



個別化介入に向けた小児発達遅延のオミックス背景の検討

Chen Geng 東北大学大学院医学系研究科分子疫学分野

当該分野の状況

- 発達遅延は認知、発話、言語の遅れとして現れ、自閉症スペクトラム障害、注意欠陥・多動性障害は生活にも支障をきたす例である。就学前の発達遅延は、学齢期の学習と活動にも不自由が生じ、さらには成人初期まで困難が続く可能性もある[Gosling CJ et al. 2023; Harstad E et al. 2023] ため、幼少期からのサポートが重要である。
- 発達障害に関連する遺伝子が報告されており[Weiss LA et al. 2009, Demontis D et al. 2021]、遺伝情報を用いて発達遅延のリスクを予測できる可能性がある。
- メタボロームワイド関連解析 (metabolome-wide association study, MWAS) で血液中代謝物が自閉症スペクトラム障害と関連していることもわかったが[Chung MK et al. 2021]、自閉以外の発達方面に関する先行研究はほとんどない。

当該分野の課題

- 発達特性の発展順序はパターンに従うという説がある。そのパターンが動物実験[Gibson EM et al. 2014, Li YD et al. 2022]で証明されていたが、ヒトで縦断的に発達のパターンを捉えたフェノタイプを同定するまでには至っていない
- 発達遅延の診断・治療に役立つバイオマーカーが未だ発見されていない
- 胎児期～生後早期に発達遅延のリスクを予測できれば、生まれた後できるだけ早く介入を開始できる可能性がある。しかし、発達遅延について出生前の要因も含めた網羅的な情報を基にリスク予測モデルは1報もない

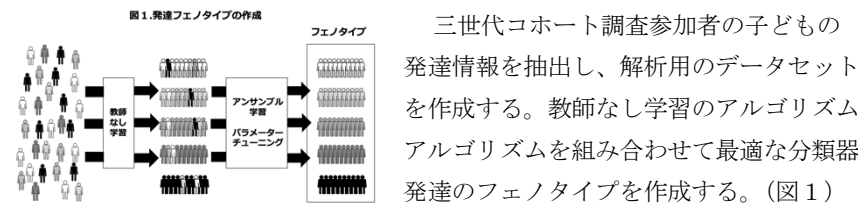
研究目的

発達遅延の早期診断や介入に向けて、オミックス情報を用いて発達遅延のフェノタイプ別のリスクを予測し、新たなバイオマーカーを探索する。

研究方法・研究内容

申請者の所属する東北大学の東北メディカル・メガバンク計画では、妊婦とその児及び家族を含む7万人規模の三世代コホート調査を構築しており、遺伝情報や血液などの生体試料だけでなく、小児の発達に関する情報を出生から定期的に収集している(表1)。本研究では三世代コホート調査のデータを活用し、以下の三つのステップでオミックス関連解析を実施する。

ステップ1: 発達遅延の症状・特性別フェノタイプの作成

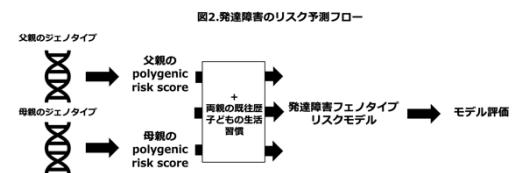


調査票	評価尺度	収集時点 (単位: ヶ月)
Ages and Stages Questionnaires, 3rd edition	小児の神経発達: コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人・社会	6, 12, 24, 42, 48
東京自閉行動尺度	自閉尺度	24, 36
Child Behavior Checklist	問題行動: 内向(不安/抑うつ、引きこもり/抑うつ、身体愁訴)、外向(規則違反的行動、攻撃的行動)	24, 36, 48, 60
The Strengths and Difficulty Questionnaire	困難さ: 情緒の問題、行為の問題、多動/不注意、仲間関係の問題 強み: 向社会的な行動	48, 60

表1. 三世代コホート調査で収集された子供発達の情報及び時点

ステップ2: 両親の遺伝情報を用いた発達遅延フェノタイプの予測モデルの作成

先行研究で同定された発達障害に関連のある遺伝子座を用いて、父親や母親のジェノタイプに基き両方の polygenic risk score をそれぞれ算出する。両親の既往歴や子どもの生活習慣も含めて、ステップ1で作成された発達遅延フェノタイプに対する予測モデルを作成する。(図2)



ステップ3: 血液中代謝物を用いた発達遅延フェノタイプのバイオマーカーの探索

子どもの血液中代謝物レベルが Nuclear Magnetic Resonance 法で測定された。代謝物レベルを自然対数変換し、それぞれのフェノタイプでメタボロームワイド関連解析 (MWAS) を実施される。

予想されるインパクト、将来の見通し

