

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461786

研究課題名(和文) 母親の心的外傷が児に及ぼす心身の影響—メンタルヘルスと遺伝子環境相互作用—

研究課題名(英文) Impact of Maternal Trauma History for Mind and body of Children: Gene Environment Interaction and Mental Health

研究代表者

白川 美也子 (Miyako, Shirakawa)

東京女子医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：60536093

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：杉並区の産婦人科の施設および出産を対象にした婦人保護施設で臨床研究を行う準備段階を進め、最善を尽くしたが、実際の臨床研究の遂行にまでは至らなかった。今後は当該妊婦および出産後の母子の支援を継続しながら、当該領域における関連論文のメタ解析やガイドラインの作成などを行い、新たな機会を待ちつつ、同研究を継続する希望をもっている。

研究成果の概要(英文)：We have prepared to perform a clinical study who use the women's shelter to support delivery and the hospitals and clinics of Obstetrics and Gynecology in Suginami Ward. We did our best, but it did not lead to conduct actual clinical research. We continue support to pregnant women and the mother-child dyads after birth, and also will conduct meta-analysis and making guidelines in this area, while waiting for the new opportunities to continue this study.

研究分野：精神医学

キーワード：心的外傷 子ども虐待 ドメスティックバイオレンス 環境遺伝子相互作用 メチレーション 世代間伝達

1. 研究開始当初の背景

申請者はトラウマ臨床や乳児院、児童養護施設、出産を扱う婦人保護施設等における臨床のなかで DV や子ども虐待の被害を受けた女性のベビーや子ども（以下トラウマ群）に生直後から様々なレベルでの自己調節障害がみられること、発達障害が有意に多いのではないかという臨床疑問を持ち、2009年度に「母親の心的外傷が母子相互作用や児の心身の状態の発達に及ぼす影響」（初回研究とする）を計画申請し、挑戦的萌芽研究を開始した。昭和大学において2009年より立ち上がっていた「環境ホルモンに関する研究」と「オキシトシン関連遺伝子に関する研究」が着手されていたため、その研究現場でコホート形成に携わった。その経験をもって本研究の計画を開始したが、その背景は以下の通りである。

近年、母親のメンタルヘルスの問題は明らかに、発達障害と関連していることが共通認識となりはじめている。抑うつのある母親から出生する子どもは、新生児期早期から母子相互作用に影響を与える行動・生理・生化学的な調節障害をもっている(Field, 1998)、父母双方の統合失調症、母親（のみ）のうつ病と人格障害が子どもの自閉症性スペクトラム障害発現と相関する(Daniels JL, 2008)、母親のうつ病と早産、低出生体重児、IUGRの発現の関連などである(Grone NK, 2010)。小児期から続く慢性複雑性トラウマの現れはあらゆるカスケードにおける調節機能不全(Developmental Trauma Disorder)を引き起こすことがいわれている(van der Kolk, 2005)。

発達障害の発現と遺伝子レベルでの関連があるオキシトシンは、親子のボンディングやアタッチメントと関連しており(Ross ら、2009)(Feldman ら、2010) さらに女性の抑うつおよび不安と末梢血オキシトシンレベルに関係があることが確認されている

(Scantamburlo, 2007)(Cyranowski ら、2008)(Oszoy ら、2009)。このような先行研究から抑うつ症状や不安のある妊婦の血中オキシトシン値が低いことは十分予測され、上図のようにメンタルヘルスと関連する母胎環境を複数の観点で検証する根拠がある一方、妊娠中の母親のオキシトシンレベルとその精神状態との関連、児への影響の報告は未だ存在しなかった。

そこで申請者は2010年1月より昭和大学精神医学教室に籍を移し、産婦人科・小児科・精神科が共同し、母胎における環境ホルモンや甲状腺ホルモン、オキシトシン遺伝子多型と、後の発達障害をアウトカムにしたバースコホートに現場統括として参加しながら「妊娠中の母親のメンタルヘルスが新生児の発達や行動および母子相互作用に及ぼす影響とその機序について」という研究を遂行した。組み入れ数は120例となり現在解析段階に入っているが、トラウマがある群、過去や現在一軸疾患に罹患した履歴がある母親において、後期に血中オキシトシンが減少あるいは伸びが増えず、その差分の大きさが、生直後3-4日目の母親の子どもに対するネガティブな感情と正の相関をもつことがわかった。一方、臨床的に観察できる児の状態は単に母親のメンタルヘルスの状態のみではなく「母親が子どもに対してもつ母親意識」の高さとも関連している印象をもっている。これが胎児期にどのような経路で媒介されるかは未だ不明である。

2. 研究の目的

本研究は、母親のメンタルヘルスや意識の問題が一種の胎内環境として働くことで胎児、新生児に与える影響を、遺伝子・環境相互作用の観点で、その機序まで深めて探求することを目的とする。

具体的には昭和大学のコホートを形成するなかで得られた研究者の初回研究で得ら

れた臍帯血検体から得られた DNA に加えて、出産を対象にする婦人保護施設での研究協力者と助産院の研究協力者による DNA 検体を加えて、臍帯血中の特定のレセプターのプロモーター部位のメチル化に、メンタルヘルスのよい妊婦と悪い妊婦の間に差異があるかどうかを明らかにし、母親のメンタルヘルスの問題や外傷体験が、母胎環境として次世代に及ぼす影響があるかどうかの立証を試みることを目的とする。

3. 研究の方法

【当初の計画】

研究者が嘱託医をしている婦人保護施設 A 寮からの出産を請けおう都立病院と M 助産院に研究計画の説明同意を行い、承諾を得てから、東京女子医科大学と同時に昭和大学において倫理的検討を行う予定であった。初回研究の発想を得た A 寮からは、初回研究時には困難であるといわれていた本研究への協力意志が示されていた。

加えて、昭和大学において申請者が行った初回研究「妊娠中の母親のメンタルヘルスが新生児の発達や行動および母子相互作用に及ぼす影響のその機序について」に参加し、かつ他の遺伝子関連研究において「今後の発達障害に対する遺伝子的研究への参加」を承認している参加者の代諾がとれている新生児の臍帯血の使用を本研究に利用する旨を申請し、その後 A 寮ケースと M 助産院群と組み入れを開始する予定であった。

目標症例数慈愛寮 30 例、まんまる助産院 30 例を越えた時点でそれらの検体（臍帯血）と、昭和大学での倫理的検討を経ている検体（総数 40 例）に対して DNA のメチレーションの解析を行ない、本研究に関する論文作成を開始する。解析は株式会社 DNA チップ研究所に依頼しており、100 例以上あれば、一検体プロモーター10 部位、3 万円での解析が可能

であるという返答を得ており、地域研究であるが故に研究費の使用が難しいところを概ねメチレーション解析に費用をあてる予定であった。

4. 研究成果

(1) J 寮の状況変遷とクリニックの立ち上げ
本研究の研究計画作成当初、研究者は東日本大震災の支援（岩手県教育委員会に招聘された沿岸部の学校支援）と、地域研究（乳児院や婦人保護施設、トラウマフォーカスト認知行動療法の児童養護施設や児童相談所における均てん化など）を行いながら産業医で生活をたてていた。申請が通れば数年はこのような生活を続けながら、研究を遂行しようと考えていた。科研費の交付が決定され、研究計画が具体化しようとした時点で A 寮の研究に対する見解が、「全面的に協力する」というものから、「協力はするが、A 寮内での研究への組み入れ（説明同意の実行）は不可であり、研究者が勤務している医療機関への受診があったケースにのみ説明同意をしてよい」というものに変化した。この時点で研究参加者が非常に少なくなる可能性が予測されたため、A 寮からの受診者を受け入れることができ、かつ地域の妊産婦も組み入れるような場所としてクリニックが必要だと考えるようになった。

そこで 2013 年の 10 月、杉並区に A 寮から電車で一本、30 分以内に通院可能な場所に当初の計画より前倒しでクリニックを開業した。本クリニックは妊婦でも受診可能なようにフラワーエッセンス療法などの相補代替療法を行う併設施設を有する。

【こころとからだ・光の花クリニックホームページ】

<http://hikarinohanaclinic.com>

(2) クリニックにおける倫理委員会の形成

本研究はそもそも地域研究であり、研究者が研究者番号を持っている東京女子医科大学での研究ではないため、倫理委員会の形成から始めることになった。倫理委員会は初回が2014年8月13日に、第二回が2015年6月1日に開催され、本研究に関連するものとしては第一回に標準手順書の作成について、第二回に疫学的研究の倫理指針と臨床研究の倫理指針が統合されたことを受けて、標準手順書の改定と、次項に示す初回研究の検体利用に関する倫理的検討を依頼した。

【こころとからだ・光の花クリニック倫理委員会】

<http://ur0.link/ujep>

(3) 杉並区との連携の試みとといったんの断念

本研究においては、そもそも通常のコホートに組み入れられることがほぼない、外傷群（出産を対象とする婦人保護施設で出産をする妊婦・褥婦）、助産院群（助産院で出産することを選んだ健康群）で足りると考えていた。研究参加者当初A寮での直接的な組み入れができなくなり、嘱託医の仕事としては、寮内で完結する仕事を志していたこともあり、組み入れ対象者は、当初、妊娠中から入所する妊婦の年間出生数60人で同意率が50%（昭和大学での実績は80%）と考え30人と考えていたところ、組み入れ対象者そのもの（精神科医療を必要とする妊婦）がおよそ5人程度と激減することになった。

そこで開業を契機に、杉並区の産婦人科医会にアクセスを開始し、杉並区の特定妊婦支援の検討会にオブザーバー参加することになった。これらの対象者にアクセスする可能性を考えて、国際医療センターのメチレーションを対象にした研究経験をもつ生物統計家に連絡を取り、組み入れが可能になれば研究に参画していただける意志があることを確認した。

一方、研究現場に関しては、さまざまな模索を行ったが、しかし地域医療の現場の多忙な状況と、昭和大学のときのように研究者が本研究にのみ専念できる状態ではないこと、また研究費を人件費に使えないという当初からわかっていた状況を兼ね合わせ、いったん断念することになった。

(4) 2016年度の研究計画と中止の経緯

このような状況で3年間に過ぎたため、適切な研究費の使用に関して、効率的、かつ、より公益性の高いものにするべく連携研究者大田えりか氏と検討をし、2016年度は、現在東京大学に保管されている初回研究の検体の利用を検体管理者に依頼してほぼ全ての研究費を解析にあてる、研究費の一部を分担研究者に組み替えることによって、研究協力者に謝金を出せるようにして特定妊婦の支援に関するガイドライン作成や、研究テーマを深めるためのメタ解析の施行を行うという2つに焦点を絞り、1年で行おうと考えていた。しかし研究延長のための書類申請を行い忘れていたという事情が生じていたことを、2016年度になり気づいたという状況が生じ、研究費をほぼ使えないまま研究継続ができなくなった。

このように最善を尽くしたが、主に研究計画当初の関連施設の意向の変化などから、臨床研究基盤の整備のみに終わり、コホート形成が出来なかった。そのために、研究費のほとんどを返還することとなった。

思いがけず前倒しになったクリニックでの開業とそこでの倫理委員会の形成などの臨床研究基盤に終わったことは残念ではあるが、未だ形にはなっていないが、新たな連携が可能になりそうな研究者らとの当該テーマにおける問題意識の共有を開始している。

本領域においては、海外文献やレビューも

多く出始めて、関心を集める領域となりつつある。今後このテーマを深めるためには、当該領域における、また特定妊婦支援および出産後の当該母子の支援を引き続き行うこととし、現在計画をたてている。

また更なる発展のために、特定妊婦支援のガイドラインの作成や、母胎環境と遺伝子環境相互作用の論文のメタ解析、現在ある検体のより有効な活用、現在行われている他の研究者のコホートにおいて当該研究できないか、模索を続け、新たな研究費の獲得を目指したい。

5．主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

本研究においては、なし。

6．研究組織

(1)研究代表者

白川美也子 (MIYAKO Shi rakawa)

東京女子医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：60536093