

仮説5)

母子関係・父子関係・母の精神状態・父の精神状態・夫婦関係・心理社会的要因が児の精神発達・成長に影響を及ぼす。

上記仮説に関して先行研究はなく、本研究から得られる知見が先駆的なものとなる。

5. 研究組織

5-1. 研究組織

本研究は、独立行政法人国立成育医療研究センターにて実施する。(以下センター職員)

研究責任者	堀川玲子	内科系診療部内分泌代謝科
分担研究者	久保田雅也	内科系診療部神経内科
	伊藤裕司	周産期診療部新生児科
	渡辺典芳	周産期診療部産科
	荒田尚子	母性医療診療部母性内科
	笠原麻里	こころの診療部育児心理科
	橋本圭司	外科系診療部リハビリテーション科
	松本健治	免疫・アレルギー研究部アレルギー研究室
	秦健一郎	周産期病態研究部
	坂本なほ子	成育社会医学研究部成育疫学研究室
	小泉智恵	こころの診療部育児心理科心理療法士
	福原陽子	こころの診療部臨床研究員
研究協力者	岩崎容子	企画経営部研究医療課

5-2. 個人情報管理者・検体管理責任者

個人情報管理者 国立成育医療研究センター副院長 北川道弘

検体管理責任者 国立成育医療研究センター研究所 秦健一郎(胎盤組織)、松本健治(臍帯血、血清、唾液、尿)

5-3. コホート事務局

(事務局長) 福原陽子 (事務局員) 小泉智恵

6. 研究対象及び研究参加者

6-1. 研究対象集団

国立成育医療研究センター周産期診療部を受診する者を対象とする。

6-2. 適格基準

<第Ⅰ期調査>

国立成育医療研究センターで妊娠管理および(または)分娩管理を行う(行った)妊婦及び胎児の父親(妊婦のみも可)

<第Ⅱ期調査>

第Ⅰ期調査の研究協力者のうち、出産に至った母親及び父親とその子ども(母子のみも参加可、一方脱落も参加継続)

6-3. 除外基準

<第Ⅰ期調査>

質問票の記入が困難な妊婦及び胎児の父親

明らかな重篤基礎疾患を有する児を妊娠する妊婦及び胎児の父親

主治医が不適切と判断した場合

<第Ⅱ期調査>

母体搬出された母親とその子供

新生児搬入された子どもとその母親
明らかな重篤基礎疾患を有する子どもとその両親
主治医が不適切と判断した場合

6-4. 目標参加者数

目標参加者数は母親、子ども、父親各 4000 人程度とする。この協力者数設定の根拠は「N 数の設定」に示した通りとなる。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。その内容については別途定める

7. 研究方法

7-1. 予定期間

第Ⅰ期：2010 年 8 月～2013 年 3 月

第Ⅱ期：～2019 年 3 月

7-2. 母親調査

※各調査項目の実施時期は表 1 を参照

7-2-1. 質問票等調査

調査に使用する質問票等は以下のとおり。

- ① 質問票 (別添 M)
- ② 東大佐々木式食習慣アセスメント (BDHQ) による栄養摂取状況調査 (別添 B)

質問票の対象は全参加者。

質問票は、実施時期に応じて別添 M-1～別添 M-5 を用いる。

M-1～M-5 は妊娠中期、妊娠後期、産後 1 ヶ月、6 ヶ月、1 年の各期に対応する。

なお、今後 M-6、M-7 (3、6 歳の各期に対応) を作成していく。

質問票には、標準化された心理検査項目に加えて、本人及び家族に関する基本属性、妊娠・出産歴、既往歴、栄養、睡眠、薬剤などに関する質問を含めている。

妊娠中は直接配布・回収 (配布：外来受診時、回収：当日又は次回受診時、郵送も可)、出産後は郵送法により配布・回収を行う。

7-2-2. 面接調査

産後 1 年後 (児 1 歳時) に NCAST、NIRS にて行う。

対象は、妊娠中期には問診票の結果からランダムに抽出、出産後は後述の児の群別に応じ、問診票の結果も併せ、各群 30 名程度になるようランダムに抽出して行う。

面接調査はトレーニングを受けた心理士が心理面接、行動観察を実施する。

7-2-3. 身体計測

全例を対象とする。

妊娠中は各妊婦検診時、出産後は産後検診 (児 1 ヶ月時) 及び母親検診時 (児 6 歳時) に身長・体重・腹囲・血圧を測定する。

7-2-4. 骨塩定量

全例を対象とする。

妊娠中は妊婦中期検診時に外来においてエコーで測定し、産後は児 6 歳時の母親検診時に DEXA 法で測定する。

7-2-5. 体脂肪率測定

全例を対象とする。

児 6 歳時の母親検診時に DEXA 法で測定する。

7-2-6. 医療情報の収集

リサーチコーディネーターが、妊娠から分娩、産後検診までの医療情報 (胎児に関する情報を含む) を、カルテから医療情報シート (別添 K) に転記する。

7-2-7. 生体試料の収集

全例を対象とする。

以下の生体試料を採取し、保存する。

妊娠中期：血液（妊婦検診の余剰検体）・尿および唾液

出産時：胎盤（および臍帯血）

児が6歳時：血液・尿および唾液

検体採取量：血液 10～12 ml, 尿 5 ml, 唾液 1 ml

検査項目：（妊娠中期）GCT 時血清脂質・高感度 CRP、インスリン、HbA1c、TgAb・TPOAb、25OHD、尿中ヨウ素/Cr、
唾液中コルチゾール

（児が6歳時）空腹時血糖、高感度 CRP、インスリン、HbA1c、25OHD、唾液中コルチゾール

残血清・尿・唾液は保存

~~（胎盤：網羅的DNAメチル化解析・組織染色とmRNA発現解析、臍帯血：ゲノムDNA-SNPs解析 別途倫理申請）~~

★表1：母親にかかる調査スケジュール★ ○：全例調査

	第I期			第II期								
	妊婦時		出産時	子どもの年(月) 齢								
	中期	後期		1ヶ月	6ヶ月	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	
質問票等 調査	○	○		○	○	○		○				○
	質問票 BDHQ 薬剤	質問票		EPDS	質問票 BDHQ	質問票		質問票				質問票 BDHQ
面接調査						NCST・NIRS						
身体計測	○	○	○	○								○
骨塩定量	○											○
体脂肪率 測定												○
検体採取	○		○									○
	血液 唾液 尿		胎盤									血液 唾液 尿

7-3. 父親調査

※各調査項目の実施時期は表2を参照

7-3-1. 質問票等調査

質問票調査は全例を対象とする。

質問票は、実施時期に応じて別添F-1～F-3を用いる。F-1～F-3は、母妊娠中期、児1歳、6歳の各期に対応する。質問票には、標準化された心理検査項目に加えて、本人及び家族に関する基本属性、既往歴、栄養、睡眠などに関する質問を含めている。実施時期は表2参照。

母親の妊娠中は母親を介して配布・回収（配布：外来受診時、回収：当日又は次回受診時、郵送も可）、出産後は郵送法により配布・回収を行う。

7-3-2. 面接調査

対象は、母親の調査で妻またはパートナーがランダムに抽出された者。

面接調査はトレーニングを受けた心理士が心理面接、行動観察を実施する。

★表2：父親にかかる調査スケジュール★ ○全例調査

	第I期			第II期								
	妊婦時		出産時	子どもの年(月) 齢								
	中期	後期		1ヶ月	6ヶ月	1歳	2歳	3歳	4歳	5歳	6歳	
質問票等 調査	○					○						○
	質問票					質問票						質問票
面接調査						NCST・NIRS						

7-4. 子ども調査

※各調査項目の実施時期は、表3①・②を参照

子どもは母親の妊娠前後の状況や出生時の子どもの状態等から以下の4群にわけて調査を実施する。

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、在胎数週数、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

B群はAC群に対するケースコントロールとなる。AC群には重複も多いと考えられるため、B群の予想数は上記のように設定した。

D群設定の根拠

① A・C群に対するケースコントロール群ではなく、調査項目・フォローアップ事項が異なるため縦断的比較検討には必ずしも適さないが、SGAに対するAGAやLGAの集団として、あるいは健康集団として横断的比較を行うことが可能である。

② 発症頻度が低い疾患を検出するためには、コントロール数が多い方がよい。特に質問紙調査はN数が多い方がよい。

7-4-1. 質問票調査

全群・全例を対象とする。

質問票は、実施時期に応じて別添C-1～C-5を用いる。C-1～C-5は、生後1, 3, 6, 9ヶ月、1歳の各期に対応する。なお、今後C6～C-10 (2, 3, 4, 5, 6歳の各期に対応) を作成していく。

質問票には、標準化された発達及び心理検査項目に加えて、生活環境、養育者、生活時間(起床・就寝、食事時間)、日中の活動(運動、テレビ視聴など)、栄養(乳児期は母乳・人工乳、離乳食について。幼児期以降はBDHQ (2歳以降) および少食、偏食、孤食、むら食いなど)、健康(既往歴、体質など)などに関する質問を含めている。郵送法により配布・回収を行う。

7-4-2. 面接調査

対象は各群からランダムに30名ずつ抽出する。

面接調査はトレーニングを受けた心理士が心理検査、行動観察を実施する。

7-4-3. 身体計測

全群・全例を対象とする。

出生時・1ヶ月健診及びフォローアップ健診時(3, 6, 9ヶ月、1, 2, 3, 4, 5, 6歳時に身長・体重・腹囲・頭囲・血圧を測定する。

7-4-4. 神経発達検査

対象は、一回の健診につき5名、各群の約1/5の者を健診時にランダムに抽出する。

9ヶ月および1, 3, 6歳の健診時に小児神経内科医による神経学的検査を行う。

9ヶ月および1, 2, 3, 6歳の健診時に心理士等による神経発達検査(デンバー)を実施する。

7-4-5. 粗大運動能検査

全群・全例を対象とする。

ABC群は、2, 3, 4, 5, 6歳時健診時に、タッチパネルを使った粗大運動能検査を実施する。

D群は、2 (アレルギー検査希望者のみ)、3, 6歳時健診時に実施する。

7-4-6. 体脂肪率測定

ABC群の全例を対象とする。

6歳時健診の前後に来院いただきDEXA法で測定する。

7-4-7. 生体試料の収集

出生時の検体は全群全例を対象とする。

その後はABC群の全例を対象とする。

以下の生体試料を採取し、保存する。

出生時：臍帯血（および胎盤）。生後5日のマスキング検体採取時に濾紙血。

1・3・6歳時：血液・尿および唾液

採取量 臍帯血 10 ml, 血液 6 ml, 尿 5 ml, 唾液 1 ml

検査項目

血中 IGF-I、IGFBP1、総蛋白、アルブミン、25OHD、葉酸、アミノ酸分析、脂質（コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL コレステロール）、アディポサイトカイン（レプチン、アディポネクチン）、血清血糖、インスリン、総 IgE 値、IgE RAST（卵白、牛乳、ダニ）、好酸球数、尿中ヨード、TSH（濾紙血）、f T4（濾紙血）

残血清・尿・唾液は保存

~~（胎盤：網羅的DNAメチル化解析・組織染色とmRNA発現解析、臍帯血：ゲノムDNA-SNPs解析 別途倫理申請）~~

7-4-8. 医療情報（出生時等）の収集

リサーチコーディネーターが、出産時、1ヶ月健診及び当センターを受診した場合の医療情報を、カルテから医療情報シート（別添K）に転記する。

7-4-9. アレルギー検査

2歳時にアレルギーに関する検査の希望をする場合は、センターにおいて採血し抗原特異的IgE抗体価を測定する。

★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I期		第II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		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
面接調査						●		●			●
						NCST・NIRS		K-ABC			WISC
身体計測・健診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
神経発達検査					●	●	●	●			●
粗大運動能検査							○	○	○	○	○
体脂肪率											○
検体採取	○					○		○			○
	濾紙血 臍帯血					血液 唾液 尿		血液 唾液 尿			血液 唾液 尿
アレルギー検査*							★				

★表3②子ども（D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I期		第II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		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
面接調査						●		●			●
						NCST・NIRS		K-ABC			WISC
身体計測・健診	○					○		○			○
粗大運動能検査							○	○			○
検体採取	○										
	濾紙血 臍帯血										
アレルギー検査*							★				

8. 説明と同意

8-1. 基本的考え方

第I期調査は妊婦からの同意をもって実施するが、妊婦が未成年かつ未婚の場合は、妊婦の親からも同時に同意を取得する。第II期以降の調査に関しては、「母親」と「父親」の参加同意については本人から取得する。「子ど

も」の参加同意に関しては、第Ⅰ期調査の母の同意取得時に同意を取得するが、第Ⅱ期に関しては分娩後入院中の母親（代諾者）から再同意を取得する（第Ⅲ・Ⅳ期は下記に記載）。なお、父親に対しても本調査に関する情報を提供し、理解を得ることとする。

同意は、現段階で決定している研究計画について説明し、取得するものとするが、保存している生体試料等を使った新たな研究計画については、本研究の目的に合致することを前提に、再同意取得の必要性も含め、個々に倫理委員会において承認を得た上で実施する。

胎盤、臍帯血を用いて行うゲノム・エピゲノム関連の基礎研究については、すでにセンター倫理委員会において承認された説明同意文書を使用する。

8-2. インフォームドコンセント受けるための手続き

1) 第Ⅰ期調査

- ① センターを受診している妊婦に対して、初診時に外来待合いに設置されたブースにて、リサーチコーディネーターがベースライン調査に関する説明文書（別添1）を用いて説明を行う（主に受診待ちの時間を利用）。
- ② 同意書は当日あるいは次回以降の受診の際に、主治医に提出してもらう。

2) 第Ⅱ期調査

- ① 第Ⅰ期調査に同意した妊婦が出産した際に、病棟においてリサーチコーディネーターが第Ⅱ期調査に関する説明文書（別添F）を用いて説明を行う。
- ② 同意書は出産後（入院中）に、主治医に提出してもらう。

8-3. 子どもからの同意取得

調査対象者である子どもが9歳になった時点（第Ⅲ期調査における9歳時健診）で口頭アセントを、12歳になった時点（第Ⅳ期開始時）で文書による同意を取得する。

8-4. 母体搬入で出産した妊婦からの同意取得

本研究では、多くのハイリスク妊婦とその子どもを調査対象とする必要があるため、妊娠中の管理を行っていない母体搬入妊婦も対象とする。この場合は、出産後の母親や出生児の状態等を考慮して主治医が判断する「適切な時期」に、リサーチコーディネーターがベースライン調査及び追跡調査について説明を行い、同意を取得する。なお、第Ⅰ期調査のうち妊娠期の医療情報については、妊娠管理を行っていた医療機関から収集させていただくことも併せて同意を取得する。

8-5. 同意の取り消し

本研究では、同意の取り消しに「同意撤回」と「協力の中止」の2つの選択肢を設定することとする。「同意撤回」は「申し出以前のデータ、生体試料のいずれか、または、両方の廃棄及び今後の研究への不参加」を、「協力の中止」は「今後の研究への不参加」をそれぞれ意味し、母、父、子の別に設定する。

調査対象者から同意撤回もしくは協力の中止の申し出があった場合には、申し出以前に収集したデータ・生体試料の取り扱い等についての意思を確認した上で、同意取り消しにかかる手続きを行う。

同意の取り消し手続きは書面をもって行い、調査対象者の意思に基づいてデータ・生体試料の廃棄等を速やかに行うとともに、その結果を調査対象者（又は代諾者）に文書により通知する。

9. 追加研究の実施

本研究計画書で記述されていない項目について、データベースに入っている調査資料や生体試料を利用して研究を行う場合は、追加研究として以下の手続きが必要となる。なお、追加研究は本研究の目的に合致した研究でなければならない。

9-1. 研究責任者への申請

追加研究の実施者は、研究責任者に対して研究実施についての申請を行う。申請にあたっては、目的と具体的な方法（使用する資料・試料など）、期待される成果、費用負担の方法、結果の公表などについて記載した追加研究計画書を提出する。研究責任者は分担研究者等と協議の上、当該研究実施の可否を決定する。

9-2. 倫理委員会での承認

実施が許可された研究については、実施者の責任においてセンター倫理委員会への倫理申請を行う。センター倫理委員会承認されない研究は実施することができない。

9-3. 追加研究で得られた資料等の帰属

追加研究で新たに得られた資料又は試料はこのコホート研究および追加研究の帰属となる。

10. サンプルサイズ及び設定の根拠

N数の設定

- 1) 当センターにおいて、SGA 児は、ハイリスク・ART 群に比し発生率は低いと考えられる。本研究の主要な対象の一つであり、発生率が低いと考えられるSGA児を確保するため、以下のようにN数を設定した。SGAの年間発生率は、当センターでは全出生の10%と想定される。当センターにおけるこれまでの縦断調査において、年次捕捉率は80%程度と考えられるので、6年後に分析に耐えうるSGA群100名を確保するためには、年間150名のSGA児をリクルートしなければならない(150x3x0.8⁶)。現在、当センターでのSGA年間出生数は約150名である。SGAは定義上、出生時の状態であり、妊娠中期には該当するか確定することは不可能であるので、本研究のような妊娠中からの前方視的調査を行う場合、全例を対象としたリクルートが必要である。
- 2) 例) 先行研究において、母体のビタミンD濃度はSGAの出生(児の在胎週数の対する出生時体重)と関連し、9歳時における児の骨密度と関連する。この仮説は、SGA群とコントロール群は各230名で検証された。

11. 調査資料及び生体試料の管理

11-1. 調査資料及び生体試料の管理

本研究で得られる調査資料は、ネットワークから独立したコンピューター(センター内母子コホート事務局に設置)で作成し、原本は、鍵のかかるキャビネットに研究期間終了まで保管する。また、個人情報及び生体試料番号は、集計用データファイルとは別に独立したファイルとして管理し、パスワードを設定することによって研究責任者が指名した者のみがアクセス可能とする。個人情報と研究IDの対応表は、当センター情報管理責任者が保管する。生体試料は、連結可能匿名化し、研究IDを付けた上でフリーザーに施錠して保管する。

11-2. 研究終了後の試料等の取扱い

コホート事務局内に保管された調査資料及び生体試料(以下、試料等)は、本研究の全体計画(第IV期まで)終了後5年以内に復元不可能な方法で廃棄する。ただし、本研究の試料等は大変貴重なものであることから、長期保存についての同意が得られている場合は、連結不可能匿名化を行った上で長期間保存し、活用する。

12. 研究協力者へ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. この研究に参加いただくことによるメリット

検体検査結果は被験者に報告され、還元される。疾病罹患が疑われるときには、医療機関受診・行政機関への相談(発達遅滞の場合)をお勧めする。

定期的な診察・検査を受け、子どもの健康状態をより詳しく、定期的に把握することができる。また、母親についても検査値等に異常があった場合は知らせるので、疾病の早期発見につながる。

健診実施時に、健康教室を企画する。健康に関するトピックスの提供がうけられる。

年2回程度ニュースレターを配信し、センターの情報提供・健康に関するトピックスを発信するので、これらの情報を受けることができる。

児のD群の参加者に対するメリット: 1歳、3歳、6歳で、採血を含む健康診断を行い、その結果をフィードバックすることで、将来の疾病予防や健康維持推進につながる。

12-2. この研究に参加いただくことによるデメリット

この研究に参加いただき問診票や質問票に回答するのに30から60分ほどの時間を要すること、一部の参加者には面接を受けてもらうが、それに30分程度要すること、定期的に来院いただく必要があること。

質問の内容により心理的に大きな負担(過去の家庭内暴力のフラッシュバックなど)を感じる可能性がある。その場合は、希望により心理士によるサポートを行う。

13. 倫理的配慮及びプライバシーの保護

13-1. 倫理委員会の承認

本研究は、「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日、平成19年8月16日全部改訂）に準拠し、独立行政法人国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得て実施する。

13-2. 結果の通知

本研究で実施する、身体検査、血液検査の結果のうち、科学的評価の定まっているものについては、原則として調査対象者に通知するものとする（同意の取得時に「希望しない」と回答した場合を除く）。心理検査については、結果の解釈が難しい場合もあるため、原則として結果は非通知とする。明らかに疾病が疑われる場合は、医療機関受診（発達遅滞の場合は行政機関への相談）を勧める。結果の通知に当たっては、検査の結果だけではなく、結果の解釈についての説明を加える等、調査対象者に不要な不安を与えないよう十分に配慮する。

13-3. 研究成果の公表

本研究の成果は、個人が同定できない統計解析結果として公表する。また、本研究のために収集した個人情報、研究責任者が指名した者のみがアクセスできるものとし、研究目的以外に使用しない。

14. 予定研究期間

倫理委員会承認後（2010年●月）～2018年3月

15. 研究資金等

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）「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（H22-次世代一般-008、代表研究者 加藤達夫）」にて負担し、研究参加者の負担はない。平成25年度以降については現在のところ未定である。

16. 参考資料等

1. Javaid M, Harvey N, C. Gale et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367:36-43
2. Magnussen E, Lund-Nilsen T, Salvesen K and Romundstad P. Pregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2007 (10 November); 335-978
3. Berends A, Groot C, Sijbrands E, Sie M et al. Shared Constitutional Risks for maternal Vascular-Related Pregnancy Complications and future Cardiovascular Disease. *Hypertension*. 2008;51:1034-1041
4. Ibáñez L, Ong K, Dunger D and Zegher F. Early Development of Adiposity and Insulin Resistance after Catch-Up Weight Gain in Small-for-Gestational-Age Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 91, No. 6 2153-2158
5. Soto N, Bazaes R, Peña V, Salazar T, Ávila A, Iñiguez G, Ong K, Dunger D and Mericq M. Insulin Sensitivity and Secretion Are Related to Catch-Up Growth in Small-for-Gestational-Age Infants at Age 1 Year: Results from a Prospective Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 88, No. 8 3645-3650
6. Verkauskiene R, Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P and Lévy-Marchal C. Smallness for Gestational Age Is Associated with Persistent Change in Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and the Ratio of IGF-I/IGF-Binding Protein-3 in Adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 90, No. 10 5672-5676
7. Bo S, Bertino E, Trapani A, Gambino R, Martano C, Mombro M and Pagano G. Insulin resistance in pre-school very-low-birth weight pre-term children. *Diabetes Metab* 2006; 32: 151-158

文献要旨

1. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study

妊娠可能年齢の女性におけるビタミンD欠乏症が一般的に認められているが、成人期骨粗鬆症の原因の一部が胎児期や生後早期の環境要因にあることがわかってきた。

本研究では1991-92年に英国サザンプトンで出生し、児を妊娠中の母のデータ（体組成、栄養、ビタミンDの状態）を得られている198名を対象として、体格・骨塩量について9年間にわたる縦断的研究を行った。

妊娠後期、母親の49名（31%）は血中25OHDが低下しており、28名（18%）は欠乏状態であった。母体の25OHDの状態は、9歳時の児の全身骨（ $r=0.21$, $p=0.0088$ ）及び腰椎（ $r=0.17$, $p=0.03$ ）骨塩量と有意に相関した。母の25OHD値および児の骨塩量は、母妊娠後期の紫外線曝露量、ビタミンDサプリメント内服と有意に関連した。また、臍帯血中Caの低下は児の骨塩量低下と有意に相関した。

結論として、母体の妊娠後期の血中ビタミンD欠乏は、その子供の骨塩量減少と相関し、児の将来の骨粗鬆症や病的骨折の遠因となると考えられた。母体への、特に冬季のビタミンD補充は、このような状態の防止につながることを示唆された。

2. Pregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study

妊娠前の心血管障害危険因子と前子癇のリスクに及ぼす影響について検討した。

ノルウェイにおけるコホート研究参加の3494名を対象とした。うち133名（3.8%）が前子癇妊娠であった。喫煙、過去の妊娠における子癇歴、母体年齢、教育と社会経済的背景、観察期間で補正をした後の検討に於いて、前子癇と血中中性脂肪・コレステロール・LDLコレステロール、非HDLコレステロール、血圧は正の相関を示した。収縮期血圧130mmHg以上では111mmHg未満に比しオッズ比は7.3であった。初産婦においても同様の結果であった。

心血管障害危険因子を有する女性は前子癇になりやすいことが明らかとなった。

3. Shared constitutional risks for maternal vascular-related pregnancy complications and future cardiovascular disease.

母体が妊娠前から血管・代謝異常を有している場合、前子癇症などの血管障害関連妊娠合併症や子宮内発育遅延、母胎の将来の心血管障害のリスクが高くなる可能性がある。この仮説を検証するため、ケースコントロールコホート研究を施行した。

対象は前子癇症妊娠または子宮内胎児成長障害経験者106名とコントロール例106名、およびその両親のデータを収集した。観察期間は中央値7.1年間。心血管障害リスクは身体計測値空腹時血糖、血管中膜厚、脂質、血圧、メタボリック症候群で評価した。

前子癇症経験者は、空腹時血糖、腹囲、血圧が有意に高値であった。妊婦の両親においても同様の結果が認められた。子宮内発育遅延妊娠経験者は、産後の血糖値と高血圧のリスクが有意に高かった（ $P<0.01$ ）。メタボリック症候群のリスクは前子癇症経験者およびその母において有意に多かった（ $P<0.05$ ）。

血管障害に関連した妊娠合併症を有する妊婦では将来の心血管障害のリスクが上昇し、このリスクは世代間で受け継がれる可能性があることが示唆された。

4. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children.

低出生体重で生まれた後、急速に体重増加すると将来の中心性肥満とインスリン抵抗性と関連すると言われているが、そのタイミングは明らかではない。本研究では、SGA29名とAGA22名の縦断的コホート研究で体組成、DEXAによる体脂肪率測定、インスリン感受性を2、3、4歳時に計測した。

平均身長、平気体重、BMIは両群でいずれの年齢でも有意差はなかったが、2歳児でSGAは同じ体組成であってもインスリン感受性亢進を認め、2-4歳ではインスリン抵抗性と体脂肪率が亢進した。

SGAでは成長捕捉に伴ってインスリン抵抗性亢進など代謝障害が出現することが示された。

5 Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort.

4と同様の検討である。SGA 85名、AGA 23名について、1歳時に代謝因子の計測を行った。SGAは1歳時にインスリン分泌亢進、中性脂肪高値の傾向があり、SGAのなかで早期キャッチアップを示したもののほうがキャッチアップを示さなかった群の方がよりインスリン分泌は亢進する。すなわち、1歳時にはキャッチアップとインスリン分泌が関連する可能性が示唆された。

6 Smallness for gestational age is associated with persistent change in insulin-like growth factor I (IGF-I) and the ratio of IGF-I/IGF-binding protein-3 in adulthood.

IGF-IGF 結合蛋白系と代謝性疾患・心血管障害との関連が報告されている。そこで胎内環境（胎児発育遅延）とIGF-IGF 結合蛋白系の関連について検討した。

コホート研究に参加した対象（SGA 461名、AGA 568名）の22歳時のIGF-I、IGFBP3、空腹時インスリンを測定した。IGF-I、IGF-I/IGFBP3比はSGAで有意に低かった。このことが代謝性疾患等と関連しているかについてはさらに検討を要する。

7 Insulin resistance in pre-school very-low birth weight pre-term children

58名のVLBW(SGA16、AGA42名)を対象とし、2~6歳時におけるインスリン抵抗性を検討した。SGAの69%、AGAの51%が2歳までに成長捕捉を示した。

成長捕捉はインスリン値、HOMA-IRと有意に関連した。

VLBWにおける代謝性の変化、すなわちインスリン抵抗性は生後の急速な成長捕捉と関連することが示された

用語と定義

SGA : Small for Gestational Age 低出生体重児(不当低量児)

在胎週数に比して、出生体重および身長が標準の10パーセントイル未満の児

AGA : Appropriate for Gestational Age 適正出生体重児

在胎週数に比して、出生体重及び/または身長が標準の10パーセントイル以上90パーセントイル以下の児

LGA : Large for Gestational Age 過出生体重児(不当重量児)

在胎週数に比して、出生体重および身長が標準の90パーセントイルより大きい児

ART : assisted reproduction technology 生殖補助医療

体外受精、肺移植や顕微授精など、自然妊娠ではない生殖補助のための医療。関連した用語として人工授精、精子提供、卵子提供など。

ART 妊娠 : 生殖補助医療による妊娠を ART 妊娠と呼ぶ。

ハイリスク妊娠 :

合併症妊娠(心疾患、神経疾患、自己免疫疾患、糖尿病、腎疾患、喘息など治療を要する疾患を有する妊婦の妊娠)、母体・胎児感染、前回早産、母体薬剤、母体体格/低栄養、社会・経済背景が劣悪

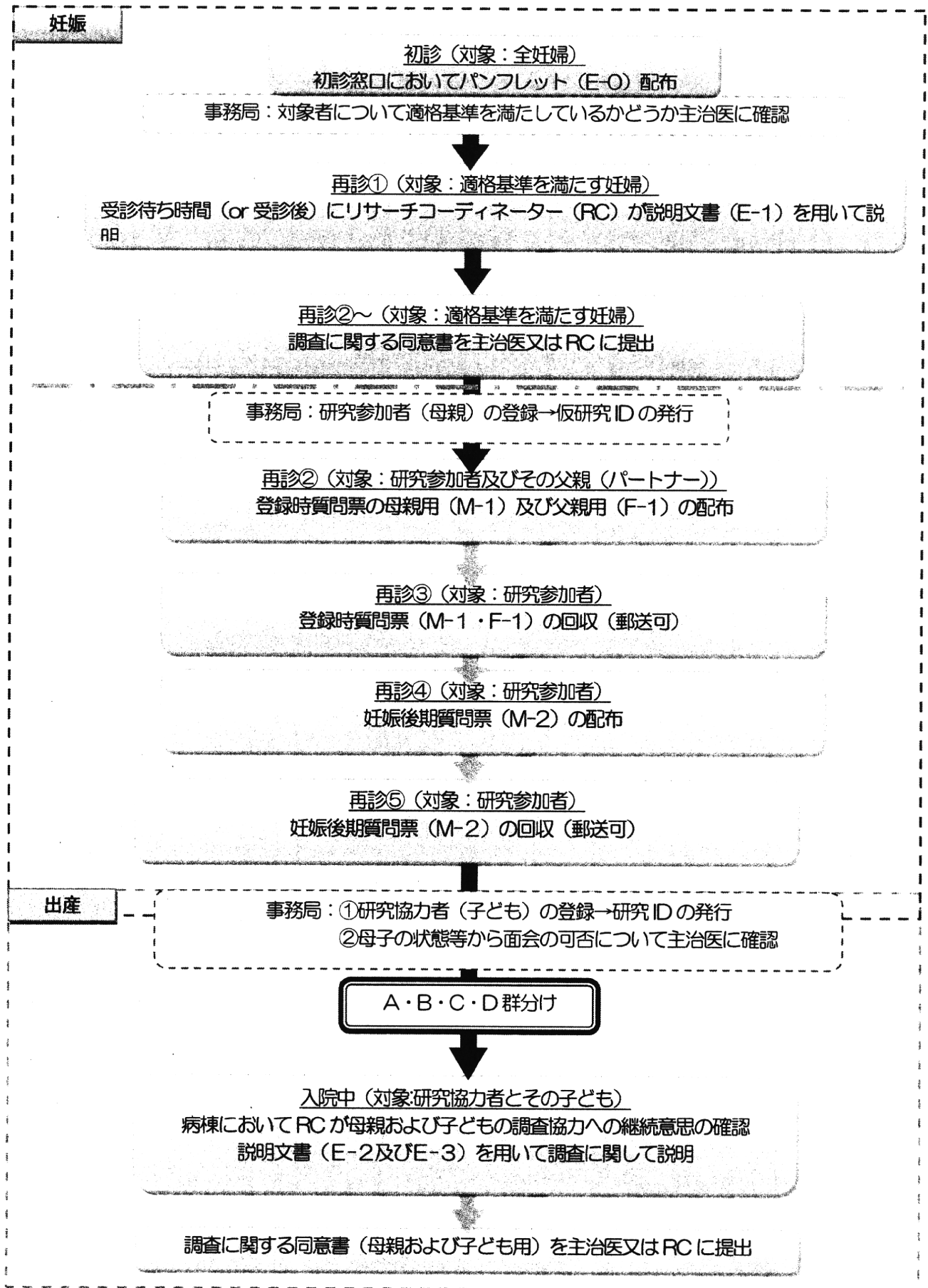
妊娠時期の設定

妊娠前期(第一期) 妊娠 14 週終了まで

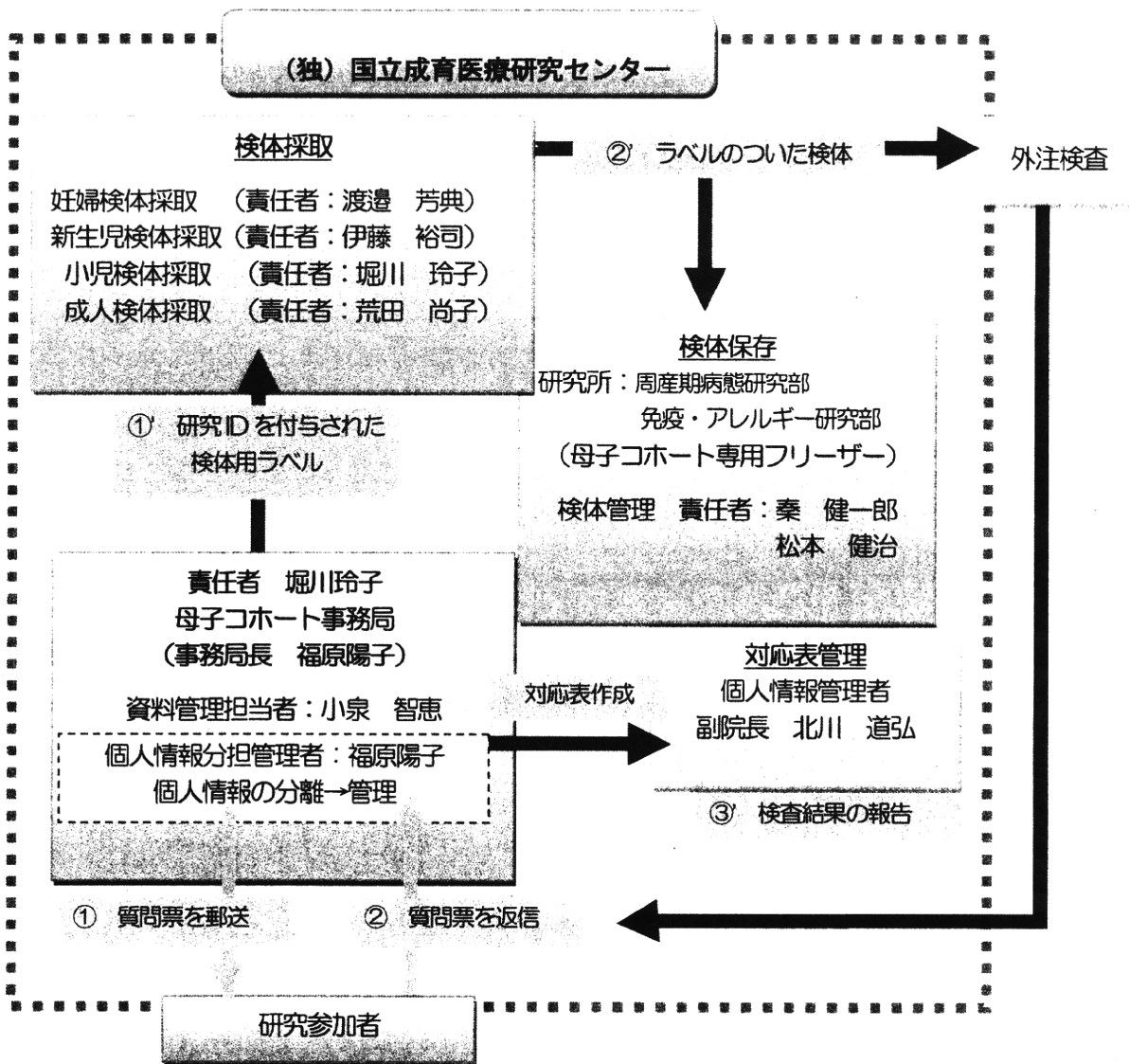
妊娠中期(第二期) 妊娠 15 週 0 日～28 週終了まで

妊娠後期(第三期) 妊娠 29 週 0 日以降

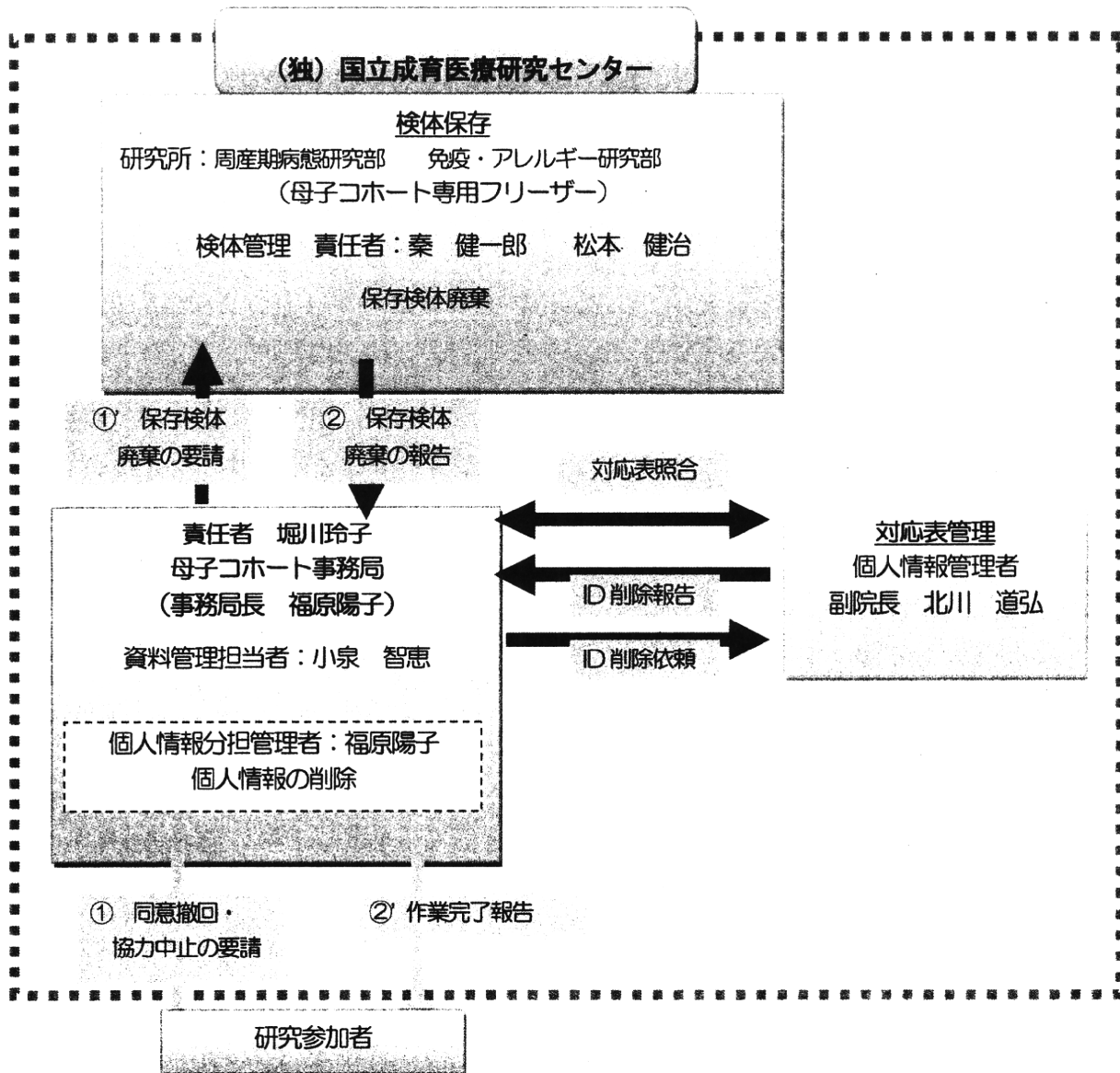
コホート調査 説明・同意の流れ



試料及び個人情報の流れ



試料及び個人情報の流れ(協力中止・同意撤回)



回 答 書

倫理委員会 殿

受付番号 417

課題名 成育母子コホート研究

申請者 堀川 玲子

指示事項

- ① 転居先不明者の追跡について、＜住民票の照会＞を予定している場合は、そのための文章を準備すること。

回答 分担研究者とも協議の結果、本コホートでは住民票の照会を行わないこととしました。理由として、年2回のニュースレター発送、バースデーカード発送で転居の場合は転送されるであろうこと、転居の場合の通知用はがきを同封することで追跡率を上げることが可能であろうこと、を考えております。

指示事項

- ② P. 215, p. 217
(胎盤：網羅的 DN メチル化解析・・・別途倫理申請) 欄を削除すること。

回答 ご指摘の部分を削除いたしました。

指示事項

- ③ p. 233
＜その他＞欄を削除すること。

回答 ご指摘の部分を削除いたしました。

指示事項

- ④ 当該研究と他の研究との関わり方を記載すること。

回答

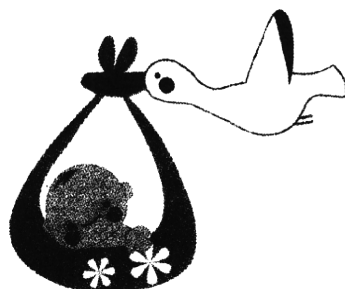
本研究は、コホートとして質問紙による調査、診察・面接、血液・尿検体による生化学検査に加え、以下の基礎的検討を行います。それぞれの研究は本研究の重要な構成要素となり、本研究で得られたデータとの相関を見るなどする予定です。基礎的研究を含むことで、本研究は国際的にも価値の高いものとなり、胎児期から成人に至る過程での疾病発生原因の解明に、より大きく貢献するものと考えます。

- 1) 胎盤組織を用いた網羅的 DNA メチル化解析
研究責任者 秦健一郎 倫理委員会承認済み
- 2) 胎盤の組織染色と mRNA 発現解析
研究責任者 松本健治 倫理委員会提出予定
- 3) 臍帯血を用いたゲノム DNA SNPs 解析
研究責任者 松本健治 倫理委員会承認済み

その他の修正点

- P. 213 研究組織 久保田雅也・・・神経内科 と修正いたしました。
P. 216 7-4 表中 B 群 在胎数周 週数 と修正いたしました。
P. 219 12 研究協力者△が本研究に・・・ と修正いたしました。

『成育母子コホート研究（第Ⅰ期調査・第Ⅱ期調査）』への参加のお願い



1.はじめに

この文書は「成育母子コホート研究（第Ⅰ期調査・第Ⅱ期調査）」についての説明文書です。この説明文書をお読みいただき、この研究に参加してもよいかどうかをお考えください。内容について分からないこと、お聞きになりたいことがありましたら、遠慮なくお申し出ください。

（※印については“用語の説明”をご参照下さい。）

2.研究の背景

近年、我が国では晩婚化・少子高齢化が進み、それに伴って妊娠・出産に対するリスクが増加しているといわれています。妊娠合併症を起こしたハイリスク妊娠の増加や早産・胎盤機能不全*1などによる低出生体重児（SGA*2児）の増加がその一例として挙げられます。

妊娠・出産はお母さんと赤ちゃんにとって非常に大きなイベントですが、最近の研究によって、妊娠期間中のさまざまな事が、出産後のお母さんと出生後のお子さんに影響を与えている可能性があることが徐々に分かってきました。

たとえば、妊娠合併症や胎盤機能不全を起こした妊婦さんは、将来、高血圧や肥満、糖尿病、心血管疾患などを起こしやすいといわれています。また、赤ちゃんがお母さんのお腹にいる時に受けた何らかの影響が、生後のお子さんの心身の様々な疾患や、成人後の慢性疾患の発症にも、関与している可能性が示唆されています。

しかし、こうしたお母さんやお子さんの心身の健康や、親子の関係性に影響を与える要因とは何なのか、またそのメカニズムはどうなっているのか、ということについては、まだよく分かっていません。

3.研究の目的

現在、我が国ではお子さんを対象としたコホート*3調査が数々行われておりますが、母子を同時期にかつ長期間追跡しているコホートはありません。

この研究の目的は、妊娠を起点とした調査を行うことによって、赤ちゃんがお母さんのお腹の中にいるときの状態（環境や栄養など）が赤ちゃんの発育や成長にどのような影響を与えるか、妊娠が女性の心身にどのような影響を与えるか、を調べることにあります。そのためには、コホート調査として皆さんを様々な側面（医学的、心理的、社会的）から長期間追跡する必要があります。

また、妊婦さんご自身の養育歴なども併せてお伺いし、妊婦さんのお母さん、妊婦さん、そのお子さんの世代間の関係も調査いたします。

これらの調査により、お母さんとお子さんの心身の健康と発達、親子の関係性などに影響を与える要因とそのメカニズムを明らかにしたいと考えています。

独立行政法人国立成育医療研究センターは、次世代を担うお子さんやそのご家族の健康を守ること、安心して子どもを産み育てるための医療や研究を推進することをミッションとしています。晩婚化・少子高齢化が進み、妊娠・出産に対してのリスクも増加している中、この研究を通じて妊娠・出産後の皆さんの健康やお子さんの健やかな成長をサポートしていきたいと考えています。

また、皆さんのご協力のもとに得られる研究成果を、未来のお父さん、お母さん、子どもやその次の世代に活かしていきます。

4.参加をお願いする方およびその人数

当センターで出産される予定のすべての妊婦さんとそのお子さんおよびお父さん各4000人を対象として、この研究へご協力いただきたいと思います。

この研究では調査期間を以下のように設定しています。

	調査期間
第Ⅰ期調査	妊娠時～出産（出生）後、生後1ヶ月未満
第Ⅱ期調査	生後1ヶ月～6歳時
第Ⅲ期調査	6歳以降～12歳時
第Ⅳ期調査	12歳以降～18歳時

また、出産後（出生後）、皆さんを以下の4つのグループに分け、詳しく調査します。なお、どのグループに入るかを自由にお選びいただくことはできません。

グループ	対象となる方	人数
A群	<ul style="list-style-type: none">小さく生まれたお子さん（お母さん、お父さん）早産で生まれたお子さん（お母さん、お父さん）	約500名
B群	<ul style="list-style-type: none">小さく生まれたお子さんのお母さん、妊娠合併症を有するお母さん、生殖補助医療（ART）^{*4}による妊娠で出産されたお母さんと年齢、在胎週数、経産・初産などの条件が同じお母さんのお子さん（お母さん、お父さん） <p>（無作為に選ばせていただきます）</p>	約600名
C群	<ul style="list-style-type: none">お母さんが妊娠合併症を有するお子さん（お母さん、お父さん）ARTによる妊娠で生まれたお子さん（お母さん、お父さん）	約500名
D群	<ul style="list-style-type: none">上記以外の全てのお子さん（お母さん、お父さん）	約2400名

5. 説明と同意について

この調査では、以下のように各時期に合わせてご説明させていただきます。

ご説明の時期	ご説明の対象	ご説明の内容
第Ⅰ期調査開始前 (妊娠期)	妊婦さん(未成年かつ未婚の場合はその保護者)	第Ⅰ期調査・第Ⅱ期調査について
第Ⅱ期調査開始前 (出産後入院中)	お母さん(お父さんは可能な限り)	出生後のグループ分けと、グループ分けによる調査内容の違いについて
第Ⅲ期調査開始前 (6歳時)	お母さん(お父さんは可能な限り)	第Ⅲ期調査について
第Ⅲ期調査中 (9歳時)	お子さん	この調査について
第Ⅳ期調査開始前 (12歳時)	お母さん・お子さん(お父さんは可能な限り)	第Ⅳ期調査について

<第Ⅰ期調査開始時>

- ・第Ⅰ期調査・第Ⅱ期調査についてご説明いたします。
- ・妊婦さんが未成年かつ未婚の場合には妊婦さんの保護者(代諾者)の方にもご説明いたします。

<第Ⅱ期調査開始時>

- ・出産後入院中に該当するグループの第Ⅱ期調査の内容やスケジュールについてご説明いたします。第Ⅱ期調査開始前に改めて参加・不参加の意思を再確認いたします。

<第Ⅲ期調査以降>

- ・第Ⅲ期調査中(9歳)、第Ⅳ期調査開始前(12歳)にはお子さんにもご説明いたします。
- ・お子さんにご説明する際には、お子さんの年齢に合わせた分かりやすい言葉でご説明いたします。その上で、お子さんご自身にもこの調査に参加するかどうかを考えてもらいたいと思います。

6. 研究方法

この研究では妊婦さん(お母さん)、お父さん、お子さんによって、調査時期、調査項目がそれぞれ異なります。また、同じ調査時期でも妊婦さん(お母さん)およびお子さんはグループによって、調査内容が変わります。詳細はそれぞれの調査時期などを記載した別紙をご用意いたします。

1) 妊婦さん(お母さん)への調査*表1参照

①質問票調査

質問票調査は妊娠中および出産後も定期的に行い、妊婦さん(お母さん)の心身の健康や栄養、睡眠、生活環境などについてお尋ねします。質問票をご記入いただく際

にかかると時間は 30 分程度です。妊娠中の質問票は妊婦健診で来院された際に配布・回収させていただきます。出産後の質問票は郵送で配布させていただきます、ご返送いただくことになります。

②身体計測

定期的に血圧・身長・体重計測や胎児計測（妊娠中）を行います。

③面接調査

お子さんの 1 歳時に心身の健康に関する面接および親子関係などについて一部の方を対象に面接を行います。対象となる方は、ご協力いただいている方々の中からランダムにお選びし、対象になった方には、その旨をお伝えいたします。

④検体採取

<妊娠中期>

妊娠合併症や健康状態などを調べるために採血（約 10ml）、採尿（約 5ml）、唾液（約 1ml）の採取を行います。

<出産時>

DNA メチル化検査^{*5}のための採血（2ml）を行います。

<出産後>

お子さんの 6 歳時に健康状態を調べるための採血（約 12ml）、採尿（約 5ml）、唾液（約 1ml）の採取を行います。なお、D 群のお母さんはこの採血はありません。

⑤骨塩定量・体脂肪率の計測

お子さんの 6 歳時に骨塩定量および体脂肪率計測を行います。

⑥妊婦さんご自身が生まれた時の母子手帳情報の収集

妊婦さんご自身が生まれた時の母子手帳を持参いただき、妊婦さんのお母さんの妊娠中の血圧・体重などの情報や出生後の成長や栄養の記録の写しをとらせていただきます。

2) お父さんへの調査（可能な限り）*表 2 参照

①質問票調査

心身の健康に関する質問票調査を妊娠時、お子さんの 1 歳時、6 歳時に行います。

②面接調査

お子さんの 1 歳時に心身の健康に関する面接を行います。面接調査は一部の方を対象に行います。対象となる方はご協力いただいている方々の中からランダムにお選びし、対象になった方には、その旨をお伝えいたします。

3) お子さんへの調査*表 3 参照

①質問票調査

お子さんの成長発達、栄養・生活リズム・健康に関して質問票調査を行います。

②面接調査

お子さんの成長発達に関しての面接調査を行います。この面接は一部の方を対象

に行う場合があります。その場合は、ご協力いただいている方々の中からランダムに対象の方をお選びし、対象になった方にはその旨お伝えいたします。

③身体計測/診察/発達検査

定期的に血圧、身長、体重、頭囲、腹囲を計測します。また、医師による診察、医師や心理士などによる発達に関する調査やパソコンを使った運動認知発達に関する調査（5分程度）を行います。

④検体採取

<第Ⅰ期>

臍帯血（約10ml）と胎盤（30g程度）を採取いたします。院内で予定されている生後5日目の血液採取（マスキング検査）時にこの研究のための濾紙血（赤ちゃんのかかとかから少量の血液を濾紙に採取します）を採取いたします。

臍帯血・濾紙血を用い、脂質・栄養・成長・アレルギー・甲状腺に関する検査、DNAメチル化検査を行います。胎盤を用い、DNAメチル化検査を行います。また、一部の方を対象として臍帯血を用いた遺伝子解析^{*6}を行います。

<第Ⅱ期>

1・3・6歳時に脂質・栄養・成長・アレルギー・甲状腺に関する検査のために唾液（約2ml）、尿（約5ml）、血液（約6ml）の採取を行います。必要時にDNAメチル化検査のための血液（約1ml）の採取を行います。

希望される方のみを対象としたアレルギーに関する検査を行うため、血液（約6ml）を採取します。

⑤骨塩定量・体脂肪率の計測

6歳時に骨塩定量および体脂肪率の計測を行います。なお、D群のお子さんではこの検査は行いません。

この研究で得られた情報を他の研究にも使用させていただく可能性があります。その際には、別途倫理委員会に申請し、承認を得た上で使用いたします。

なお、国立成育医療研究センターでは生後1ヶ月の乳児検診を行っていますが、その後の乳児健診は行っておりません。そのため、この調査とは別に保健福祉センターや医療機関（自治体により異なります）で乳児健診をお受けいただくことになります。あらかじめご了承ください。

7. 研究参加によるメリット・デメリット

【メリット】

この研究に参加いただくことにより、定期的な診察・検査を受け、お子さんとご自身の健康状態をより詳しく、定期的に把握することができます。血液などの検査データにはコメントを付けてお知らせいたします。

また、参加いただく方の直接的なメリットではありませんが、皆様のご協力によって、妊娠期からの母子の心身の健康や母子の関係性に影響を与える要因とそのメカニズムが明らかとなり、健全な次世代の育成につながります。それは社会にとって非常に大きなメリットになると考えられます。