

シンポジウム 1 日本の出生コホート研究の現況

座長：土屋 賢治（浜松医科大学）、佐田 文宏（国立保健医療科学院）

S1-1 日本の出生コホート研究 佐田 文宏（国立保健医療科学院）

S1-2 千葉出生コホートについて 森 千里（千葉大学）

S1-3 浜松母と子の出生コホート研究（HBC Study）：自閉症スペクトラム障害の神経学的発達の軌跡を描く 土屋 賢治（浜松医科大学）

S1-4 東北メディカル・メガバンク機構：三世代コホートの紹介
目時 弘仁（東北大学）

欧米に比べると、日本の出生コホート研究は少なく、研究内容もわかりにくい。最近のゲノムに関する情報量の飛躍的な増大と新しいテクノロジーの開発によって、最近の疫学研究は、オミックス解析を中心とする大規模ゲノムコホート研究が主流になってきた。欧米では、出生コホート研究の大規模なネットワークの構築、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)に焦点を絞った国際共同研究の推進、ゲノムワイド関連研究（GWAS）とライフコース疫学のためのコンソーシアムによる検討が盛んに行われるようになってきたが、日本では、まだそのような流れはみられない。本シンポジウムでは、わが国でこれまで行われてきた出生コホート研究を概観し、その問題点や今後の方向性を検討したい。

本シンポジウムの構成としては、まず、佐田が、エコチル調査以前に行われた代表的な5つの出生コホート研究を紹介し、次に、森が、胎児期化学物質曝露と小児疾患の関係を明らかにするために取り組んでいる「千葉出生コホート」を紹介する。その後、土屋が、子どもの発達、特に、自閉症・ASD 児の発達の軌跡を描出することを目指している「浜松母と子の出生コホート研究（HBC Study）」を紹介し、最後に、目時が、東北メディカル・メガバンク機構が取り組もうとしている「三世代コホート」を紹介する。これらを踏まえ、わが国では、今後、どのように出生コホート研究を進めていくべきか、わが国の出生コホート研究を統合評価するためにどのような戦略が必要か、さらには日本 DOHaD 研究会の役割についても言及できればと考えている。

【シンポジストの略歴】

佐田 文宏

国立保健医療科学院生活環境研究部上席主任研究官

1986年 京都大学医学部医学科卒業

1986年 京都大学医学部助手（衛生学）

1987年 自治医科大学医学部助手（衛生学）

1989年 東京大学医学部助手（公衆衛生学）

1996年 フィンランド産業衛生研究所客員研究員

1997年 米国立がん研究所客員研究員

1999年 北海道大学医学部助手（公衆衛生学）

2000年 北海道大学大学院医学研究科講師（公衆衛生学）

2003年 同 助教授

2007年 同 准教授

2008年 北海道立衛生研究所生物科学部長

同年 国立保健医療科学院疫学部社会疫学室長

2011年 改組により、現職、現在に至る

併任：

2007年より 北海道大学客員教授

2009年より NPO 法人るもいコホートピア理事

森 千里

千葉大学予防医学センター・センター長

千葉大学大学院医学研究院・教授

1984 年 旭川医科大学卒業

1984 年 京都大学助手（医学部解剖学第3講座）

1990 年 米国国立衛生研究所環境健康科学研究所

（NIH/NIEHS）Visiting Associate

1992 年 京都大学助教授(大学院医学研究科生体構造医学)

2000 年 千葉大学医学部教授

2001 年 千葉大学大学院医学研究院教授

2008 年 千葉大学 予防医学センター センター長 （兼任）

現在に至る

併任：

2006 年より 米国 ミネソタ大学公衆衛生学部 客員教授

2009 年より 韓国 仁済大学医学部 客員教授

土屋 賢治

浜松医科大学子どものこころの発達研究センター 特任准教授

1992 年 東北大学卒

1992-94 年 都立松沢病院精神科

1995-98 年 東京医科歯科大学精神科神経科医員

1999-2001 年 デンマーク・オーフス大学研究員

2001-03 年 都立多摩精神保健福祉センター係長

2003-07 年 浜松医科大学医学部精神神経科

2007-現在 浜松医科大学子どものこころの発達研究センター

目時 弘仁

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 予防医学・疫学部門 講師

2001 年 3 月 東北大学医学部卒業

2007 年 3 月

東北大学 大学院医学系研究科 臨床薬学分野 修了

2007 年 4 月～2010 年 3 月

日本学術振興会特別研究員 PD

（東北大学 大学院医学系研究科 遺伝病学分野）

2010 年 4 月～2012 年 3 月

東北大学 大学院医学系研究科 環境遺伝医学総合研究センター／産婦人科 助教

2012 年 4 月～

現職

日本の出生コホート研究

佐田 文宏
国立保健医療科学院

欧米では、出生コホート研究が盛んで、古くから大小様々な出生コホート研究が行われてきた。例えば、欧州の出生コホート研究のネットワーク **European Birth Cohorts (Birthcohorts.net)** には欧州を中心に、比較的最近開始された 67 の出生コホート研究が登録され、登録開始年月日、登録終了年月日、参加人数のみならず、質問紙調査票及び登録データ、生体試料の種類と採取時期、さらには曝露要因、アウトカムが一覧表で示され、全体像を把握するのに便利である (1)。また、欧州では古くから登録システムが制度化され、大規模な疫学調査が行いやすい環境にあり、長期間の追跡調査を継続することも比較的容易であった。例えば、1946 年に開始された英国の出生コホート研究 (1946 National Birth Cohort) は、昨年、65 年間もの間、追跡調査を継続してきたことで、生涯 (Lifetime) 研究として注目された (2)。このような研究は、**Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)** を地で行く研究といえよう。一方、日本では、成人を対象とするコホート研究は比較的多いが、出生コホート研究はあまり行われてこなかった。昨年、環境省主導で開始された 10 万人規模の「子どもの健康と環境に関する全国調査」(エコチル調査) 以前には、数える程しかなかったが、日本の地域保健制度を利用したり、化学物質の曝露影響に焦点を絞ったり、脳科学の立場から先進の全国規模の出生コホート研究を目指した研究等、特色のある出生コホート研究が存在した。その中で、甲州市母子保健縦断調査 (甲州プロジェクト)、富山スタディ、環境と子どもの健康に関する北海道スタディ：先天異常、発達及び免疫アレルギー (北海道スタディ)、Tohoku Study of Child Development [TSCD] (東北スタディ)、及び日本の子どもの発達コホート研究 Japan Children's Study [JCS] (すくすくコホート) を取り上げる (図、表)。

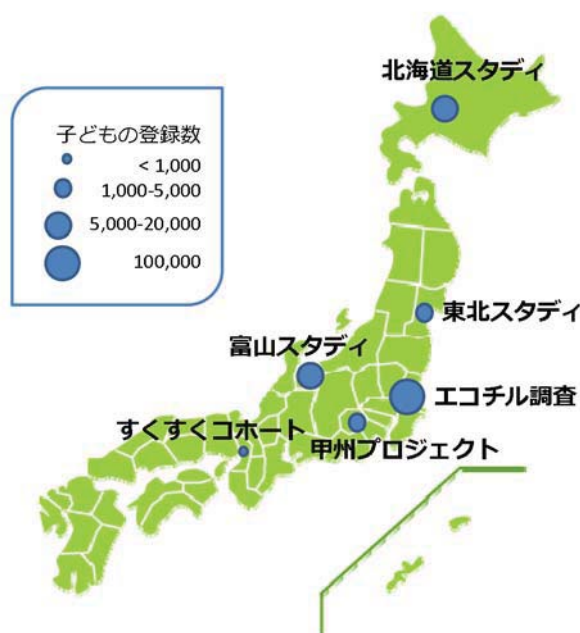


図 日本の出生コホート研究

1988 年に旧塩山市 (現甲州市) と山梨医科大学 (現山梨大学) が共同で開始したのが塩山プロジェクト (現甲州プロジェクト) である (3)。乳幼児に対する調査と思春期調査から成り、ほぼ悉皆調査となっている。乳幼児に対する調査では、健康状態、生活習慣および育児に関する質問紙調査を行い、母子管理カードから各健診時の身体を中心としたデータを情報源としている。思春期調査では、2000 年度以降、文部省全国調査「心の健康と生活習慣に関する調査」の調査票ま

たはその改変版を使用し、2006年度からは Birleson 自己式抑うつ評価尺度 (DSRC-S) を行い、希望校には超音波による骨強度の測定を行っている。一方、富山スタディは、富山県と富山大学が共同で 1989 年 4 月 2 日～1990 年 4 月 1 日に富山県で出生した集団を対象に、1992 年度の 3 歳児健診時をスタートとした社会環境や生活習慣と小児の健康について調査している多施設共同研究である (4)。これまでに小児肥満と関連する要因を検討してきた。これらの研究に共通するのは、自治体と大学が共同で、乳幼児健診や学校健診を利用し、調査を行っている点で、対象者の参加率も高い。健康状態、生活習慣に関する質問紙調査が主体で、生体試料の採取は行っていない。

1990 年代後半には、内分泌かく乱物質による野生動物の異変が相次いで報告され、ヒトへの健康影響が懸念された。このような観点から、比較的低濃度の化学物質曝露の次世代影響を明らかにすることを主眼とする出生コホート研究が、2001 年頃から北海道と東北で開始された。北海道スタディは、札幌の一産科病院の小規模コホートと全道 37 病院の協力を得た大規模コホートからなり、ダイオキシン類、有機フッ素系化合物、農薬等の曝露と児の発育、神経発達、免疫アレルギーとの関連を明らかにすることを目的としている (5,6)。一方、東北スタディは、東北地方の基幹部と沿岸部の 2 都市を調査地とし、難分解性環境汚染物質 (POPs) 曝露の神経発達への影響を明らかにすることを目的としている (7)。また、2004 年には、脳科学の見地から、社会・生活環境の変化が心身の発達に与える影響を明らかにすることを目的に、大阪、三重、鳥取の 3 地域で、すくすくコホートが開始されたが、当初、計画されていた大規模コホート研究は実施されず、打ち切られた (8)。

最近、コホート研究は、オミックス解析中心の大規模ゲノム疫学研究が主流になりつつある。わが国の出生コホート研究はこのような視点が欠けているが、今後、エコチル調査を含め、ネットワークの構築やコンソーシアムによる統合評価が必要と考えられる。

表 日本の出生コホート研究の概要

出生コホート	開始年	登録数	調査・測定項目	生体試料	調査時期
甲州プロジェクト	1988	200～250/年	質問紙調査 (健康状態、生活習慣、育児)、DSRC-S、骨強度 (希望者)	なし	母子手帳交付時、1 歳半、3 歳、5 歳、小 4-6、中 1-3
富山スタディ	1992	10,500	質問紙調査 (食事・生活習慣、家族歴)	なし	3 歳、小 1、小 4、中 1/2、高 1/2
北海道スタディ	2001	小規模 514 大規模 20,000	質問紙調査 (化学物質曝露、食事・生活習慣、アレルギー ATS-DLD; ISAAC)、BSID-II、FTII、EES、DDST、K-ABC、CBCL、WAIS-R、WISC-III	母体血、臍帯血、毛髪、母乳	[小規模] 妊娠 23-35 週、1 ヶ月、6-7 ヶ月、1 歳半、3 歳半、7 歳半 [大規模] 妊娠 13 週、4 ヶ月、1 歳、2 歳、4 歳
東北スタディ	2001	1,300	新生児行動評価、新版 K 式発達検査、BSID-II、FTII、CBCL、K-ABC	母体血、臍帯血、母乳	生後 3 日、7 ヶ月、18 ヶ月、30 ヶ月、42 ヶ月、60 ヶ月、84 ヶ月
すくすくコホート	2004	463	質問紙調査 (養育環境)、行動学的観察、PC 実験による社会的認知測定	なし	4 ヶ月、9 ヶ月、18 ヶ月、30 ヶ月、42 ヶ月

文献

1. European Birth Cohorts. <http://www.birthcohorts.net/>
2. Pearson H. Epidemiology: Study of a lifetime. Nature 2011;471(7336):20-24.
3. 甲州市役所健康増進課、山梨大学医学部社会医学講座：甲州市母子保健縦断調査 20 年のあゆみ。2008.
4. 富山スタディ. http://www.epi-c.jp/e005_1_0001.html
5. 岸 玲子, 佐々木成子. 出生コホート研究の現状と今後の課題—日本で前向き研究を実施してきた経験から—. 保健医療科学 2010;59(4):366-371.
6. Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y, et al. Cohort profile: the Hokkaido study on environment and children's health in Japan. Int J Epidemiol 2011;40(3):611-618.
7. 仲井邦彦, 佐藤 洋. わが国における研究事例：東北スタディ. 医学のあゆみ 2010;235(11):1123-1126.
8. 社会技術研究開発事業「日本における子供の認知・行動発達に影響を与える要因の解明」平成 16～20 年度研究成果報告書。2009.

千葉出生コホートについて

○森 千里
千葉大学予防医学センター

【はじめに】

我々のグループは、これまでに臍帯・臍帯血・母体血を用いて内分泌攪乱化学物質等の胎児曝露状況調査を中心に胎児期化学物質曝露と小児疾患の関係に関する研究を進めている。

【本文】

今回の発表では、最近行った千葉県内における「微量化学物質の胎児・新生児期曝露と乳幼児のアレルギー疾患の関連性に関する研究」のうちの臍帯中の臭素化難燃剤（臭素化ジフェニルエーテル：PBDE）濃度や残留性有機汚染物質である POPs（Persistent Organic Pollutants）とアトピー性皮膚炎について報告する。

難燃剤は火災などの燃焼被害を抑制するために、家庭電化製品や家具、プラスチックなどに添加し用いられている。難燃剤は、臭素系や塩素系、リン系などに区分されるが、現在はおもに臭素系が世界中で使用されている。臭素系難燃剤（brominated flame retardants:BFRs）にはポリ臭素化ジフェニルエーテル（polybrominated diphenyl ethers：PBDEs）、テトラブロモビスフェノール A（tetrabromobisphenol A:TBBPA）、トリブロモフェノール（tribromophenol:TBP）などがある。BFRs のなかで代表的な PBDEs には 209 の異性体が存在し、ポリ塩化ビフェニル（polychlorinated biphenyls:PCBs）や甲状腺ホルモンと化学構造が類似しており、PBDEs の分解産物として臭素化ダイオキシン類などが発生することが知られている。PBDEs は空気や土壤などの環境中や野生生物、ヒトからも検出されることが報告されている。ヒトは環境からさまざまな化学物質を摂取していることが報告されており、塩素系化合物、臭素系化合物、フッ素系化合物、重金属などの一部の化学物質は健康に悪影響を及ぼしている可能性が指摘されているが、まだ不明な点が多い。また、蓄積性化学物質の曝露が生体にさまざまな影響を及ぼすことが知られるようになってきたものの、アレルギー疾患の発症との関連についても影響の可能性が示唆されているが、明確なエビデンスはない。

本研究では、出生時曝露レベルとその後のアレルギー疾患発症との関連を追跡調査することで両者の関連性を調べるものである。そのため、臍帯中の化学物質曝露量、塩素化有機化合物（ポリ塩化ビフェニル、主要な農薬類）、臭素化難燃剤（臭素化ジフェニルエーテル：PBDE）等を測定し、幼児期（2歳前後）まで臨床現場あるいはアンケート調査で追跡が可能な被験者について、継続的にアレルギー症状について調査し、胎児期曝露量、主に出生時曝露レベルとその後のアレルギー疾患発症との関連を追跡調査している。今回、これまでに得られたデータについて報告するが、全体数が約 80 名の小規模調査となっているので、パイロット研究の位置づけであることをご理解いただきたい。

**浜松母と子の出生コホート研究 (HBC Study) :
自閉症スペクトラム障害の神経学的発達の軌跡を描く**

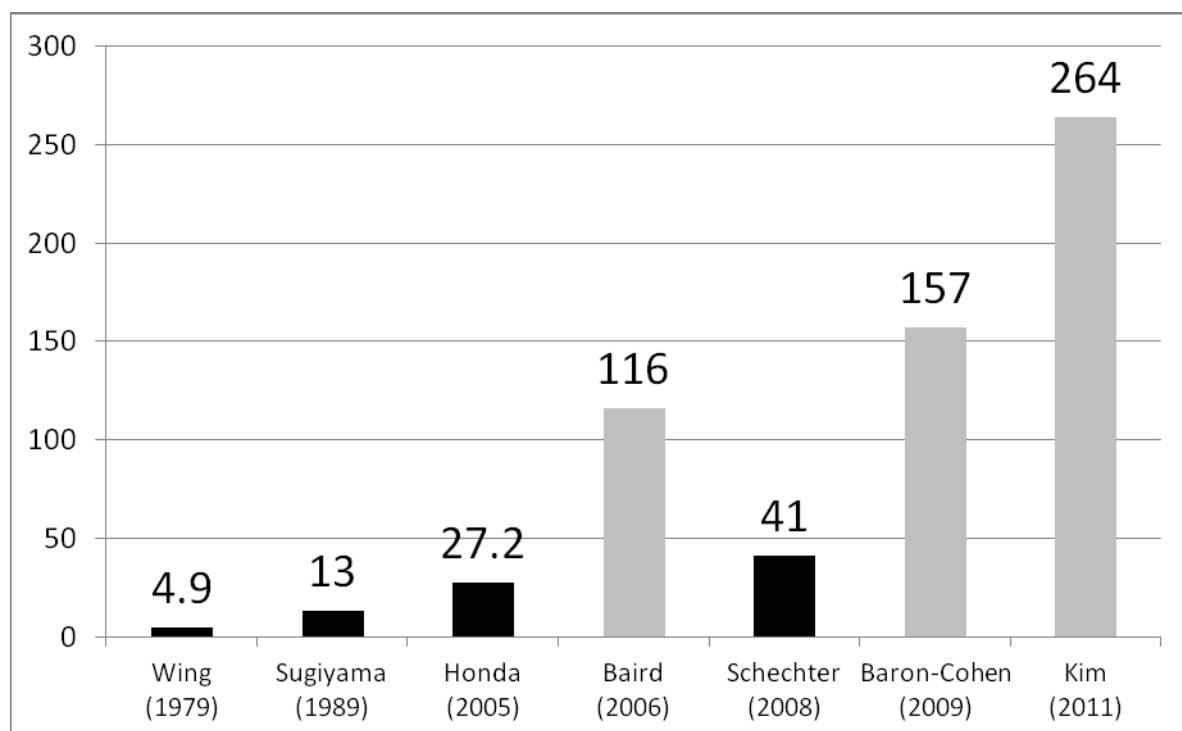
○土屋賢治、松本かおり、武井教使
浜松医科大学子どもこころの発達研究センター

自閉症および自閉症スペクトラム障害 (ASD) は、3 つの行動異常 (対人関係の障害、意思伝達の障害、興味・関心・行動の著しい偏り) 主徴とする、乳幼児期発症の神経発達障害である。

今日、自閉症・ASD の有病率に上昇傾向が認められている。しかし、その病因は未だ明らかでなく、増加を防ぐ手立てもない。特定の原因分子にターゲットを絞れない現状を勘案すれば、疫学的手法によって検索対象を絞り込むことは重要な戦略である。実際に、疫学的手法から、父親の年齢と低出生体重 (または子宮内発達遅延) の2つが重要な危険因子候補であることが示されており、これらの知見は次の生物学的研究の方向性を指し示している。演者らは、これらの知見を出発点として、2007 年、研究プロジェクト「浜松母と子の出生コホート研究 (HBC Study)」の運営を開始した。1200 組の母子の参加を得て、子どもの発達を長期的に追跡する研究であり、特に、自閉症・ASD 児の発達の軌跡を描出することを目指している。

今回の発表では、自閉症・ASD 児の神経学的発達軌跡を疫学的手法によって描く意義について述べる。ついで、父親の年齢と出生体重が子どもの発達の軌跡に及ぼす影響を提示したのち、これらと自閉症・ASD との関連性について考察する。

図 1 子ども 1 万人あたりの、自閉症 (黒)・自閉症スペクトラム障害 (灰) の有病率



東北メディカル・メガバンク機構 三世代コホートの紹介

○目時弘仁^{1,2)}、石黒真美¹⁾、小原拓¹⁾、菊谷昌浩¹⁾、西郡秀和²⁾、
杉山 隆²⁾、菅原準一^{1,2)}、栗山進一^{1,3)}、八重樫伸生^{1,2)}、山本雅之¹⁾

¹⁾東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

²⁾東北大学病院 産婦人科

³⁾東北大学 災害科学国際研究所

【背景】 2004 年 12 月のインドネシア・スマトラ島を襲った津波災害に関する疫学調査から、感染症の増加のみならず精神衛生上の問題、特に小児においては PTSD と抑うつが、成人においては、PTSD、不安障害、抑うつ、自殺が増加し、中長期的には循環器疾患などの生活習慣病が増加していると報告されている。2011 年 3 月 11 日の東日本大震災は、東北地方太平洋沿岸部を中心に壊滅的な被害をもたらした。今回の大震災後の健康被害についても、急性期のみならず長期にわたる調査が今後必要である。また、発達期(受精時から胎芽期、胎児期、乳幼児期)の環境が、生活習慣病をはじめとする非感染性の慢性疾患の発症素因形成に影響するというDOHaD学説の見地から、児における循環器疾患や代謝疾患、注意欠陥・多動性障害(ADHD)、自閉症、アレルギー疾患やがん疾患などの検討も長期的に必要である。

東北メディカル・メガバンク事業は、東日本大震災から立ち直り創造的な復興を成し遂げるために提案された。三世代コホートは、上記目的のため計画・立案された3つのコホート(他に、地域住民コホート、地域子どもコホート)の一つである。収集後の生体試料や公表用の解析結果を幅広い研究機関へ提供し、創薬等を目指す研究を支える基盤を構築するとともに、既存の疾患コホートと連携し、それらですでに同定された疾患関連遺伝子と環境要因との相互作用を解明することで、遺伝子情報と環境要因等を活用した東北発の次世代医療を実現することを目的としている。

【本文】 妊娠が判明し診療所・病院を受診した宮城県在住の妊婦とその胎児を調査にリクルートする。妊娠中から産後3か月の間に、その夫・祖父母にも協力を呼びかけ、個別にインフォームド・コンセントをとり、児・父母・祖父母の計三世代にわたるコホートを築く。目標人数は、妊婦・児それぞれ2万人、夫1万人、祖父母それぞれ5千人とし、2万家系7万人とする。妊婦については、妊娠期間中の採血・採尿検体を保管するとともに、生化学的検査・生理学的検査所見・質問票記録内容等をデータベース化する。胎児・出生時においては、妊娠期間中の診療記録や分娩記録をデータベース化し、臍帯血・濾紙血等を保管する。母体アウトカムとしては、妊娠高血圧症候群・妊娠糖尿病・早産等、児のエンドポイントとしては、身体の成長、先天奇形、精神神経発達障害、免疫系の異常、代謝・内分泌系の異常等を想定する。また、三世代にわたる循環器疾患や代謝疾患、がん疾患などの生活習慣病の遺伝・環境・子宮内環境要因の関連も検討を行う。

三世代コホートの父母・児については、半年毎に協力者に発達の状況や疾患罹患を聞くための質問票を送付するとともに、1歳6ヶ月児健診・3歳児健診、学校保健健診時等に詳細な健診を追加実施する。また、医療情報 ICT 化によって得られるデータとのリンケージにより、疾病を発症した協力者の診療情報の追跡を行う。

【結語】 本事業を通じて、次世代に及ぼす健康影響に与える遺伝、環境、胎生期・乳幼児環境要因を明らかにし、その成果に基づき介入・改善方法を確立し、社会に還元したいと考えている。