

## 総括研究報告書

課題番号：26-19

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  
コホート研究堀川玲子 (所属施設) 国立成育医療研究センター  
(所属・職名) 内分泌代謝科 医長

(研究成果の要約) 本研究の目的は、胎生環境が胎児発育と出生後の成長・代謝予後に及ぼす影響を、母子双方を追跡調査することにより明らかにすることである。本年度の研究は、1) 成育母子コホート研究における成長・代謝因子に関する研究、2) 母の出生児の曝露と妊娠合併症に関する研究、3) 胎児新生児期の因子と成長発達に関する研究 4) 睡眠・覚醒リズムおよびロコモーション、共同注意の獲得から小児期の発達をみる、5) 低出生体重・早産児における精神運動発達の経過に関する研究、6) 胎児期及び生後成長障害の遺伝学的基盤解明 7) 妊婦・子どもの食事と発達に関する研究、をそれぞれの研究者において行った。

今年度は、以下の研究を論文化(投稿中も含む)、進行している。

妊娠環境と児のアウトカム

1. 在胎週数・子宮内発育遅延ではアミノ酸からのタンパク合成が低下(未成熟)であり、臍帯血中アミノ酸は上昇する。
2. 妊娠中の体重増加量に関する妊婦自身の意識とその影響出生後の児の成長発達アウトカムについて検討。過剰に厳格な体重増加イメージを持つ妊婦は、帝王切開率などの改善に寄与しないばかりでなく、早産・低出生体重児のハイリスク群となり得る。

出生後の児の成長発達アウトカム

1. 日本人3歳児は26%でビタミンDが不足し、食事によるビタミンD摂取ではこれを補えない可能性が示唆された。
2. Social Responsive Scale - Preschool version 2(SRS-P2)日本語版の信頼性妥当性検証
3. 4-6歳における図形構成能力の発達評価

ゲノム・エピゲノム解析

1. SGA児の病因について胎盤検体を用いた解析を遂行
2. 出生後の成長障害に既知の遺伝子異常に加え、ゲノム微細構造異常とインプリンティング異常の関与が明らかとなった。

1. 研究目的 子双方を追跡調査することにより明らかに

本研究の目的は、胎生環境が胎児発育と することである。

出生後の成長・代謝予後に及ぼす影響を、母 生活習慣病をはじめとする成人期慢性疾患

の発症基盤が、受胎時から胎児期、出生後の環境と関連することが疫学研究や動物実験から推測されている<sup>(1,2)</sup>。胎児要因、ゲノム要因、養育環境要因の小児期早期から若年成人にいたる時期における神経発達代謝予後に及ぼす影響を検証する目的で、国立成育医療研究センターでは、平成 22 年より妊婦とその児を対象として 27 ヶ月間のリクルートを行い、妊娠期から（胎児期から）の父母児の追跡調査（質問紙調査・身体測定・面接等）,および早産・SGA やハイリスク妊娠より出生した児をケースとしたネステッド・ケースコントロール研究及びケースコホート研究(成育母子コホート研究:CHAMS)を施行、計測データ、生体試料からの生化学データの解析、栄養・発達・心理調査、母子手帳を用いた三世代間関連因子調査、ゲノム・エピゲノム因子解析を行った。

## 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 内分泌代謝科医長
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、新生児科医長
久保田雅也	国立成育医療研究センター 神経内科 医長
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医長
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

### (1) コホート研究参加状況

参加者	2010年12月リクルート開始 2013年3月リクルート終了(リクルート期間27ヶ月) 第1期調査 2208(初期調査2401)/4217人 調査取得率 54.5%	
	2013年11月全例出生 第2期調査 2018(2014)人/2298人 再調査取得率97.6% 2017年12月 全例4歳調査開始予定	
調査者	人数	調査取得率・追跡率
子ども1か月未満用紙回収	1708/2018	84.5
児1か月未満用紙回収	1703/2014	84.6
子ども1歳未満紙回収	1368	67.8
児1歳未満紙回収	1371	68.1
父1歳未満紙回収	1229	61.0
子ども2歳未満紙回収	1266/1478	82.7 (85.7)
子ども3歳未満紙回収/随診受診	1174	58.3(対前年比92.7)
子ども4歳未満紙回収/随診受診	936	46.5
子ども6歳未満紙回収/随診受診	238	
参加中止依頼(一部質問紙のみ回収可)	708/2018	35.1
2017年度中止数	168	8.5

先行グループは7歳に達した。

3歳児検診を終了予定。順次データの固定を行っている。6歳に達した先行グループにおいて、6歳時の採血を施行。成長/代謝、発達に関連する因子を検討、以下を施行/結果を得ている。追跡率は3歳児で現在69%、アンケート調査の再依頼、健診のオプション日を拡大して追跡率を上げるよう試みている。

(2) 臍帯血中アミノ酸濃度へのSGA・早産の影響に関する研究(図1)  
コホート研究参加者の臍帯血中アミノ酸濃度を測定し、SGA児と健常児で比較検討し、タンパク代謝に影響を与える要因を検討した。【対象・方法】対象は2010年から

2013年に当院で出生した児とその両親のうち成育母子コホートに参加し臍帯血アミノ酸分析を施行した以下の各群。すなわちA群(SGA児・早産児)62名、C群(母が妊娠合併症を有するか生殖補助医療による妊娠で生まれた児)190名、BD群(コントロール)341名。臍帯血中アミノ酸39種をHPLCにて測定した。

【結果】正期産AGA児と早産AGA児との比較では、スレオニン、プロリン、グルタミン酸、ヒドロキシプロリン、シスタチオニン、Mエタノールアミン、3メチルヒスチジンに有意差( $P < 0.001$ )を認め、いずれも早産AGA児のほうが高値であった。早産AGA児と早産SGA児との比較ではグルタミン、プロリン、Pエタノールアミン、 $\alpha$ アミノn酪酸、シスタチオニン、カルニンに有意差( $p < 0.001$ )を認め、いずれも早産SGA児のほうが高値だった。群間に有意差を認めたアミノ酸では、正期産AGA

正期産 SGA < 早産 AGA < 早産 SGA の順に臍帯血中アミノ酸濃度が高くなっていく傾向があった。また、早産児においては、在胎週数・出生体重と臍帯血中アミノ酸濃度との間に負の相関を認めた。

【結論】 必須アミノ酸を含む臍帯血の一部のアミノ酸は、早産 AGA 児で正期産 AGA 児より高値となり、正期産 SGA 児と正期産 AGA 児との差はなかった。臍帯血中アミノ酸濃度に在胎週数が影響を及ぼすことが明らかとなった。早産により引き起こされる臍帯血中アミノ酸の変化は欠乏ではなく過剰であり、早産はアミノ酸の吸収や生合成より代謝への影響が強いことが示唆された。血中アミノ酸と SGA の成因、母体要因について今後検討していく。

(3) 胎児期及び生後成長障害の遺伝学的基盤解明(図 2)

本研究の目的は、成長障害患者および健常小児のゲノム・エピゲノム解析によって、

成長の分子基盤を解明することである。本年度は、成長障害患者の臨床検体を集積し、網羅的ゲノム・エピゲノム解析を行った。その結果、多数の患者において既知疾患責任遺伝子変異、エピジェネティック異常とゲノム微細構造異常を同定した。これによって、日本人成長障害の遺伝学的基盤に対する新たな情報が得られた。

(4) 胎生環境と児の精神発達に関する研究

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。

平成 29 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。

(5) 妊娠中の体重増加量に関する妊婦自身の意識とその影響に関する研究

妊婦の体重増加は多くの周産期予後と関連があることがよく知られている一方で多くの介入研究が不成功に終わっている。そのため、妊娠中の体重増加が何によって影響を受けているのかを明らかにすることは

重要である。本研究の目的は妊娠前の体重

増加量に関する妊婦自身の意識に注目し、

実際の体重増加量や妊娠転帰との関連を明

らかにすることとした。対象は母子コホー

ト参加者のうち、中期の質問紙票に回答し

た妊婦とした。このうち、多胎妊娠、胎児

形態異常、妊娠中の喫煙者、データ欠損症

例は除外した。妊婦自身が考える理想の体

重増加量に基づいて対象者を 4 群に分け、

各群における妊娠転帰をアウトカムとし、

交絡因子を調整してロジスティック回帰分

析を用いて検討した。解析対象者は 1443 名

だった。妊婦自身が考える理想の体重増加

量と実際の体重増加量は有意な相関関係が

あり ( $p < 0.001$ )、理想の体重増加量が最も

少ない群 (9kg 以下) では帝王切開率は同

等であったが有意に早産率・低出生体重児

出生率が高かった。過剰に厳格な体重増加

イメージを持つ妊婦は、帝王切開率などの

改善に寄与しないばかりでなく、早産・低

出生体重児のハイリスク群となり得ると考えられた。

(6) 4 - 6才の発達：図形描写でみる構成能力に関する研究 (図3)

小児における構成機能の発達は不明な部分が多いが、単純な図形の描写が可能となる4 - 6才において立方体描写を課題として与えてその意義を検討した。立方体は分解するとひとつの正方形とふたつの平行四辺形になりこれらの部分としての独立した描写は4才でも可能であるが、立方体となると5才においても困難である。6才において初めて同課題が可能な対象が増加した。垂直・水平線のみを描画から斜め線が加わったことは斜め線に対する視覚的注意が増し、描くという「手の技」へつながった可能性がある。

(7) 妊婦・子どもの食事と発達に関する研究

本研究の目的は、3歳児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。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) を用いた。参加者には食事記録法 (Dietary Record, DR) は3歳児健診の後に3日間 (平日2日、休日1日) の食事について秤量式食事記録紙に記録してもらった。さらに、3歳児健診の採血時に母子コホート研究で採取する採血項目と併せて血液を採取した。塩分摂取を推定するために食事調査の最終日に24時間蓄尿も実施した。今年度は昨年度までに収集したデータを用いて、特にビタミンDについて解析した。血清25(OH)D値の分布は、 $23.5 \pm 6.12$  ng/mlであり、潜在的ビタミンD不足には169人 (29.4%) 相当した。

食事からのビタミンD摂取量の分布は、 $7.0 \pm 4.3$   $\mu$ g/dayであり、このうち最大の摂取源は魚、 $5.9 \pm 4.3$   $\mu$ g/dayであった。

日本人3歳児における食事からのビタミンD摂取と血中25(OH)Dの相関は、UVBの影響を調整しても弱かった。

同様に、ビタミンD摂取は血清25(OH)D値や潜在的ビタミンD不足に対して有意な関連を認めなかった。

食品へのビタミンD添加がない現状

で、自然のままのビタミンD豊富食材  
(魚、卵、牛乳など) 摂取を推進したり、  
外遊びの時間を増やすように勧告するだけ  
では、未就学児の 25(OH)D 値改善に役立  
たない可能性がある。日本における、小児  
の潜在的ビタミンD不足の改善のため  
に、別のアプローチを検討する必要がある

かもしれないことが分かった。

#### 4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究は、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。



図1. 正期産 AGA 児を基準とした臍帯血中アミノ酸濃度の増減

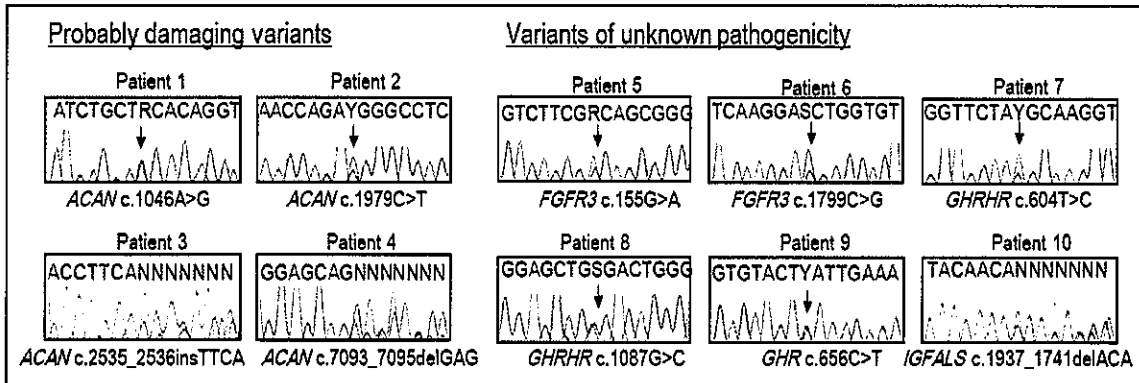
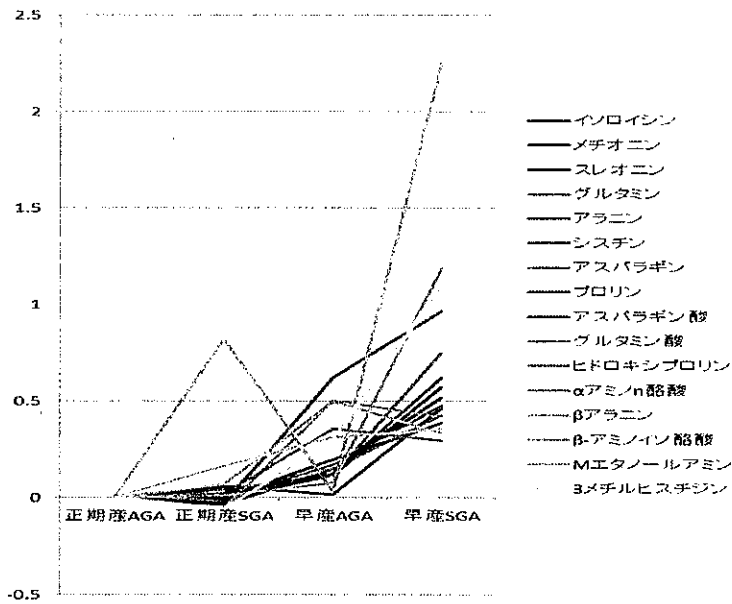


図2 胎児期及び生後成長障害の遺伝学的基盤解明



図3 4、5、6才の立方体描写

