

令和 5 年 5 月 2 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18H00994

研究課題名（和文）「育てにくさ」と胎児行動との関連に関する研究

研究課題名（英文）Study on the relationship between "difficulty child" and fetal behavior

研究代表者

諸隈 誠一（Morokuma, Seiichi）

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：50380639

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,100,000円

研究成果の概要（和文）：ヒト胎児の行動を超音波断層法を用いて観察し、レム睡眠の活動性を示す眼球運動密度と生後発達や睡眠覚醒リズムとの関連を認めた。また、環境省エコチル調査の情報を使用し、妊娠前および妊娠中の母親の身体活動や睡眠と3歳までに診断された児の自閉スペクトラム症（ASD）との関連を解析した。その結果、妊娠中の身体活動レベルが高い母親では3歳児のASDのリスク比は低かった。また、妊娠中の睡眠の問題によりリスク比が高くなる傾向が見られた。

動物実験では、ラット胎仔の行動を無麻酔下にて超音波断層法により観察した。ヒトとラットの発達における相同性と神経回路形成に関する解析を進めているところである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎児の行動観察により、生後の育てにくさの要因が胎児期にはじまっていることを初めて報告し、胎児期の環境要因として母体の生活習慣が生後の児の睡眠の問題や気質と関連があること、さらに、自閉スペクトラム症発症とも関連があることを示した。

以上のように、妊娠中に生後の育てにくさや発達障害の要因があることを示したことは、学術的に意義がある。

近年、社会問題となっている発達障害の増加に関して、今後の取組に示唆を与えるものであり、社会的意義も大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：We observed the behavior of human fetuses using ultrasonography, and clarified the relationship between eye movement density, which indicates REM sleep activity, and postnatal development and sleep-wake rhythms. We also used information from the J ECS study to analyze the association between maternal physical activity and sleep before and during pregnancy and children diagnosed with autism spectrum disorder (ASD) by the age of 3 years. They found that mothers who were more physically active during pregnancy had a lower risk ratio for ASD in their 3-year-olds. In addition, sleep disturbances during pregnancy tended to increase the risk ratio.

In animal studies, the behavior of rat fetuses was observed by ultrasound tomography under unanesthetized conditions. Analyses of homology and neural circuit formation in human and rat development are in progress.

研究分野：周産期医学

キーワード：胎児 発達 育てにくさ 自閉スペクトラム症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乳幼児健診時の質問票調査では約 30%が「育てにくさ」を感じ、近年、その割合は増加している。内容で多いものは、よく泣く、泣きやまない、夜泣き、夜寝ない、抱きにくい、新しい環境になかなか慣れない、落ち着きがない、などである。「育てにくさ」の要因は、社会的要因をはじめ様々であるが、胎児を起点とした要因の分析は行われていない。

2. 研究の目的

「育てにくさ」の始まりがどこにあるのか、胎児期の環境が影響するのかを明らかにすることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

ヒト胎児期からの検討では、九州大学病院で妊娠・分娩管理を行う症例を対象とした。超音波断層法により、妊娠初期にはじまる全身運動や呼吸運動を観察し、妊娠中期以降は胎児の眼球運動、口唇運動を観察し、胎児心電図データを採取した。分娩時の臨床情報を取得し、出生後は児の睡眠や発達等に関する質問票調査を行った。

また、環境省エコチル調査の情報を使用し、母体生活環境と児の発達に関する検討も行った。

共同研究機関では、ラット胎仔の行動を無麻酔下にて超音波断層法により観察する方法を考案し、長時間の観察を行った。ヒトと同様に胎仔の全身運動等の解析を行い、ヒト胎児とラット胎仔の全身運動等において、同様の変動パターンが見られる時期や変曲点の検討を行った。

4. 研究成果

ヒト胎児の研究において、胎児眼球運動に関しては、胎児のレム睡眠の活動性を示す眼球運動密度と生後発達や睡眠覚醒リズムとの関連を認めた。生後 1.5 歳時の睡眠については、夜間覚醒（あり・なし）就寝時間（22 時以前・以降）夜間睡眠時間（9 時間未満・9 時間以上）を指標とした。発達に関しては、子どもの行動チェックリスト（CBCL）の T スコアで評価した。その結果、胎児期の眼球運動密度の低下は、1.5 歳時の夜間覚醒の増加と関連していることがわかった（EMD の単位減少あたりのオッズ比 0.84、95%CI = 0.69-1.00）（表 1）。就寝時間や夜間の睡眠時間とは関連しなかった。また、多変量モデルにおいて、1.5 歳時の CBCL の総 T スコアと関連が認められた（ $p = 0.047$ ）（表 2）。結論として、胎児眼球運動密度は乳幼児の睡眠および発達の問題と関連する可能性が考えられた。

表 1 胎児眼球運動密度と 1.5 歳時の睡眠覚醒との関連

	No. of answers	No. of outcome %	Univariate model			Multivariate model*			
			OR	95% CI	p value	aOR	95% CI	p value	
Night awakening									
All population	60	36	60	0.84	0.69 to 1.00	0.046	0.84	0.69 to 1.00	0.049
Examined between 28 - 32 GWs	23	15	65	0.92	0.62 to 1.35	0.668	0.97	0.63 to 1.49	0.878
Examined between 33 - 37 GWs	37	21	57	0.82	0.64 to 1.00	0.077	0.80	0.61 to 0.99	0.044
Bedtime after 22:00									
All population	55	11	20	1.01	0.80 to 1.27	0.932	1.00	0.76 to 1.29	0.975
Examined between 28 - 32 GWs	22	6	27	0.90	0.57 to 1.37	0.629	0.80	0.38 to 1.39	0.475
Examined between 33 - 37 GWs	33	5	15	1.15	0.84 to 1.58	0.369	1.24	0.84 to 2.00	0.305
Sleep for ≤ 9 hours during the night (20:00- 8:00)									
All population	58	22	37	0.95	0.79 to 1.12	0.520	0.96	0.80 to 1.14	0.621
Examined between 28 - 32 GWs	23	11	48	0.96	0.66 to 1.39	0.844	1.14	0.73 to 1.88	0.567
Examined between 33 - 37 GWs	35	11	31	0.98	0.78 to 1.20	0.840	0.99	0.79 to 1.22	0.920

EMd, eye movement density; OR, odds ratio; aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; GWs, gestational weeks

*Adjusted for maternal age at delivery, parity, and child's birth weight

**All ORs or aORs are per 1/min increasing fetal EMD

一方、児の発達には妊娠中の母親の身体活動や睡眠などのライフスタイルが関連していると仮定し、環境省エコチル調査の情報を使用し、妊娠前および妊娠中の母親の身体活動や睡眠と 3 歳までに診断された児の自閉スペクトラム症（ASD）との関連を解析した。その結果、妊娠中の身体活動レベルが高い母親では、3 歳児の ASD のリスク比（RR）は低かった（RR = 0.61、95%信頼区間（CI）= 0.42-0.90）。一方、妊娠中、睡眠時間が短い（6 時間未満）あるいは長い（10 時間以上）場合は、7～8 時間の睡眠時間よりも ASD のリスク比が高かった（睡眠時間短い：RR = 1.87、95%CI = 1.21～2.90、睡眠時間長い：RR = 1.56、95%CI = 1.00-2.48）。以上より、児の発達にかかわる環境要因として母体の運動や睡眠が認められた。

表2 胎児眼球運動密度と1.5歳時のCBCL総Tスコアとの関連

	n	average	range	Univariate model			Multivariate model*		
				β	95% CI	p value	β	95% CI	p value
Total score									
All population	60	53.9	30 - 66	-0.64	-1.32 to 0.03	0.062	-0.69	-1.36 to -0.01	0.047
Examined between 28 - 32 GWs	23	55.5	38 - 66	0.32	-1.08 to 1.73	0.635	0.17	-1.39 to 1.73	0.825
Examined between 33 - 37 GWs	37	52.9	30 - 66	-0.82	-1.68 to 0.04	0.062	-0.82	-1.69 to 0.05	0.064
Internalizing score									
All population	60	49.5	38 - 63	-0.58	-1.21 to 0.05	0.071	-0.60	-1.24 to 0.05	0.068
Examined between 28 - 32 GWs	23	52.0	38 - 63	0.13	-0.35 to 0.60	0.578	0.11	-0.42 to 0.65	0.654
Examined between 33 - 37 GWs	37	47.9	38 - 59	-0.69	-1.43 to 0.05	0.067	-0.70	-1.47 to 0.07	0.072
Externalizing score									
All population	60	54.6	36 - 70	-0.60	-1.26 to 0.07	0.077	-0.64	-1.30 to 0.01	0.052
Examined between 28 - 32 GWs	23	54.7	43 - 65	0.20	-1.03 to 1.43	0.742	0.06	-1.23 to 1.35	0.925
Examined between 33 - 37 GWs	37	54.5	36 - 70	-0.87	-1.76 to 0.01	0.053	-0.86	-1.74 to 0.01	0.054

EMd, eye movement density; β , partial regression coefficient; CI, confidence interval; GWs, gestational weeks

*Adjusted for maternal age at delivery, parity, and child's birth weight

動物実験では、ラット胎子を用いた研究を継続し、ラット胎子の行動を無麻酔下にて超音波断層法により観察した。さらに母獣への環境因子曝露を行い、ヒトとラットの発達における相同性と神経回路形成に関する解析を進めているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Nakahara K, Michikawa T, Morokuma S, et al	4. 巻 2
2. 論文標題 Association of physical activity and sleep habits during pregnancy with autistic spectrum disorder in 3-year-old infants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Medicine	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） 10.1038/s43856-022-00101-y	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 -
1. 著者名 Nakahara K, Michikawa T, Morokuma S, et al	4. 巻 11
2. 論文標題 Association of maternal sleep before and during pregnancy with sleep and developmental problems in 1-year-old infants	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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） 10.1038/s41598-021-91271-7	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 -
1. 著者名 Nakahara K, Michikawa T, Morokuma S, et al	4. 巻 11
2. 論文標題 Influence of physical activity before and during pregnancy on infant's sleep and neurodevelopment at 1-year-old	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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） 10.1038/s41598-021-87612-1	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 -
1. 著者名 Michikawa T, Yamazaki S, Shimizu A, Nitta H, Kato K, Nishiwaki Y, Morokuma S	4. 巻 127
2. 論文標題 Exposure to Asian dust within a few days of delivery is associated with placental abruption in Japan: a case crossover study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology	6. 最初と最後の頁 335 ~ 342
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/1471-0528.15999	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 -

1. 著者名 Iwata Sachiko, Kinoshita Masahiro, Fujita Fumie, Tsuda Kennosuke, Unno Mitsuaki, Horinouchi Takashi, Morokuma Seiichi, Saitoh Shinji, Iwata Osuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Peripartum depression and infant care, sleep and growth	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46563-4	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 -

1. 著者名 Morokuma Seiichi, Maehara Kana, Okawa Hikohiro, Kato Kiyoko, Mine Yoshitaka, Nakauchi Shouichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Simplified wide-Range ultrasonic measurements using the sensor three-Dimensional system	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasound	6. 最初と最後の頁 100 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/JMU.JMU_17_18	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 -

1. 著者名 Morokuma Seiichi, Michikawa Takehiro, Kato Kiyoko, Sanefuji Masafumi, Shibata Eiji, Tsuji Mayumi, Senju Ayako, Kawamoto Toshihiro, Ohga Shouichi, Kusuhara Koichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Non-reassuring foetal status and neonatal irritability in the Japan Environment and Children's Study: A cohort study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-34231-y	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 -

1. 著者名 Nakahara Kazushige, Morokuma Seiichi, Maehara Kana, Okawa Hikohiro, Funabiki Yasuko, Kato Kiyoko	4. 巻 12
2. 論文標題 Association of fetal eye movement density with sleeping and developmental problems in 1.5-year-old infants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-12330-1	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2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Seichi Morokuma
2. 発表標題 Neurological outcomes and their correlation to fetal behavior patterns
3. 学会等名 KSOG (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Seichi Morokuma
2. 発表標題 Tracking Fetal Development: New Modalities
3. 学会等名 the 26th Asia and Oceania Federation of Obstetrics and Gynecology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究分担者	荒田 晶子 (Arata Akiko) (00266082)	兵庫医科大学・医学部・准教授 (34519)	
研究分担者	大村 吉幸 (Ohmura Yoshiyuki) (10598022)	東京大学・大学院情報理工学系研究科・特任研究員 (12601)	

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
---------	---------