The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Influence of maternal pre-pregnancy and children’s body mass index on cognitive functions.
Author(s)	Ichinose, Daisuke
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/89508
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　一之瀬　大資　）	
論文題名	Influence of maternal pre-pregnancy and children’s body mass index on cognitive functions. （妊娠前の母のBMIと子どものBMIが子どもの認知機能に与える影響について）

論文内容の要旨

〔　目　的　〕

妊娠前の母親のbody mass index（BMI）の高さと乳幼児期および思春期における子どもの認知機能との関連性について，負の相関関係が報告されている。また，子どものBMIの高さと認知機能の低さの関連性も示されており，妊娠前の母親のBMIと子どもの認知機能の関連性の一部は子どものBMIを介している可能性がある。しかし，これらの関係性は明らかにされていない。本研究では，妊娠前の母親のBMIが子どもの認知機能に直接影響するのか，あるいは子どものBMIを介して間接的に関係するのかを明らかにすることを目的とした。なお解析では，遺伝的要因としてBMIの多遺伝子リスクスコア（PRS）も考慮した。

〔　方　法　〕

対象は浜松母子出生コホート（HBC Study）の参加者1258名のうち，9歳時点の測定を終えた787名の母親と857名の子どもであった。認知機能は9歳時にWechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition（WISC-IV）を用いて測定し，フルスケールIQ（FSIQ）と4つの下位尺度（言語理解，知覚推理，ワーキングメモリ，処理速度）のスコアを用いた。子どものBMIは6歳時に測定した。妊娠前の母親のBMIと子どものBMI，認知機能の関係を調べるためにまずは線形回帰分析を行った。次に，母親のBMIと子どもの認知機能との関連が子どものBMIによって媒介されているかを調べるために，反事実モデルに基づく媒介分析を行った。媒介分析から，母親のBMIと子どもの認知機能の間で，子どものBMIを介した間接的な効果（natural indirect effect; NIE）と，子どもの認知機能に対する母親のBMIの直接的な効果（natural direct effect; NDE）を算出した。さらに，媒介の大きさを定量化するために，子どものBMIによって媒介される関連の割合（NIE／全効果）を推定した。解析では未調整モデルに加え，共変量（子どもの性別，低出生体重，早産，経産婦，両親の年齢と学歴，世帯年収，母親の妊娠中の喫煙・アルコール摂取歴）で調整したモデル1を実施した。また，母親のBMIと子どものBMIが遺伝的形質によって決定されるのであれば，間接効果はなくなると仮定し，これを検証するために，ゲノムワイド関連研究（GWAS）によりBMIを定義するために同定された遺伝子の情報を用いて算出されたPRSを解析に含め，これをモデル2とした。

〔　結　果　〕

線形回帰分析の結果，母親のBMIとFSIQ，母親のBMIと子どものBMI，母親のBMIと子どものBMIの相互作用とFSIQに有意な関係性が示された。一方，子どものBMIとFSIQに有意な関連は示されなかった。母親のBMIを分類すると，痩せ型，過体重，肥満はFSIQと有意な関連を示さなかった。子どもの過体重はFSIQに有意な関連を示さず，肥満は有意な関連を示したが肥満の児の数は全体の4.1％と少なかった。

媒介分析の結果，未調整モデルでは，母親のBMIはFSIQとNIEとNDEの両方で有意な負の関連性を示した。これらの効果は，共変量で調整した後も有意であった（モデル1）。さらに，PRSで調整してもこれらの効果は有意に保たれた（モデル2）。モデル2では子どものBMIによる媒介の割合は49.8％であった。WISC-IVの4つの下位項目のうち，知覚推理とワーキングメモリでは，未調整のモデル，モデル1および2で有意に負のNIEとNDEが示され，モデル2における媒介の割合はそれぞれ47.9％，41.9％であった。

〔　考　察　〕

出生コホートを用いた縦断研究において，母親の妊娠前のBMIが9歳時点での子どもの認知機能と関連し，この関連は6歳時点での子どものBMIによって一部媒介されることが明らかとなった。これらの結果は，BMIの遺伝的要素（PRS）で調整しても変わらず，遺伝的要因以外の子どものBMIに関連する要因が認知機能に影響を及ぼすことが示唆された。本研究で明らかになった媒介の割合は，母のBMIがどのような経路やメカニズムで子どもの認知機能に負の影響をもたらすのか，子どものBMIの高さがこの関連にどの程度影響するのかを解明するうえで重要な指標になりえると考えられる。

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　一之瀬　大資　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教授	片山　泰一
	副 査	教授	横山　茂
	副 査	教授	千住　淳

論文審査の結果の要旨

妊娠前の母親のbody mass index（BMI）の高さと乳幼児期および思春期における子どもの認知機能との関連性について負の相関関係が報告されている。また，子どものBMIの高さと認知機能の低さの関連性も示されており，妊娠前の母親のBMIと子どもの認知機能の関連性の一部は子どものBMIを介している可能性がある。しかし，これらの関係性は明らかにされていない。本研究では，妊娠前の母親のBMIが子どもの認知機能に直接影響するのか，あるいは子どものBMIを介して間接的に関係するのかを明らかにすることを目的とした。なお解析では，遺伝的要因としてBMIの多遺伝子リスクスコア（Polygenic risk score；PRS）の影響を考慮した。

対象は浜松母子出生コホート（HBC Study）の参加者1258名のうち，9歳時点の測定を終えた787名の母親と857名の子どもであった。認知機能は9歳時にWechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition（WISC-IV）を用いて測定し，フルスケールIQ（FSIQ）と4つの下位尺度（言語理解，知覚推理，ワーキングメモリ，処理速度）のスコアを用いた。子どものBMIは6歳時に測定した。妊娠前の母親のBMIと子どものBMI，子どもの認知機能の関係を調べるためにまずは線形回帰分析を行った。次に，母親のBMIと子どもの認知機能との関連が子どものBMIによって媒介されているかを調べるために，反事実モデルに基づく媒介分析を行った。媒介分析から，母親のBMIと子どもの認知機能の間で，子どものBMIを介した間接的な効果（natural indirect effect; NIE）と，子どもの認知機能に対する母親のBMIの直接的な効果（natural direct effect; NDE）を算出した。さらに，媒介の大きさを定量化するために，子どものBMIによって媒介される関連の割合（NIE／全効果）を推定した。解析では未調整モデルに加え，共変量（子どもの性別，低出生体重，早産，経産婦，両親の年齢と学歴，世帯年収，母親の妊娠中の喫煙・アルコール摂取歴）で調整した。また，母親のBMIと子どものBMIが遺伝的形質によって決定されるのであれば，間接効果はなくなると仮定し，これを検証するために，ゲノムワイド関連研究によりBMIを定義するために同定された遺伝子の情報を用いて算出されたPRSで調整した。

線形回帰分析の結果，母親のBMIとFSIQ，母親のBMIと子どものBMI，母親のBMIと子どものBMIの交互作用とFSIQに有意な関係性が示された。一方，子どものBMIとFSIQに有意な関連は示されなかった。媒介分析の結果，未調整モデルでは，母親のBMIはFSIQとNIEとNDEの両方で有意な負の関連性を示した。また母親のBMIが高いほどNIEの負の効果が強かった。これらの効果は，共変量で調整した後も有意であった。さらに，PRSで調整してもこれらの効果は有意に保たれた。子どものBMIによる媒介の割合は49.8%であった。WISC-IVの4つの下位項目のうち，知覚推理とワーキングメモリでは同様に有意に負のNIEとNDEが示された。

以上，本論文より，母のBMIが直接子どもの認知機能に負の影響をもたらすだけでなく，その一部には子どものBMIの高さが間接的に関与していることが世界で初めて明らかとなった。この結果は，日本では女性の痩せにより焦点が当たっているが，BMIの高さについても引き続き警鐘を鳴らすことが必要であること，さらに，母のBMIが高い場合は特に子どものBMIの高さに気をつける必要があることを示唆しており，臨床上大変意義深い。

従って，本研究の成果は博士（小児発達学）の学位授与に値すると判断した。