

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号：19E-2

課題名：成育医療における妊娠環境と母子長期予後の病態解明に関するコホート研究

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター  
(所属・職名 氏名) 内分泌代謝科・診療部長 堀川玲子

(研究成果の要約) 本年度の研究は、参加者が7歳になるため、倫理申請の準備を進めた。コホートの5-7歳児健診、母体の健診、質問紙調査及び検体収集を順調に実施してきた。現在の追跡率は63%である。また、本邦でのコホート連携に参加。データ・バイオバンクの共有について協議を進めた。

各分担研究において、以下の成果を得た。

(1) 出生季節とその後の肥満について検討した結果、春夏出生群は秋冬群と比較し、6歳時肥満/肥満傾向の割合が少なく、幼児期の肥満に出生時の季節が関与している可能性が示唆された。

(2) 6歳までの健診によるデータベースをもとに、late preterm児とterm児の身体発育の経時変化について検討。体重、身長、頭囲、BMIは、出生時には、late preterm児が、term児に比して有意に低値であったが、体重は2歳時に、身長は3歳時に、頭囲は1歳時に、BMIは3か月時にlate preterm児がterm児にcatch upしており、BMIは2歳時にはむしろlate preterm児のほうがterm児よりもやや高値を示す傾向を認めた。2歳時で体重が先にcatch upし身長がまだcatch upしていないというアンバランスな発育過程を表現しているものと思われた。

(3) 視線追跡・瞳孔径変化でみる小児の発達特性に関する研究において、瞳孔径変化はノルアドレナリン神経系の活性とも強く関連しており、様々な顔認知課題を解析することによりASDの注意の変容解析、病態解析のツールとなり得ることが示された。

(4) 産褥一ヶ月時点における産後鬱は産褥期の貧血と関連を認めたが、妊娠中期・後期の貧血とは関連を認めなかった。産褥期の貧血が産後鬱に何らかの影響を及ぼしていることが示唆された。

(5) 発達検査としてのKIDSの有用性を新版K式と比較した。

(6) 成長障害時のゲノム・エピゲノム解析を進めた。

### 1. 研究目的

本研究の目的は、胎生環境が胎児発育と出生後の成長・発達・代謝予後に及ぼす影響を、父母子双方を追跡調査することにより明らかにし、成人期のメタボリック症候群等疾病予防に役立てることである。

今年度の目標は6・7歳健診を継続、順次データのクリーニング・固定を行っていく。父母児の質問紙調査、児の成長データ取得と共に発達評価を強化、特に思春期年齢に近づいてくるため、自閉症スペクトラム等発達・学習障害について検討。作成したデータベースから、

胎生期の環境と生後の成長発達・代謝について検討する。母子コホートフォローアップデータベースと当センターで管理した新生児データベースと連結した拡張データベースを作成していく。さらに本邦におけるコホート連携を進め、データバンクの作成、標準値データの収集を行い公開の準備をする。また、DNA検体を解析し、成長に関与する遺伝的因子を明らかにする。

### 2. 研究組織

研究者 所属施設

堀川玲子 国立成育医療研究センター  
内分泌代謝科診療部長  
左合治彦 国立成育医療研究センター  
周産期・母性診療センター長  
伊藤裕司 国立成育医療研究センター  
周産期・母性診療センター  
副センター長、新生児科診療部長  
久保田雅也 国立成育医療研究センター  
神経内科 診療部長  
橋本圭司 国立成育医療研究センター  
リハビリテーション科 医師  
立花良之 国立成育医療研究センター  
乳幼児メンタルヘルス診療科診療部長  
深見真紀 国立成育医療研究センター  
分子内分泌研究部 部長  
浦山ケビン 国立成育医療研究センター  
社会医学研究部 部長

### 3. 研究成果

本年度の研究は、参加者が7歳になるため、倫理申請の準備を進めた。コホートの5-7歳児健診、母体の健診、質問紙調査及び検体収集を順調に実施してきたが、2020年3月以降はコロナウィルス感染拡大のため、健診は当面中止とした。更に検体収集(在宅での唾液/尿検体)も感染の恐れがあるため中止した。現在の追跡率は、参加中止申し出を含め63%である。

各分担研究者において、以下を行った。

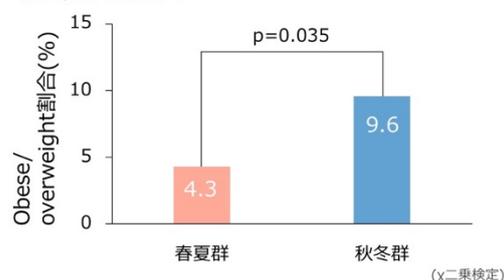
1) 胎生環境が生後の成長・成熟に及ぼす影響と病態解明に関する研究(堀川玲子)

出生季節ごとの妊娠経過、出生時体格、6歳時体格の特徴を明らかにすることを目的として以下を行った。コホート参加者のうち、3月~8月出生の春夏群281名、9月~2月出生の秋冬群254名、計535名を対象とした。出生時体重が90%ile以上をHFD児、6歳時BMIが85%ile以上を肥満/肥満傾向児とした。妊娠中体重増加は春夏群10.3±0.2kg、秋冬群9.7±0.2kgであった

( $p=0.039$ )。その他母体背景には有意差を認めなかった。HFD児の割合は春夏群13.2%、秋冬群10.6%と有意差はなかった。肥満/肥満傾向児の割合は春夏群4.3%、秋冬群9.6%であった( $p=0.035$ )。春夏に出生した群は秋冬群と比較し、6歳時肥満/肥満傾向の割合が少ないことが明らかとなった。幼児期の肥満に出生時の季節が関与している可能性が示唆された。

#### 6歳時の肥満の割合

#### 6歳時のObese/overweightの割合は秋冬群で高値



#### 出生体格ごとのObese/overweight割合に出生時季節性あり

出生時体格	6歳時Obese/overweight割合		p値
	春夏群	秋冬群	
HFD	2.7% (1/37)	18.5% (5/27)	0.075
AFD	4.0% (9/223)	8.8% (18/205)	0.048
LFD	9.1% (2/21)	0% (0/22)	0.23

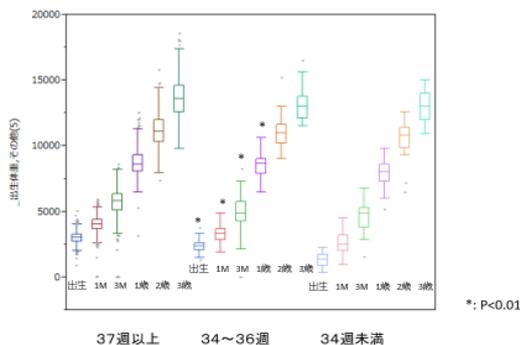
(Fisher's exact test)

2) 胎児・新生児期の因子が児の長期的な成長発達に与える影響(伊藤裕司)

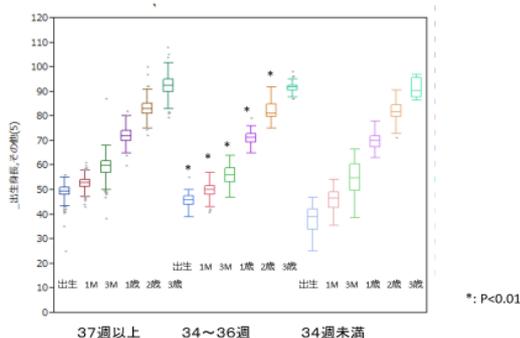
6歳までの健診によるデータベースをもとに、late preterm児とterm児の身体発育の経時変化について検討した。late preterm児を、在胎34週以上37週未満で出生した児とし、term児を在胎37週以上で出生した児とした。母子コホート登録症例2403例中、late preterm児(在胎34週以上37週未満に出生)が149例(6.2%)、term児(在胎37週以上で出生)が2199例(91.5%)、

在胎 34 未満の早産児が、55 例 (2.3%) であった。体重、身長、頭囲、BMI は、いずれも、出生時には、late preterm 児が、term 児に比して有意に低値であったが、体重は、2 歳時に、身長は 3 歳時に、頭囲は 1 歳時に、BMI は 3 か月時に late preterm 児が term 児に catch up しており、BMI は 2 歳時にはむしろ late preterm 児のほうが term 児よりもやや高値を示す傾向を認めた。2 歳時で体重が先に catch up し身長がまだ catch up していないというアンバランスな発育過程を表現しているものと思われた。

### 体重の推移



### 身長の推移



### 3) 視線追跡・瞳孔径変化でみる小児の発達特性に関する研究 (久保田雅也)

視線追跡・瞳孔径変化でみることで小児の発達特性の中で「注意」の強さを解析した。ASD では顔よりも彼らにとって「わかりやすい」と思われる図形や文字を注視した。定型発達 (TD) では「わかりにくい」スクランブル画像では注意の活性化により散大

し、「わかりやすい」実画像では縮瞳するが、ASD ではこれが生じにくいことが示された。無意味図形と顔図形の瞳孔拡大率は ASD では定型発達よりも有意に小さかった。非顔課題では意識された注意 (attentive attention) が主となり、顔課題では無意識の注意 (non-attentive attention) が優勢となると仮定すると以上の結果は ASD の無意識の注意 (= 自発性や自動性の基礎) の不全を示唆する可能性がある。

瞳孔径変化はノルアドレナリン神経系の活性とも強く関連しており、様々な顔認知課題を解析することにより ASD の注意の変容解析、病態解析のツールとなり得る。

### 4) 妊娠中後期・産褥期における貧血と産後鬱との関連に関する研究 (左合治彦)

産後鬱は産褥婦自殺の最大の原因である。産後鬱のリスクの一つとして貧血が上げられているが、一定の見解には至っていない。そこで本研究では妊娠・産褥期の貧血と産後鬱の関係を調べた。成育母子コホート参加者の内、977 人を対象とし、妊娠中期・後期・産褥期の貧血と産後鬱の相関を分析した。対象者のうち、貧血は中期、後期、産褥期でそれぞれ 193 人 (19.8%)、435 人 (44.5%)、432 人 (44.2%)、産後鬱は 196 人 (20.1%) で認められた。産後鬱は妊娠中期、後期の貧血とは有意な相関を認めなかった (妊娠中期: Adjusted Odds Ratio (aOR) 1.19; 95% 信頼区間 (CI): 0.80-1.79, 妊娠後期: aOR: 0.87, 95% CI: 0.63-1.22) が、産褥期の貧血とは有意な相関を認めた (aOR: 1.63, 95% CI: 1.17-2.26)。産褥一ヶ月時点における産後鬱は産褥期の貧血と関連を認めたが、妊娠中期・後期の貧血とは関連を認めなかった。産褥期の貧血が産後鬱に何らかの影響を及ぼしていることが示唆された。

	Crude OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)*	p-value
産褥期貧血	1.78 (1.30-2.44)	1.63 (1.17-2.26)	0.004
妊娠後期の貧血	0.76 (0.56-1.05)	0.87 (0.63-1.22)	0.43
妊娠中期の貧血	1.05 (0.71-1.55)	1.19 (0.80-1.79)	0.39

### 5) 母子の発達特性と精神運動発達予後に に関する研究 (橋本圭司)

本研究の目的は、家族記入式の乳幼児発達

スケール (KIDS) の基準関連妥当性を検討することである。対象は国立成育医療研究センターを受診した 0 から 5 歳の児 404 名であり、心理士や言語聴覚士が新版 K 式発達検査 2001 (新版 K 式) を実施し、KIDS タイプ T を家族が記入した。KIDS の総合発達指数 (DQ) と運動 DQ は、新版 K 式の全領域 DQ、運動・姿勢 DQ とそれぞれ高い相関 ( $r=0.756, 0.774$ ) を示した。回帰分析による予測式は、新版 K 式全領域  $DQ=22.901+0.652 \times KIDS$  総合 DQ ( $R=0.756, 決定係数 R^2=0.571$ ) と比較的高い精度であった。また、新版 K 式総合領域、言語・社会領域の DQ70 未満の発達遅滞を検出する特異度は、KIDS 総合、理解言語 DQ カットオフ値を 70 とした時に、それぞれ感度が 62.6、52.3%、特異度は 94.0、95.3% であった。家族記入式の KIDS を用いることで、児の大まかな発達状況を予測できることがわかった。一方で KIDS の発達遅滞検出の感度は低く、スクリーニングツールとしては偽陰性が多いため、注意を要する。

KIDS (症例数)	新版 K 式	感度 (真陽性数)	特異度 (真陰性数)
総合 DQ 70 未満 (94)	全領域	62.6 % (77)	94.0 % (264)
運動 DQ 70 未満 (138)	運動・姿勢	64.7 % (97)	80.2 % (166)
理解言語 DQ 70 未満 (81)	言語・社会	52.3 % (68)	95.3 % (261)
表出言語 DQ 70 未満 (143)	言語・社会	73.1 % (95)	82.5 % (226)
対成人社会性 DQ 70 未満 (84)	言語・社会	50.8 % (66)	93.4 % (256)
操作 DQ 70 未満 (94)	認知・適応	46.1 % (48)	84.6 % (252)

#### 6) 胎生環境と児の精神発達に関する研究 (立花 良之)

胎生期の環境や、周産期における母親のメンタルヘルスは、児の出生後の母子関係 (Flykt, Kanninen, Sinkkonen, & Punamäki, 2010) や子どもの精神・身体の発達 (Brand & Brennan, 2009; Gress-Smith,

Luecken, Lemery-Chalfant, & Howe, 2012) にも大きな影響を及ぼすことがわかっている。本研究では、児の精神発達や発達障害の有無をアウトカムとし、妊娠中の胎内環境や周産期の母のメンタルヘルスの影響を縦断データをもとに検証することを目的とする。

令和元年度は、国立成育医療研究センターで行った Social Responsive Scale - Preschool version 2 (SRS-P2) 日本語版の信頼性妥当性検証を成育医療研究センターこころの診療部の自閉スペクトラム症 (ASD) 患者と東京都多摩地区の幼稚園児を対象に行い、SRS-P が ASD 患者に対し十分なスクリーニング精度を持つことが示された。

今後母子コホート調査で周産期の母親のメンタルヘルスが児の精神発達に及ぼす影響について明らかにしていく。

#### 7) 成長障害の分子基盤解明 (深見真紀)

本研究の目的は、成長障害患者の遺伝学的大体および生化学的解析によって、成長の分子基盤に関する新たな知見を得ることである。本年度は、成長障害患者を対象としたゲノム・エピゲノム解析を行い、疾患に関連する可能性がある遺伝学的バリエーションやゲノムコピー数変化 (CNV) を抽出した。その結果、16 番染色体片親性ダイソミー、CNV、単一遺伝子変異が同定された。この成果は当該患者の予後予測、合併症の予測、治療法選択、遺伝カウンセリングに有用であるのみならず、新規診断法の開発に役立つ。今後、変異陰性患者の網羅的ゲノム・エピゲノム解析によって、新規発症機序の解明を目指す。

#### 8) 妊婦・子どもの食事と発達に関する研究 (浦山ケビン)

本研究の目的は、幼児 (3-6 歳) における食物頻度調査票 (Food frequency questionnaire, FFQ) の妥当性を検討すること、それに関連して児の 3 歳における

FFQ から得られた栄養状態のデータを妊娠背景別に比較すること、そして児の栄養と発育との関連を明らかにすることで児の肥満が妊娠中の栄養状態によるものなのか、幼児期の食習慣によるものなのか、を明らかにすることである。本年度は前年度に引き続き、3歳児 FFQ の妥当性検証を行った。すでに平成 29 年度までに AMED (BIRTHDAY) 研究にて FFQ には佐々木が開発した 3 歳児向けの簡易型自記式食事歴法質問票 (brief-type self-administered diet history questionnaire for 3 years old, BDHQ3y) の記入及び 3 歳児健診の採血時に本研究用の追加検査項目を実施済みであり、また塩分摂取を推定するために食事調査の最終日に 24 時間蓄尿も実施済みである。今年度は平成 29 年までに収集したデータを用いて、特に塩分摂取量について解析した。昨年度の脂肪酸に続き、食事中の電解質摂取と尿中電解質の関係について解析を開始した。

来年度は、本解析を続け、ビタミン類の

栄養素についても同様の解析を行う。

#### 4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究は、倫理指針に則り機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得、母に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行った。ゲノム解析は、成長障害における遺伝的要因の探索（受付番号 519、平成 23 年 12 月 8 日承認）で承認を受けている。

本研究の遺伝子解析研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守して実施した。研究参加への同意は全て患者本人もしくは両親から書面で取得され、同意書および患者と匿名化番号の対応表は、個人情報管理者により厳重に保管されている。この規定の遵守については、毎年、外部委員の監査を受けている。