

令和 4 年 5 月 11 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K16299

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム障害の発症と新生児黄疸の関連性についての研究

研究課題名(英文) The relationship between autism spectrum disorder and neonatal jaundice

研究代表者

前山 花織(藤田花織)(Maeyama(Fujita), Kaori)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：60767333

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、自閉症スペクトラム障害(ASD)の発症における役割を明らかにするために、新生児黄疸に関連するUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT1A1)遺伝子多型の発生頻度をASD児の集団と日本人の一般頻度と比較し、ASDの発症に関与しているかどうかを検討した。回収したDNAを解析した結果、UGT1A1*6、UGT1A1*28の遺伝子多型の頻度は日本人の一般頻度と変わりなく、少なくともASDの発症に新生児黄疸の発症リスクの一つであるUGT1A1遺伝子多型は関与していないことが考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究でASD発症におけるリスク因子としてUGT1A1遺伝子多型の有無が明らかになれば、新生児黄疸のなりやすさを評価することによって新生児黄疸の管理を適切に行うことが可能となり、ASDの発症予防につながることを期待できたが、UGT1A1遺伝子多型はASDの発症に関与していない事が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the role in the development of autism spectrum disorders (ASD), this study investigated the incidence of UDP-glucuronosyltransferase (UGT1A1) gene polymorphisms associated with neonatal jaundice in the population of ASD children and Japan. We compared it with the general frequency of humans and examined whether it was involved in the development of ASD. As a result of analyzing the DNA, the frequency of UGT1A1*6 and UGT1A1*28 gene polymorphisms was the same as the general frequency of Japanese people, and at least the UGT1A1 gene polymorphism, which is one of the risks of developing neonatal jaundice in the onset of ASD was not considered to be involved.

研究分野：新生児医学

キーワード：autism spectrum disorder UGT1A1 neonatal jaundice developmental disorder dried umbilical cord

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害 (ASD) は、コミュニケーション能力や社会性の低下、行動・興味・活動の限定された反復的な様式といった症状を発達早期から示す、50~100 人に 1 人にみられる発達障害である。ASD の発症要因としては以前より周産期の異常や出生後早期の環境要因、さらには 500 を超える遺伝子異常など、多数のリスク因子が報告されているものの、ASD 発症における分子生物学的な要因は未だ明らかになっていない。さらに、ASD 児の中には、これらのリスク因子に加えて、発達過程での環境因子等、後天的な要素が発症に関与している場合もある。また、療育の現場においては、定額の遅れやお座りの遅れといった乳児初期の運動の遅れがきっかけで医療機関を受診し、経過中の幼児期に ASD の特徴的な症状が出現する症例がある。つまり、乳児早期より既に ASD の徴候を認める症例がある。そこで本研究では、ASD の発症に関連するリスク因子の評価をするためには、より**早期でかつ後天的な要素による影響が少ない周産期歴と遺伝子異常**に着目した。代表的な周産期の異常である新生児黄疸は、重症化すると脳性麻痺を伴う「核黄疸」を発症することが知られている一方で、新生児黄疸は ASD 発症のリスク因子になることも予想されている (Maimburg RD ら、2008)。新生児黄疸の発症には、体質性黄疸の原因遺伝子である UDP - グルクロン酸転移酵素 (*UGT1A1*) の遺伝子多型 (*UGT1A1**6 変異) が関与することが明らかになっている (Maruo Y ら、1999)。

2. 研究の目的

UGT1A1 の遺伝子多型 (以下、遺伝子多型) の有無に注目することで、**ASD の発症と新生児黄疸の関連性について明らかにする**。ASD の発症リスクとして新生児黄疸が明らかになれば、新生児黄疸の適正管理により、**ASD 発症の予防をすることが期待できる**。

3. 研究の方法

新生児黄疸と ASD 発症との関連性を明らかにするために、遺伝子多型の頻度について、既に ASD と診断されている児における頻度と一般集団における頻度 (16%) の比較について、後ろ向きコホート研究を行った。ASD 児からの DNA 採取の手段として、出生後に脱落した乾燥臍帯からの DNA 抽出を行い、*UGT1A1* 遺伝子多型の有無に関しては、DNA シークエンシングにて同定した。

4. 研究成果

研究協力機関である神戸市総合療育センター、神戸市東部療育センター、静岡県立こども病院発達小児科、神戸市西部療育センター、加古川市立こども療育センター、にこここハウス医療福祉センターを受診した ASD 患者で、研究計画に同意があった児の乾燥臍帯サンプル計 79 検体を解析した。ASD の評価としては、小児自閉症評定尺度

(Childhood Autistic Rating Scale; CARS) もしくは親面接式自閉症スペクトラム症評定尺度テキスト改訂版 (Parent-interview ASD Rating Scale- Text Revision; PARS-TR) を用い、CARS 30 点以上もしくは PARS-TR 9 点以上を満たした患者を対象とした。

その結果、*UGT1A1**6、*UGT1A1**28 の遺伝子多型の頻度は日本人の一般頻度と変わりなく (表 1)、ASD の重症度とこれらの遺伝子多型の発生頻度とも相関を認めなかった (表 2)。*UGT1A1**27 に関しては遺伝子多型を認めた検体はなかった。これらの結果から、少なくとも ASD の発症に、新生児黄疸の発症リスクの一つである *UGT1A1* 遺伝子多型は関与していないことが考えられた。

表 1: *UGT1A1* 遺伝子多型における、ASD 群と日本人の一般頻度との比較

遺伝子多型	コントロール群				ASD 群				OR	P-value
	Homo	Hetero	Null	AF	Homo	Hetero	Null	AF		
<i>UGT1A1</i> *28	2	33	115	12.3%	0	16	63	10.1%	0.80	0.54
<i>UGT1A1</i> *6	4	43	103	17.0%	3	28	48	22%	1.34	0.26
<i>UGT1A1</i> *27	0	1	149	0.33%	0	0	79	0%	0	1.00

#(Kobayashi et al., 2012); AF, allele frequency; OR: odds ratio.

表 2: *UGT1A1* 遺伝子多型と CARS/PARS-TR スコアの関連

遺伝子多型	Genotype	CARS 中央値 (範囲)		PARS-TR 中央値 (範囲)	
		n	Mean (Range)	n	Mean (Range)
<i>UGT1A1</i> *28	Null	n=22	36.0 (31.5-42.3)	n=41	26.0 (17.5-30.5)
	Hetero	n=6	42.8 (33.3-51.1)	n=10	22.5 (18.8-31.0)
	P-value		0.14		0.79
<i>UGT1A1</i> *6	Null	n=17	34.0 (31.3-43.0)	n=31	26.0 (18.0-30.0)
	Hetero	n=10	38.8 (34.1-43.9)	n=18	24.0 (16.8-35.0)
	Homo	n=1	35.5 (35.5-35.5)	n=2	26.0 (24.0-28.0)
	P-value		0.69		0.99

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tomoko Horinouchi, Kaori Maeyama, M Nagai, M Mizobuchi, Y Takagi, Y Okada, T Kato, M Nishimura, Y Kawasaki, M Yoshioka, S Takada, H Matsumoto, Y Nakamachi, J Saegusa, S Fukushima, K Fujioka, K Tomioka, H Nagase, K Nozu, K Iijima, Noriyuki Nishimura	4. 巻 52
2. 論文標題 Genetic Analysis of UGT1A1 Polymorphisms Using Preserved Dried Umbilical Cord for Assessing the Potential of Neonatal Jaundice as a Risk Factor for Autism Spectrum Disorder in Children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Autism and Developmental Disorders	6. 最初と最後の頁 483 ~ 489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10803-021-04941-w	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 前山花織、高木康子、加藤威、溝渕雅巳、北山真次、高田哲、富岡和美、永瀬裕朗、西村範行	4. 巻 58
2. 論文標題 乳幼児期における発達障害特性と感覚特性との関連についての検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 小児の精神と神経	6. 最初と最後の頁 201-207
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 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 Maeyama Kaori, Tomioka Kazumi, Nagase Hiroaki, Yoshioka Mieko, Takagi Yasuko, Kato Takeshi, Mizobuchi Masami, Kitayama Shinji, Takada Satoshi, Nagai Masashi, Sakakibara Nana, Nishiyama Masahiro, Taniguchi-Ikeda Mariko, Morioka Ichiro, Iijima Kazumoto, Nishimura Noriyuki	4. 巻 48
2. 論文標題 Congenital Cytomegalovirus Infection in Children with Autism Spectrum Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Autism and Developmental Disorders	6. 最初と最後の頁 1483 ~ 1491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10803-017-3412-x	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12件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

〔図書〕 計1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
--	---------------------------	-----------------------	----

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