

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K22752

研究課題名（和文）生後早期の母子関係を評価する新規バイオマーカーの開発 -発達障害回避を目指して-

研究課題名（英文）Development of biomarker-based assessment for mother-neonatal relationship

研究代表者

毎田 佳子（Maida, Yoshiko）

金沢大学・保健学系・教授

研究者番号：20397219

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：新生児にとって、親、とりわけ母との安定的な関係性が、生存や健全な発育・発達のために極めて重要である。本研究の目的は、母子関係破綻の危機に直面する母と子の身体に見られる特徴的な変化を明らかにし、新生児期の母子関係を客観的に評価する方法の開発につなげることである。本研究の計画立案段階では、非侵襲的に採取可能な唾液検体の使用を考えていた。しかし、新型コロナウイルスが感染者の唾液検体から検出されることが明らかとなったため、代替試料について検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

産後の母子から非侵襲的に採取可能と考えられる生体試料について、その利用可能性に関して検討できたことには、学術的意義がある。一方で、産後の母子を対象としたヒト検体を用いた検討については、新型コロナウイルスの感染拡大下での研究対象者の安全確保が困難であったため実施できなかった。当初予定していた研究に関する成果を社会還元するためには、今後、新たに産後の母子から採取したヒト検体を用いて検討を行う必要がある。

研究成果の概要（英文）：For newborns, a stable relationship with their parents, especially the mother, is crucial for survival and healthy growth and development. The purpose of this study is to clarify the characteristic changes seen in the bodies of mothers and their children facing the crisis of mother-child relationship breakdown, and to develop an objective method for evaluating the mother-child relationship during the neonatal period.

At the planning stage of this study, the use of saliva specimens, which can be collected noninvasively, was contemplated. However, it has been emerged that SARS-CoV-2 could be detected in saliva specimens from infected individuals, alternative specimens were considered.

研究分野：産婦人科学

キーワード：産後の母子

1. 研究開始当初の背景

人と人との関係性の構築は、人間社会で生きていくための基本的な要素である。新生児にとっては、親、とりわけ母との安定的な関係性が、生存や健全な発育・発達のために極めて重要である。新生児期の母子関係を危うくする要因には、産褥期の精神疾患や愛着形成障害等がある。産後うつ病は、日本の褥婦の 5~10%に認められ、産褥期の精神障害の中で最も多い病型である。産後うつ病への罹患は、強い抑うつ気分や不安、焦燥、不眠などにより日々の生活に困難を来すだけでなく、褥婦の自殺や母子心中、児の虐待に繋がる危険を孕む。また、産後うつ病の母に育てられた児は、感情的発達・社会的発達・認知的発達に障害を示すリスクが増加する。母子間の愛着形成障害もまた、児の虐待や育児放棄、さらには児の社会性の発達の障害に繋がることが明らかにされている。

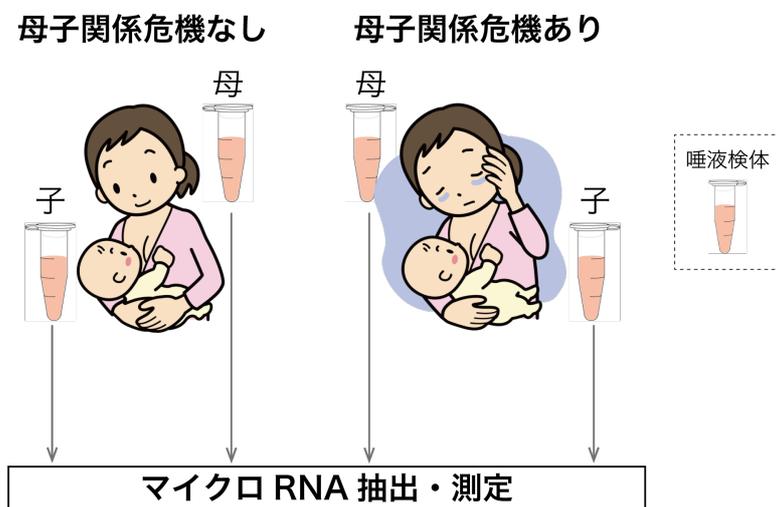
母子関係破綻の危機に瀕する母と子を救うには、リスクのある母子を早期に見つけ、適切な支援を行う必要がある。母子関係破綻のリスクとなり得る産後うつ病は、産褥2週から4週で発症している例も多いことから、現在日本では、産後1か月の褥婦を対象にエジンバラ産後うつ病質問票 (Edinburgh Postnatal Depression Scale : EPDS) によるスクリーニングを実施している。しかしながら、EPDSは母親が自ら回答するため、質問の理解度や回答への真剣度、体面を気にした取り繕い、抑うつによる気力の低下等により、回答から得られた点数と褥婦の精神状態の実態とが乖離する可能性が指摘されている。また、母子関係は母と子の相互作用とされるが、新生児が母子関係をどのように捉えているかを評価する手法は確立されていない。さらに、母子関係破綻によって、当該児が発達障害発症のリスクを負っているかどうかを判断する手法も未確立である。

産後うつ病や児童虐待に対する対策では、まず第一に問題を抱える対象者を見つけ出すことが重要である。しかし、母親を対象とする質問紙調査や保健医療機関受診時の異常所見、地域住民からの通報等を契機に対象者を特定する現行のシステムは、母親等の養育者の思惑に左右されやすく、支援の必要性が養育者によりマスクされることが1つの問題である。この問題に対する解決策として、母子が抱える精神的な問題は、細胞の機能にも何らかの変化を引き起こしているのではないかと考えた。

マイクロRNAは、22塩基程度のRNAで、体内のほぼ全ての細胞がマイクロRNAを発現している。ヒトには約2000種のマイクロRNAが存在し、細胞の種類や生理的・病理的状态により、発現するマイクロRNAの種類や量が変化する。マイクロRNAは細胞外に分泌されており、血液、尿、唾液等の体液中に安定して存在することから、疾患のバイオマーカーとして応用されている (引用文献①)。精神的疾患への応用に向けた研究も始まっており、うつ病や心理社会的ストレスによる唾液中マイクロRNAの発現プロファイルの変化が報告されている (引用文献②-④)。そこで本研究開始に当たり、母子関係の破綻により母と子 (新生児) が感じるストレスも、マイクロRNAの発現状態を変化させるのではないかと、産褥期や新生児期という生理的に特異な状況にある産後うつ病の母子には、一般的なうつ病やストレスとは異なる、固有のマイクロRNA発現プロファイルが見られるのではないかと考えた。

また、以下に示す理由により、細胞レベルでの変化を検出するバイオマーカーとして、マイクロRNAが適切ではないかと考えた。

- ・ 体液中のマイクロRNAは、細胞外小胞に内包されたり蛋白に結合したりしており、比較的安定である
- ・ マイクロRNAは、遺伝子に比べて構造的に均質で、種類が少なく、網羅的な検討が行いやすい

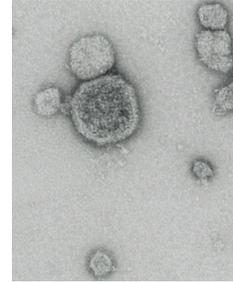


## 2. 研究の目的

本研究課題の申請時における研究目的は、母子関係の危機に直面する母と子に特徴的なマイクロ RNA の発現プロファイルを明らかにし、新生児期の母子関係を客観的に評価するバイオマーカーの開発につなげることである。

## 3. 研究の方法

ヒトの細胞から分泌される細胞外小胞を、種々の方法により回収し、唾液検体に適した回収方法を検討する。また、唾液検体以外の生体試料として、ヒト母乳由来の細胞外小胞の回収を試みる。



超遠心法にて回収した

ヒト細胞由来の細胞外小胞

## 4. 研究成果

これまでに、超遠心法によってヒト細胞由来の細胞外小胞が回収できること、および超遠心法を用いて回収した細胞外小胞からマイクロ RNA を抽出し、発現プロファイルの解析が可能であることは確認できている。しかしながら、超遠心法による回収物には多くの莢雑物が含まれており、バイオマーカーの探索に当該検体を用いる場合は、莢雑物の存在が問題になると考えられた。そこで、より純度の高い精製方法としてアフィニティー法による細胞外小胞の回収を試みることとし、唾液検体を用いる場合の至適条件について検討した。

本研究課題の申請時には、母子双方より非侵襲的に採取可能な唾液検体の使用を計画していた。しかしながら、新型コロナウイルスの感染拡大により、研究対象者である母子の安全を担保して研究を実施することが困難となった。加えて、本研究課題で使用を予定していた唾液検体については、新型コロナウイルスが感染者の唾液検体から検出されることが明らかとなった。そこで、感染未終息下でもより安全に扱える代替試料として、非侵襲的に採取可能でマイクロ RNA の含有が知られている母乳検体（引用文献⑤）の使用の可能性について、検討した。

## <引用文献>

- ① Chiabotto G, Gai C, Deregibus MC, Camussi G. Salivary Extracellular Vesicle-Associated exRNA as Cancer Biomarker. *Cancers (Basel)*. 11:891, 2019
- ② Wiegand C, Heusser P, Klinger C, Cysarz D, Büssing A, Ostermann T, Savelsbergh A. Stress-associated changes in salivary microRNAs can be detected in response to the Trier Social Stress Test: An exploratory study. *Sci Rep*. 8:7112, 2018
- ③ Yuan H, Mischoulon D, Fava M, Otto MW. Circulating microRNAs as biomarkers for depression: Many candidates, few finalists. *J Affect Disord*. 233:68-78, 2018
- ④ Liu X, Zhang L, Cheng K, Wang X, Ren G, Xie P. Identification of suitable plasma-based reference genes for miRNAome analysis of major depressive disorder. *J Affect Disord*. 163:133-139, 2014
- ⑤ Tomé-Carneiro J, Fernández-Alonso N, Tomás-Zapico C, Visioli F, Iglesias-Gutierrez E, Dávalos A. Breast milk microRNAs harsh journey towards potential effects in infant development and maturation. Lipid encapsulation can help. *Pharmacol Res*. 132:21-32, 2018

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤原 浩  (Fujiwara Hiroshi)  (30252456)	金沢大学・医学系・教授   (13301)	
研究分担者	大黒 多希子  (Daikoku Takiko)  (30767249)	金沢大学・疾患モデル総合研究センター・教授   (13301)	
研究分担者	堀家 慎一  (Horike Shin-Ichi)  (40448311)	金沢大学・疾患モデル総合研究センター・准教授   (13301)	
研究分担者	鏡 真美 (関塚真美)  (Kagami Naomi)  (60334786)	金沢大学・保健学系・教授   (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関