

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号	2022E-2						
研究開発課題名	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						
分類*	<input type="checkbox"/> ①	<input type="checkbox"/> ②	<input checked="" type="checkbox"/> ③	<input type="checkbox"/> ④	<input type="checkbox"/> ⑤	<input type="checkbox"/> ⑥	<input type="checkbox"/> ⑦
区分	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input checked="" type="checkbox"/> E			<input type="checkbox"/> S
主任研究者	所属	小児内科系専門診療部 内分泌代謝科					
	役職	診療部長					
	氏名	堀川 玲子					
実施期間	2023年 4月 1日 ~ 2024年 3月 31日						

※分類は下記①～⑦より選択

- ① 日本の成育分野の疾患の研究の基盤となる研究
- ② 診断、治療及び予防法の開発に関する研究
- ③ 発症機序や病態の解明等を行う研究
- ④ 診断や治療のための基準の開発等に関する研究
- ⑤ 患児・者のQOL向上に結びつく研究
- ⑥ 研究的視点や技術をもつ医療従事者を育てるための研究  
(プロトコル作成のフェージビリティ研究)
- ⑦ 政策提言に結びつく研究

### 成果の概要

本研究班では、出生コホート研究にて胎生期の母体環境、出生後の生活習慣とその後の児及び父母の健康状況の関連を検討してきた。現在先行対象者が思春期年齢に達し、胎生及び生後早期の環境因子が妊娠予後や児の成長発達に及ぼす影響に加え、二次性徴進行との関連について調査した。

堀川らの検討で、近年言われている二次性徴発来早期化は女兒においては認めず、2000年に得られた国内データと変化がないことを示した。鏡らは、基礎的検討で、母子コホートで集積済みの正常思春期発達の児から採取された思春期前、思春期開始後の男女数名の血清を用いて、DLK1 および MKRN3 の血清の参考値を決定した。本研究で同定されたテンプル症候群 14 症例で血清 *DLK1* の発現低下、*MKRN3* 遺伝子異常変異例で血清 MKRN3 低下を認め、血清を用いた思春期早発症の原因の同定が可能であることが示された。

伊藤、堀川、小川らは、生殖補助医療による出産の児および無痛分娩児において、母体の愛着度が低下する傾向であることを明らかにした。また、妊娠中の母体暴露因子と妊娠合併症（早産、妊娠高血圧、子宮内胎児発育不全）の調査では、今年度は労働時間、栄養摂取を暴露因子として調査を進め、解析中である。

久保田、橋本、服部らは児の発達について、次の三点の解析を進めた。生体のホメオスタシ

スを精密に制御する自律神経系（交感神経と副交感神経）のバランスを 2021 年度から継続している瞳孔計測装置 Npi-200（Neuroptics, USA）を用いて母子コホート対象者（保護者も含む）の対光反射を測定し、自閉症スペクトラムとの関連を継続調査し、小児自閉スペクトラム症（ASD）では同年代コントロールよりも有意に低下、成人コントロールと有意差がないことを示し、対光反射で見る限り ASD 小児の副交感、および交感神経の機能はともに低下していることを明らかにした。今後、妊娠環境や児の出生後の暴露因子との関連を解析していく。ICT（Information and Communication Technology）を用いた認知機能評価ツール「簡易認知テスト 2022」を用いて、児童 9 歳から 12 歳までの得点の変化について把握し、効率的に低出生体重児における視空間認知機能の苦手さを有意に検出できることが明らかとなった。甲状腺機能と発達の評価については、前年度に整理した注意欠陥多動性障害に関するデータ（ADHD-RS スコア）と甲状腺機能データ（血清 TSH 値、血清遊離 T4 値）の間の相関の有無について評価をした。不注意スコア・多動スコアのそれぞれについて、血清 TSH 値の対数変換値、血清遊離 T4 値、および血清 TSH 値と血清遊離 T4 値の和と相関するか否かの検討を進めている。

山本らは児のアレルギーと血中脂質の関連について検討を進め、1 歳時の中性脂肪高値、HDL-C 低値は肥満やその他のリスク因子とは独立して 2 歳時の喘鳴既往のリスクであることを見出した。

森崎らは令和 4 年に引き続き、9 歳時点での父母子の食生活の調査を行い、すでに得られている食事に関するデータを用いて、特に妊娠中の食事、および出生した児の 3 歳における食事について、それぞれ食事バランスガイドに基づいて食事バランスを評価し、妊娠中の食事と出生した児の食事についての相関の調査を進めている。