young adults born at term with normal birth weights (NBW young adults) were enrolled. VLBW young adults tended to be smaller and leaner than NBW young adults. Furthermore, the body weight and height SD scores were significantly smaller in VLBW young adults than in NBW young adults. Additionally, proteinuria was detected in some VLBW young adults, while the blood pressure and serum cystatin C levels in VLBW young adults were significantly higher than those of NBW young adults. These results suggest that there is a higher risk of chronic kidney disease in very low birth weight young adults. Therefore, clinicians should incorporate relevant evaluations and interventions throughout the lives of very low birth weight infants.

- (11) 研究開発分担者 所属：国立成育医療研究センター周産期病態研究部
研究開発分担者 役職 氏名：部長 秦健一郎
分担研究開発課題名 (実施内容)：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

本研究では、ヒト早産や胎児発育不全症例の臍帯血あるいは胎盤を用い、エピジェネティックな修飾状態の変化の有無を正確に検出する系を確立し、病態の解明や、出生後も長期遺残しうる遺伝子発現変動の胎児発育不全に直接関与する異常と考えられるエピゲノム異常を見出すことを目的とした。胎盤のゲノムワイド DNA メチル化プロファイリングを行い、臓器別のエピゲノム状態の解析により早産児や子宮内発育不全児や妊娠糖尿病症例からの出生児に特有の DNA メチル化変化の候補領域を見いだすことができた。

The aim of this study is to develop validation methods to find aberrant DNA methylation in cord blood and

placentas of preterm labor or SGA cases precisely. These unique methods are essential to detect proper epimutations (methylation changes) which could cause fetal growth restriction directly. We estimated genome-wide DNA methylation profiles of preterm labor babies, SGA cases and GDM cases. We found several significant methylation changes in preterm labor and SGA cases.

- (12) 研究開発分担者 所属：東京大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター
研究開発分担者 役職 氏名：准教授 高橋尚人
分担研究開発課題名（実施内容）：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

早産児や SGA(Small for Gestational Age)児は胎児期および出生後早期に極端な低酸素・低栄養の環境に曝露されていることが多く、冠動脈疾患や 2 型糖尿病をはじめとする成人後疾病発症のハイリスク群と考えられている。しかし、早産児・SGA 児における胎児期及び出生前後の遺伝子のエピジェネティック修飾についてのデータはまだ少なく、結論が出ていない。本研究の目的は、早産児・SGA 児において、胎内環境および出生後の治療がエピジェネティックな修飾状態と遺伝子発現に与える影響およびそれらの関連を検証することである。2014 年に東京大学医学部附属病院ヒトゲノム倫理委員会(G10036)と共同研究グループ(国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部、秦部長)の国立成育医療研究センター倫理委員会(234)の承認を得て、同年 11 月より対象児のリクルートを開始した。2015 年に都立墨東病院も共同研究機関に加え(倫理委員会承認: 38)、2016 年 7 月までに東京大学医学部附属病院・都立墨東病院で出生した在胎 23~41 週の早産児・正期産児 141 名をリクルートした。得られた臍帯血 141 検体および生後末梢血 70 検体を用いて、網羅的メチル化解析・遺伝子発現解析を遂行した。解析の課程で T 細胞, B 細胞, 顆粒球, 有核赤血球などの細胞分画がメチル化データに影響していることが分かり、細胞分画を加味した解析法を確立した。この手法により臍帯血サンプルにおいて在胎週数に関連する CpG サイト約 4 万カ所, SGA(Small for Gestational Age)に関連する CpG サイト約 400 カ所を検出した。遺伝子発現解析においても、同解析手法を用いて在胎週数に関連する遺伝子部位を約 500 カ所検出した。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を確認した。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も分かった。本研究で得られた知見や解析手法は今後の胎児・新生児の EWAS (Epigenome-Wide Association Study)の基盤になるものと考えている。

Preterm or small for gestational age (SGA) infants are exposed to hypoxia and malnutrition *in and ex utero* during perinatal period and often receive intensive care shortly after birth, and they are to be at high risk of noncommunicable diseases like coronary heart disease and type 2 diabetes in adolescence. Epigenetics is one of the most important mechanisms of developmental origin of health and diseases (DOHaD), but the epigenetic data of preterm or SGA babies are still limited. The objectives of our research are to investigate epigenetic changes in cord blood and postnatal peripheral blood of preterm or SGA infants using epigenome-wide methylation analysis, and to search for environmental or therapeutic factors that associate with epigenetic changes in these premature infants. In 2014, Our study was approved by following institutional ethics committees: Human Genome Ethics Committee, The University of Tokyo Hospital; G10036, Ethics Committee, National Center for Child Health and Development; 234. In November 2014, we began to enroll the participants whose written informed consents were obtained. In 2015, our study was approved by Ethics and Personal Information Protection Committee, Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital; 38. We had enrolled 141 term and preterm infants who were born in The University of Tokyo

Hospital and Tokyo Metropolitan Bokutoh Hospital by July 2016. We conducted epigenome-wide methylation analysis and transcriptome analysis using 141 cord blood samples and 70 postnatal peripheral blood samples obtained on or around the infants' due date, whose gestational age ranged from 23 to 41 weeks. In the process of analyses, we found that rate of each cell fraction directly affected methylation data, and then we tried to establish an analyzing method adjusting rates of cell fractions. Using this method, in the analysis of cord blood samples, we found about 40,000 CpG sites were associated with gestational age (GA), and in addition we found about 400 CpG sites were related to Small for Gestational Age (SGA). In the transcriptome analysis, we found about 500 gene positions' expression levels were associated with gestational age using the same method used in methylation analysis. We confirmed that gestational age was one of the most important factors that affected infants' epigenetics. Moreover, we also revealed that most blood samples' methylation alterations related to SGA was temporary and reversible. We hope that the findings and analyzing methods established in this research will be the basis of Epigenome-Wide Association Study (EWAS) in neonatal medicine in the future.

IV. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧

- 1) 難波文彦. 病態—出生後因子とその対応 ②酸素障害. 最新版 慢性肺疾患、周産期医学、東京医学社. 2014, 44, 1053-1057.
- 2) 河野由美. 周産期母子医療センターネットワークデータベース解析からみた極低出生体重児の予後. 日本小児科学会雑誌. 2014, 118, 613-622
- 3) モハメド・羽目土・フセイン、難波文彦、加藤稲子、傍嶋久則、田村成徳（役：難波文彦）. 呼吸管理の実際 HHHFNC. 最新版 新生児呼吸管理、周産期医学、東京医学社. 2014, 44, 1571-1576.
- 4) OGAWA R, MORI R, SAKO M, KAGEYAMA M, TAMURA M, NAMBA E. Drug treatment for bronchopulmonary dysplasia in Japan: questionnaire survey. *Pediatrics International*. 2015, 57, 189-92.
- 5) 難波文彦. 新生児慢性肺疾患. 今日の治療指針、医学書院. 2015, 1, 1272.
- 6) 伊藤誠人、難波文彦. 努力呼吸. 新生児症状別フィジカルアセスメント. ネオネイタルケア、増刊号、メディカ出版. 2015, 373, 125-129.
- 7) 伊藤誠人、難波文彦. 無呼吸. 新生児症状別フィジカルアセスメント. ネオネイタルケア、増刊号、メディカ出版. 2015, 373, 130-134.
- 8) Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 2. Art. No.: CD000230. DOI: 10.1002/14651858.CD000230.pub5.
- 9) Vogel JP, Betrán AP, Vindevoghel N, Souza JP, Torloni MR, Zhang J, Tunçalp Ö, Mori R, Morisaki N, Ortiz-Panozo E, Hernandez B, Pérez-Cuevas R, Qureshi Z, Gülmezoglu AM, Temmerman M : Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Global Health* 2015; 3(5) e260-70. May
- 10) Rumbold A, Ota E, Nagata C, Shahrook S, Crowther CA. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD004072. DOI: 10.1002/14651858.CD004072.pub3.

- 11) [Ota E](#), [Hori H](#), [Mori R](#), [Tobe-Gai R](#), [Farrar D](#). Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD000032. DOI: 10.1002/14651858.CD000032.pub3.
- 12) [Rumbold A](#), [Ota E](#), [Hori H](#), [Miyazaki C](#), [Crowther CA](#). Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD004069. DOI: 10.1002/14651858.CD004069.pub3.
- 13) [Ye J](#), [Torloni MR](#), [Ota E](#), [Jayaratne K](#), [Pileggi-Castro C](#), [Ortiz-Panozo E](#), [Lumbiganon P](#), [Morisaki N](#), [Laopaiboon M](#), [Mori R](#), [Tunçalp Ö](#), [Fang F](#), [Yu H](#), [Souza JP](#), [Vogel JP](#), [Zhang J](#) : Searching for the definition of macrosomia through an outcome-based approach in low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Global Survey in Africa, Asia and Latin America. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015 Dec; 3:15(1):324
- 14) [Hibino S](#), [Abe Y](#), [Watanabe S](#), [Yamaguchi Y](#), [Nakano Y](#), [Taysuno M](#), [Itabashi K](#). *Pediatr Nephrol* 2015, 30, 1889-1392.
- 15) [板橋家頭夫](#). 先制医療 胎生期プログラミングと小児期からの先制医療. *最新医学*. 70(5), 941-953, 2015-05.
- 16) [板橋家頭夫](#). 低出生体重児出生率の増加. *小児科* 56(5), 641-654, 2015-05.
- 17) [板橋家頭夫](#). DOHaD の概念・歴史. *Hormone Frontier in Gynecology*. Vol.22 No.4, 11-16, 2015.
- 18) [板橋家頭夫](#). ピンポイント小児医療 SGA 児とその後の発育. *小児内科*. 2015.47 巻 8 号.
- 19) [中野有也](#), [板橋家頭夫](#). 出生時の体型と将来の疾病リスク. *保健の科学* 57(8), 525-528, 2015-08.
- 20) [Souza JP](#), [Betran AP](#), [Dumont A](#), [de Mucio B](#), [Gibbs Pickens CM](#), [Deneux-Tharaux 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](#), et al. A global reference for caesarean section rates (C-Model): a multicountry cross-sectional study. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*.2015. 123(3):427-36.
- 21) [齋藤滋](#). 妊娠高血圧症候群の基礎と臨床の進歩. *BIO Clinica*.2015.
- 22) [Maruyama H](#), [Yonemoto N](#), [Kono Y](#), [Kusuda S](#), [Fujimura M](#); Neonatal Research Network of Japan. Weight Growth Velocity and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low Birth Weight Infants. *PLoS One*. 2015, 10(9):e0139014.
- 23) [Namba E](#), [Fujimura M](#), [Tamura M](#). Bubbling and cystic appearance in chronic lung disease of prematurity; Are they diagnosed as Wilson-Mikity syndrome. *Pediatric International*.2015.
- 24) [Mizuno K](#), [Sakurai M](#), [Itabashi K](#). Necessity of human milk banking in Japan: Questionnaire survey of neonatologists. *Pediatrics International*. Volume 57, Issue 4, pages 639–644, August 2015.
- 25) [Kono Y](#), [Oka A](#), [Tada H](#), [Itabashi K](#), [Matsui E](#), [Nakamura Y](#). Perinatal dioxin exposure and psychosocial and behavioral development in school-aged children. *Early Human Development*. Volume 91, Issue 9, September 2015, Pages 499–503.
- 26) [Hibino S](#), [Abe Y](#), [Watanabe S](#), [Yamaguchi Y](#), [Nakano Y](#), [Tatsuno M](#), [Itabashi K](#). Proteinuria caused by glomerular hypertension during adolescence associated with extremely premature birth: a report of two cases. *Pediatric Nephrology*. October 2015, Volume 30, Issue 10, pp 1889-1892.
- 27) [Okamura K](#), [Kawai T](#), [Hata K](#), [Nakabayashi K](#). Lists of HumanMethylation450 BeadChip probes with nucleotide-variant information obtained from the Phase 3 data of the 1000 Genomes Project. *Genom Data*.

2015;28;7:67-69.

- 28) Kawai T, Yamada T, Abe K, Okamura K, Kamura H, Akaishi R, Minakami H, Nakabayashi K, Hata K. Increased epigenetic alterations at the promoters of transcriptional regulators following inadequate maternal gestational weight gain. *Sci Rep*. 2015;5:14224.
- 29) Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A, Ishikawa H, Murabayashi N, Ikeda T, Kono Y, Kusuda S, Fujimura M. Long-term outcomes of antenatal corticosteroids treatment in very preterm infants after chorioamnionitis. *Arch Gynecol Obstet*. December 2015, Volume 292, Issue 6, pp 1239-1246.
- 30) Aoki S, Hashimoto K, Ikeda N, Takekoh M, Fujiwara T, Morisaki N, Mezawa H, Tachibana Y, Ohya Y. Comparison of the Kyoto Scale of Psychological Development 2001 with the parent-rated Kinder Infant Development Scale (KIDS). *Brain & Development*. Volume 38, Issue 5, May 2016, Pages 481–490.
- 31) Hishikawa K, Fujinaga H, Fujiwara T, Goishi K, Kaneshige M, Sago H, Ito Y. Respiratory stabilization after delivery in term infants after the update of the Japan Resuscitation Council Guidelines in 2010. *Neonatology* 2016;110:1-7.
- 32) Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Hirano S, Iwata O, Tanaka K, Nakazawa J. Developmental assessment of VLBW infants at 18 months of age: A comparison study between KSPD and Bayley III. *Brain & Development*. 2016, 38(4):377-385.
- 33) Motojima Y, Ito M, Oka S, Uchiyama A, Tamura M, Namba F. Use of high-flow nasal cannula in neonates: nation-wide survey in Japan. *Pediatric International*. Volume 58, Issue 4, pages 308–310, April 2016.
- 34) 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
- 35) Souza JP, Betran AP, Dumont A, de Mucio B, Gibbs Pickens CM, Deneux-Tharaux 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, Perdon 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
- 36) 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.
- 37) 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.

- 38) 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]
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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
- 45) 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
- 46) 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.
- 47) 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
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) 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.

- 51) 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.
- 52) 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.
- 53) 三宅美由、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.
- 54) 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.
- 55) Nakano Y, Itabashi K, Dobashi K, Mizuno K. Longitudinal changes in adiponectin multimer levels in preterm infants. *Early Hum Dev* 2016, 95, 29-33.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) 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.
- 59) 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
- 60) 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
- 61) 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.
- 62) 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
- 63) 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]
- 64) 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]
- 65) 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

- 66) Delnord M, Hindori-Mohangoo 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.
- 67) 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.
- 68) 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.
- 69) 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)
- 70) 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
- 71) 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.
- 72) Zhao Y, Zhang J, Zamora J, Vogel J, Souza J, Ganchmeg 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]
- 73) 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)
- 74) 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. *産婦人科の実際*. 2017.66 (6) 521-527
- 75) 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.
- 76) 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*.
- 77) 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.
- 78) 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].

- 79) 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]
- 80) 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) Drug therapies for bronchopulmonary dysplasia in Japan: A questionnaire survey, ポスター, OGAWA R, MORI R, SAKO M, KAGEYAMA M, TAMURA M, NAMBA F. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting, 2014.5: Vancouver, Canada, 国外.
- 2) わが国における新生児慢性肺疾患薬物療法：アンケート調査から、口頭、小川亮、森臨太郎、佐古まゆみ、影山操、田村正徳、難波文彦. 第50回日本周産期・新生児医学会、2014.7、国内.
- 3) 動物モデルを用いた新生仔期高濃度酸素暴露の長期的影響と肺傷害修復過程における重要分子の同定、ポスター、難波文彦、小川亮、伊藤誠人、新井幸男、郷勇人、加藤稲子、田村正徳. 第47回日本小児呼吸器学会、2014.10、国内.
- 4) 動物モデルを用いた新生仔期高濃度酸素暴露の長期的影響と肺傷害修復過程における重要分子の同定、口頭、難波文彦、小川亮、伊藤誠人、新井幸男、郷勇人、加藤稲子、田村正徳. 第59回日本未熟児新生児学会、2014.11、国内.
- 5) CLD 研究最近の話題-感受性遺伝子解析から動物モデル、臨床研究まで-、口頭、難波文彦. 第27回慢性肺疾患研究会、2014.10、国内.
- 6) Disruption of Bach1 upregulates HO-1 and IL-6 mRNA expression in the lungs of newborn mice exposed to hyperoxia and mitigates injury, ポスター, Ito M, Arai Y, Ogawa R, Go H, Kato I, Tamura M, Dennery PA, Namba F, Pediatric Academic Societies (San Diego), 2015/4, 国外.
- 7) Long-term effects on lung function and identification of a novel biomarker, HAPLN-1 in neonatal hyperoxic lung injury in mice, ポスター, Namba F, Ito M, Ogawa R, Arai Y, Go H, Kato I, Dennery PA, Tamura M, Pediatric Academic Societies (San Diego), 2015/4, 国外.
- 8) 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, KATO I, TAMURA M, DENNERY PA, NAMBA F. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, 2015.5: San Diego, 国外.
- 9) Long-term effects on lung function and identification of a novel biomarker, HAPLN-1, in neonatal hyperoxic lung injury in mice, ポスター, NAMBA F, ITO M, OGAWA R, ARAI Y, GO H, KATO I, DENNERY PA, TAMURA M. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, 2015.5: San Diego, 国外.
- 10) わが国における High-Flow Nasal Cannula の使用：アンケート調査から、口演、本島由紀子、伊藤誠人、内山温、田村正徳、難波文彦、日本周産期・新生児医学会（博多）、2015/7、国内.
- 11) 新生児慢性肺疾患に対するシベレスタットナトリウム投与の有効性：後方視的多施設共同研究、ポスター、小川亮、伊藤誠人、飯田浩一、内田優美子、大城誠、影山操、加藤有一、田中太平、中田裕生、西村裕、林谷道子、北東功、盆野元紀、松本直子、田村正徳、難波文彦、日本周産期・新生児医学会（博多）、2015/7、国内.
- 12) 2010年出生の超低出生体重児の死亡率に関する都道府県格差の検討、ポスター、宮沢篤生、板橋家頭夫、和田和子、楠田聡、内山温、第51回日本周産期新生児医学会、2015/7、国内.

- 13) 双胎一児死亡が生存児に与える影響に関する膜性別での解析, 口演, 穴見愛、森崎菜穂、左勝則、齋藤滋、佐藤昌司、楠田聡、森臨太郎、左合治彦, 日本周産期・新生児医学会 (博多), 2015/7, 国内.
- 14) 日産婦周産期登録データベースを用いた SGA 児の母体リスク因子の検討, 口演, 塩崎有宏、佐藤昌司、小林睦、安田一平、小野洋輔、鮫島梓、稲坂淳、伊藤実香、米田徳子、米田哲、森臨太郎、齋藤滋, 第 51 回日本周産期・新生児医学会学術集会 (福岡), 2015/7, 国内.
- 15) 膠原病・リウマチ性疾患と妊娠をめぐる, 招待講演, 塩崎有宏, 第 25 回日本リウマチ学会近畿支部学術集会, 2015/9, 国内.
- 16) 妊娠高血圧腎症および妊娠高血圧は低体重児出産における最も高い母体リスクである, ポスター, 塩崎有宏、青木藍子、米田徳子、米田哲、森臨太郎、佐藤昌司、齋藤滋, 第 36 回日本妊娠高血圧学会学術集会, 2015/9, 国内.
- 17) 内科医と産婦人科医が協力して妊娠高血圧症候群を管理しましょう, 招待講演, 齋藤滋, 第 51 回日本循環器予防学会学術集会, 2015/9, 国内.
- 18) Difference in survival rates of very low birth weight infants inside and outside the Japanese Neonatal Research Network, 口頭, 森崎菜穂. 9th Database Quality Improvement Conference, 2015/9/12, 国内
- 19) 新生児慢性肺疾患研究の現状と今後の課題: データベースを用いた疫学研究を中心に, 口頭, 難波文彦、三宅英由. 第 9 回 Database Quality Improvement Conference, 2015.9, 国内.
- 20) 転写因子 Bach1 の遺伝子欠損は高濃度酸素暴露新生仔マウス肺において HO-1 と IL-6 の発現を増加させ肺保護効果をもたらす, 口頭, 伊藤誠人、新井幸男、小川亮、田村正徳、難波文彦. 第 60 回日本新生児成育医学会, 2015. 10, 国内.
- 21) シベレスタットナトリウムの慢性肺疾患に対する有効性と発達予後への影響に関する後方視的検討, 口演, 大城誠、神澤孝洋、濱崎咲也子、田中龍一、立花貴史、中山淳、安田彩子、鬼頭修、難波文彦、小川亮, 日本新生児・成育医学会 (盛岡), 2015/10, 国内.
- 22) 胎児造血反応と新生児慢性肺疾患との関連性の検討, 口頭, 荒木俊介、難波文彦、藤沼澄江、岡俊太郎、小川亮、本島由起子、斉藤綾、川崎秀徳、本多正和、金井雅代、石黒秋生、側島久典、田村正徳. 第 60 回日本新生児成育医学会, 2015. 10, 国内.
- 23) 電子化を含めた NICU 退院手帳への取り組み, 口演, 豊島勝昭, 日本新生児・成育医学会 (盛岡), 2015/10, 国内.
- 24) 極低出生体重児の予定日までの母乳摂取量が退院後の母乳育児期間に与える影響. 滝元宏, 中野有也, 宮沢篤生, 村瀬正彦, 水野克己, 板橋家頭夫. 一般口演, 第 30 回本母乳哺育学会, 2015/10/3, 国内.
- 25) 胎児・胎盤エピゲノム変化と周産期の疾患, 口演, 秦健一郎, 日本人類遺伝学会第 60 回大会, 東京, 2015/10/15, 国内.
- 26) 極低出生体重児を出産した母乳の母乳中のたんぱく質濃度の変動に関する検討. 村瀬正彦, 初野美智, 鈴木学, 小林梢, 大山伸雄, 中野有也, 宮沢篤生, 板橋家頭夫. 一般口演, 第 60 回日本新生児成育学会, 2015/10/24, 国内.
- 27) 極低出生体重児における生後早期の低リン血症と栄養管理についての検討. 滝元宏, 鈴木学, 中野有也, 宮沢篤生, 村瀬正彦, 板橋家頭夫. 一般口演, 第 60 回日本新生児成育学会, 2015/10/25, 国内.
- 28) 周産期センターにおける新生児慢性肺疾患管理の実際～新生児慢性肺疾患全国調査 2015 から～, 口頭, 三宅英由、伊藤誠人、南宏尚、田村正徳、難波文彦. 第 60 回日本新生児成育医学会, 2015.

10、国内.

- 29) ヒト胎盤のエピゲノム異常—配偶子異常や胎児期環境との関連—, 口演, 秦健一郎, 第 23 回日本胎盤学会学術集会 (東京), 2015/11/5, 国内.
- 30) 両親のパーソナリティと出産アウトカムとの関係について, ポスター, 森崎菜穂、藤原武男, 日本公衆衛生学会(長崎), 2015/11, 国内.
- 31) Trends of Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Preterm Infants Born at 22 - 25 Weeks' Gestation in Neonatal Research Network Japan, ポスター, Kono Y., Yonemoto N., Kusuda S., Fujimura M. The Hot Topics in Neonatology, 2015/12/6, 国外
- 32) Differences in Infant Survival of Very Low Birth Weight Infants Inside and Outside the Japanese Neonatal Research Network, ポスター, Morisaki N., Kusuda S., The Hot Topics in Neonatology(Washington DC), 2015/12, 国外.
- 33) Maternal Height, BMI and Gestational Weight Gain Explain Why Japanese Infants Are Small, ポスター, Morisaki N., Oken E, Kawachi I, Fujiwara T., 第 26 回日本疫学会学術集会(米子), 2016/1, 国内.
- 34) Inadequate maternal gestational weight gain increased epigenetic alterations at the promoters of transcriptional regulators in placenta, 口演, 秦健一郎, Joint Japan-New Zealand DOHaD Researchers Seminar, Auckland, NZ, 2016/2/2, 国外.
- 35) Maternal diet with low protein density increases risk of low birth weight birth in Japanes, 口演, Morisaki N., Kobayashi M, Fujiwara T., Horikawa R, Nutrition and Growth (Vienna), 2016/3, 国外.
- 36) 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
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) システム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.
- 41) 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.
- 42) 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)
- 43) 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.

- 44) 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.
- 45) 「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.
- 46) 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
- 47) 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.
- 48) 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、三宅芙由、田村正徳. 第 52 回日本周産期・新生児医学会、2016./7、国内.
- 49) 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.
- 50) 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、三宅芙由、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.
- 51) 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、三宅芙由、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.
- 52) 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.
- 53) 「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
- 54) 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.
- 55) 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.
- 56) 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.
- 57) 「CLD の最前線」CLD 研究—基礎研究からトランスレーショナル研究まで—、口頭、難波文彦. 日本新生児成育医学会、2016/12、国内.

- 58) 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
- 59) 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.
- 60) 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)
- 61) 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.
- 62) 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

- 1) 大学病院・研究室が担うべき新生児医療への貢献とは? : 基礎研究—研究留学後、自分の研究室を立ち上げて—, 難波文彦, 日本新生児・成育医学会 2015/10, 国内.
- 2) 内科医と産婦人科医が協力して行なう妊娠高血圧症候群発症時と発症後の管理, 齋藤滋, 第27回血圧管理研究会, 2015/11, 国内.
- 3) 「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.
- 4) 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.