

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：34603

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K03282

研究課題名（和文）超低出生体重児における発達障害様症状のエピジェネティクス

研究課題名（英文）Epigenetics of developmental-disorder-like symptoms in children with extremely low birth weight

研究代表者

金澤 忠博（Kanazawa, Tadahiro）

奈良大学・社会学部・教授

研究者番号：30214430

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：1990年から行ってきた検診を受けた約530名の超低出生体重児うち、236名について発達障害様症状の出現率を調べたところ、ASD様症状は15.7%、LD様症状は23.7%、ADHD様症状は21.2%、そのうち多動・衝動優性型は7.6%、不注意優勢型は18.2%であった。FIQが70未満は10.6%、80未満のBorderlineは8.5%であった。発達障害様症状が見られなかった児は41.5%であった。周産期因子のうち重症のIVH、CLD、ROPがIQ、動作性IQを低下させ、ASD、LDの増悪にも関わり、出生体重がIQやLD、多動性・衝動性の発症に影響が見られた。多胎は単胎より予後がよかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学齢期の極・超低出生体重児にASD、LD、ADHDなどの発達障害様の症状が高率で認められた。発達障害様症状の発症には脳室内出血、慢性肺疾患、などの周産期合併症が影響を与えていることが示された。今回の分析で多胎の児は単胎の児よりIQが高く、ASDのリスクが低く、多胎出産による低出生体重は、他の周産期因子に比べ、比較的风险が低い可能性が示された。新たに測定した実行機能や読み能力、イトラッカーによる視線行動の分析から、極・超低出生体重児の発達障害様症状の特異性が考察された。

研究成果の概要（英文）：For 236 ELBW children at school age, 9.5% of the subjects were classified as intellectual disability (ID); 9.1% as having borderline intelligence; 23.7% as LD; 15.7% as ASD; 21.2% as ADHD. IVH increased the risk for lower IQs, higher ASSQ scores, and lower nonverbal PRS scores. Grade 3 or 4 IVH was also associated with inattention. Children suffering from CLD showed the lower IQ and PIQ. ROP was associated with lower PIQ. Among these perinatal complications, severe IVH might be the most important risk factor of ASD. Multiple birth showed higher IQ score and lower risk of ASD than singleton birth.

研究分野：比較発達心理学

キーワード：超低出生体重児 学齢期 発達障害様症状 発症メカニズム 周産期合併症 共有環境 エピジェネティクス 後生的制御

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

出生体重 1000g 未満の超低出生体重 (ELBW) 児では、学齢期に学習障害や、自閉症スペクトラム障害、注意欠如多動性障害 (特に不注意の問題) といった軽度発達障害の症状が多く報告されている (Crump, Sundquist, & Sundquist, 2021; Johnson, Hollis, Hennessy, Kochhar, Wolke, & Marlow, 2010; Hack, Taylor, Schluchter, Andreias, Drotar, & Klein, 2009; 金澤・安田・北村・糸魚川・南・鎌田・北島・藤村, 2007)。しかし、早期産児や低出生体重児に見られる発達障害様の症状は、一般集団の発達障害とは異なる可能性が指摘されている。Johnson & Marlow (2011)によれば、一般に ASD の背景には遺伝的な要因が強く働いていると考えられているが、早期産児では臨床像が異なり、一般とは違う病因論的メカニズムが働いていることを示す周産期合併症 (小さな頭囲、白質減少、脳室拡大、気管支異形成) が認められると指摘する。ADHD に関しても同様のことが言えるという。彼らは、そうした不注意、不安、社会的困難を伴う症状や障害を早期産行動表現型 (preterm behavioral phenotype) と表現している。

ASD の病因論に関しては、一卵性双生児と二卵性双生児を比較した研究 (Rutter et al., 1977; Bailey et al., 1995) から、二卵性双生児の ASD の一致率が 10%であるのに対して一卵性では 92%にのぼり、ASD は発達障害の中でも遺伝的要因が強く働いていると考えられてきた。ところが、ELBW 児に関する我々の分析では、一卵性双胎のきょうだい間の相関と共に二卵性双胎間の相関も高く、単純相加モデルで分析したところ、ASD に関して、遺伝率 (28%) よりも共有環境の影響 (56%) が強く認められた。ADHD に関しては、遺伝率 (多動性-衝動性=45%; 不注意=40%) も高かったが共有環境の影響 (多動性-衝動性=37%; 不注意=49%) も高かった。周産期合併症との関係を調べたところ、脳室内出血や慢性肺疾患がそれぞれ ASD のリスクを高める可能性が認められた。また、生殖補助医療により出生した児に学習障害のリスクが高く、更に生殖補助医療により双胎や多胎での出生が約 4 倍に増加するが、双胎や多胎で出生した児の方が ASD のリスクが高まる可能性も示唆された (Kanazawa et al., 2013)。これらの結果はいずれも、ELBW 児に発達障害の症状が現れるメカニズムが正常産児とは異なる可能性を示唆する。本研究では、サンプルサイズを増やして、ELBW 児における発達障害の症状と周産期合併症との関係、一卵性双生児と二卵性双生児の比較による遺伝と共有環境による影響の分析を行い、ELBW 児における発達障害の症状の発症メカニズムとしての後生的な調節 (epigenetic regulation) の可能性を明らかにすることを目的とする。

## 2. 研究の目的

### (1) ELBW 児における発達障害の特異性を明らかにする

学齢期の ELBW 児に関するこれまでのスクリーニングの結果から、ASD の症状を示す児が 1 割強認められたが、アイトラッカーによる分析から自閉度が強まるほど相手の目を見ないで口を見る傾向が強まること、幼児期の行動観察から共同注意や指さしが少ないなど、ASD 特有の症状が認められた。一方で、正常産の ASD 児との比較から初期症状に関して、「視線が合わなかった」「他の子どもに興味がなかった」「地名や駅名など特定のテーマに関する知識獲得に没頭する」というエピソードの報告が少ないという特徴も認められた。診断が確定している学齢期のサンプルを増やし、SCQ など最新の尺度を用いて、生ま

れてから現在までの症状の変遷を調べると共に、検査場面の行動観察やアイトラッカーによる視線行動の分析から定量的な評価を行う。LDについてもアイトラッカーを併用した読みの検査を行い障害に関連した視線行動の特徴を明らかにする。ADHD に関してモグラーズを用いた多動性や不注意の定量的評価を行うことで、ELBW 児の発達障害の特異性を明らかにする。

#### (2) 双生児法による発達障害の遺伝率と共有環境による影響の分析

学齢期検診を実施し、過去のデータを含めて、受診者に含まれる一卵性と二卵性のきょうだい間の検査結果や発達障害の症状の一致率を調べ、発症に関わる遺伝と共有環境の影響を明らかにする。

#### (3) ELBW 児における発達障害の症状と周産期合併症や生殖補助医療の影響を明らかにする

新たに実施する学齢期検診の結果と過去の検診の結果を合わせて、発達障害の症状の出現に脳室内出血や慢性肺疾患、未熟児網膜症などの周産期合併症や生殖補助医療の有無や種類がどのような影響を与えているか調べ、発症のメカニズムを明らかにする。

### 3. 研究の方法

学齢期に達した出生体重 1000 g 未満の超低出生体重児のべ 200 名について、児への心理検査 (K-ABC) 行動観察、質問紙調査 (自己評価) アイトラッカーを用いた共同注意や読みの検査、モグラーズ (現有) による多動性や不注意の測定、保護者への質問紙調査 (SCQ) 担任教師へ質問紙調査 (LDI-R) 等を実施して、ASD, LD, ADHD など発達障害様の症状の有無や程度を評価する。得られた結果について、出生体重、在胎期間、アプガー得点の他、脳室内出血や慢性肺疾患、未熟児網膜症など主要な合併症の有無や生殖補助医療による影響について調べる。双生児については、過去のサンプルと合わせて分析し、遺伝と共有環境による影響を明らかにする。

### 4. 研究成果

#### (1) ELBW 児における発達障害様症状の特異性

超低出生体重 (ELBW) 児の学齢期における発達障害様の特性を調べるために、BRIEF-2 による実行機能の評価や、Navon 図形による ASD の「弱い中枢性統合」の検証、連続遂行検査「モグラーズ」による持続的注意能力の測定を行った持続遂行課題のモグラーズを使用した。

まず、実行機能について BRIEF-2 を用いて調べ、発達障害様症状との関係を調べた。その結果、ASSQ の得点が高く ASD の傾向が強いほど BRIEF-2 の「自己モニター」「開始」「ワーキングメモリー」「組織化」に関して実行機能に制約があることが示された。ADHD-RS の多動性-衝動性の得点が高いほど BRIEF-2 の「抑制」「自己モニター」「組織化」の実行機能に制約があり、不注意の得点が高いほど BRIEF-2 の「開始」「ワーキングメモリー」「計画/調整」「課題モニター」「組織化」の実行機能に制約が強くなることが示された。

次に、ASD の特徴とされる「弱い中枢性統合」の特徴を調べるためにネイヴオン図形の問題と回答時の視線行動のアイトラッカーを用いた分析を行ったところ、ASD の症状が見られた児の一部に「弱い中枢性統合」の特徴が見られたが、サンプルサイズが小さく詳細な分析には至らなかった。

さらに ATLAN を用いた読み能力の検査を行い、単音や単語の速読や短文の音読場面の視線の動きについてもアイトラッカーを用いて調べたが、サンプルサイズが少なく詳細な

分析には至らなかった。

ADHD の持続的注意を定量的に評価する指標として連続遂行検査「モグラーズ」を実施した。ASSQ の得点が高いほど「お手つきエラー」が多く、「成績のバラツキ」が大きいことが示され、IQ が低いほど「見逃しエラー」が多く、正答率が低いことが示された。しかし ADHD の「多動性-衝動性」や「不注意」の評価点との有意な関連は認められなかった。

## ( 2 ) ELBW 児における発達障害様症状の発症メカニズム

過去のデータを含め超低出生体重児 530 名( 極低出生体重児 64 名含む )( 平均出生体重 =  $810 \pm 196$  g ; 平均在胎期間 =  $26.7 \pm 2.3$  週 ; 平均年齢 =  $8.3 \pm 0.8$  歳 ) について発達障害様症状の種類や程度を調べた結果、発達障害のスクリーニングを導入して以降の 236 名について発達障害様症状の出現率は、ASD が 37 名 ( 15.7% )、ADHD が 50 名 ( 21.2% )、LD が 56 名 ( 23.7% )、知的障害は 25 名 ( 10.6% )、境界知能は 20 名 ( 8.5% ) であった。定型発達は 98 名 ( 41.5% ) であった。発達障害様症状の発症メカニズムを探るべく、周産期因子( 出生体重、在胎週数、出生体重 SD、入院日数、アプガー1 分、アプガー5 分、多胎 ) や合併症( 脳室内出血( IVH )、子宮内発育遅延( IUGR )、慢性肺疾患( CLD )、未熟児網膜症( ROP )、脳室周囲白質軟化症( PVL )、等 ) の関係について分析を行った。相関を調べると、出生体重、在胎期間、出生体重 SD、アプガー5 分の値が高いほど IQ が高かった。周産期合併症の有無により発達障害様症状のスクリーニングの値を比較すると、重症の IVH ( グレード 3,4 ) と IUGR、CLD、ROP がそれぞれ IQ を低下させる要因となることが分かった。また、重症の IVH は、自閉スペクトラム症( ASD )、注意欠如多動症 ( ADH )、限局性学習症 ( LD ) 様症状の増悪に関わることが示された。多胎は ASD のリスク因子とされているが、今回の分析では、単胎児より多胎児の方が IQ は有意に高く、知的障害の出現率は単胎の 21.5% に対して多胎は 1.8% と有意に少なかった。定型発達の割合は単胎の 38.0% に対して多胎は 52.7% と有意に近い高い値を示した。ASD、LD、ADHD の出現率については単胎と多胎に差は見られなかったが、多胎の ASSQ の平均評価点 ( ASD のリスク ) が有意に低かった。以上の結果から、多胎による低出生体重は他の周産期合併症に比べ発達障害様症状の発症リスクが低い可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12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 2件）

1. 著者名 Kato-Shimizu M, Onishi K, Kanazawa T, Hinobayashi T	4. 巻 17
2. 論文標題 Short-term direct reciprocity of prosocial behaviors in Japanese preschool children.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0264693.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0264693	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 永井祐也・金澤忠博	4. 巻 34
2. 論文標題 母親の育児ストレス軽減に果たす自閉スペクトラム症児の共同注意の役割	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 発達心理学研究	6. 最初と最後の頁 11-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11201/jjdp.34.11	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 永井祐也・金澤忠博	4. 巻 22
2. 論文標題 個別発達支援における自閉スペクトラム症児の母親の育児ストレス軽減効果	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 岐阜聖徳学園大学教育実践科学研究センター紀要	6. 最初と最後の頁 215-222
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 Nagai, Y., Hinobayashi, T., & Kanazawa, T.	4. 巻 10(2)
2. 論文標題 Effects of PECS on Early Social Communication Behaviors in Children with Autism Spectrum Disorders.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Special Education Research.	6. 最初と最後の頁 69-81
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 金澤忠博・鈴木武生・松田直樹	4. 巻 1
2. 論文標題 箕面二ホンザル集団における経口避妊薬によるパースコントロールが出生率に及ぼす効果（続報）	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 令和2年度 天然記念物食害対策費国庫補助事業 天然記念物「箕面山サル生息地」の二ホンザル集団保護管理調査報告書	6. 最初と最後の頁 21-25
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 金澤忠博・鈴木武生・松田直樹	4. 巻 1
2. 論文標題 箕面二ホンザル集団における経口避妊薬によるパースコントロールが出生行動に及ぼす影響	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 令和3年度 天然記念物食害対策費国庫補助事業 天然記念物「箕面山サル生息地」の二ホンザル集団保護管理調査報告書	6. 最初と最後の頁 印刷中
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 Isaki Motohiro, Kanazawa Tadahiro, Hinobayashi Toshihiko	4. 巻 33
2. 論文標題 Eye Movements and Attention of Very Low Birthweight Children during Single Word Reading	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Developmental and Physical Disabilities	6. 最初と最後の頁 429-448
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10882-020-09756-8	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 金澤忠博・鈴木武生、松田直樹	4. 巻 1
2. 論文標題 箕面二ホンザル集団における経口避妊薬によるパースコントロールが出生率に及ぼす効果	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 令和元年度 天然記念物食害対策費国庫補助事業 天然記念物「箕面山サル生息地」の二ホンザル集団保護管理調査報告書	6. 最初と最後の頁 21-25
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 井崎基博・金澤忠博・北島博之	4. 巻 17
2. 論文標題 学齡期の超低出生体重児における認知機能の特徴とビタミンE投与の効果	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 熊本保健大学研究誌	6. 最初と最後の頁 71-82
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 金澤忠博	4. 巻 4
2. 論文標題 乳幼児期における社会的コミュニケーションの学び	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 中澤渉・野村晴夫 (編) 『シリーズ人間科学4: 学ぶ・教える』	6. 最初と最後の頁 3-31
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 金澤忠博・鈴木武生・松田直樹	4. 巻 1
2. 論文標題 箕面ニホンザル集団におけるパースコントロールの効果の検証 (続報)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 平成30年度 天然記念物食害対策費国庫補助事業 天然記念物「箕面山サル生息地」のニホンザル集団保護管理調査報告書	6. 最初と最後の頁 21-25
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 Tamai, K., Nishihara, M., Hirata, K., Shiraishi, J., Hirano, S., Fujimura, M., Yano, S., Kanazawa, T., & Kitajima, H.	4. 巻 128
2. 論文標題 Physical fitness of non-disabled school-aged children born with extremely low birth weights. Early Human Development.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Early Human Development	6. 最初と最後の頁 6-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.earlhumdev.2018.10.008	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15件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金澤忠博・井崎基博・平野慎也
2. 発表標題 極・超低出生体重児の発達障害様症状とエピジェネティクス
3. 学会等名 第51回ハイリスク児フォローアップ研究会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 田中祐子・上野将敬・金澤忠博
2. 発表標題 PECS 訓練中の褒め言葉と ASD 児の他者への注視行動
3. 学会等名 日本発達心理学会 第 30 回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金澤忠博・井崎基博・平野慎也
2. 発表標題 極・超低出生体重児の発達障害様症状とエピジェネティクス
3. 学会等名 第51回ハイリスク児フォローアップ研究会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 永井祐也, 金澤忠博
2. 発表標題 自閉スペクトラム症児の共同注意行動と母子の心理的適応
3. 学会等名 日本心理学会第87回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永井祐也, 金澤忠博
2. 発表標題 母子相互交渉における注意共有と自閉スペクトラム症児の不応行動
3. 学会等名 日本特殊教育学会第61回大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永井祐也・金澤忠博
2. 発表標題 自閉スペクトラム症幼児の共同注意の発達が母親の育児ストレスに及ぼす役割
3. 学会等名 第69回小児保健協会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金澤忠博
2. 発表標題 自閉症の比較発達心理学 シンポジウム「今、改めて、発達を考える」において話題提供
3. 学会等名 日本発達心理学会第33回大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永井祐也・金澤忠博
2. 発表標題 自閉スペクトラム症児と母親の適応と相互交渉中の母親の注意共有方略
3. 学会等名 日本特殊教育学会第59回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井祐也・金澤忠博
2. 発表標題 自閉スペクトラム症幼児の共同注意の発達が母親の育児ストレスに及ぼす役割
3. 学会等名 第69回日本小児保険協会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上條淳夏・上野将敬・金澤忠博
2. 発表標題 遅延提示された自己映像に対する 2 歳児の随伴性探索
3. 学会等名 日本発達心理学会第31回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永井祐也・金澤忠博
2. 発表標題 自閉スペクトラム症児のこだわりを活かす支援の在り方 支援者の情報収集とその着眼点・思考
3. 学会等名 日本発達心理学会第31回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上條淳夏・田中祐子・金澤忠博
2. 発表標題 PECS が自閉スペクトラム 症児の共同注意の発達に 与える影響 - 母子絵本遊び場面の観察から -
3. 学会等名 日本発達心理学会第32回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中祐子・上野将敬・金澤忠博
2. 発表標題 母親の特性が母子相互作用に及ぼす影響について
3. 学会等名 日本発達心理学会第31回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上條淳夏・上野将敬・金澤忠博
2. 発表標題 遅延提示された自己映像に対する 2 歳児の随伴性探索
3. 学会等名 日本発達心理学会第31回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永井祐也・金澤忠博
2. 発表標題 自閉スペクトラム症児のこだわりを活かす支援の在り方 支援者の情報収取とその着眼点・思考
3. 学会等名 日本発達心理学会第31回大会
4. 発表年 2020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 分担者	鹿子木 康弘  (Kanakogi Yasuhiro)  (30742217)	大阪大学・人間科学研究科・准教授   (14401)	

#### 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
---------	---------