

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10104

研究課題名(和文) 新生児医療からみる生殖補助医療が子どもに与える遺伝的影響

研究課題名(英文) Influence of ART on neonatal complications - genetic disorders, hospitalization in NICU

研究代表者

矢田 ゆかり (Yada, Yukari)

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00296089

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ARTによる出生児は急速に増加している。本研究ではデータベースから妊娠方法別に入院総数、在胎週数別患者数、出生体重別患者数、単胎・多胎別入院数、先天異常の患者数とそれぞれの転機を調査し、年次による変化を解析し、ARTが新生児医療に及ぼす影響につき検討した。いずれの年次もARTによる出生児は2割を占めていた。ARTによる多胎は減少していたが入院したARTによる出生児の40%は多胎であった。ART児では人工呼吸器管理を要する例が多かったが統計学的有意差はなかった。また先天異常を持つARTからの出生児において遺伝学的検索も行ったが特定の集積は確認されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ARTは日常的な治療となっており、新生児医療の対象となるARTからの出生児も増加している。本研究の成果は今後の新生児医療の体制を考えるうえでの参考資料になる。

研究成果の概要(英文)：ART have been employed for couples having difficulty conceiving. Previous studies indicated that ART result in the increased rates of the following conditions: multiple pregnancy, preterm delivery, and congenital anomalies. We attempt to determine the impact of ART on NICU practice. We retrieved all data of infants admitted to JMU Hospital NICU for 3 years, then assessed the clinical features and various morbidities of infants. Infants from ART were approximately 20% of all admissions. Although ART-related multiple births were reduced, 40% of all infants from ART were twins/triplets. And many of the ART-infants needed mechanical ventilation, but there was no statistically significant difference. It has been pointed out that one of the causes of anomalies in ART-infants is that micro changes such as deletion and duplication of chromosomes. We performed genetic searches on the infants with birth defects, but there was no specific accumulation.

研究分野：医学

キーワード：生殖補助医療 新生児医療

## 1.研究開始当初の背景

生殖補助医療技術（Assisted reproductive technology: 以下 ART）を含む不妊治療により出生する児は急速に増加し、研究開始当初、本邦では出生児の 50 人に 1 人が不妊治療により出生していた。不妊治療を受けるカップルおよび不妊治療により出生する児は、今後もさらに増加すると考えられる。近年問題となっているのは、不妊治療により出生した児が新生児集中治療室（NICU）入院に占める割合の増加である。不妊治療の確立により多胎妊娠が増加したのは周知のとおりで、多胎に伴う早産児や低出生体重児の多くが NICU に入院する。また単胎妊娠であっても母体高齢化に伴う合併症妊娠の増加による早産や低出生体重児の多くが入院する。欧米諸国では不妊治療による出生児を登録し綿密に経過観察しているが、本邦では不妊治療後出生児の短期予後が産婦人科領域でまとめられているのみで、出生した児の詳細な疾患合併率、長期予後は把握されていない。我々は 2012 年に ART 後に出生した児の入院数が年々増加していること、これらの児が NICU に入院する危険率は自然妊娠した妊婦から出生した児の 10 倍であることを報告した<sup>1)</sup>。

また ART では配偶子の操作によりゲノムインプリンティングの異常が起こり、Prader-Willi 症候群などの先天異常や悪性腫瘍、行動異常などの発症が高くなる可能性が指摘されている。また母の高齢化に伴う染色体の数的異常が増加の他、父の高齢化に伴う自閉性障害発症頻度増加などの可能性も報告されており、その一因として染色体の欠失や重複などの微細な変化が増加する可能性も指摘されている。

## 2.研究の目的

本研究では不妊治療からの出生児が新生児医療に及ぼす影響とこれらの児の予後を小児科の視点から把握すること。染色体・遺伝子の変化が、ART と関連するのか、ART のどのような手法と関連があるのか、親の年齢と関係するのか、どのような病態によるのかなどの解明すること。

## 3.研究の方法

### (1)不妊治療の新生児医療に与える影響の検討

・アンケートによる全国調査。調査内容は各年度の年間入院数、週数別入院数、体重別入院数、単胎・多胎の入院数、生存率とし、これらについて不妊治療と自然妊娠、不明例に分類して比較検討することを予定した。

・自治医大の症例の解析。対象は自治医大総合周産期母子医療センターNICU に入院した新生児とし、不妊治療による出生した児の臨床像の調査を目的とする。全入院において自然妊娠、治療後妊娠別に解析する。

### (2) ART による遺伝学的問題の解明

先天異常のある ART による出生児で G-banding やマイクロアレーによる Complementally genomic hybridization (aCGH)を実施し、特定に集積があるか否かを解析する。また ART により出生し、家族からインフォームドコンセントが得られた、明らかな先天異常のない児に対して、マイクロアレーを用い全ゲノムのメチル化パターンを解析

し、自然妊娠群と比較してメチル化の変化が誘発されているか否か、疾患の発症と関連があるか否かを解析する。これらの遺伝学的データと詳細な臨床データを解析し、ART による遺伝学的問題を解明する。

#### 4.研究成果

##### (1)不妊治療の新生児医療体制への影響：

妊娠方法別に入院総数、在胎週数別患者数、出生体重別患者数、単体・多胎別入院数、先天異常の患者数とそれぞれの転機を調査し、年次による変化を調査した。2015~2017 の3年間に自治医大 NICU に入院した新生児の臨床像をデータベースから不妊治療（ART 群：IVF-ET, IVF - BT, ICSI および non-ART 群：排卵誘発、人工授精）と自然妊娠別に解析し比較検討した。いずれの年次も non-ART 群からの出生児が入院児の1割、ART 群による出生児は2割を占めていた。全出生児の3%がART による出生であるとする、ART、non-ART 児のNICU 入院児に占める割合は異常に高率であることは確かである。

Table 1. Number and percentage of neonates based on type of conception

	Type of Conception		
	Natural	Non-ART	ART
2015, n (%)	309 (71.5)	45 (10.4)	78 (18.1)
2016, n (%)	284 (70.6)	47 (11.7)	71 (17.7)
2017, n (%)	266 (66.8)	44 (11.0)	88 (22.2)

我々の2012年の調査では non-ART、ART からの出生児はともに入院児の1割であり、NICU に入院するART から出生児は増加していた。

Table 2. Number (%) of infants conceived via non-ART and ART in two time periods

	Type of Conception	
	Non-ART	ART
1997-2007, n (%)	387(9.9)	387 (9.9)
2015-2017, n (%)	136 (11.0)	237 (19.3) *

\* Chi-square test P=0.014

ART 群における多胎は単一胚移植が提言された影響もあって減少していたが、いまだ40%を占めていた。これらは複数胚移植例や一絨毛膜性双胎例であり、ART における問題の一つと考えられる。また、non-ART 群で多胎が占める割合は半数であり、過去と同様であった。

Table 3. Number (%) of singleton and multiple gestations by types of conception over two time periods

		1997-2007, n (%)	2015-2017, n (%)	P value <sup>1</sup>
Natural	Singleton, n (%)	2710 (86.3)	753 (87.8)	0.69
	Multiple, n (%)	429 (13.7)	105 (12.2)	
Non-ART	Singleton, n (%)	144 (37.2)	65 (47.8)	0.09
	Multiple, n (%)	243 (62.8)	71 (52.2)	
ART	Singleton, n (%)	93 (24.0)	140 (59.1)	<0.01
	Multiple, n (%)	294 (76.0)	97 (40.9)	

ART, assisted reproductive technology; NA, not analyzed

<sup>1</sup> Chi-square test

妊娠方法別で在胎期間に差はなかった。出生体重は non-ART 群で有意に低く、ART 群では有意に母体年齢、妊娠関連高血圧罹患頻度が高かったが、糖尿病/妊娠糖尿病罹患頻度には差はなかった。新生児死亡、先天性心疾患、奇形症候群合併にも有意な差はなかった。呼吸障害により人工呼吸器管理を要する症例が ART 例に多かったが統計学的有意差はなかった。

Table 4. Number and percentage of neonates and clinical findings based on type of conception

Clinical Characteristic	Type of Conception			P Value
	Natural	Non-ART	ART	
Total, n (%)	859 (69.7)	136 (11.0)	237 (19.3)	
Singleton, n (%)	753 (87.8)	65 (47.8)	140 (59.1)	
Multiple birth, n (%)	105 (12.2)	71 (52.2)	97 (40.9)	<0.001 <sup>1</sup>
Gestational age, median (wk)	37	37	36	0.08 <sup>2</sup>
Birth weight, mean (SD) (g)	2492.2 (778.0)	2204.3 (688.4)	2408.1 (698.3)	<0.001 <sup>2</sup>
Mother age, median	32	33	37	<0.001 <sup>2</sup>
Diabetic disease, n (%)	136 (15.8)	18 (13.2)	35 (14.8)	0.746 <sup>1</sup>
Hypertension, n (%)	106 (12.3) <sup>a</sup>	22 (16.2) <sup>b</sup>	54 (22.8) <sup>c</sup>	<0.001 <sup>1</sup>
Mechanical ventilation, n (%)	262 (30.5)	37 (27.2)	76 (32.1)	0.65 <sup>1</sup>
Congenital heart disease, n (%)	96 (11.2) <sup>a</sup>	4 (2.9) <sup>b</sup>	14 (5.9) <sup>b</sup>	<0.001 <sup>1</sup>
Major anomaly, n(%)	62 (7.2) <sup>a</sup>	5 (3.7) <sup>b</sup>	9 (3.8) <sup>b</sup>	0.028 <sup>1</sup>
Neonatal death, n (%)	12 (1.4)	2 (1.5)	2 (0.8)	0.517 <sup>1</sup>

ART: assisted reproductive technology, including IVF-ET, IVF-BT, ICSI; Non-ART: conceived with assisted ovulation or artificial insemination.

<sup>1</sup> Chi-square test

<sup>2</sup> One-factor analysis of variance (ANOVA)

a, b, c Value with different letters are significantly different by Bonferroni's method (p<0.01)

全国主要 NICU へのアンケートは、当初予定した回答項目が煩雑で回収率が見込めなかったため簡易化を図るなど工夫したが、準備に時間を要し最終的に実施できなかった。

(2) 先天異常を持つ児に対し、G-banding や Complementally genomic hybridization (aCGH) を実施した。診断目的に他機関に遺伝子検査を依頼することとなった 12 件を含めて、染色体・遺伝子検査を実施したのは、自然妊娠群で Prader-Willi 症候群 1 例、Silver-Russel 症候群 1 例、Beckwith-Wiedemann 症候群 1 例を含む 46 例、non-ART 群 4 例、ART 群 5 例であったが ART 群に imprinting の関与する疾患例はなかった。また ART により出生した明らかな先天異常のない児に対して全ゲノムのメチル化パターンを解析することを計画したが、研究参加同意が得られた症例はなく調査は不可能であった。ART では配偶子操作によるゲノムインプリンティング異常を起こす可能性はあるが、ART を受けるカップルは高年齢であることが多く、不妊の原因も様々であるなど、自然妊娠とは異なる背景を持っており、ART そのものによる異常であるのか否かの判断は非常に難しいと思われる。

ART からの出生児は増加しており、NICU に入院する症例も増加している。短期予後に加え、成長発達、発癌性などを含めた長期予後についての検討が集積する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 矢田 ゆかり	4. 巻 48
2. 論文標題 ARTと児の合併症	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 1121 1123
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ueda A, Shimbo H, Yada Y, Koike Y, Yamagata T, Osaka H.	4. 巻 5
2. 論文標題 Pelizaeus-Merzbacher disease can be a differential diagnosis in males presenting with severe neonatal respiratory distress and hypotonia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	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	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsubara D, Suzuki Y, Yada Y, Minami T, Yamagata T	4. 巻 239
2. 論文標題 Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery: Early manifestation preventing diagnosis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Intrenational journal of cardiology	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） 10.1016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 俣野 美雪, 矢田 ゆかり, 鈴木 由芽, 下澤 弘憲, 相楽 昌志, 小森 咲子, 宮澤 陽美, 河野 由美
2. 発表標題 多発性翼状片症候群の同胞例(
3. 学会等名 日本新生児成育医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮澤 陽美(自治医科大学 小児科), 小森 咲子, 相楽 昌志, 下澤 弘憲, 鈴木 由芽, 俣野 美雪, 矢田 ゆかり, 河野 由美
2. 発表標題 ABCC9遺伝子の新規変異が同定されたCantu症候群の1例
3. 学会等名 日本新生児成育医学会
4. 発表年 2017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	山形 崇倫  (Yamagata Takanori)		