

成育母子コホート研究計画 1 総合的進捗状況 2 成長成熟と代謝に関する仮説
国立成育医療研究センター 内科系専門診療部内分泌代謝科 堀川玲子

1. 成育母子コホート研究計画概要と進捗状況

本研究は、国立成育医療研究センター総長を代表研究者とした厚生労働省成育疾患克服等次世代育成研究事業「母子コホートによる成育疾患の病態解明に関する研究」班の研究の一環として実施されるものであり、全センターをあげて取り組んでいくコホート研究である。研究施行体制の整備が進められているところである。

《基本デザイン》

前向きコホート研究

《目的》

本研究では、母親は妊娠期、子どもは胎児期を起点とした大規模コホート研究と基礎研究を併せて実施することによって、母子の心身両面の長期的健康予後、および母子の関係性に影響を与える要因とそのメカニズムを明らかにすることを目的とする。本研究を通じて、子どもの発育・発達や心身の健康、母親の心身の健康及び母子関係に影響を与える要因が明らかになることによって、それらの問題に対して適切な医学的及び社会的介入を適切な時期に行うことが可能になると考える。

なお、多くのコホート研究と同様に、主なエンドポイントとの関連だけでなく、収集された（予定も含む）情報のすべての組み合わせについての関連を解析の対象とするため、多重コホート研究となる。

《研究対象者及び研究協力者》

独立行政法人国立成育医療研究センター（以下、「センター」）で出産する全ての妊婦、その妊婦（母親）が出産した子ども（ならびにその父親）のうち同意を得られた者を対象とする。

目標参加者数は母親、子ども、父親各 4000 人程度とする。2.5 年間かけてリクルートすることとしているが、その 2013 年度時点での募集程度を把握し、目標数を下回る場合などには対応を検討する。

《研究期ごとの調査内容》

① 第 I 期調査

時期：妊娠期～出産（児が生後 1 ヶ月になるまで（1 ヶ月未満））

対象：妊婦（母親）及び父親

自記式質問紙調査、面接、医療情報の収集及び試料（血液、胎盤等）の収集を行う。質問紙調査では、既往歴、運動・睡眠、食事、喫煙・飲酒歴、食生活、家族歴、分娩

歴などについて調べ、面接では精神症状などについて調べる。

② 第Ⅱ期（子どもが生後1ヶ月から6歳に達する（6歳時の健診）まで）

対象：子ども及び母親並びに父親

質問紙調査（子ども及び母親並びに父親）、身体測定（子ども及び母親）、血液検体収集（子ども及び母親）、心理検査（母親）、面接（母親及び父親）を行う。質問紙調査では罹患や予防接種歴等について調べ、面接では親子関係や夫婦関係などについて調べる。

③ 第Ⅲ・Ⅳ期（子どもが6歳から18歳に達するまで）

対象：子ども及び母親（及び父親）

質問紙調査（子ども及び母親）、身体測定（子ども及び母親）、血液検体収集（子ども及び母親）、心理検査（母親）、面接（子ども及び母親並びに父親）を行う。質問紙調査では罹患や予防接種歴等について調べ、面接では親子関係や夫婦関係などについて調べる。

《進捗状況》

- 1) 倫理委員会 研究計画承認（2010年8月）
- 2) パンフレット作成・HP作成
- 3) リクルートブース設置
- 4) リクルート開始（2010年12月1日）

2. 成長成熟と代謝に関する仮説とその意義

仮説1) 疾患のある母体および生殖補助という操作の加わった妊娠母体から生まれた児は、健常人の自然妊娠母体から生まれた児と比較すると、成長発達・代謝に遅滞等の異常が発生するリスクが高い。

上記仮説については、これまで、甲状腺や糖代謝異常に関して大規模な研究や多数の研究での報告がある。しかしながら、ARTについては今のところ報告がない。今後、ARTは増加が予測されるので、本研究によるエビデンスの提供は社会的意義が大きい。

仮説2) 胎内環境が不良（栄養障害などや外因性物質の曝露（環境ホルモンなど））または胎盤異常等の理由によるSGA、早産児は、同じ在胎週数および同じ母体年齢のAGA児、同じ母体年齢の満期産AGA児に比し、成長発達・代謝に遅滞等の異常が発生するリスクが高い。この仮説については、英国、フィンランドのコホートで検証されているが、本邦でのデータはない。本研究ではリスクを比較するとともに、エピゲノム因子や、成長発達・代謝に関与する生後の環境因子について検討を行う。

仮説3) 代謝障害（糖代謝等）の体質は世代間で遺伝し、特に妊娠期の状況・出生体重に関連する。

**Validity and Reliability of Ability for Basic Movement Scale for
Children (ABMS -C) in Disabled Pediatric Patients**

Kohei Miyamura, MD; Keiji Hashimoto, MD, PhD; Manami Honda, MD, PhD

Division of Rehabilitation Medicine, National Center for Child Health and
Development, Tokyo, Japan.

Background: The objective of this pilot study was to test the validity and reliability of a new scale, the Ability for Basic Movement Scale for Children (ABMS-C). **Methods:** A total of 45 pediatric patients with disabilities (aged 0.1 to 8.8 y; 29 males, 16 females) participated in this prospective study. To prove the validity and reliability of the ABMS-C, subjects were administered the ABMS-C at a 2-week interval. In addition to the ABMS-C score, data on age, diagnosis, and results of the Gross Motor Function Classification System (GMFCS) were recorded. **Results:** Spearman's rank correlation coefficient analysis showed that the ability to perform basic movements according to the scores for each item and the total scores of the ABMS-C correlated significantly with the levels of the GMFCS ($r=-0.628-0.752$, $p<0.001$). The 5 items on the ABMS-C had appropriate internal consistency (Cronbach's $\alpha=0.944$). Test-retest reliability analysis indicated that the "head control", "sitting", "locomotion on flat surface", "standing" and "walking" items on the ABMS-C had almost perfect reliability ($\kappa=0.865-1.000$). **Conclusions:** This study provides evidence for the validity and reliability of the ABMS-C with regard to assessment of functional ability in disabled pediatric patients.

「母子健康手帳を用いた妊娠とその後の女性の生活習慣病発症に関する研究」研究計画書作成

国立成育医療研究センター 母性医療診療部代謝内分泌内科 荒田尚子

概要：妊娠は女性にとっては人生の負荷試験の時期と考えられており、妊娠中に妊娠高血圧症候群や子癩前症、妊娠糖尿病、早産、胎盤機能不全を合併すると将来女性自身が高血圧、糖尿病を合併しやすく、しいては心血管疾患を引き起こしやすいことが海外では明らかにされつつある。一方、我が国では、これらを合併した女性の多くが産後放置され、加齢に伴い高血圧症、糖尿病、脂質代謝異常症を発症し、さらには心疾患や脳血管障害に発展していることが日常診療で経験されているが、実態は明らかにされていない。妊娠を起点とした女性のリプロダクション・サイクルの環境と、その後の妊娠中から成人期・老年期の健康問題との関連性を明らかにすることは、女性の健康支援と次世代の健全育成とを効率よく行うために非常に重要と考えられる。そこで、当センターで妊娠・分娩管理される、または管理された妊婦の母親を対象に、妊婦出生時の母子健康手帳のデータと現在の健康状態に関する問診調査を用いて、妊娠中の血圧や糖代謝、蛋白尿、分娩週数、出生時児の体格、授乳状況、体重変化などの妊娠時に明らかとなった生活習慣病の指標と約 20～45 年後の女性の長期健康予後との関連を明らかにする。同時に、妊娠高血圧症候群や子癩前症、妊娠糖尿病、早産、胎盤機能不全の母娘の世代間での関連性も明らかにする。

母子コホート研究における胎児・新生児期の因子と成長発達に関する研究

国立成育医療研究センター 周産期診療部新生児科 伊藤裕司

SGA 児の病態に関しては、母児の遺伝的背景に加え、胎児・新生児期の栄養状態に絡む因子が、その後の児の発育・発達に関与しているとされる。今回の本 SGA コホート研究に於いて、これらの関連性を検討することが目的であるが、本年度のコホート開始前に当センターに於ける SGA 児について後方視的に検討を行い、このコホートでの電子診療録からのデータ収集方法、およびデータの解析方法について検討した。更に、出生体重が 1500g の極低出生体重児に関して、SGA/AGA の児の成長（体重）に関して検討した。

[方法]開院以来、現在 3 歳に達している極低出生体重児（2007 年 12 月 1 日以前に出生した児）を、新生児科データベースより抽出し、AGA, SGA の分類を行い、その 2010 年 11 月 31 日現在で電子診療録が確認できる発育データについて、可能な限り転記操作せずに、電子媒体を用いてデータ収集を行った。

[結果]2003 年から 2007 年 12 月 31 日までに当センターで出生した児は、12,837 例あり、うち、出生体重 1500g 未満の極低出生体重児は、415 例であった。うち、AGA 254 例、SGA161 例であった。今回は、在胎 28 週出生の極低出生体重児 41 例 (AGA26 例、SGA16 例) について、体重が Catch up できていない児は、AGA 児では 3 例(12%)、SAG 児では 4 例(25%)であった。体重の Catch up ができていない児は全て、修正在胎週数 40 週での体重が、 $-3SD$ 未満(2000g 未満)の EUGR であった。

[考察]まだ、解析が終了していないが、体重のみの発育に関しては、修正在胎週数 40 週での体重が 2000g 未満($-3SD$ 未満)の児は、その後の catch up が不良となるリスクが高いと思われた。また、当センターの電子診療録システムを使用しての成長に関するデータ収集は比較的容易に可能であることがわかった。

母子コホート研究 初年度まとめ

国立成育医療研究センター 周産期診療部産科 渡辺 典芳

本年度は後方視的検討として、「妊娠中に自己血貯血を行った母児転帰の検討」のテーマで検討を行い、2011年日本輸血学会ワークショップで発表予定である。検討はまれな血液型のため緊急輸血時の血液確保が困難な症例、分娩時に多量出血が予測される症例を対象とし、314症例322出生児に対し806貯血で行った。今回の検討では、妊娠中の自己血貯血は母児に有意な副作用なく施行できることが確認され、出血多量となる前置胎盤症例においても自己血のみで管理された症例が多く有用性も示唆された、という結論を得た。今後母子コホートの開始とともに、妊娠・分娩管理において行われた介入が長期的に母児にどのような影響があるか確認していくことができると期待される。

また、妊娠中検査として行われている不規則抗体検査と出生児黄疸・貧血所見との関連性の検討を行うための研究計画の策定を行い、倫理審査まで終了している。

この2点の目的としては、前者は妊娠中に行われた介入における母児転帰の追跡、後者は妊娠中にルーティンで行われる検査と母児転帰の関連の追跡のモデルとして行った。今後母子コホート研究の開始とともに、妊娠中に行われるさまざまな検査・治療の転帰の検討も同様の方法で行うことができると考えられる。

成育母子コホート研究中間報告

国立成育医療研究センター 研究所成育社会医学研究部成育疫学研究室

坂本なほ子

1 研究の概要

以下のコホート研究について、研究計画を作成した。

9月からの開始を目指している。

《基本デザイン》

前向きコホート研究

《目的》

本研究は、母と子の両方を対象とした長期大規模コホート研究と基礎研究を併せて実施することによって、母子の心身両面の健康や関係性に影響を与える要因とそのメカニズムに関連する基礎資料を収集することを目的とする。

《研究対象者及び研究協力者》

独立行政法人国立成育医療研究センター（以下、「センター」）で出産する全ての妊婦、その妊婦（母親）が出産した子ども（ならびにその父親）のうち同意を得られた者を対象とする。

《研究期ごとの調査内容》

④ 第Ⅰ期調査

時期：妊娠期～出産（児が生後1ヶ月になるまで(1ヶ月未満)）

対象：妊婦（母親）及び父親

自記式質問紙調査、面接、医療情報の収集及び試料（血液、胎盤等）の収集を行う。質問紙調査では、既往歴、運動・睡眠、食事、喫煙・飲酒歴、食生活、家族歴、分娩歴などについて調べ、面接では精神症状などについて調べる。

⑤ 第Ⅱ期（子どもが生後1ヶ月から6歳に達する（6歳時の健診）まで）

対象：子ども及び母親並びに父親

質問紙調査（子ども及び母親並びに父親）、身体測定（子ども及び母親）、血液検体収集（子ども及び母親）、心理検査（母親）、面接（母親及び父親）を行う。質問紙調査では罹患や予防接種歴等について調べ、面接では親子関係や夫婦関係などについて調べる。

⑥ 第Ⅲ・Ⅳ期（子どもが6歳から18歳に達するまで）

対象：子ども及び母親（及び父親）

質問紙調査（子ども及び母親）、身体測定（子ども及び母親）、血液検体収集（子ども及び母親）、心理検査（母親）、面接（子ども及び母親並び父親）を行う。質問紙調査では罹患や予防接種歴等について調べ、面接では親子関係や夫婦関係などについて調べる。

対象は、以下の4群に分けられる。

A群	低出生体重（SGA）の子ども、早産の子ども	約500名
B群	A・C群のコントロール（母親の年齢、在胎週数、経産・初産などの条件から抽出）	約600名
C群	妊娠合併症を有する母親の子ども ART（生殖補助医療）による妊娠で生まれた子ども	約500名
D群	上記以外の全ての子ども	約2400名

2. 進捗状況

- 1) 倫理委員会申請中
- 2) 質問票作成
- 3) リクルートブース設置等整備

3. 研究予定

- 1) 9月からリクルート開始、コホート研究開始。体制整備の継続
- 2) 院内研究協力希望者、協賛の募集。
- 2) 後方視的研究について倫理申請

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みる小児期の発達

国立成育医療研究センター 内科系専門診療部神経内科 久保田雅也

ヒトの乳児は、生後 1 ヶ月は、短い覚醒と睡眠が交互に出現するウルトラディアンリズム（超日性リズム）を示す。生後 1 ヶ月頃から、覚醒している時間帯と睡眠の時間帯が分かれるようになるが、まだ 25 時間サイクルで、フリー・ランニングを呈する。このリズムが昼夜の周期に同調するのは生後 2 ヶ月からであり、その後生後 4 ヶ月にかけて、24 時間のサーカディアンリズムが形成される（第 1 エポック）。この時期は預定が可能になり、atonia が REM 期に局限する時期でもあり、抗重力筋を制御する脳幹アミン系、特にセロトニン系が活性化される。昼間の睡眠は、生後 8 ヶ月頃から午前、午後各 1 回、また、1 歳 6 月頃からは午後 1 回となり、この時期ははいはいから二足歩行へと発達する時期である（第 2 エポック）。4-5 歳で生理的昼間睡眠は消失し、直立二足歩行となる（第 3 エポック）。それぞれのエポックの睡眠・覚醒リズムの異常が特定の神経疾患の発生（自閉症、レット症候群、トゥレット症候群）と対応する（瀬川）。このように睡眠構造と locomotion の発達は密接に関連する。

（視覚的）共同注意とは他者の視線をモニターしながら、同一の事物に視線を向けあう現象をいう。これは自己と他者の区別や「こころ」の共有をはかる活動の原初的形態とされる。視線追従や後方の指さし理解が 9-10 か月で可能であることから 1 才以下で既に共同注意の基礎は出来上がっている。

以上のような背景のもと、1, 3, 6, 9 か月、1, 2, 6 才の睡眠・覚醒リズムの調査およびはいはいから歩行への運動発達過程を対比させ、それぞれのエポックでの完成度を解析する。また 9 か月、1、3、6 才で神経学的診察を行う。特に 9 か月、1 才では母子関係、ものへの反応、視線共有など共同注意の獲得を解析する場面を設定する。睡眠・覚醒リズム、運動発達、「こころ」の発達の動的関係を前方視的に解析する試みはこれまでにないものである。

母子コホート研究による成育疾患等の
病態解明に関する研究

平成 22 年度

Ⅱ 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)

分担研究報告書

母子コホート研究による成育疾患等の病態解明に関する研究

分担研究課題：母子コホート研究における児の成長成熟予後・代謝栄養調査の確立に関する研究

分担研究者 堀川玲子 (独) 国立成育医療研究センター内分泌代謝科 医長

研究要旨 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 (DOHaD; Developmental Origin of Health and Disease, Gluckman ら)。近年、本邦ではハイリスク・合併症を有する妊娠の増加がみられ、超低出生体重児の救命率も上昇している。このような背景をもった児は、成長障害・性成熟・代謝の異常を有する率が高く、さらに前述のように成人期疾患や次世代への影響も懸念される。短期および長期の母児の転帰を明らかにすることは、小児の成長発達障害の成因解明、女性の安心な妊娠・出産、将来の胎児期からの健全な成育環境の確立のためにも必須である。

本研究では、妊婦とその児を対象として、妊娠期から(胎児期から)の母児の追跡調査(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を遂行する基盤を確立し、参加者リクルートを開始した。本研究により、小児生活習慣病や成長・成熟の異常(低身長症や思春期早発など)の、疾患形成メカニズムの解明が進むことが期待される。

研究協力者

西垣五月 国立成育医療研究センター
野田雅裕 国立成育医療研究センター
水野裕介 国立成育医療研究センター
藤原武男 国立成育医療研究センター

A 研究目的

本研究は、母と子の両方を対象と両方を対象としたコホート研究により、児の成長成熟予後・代謝予後に関連する因子を胎生期から、また世代間の要素も含め明らかにすることである。

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 (DOHaD; Developmental Origin of Health and Disease, Gluckman ら)。近年、本邦ではハイリスク・合併症を有する妊娠の増加がみられ、超低出生体重児の救命率も上昇している。このような背景をもった児は、成長障害・性成熟・代謝の異常を有する率が高く、さらに成人期疾患や次世代への影響も

懸念される。短期および長期の母児の転帰を明らかにすることは、小児の成長発達障害の成因解明、将来の胎児期からの健全な成育環境の確立のためにも必須である。

B 研究方法

1. 母子コホート研究及び早産・SGA 母児等に関するネステッド・ケースコントロール研究

妊婦を対象として、妊娠期から(胎児期から)の母児の追跡調査(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を実施する。

【研究対象・目標症例数】

当センターで妊娠・分娩管理を行う妊婦(年間約1600例)のうち、同意を得た者(リクルート期間は平成22年度より3年間)を対象とする。対象にはハイリスク妊娠(基礎疾患、妊娠中薬剤曝露、生殖補助医療妊娠等)を含む。目標症例数は4000例とし、上記登録体制を、倫理委員会の承

認を経て院内に確立する。登録開始後は以下に記す0～1歳の調査を開始、パイロット研究期間として1～2ヶ月間を考慮する。

【調査項目】

児の追跡調査・・・出生時、生後1, 3, 6, 9ヶ月、1, 2, 3歳時に健診を実施。

成長代謝項目

身体所見、各種計測。質問紙調査（栄養）、唾液中ステロイド・IGF-I、血中総蛋白、アルブミン、ヨード、25VD、葉酸、アミノ酸分析、脂質、アディポサイトカイン測定(臍帯血測定)

2. 妊婦とその母親の養育歴・生活習慣・疾病背景等に関する聞き取りを中心とした後方視的調査研究

妊婦とその母親について、妊婦自身の出生時の母子手帳と聞き取り調査による情報収集と採血によって、妊娠期の胎内環境、母子の代謝系の遺伝性について検討する。

(倫理面への配慮)

本研究においては、すでに健康保険法上で承認されている医療行為や実施するすべてにおいて、保護者に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行うものとする。詳細な疫学統計上の個人情報取り扱いに関して、個々の症例の情報を集積する場合は「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究遂行する。

機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得た。遺伝情報解析については、倫理指針に則り機関内倫理委員会にて審査・承認を得た。新たな手術法、検査法を開発した場合は、その試用前にいずれも倫理委員会の審査を得る予定である。

C 研究結果

1. 母子コホート研究

以下の準備を行い、母子コホート体制を確立した。母子コホートの全体像を図1に示した。

- 研究計画書・説明同意文書作成、倫理委員会の承認（資料添付）
- 質問紙作成（資料添付）
- 検体の流れ、測定確立
- 成育院内に事務局設置
- ポスター・パンフレット準備、配布
- HP開設
- リクルート手順書作成・リクルートブース設置

- 12月よりリクルート開始(一ヶ月間はパイロット期間)。現在まで不同意率は約10%程度。極めて高い同意率が得られている

2. 母のデータ収集

- 母子手帳より妊娠中のデータを収集。
- 母の医療情報シートからデータ収集。
- 母自身の母子手帳データも収集予定。(倫理委員会申請準備中)。

D 考察

我が国は、急激な少子化のなかで、女性の栄養障害、妊婦の高齢化、医療の進歩による合併症妊娠増加、生殖補助医療の発達等からハイリスク妊娠が増加し、早産・胎盤機能不全といった、胎内環境の悪化が原因となる低出生体重児(SGA児)が増加している。これらの低出生体重児は、成長発達障害や成人期における冠動脈疾患等のハイリスク群となることから、胎内環境改善対策の社会的緊急性は高い。

本邦では胎児期からの児の予後について、包括的に大規模に追跡していったコホート研究はない。コホート研究では検体やアウトカムの評価が均質であることや高い追跡率が求められる。本研究は、単一施設での各分野の専門医と基礎研究者が連携をとった、質が高くきめ細かい総合的研究であり、短期的成果が期待できるだけでなく長期にわたるコホート体制の構築と高度な科学性に基づいた成果が期待でき、成育医療への貢献度は極めて高いと言える。

現在リクルートが進んだ状況で、同意取得率は比較的良好に経過している。これからリクルート率・追跡率の上昇を図っていく。

E 結論

大規模母子コホート研究のための基盤を確立した。本研究により、小児生活習慣病や成長・成熟の異常(低身長症や思春期早発など)の、疾患形成メカニズムの解明が進むことが期待される。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

原著・総説

1. 堀川玲子 周産期診療指針 2010 新生児科編
2. 症状による診断と治療 26) 外性器異常
周産期医学 vol140 増刊号 東京医学社(2010)

2. Yamazawa K, Akabayashi K, Kagami M, Sato T, Saito S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T. Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell syndrome-like phenotype. *Med Genet*; Aug 3: Epub ahead of print, 2010
3. Isojima T, Yokoya S, Ito J, Naiki Y, Horikawa R, Tanaka T. Proposal of New Auxological Standards for Japanese Girls with Turner Syndrome. *Clin Pediatr Endocrinol.* 19(3):69-82, 2010.
4. Fujita K, Yokoya S, Fujieda K, Shimatsu A, Tachibana K, Tanaka H, Tanizawa T, Teramoto A, Nishi Y, Hasegawa Y, Hanew K, Horikawa R, Nagai T, Tanaka T. Adult Heithes of 258 Girls with Turner Syndrome on Low Dose of Growth Hormone Therapy in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* 19(3): 63-68, 2010.
5. 堀川玲子, 位田忍、日本小児内分泌学会性分化委員会 性分化疾患初期対応の手引き 日本小児科学会雑誌 115:5-12, 2011.
6. Sato Y, Warabisako E, Yokokawa H, Harada S, Tsuda M, Horikawa R, Kurokawa Y, Okada T, Ishizuka N, Kobayashi Y, Kishi M, Takahashi T, Kasahara Y, Imazeki N, Senoo A, Inoue S. High cardiovascular risk factors among obese children in an urban area of Japan. *Obesity Research & Clinical Practice* 4: e333-337, 2010.
7. 堀川玲子 小児期から始まる生活習慣病-実態と予後 環境ホルモン学会 NewsLetter 12(4) 2010.
8. 堀川玲子 性分化と思春期発来の生物学的メカニズム 思春期青年期精神医学 20(1):43-50, 2010
- 妊娠・出産の経験 西垣五月, 水野裕介, 脇和之, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子 第44回日本小児内分泌学会(大阪, 2010年10月7日)
3. 日本における性分化疾患の実態 大山建司, 緒方勤, 堀川玲子, 有阪治, 島田憲次, 野々村克也, 深見真紀, 藤枝憲二 第44回日本小児内分泌学会(大阪, 2010年10月8日)
4. 21水酸化酵素欠損症(21OHD)の出生前診断・胎児治療を行った9例 脇和之, 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子, 小崎里香, 勝又規行, 佐合治彦 第44回日本小児内分泌学会(大阪, 2010年10月9日)
5. 小児がん経験者(CCS)のための医師向けフォローアップガイドの作成 横谷進, 西美和, 河野斉, 安達昌功, 石黒寛之, 大竹明, 田島敏広, 藤原幾磨, 堀川玲子, 依藤亨, 有瀧健太郎, 三善陽子 第44回日本小児内分泌学会(大阪, 2010年10月9日)
6. 再生不良性貧血にて臍帯血移植後にリンパ球性下垂体炎・複合型下垂体機能低下症を発症したと考えられた1例 水野裕介, 西垣五月, 脇和之, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子, 宇野光昭, 森鉄也 第44回日本小児内分泌学会(大阪, 2010年10月9日)
7. PTUによるANCA関連血管炎寛解後に放射性ヨード治療を要したバセドウ病合併のダウン症の一女兒例 内木康博, 中尾寛, 宇田川智宏, 亀井宏一, 伊藤秀一, 堀川玲子 第44回日本小児内分泌学会(大阪, 2010年10月9日)
8. 国立成育医療研究センターにおけるビタミンD欠乏症12例の検討 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 脇和之, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子 第44回日本小児内分泌学会(大阪, 2010年10月8日)
9. 性腺抑制療法におけるLHRHアナログの治療量の検討 田中敏章, 内木康博, 堀川玲子 第44回日本小児内分泌学会(大阪, 2010年10月8日)
10. 胎生期ホルモンの空間認知脳への影響を粘土の造形表現からみた検討(第3報) 島田由紀子, 市川剛, 小山さとみ, 志村直人,

学会発表

1. 乳児期に糖尿病で発症し、FOXP3に新規遺伝子変異を認めたIPEX (ImmunodysregulationPolyendocrinopathyEnteropathy S-linked) 症候群の一長期生存例 脇和之, 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子, 亀井宏一, 伊藤秀一 第16回小児・思春期糖尿病シンポジウム(大阪, 2010年7月11日)
2. 21水酸化酵素欠損症キャリアーオーバー女性の

- 堀川玲子, 有阪治 第44回日本小児内分泌学会 (大阪, 2010年10月8日)
11. Kallmann 症候群兄弟例における成長促進療法と性腺補充療法 佐藤直子, 緒方勤, 内木康博, 堀川玲子, 田中敏章 第44回日本小児内分泌学会 (大阪, 2010年10月9日)
 12. NICCDと診断された3症例の臨床像 水野裕介, 西垣五月, 脇和之, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子 第52回日本先天代謝異常学会 (大阪, 2010年10月21日)
 13. 当院におけるフェニル酢酸ナトリウムの使用経験 野田雅裕, 西垣五月, 水野裕介, 内木康博, 堀川玲子 第52回日本先天代謝異常学会 (大阪, 2010年10月21日)
 14. Three Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Associated with Autoimmune Inflammatory Bowel Disease. Noda M, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, Horikawa R, Kamei K, Ito S, Ariyasu D, Tsubouchi K, Iijima K (西安, 2010年11月19日)
 15. Pregnancy and Delivery in 3 Women with Congenital Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Nishigaki S, Mizuno Y, Waki K, Noda M, Naiki Y, Tanaka T, Tanae A, Horikawa R (西安, 2010年11月19日)
 16. Experience of Intravenous Pamidronate Treatment for Children with Osteogenesis Imperfecta. Naiki Y, Noda M, Nishigaki S, Mizuno Y, Waki K, Horikawa R (西安, 2010年11月19日)
- 講演
1. 2010年4月16日 SGA性低身長症の診断と治療 SGA Seminar (札幌)
 2. 2010年6月12日 性腺疾患～思春期早発症を中心に～ 第6回東海小児内分泌セミナー(名古屋)
 3. 2010年6月26日 性分化・性発達異常を伴う小児内分泌疾患の治療 群馬県小児内分泌セミナー(前橋)
 4. 2010年6月29日 当院におけるSGA性低身長症の診断・治療について 茨城県南地域SGA Advisory Meeting (つくば)
 5. 2010年7月17日 「性腺疾患」～思春期早発症～治療すべきか悩むような症例 ～性腺機能低下症 第5回小児北陸内分泌症例検討会(金沢)
 6. 2010年8月1日 Japanese response to consensus statement. 5th DSD meeting (Adelaide)
 7. 2010年8月2日 Gonadal development and the risk of germ cell cancer in girls with Turner syndrome Australasian Paediatric endocrine Group Annual Scientific Meeting (Adelaide)
 8. 2010年8月30日 GHDのトランジション 成人成長ホルモン分泌不全症講演会 (長崎)
 9. 2010年9月6日 描いて、見て、チェックしよう!成長曲線 保育士セミナー(東京)
 10. 2010年9月14日 SGA性低身長の治療と診断について 第16回千葉小児糖尿病・内分泌研究会 (千葉)
 11. 2010年9月18日 思春期医療とその周辺 第57回日本小児保健学会ランチョンセミナー(新潟)
 12. 2010年10月2日 性分化疾患への対応 第6回北海道内分泌代謝フォーラム (札幌)
 13. 2010年10月7日 新生児下垂体機能低下症の診断と治療 第44回日本小児内分泌学会イブニングセミナー (大阪)
 14. 2010年10月16日 GH治療の現状と課題 パネリスト Genotropin GoQuick Launch Symposium (東京)
 15. 2010年10月30日 マスクリーニングの対象となっている内分泌疾患の臨床像 平成22年度先天性代謝異常・内分泌疾患マスクリーニング基礎理論研修会 (東京)
 16. 2010年11月15日 Pubertal development and Sexual precocity. APPES 12th Fellows Meeting (Xian)
 17. 2010年11月27日 思春期発達の機序と異常 第15回鹿児島県小児内分泌研究会 (鹿児島)
- 学会発表
1. 亀井康富、江原達弥、菅波孝祥、金井沙綾香、三浦進司、江崎治、小川佳宏:「生活習慣病とDNAメチル化:DNAメチル化酵素遺伝子改変マウスとDNAメチル化促進飼料による検討」:

第 64 回日本栄養食糧学会大会, 2010.5.21-23, 徳島

会, 2010.10.1-2, 群馬

2. 江原達弥、亀井康富、金井沙綾香、高橋真由美、菅波孝祥、小川佳宏:「脂肪合成遺伝子のエピジェネティクス制御: DNAメチル化に着目して」: 第 31 回日本肥満学会, 2010.10.1-2, 群馬
3. 亀井康富、江原達弥、菅波孝祥、金井沙綾香、高橋真由美、畑田出穂、岡野正樹、小川佳宏:「肥満とDNAメチル化: DNAメチル化酵素遺伝子改変マウスによる検討」: 第 31 回日本肥満学

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

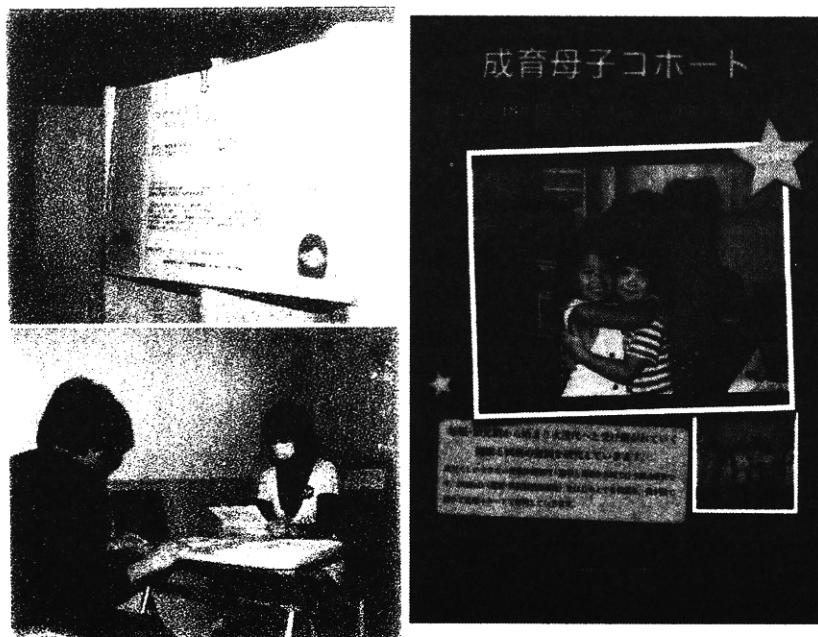
2. 実用新案登録

なし。

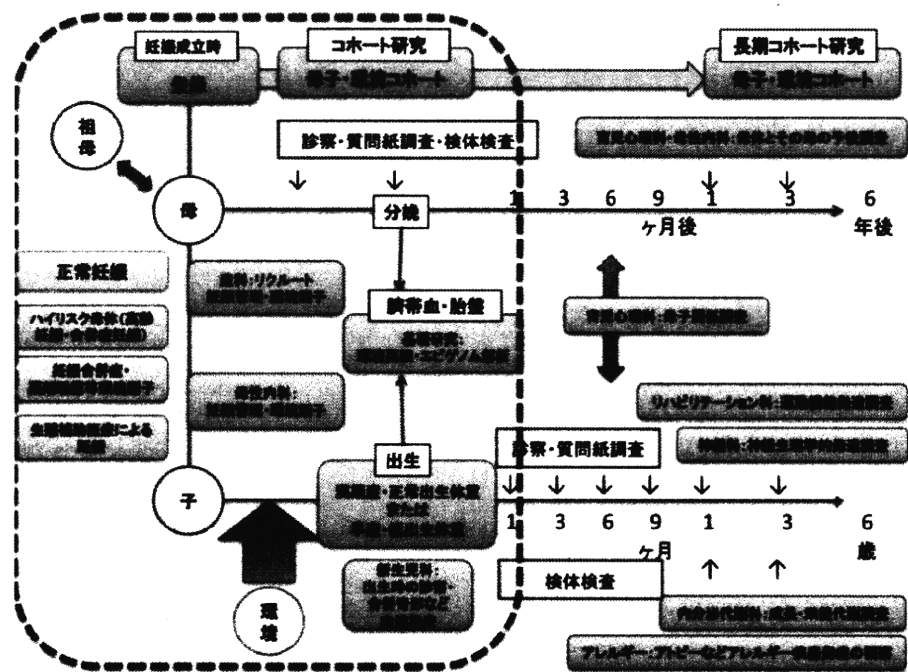
3. その他

なし。

リクルート風景とポスター



母子コホートの全体像。点線部分が進行中。



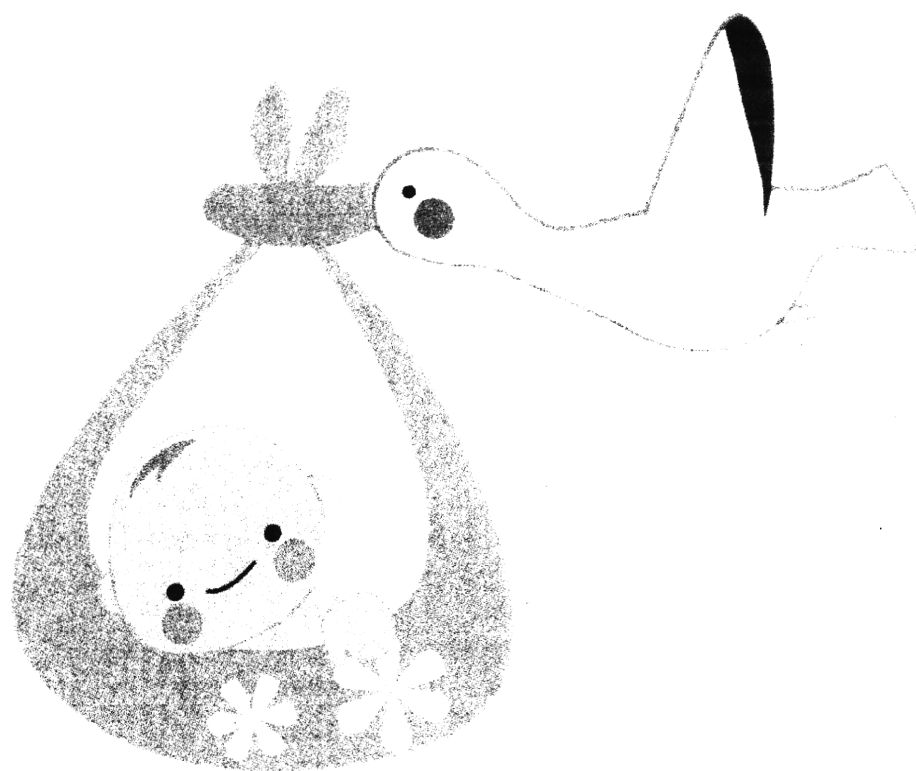
★表1：母親にかかる調査スケジュール★ ○：全例調査

	第1期			第2期								
	妊娠時		出生時	子どもの年(月)齢								
	中期	後期		1ヶ月	3ヶ月	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	
質問票等調査	○	○		○	○	○		○				○
問診票	質問票 BDPO 問診	質問票		EPDS	質問票 BDPO	質問票		質問票				質問票 BDPO
身体計測	○	○	○	○								○
骨密度測定	○											○
骨質検査												○
血液検査	○		○									○
	血液 検査		検査									血液 検査

★表3①子ども（A・B・C群）にかかる調査スケジュール★ ○：全例調査 ●：抽出調査 ★：希望者調査

	第1期					第2期					
	出生時	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳
質問票調査		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
問診票						●		●			●
身体計測・骨診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
骨密度測定検査					●	●	●	●			●
骨質検査							○	○	○	○	○
血液検査	○					○		○			○
	血液 検査					血液 検査		血液 検査			血液 検査
アレルギー検査							★				

成育母子コホート
Seiiku Cohort for Children and Mothers
研究計画 ver.5



目次

- 1 概要
 - 1-1. 目的
 - 1-2. 研究対象者及び研究協力者
 - 1-3. コホート調査
 - 1-4. データ及び研究進捗状況の管理
- 2 研究の背景・必要性
- 3 研究目的
- 4 主な中心仮説
- 5 研究組織
 - 5-1. 研究組織
 - 5-2. 個人情報管理者／データ管理責任者
 - 5-3. コホート事務局
- 6 研究対象及び研究協力者
 - 6-1. 研究対象集団
 - 6-2. 適格基準
 - 6-3. 除外基準
 - 6-4. 目標協力者数
- 7 研究方法
 - 7-1. 予定期間
 - 7-2. 母親調査
 - 7-2-1. 質問票等調査
 - 7-2-2. 面接調査
 - 7-2-3. 身体計測
 - 7-2-4. 骨塩定量
 - 7-2-5. 体脂肪率測定
 - 7-2-6. 医療情報の収集
 - 7-2-7. 生体試料の収集
 - 7-3. 父親調査
 - 7-3-1. 質問票調査
 - 7-3-2. 面接調査
 - 7-3-3. 身体計測
 - 7-4. 子ども調査
 - 7-4-1. 質問票調査
 - 7-4-2. 面接調査
 - 7-4-3. 身体計測・健診
 - 7-4-4. 神経発達検査
 - 7-4-5. 粗大運動能検査
 - 7-4-6. 体脂肪率測定
 - 7-4-7. 医療情報の収集
 - 7-4-8. 生体試料の収集
- 8 説明と同意
 - 8-1. 基本的考え方
 - 8-2. インフォームドコンセント受けるための手続き
 - 8-3. 子どもからの同意取得
 - 8-4. 母体搬入で出産した妊婦からの同意取得
 - 8-5. 同意の取り消し
- 9 追加研究の実施
 - 9-1. 研究責任者への申請
 - 9-2. 倫理委員会での承認
 - 9-3. 追加研究で得られた試料等の帰属
- 10 統計学的事項
 - 10-1. 主なエンドポイント
 - 10-2. 統計解析
 - 10-3. 検出力
- 11 サンプルサイズ及び設定の根拠
- 12 研究協力者が本研究に参加することによるメリット・デメリット
 - 12-1. 本研究に参加することによるメリット
 - 12-2. 本研究に参加することによるデメリット
- 13 倫理的配慮及び個人情報の保護
 - 13-1. 倫理委員会の承認
 - 13-2. 結果の通知
 - 13-3. 研究成果の公表
- 14 予定研究期間
- 15 研究資金等
- 16 参考文献

1. 概要

本研究計画書は「成育母子コホート」のうち、第Ⅰ期及び第Ⅱ期（対象となる子どもが6歳に達するまで）に係る研究計画書である。本研究は、国立成育医療研究センター総長を代表研究者とした厚生労働省成育疾患克服等次世代育成研究事業「母子コホートによる成育疾患の病態解明に関する研究」班の研究の一環として実施されるものであり、全センターをあげて取り組んでいくコホート研究である。研究施行体制の整備が進められているところである。

《基本デザイン》

前向きコホート研究

《目的》

本研究は、母と子の両方を対象とした長期大規模コホート研究と基礎研究を併せて実施することによって、母子の心身両面の健康や関係性に影響を与える要因とそのメカニズムに関連する基礎資料を収集することを目的とする。

《研究対象者及び研究協力者》

独立行政法人国立成育医療研究センター（以下、「センター」）で出産する全ての妊婦、その妊婦（母親）が出産した子ども（ならびにその父親）のうち同意を得られた者を対象とする。

《研究期ごとの調査内容》

① 第Ⅰ期調査

時期：妊娠期～出産（児が生後1ヶ月になるまで(1ヶ月未満)）

対象：妊婦（母親）及び父親

自記式質問紙調査、面接、医療情報の収集及び試料（血液、胎盤等）の収集を行う。質問紙調査では、既往歴、運動・睡眠、食事、喫煙・飲酒歴、食生活、家族歴、分娩歴などについて調べ、面接では精神症状などについて調べる。

② 第Ⅱ期（子どもが生後1ヶ月から6歳に達する（6歳時の健診）まで）

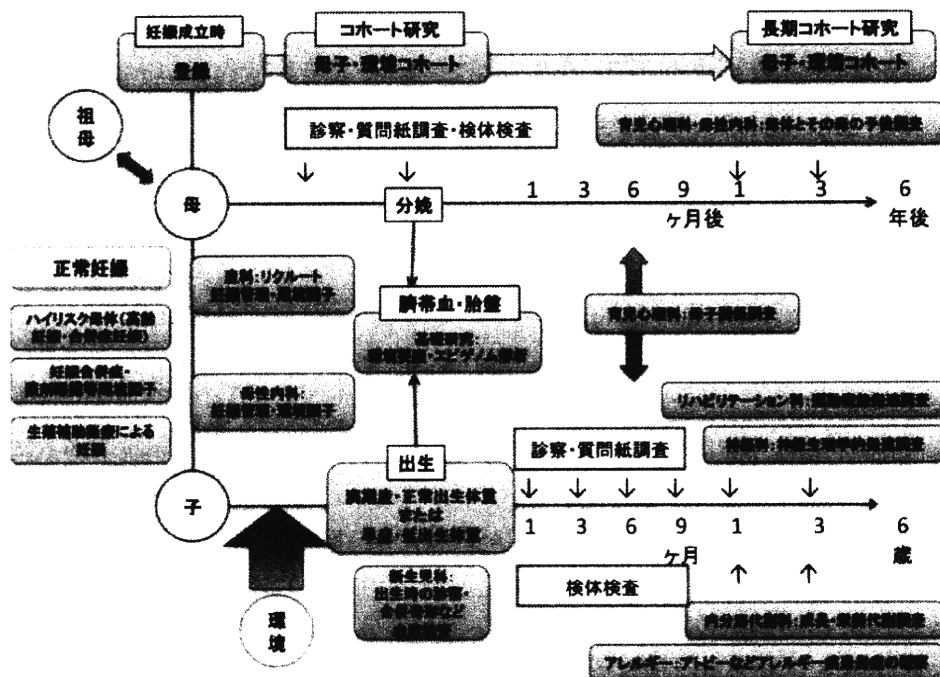
対象：子ども及び母親並び父親

質問紙調査（子ども及び母親並びに父親）、身体測定（子ども及び母親）、血液検体収集（子ども及び母親）、心理検査（母親）、面接（母親及び父親）を行う。質問紙調査では罹患や予防接種歴等について調べ、面接では親子関係や夫婦関係などについて調べる。

③ 第Ⅲ・Ⅳ期（子どもが6歳から18歳に達するまで）

対象：子ども及び母親（及び父親）

質問紙調査（子ども及び母親）、身体測定（子ども及び母親）、血液検体収集（子ども及び母親）、心理検査（母親）、面接（子ども及び母親並びに父親）を行う。質問紙調査では罹患や予防接種歴等について調べ、面接では親子関係や夫婦関係などについて調べる。



2. 研究の背景・必要性

我が国は、急激な少子化のなかで、女性の栄養障害（やせ、肥満）、妊婦の高齢化、医療の進歩による合併症妊娠の増加、生殖補助医療の発達等からハイリスク妊娠が増加し、早産・胎盤機能不全といったいわゆる胎内環境の悪化が原因となる低出生体重児（SGA 児）が増加している。これらの低出生体重児は、成長発達障害や成人期における冠動脈疾患等のハイリスク群となることが指摘され、疾病胎児起源説（Developmental origin of health and disease; DOHaD）が提唱されている（文献1, 4~7）。さらに、胎児期から小児期の脆弱性に着目したバースコホートや動物実験等が多く実施され、胎児期及び出生後の子どもを取り巻く環境（社会的、物理的環境を含む）が、アレルギー疾患、自閉症等の発達障害の発症に影響を与える可能性が示唆されており、胎内環境改善対策の社会的緊急性は高い。

また、妊娠中に糖尿病、高血圧症や胎盤機能不全を合併した女性は、将来的に高血圧、肥満、糖尿病、心血管疾患等のハイリスク群となることがいわれている（文献2, 3）。妊娠を起点とした女性のリプロダクション・サイクルの環境と、その後の妊娠中から成人期・老年期の健康問題との関連性を明らかにすることは、女性の健康支援と次世代の健全育成とを効率よく行うために非常に重要である。

これらの事象、すなわち DOHaD の事象を含む疾病については、人の心身の健康に影響を与える因子への感受性が器官の成熟する時期、ライフサイクルにより異なることが原因と考えられるが、分子生物学的的にもまだ不明な部分が多く、早期解明が望まれている。

3. 研究目的

本研究では、母親は妊娠期、子どもは胎児期を起点とした大規模コホート研究と基礎研究を併せて実施することによって、母子の心身両面の長期的健康予後、および母子の関係性に影響を与える要因とそのメカニズムを明らかにすることを目的とする。本研究を通じて、子どもの発育・発達や心身の健康、母親の心身の健康及び母子関係に影響を与える要因が明らかになることによって、それらの問題に対して適切な医学的及び社会的介入を適切な時期に行うことが可能になると考える。

なお、多くのコホート研究と同様に、主なエンドポイントとの関連だけでなく、収集された（予定も含む）情報のすべての組み合わせについての関連を解析の対象とするため、多重コホート研究となる。

4. 研究仮説

本研究における主な中心仮説は以下の通りである。

仮説1)

疾患のある母体および生殖補助という操作の加わった妊娠母体から生まれた児は、健常人の自然妊娠母体から生まれた児と比較すると、成長発達・代謝に遅滞等の異常が発生するリスクが高い。

上記仮説については、これまで、甲状腺や糖代謝異常に関して大規模な研究や多数の研究での報告がある。しかしながら、ART については今のところ報告がない。今後、ART は増加が予測されるので、本研究によるエビデンスの提供は社会的意義が大きい。

仮説2)

胎内環境が不良（栄養障害などや外因性物質の曝露（環境ホルモンなど））または胎盤異常等の理由による SGA、早産児は、同じ在胎週数および同じ母体年齢の AGA 児、同じ母体年齢の満期産 AGA 児に比し、成長発達・代謝に遅滞等の異常が発生するリスクが高い。

上記仮説については、英国、フィンランドのコホートで検証されているが、本邦でのデータはない。本研究ではリスクを比較するとともに、エピゲノム因子や、アレルギー発症や成長発達・代謝に関与する生後の環境因子について検討を行う。

仮説3)

代謝障害（糖代謝等）の体質は世代間で遺伝し、特に妊娠期の状況・出生体重に関連する。

仮説4)

妊娠合併症は母体の出産後の健康予後に関連する。

上記仮説に関しては、後方視的研究で報告されている。本研究で前方視的に研究を実施し、質の高いエビデンスを提供する。