様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　６ 年　 ９ 月 １１ 日現在

機関番号：１７３０１
研究種目：研究活動スタート支援
研究期間：2021～2023
課題番号：２１Ｋ２１１１５

研究課題名（和文）妊婦ストレスが男児出生割合を低下させる機序の解明

研究課題名（英文）Understanding How Maternal Stress Affects Male Birth Rates

研究代表者
有馬　弘晃（Arima, Hiroaki）

長崎大学・熱帯医学研究所・助教

研究者番号：３０９０９１２２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本年度は、ルワンダ農村部における妊婦の向精神物質摂取状況や心理的ストレス因子の保有状況と、実際の出生性比との関連をまとめた論文を学術雑誌に投稿し査読を受けている。薬物摂取や心理的ストレスが妊婦体内で炎症の促進を介して男児出生割合を低下させていた可能性が示唆された。また、ルワンダ国内のPM2.5が妊娠出産に与える影響にも着目しており、予備調査として日本国内における大気汚染物質と出生性比との関連性を公表されているデータのみを用いて解析し報告した。今後も様々な視点からヒトの出生性比低下を引き起こす事象やそのメカニズムについて検討を重ねていく。

研究成果の学術的意義や社会的意義
出生性比の低下は、戦争や災害などの社会的事象や、妊婦個人の個人的な心理的ストレス、またカロリー摂取が多いことによる身体的ストレスなど、様々なストレスを妊婦が受けた際に生じることが報告されてきた。本研究では、新生児死亡率に大きな課題を残しているアフリカ農村部に着目し、地域での生活習慣（向精神物質の摂取習慣）が出生性比にもたらす影響を明らかにした。男性の出生割合低下は動物において、集団が危機的状況に曝された場合に観察されている。つまり、出生性比の低下の背景には、母子の健康にまで影響が及んでいる可能性もあり、アフリカ農村部での実態を明らかにした新規性と学術的発展性を生んだ。

研究成果の概要（英文）：This year, we have submitted a paper to a journal summarizing the relationship between substance consumption and psychological stress factors among pregnant women in rural Rwanda, and the actual sex ratio at birth, which is currently under review. There are indications that drug consumption and psychological stress may lower the male-to-female birth ratio by promoting inflammation within pregnant women. Additionally, we are focusing on the impact of PM2.5 in Rwanda on pregnancy and childbirth. As a preliminary investigation, we analyzed and reported on the correlation between air pollutants and sex ratio at birth using data from Japan. Moving forward, we will continue to explore various factors and mechanisms that may contribute to a decrease in the human sex ratio at birth from different perspectives.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：ルワンダ　妊婦　出生性比　薬物　心理的ストレス　大気汚染物質

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

本研究の学術的背景：『妊婦がストレスを受けると男児が生まれにくくなる』

様々な生物において、昨今、出生性比の偏りが観察されてきた。ヒトも例外ではなく、女児の出生数を 1 としたときの男児の出生数（出生性比）は、多くの国々で 1.03-1.07 の範囲とされており、どの地域でも女児よりも僅かに男児が多く生まれている（F. Chao et al, 2017）。このようなヒトの出生性比の偏りは普遍的にみられる現象だが、これが当てはまらない事例、つまり男児のほうが少なく産まれるケースが特定の条件で起こり得ることが分かってきた。

妊婦の「心理的ストレス」が影響

うつなどの心理的ストレスを抱える妊婦からは、女児よりも男児が少なく生まれ、出生性比が 0.67 と大きく偏った報告がある（K. Walsh et al, 2019）。その他にも、イラン・イラク戦争、東日本大震災が起きたときに妊婦だった母親からは、男児の方が少なく生まれている。これらの報告では、社会的不安が妊婦の心理的ストレスにつながり、男児が少なく生まれる原因になった可能性があると結論付けている（M. Ansari-Lari et al, 2002; K. Suzuki et al, 2016）。

妊婦の「身体的ストレス」が影響

妊婦が高血圧や高カロリー摂取といった身体的ストレスを抱えている場合も男児の出生割合が低下し、出生性比が 0.44 にまで低下したと報告されている（K. Walsh et al, 2019）。

これらの研究を総括すると、その機序は不明だが、妊婦がストレスを受けた場合に男児が生まれにくくなる傾向が見られる。

最新の研究では「妊娠成立時の性比は１：１であるが、胎児期の女児流産率が高いことから、結果的にヒトでは男児がわずかに多く生まれている」と考えられている（S. H. Orzack et al, 2015）。それでは、なぜ妊婦がストレスを抱えると男児の出生割合が低下するのだろうか。言い換えれば、妊婦ストレスはどのように胎児期における男児の脆弱性をもたらし、男児流産率を高めているのだろうか。

２．研究の目的

本研究ではストレスを抱えている妊婦において、

（１）男児が女児よりも少なく生まれるかどうか

（２）流産を誘発する炎症性サイトカイン濃度が上昇しているかどうか

を同時に検証し、妊婦ストレス下の『胎児期における男児の脆弱性』をバイオマーカーとの関連から明らかにする。

３．研究の方法

若年層における向精神物質（タバコ・アルコール・薬物等）の蔓延が社会的問題となっているルワンダ（ミビリジ病院）において、本研究では令和 3 年 12 月から妊婦 200 名を対象として、向精神物質の使用状況、うつ症状に関する聞き取りと、2㎖ の静脈採血を実施する予定である。出産後の調査では、新生児の性別を確認する。申請者の所属機関に送付される血液検体で、妊婦の炎症性サイトカイン濃度（Il-6、IFN-γ及び TNF-α）とテロメア長を測定する。

フィールド調査と生化学的実験により得られたデータを用いて、妊婦の向精神物質使用がテロメアを短縮させ、さらに炎症性サイトカイン濃度を上昇させているかどうかを確認する。そして、実際に男児出生割合の低下を引き起こしているかも明らかにする。

４．研究成果

対象者の早産経験率と妊娠状況

対象妊婦の平均年齢は 30.9 ± 0.5 歳であり、20 代と 30 代が全体の 87.6%を占めた。参加時の平均妊娠週数は 27.7 ± 0.3 週であった。今回の妊娠を含めた妊娠回数は 2-3 回の割合が最も高く 34.3%、次いで 1 回目が 26.7%であり、最も多い回数は 11 回であった。今回の妊娠が想定外だったと答えた割合は全体で 39.0%であり、配偶者がいない妊婦、性暴力により妊娠した妊婦はそれぞれ 5.6%、1.1%含まれていた。対象者の過去の出産状況（n = 406）では、新生児死亡率が 5.0%、早産率が 1.7%であった。

向精神物質の摂取状況と妊娠うつ

12.8%の妊婦が家庭内の受動喫煙をしているものの、自らの喫煙歴がある妊婦は 1 人のみだった。アルコールの生涯摂取経験率は 46.1%、違法ドラッグの摂取経験率は 37.4%だった。さらに妊娠中のアルコール摂取率は 31.1%、違法薬物の摂取率は 5.7%であった。また妊娠中の精神状態として、鬱症状、不安障害を自覚する妊婦が 21.9%であった。全ての項目において、年齢の上昇に伴う有意な傾向は確認されなかった。

新生児データと出産状況

出産後の第二次調査では 156 人の妊婦が回答し、データの欠如が著しい 2 名を除いた 154 人を出産後データの解析対象とした。新生児の性別は、全体で男児が 44.2%、女児が 55.8%であった。特に若い妊婦から生まれた新生児の性比で偏りが強く、20 代の妊婦から生まれた男児は 40%だった。低出生体重児の割合は全体で 6.5%であり、妊婦の年齢が低いほど低出生体重で生まれ

る割合が高かった（p = 0.0412）。早産の割合は 3.2%で、新生児が死亡した割合は 4.5%となった。出産方法では、23.4%が帝王切開による出産だった。
低出生体重、早産、新生児の性別と妊娠うつに関連する因子
30 代未満の母親から生まれた新生児では特に男児の割合が低かったことから、新生児の性別に関与している因子を分析した。その結果、違法薬物を経験している母親と妊娠うつが認められた母親から生まれた新生児で有意に男児が少ない傾向が認められた。さらに、妊娠うつを経験した母親の特徴を検出するために、アルコール摂取経験、違法ドラッグ摂取経験、年齢、想定外の妊娠、配偶者からのサポートの有無の 5 因子を説明変数として多変量解析をしたところ、妊娠中のタイミングが想定外であったことと、配偶者からのサポートがなかったことが妊娠うつの発症と有意に関連していた。
助成期間中にサイトカイン等のバイオマーカーを用いた出生性比低下メカニズムの解明までは至らなかったが、ルワンダ農村部の妊婦における生活習慣（向精神物質の摂取状況）が出生性比を低下させている実態を学術論文にまとめ、雑誌に投稿した。また、ルワンダにおける PM2.5 汚染が出生性比等の妊娠出産結果に与える影響を明らかにするため、次なる調査を計画している。その予備解析として、日本国内の大気汚染物質と出生性比との関連を公表されているデータを用いて解析したところ、オキシダント濃度が高い時期に妊娠した妊婦では出生性比が低下する事象が観察された。ルワンダにおいても、大気汚染物質や水質汚染など、様々な因子と出生性比低下との関連を今後も追及していく。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 Arima Hiroaki	４．巻 23
２．論文標題 Seasonal variation in air pollutant levels and its effects on the sex ratio at birth on Fukue island, Japan	５．発行年 2023年
３．雑誌名 BMC Public Health	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12889-023-17418-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

〔学会発表〕　計3件（うち招待講演　1件／うち国際学会　1件）

１．発表者名 有馬弘晃
２．発表標題 海外フィールド調査と生理学的研究への発展
３．学会等名 日本生理人類学会第83回大会（招待講演）
４．発表年 2022年

１．発表者名 有馬弘晃
２．発表標題 福江島における大気汚染物質濃度の季節変動と出生性比への影響
３．学会等名 第94回日本衛生学会学術総会
４．発表年 2024年

１．発表者名 Hiroaki Arima
２．発表標題 Seasonal Variations in Atmospheric Oxidant Levels and Their Effects on the Sex Ratio at Birth on Fukue Island, Japan
３．学会等名 16th International Congress of Physiological Anthropology（国際学会）
４．発表年 2023年

〔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
研究協力者	シンバ　カリオペ　アキンティジェ (Simba Calliope Akintije)		
研究協力者	ムテサ　レオン (Mutesa Leon)		

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			
ルワンダ	ルワンダ大学	ミビリジ病院		