

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：2019E-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、コホートの6-8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60%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. 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。

今年度は7・8歳健診を継続、順次データのクリーニング・固定を行った。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・代謝について検討した。今年度はコロナウイルス感染拡大があったため、緊急事態宣言が両親/児の健康に与える影響について緊急調査を行った。

本年度および次年度にかけて、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、成長に関する遺伝的因子を明らかとする。

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8歳になるため、9歳以降の倫理申請の準備を進めた。コホートの6-8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月以降はコロナウイルス感染拡大のため、健診は2ヶ月間中止とした。検体収集(在宅での唾液/尿検体)は一時感染の恐れがあるため中止したが、7月以降再開。現在の追跡率は、参加中止申し出を含め60%である。

各分担研究者において、以下を行った。

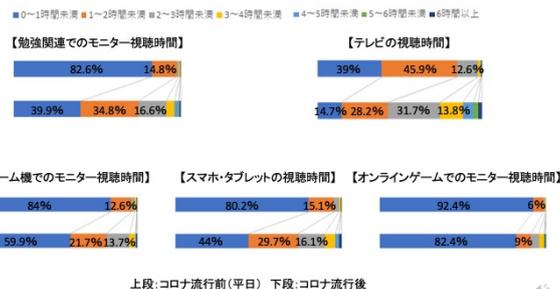
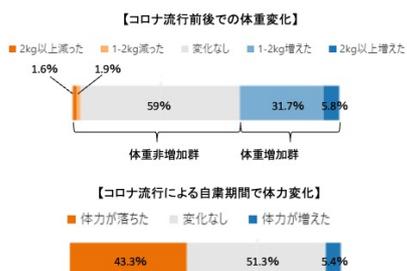
1) 胎生環境が生後の成長・成熟に及ぼす影響と病態解明に関する研究

COVID-19 ウイルス感染拡大による児の身体的変化とその要因 (堀川玲子)

コロナ感染拡大による緊急事態宣言後、自粛期間中の体重増加と生活習慣の変化の実態を明らかにする目的で成育母子コホート参加者 1733 人を対象に QR コードを記載したレターを郵送し、web 形式による個人情報を含まない無記名調査を行った。調査内容は、休校前後の体重、体力(自他覚)、食事量、食事時間、起床時間、睡眠時間、外遊びの時間、スクリーンタイムの変化。

【結果】アンケート回収数は 319 人、回答率は 18.4%。体重増加は 117 人 (37.5%) であった。体力低下は 43.3% (体重増加群のみでは 58.1%)、間食量増加 38.7% (同 48.7%) を認めた。起床時間の遅れ 61.7%、就寝時間の遅れ 52.9% がみられ、外遊びが 1 時間未満の割合は 21.0% から 64.6% と増加、テレビ視聴時間、テレビゲームの時間、動画配信サービスの視聴時間が 1 時間未満の割合はそれぞれ、38.7% から 14.2%、81.8% から 51.3%、78.0% から 41.2% と低下、これらは体重増加群と差はなかった。

休園、休校による体重増加は約 3 分の 1 にみとめ、体重増加群では特に間食量の増加、体力低下を認めた。起床・就寝時間の遅れ、外遊びの時間の減少、スクリーンタイムの増加は体重非増加群とほとんど差がなかった。生活リズムを整えることに加え、間食の調整、家庭でできる運動の取り組みが特に必要と考えられた。



2) 胎児・新生時期の因子が児の長期的な成長発達に与える影響に関する研究 (伊藤裕司)

late preterm 児の出生時の生化学的特徴を明らかにする目的で、late preterm 児 (在胎 34 週以上 37 週未満で出生) と term 児 (在胎 37 週以上で出生) および early preterm 児 (在胎 34 週未満で出生) の臍帯血の生化学データを比較検討した。さらに、3 群での母体血の生化学データについても比較検討した。母体血の生化学分析をできた症例は、late preterm 児の母体 32 例と term 児の母体 795 例および early preterm 児の母体 4 例であった。母体血では、TG (中性脂肪)、HDL コレステロール、遊離脂肪酸、インスリン、25-OH ビタミン D、LDL コレステロールは、いずれにおいても 3 群間に有意差を認めなかった。臍帯血の生化学分析を施行した症例は、late preterm 児 63 例と term 児 1023 例および early preterm 児 17 例であった。臍帯血では、総蛋白、TG (中性脂肪)、血清血糖、インスリン、ソマトメジン C (IGF-I)、血清レプチン、血清アディポネクチンは、3 群間に有意差を認め、term 児が最も高値で、late preterm 児、early preterm 児の順に低値となった。総コレステロール、LDL コレステロールは、3 群間に有意差を認め、term 児が最も低値で、late preterm 児、early preterm 児の順に高値となった。出生時期による early preterm, late preterm, term

による差異は、母体血の生化学データでは認められなかった。一方、臍帯血の生化学データでは、early preterm, late preterm, term による差異が認められ、胎児期の児の栄養状態を反映しているものと思われたが、わずかに早産である late preterm 児においても、将来的な生活習慣病を引き起こす危険性を示すようなデータを認めていた。(表 1)

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)

神経発達症は状態像の寄せ集めにより診断されるが、その背景にある神経生物学的な機構を反映する簡便なマーカーがあれば、経過フォローにおいても有用となる。今回は ASD に対する顔認知課題(サッチャー錯視)における瞳孔径変化を解析することにより無意識の病態と青斑核-ノルアドレナリン系の関与につき考察した。

サッチャー錯視画像を「ただ見る」という条件で注視点と瞳孔径をアイトラッカーで観察すると TD と ASD の違いが鮮明になる。ASD の症候の神経生物学的な背景を見ている可能性がある。さらに課題の工夫と対象数を増やし、既に臨床応用されている LC-NE 系を標的とした薬剤の効果の指標となるかどうかをみてみたい。

4) 低出生体重児分娩の世代間継承に関する研究 (佐合治彦)

出生体重は、児にとってその後の健康に大きく関わる因子である。近年の女性のやせ願望や、妊娠中の不適切な食事制限により出生体重は年々減少傾向にあり懸念される。低出生体重による出産は児にとって将来の成人病リスクとなることは知られている。しかし、低出生体重児として産まれた女性が成長後の妊娠においても同様に低出生体重児を産む傾向にあるかどうかについての報告は少ない。そこで本研究では出生体重と成長後の妊娠転帰についての関連を調査した。

対象となった 944 人の解析では、2500g 未満で出生した女性は低出生体重児を分娩するリスク、SGA の児を分娩するリスクが有意

に高く (それぞれオッズ 5.39[2.06-14.1], 9.11[3.14-26.4])、同様に 2500-2999g で出生した女性も低出生体重児を分娩するリスク、SGA の児を分娩するリスクは有意に高かった (それぞれオッズ 1.68[1.03-2.72], 3.35[1.82-6.15])。本研究結果からは、低出生体重での出産は、世代を超えて連続する可能性が示唆された。低出生体重児分娩はやむを得ないケースも多いが、妊娠前の過剰なダイエットや妊娠中の不適切な食事制限などが一因となるケースもある。低出生体重児分娩のリスクになるような不用意な行動については注意喚起する必要があると考えられる。

出生体重	早産	低出生体重児分娩	SGA児分娩	妊娠高血圧症候群
<2500g	1.79 (0.39-8.17)	5.39 (2.06-14.1)	9.11 (3.14-26.4)	2.65 (0.55-12.7)
2500-2999g	1.56 (0.86-2.82)	1.68 (1.03-2.72)	3.35 (1.82-6.15)	1.45 (0.65-3.26)
3000-3499g	reference	reference	reference	reference
3500-3999g	0.99 (0.45-2.18)	1.19 (0.64-2.20)	1.52 (0.66-3.49)	0.78 (0.25-2.46)
>4000g	1.73 (0.48-6.26)	0.85 (0.19-3.73)	0.95 (0.12-7.43)	0.99 (0.12-8.03)

5) 母子の発達特性と精神運動発達予後に関する研究 (橋本圭司)

乳幼児期における生殖補助医療(以下 ART)による妊娠で生まれた児の運動及び精神発達の経過を明らかにすることを目的とし、国立成育医療研究センターで妊娠・分娩管理を行った症例で同意を得た症例 725 名のうち、ART 群 189 名とコントロール群 536 名を対象とした。全般的発達評価は乳幼児発達スケール(KIDS ; KINDER INFANT DEVELOPMENT SCALE)を用い、母親への質問紙調査によって行った。

KIDS の評価結果によると、4 歳、5 歳時の総合発達指数及び各下位項目は、4 歳時は理解言語が ART 群でコントロール群と比較して有意にスコアが高かった

(UNCOVA;p=0.028) が、5 歳時は全ての領域で有意差を認めなかった。

表 1 KIDS ロースコアの比較 (4 歳時)

	コントロール (N=536)	ART (N=189)	F	p
総得点	20.18	20.05	0.426	0.513
動作	30.40	29.96	1.421	0.234
理解言語	51.85	51.83	4.395	0.033
表現言語	30.31	30.64	1.008	0.318
社会	19.21	19.49	0.722	0.393
子ども社会性	19.45	19.24	0.016	0.900
認知入り社会性	29.83	29.99	0.882	0.343
つづき	19.72	19.31	0.626	0.430
家事	20.18	20.35	1.273	0.260

表 2 MIDS ロースコアの比較 (5 歳時)

	コントロール (N=496)	ART (N=186)	F	p
性別	22.41	22.21	0.56	0.464
動作	33.72	33.67	0.34	0.557
知覚言語	34.04	34.23	1.20	0.273
言語理解	33.21	33.43	0.29	0.58
社会	21.86	21.60	0.22	0.633
子ども社会性	22.63	22.53	0.05	0.817
他人の社会性	31.73	31.77	0.33	0.563
自己性	21.74	21.63	0.11	0.741
家事	20.64	20.61	0.19	0.657

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。

2020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童を対象に行い、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) 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、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。今年度は、小児期の食生活について家族間でどのような関連があるのかを調査するために、9歳児調査時に父母児の BDHQ 調査票の配布を開始した。また、昨年度同様に、幼児期における簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ Brief Dietary History Questionnaire) の妥当性の検討、児の3、

6歳時に実施された BHDQ 調査票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を行った。

本研究を基盤とした共同研究として、妊娠中の食事摂取状態と児の予後に関する解析を実施中である。

8) 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および生化学的解析によって、成長障害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、特発性低身長患者におけるインプリンティング異常の意義の検討を行った。また、胎児成長発育における胎盤の役割を明らかにする研究の一環として、胎盤の性ホルモン合成能における性差の解析を行った。

研究項目 1. 特発性低身長患者におけるインプリンティング異常の頻度の検討: 原因不明低身長患者 58 例中において明らかな DNA メチル化異常を呈した症例は認められなかった。

研究項目 2. 胎盤性ホルモン合成能における性差の解析: 胎盤ステロイド産生能に性差はないことが明らかとなった。胎盤が男性ホルモン産生源ではなく、他のステロイド産生臓器への基質 (progesterone) の供給源として男性性分化に寄与していることが見出された。

特発性低身長におけるインプリンティング異常の意義は限局的であること、正常産児の胎盤ステロイド産生能には性差がないことが明確となった。

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。

表 1

	Early Preterm (34 週未満), n=17	Late Preterm (34~36 週), n=63	Term (37 週以上), n=1023
総蛋白	5.1 ± 1 *	5.4 ± 0.8 \$*	5.8 ± 0.5
総コレステロール	121 ± 31 *	89 ± 27 #*	70 ± 17
TG(中性脂肪)	40 ± 32 *	20 ± 12 #&	24 ± 12
血清血糖	48 ± 32 &	53 ± 47 &	71 ± 42
HDL コレステロール	32 ± 10	41 ± 13 &*	35 ± 10
インスリン	2.8 ± 5.2	2.8 ± 3.1	3.7 ± 4.4
ソマトメジン C (IGF-I)	30 ± 22 *	61 ± 24 #&	69 ± 30
LDL コレステロール	65 ± 31 *	33 ± 13 #*	22 ± 8
血清レプチン	1.4 ± 1.7 *	2.6 ± 2.7 *	6.3 ± 5.4
血清アディポネクチン	6 ± 7 *	18 ± 12 #*	26 ± 10