

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23601009

研究課題名(和文)胎児環境が、胎児の行動発達および小児の精神・行動発達に及ぼす影響に関する研究

研究課題名(英文) Study on influence that fetal environment gives to the behavioral and mental development of the fetus and the infant

研究代表者

諸隈 誠一 (morokuma, seiichi)

九州大学・環境発達医学研究センター・特任准教授

研究者番号：50380639

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠中の母親の精神的ストレス、大気汚染などの外的環境、化学物質の移行といった胎児をとりまく環境が、胎児の脳機能の発達に影響を与え、さらには生後の発達障害や心の脆弱性に影響する可能性が示唆されている。本研究では、胎内環境が胎児の脳機能の発達に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

研究成果として、胎児の脳機能発達評価方法を確立した。また、行動発達と自律神経系機能との関連を明らかにした。さらに、大気汚染時期と妊娠合併症の関連が明らかとなりつつある。音環境に関する実験、ストレスに関してデータ解析を行っており、引き続き、胎児環境に関して複合的に検討を行っていく。

研究成果の概要(英文)：Certain intrauterine factors can affect the development of fetal brain function and cause postnatal developmental and mental disorders. These factors include the psychological stress of the mother during pregnancy, external conditions such as air pollution, and intake of chemical substances. This study aimed to clarify the influence of the intrauterine environment on the development of fetal brain function.

Here, we developed a method to evaluate fetal brain function. We also elucidated the relationship between behavioral development and autonomic nervous system function. Furthermore, this study will help to better understand the association between the duration of exposure to air pollution and pregnancy complications. We are also conducting an experiment on the acoustic environment and data analysis regarding stress, which will both be part of this integral examination of the fetal environment in the near future.

研究分野：時限

科研費の分科・細目：子ども学(子ども環境学)

キーワード：胎児 環境 発達

1. 研究開始当初の背景

近年、小児の精神・行動障害が増加し、厚生労働省患者調査によると2000年以降2倍となっており、社会問題化している。このような増加傾向は遺伝要因だけでなく、環境要因が関与している可能性を示唆している。妊娠中の母親の精神的ストレス、大気汚染などの外的環境、母体から胎児への化学物質の移行といった胎児をとりまく環境が、胎児の脳機能の発達に影響を与え、さらには生後の発達障害や心の脆弱性に影響する可能性が示唆されている。

しかしながら、胎児の脳機能への影響を捉える事が可能な指標は限られている。申請者らは「行動とは、中枢神経系の機能とその表現型である動作とを対にして捉えることである」(Lorenz K.1935)との行動科学の視点から、胎児の様々な動作所見は対応する中枢の機能を反映しているとの仮説のもと観察を行ってきた。その結果、妊娠週数に伴う様々な動作の発達過程だけでなく、初めは無関係であった動作が次第に関連性を獲得していく過程を観察し得た。これらの知見の多くは、胎児の睡眠発達と関連するものであった。各睡眠段階が、特定の週数に定められた順序で形成されることは、脳の発達、成熟に極めて重要である。申請者らの研究によっても、胎児期の睡眠発達過程から逸脱している症例に、出生後の神経機能異常が見られたことを報告した。すなわち、胎児の睡眠期の形成は、胎児脳機能評価の指標として有用である。

2. 研究の目的

上記の背景から、胎児の脳機能の発達に影響を及ぼす環境要因を明らかにし、さらに脳機能への影響を捉える指標を見出すことを目的とした。

3. 研究の方法

研究では、環境要因調査のためのコホート調査および胎児脳機能評価法の検証を行った。

コホート調査では、3年間で合計約4000人の参加者より生活環境、ストレスなどに関して質問票を中心としたデータ収集を行った。母体の精神的ストレスに関しては、質問票で次の項目について調査を行った。

・妊娠初期：妊娠を知った時の気持ち、神経・精神の病気について、最近の気分について、心理的な問題について、パートナーとの関係について、就寝時刻・起床時刻。

・妊娠後期：最近の気分について、心理的な問題について、あなたの性格について、あなたの感じ方や行動について、食事について、就寝時刻・起床時刻、睡眠について、ストレスになるようなできごと。

・出生後1か月：Edinburgh Postnatal Depression Scale(EPDS)

多くの産科では本スケールによる産後うつ病スクリーニングを行っており、本研究においても調査項目とした。

以上により、ストレス発生時および状況に関するデータ収集を行った。

胎児の脳機能発達評価に関して、超音波断層法による胎児行動の観察を行った。対象は32週未満の早産、多胎、染色体異常例を除く症例4978例で、神経学的予後の評価は3歳時を原則とし、3歳未満の症例では直近の評価を代替した。神経学的予後不良は、脳性麻痺(CP)、精神遅滞(MR)、および発達指数が80以下のものとした。神経学的異常を疑う所見として4項目(母体の胎動感の減少、胎児心拍数パターンの異常、先天性中枢神経系形態異常、原因不明の羊水過多)を設定し、スクリーニングを行い、次に体動、呼吸様運動、眼球運動、口唇運動の観察による胎児行動評価を行った。さらに、胎児心拍数記録装置による心拍数データの採取を行い、胎児行動との関連について、周波数解析を用い検討を行った。

大気汚染に関して、国立環境研究所より大気汚染データの収集を行った。また、母体から胎児への化学物質の移行を、ダイオキシン類に関して調査した。

4. 研究成果

胎児の脳機能発達評価に関して、スクリーニング陽性93例中の26例に行動評価を行うことができた。神経学的予後不良例は10例であり、このうち行動評価に異常を認められたのは8例であった。また、神経学的予後良好16例のうち、行動評価に異常を認めなかった症例は14例であった。すなわち、感度は80%、特異度は87.5%であった。行動評価では正常で、予後不良であった2症例は脳梁欠損症、脳梁低形成であった。これら2症例は発達指数が80以下であった症例で、胎児期の評価が困難な症例であると考えられた。症例17、18は行動評価で異常と判定され、予後良好であった、すなわち、偽陽性例であった。NREM期に関する指標単独の異常の場合には今後さらに検討が必要と考えられた。

胎児心拍数データの採取を行った検討の結果、妊娠38週以降では規則的な口唇運動と心拍数パターンの主区分周波数帯は、0.06~0.08Hzで一致しており、それより以前の週数の分布と異なっていた。規則的な口唇運動と心拍数パターンの主区分周波数帯が一致している症例の割合は妊娠週数とともに有意に高くなる傾向が認められた。すなわち、妊娠38~40週では規則的な口唇運動と心拍数パターンの関連性が増し、その周期性が類似してくることが明らかとなった。この知見はさらなる検討が必要であるが、胎児脳機能の発達を示している可能性がある。

ストレスに関するデータ解析が進行中であり、母体の生活環境を含めた疫学的検討を行う。

大気汚染に関しては、汚染時期と妊娠合併症の関連が明らかとなりつつあり、オゾン濃度の上昇と妊娠高血圧症候群発症との関連

が示された。今後、胎児への大気汚染の影響について検討を行っていく。

母体から胎児へのダイオキシン類の移行に関しては、臍帯血中のダイオキシン類濃度 (Total TEQ) は母体血より約 60% 低く、濃度は母体血、胎盤、臍帯血の順に低くなり、胎児側に近い組織ほどダイオキシン類濃度は低くなる傾向が認められた。胎盤によるダイオキシン類の透過抑制には異性体差が認められた。胎脂及び胎便からもダイオキシン類が検出・定量され、母体に取り込まれた当該物質が、胎児へ確実に移行していることが裏付けられた。生体組織試料中のダイオキシン類濃度は、母体年齢とともに増大し出産経験数とともに低下する傾向が認められた。日常の食事を介したダイオキシン類の摂取と生体内での蓄積、出産後の経母乳による体外排泄が主な要因と考えられる。胎児への影響に関して、追跡調査を行う。

胎児を取巻く環境は、多種多様であるが、いずれも無視できない重要な要件であることが認識されつつある。本研究で得られたデータをうい、引き続き複合的に検討を行っていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

1. Tsukimori K, Yasukawa F, Uchi H, Furue M, Morokuma S.

Sex ratio in two generations of offspring born to Yusho patients exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans.

Epidemiology. 2012, Mar;23(2):349-50.

2. Morokuma S, Fukushima K, Otera Y, Yumoto Y, Tsukimori K, Ochiai M, Hara T, Wake N. Ultrasound evaluation of fetal brain dysfunction based on behavioral patterns. Brain Dev. 2013, 35: 61-67

3. Tsukimori K, Morokuma S, Hori T, Takahashi K, Hirata T, Otera Y, Fukushima K, Kawamoto T, Wake N. Characterization of placental transfer of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and polychlorinated biphenyls in normal pregnancy.

J Obstet Gynaecol Res.

2013 Jan;39(1):83-90.

4. Otera Y, Morokuma S, Fukushima K, Wake N, Kato K.

Correlation between regular mouthing movements and heart rate patterns during non-rapid eye movement periods in normal human fetuses between 32 and 40 weeks of gestation

Early Hum Dev. 2013 Jun;89(6):381-6.

5. 諸隈誠一, 福嶋恒太郎, 和氣徳夫

【最新 胎児・新生児の Neurology-評価・治療・予防法の進歩と気になる病態】
周産期の評価 胎児の行動と学習能.

周産期医学 Vol.41(11) P1427-1433(2011.11)

6. 諸隈誠一, 福嶋恒太郎, 加藤聖子

【脳性麻痺と産科医療補償制度】

低酸素性虚血性脳症による脳性麻痺 胎児期画像・運動様式

周産期医学 Vol.43(2) P170-174(2013.2)

7. 諸隈誠一, 福嶋恒太郎, 川合伸幸, 友永雅己, 加藤聖子,

産婦人科研究: 異種分野との共存-チンパンジーを用いた胎児学習能に関する研究-, 産婦人科の実際 62 巻 9 月号 P1276-1277 (2013)

〔学会発表〕(計8件)

1. 諸隈誠一, 大寺由佳, 福嶋恒太郎, 藤田恭之, 湯元康夫, 穴見 愛, 月森清巳, 和氣徳夫,

ダイオキシン類の母体から胎児への移行に関する検討

第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会

2011 年 8 月 30 日, 大阪

2. 大寺由佳 諸隈誠一 穴見愛 藤原ありさ 湯元康夫 福嶋恒太郎 和氣徳夫, ヒト胎児の無眼球運動期における regular mouthing の出現と心拍数変動パターンとの関連に関する検討

第 64 回日本産科婦人科学会・学術講演

2012 年 04 月 04 日, 神戸

3. 諸隈誠一

第 53 回日本母性衛生学会総会学術集会

特別企画「産婦人科超音波診断セミナー」

「胎児中枢神経系の評価」

2012 年 11 月 16-17 日, 福岡

4. 大寺由佳 諸隈誠一 穴見愛 藤原ありさ 湯元康夫 藤田恭之 福嶋 恒太郎 加藤聖子

ヒト胎児における Regular Mouthing Movement の出現様式の妊娠週数による変化に関する検討

第 65 回日本産科婦人科学会・学術講演

2013 年 05 月 10 日, 札幌

5. 諸隈誠一

第 2 回 日本発達神経科学学会

【シンポジウム 2】

構成論的発達科学による胎児期からの発達原理と発達障害の理解-行動からみた胎児の発達-

2013 年 9 月 22 日, 東京

6. 諸隈誠一

第 1 回 新胎児学研究会

シンポジウム『胎児中枢神経系の機能評価』
「胎児のサーカディアンリズムとウルトラディアンリズム」

2013 年 11 月 23 日, 高松

7. 諸隈誠一

第 9 回中国四国思春期学会

特別講演「胎児行動による中枢神経系機能の評価」2014 年 2 月 22-23 日, 松山

8. Takehiro Michikawa, Seichi Morokuma, Kayo Ueda, Ayano Takeuchi, Kotaro

Fukushima, Kiyoko Kato, Hiroshi Nitta
Ozone exposure during the early pregnancy
is associated with pregnancy induced
hypertension in Japan
ISEE 2014 (国際環境疫学会) Seattle,
Washington, USA - August 24-28, 2014

〔図書〕(計1件)

諸隈誠一

目でみる妊娠と出産, 文光堂, 東京, 2013年
9月(分担執筆)

・胎児の行動 生活パターン p26-28

・Column: 最新の研究から-中枢神経の発達
を捉える- p48-50

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

諸隈誠一(九州大学)

研究者番号: 50380639

(2) 研究分担者

福嶋恒太郎(九州大学)

研究者番号: 40304779