

(別紙1)

## 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

主任研究者名（所属施設） 国立成育医療研究センター

（所属・職名） 生体防御系内科部内分泌代謝科・診療部長

堀川玲子

（研究成果の要約）

- 1) ARTにて妊娠した母体からの出生児の5歳までにおける肥満度の検討：ART妊娠より出生した児は、男児においてHFD児の割合が高く、5歳までの肥満割合が非ART妊娠よりも高かった。女児ではこの差は認めなかった。この結果は、性染色体のエピジェネティックな変化に対する防御作用の違いが影響している可能性が考えられた。また、ART妊娠については出生後の児への愛着が強い傾向があり、一方で母乳栄養の率は低かった。
- 2) アイトラッカーを用いた検討で、自閉症スペクトラム児の認知機能の特性が明らかとなった。
- 3) 妊娠中の運動習慣と出産アウトカムに関連を検討し、妊娠中の運動習慣が早産のリスクとはならず帝王切開率の現象に寄与する可能性があることを見いだした。
- 4) SGA児の社会活動・運動を評価する目的でABPS-Cを開発し、有効性を確認した。3歳時におけるFFQ栄養調査の妥当性を検討し、脂質の摂取を評価した。
- 5) SGA性低身長 of 遺伝的背景を検討し、2つのエピジェネティックな変異を同定した。

### 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・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し、成人期のメタボリック症候群等疾病予防に役立つことである。

今年度の目標は5, 6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、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。栄養については、BDHQ調査を実施、6歳までの生化学データとの関連を検討する。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。また、DNA検体を解析し、一般小児の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<br>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<br>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<br>周産期・母性診療センター<br>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<br>神経内科 診療部長                       |
| 橋本圭司  | 国立成育医療研究センター<br>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<br>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<br>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<br>社会医学研究部 部長                      |

### 3. 研究成果

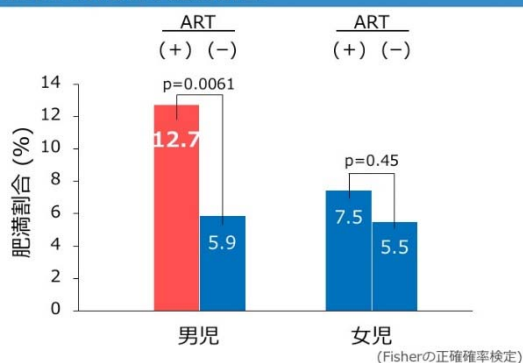
本年度の研究では、コホートの5, 6歳児健診、母体の健診、質問紙調査及び検体収集を順調に実施した。現在の追跡率は、参加中止申し出を含め67%である。

各分担研究者において、以下を行った。

1) ARTにて妊娠した母体からの出生児の5歳までにおける肥満度の検討: ART妊娠より出生した児は、男児において5歳までの肥満割合が非ART妊娠よりも高かった。女児ではこの差は認めなかった。

この結果は、性染色体のエピジェネティックな変化に対する防御作用の違いが影響している可能性が考えられた。

結果5 幼児期の肥満割合



2) 胎児新生児期の因子と成長発達に関する研究: 生殖補助医療(ART)の、分娩および出生児の状況、その後の新生児の発育・発達およびその栄養法や母子関係に及ぼす影響について検討した。ARTあり群は母体年齢が高く、器械分娩や帝王切開が多かった。ARTあり群は、胎盤重量、出生時の体重・身長・頭囲・胸囲が有意に大きかったが、生後1, 2, 3歳時の体重、身長、頭囲、胸囲は、ARTあり群とARTなし群とでは差は認めなかった。精神運動発達に関しては、多くの項目で両群間に差は認めなかった。完全母乳率に関しては、1か月時、3か月時で、ARTあり群が、ARTなし群よりも有意に低値であり、混合栄養率が有意に高値であった。6か月時点では、ARTあり群の方がARTなし群に比して、有意に愛着度が高かった。無痛分娩が、わずかではあるが、新生児の出生時の体格、母乳栄養率や母子関係に影響を与えていることが示唆された。



3) アイトラッカーを用いた4-6才における顔認知の発達に関する研究: 顔認知の発達の变化を検討するためアイトラッキング装置(眼球運動計測装置X2-30, Tobii社)を用いて特別な教示のない状態で①顔と文字、②顔と幾何学図形を5秒間提示し、視線計測を行った。定型発達の場合、文字や幾何学図形も見ているが、顔をより長く注視している。これに対し、自閉症スペクトラム(ASD)の患者では顔は見ずに文字や幾何学図形を見ている。顔認知の自動的意味処理の不全がASDの認知全体で欠如していることを示唆していると思われる。

4) 妊婦の運動習慣と妊娠アウトカムに関する研究: 母子コホートデータを用いて妊婦の運動習慣と妊娠転帰との関連について検討を行った。妊娠中の中等度の運動習慣を持つ妊婦は、持たない妊婦と比較して帝王切開、低出生体重児分娩のリスクが低かった一方で、早産のリスクに関しては関連を認めなかった。本研究の結果から、妊娠中の運動習慣は早産のリスクとはならず帝王切開率の現象に寄与する可能性があると考えられた。

5) 妊婦・子どもの食事と発達に関する研究: 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歳児用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

に脂肪酸について解析した。食事中からの EPA, DHA, GLFA の摂取量は血清脂肪酸値とよく相関した。

6) SGA 児の活動及び社会参加状況に関する研究: 5 歳児の ABPS-C の評価結果はそれぞれ、基本動作  $3.00 \pm 0.00$  (平均±標準偏差)、セルフケア  $2.73 \pm 0.50$  点、活動性  $2.90 \pm 0.30$ 、教育  $2.99 \pm 0.12$ 、余暇活動  $2.99 \pm 0.16$  であり、いずれの項目も 5 歳児では概ね満点の評価点であった ICF の概念に基づいた ABPS-C は、小児慢性疾患や発達障害を抱えた児の活動・社会参加を評価する尺度として有用であり、小児期のリハビリテーション連携において活用が期待される。

| ABPS-C の項目 | 平均±標準偏差         |
|------------|-----------------|
| 基本動作       | $3.00 \pm 0.00$ |
| セルフケア      | $2.73 \pm 0.50$ |
| 活動性        | $2.90 \pm 0.30$ |
| 教育         | $2.99 \pm 0.12$ |
| 余暇活動       | $2.99 \pm 0.16$ |

7) 胎児期及び生後成長障害の遺伝学的基

盤解明: 本年度は small-for-gestational age (SGA) 性低身長患者および過成長患者においてエピジェネティック異常を同定した。これにより 2 つの新規インプリンティング疾患の疾患概念を確立した。さらに、SHOX 異常症の病態を明らかとした。これらの知見は、成長障害患者の診療において有益な情報となる。

#### 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。