

科学研究費補助金研究成果報告書

平成24年6月12日現在

機関番号：12061

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21300242

研究課題名(和文)「早期要因の社会性発達への影響に関する理解と健康教育への還元を深めるための研究」

研究課題名(英文) Socio-behavioral development, very-early environments in genesis and its implications in health education

研究代表者

佐々木 司 (SASAKI TSUKASA)

東京大学・大学院教育学研究科・教授

研究者番号：50235256

研究成果の概要(和文)：

我が国を含む先進諸国では近年、晩婚化とそれに伴う出生時の親年齢の上昇が顕著である。またこれに伴い、自然妊娠の困難な例が増加し、生殖医療(ART)による妊娠が増加、現在では出生児の50人に1人に達している。これらの急速な変化は、親年齢の上昇そのものも含め、いずれもヒトの発生初期の環境、または後成修飾を含むゲノムの変化を通じて、その後の行動発達などに理論的には影響しえるものである。しかしその検証は、社会変化とART需要の急速な増加に十分追いついてはいない。本研究は、コホート調査、カルテ調査などの方法を通じて、これらの課題の検討と健康教育への寄与を目指して実施したものである。

研究成果の概要(英文)：

A recent trend of late marriage and late pregnancy might affect very early embryonic environments and genome in developed countries including Japan. The late marriage and pregnancy increase the age of conception, or in other words, cause conception by older egg and sperm. This increases the challenge in natural conception and a substantial portion of the cases may require help of assisted reproduction technology (ART), such as IVF (in-vitro fertilization) and ICSI (intra-cytoplasmic sperm injection). Effects of late conception and ART on behavioral development remain to be studied, because they prevailed rapidly in a couple of decades. This study examined the effects using several methods including a clinical chart review and a cohort survey of children born with/without the help of ART. Prevalence of de novo CNV (copy number variation) in genomic DNA was also tested in familial trios of autism spectrum disorder (ASD) children. Analyses are ongoing. The clinical chart review thus far suggests that higher ages in parents (both fathers and mothers) could be associated with the development of ASD and attention deficit hyperactivity disorder.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2009年度 | 6,600,000 | 1,980,000 | 8,580,000 |
| 2010年度 | 5,800,000 | 1,740,000 | 7,540,000 |
| 2011年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 13,800,000 | 4,140,000 | 17,940,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、応用健康科学

キーワード：トゥレット症候群、出生時の親年齢、初期胚、注意欠如多動性障害、生殖医療、生殖細胞、発達障害、自閉症スペクトラム障害

1. 研究開始当初の背景

近年、我が国を含む先進国では晩婚化とそれに伴う妊娠年齢の上昇が急速に進んでいる。このことは生物学的に、児の発生・発達の早期環境に大きな変化をおよぼしている。

その変化の第一は、出生時の親の年齢上昇そのもの、言い換えるなら、妊娠時の生殖細胞の年齢上昇である。

子どもの発達障害、特に自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorders: ASD) では、出生時における父親を含む親の年齢の上昇そのものが発症リスク要因となる可能性が海外を中心に報告されている。母親の生殖細胞では、30代後半から染色体の分離不良が急速に増加することが以前から知られているが、父親では、精母細胞の有糸分裂における染色体ミスコピー (後成修飾を含む) やその修復不良が年齢上昇とともに累積する可能性が指摘されている。ただし、ASD 傾向をもつ両親の結婚・出産の遅れといった可能性もあり、結論は得られていない。ちなみに親年齢の上昇と発達障害との関連性は ASD 以外 (注意欠如多動性障害 Attention-deficit Hyperactivity Disorder など) ではほとんど検討されていない。

また ASD では新奇のコピー数変異 de novo CNV (Copy Number Variation) が増加している可能性が近年報告されており、これも親の年齢上昇 (生殖細胞の年齢上昇) と関わっている可能性も考えられる。

環境変化の第二は、結婚・妊娠希望年齢の上昇とともに急速に普及している体外受精 (IVF)、顕微授精 (ICSI) などの生殖医療の利用である。我が国における生殖医療の利用は年々右肩上がり増加しており、現在では新生児の 50 人に 1 人は生殖医療による妊娠を経て出生している。生殖医療の胎児・新生児の成長・発達への影響については、体重への影響など一部の報告を除けば、出生の時点で確認できるような明らかな変化は目立たないと思われることが、これまでの経験からは知られている。ただし、出生後の成長に対する影響については、生殖医療が十分な数での利用されるようになってからまだ十分な時間を経えていないこともあり、追跡調査が追い付いていないことも事実である。

2. 研究の目的

これらの背景から、本研究は以下を目的として実施した。

(1) 出生時の親の年齢の上昇が、子どもの行動発達 (ASD、ADHD などの発達障害を含む) に関連しているか。また、もし関連がある場合、その効果は親の ASD 傾向 (性格傾向) を統制しても認められるかどうかを検討する。

(2) ASD における de novo CNV 増加が日本人当事者でも観察されるか。もし観察されるなら、それは出生時の両親の年齢と関連するかを検討する。

(3) IVF、ICSI などの生殖医療による妊娠で生まれた子どもと、自然妊娠で生まれた子どもとの間で、行動発達に違いがみられるか。また生殖医療の諸条件の違いが、子どもの行動発達と関連するかを検討する。

3. 研究の方法

以下の 3 つの方法で研究を進めた

(1) 外来カルテ調査

東京大学医学部附属病院こころの発達診療部の外来に 2006 年 4 月から 2009 年 3 月までに受診した 1975 年以後生まれの人で、DSM-IV の基準で ASD、ADHD またはトゥレット障害

(Tourette Syndrome: TS) と診断された当事者、各 552 人、87 人、123 人について、出生時の両親の年齢、生殖医療の利用の有無、IQ などについて、カルテの情報をまとめた。それぞれの疾患ごとに、同じ年に東京都で生まれた人の親年齢の平均を、対象人数で重みづけして一般人口での出生時親年齢の平均値として比較した。

(2) SNP チップを用いた CNV の検討

ASD 当事者および両親の DNA が揃っている 150 組について、Affymetrix の 900K SNP チップデータを用いて、de novo CNV の同定、親年齢との関連の検討を試みた。

(3) 生殖医療で妊娠し出生した子どもの行動発達調査

都内の生殖医療専門クリニックならびにと共同で、IVF または ICSI による妊娠で出生したお子さんの両親に協力を依頼、行動・情緒発達、知能発達などについて質問紙による調査を進めた。同時に出生時の両親の年齢、両親の ASD、ADHD 傾向についても質問紙による調査を進めた (これらはいずれも両親記載)。妊娠中の状態、出生後の発育については母子

手帳から情報を得た。また、排卵誘発、顕微授精の有無、培養の条件（日数、凍結の有無）などについて、両親の同意が得られた場合には、生殖医療を行ったクリニックから情報を収集した。対照には自然妊娠によって出生した子どもの情報を利用することとした。対照児のリクルートは、昭和大学産婦人科並びに東京大学産婦人科の協力を得ている。

なお（１）（２）については、東京大学医学部附属病院の倫理委員会（（２）についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会）の、（３）については東京大学全学、昭和大学医学部、加藤レディースクリニックそれぞれの倫理委員会の承認を得て行っている。また（３）については、生殖医療クリニックより研究協力の依頼書を郵送し、同意を得られた方に対して、研究代表者より詳細な依頼を行った。

4. 研究成果

（１）については、ASD、ADHD 当事者の出生時親年齢は、対応する東京都内出生者の親年齢よりも、父、母とも明らかに高かった。これに対して、TS では受診者と対応する都内出生者との間に、出生時の親年齢の違いは父、母いずれについても認められなかった。また対象数の多い ASD については、多変量でのロジスティック回帰分析を行って、性別、出生順位ならびに父、母それぞれの年齢を統制して解析した。その結果、父の年齢については、30 歳未満に対して、30-34 歳、35-39 歳、40 歳以上のいずれの年齢帯でも、ASD のオッズ比 (OR) が有意に高かった (OR=1.8-2.1, $p < 0.001-0.003$)。これに対して母の年齢は、30-34 歳、35-39 歳では 30 歳未満に対して OR に有意な違いはなかったが、40 歳以上では OR=2.9 で有意 ($p < 0.001$) な違いが認められた。

これらの結果から、1) ASD、ADHD では、出生時の年齢は父母とも一般人口に比べて高いのに対して、小児期から始まる精神神経疾患でも TS ではそのようなことは認められない可能性が示唆された。また少なくとも ASD については、父親の年齢は 30 代からリスクとなるのに対して、母親の年齢は染色体分離の異常が問題とされる 40 歳ころから急にリスクとなる可能性が示唆された。

なおこれらは 1 つの大学病院の小児精神科外来のカルテ調査の結果であるため、受診者の偏りなど諸々のバイアスの可能性があり、この結果のみから一般的な結論を導くことはできない。ただし、これまでのいくつかの研究と同様、ASD と親年齢との間に関連が認められたこと、また、ASD のみでなく ADHD でもその可能性が示唆されたこと（かつ、同じ大学病院外来受診者でも TS においては、

親年齢の上昇は認められなかった）は注目すべき点と考えられる。

ASD については、生殖医療による妊娠か否かの情報が 467 人で得られた。このうち生殖医療による妊娠は 21 人 (4.5%) で認められた（同じ年齢の東京都内出生者ではその割合は 2.5%）。このうち半数は多胎児であった。また生殖医療で妊娠した子どもでは、出生時の親年齢も高かった（父で平均 38.9 歳、母で平均 37.8 歳）。すなわち多胎、親年齢の影響の可能性もあるため、この結果から生殖医療の影響について議論することは困難である。

（２）については、CNV を判定するアルゴリズムによって若干結果に差がみられるため、現在、アルゴリズムの組み合わせや CNV の長さの基準など、解析の方法論について再検討を行って、より正確な結果を得る工夫を進めている。

（３）については、2-5 歳での行動や情緒面の発達を、親からの質問紙回答を中心に調査を行ってきた。本研究の解析では、自然妊娠から出生にいたった子どもを対照とした解析とともに、排卵誘発、顕微授精、胚の培養、凍結の有無など、生殖医療の諸条件と行動・情緒発達との関連についても重点をおいて行った。これは、単に「生殖医療の良しあし」を検討するより、むしろ子どもの情緒・行動発達に優しい生殖医療の発展に貢献することが、本研究の大きな目的と考えたためである。これらの解析に必要な統計学的検出力を確保するため、H22 年度から 23 年度にかけてリクルート対象の拡大に努め、現在までに生殖医療の利用で単胎での出産にいたった両親約 4000 組と、ほぼ同数の自然妊娠での両親に協力を依頼、得られた回答について順次整理・解析を進めている。このため「解析結果」についての結論は現時点では得られていない。本調査では親の性格における ASD 傾向についても検討しているのので、（１）で観察された出生時の親年齢と ASD、ADHD との関連が、生殖細胞の高齢化という生物学的要因によるものなのか、ASD や ADHD 傾向を持った親の結婚・出産に関連した行動特徴によるものなのかについても情報が得られるものと期待している。

これらも含めて、解析結果が得られ次第、学会、学術雑誌、さらにはホームページなどを通じて結果を順次公表していく予定である。またこの研究は、現代の生活と関わる婚姻その他の社会行動と密接に関わる重要な問題を扱っているのので、結果の公表は、その点を十分に検討・配慮しつつ進めたいと考えている。

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)

〔雑誌論文〕 (計 1 件)

Shimada T, Kitamoto A, Todokoro A, Ishii-Takahashi A, Kuwabara H, Kim S-Y, Watanabe K, Minowa I, Someya T, Ohtsu H, Osuga Y, Kano Y, Kasai K, Kato N, **Sasaki T***. Parental age and assisted reproductive technology in autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, and Tourette syndrome in a Japanese population. **Research in Autism Spectrum Disorders** (in press).

〔学会発表〕 (計 0 件)

〔図書〕 (計 0 件)

〔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:

「東京 ART コホート研究」

<http://www.p.u-tokyo.ac.jp/~kenkou/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木司 (SASAKI TSUKASA)

東京大学 大学院教育学研究科・教授

研究者番号: 50235256