

# 高齢出産に伴う先天性心疾患リスクが運動で軽減

2015/4/6

1975年の平均出産年齢は25.7歳であったが、2011年には30.1歳となり、とうとう30の大台にのった。このように年々高齢化する出産年齢であるが、母親の出産時の年齢はダウン症候群に限らず様々な先天性疾患と関連する。先天性心疾患も例外ではない。図1は、アメリカとスウェーデンの5歳ごとの出産年齢と先天性心疾患の出産割合を示したものだが、それぞれ35歳以上、40歳以上で**先天性心疾患**を持つ子供の出産率が増えている様子が分かる。

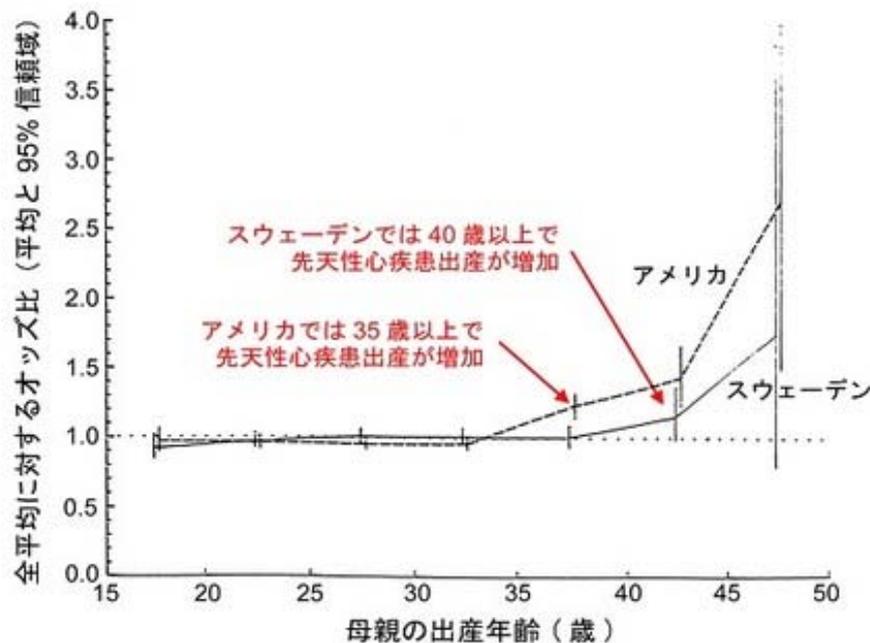


図1 母親の出産年齢と先天性心疾患の割合 (Pradat P et al. *Pediatr. Cardiol.* 2003;24:195-221)

なぜ、出産年齢が高くなると先天性心疾患出産割合が増えるのかについては様々な説が唱えられているが、まだ良く分かっていないのが実情のようだ。今回Nature誌に高齢出産に伴う先天性心疾患に関する興味深い論文が発表されたので紹介したい。

## 論文

母親の年齢に伴う先天性心疾患リスクは修飾できる

The maternal-age-associated risk of congenital heart disease is modifiable

Schulkey CE et al.

Nature 2015;520:230-233

### ●子宮年齢or母体年齢

高齢出産に伴う先天性心疾患リスクの増加には、子宮年齢が関係するという説も提唱されている。そこで、本論文ではまず高齢のマウスの子宮を若年マウス、若年マウスの子宮を高齢マウスに移植し、高齢子宮を持った若年母体マウス、若年子宮を持った高齢母体マウスを作製し、先天性心疾患の発症頻度を比較している。

Nkx2.5と呼ばれる心臓特異的転写因子の遺伝子異常がヒトの先天性心疾患と関連することが知られており、Nkx2.5ヘテロノックアウトマウスでは若年マウスから約10%の頻度で心室中隔欠損症（VSD）が発生する。子宮移植実験で見ると、図2中にあるように若い子宮を持つ高齢の母親はVSDの出産頻度が高く（約20%）、高齢の子宮をもつ若い母親はVSDの出産頻度が低い（約10%）。VSDの発症頻度には母体年齢が関係すると仮定した場合の予測値（図2左）と子宮年齢が関係すると仮定した場合の予測値（図2右）を比べると、実験結果は母体年齢が関係するとした予測値と良く近似する。

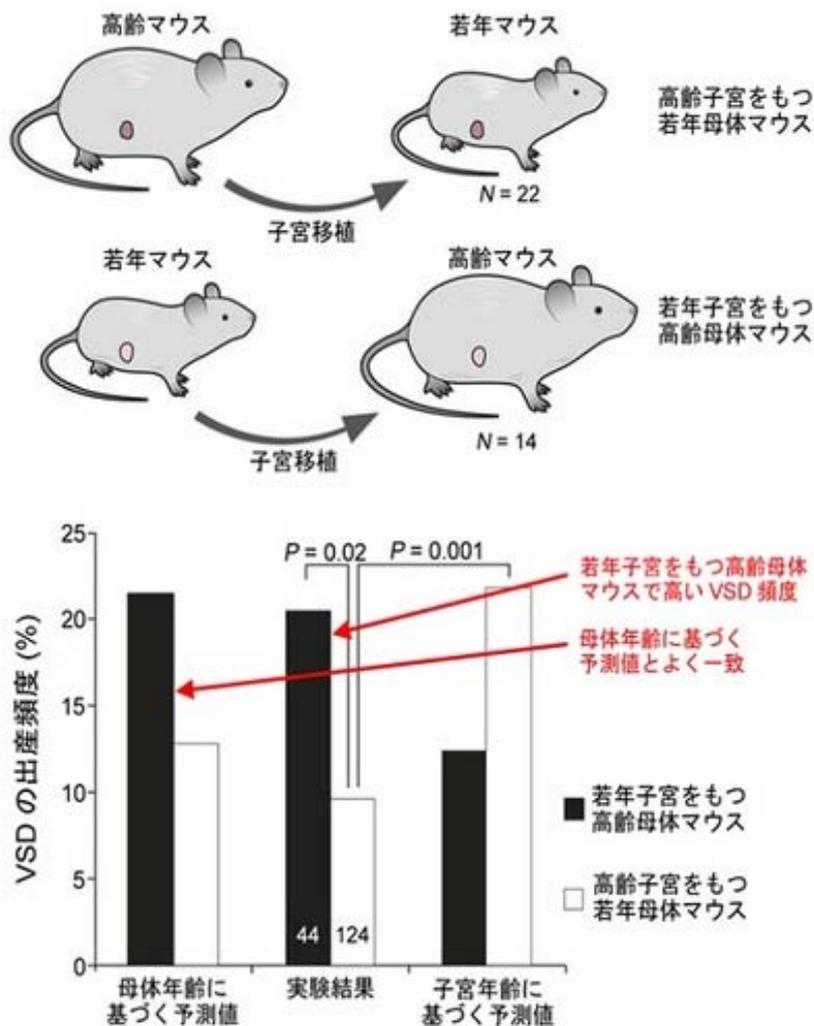


図2 子宮の移植実験

A.子宮移植マウスモデル作製

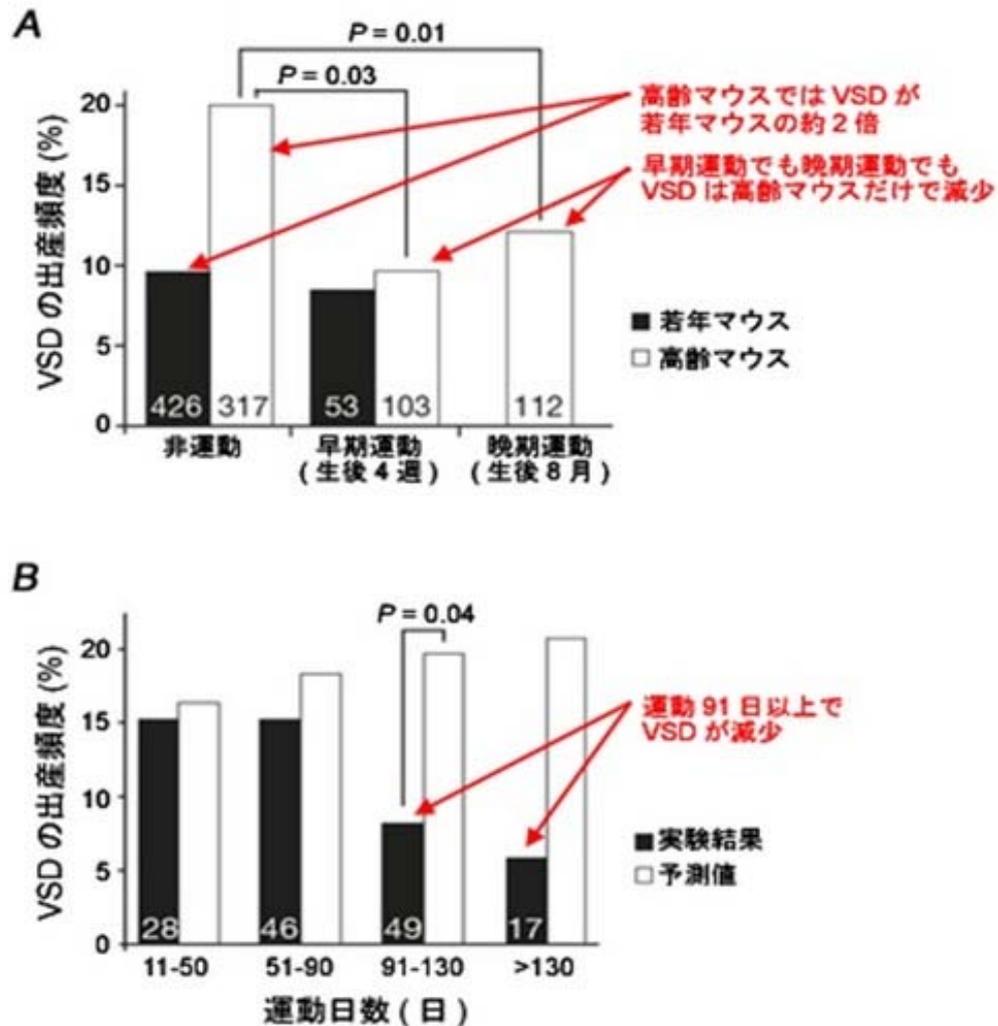
B.子宮移植マウスモデルでのVSD発症頻度、およびVSD出産が母体年齢あるいは子宮年齢に基づく場合の予測値

### ●運動が高齢出産に伴うリスクを軽減

次に、遺伝的背景が高齢出産に伴う先天性心疾患のリスクに関係するか検討するために、異なる系統のマウスで同様の実験を行っている。ここでは結果は示さないが、VSD発症頻度には遺伝的背景が関係し、特に代謝特性の違うマウスで大きな違いがみられることが分かった。糖尿病、肥満が先天性心疾患出産のリスクとなることは既に知られている (Circulation 2007;115:2995-3014)。そこで、高脂肪食 (高血糖と肥満が惹起される) と通常食で飼育した母親からのVSDの出産頻度を比べたが、意外にも両者に有意な差は認めなかった。

次に、運動の影響を調べている。生後4週から飼育ケージに回転かごを入れて運

動の影響を調べると、図3Aにあるように高齢マウスだけでVSD発症頻度が減少している。早期からの運動では臨床応用が難しいので生後8カ月で飼育ケージに回転かごを入れた場合でも検討しているが、同様の改善効果が観察されている。さらにどの程度の期間運動すると改善効果が得られるか検討したところ、91日（3カ月）以上の運動でVSD頻度の有意な減少がみられている（図3B）。



**図3 運動とVSD発症頻度の関係**

A,若年マウス・高齢マウスでの運動とVSD発症頻度との関係。高齢マウスだけで運動によりVSD発症頻度が減少。

B,運動日数とVSD発症頻度の関係。91日以上の運動でVSD発症頻度が減少。

### ●考察

一定期間の運動によって高齢出産における先天性心疾患発症頻度が減少するという驚くべき結果だ。メカニズムに関してはほとんど触れられていない。メカニズムに踏み込まない研究がNature誌に載ることは極めて珍しく、それほどインパクトのある実験結果なのだろう。STAP細胞の例を見るまでもなく、Nature誌でも間違った実験結果が掲載されることはしばしば起こりうる。子宮年齢が重要との説を強く

唱えるグループもあるので、まずはマウスで追試を行うことが必要であろう。さらにヒトでも同様の結果がみられるか否かの検討を行うことが、臨床応用の課題となるだろう。