

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 Adrescent and Young adult

研究開発課題名 : (日本語) 本邦の先天異常発生状況の推移とその環境要因に関する研究
(英語) Studies of monitoring and surveillance for congenital abnormalities in Japan

研究開発担当者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構 横浜医療センター 院長 平原 史樹
所属 役職 氏名 : (英語) Yokohama Medical Center Hospital, National Hospital Organization Japan, Director, Fumiki Hirahara

実施期間 : 平成 28 年 8 月 10 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 全国先天異常モニタリングにおける疫学統計学的検討解析
開発課題名 : (英語) Epidemiological studies on birth defects monitoring in Japan

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人横浜市立大学 (産科婦人科学) 教授 (名誉・客員)
平原 史樹

所属 役職 氏名 : (英語) Visiting Professor of Yokohama City University
Fumiki Hirahara

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人横浜市立大学 医学部 臨床統計学 教授 山中 竹春
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Biostatistics, Yokohama City University School of
Medicine, Professor, Takeharu Yamanaka

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人横浜市立大学附属病院 遺伝子診療部 講師 浜之上 はるか
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Clinical Genetics, Yokohama City University Hospital,
Senoir Lecturer, Haruka Hamanoue

- 分担研究 (日本語) 福島県における妊娠 22 週未満の妊娠に対して東日本大震災が及ぼした影響についての調査
- 開発課題名 : (英 語) Pregnancy survey after the great east Japan earthquake in Fukushima Prefecture
- 研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人福島県立医科大学 医学部 産婦人科学 教授 藤森 敬也
- 所属 役職 氏名 : (英 語) Fukushima Medical University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Keiya Fujimori
- 分担研究 (日本語) 東海地区での調査, 口唇口蓋裂の発生状況の分析 (同地区の先天異常モニタリングを含む)
- 開発課題名 : (英 語) Epidemiological Study of monitoring of congenital anomalies and Incidence rate of CLP in Tokai region.
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人愛知学院愛知学院大学 歯学部 教授 (口腔先天異常学研究室)
- 所属 役職 氏名 : 夏目 長門
- (英 語) Division of Research and Treatment for Oral and Maxillofacial Congenital Anomalies, School of Dentistry, Aichi Gakuin University, Professor, Nagato Natsume
- 分担研究 (日本語) 石川県における先天異常派生状況の推移の検討解析
- 開発課題名 : (英 語) Trend of congenital anomalies ascertained by population-based monitoring in Ishikawa Prefecture
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人金沢医科大学 看護学部 教授 森河 裕子
- 所属 役職 氏名 : (英 語) School of Nursing, Kanazawa Medical University, Professor, Yuko Morikawa
- 分担研究 (日本語) 神奈川県での人口ベース先天異常発生状況の解析
- 開発課題名 : (英 語) Epidemiology of birth defects based on the data from Kanagawa Birth Defect Monitoring Program (KAMP)
- 研究開発分担者 (日本語) 地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター
- 所属 役職 氏名 : 遺伝科 部長 黒澤 健司
- (英 語) Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center, Kanagawa Prefectural Hospital Organization, Director, Kenji Kurosawa

分担研究 (日本語) 若年女性の葉酸摂取状況の解析検討とその栄養分析
開発課題名: (英語) Analysis of the folate intake and nutritional status in young women
研究開発分担者 (日本語) 学校法人大乗淑徳学園 淑徳大学 看護栄養学部 准教授 平岡真実
所属 役職 氏名: (英語) Shukutoku University, College of Nursing and Nutrition, School
of Nutrition, Associate professor, Mami Hiraoka

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

平原 史樹 教授 (横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンター、国立病院機構横浜医療センター)
全国規模での出産児先天異常モニタリングを実施し、本邦の約 10%の出産児を対象に調査分析を行った。いずれの先天異常モニタリングシステムにおいても先天異常児出産頻度は約 2%前後であり、心室中隔欠損が最も多く、心血管形態異常、口唇・口蓋裂、ダウン症、などが高頻度発生異常であった。昨年ならびに近年の調査と比べ、ほぼ同様の傾向であった。

またこれらに対して解析分析を行い、福島県を含めてその発生頻度、発生推移の状況、発生変動等に特段の異常変化がないことが認められた。

また、妊婦における葉酸摂取の状況を調査解析し、初産婦に比し、経産婦での妊娠前からの葉酸摂取の実施率が低いことが判明した。

We have conducted a nationwide birth defects monitoring in Japan. 10% of whole births were surveyed and analyzed. Among the newborns, congenital abnormalities are observed around 2%, where, high occurrent anomalies are Ventricular septal defect, cleft lip/ palate, and Down syndrome. When compared to recent surveys as well as last year, it showed a similar prevalence trend. Also, we have confirmed that no abnormal changes in the particular situation of the incidence, and trend of anomalies in our observed database.

In addition, we found that intake rate of periconceptional folic acid supplementation in multiparous woman showed lower as compared to primiparaous women.

藤森 敬也 教授 (福島県立医科大学 医学部 産婦人科学)

福島県における東日本大震災後の妊娠成立と流産・中絶数の調査を、2011年1月より調査を行っている。福島県内の産科診療機関 79 施設を対象とし調査票を送付し、毎月の妊娠初期採血数、自然流産数および人工妊娠中絶数を報告して頂いた。平成 23 年 1 月より平成 28 年 3 月末までは 79 施設すべてから、平成 28 年 4 月より平成 28 年 12 月までは 77 施設より回答を得ている (回答率: 97.5%)。3 ヶ月毎の 100 妊娠あたりの自然流産数および人工妊娠中絶数として評価した。自然流産数は震災以前と比較しまたその後も大きな変化は認めなかった。人工妊娠中絶数も震災後は増加を認めず平成 25 年までは漸減傾向を示していたが、平成 26 年以降はほぼ一定であった。

The incidence of miscarriage and induced abortion have been investigating after the disaster in Fukushima prefecture. A questionnaire was sent to all obstetrics and gynecology hospitals and

clinics. The response rate was 97.5%. The miscarriage rate has remained at 10 to 12% after the disaster (10 to 15% on general average). The incidence of induced abortion was 17 to 18.5 cases/100 cases after the disaster, also which indicated no change when compared with that before the accident. Thereafter the incidence showed gradually decrease tendency through 2013, however, which has not fluctuated recently.

夏目 長門 教授 (愛知学院大学 歯学部 (口腔先天異常学研究室))

1981年より愛知県において、1986年から岐阜県、1988年から三重県においても調査を開始し、調査項目を増やしながら現在まで継続している。東海3県は、日本の人口1割を占めており、我が国唯一の全出産施設を対象とした大規模調査を約30年行っており、今後福島原発事故後の先天異常児出生の比較対象となりうる。また、母体の高齢化に伴い、先天異常児の発現率の増加の危惧についても本調査が唯一の対象となりうる。

先天異常児の遺伝カウンセリングには必須である。先天異常モニタリング調査は、薬剤等の催奇形物質による日本人の先天異常の発症の有無の確認も含め、国としての基本資料であり、WHO等への提出資料として重要である。

We started an incidence survey of cleft lip and/or palate in Aichi prefecture in 1981. The survey area was expanded into Gifu prefecture in 1986 and into Mie prefecture in 1988. The survey has been continued to this year, with more survey items.

In the three prefecture in Tokai area live 10% of total population of Japan. We have been conducting complete survey of congenital malformations, subjecting all the birth-giving facilities in Tokai area for approximately 30 years, which is the only extensive survey of that kind in Japan. The accumulated data could be a control in the survey to be conducted in Fukushima prefecture after the Fukushima nuclear accident. Our data could be the only control data against the possible changes of incident rate of congenital malformations with the rise of childbearing age.

Exact epidemiological data is essential for genetic counseling. The monitoring survey data of congenital malformations is one of the basic data a nation should possess. The data is also important for presenting to international organizations such as WHO.

森河 裕子 教授 (金沢医科大学 看護学部)

石川県における地域ベースの先天異常モニタリングは、外的環境要因の変化による先天異常発生の変動を早期に把握することを目的として、1981年に始まった。33種のマーカー外表奇形が対象である。平成28年度の先天異常児出産報告数は72人、マーカー奇形の発生数は35人であり、奇形数は40件であった。最も多かったのはダウン症候群(8件)、次いで口唇口蓋裂(6件)であった。平成28年度の石川県全体の出産数は未確定のため、平成27年度の出産数を用いて発生割合を求めた。全マーカー奇形は0.44/千出産であり、過去5年間の値に比べてやや低率であった。ベースライン(1981年~90年)との比較では、ダウン症候群が有意に高かった。母体の高年齢化の影響と考えられる。

Monitoring in Ishikawa Prefecture during was started in 1981 to enable early detection of short-term changes in the prevalence of congenital anomalies caused by environmental factors. Thirty-

three selected congenital anomalies (marker anomalies), consisting mainly of external anomalies, were analyzed in this study. Seventy two births with congenital anomalies were reported in 2016. Forty anomalies of 35 births were compatible marker anomalies. The most common marker anomaly was Down syndrome (n=8), followed by Cleft lip and palate (n=6). Since the total number of births in Ishikawa prefecture in 2016 has not been settled yet, the prevalence of marker congenital anomalies was calculated using the number of births in 2015 instead. The prevalence of marker congenital anomalies (0.44/1000 births) did not change markedly from former years. The prevalence of Down syndrome was significantly higher than that of baseline (1981-1900). The increasing of mean maternal age might affect the increase of Down syndrome.

黒澤 健司 部長（神奈川県立こども医療センター 遺伝科）

ダウン症候群の発生頻度に影響を与える要因として、母年齢の上昇と出生前診断の普及があげられる。神奈川県一般集団における先天異常発生状況が当院遺伝外来受診に一定の比率で反映されている。遺伝外来受診症例を手掛かりとしてダウン症候群の発生頻度の動向を検討した。県内ダウン症候群発生状況は当院遺伝科外来受診症例から推定した。2007-9年に頂値を示したダウン症候群発生頻度は、2010-12年には落ち着きを示したが、2013年には前年の約6割に減少した。2014年は過去10年の傾向と同数に回復し、2015年は2013年と2014年の中間値を示した。全体に減少傾向を認めていない。

Advanced maternal age and widespread use of prenatal diagnosis are the major factors that affect the prevalence of Down syndrome (DS). In the previous studies, we demonstrated that the trends of the birth prevalence for congenital anomalies in Kanagawa prefecture is reflected in those of genetic clinic in our Medical Center. To elucidate the prevalence of DS in Kanagawa prefecture, we investigated the number of patients with DS visiting annually on genetic clinic in our Medical Center. During the study period, the rate of DS showed peaks in 2007-9 and regressed in 2010-12, but subsequently decreased in 2013 to about 60% of those in the previous year. In 2014, it recovered to the rate of mean number in the past 10 years. There is no downward trend observed in the last two years.

平岡 真実 准教授（淑徳大学 看護栄養学部）

我が国の若年女性の葉酸栄養状態について、過去15年間の葉酸摂取量の年次推移を年齢階級別に国民健康・栄養調査結果より検討した。近年葉酸摂取量はゆるやかな低下傾向を示していたが、2013年以降若干ではあるが増加していた。しかし2015年の15~39歳の平均葉酸摂取量は238 μ gにとどまり、推奨量240 μ gを下回った。さらに、女子大学生の葉酸摂取量調査（n=96）では、平均として推奨量程度の葉酸摂取状況であった。サプリメント使用状況は、少なくとも週1回以上使用している者が14.8%~28.6%みられた。サプリメントの内容や摂取の動機、目的の調査は今後の課題である。

To investigate the folate status in young Japanese women, we analyzed the changes in the folate intake of each age during the past 14 years on the basis of information from National Health and Nutrition Survey. The folate intake have been on the decline in these years, however, this number

has been showing an increasing trends since 2013. The average folate intake of women aged 15-39y in National Health and Nutrition Survey, 2015 was 238µg, below the RDA of folate (240µg). We also determined the folate intake in female college students (n=96). Their folate intake was nearly equal the RDA. Of the subjects, 14.8-28.6% had used supplements at least once a week. More study of ingredients in the supplements and the purpose of their use will be an issue to be addressed in the future.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

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 1 件、国際誌 2 件）

1. 夏目長門, 井村英人, 佐久間千里, 藤原久美子, 新美照幸, 古川博雄, 南克浩, 鈴木聡, 大野磨弥, 森明弘, 山内楓子, 早川統子, 井上知佐子, 牧野日和, 森智子, 相原喜子, 吉川史隆: 先天異常に関する疫学的研究 愛知・岐阜・三重県の先天異常発生頻度に関する 2014 年調査報告, 愛知県産婦人科医会会報, 69 : 90-91, 2016. 5 月.
2. Hishimura N, Watari M, Ohata H1, Fuseya N, Wakiguchi S, Tokutomi T, Okuhara K, Takahashi N, Iizuka S, Yamamoto H, Mishima T, Fujieda S, Kobayashi R, Cho K, Kuroda Y, Kurosawa K, Tonoki H. Genetic and prenatal findings in two Japanese patients with Schinzel-Giedion syndrome. *Clinical Case Reports* 2017; 5(1): 5-8.
3. Hossain MA, Yanagisawa H, Miyajima T, Wu C, Takamura A, Akiyama K, Itagaki R, Eto K, Iwamoto T, Yokoi T, Kurosawa K, Numabe H, Eto Y. The severe clinical phenotype for a heterozygous Fabry female patient correlates to the methylation of non-mutated allele associated with chromosome 10q26 deletion syndrome. *Mol Genet Metab.* 2017 Mar;120(3):173-179. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.01.002.
4. Yamamoto Y, Aoki S, Oba MS, Seki K, Hirahara F : Relationship Between Short Umbilical Cord Length and Adverse Pregnancy Outcomes. *Fetal Pediatr Pathol*, 35(2) : 81-87, 2016.
5. Hirata G, Aoki S, Sakamaki K, Takahashi T, Hirahara F, Ishikawa H : Clinical characteristics of mirror syndrome : a comparison of 10 cases of mirror syndrome with non-mirror syndrome fetal hydrops cases. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 29(16) : 2630-2634, 2016.
6. 浜之上はるか, 平原史樹: 特集 生殖医療における倫理的問題を考える 生殖医療に関する遺伝カウンセリング. *産科と婦人科*, 83(3) : 309-313, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 井村英人, 佐久間千里, 吉田和加, 鈴木聡, 古川博雄, 南克浩, 新美照幸, 森明弘, 大野磨弥, 山内楓子, 夏目長門: 口唇・口蓋裂患者に関する疫学的研究 第59報 東海地区における2014年の先天異常中の口唇口蓋裂の発現比率, 第40回日本口蓋裂学会総会学術集会(大阪), 2016. 5. 26.
2. 井村英人, 夏目長門, 鈴木聡, 佐久間千里, 早川統子, 大野磨弥, 森明弘, 山内楓子, 古川博雄, 中原晋一, 新美照幸, 吉田和加, 藤原久美子: 東海地区における先天異常モニタリング調査—2014年報告—, 第56回日本先天異常学会学術集会(姫路), 2016. 7. 30.
3. 遺伝子多型と葉酸の栄養, 口頭, 平岡真実, 第56回日本先天異常学会学術集会シンポジウム3, 2016/7/30, 国内.
4. Hatano C, Yokoi T, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Saito T, Nagai J, Kurosawa K. Dosage Changes of *NIPBL* cause various types of neurodevelopmental disability. The 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 Kyoto
5. Shimbo H, Yokoi T, Mizuno S, Suzumura H, Aida N, Nagai J, Ida K, Enomoto Y, Hatano C, Kurosawa K. Structural brain abnormalities associated with deletion at chromosome 2p16.1. The 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 Kyoto
6. Tsurusaki Y, Enomoto Y, Yokoi T, Hatano C, Ida K, Kurosawa K. Next-generation sequencing identifies novel *ARID1B* mutations in patients with Coffin-Siris syndrome. The 13th International Congress of Human Genetics 2016.4.3-7 Kyoto
7. 永井 航, 浜之上はるか, 山中美智子, 亀井 清, 岡井 崇, 木下勝之, 平原史樹: 本邦における先天異常発生推移と出生前診断の影響に関する検討—日本産婦人科医会先天異常調査より. 第56回日本先天異常学会学術集会, 姫路, 2016, 7.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. Kurosawa K. Implementation of next generation sequencing for pediatric clinic in Japan. The Progress of Neonatal Medicine in Asia. The international Symposium in Kanagawa 2017.

(4) 特許出願