

審査の結果の要旨

氏名 島田 隆史

本研究は、近年その増加が問題となっている神経発達症やその傾向を持つ児童と、我が国で進行している出産の高齢化やそれに伴う生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology : ART）の増加に注目し、それらの関連について検討している。親の年齢と児童の神経発達症との関連についてはチャートレビュー研究を行い、自閉スペクトラム症（Autism Spectrum disorder : ASD）に加えて、これまでほとんど検討されてこなかった注意欠如多動症（Attention Deficit Hyperactivity Disorder : ADHD）とトゥレット症候群（Tourette syndrome : TS）についての調査も行っている。また、ASD 群においては診断の下位カテゴリと精神遅滞合併の有無で層別化したサブグループ解析を行っている。更に、疾患群における ART 出生の割合を探索的に検討している。一方、ART と児童の神経発達症特性との関連については、多施設共同の後方視的コホート研究を行い、両親の神経発達症特性を含む共変量を調整し、傾向スコアマッチングを用いて ART が児の神経発達症特性に与える単独の効果を推定している。更に、ART の方法別に児の神経発達症特性を検討し、下記の結果を得ている。

1. チャートレビュー研究

東京大学大学院医学研究科・医学部倫理委員会で審議され承認を得たうえで行われた（承認番号：2124-(5)）。2006 年～2009 年に、東京大学病院こころの発達診療部の外来を初診した日本人 ASD、ADHD、TS 患者を対象とし、ASD 群 552 名、ADHD 群 87 名、TS 群 123 名の計 762 名に対して解析を行った。一般人口に比べて ASD 群と ADHD 群で出生時の年齢は両親共に有意に高かった。しかし、TS 群では有意な差は認められなかった。3 疾患の比較では、ASD 群と ADHD 群では両親の平均年齢が共に TS 群より有意に高かった。ASD 群と ADHD 群の間には有意な差は認められなかった。

ASD 群を診断の下位カテゴリで層別化したサブグループ解析では、より重症型である自閉性障害群で、アスペルガー障害+特定不能の広汎性発達障害群に比べて、出生時の両親の年齢が有意に高かった。また、精神遅滞の有無で層別化したサブグループ解

析では、出生時の両親の年齢に有意な差を認めなかった。

ART の情報は ASD 群 467 名、ADHD 群 64 名、TS 群 83 名から得られた。ART での出生は、ASD 群で 21 名（4.5%）に認め、東京都の一般人口における ART 出生率（2.5%）より 1.8 倍高い結果であった。一方、ADHD 群と TS 群では ART での出生は認めなかった。ART 出生の ASD 群では、ASD 群全体に比べて出生時の両親の年齢が高く、双胎出生の割合が ASD 群全体（3%）に比べて著しく高い値（45%）であった。

2. 後方視的コホート研究

東京大学ライフサイエンス委員会の倫理審査専門委員会（承認番号：09-9）、昭和大学医学部医の倫理委員会（承認番号：982）、加藤レディスクリニック倫理委員会（承認番号：KLC08032011）の承認を得て行った。東京都内の生殖医療専門クリニック 2 施設から ART にて出生した児、大学病院産科 2 施設から自然妊娠にて出生した児のリクルートを行った。重篤な身体疾患を有していない、調査時の年齢が 4-6 歳の単胎出生の日本人を対象とした。ART の情報は、当該医療機関のデータベースから入手した。アウトカムとしては、親が記入する Child Behavior Checklist/4-18（CBCL）と Social Responsiveness Scale（SRS）の得点を用いた。両親の学歴、世帯年収、Adult ADHD Self-Report Scale と Autism-Spectrum Quotient Japanese Version を用いて測定した両親の神経発達症特性等が、質問紙により調べられた。統計解析では、傾向スコアマッチングを行うことで両親の持つ共変量（妊娠時の両親の年齢、妊娠年、母の出産経験、両親の学歴）の影響を統制した。更に、これまで検討されている児の性別、調査時年齢、出生時の両親の年齢、世帯年収、分娩方法、妊娠中の母親の喫煙・飲酒に加えて、世界で初めて両親の神経発達障害特性を重回帰モデルにて調整した。また、ART の方法別（体外受精、顕微授精、新鮮胚移植、凍結胚移植）の解析を行い、各方法と児の神経発達症特性との関連について検討した。

ART 群 497 名、自然妊娠群 247 名を対象に解析を行った。参加同意率は、ART 群で 26%、自然妊娠群で 25%であった。共変量で調整後、CBCL で測定した神経発達症特性が ART 群において有意に低かった。

ART の方法別の解析では、体外受精群と顕微授精群の間に CBCL、SRS 得点に有意差はみられなかった。一方、新鮮胚移植群に比べて凍結胚移植群で CBCL 得点が有意に高かったが、凍結胚移植群と自然妊娠群の比較では CBCL、SRS 得点に有意な差は認められなかった。

以上、本論文は、疫学的手法を用いて、**ASD** だけでなく **ADHD** においても出生時の両親の高齢と関連する可能性を示唆した。また、4・6 歳の単胎出生の日本人において、親評価の **CBCL** と **SRS** で測定した神経発達障害特性に、**ART** はネガティブな影響を与えない可能性を示唆した。本研究は、近年増加の一途をたどっている高齢出産や **ART** が、児童の神経発達症およびその傾向に及ぼす影響の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。