

日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 事後評価報告書

公開

I. 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 生殖補助医療における出生児の長期予後と新規医療技術の影響に関する研究
(英語) Study on long prognosis survey for babies born by assisted reproductive technology and influence of new technology

研究開発実施期間: 平成/令和4年5月30日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 岩佐 武
(英語) Takeshi Iwasa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人徳島大学・大学院医歯薬学研究部産科婦人科学分野・教授
(英語) Tokushima University・Graduate School of Biomedical Sciences
Department of Obstetrics and Gynecology・Professor

II. 研究開発の概要

1) 研究の目的

本邦の2022年の生殖補助医療(ART)実施数は約55万件、出生児数は約7.5万人と全出生児の約10%に達し、ARTは不妊治療の中心的手段になるとともに、社会的には少子化対策の一環としてその重要性が増している。ART技術は体外培養や割球採取など胚そのものに侵襲を与える技術であり、それらの過程が出生後の児の発育、発達、健康などに影響を及ぼすことが懸念されるが、世界的にみても長期的な出生児の経過観察検討成績は少ない。

そこで、ART出生児の異常の有無やART技術の安全性を検証するため、前研究(AMED成育疾患克服等総合研究事業2019-2021「生殖補助医療の出生児の長期予後と技術の安全性に関する研究」)の成果を継承し、①一般ARTのコホートの継続調査と分析、②着床前診断によるART出生児(Preimplantation Genetic Test-Aneuploidy: PGT-A)コホートの予後調査、③PGT-Aにおける非侵襲的検査の有用性の検討の3事業に目標を定め、ART出生児の予後調査を行い、ARTの安全性を検証することを目的とした。

本研究はART出生児の長期予後調査を行う本邦唯一の独創的研究であり、また国際的にも貴重なコホート研究であり、成果は患者夫婦や家族に適切なART技術の情報を提供し、ARTを中心とする生殖医療に関する母子保健行政に大きく寄与すると考えられた。

2) 研究の方法

①一般ARTの2008年 胚移植主コホートおよび2011年 胚移植副コホートの継続調査と分析:

2008年に胚移植を実施し通常ARTで出生した主コホートでは12歳児から15歳児、2011年に胚移植し出生した

副コホートでは 8 歳から 10 歳までの症例を蓄積し分析した。方法は、各年齢の発育、発達、健康を調査し、これまでの結果とまとめてデータ解析を行った。調査は従来と同様 ART 実施施設を介して調査票を用いて行う方法で、分析は、多様な小児の発育・発達の指標を使って分析した。

②PGT-A コホートの予後調査：

PGT-A により生まれた出生児の予後調査の新しいコホート研究を開始した。100 例の PGT-A コホートを作成し、PGT-A 出生児の発育・発達に及ぼす影響を、一般 ART と同様に出産時、6 か月児、1 歳児について検討した。

③PGT-A における非侵襲的検査の有用性の検討：

現在の PGT-A は受精胚から一部の割球を採取する検査であり胚へのダメージがまだ明らかになっていない。最近、胚培養液に含まれる受精胚由来の染色体を採取して検査を行う「非侵襲的検査法 (niPGT-A)」が注目されている。そこで、非侵襲的検査法の意義を検討する。具体的には、廃棄予定胚を用いて niPGT-A と通常の PGT-A の結果の一致率を調べた。

3) 結果

①一般 ART の 2008 年 胚移植主コホートおよび 2011 年 胚移植副コホートの継続調査と分析 (宇都宮、久慈、鈴木、漆原)

- 1) 生殖補助医療 (以下 ART) 由来出生児 3000 名からなるコホートについて、①主コホート 12 歳から 15 歳まで、および②副コホート 10 歳から 12 歳まで、のそれぞれについて身体発育・精神運動発達・疾病罹患、についての調査を行った。主コホート 12 歳児の調査票回収 (回収率 85%) であった。
- 2) 8 歳でのアンケートに回答した副コホート 10 歳児の保護者 (428 例) に対して、考案された調査票を印刷、調査参加医療施設 (JISART 施設) に送付し、JISART 施設に調査参加者への調査票・アンケートの発送・回収を依頼した。現在、調査表を匿名で回収・解析した。さらにこれに伴う調査機関・調査参加者からの質問・要望に対処した。
- 3) 身体発育についての調査結果の分析では、主コホート 12 歳児の身長・体重については、男児で対照群 (68 人) と ART 以外の不妊治療群 (46 人)、新鮮胚移植群 (121 人)、凍結胚移植群 (172 人) でそれぞれ、 $156.2 \pm 8.7\text{cm} \cdot 46.8 \pm 10.2\text{kg}$ 、 $153.0 \pm 7.7\text{cm} \cdot 42.4 \pm 6.4\text{kg}$ 、 $154.7 \pm 8.1\text{cm} \cdot 45.8 \pm 10.2\text{kg}$ 、 $155.0 \pm 8.6\text{cm} \cdot 45.1 \pm 9.1\text{kg}$ となり、自然妊娠群を対照とした場合、体重で ART 以外の不妊治療群が有意に小さかったが、それ以外は、群間に有意差を認めなかった。女児では、対照群 (57 人) と ART 以外の不妊治療群 (50 人)、新鮮胚移植群 (140 人)、凍結胚移植群 (161 人) でそれぞれ、 $152.6 \pm 5.2\text{cm} \cdot 43.2 \pm 6.0\text{kg}$ 、 $153.0 \pm 5.4\text{cm} \cdot 43.1 \pm 6.3\text{kg}$ 、 $153.1 \pm 6.0\text{cm} \cdot 43.8 \pm 7.4\text{kg}$ 、 $153.6 \pm 5.5\text{cm} \cdot 44.9 \pm 7.0\text{kg}$ となり、自然妊娠群を対照とした場合、群間に有意差を認めなかった。
- 4) 精神運動発達についての調査結果の分析では、交絡因子による調整を行っていない解析であるが、自然妊娠群を対照とした場合有意差を認めなかった。すなわち、SRS-2 対人応答性尺度の質問紙で行った自閉症傾向についての検討で、また下位尺度に関しても有意差を認めなかった対照群 (125 人) と ART 以外の不妊治療群 (96 人)、新鮮胚移植群 (261 人)、凍結胚移植群 (333 人) で群間に有意差を認めなかった。また、SRS-2 対人応答性尺度の質問紙で行った自閉症傾向についての検討でも、同様に群間に有意差を認めなかった。
- 5) ART 出生児の各年齢における発育発達、健康調査を行い成長障害の有無や epigenetic 疾患 (肥満、高血圧、アレルギー、糖尿病、慢性腎臓病、心疾患、小児がんなど) の発症の検証のため、ART 出生児の疾病罹患に関する評価を行う指標を作成し解析したが、ART に特徴的な健康障害は認めなかった。
- 6) 思春期発来に関する解析を、男女別に行った。思春期発来では、凍結胚移植群男児において声変わりの出現が自然妊娠群より有意に早かったが、他の指標では群間に有意差を認めなかった。SDQ による発達評価においても、男女ともに自然妊娠群との間で大きな差は見られなかった。

- 7) 予定していたデータアーカイブ化の作業のうち、2021 年度に実施した各時点の質問票（PDF ファイル）、データ（エクセル形式）、変数表の整理に基づき、データマネジメント、データハンドリングの専門家に依頼し、調査データの確認とともに SAS データセットを作成したのちに、テキスト（CSV）形式、エクセル形式で保存し、連結可能であることを確認した。そして、妊娠方法の違いや児の単胎・多胎、児の性別、出生体重、分娩時の妊娠週数、身体測定時の月齢、それぞれの時点での体重、身長、母親の年齢や、妊娠中の体重増加量、両親の身長、体重、喫煙状況、飲酒状況、アレルギー・喘息の有無、学歴、Vanishing twin の各変数について、複数回の調査データを用いて確定し、さらに外れ値についても、改めてチェックした。さらに、親子で連結した医療レセプトデータを用いた分析を進めるために、データセット作成を行うとともに、男性不妊と児の発達に関する単純な集計を実施した。

②PGT-A コホートの予後調査（加藤、岩佐）

- 1) PGT-A を実施して出生した児に及ぼす胚生検の長期的影響について調べるため、PGT-A を実施後に生まれた出生児を対象としたコホート研究のデータベースを構築した。具体的には、日本産科婦人科学会主導 PGT-A 特別臨床研究（実施期間 2019 年 12 月～2022 年 8 月）で得られた成果の中からデータベースを作成、リスト化された患者夫婦 150 組の児の発達調査質問票の送付を行った、
- 2) 本研究では TE 生検を用いて生まれた児の精神運動発達の経過を明らかにすることを目的としたが、対照群 127 人、PGT-A 群 105 人の出生児の 1 歳時の体格（身長、体重、頭囲、胸囲）及び精神発達（運動、操作、理解言語、表出言語、概念、対子ども社会性、対成人社会性、しつけ、食事に関する能力）の比較を行ったが、現状では両群において有意な差は示されていない。

③PGT-A における非侵襲的検査の有用性の検討（岩佐）

- 1) PGT-A の胚への侵襲性を回避できる可能性のある非侵襲的 PGT-A（niPGT-A）の有用性の検討するため、廃棄予定胚を用いて niPGT-A と通常の PGT-A の結果の一致率を調べ、およそ 70%程度であった。また、一致率の低い施設は 50%前後、高い施設は 80%前後と、施設で一致率に差があることが確認された。

Ⅲ. 顕著な成果

（1）ART による出生児の発育状況について

通常の体外受精胚移植を実施して出生した ART 児（15 歳児まで約 3000 例、10 歳まで約 1500 例）症例を蓄積し、2008 年に胚移植を実施した通常 ART で出生した 12 歳児から 15 歳児、2011 年に胚移植し出生した 8 歳から 10 歳までの症例を分析した結果、身長・体重については自然出生児と差はないと考えられた。また、男女とも思春期初来に差はなかった。

（2）ART による出生児の精神発達状況について

上記と同様の症例群において、精神発達について主として自閉症傾向等について各種精神発達スケールを用いて解析した結果、自然妊娠群と比較、また男女間の比較において、有意差を認めなかった。

（3）PGT-A による出生児の発育・発達について

PGT-A により生まれた児の発育および精神発達について 1 歳児までを調べた結果、非 PGT-A 群と PGT-A 群の出生児の 1 歳時の体格（身長、体重、頭囲、胸囲）及び精神発達（運動、操作、理解言語、表出言語、概念、対子ども社会性、対成人社会性、しつけ、食事に関する能力）の比較を行ったが、現状では両群において有意な差はなかった。

（4）PGT-A における非侵襲的検査の有用性の検討

PGT-A の胚への侵襲性を回避できる可能性のある非侵襲的 PGT-A（niPGT-A）の有用性を検討したが、niPGT-A と通常の PGT-A の結果の一致率はおよそ 70%程度であり、また施設間で一致率に差があることが確認され、現在の段階では手法の限界が確認された。

1. Purpose of the study

ART has become a central means of infertility treatment, and its importance in society is increasing as part of measures to combat the declining birthrate. ART techniques involve invasive procedures such as in vitro culture and blastomere collection, and there are concerns that these processes may affect the growth, development, and health of postnatal children. However, there are few long-term follow-up observation studies of newborns worldwide. Therefore, in order to verify the presence or absence of abnormalities in ART-born children and the safety of ART technology, we inherited the results of the previous study (AMED Comprehensive Research Project to Overcome Developmental Disorders 2019-2021 "Research on the Long-term Prognosis of Children Born from Assisted Reproductive Technology and the Safety of Technology") and set three goals: 1) continued survey and analysis of general ART cohorts, 2) prognosis survey of ART-born children (Preimplantation Genetic Test-Aneuploidy: PGT-A) cohorts using preimplantation diagnosis, and 3) examination of the usefulness of non-invasive tests in PGT-A. The purpose of this study was to conduct a prognosis survey of ART-born children and verify the safety of ART.

2.Results

(1) Developmental status of children born through ART

We accumulated data on children born through ART (approximately 3,000 cases up to age 15, and approximately 1,500 cases up to age 10) who underwent regular IVF-Embryo transfer, and analyzed cases of 12 to 15 year olds born through regular ART in 2008 and 8 to 10 year olds born through embryo transfer in 2011. As a result, it was found that there was no difference in height or weight compared to children born naturally. There was no difference in the onset of puberty between boys and girls.

(2) Mental development status of children born through ART

In the same case group as above, mental development was analyzed using various mental development scales, mainly for autistic tendencies, and no significant differences were found when comparing with the naturally conceived group, or between boys and girls.

(3) Growth and development of PGT-A infants

We investigated the growth and mental development of infants born through PGT-A up to the age of 1 year. We compared the physical characteristics (height, weight, head circumference, chest circumference) and mental development (motor, operational, comprehension, expressive language, concepts, sociality with children, sociality with adults, discipline, and feeding abilities) of infants born through PGT-A at 1 year of age between the non-PGT-A and PGT-A groups, but found no significant differences between the two groups at present.

(4) Examination of the usefulness of non-invasive testing in PGT-A

We examined the usefulness of non-invasive PGT-A (niPGT-A), which may avoid the invasiveness of PGT-A on the embryo, but the concordance rate between the results of niPGT-A and regular PGT-A was approximately 70%, and we confirmed that there were differences in concordance rates between facilities, confirming the limitations of the method at this stage.

3.Comments

This study is the only original study in Japan to conduct a long-term prognosis survey of ART-born children, and is also a valuable cohort study internationally. It is believed that the results will provide patient couples and families with information on appropriate ART technology and greatly contribute to maternal and child health administration regarding reproductive medicine, centered on ART.