

期間番号：13802

研究種目：基盤（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591396

研究課題名（和文）

出生時の父親の年齢と自閉症関連疾患発症リスクとの関連
～その生物学的基盤の解明～

研究課題名（英文）

An association between advanced paternal age at birth and risk for
autism spectrum disorders and the underlying biological mechanisms

研究代表者

土屋 賢治 (TSUCHIYA Kenji)

浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任准教授

研究者番号：20362189

研究成果の概要（和文）：

背景と目的 自閉症スペクトラム障害（ASD）の危険因子として父親の高年齢が指摘されている。今年度の本研究では、父親の高年齢が児の認知発達にどのような影響を与えるかについて、本研究では、父親の年齢という非遺伝的要因の発症への寄与を、関連因子の評価を交えて、prospective および retrospective 二つの方向を交えた疫学的探索的研究を行った。

方法 ①Retrospective 研究：自閉症・アスペルガー障害または特定不能の広汎性発達障害（ASD）と診断され総IQが70以上の84名（5～27歳、女性14名）、精神科診断を持たない208名（5～34歳、女性104名）から、臨床情報を取得するとともに、母子手帳を通じて両親の生年月日を確認し、出生時の父親・母親の年齢とASD診断との統計学的関連をロジスティック回帰分析を用いて検討した。②Prospective 研究：浜松医科大学医学部附属病院産婦人科（静岡県浜松市東区）および加藤産婦人科（静岡県浜松市浜北区）の2病院を2007年11月19日より2009年7月1日までに妊婦検診を目的に受診し、研究への参加の同意が得られた全妊婦780名と、その妊婦より出生した児809名を対象とした。この児を最長3年3ヶ月追跡し、Mullen Scales of Early Learning を用いて、運動発達および認知発達（視覚受容、微細運動、受容言語、表出言語）を3～4ヶ月ごとに繰り返し測定した。また、父親の年齢と関連する生物学的要因として、生殖補助医療に関するデータを収集し、関連を解析した。

結果とまとめ ①出生時の父親の年齢が高いほど、児のASD診断のリスクが高いことが示された。母親の年齢には同様の関連は見られなかった。出生時の父親の年齢とASD診断のリスクとの関連の強さは、母親の年齢や出生順位、性別、自身の年齢を考慮に入れても変わらなかった。

②粗大運動、視覚受容、微細運動、表出言語の発達、発達指標の到達、ASD疑い診断に、出生時の父親の年齢は統計学的に有意な関連をしていなかった。しかし、生殖補助医療の有無（なし、IVF、ICSI）は、いずれの発達変数においても、なし—IVF—ICSIの順に発達が遅れる傾向が認められた。欠損値に対する配慮からStructural equation modelingによって解析を進めたが、サンプル数の限界のため、父親の年齢と生殖補助医療の交互作用については言及できなかった。

結論 父親の年齢とASD発症リスクの生物学的基盤としての生殖補助医療の関与を確定することはできなかった。しかし、その可能性が示唆されるデータが一部から得られた。

研究成果の概要（英文）：

Background and aim. Paternal age at birth has been suggested to be associated with

autism spectrum disorder (ASD). In this study, we aimed at replicating the association in a Japanese sample in a retrospective manner, and at investigating biological mechanisms underlying this association using a birth cohort. A potential candidate for this mechanism is a use of artificial reproductive technique.

Method 1. "Retrospective study": 84 individuals with high-functioning ASD and 208 typically developed control individuals were enrolled. A statistical association was sought between diagnosis of ASD and paternal age at birth, while controlling for gender, parity, and maternal age at birth.

Method 2. "Prospective study": 780 pregnant women and their babies were enrolled as a part of an ongoing birth cohort study who were born during the period of 19 November, 2007 and 1 July, 2009. The participating mother-and-child dyads were followed up until the end of 2010 to examine whether any aberrant developmental trajectories would be found; such outcome measures include scores of Mullen Scales of Early Learning, developmental milestones, and suspected diagnosis of ASD. We also examined a risk of suspected ASD in association with paternal age at birth, and artificial reproductive technique as well.

Result 1. "Retrospective study": The association between paternal age at birth and a risk for ASD was confirmed after controlling for covariates. The dose-response relationship was also found.

Result 2. "Prospective study": In univariate analyses, paternal age at birth did not predict delay in motor/language development, in achievement of developmental milestones, and suspected diagnosis of ASD. On the other hand, artificial reproductive technique appeared to predict delayed development and ASD, although the associations did not reach statistical significance. Due to lack of statistical power, we were unable to seek for interaction between paternal age at birth and artificial reproductive therapy in association with a risk for ASD.

Conclusion. Although firm conclusions are awaited, this study suggested relevance of artificial reproductive techniques as an underlying biological mechanism for the association between paternal age at birth and ASD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,500,000	1,350,000	5,850,000

研究代表者の専門分野：精神医学

科研費の分科・細目：児童精神医学

キーワード：自閉症スペクトラム、言語、生殖補助医療、疫学、コホート研究

1. 研究の背景

(1) 自閉症は、3つの行動異常、すなわち対人関係の障害、意思伝達の障害、興味・関心・行動の著しい偏りを主徴とする、乳幼児期発症の神経発達障害の一つである。行動異常には社会機能障害が伴い、しかも持続的である。自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder: ASD) とは、自閉症とその類縁疾患であるアスペルガー障害、特定不能の広汎性発達障害を包括するカテゴリーをさし、社会的な予後は自閉症同様に厳しい。最新の報告によれば ASD の有病率は 1~2% であり (Baron-Cohen *et al.*, 2009)、その約半数に精神遅滞の合併がみられる (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2007)。自閉症・ASD の発症を規定する環境因子として確立したものはない。一方、双子研究によれば、一卵性双生児の一致率は 80% 以上と高く、二卵性双生児の一致率はそれよりずっと低い (Bailey *et al.*, 1995; Constantino and Todd, 2003; Steffenburg *et al.*, 1989)。したがって、自閉症・ASD の発症に遺伝因子が強く関与するのは確実であるが、古典的な突然変異によって説明される自閉症・ASD 症例は、全体の高々数% であり (Beaudet, 2007)、近年盛んとなっている copy number variation 解析を取り入れた報告を加えても、遺伝因子の寄与率の合計は 30% に満たない (Abrahams and Geschwind, 2008)。自閉症・ASD の病因研究には、依然として未知の領域が広がったままである。「遺伝 vs 環境」という二元的アプローチの限界という見方もできる。

(2) 疫学は、医学の中に特定の関心領域をもたず、研究デザインの洗練を通じて疾患の理解に貢献する学問体系である。疫学研究とは、より正確には、疫学的手法を用いて行う医学研究とよぶのがふさわしい。疾患頻度の測定 (発生率 (incidence) や有病率 (prevalence)) は疫学的手法の基本であり、測定値を通じて疾患の原因に迫ること、特に、未知の領域に臨床的アイデアを反映させて問題を絞り込むことを得意とする。

(3) 疫学研究から、近年、自閉症の病因研究に新しい方向性が提示されている。オーストラリアの大規模データでは、ASD 群における児出生時の父親の平均年齢が、定型発達群よりも高かった (Glasson *et al.*, 2004)。さらに、デンマーク (Lauritsen *et al.*, 2005)、イスラエル (Reichenberg *et al.*, 2006)、米国 (Croen *et al.*, 2007) の大規模研究が、児の出生時の父親の年齢が高いほど児の ASD 発症リスクが高いことを示した。これらの結果は、母親の年齢や出生順位を統制しても有意なままであった (Kolevzon *et al.*, 2007 の総説も参照)。これまでに、この所見を説明する仮説が提示されている。父系 germ line には父親の年齢に伴って蓄積する「DNA 劣化効果 (copy error)」がみられる (Crow, 2000, 2006; Risch *et al.*, 1987)。一方、母系 germ line

は出生時に分裂が完了する卵母細胞からなり、同様の劣化効果はよわい。父親の年齢の上昇に伴う copy error の蓄積が疾患リスクにつながる例としては、孤発例の Treacher-Collins Syndrome (Splendore *et al.*, 2003)、Apert Syndrome (Goriely *et al.*, 2003) が知られている。すなわち、これらの疾患と同様の機序を通じた de novo mutation が、自閉症・ASD 症例 (の一部) の発症を説明している可能性を考えることができる。むしろ、この関連は疾患特異的であるとは現時点で断ずることはできない。一方、この所見を支持する研究があることは、自閉症の病因研究に一石を投ずるものであることもまた確かである。

(4) 父親の年齢効果を説明するもう一つの因子として、生殖補助医療が候補に挙がっている。不妊カップルの年齢は、そうでないカップルより高い (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2008)。また、生殖補助医療によって生まれた児の予後は一般に良好である一方、低出生体重 (Ludwig *et al.*, 2007) や脳性まひ (Hvidtjorn *et al.*, 2009) といった予後がより高頻度に生ずることも知られており、自閉症・ASD もまた生殖補助医療がリスクを高めているのではないかとの指摘もある (Klemetti *et al.*, 2006; Hvidtjorn *et al.*, 2009)。したがって、父親の年齢と自閉症・ASD の関連が、生殖補助医療・不妊要因によって説明される可能性がある。

(5) 以上より、わが国における自閉症・ASD のリスクが父親の年齢によって高まっているか否かの解析 (replication study)、およびその生物学的背景としての生殖補助医療の関与を探ることは、自閉症・ASD の病因研究にインパクトを与えるものである。

2. 研究の目的

(1) Retrospective study: ケースコントロール研究により、父親の年齢が、自閉症・ASD のリスクを高めるか否かを検証する。

(2) Prospective study: コホート研究により、父親の年齢、および生殖補助医療が、児の発達の遅れ (特に言語発達の遅れ) にどのように寄与しているかを検証する。

3. 研究の方法

(1) Retrospective study: 自閉症・アスペルガー障害または特定不能の広汎性発達障害 (ASD) と診断され総 IQ が 70 以上の 84 名 (5~27 歳、女性 14 名)、精神科診断を持たない 208 名 (5~34 歳、女性 104 名) から、臨床情報を取得するとともに、母子手帳を通じて両親の生年月日を確認し、出生時の父親・母親の年齢と ASD 診断との統計学的関連をロジスティック回帰分析を用いて検討した。父親 (および母親) の年齢は、当該対

象者の出生時のものを用い、はじめ連続変数として、ついで3分位法をもちいてカテゴリー変数として解析した。

(2) Prospective study: 浜松医科大学医学部附属病院産婦人科（静岡県浜松市東区）および加藤産婦人科（静岡県浜松市浜北区）の2病院を2007年11月19日より2009年7月1日までに妊婦検診を目的に受診し、研究への参加の同意が得られた全妊婦780名をまず対象者とした。ついで、追跡期間中にその妊婦より出生した児809名のうち、同一の妊婦から出生した重複による重みづけを避けるため、期間中双胎もしくは2度目の出産によってエントリーした29名を除外した。この児を最長2年3ヶ月追跡し、Mullen Scales of Early Learningを用いて、運動発達および認知発達（視覚受容、微細運動、受容言語、表出言語）を3~4ヶ月ごとに繰り返し測定した。また、父親の年齢と関連する生物学的要因として、生殖補助医療に関するデータを収集し、関連を解析した。

統計解析ソフトウェアとしてStata 10.1を用いた。

4. 研究成果

(1) Retrospective study

a. 対象者の属性

84名のASD群(すべてIQ>70)および208名の対照群(定型発達であり、かつIQ>70であることを確認)を研究対象者として、両者の比較を行った。その結果を表1にまとめた。

表1. ASD群と対照群の比較

	ASD (Cases)	Controls	Statistics
N	84	208	
平均年齢 (s.d.)	16.2 (5.9)	21.7 (5.5)	z=6.84, p<0.001*
[Range]	5 - 27	5 - 34	
性別・男 性(%)	70 (83%)	104 (50%)	$\chi^2=27.6$, df=1, p<0.001
出生順 位・第1 位(%)	61 (73%)	98 (47%)	$\chi^2=15.7$, df=1, p<0.001
父親の職 業歴・ブ ルーカラ ー (%)	18 (21%)	33 (16%)	$\chi^2=1.28$, df=1, p=0.26
父親の年 齢の平均 (s.d.)	31.9 (4.1)	30.8 (4.3)	z=2.14, p=0.046*
[Range]	[24 - 45]	[22 - 52]	
母親の年 齢の平均 (s.d.)	28.3 (3.4)	28.3 (3.8)	z=0.38, p=0.71*
[Range]	[21 - 36]	[19 - 39]	

[Range]

* これらの変数は正規分布をしないため、Two-sample Wilcoxon rank sum test を用いた。

b. Covariates を考慮に入れた多重ロジスティック回帰分析

上記の結果において、出生時の父親の年齢がASD群で有意に高いことが示された。また、父親の年齢とASDの関連が、性別、出生順位で交絡されている可能性が示唆された。一方、母親の年齢には父親の年齢と同様の結果は見出されなかった。このため、「父親の年齢効果」を、性別、出生順位、母親の年齢で統制した多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果を表2に示した。

結果は、父親の年齢が上昇するほど、連続的にASDのリスクを高める傾向が示された(10歳の上昇に対するオッズ比は2.5)。また、対象者のパーセンタイルを参考に、全体を3分位にて分割した結果では、出生時の父親の年齢が33歳以上であると、29歳未満である場合に比べて、オッズ比3.09でASDと診断されるリスクが高まることが分かった。すなわち、父親の年齢がASDのリスクにもたらす効果は、dose-response relationshipのあることが分かった。

なお、追加解析において、父親の年齢効果が、父親のASD傾向によって説明されないかどうかを確認したところ、そのような傾向は認められなかった(結果略)。

表2. (連続または3分位カテゴリーでみた)出生時の父親の年齢とASDのリスクとの関連

	性別、出生順位、母親の年齢を統制したオッズ比	性別、出生順位、母親の年齢を統制したオッズ比
連続変数として解析した結果		
父親の年齢 †	1.80 (1.00 - 3.21)	2.54 (0.96 - 6.72)
3分位にて解析した結果		
父親の年齢	1.75 (0.92 - 3.34)	3.09 (1.17 - 8.16)
33歳以上		
父親の年齢	1.30 (0.69 - 2.45)	2.28 (1.02 - 5.11)
29-32歳		
父親の年齢	1	1
29歳未満		

† 10歳の上昇に対するオッズ比

+ Reference

(2) Prospective study

a. 対象者のあらし、児の発達のあらし

対象者は、780名の妊婦(母親)と、その妊婦から生まれた780名の児である。背景属性を明らかにするために、以下に、これらの対象者のあらしを示す。

対象となる児は、報告の時点で、0歳8ヶ月齢~3歳3ヶ月齢に分布している。したがって、こ

れら全対象児の追跡は完了していないが、これまでの時点で18名のASD疑い児が見出されている。以後、解析においては、この点に配慮しながら、まず1, 4, 6, 10, 14ヶ月齢のMullen Scales of Early Learning 得点による発達評価、発達指標到達、およびASD疑いについて、父親の年齢との関連を解析する。

表3. 対象者のあらし

妊婦(母親)の属性 N=780		
年齢	31.2 歳	17-44 歳
25 歳未満	87	11%
25~34 歳	509	65%
35 歳以上	184	24%
夫・パートナーの年齢	33.2	19-52 歳
25 歳未満	57	7%
25~34 歳	444	57%
35 歳以上	279	36%
既往出産回数	0.64 回	0-4 回
0	400	51%
1	274	35%
2~	106	13%
出生国		
日本	759	97%
日本以外	21	3%
生殖補助医療		
なし	718	92%
IVF(体外受精)	50	6%
ICSI(精子注入)	12	2%
児の属性 N=780		
児の性別		
女	380	49%
男	400	51%
早産(37 週未満)		
なし	738	95%
あり	42	5%
低出生体重(<2500g)		
なし	701	90%
あり	79	10%
児の発達		
Mullen Scales of Early Learning 得点による評価(10ヶ月)		
運動機能		
10 点以下	31	11%
11~15 点	239	83%
16 点以上	17	6%
微細運動		
10 点以下	32	11%
11~15 点	230	81%
16 点以上	24	8%
受容言語		
5 点以下	32	11%
6~10 点	218	79%
11 点以上	29	10%
表出言語 10ヶ月		
5 点以下	67	23%

6~10 点	207	72%
11 点以上	15	5%
発達指標による評価(10ヶ月齢の到達度)		
立位の保持		
到達なし	228	78%
到達あり	64	22%
「ダメ」の理解		
到達なし	207	71%
到達あり	85	29%
「頂戴」の理解		
到達なし	251	86%
到達あり	41	14%
臨床診断による評価(18ヶ月齢以降の臨床評価によるASDの疑いの有無)		
ASDの疑い希薄	760	98%
ASDの疑いあり	18	2%

b. 父親の年齢との関連、および生殖補助医療との関連

次に、上記の発達指標と、父親の年齢との関連、および生殖補助医療の有無との関連を解析した。

表4に示すように、父親の年齢と各種発達指標は関連が見られなかった。ただし、運動発達、および「ダメ」の理解・「頂戴」の理解の到達度で父親の高年齢群で低下する傾向が認められている。またASD疑いについて、父親の年齢が高いほどリスクが高まる傾向が観察された。

表4. 発達指標と父親の年齢との関連

Mullen Scales of Early Learning (10ヶ月)		
運動機能		
父親の年齢		NS
25 歳未満	13.2	
25~34 歳	12.8	
35 歳以上	12.5	
微細運動		
父親の年齢		NS
25 歳未満	11.7	
25~34 歳	11.9	
35 歳以上	11.9	
受容言語		
父親の年齢		NS
25 歳未満	8.0	
25~34 歳	8.4	
35 歳以上	8.2	
表出言語 10ヶ月		
父親の年齢		NS
25 歳未満	7.2	
25~34 歳	7.3	
35 歳以上	6.8	
発達指標による評価(10ヶ月齢の到達度)		
立位の保持に到達した児(%)		
父親の年齢		NS
25 歳未満	15%	
25~34 歳	25%	
35 歳以上	19%	

「ダメ」の理解に到達した児 (%)		
父親の年齢		NS
25 歳未満	30%	
25~34 歳	31%	
35 歳以上	26%	
「頂戴」の理解に到達した児 (%)		
父親の年齢		NS
25 歳未満	11%	
25~34 歳	16%	
35 歳以上	12%	
臨床診断による評価 (18 ヶ月齢以降の臨床評価による ASD の疑いの有無)		
ASD の疑われる児 (%)		
父親の年齢		NS
25 歳未満	1%	
25~34 歳	2%	
35 歳以上	3%	
次に、表 5 に示したように、生殖補助医療の有無との関連を示した。いずれも統計学的に有意な関連は認められなかった。ところが、いずれの指標においても、ICSI によって生まれた児において得点が下がる・到達率が下がる・疑い診断のリスクが高まる傾向がみられた。		
表 4. 発達指標と父親の年齢との関連		
Mullen Scales of Early Learning (10 ヶ月)		
運動機能		
生殖補助医療		NS
なし	12.8	
conventional IVF	13.2	
ICSI	11.5	
微細運動		
生殖補助医療		NS
なし	12.0	
conventional IVF	12.0	
ICSI	10.5	
受容言語		
生殖補助医療		NS
なし	8.4	
conventional IVF	8.3	
ICSI	7.2	
表出言語 10 ヶ月		
生殖補助医療		NS
なし	7.2	
conventional IVF	7.0	
ICSI	6.3	
発達指標による評価 (10 ヶ月齢の到達度)		
立位の保持に到達した児 (%)		
生殖補助医療		NS
なし	23%	
conventional IVF	18%	
ICSI	10%	
「ダメ」の理解に到達した児 (%)		
生殖補助医療		NS
なし	29%	
conventional IVF	35%	

ICSI		29%
「頂戴」の理解に到達した児 (%)		
生殖補助医療		NS
なし	14%	
conventional IVF	18%	
ICSI	10%	
臨床診断による評価 (18 ヶ月齢以降の臨床評価による ASD の疑いの有無)		
ASD の疑われる児 (%)		
生殖補助医療		NS
なし	2%	
conventional IVF	2%	
ICSI	8%	

c. 欠損値を考慮に入れた解析

上記の結果からは、一部の指標において、父親の年齢、生殖補助医療の関連が非常に弱いながらも認められる傾向がみられた。統計学的に有意に至らなかったのは、数多くの欠損値に伴う統計学的検出力の不足である可能性がある。とりわけ、本研究が縦断的追跡を行う研究であることから、まだ指標を考慮すべき月齢に到達していない児が含まれることも結果に大きく関与している。

この点について、統計モデル structural equation modeling は非常に頑強である。そこで、以下において、欠損値を考慮に入れたうえで、父親の年齢、生殖補助医療の効果を、3 つの発達指標 <表出言語得点> <「ダメ」の理解> <ASD の疑い> に絞って再解析し、併せて性別・在胎週数を共変量として考慮した解析をおこなった。

① <表出言語得点>

- 父親の年齢 弱い効果あり (図 1)
25 歳未満を基準として、
25~34 歳で平均 -0.2 点低い (p=0.09)
35 歳以上で平均 -0.2 点低い (p=0.06)

● 生殖補助医療 効果なし

② <「ダメ」の理解>

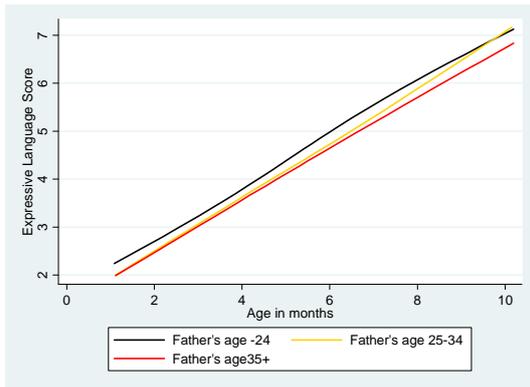
- 父親の年齢 効果なし
- 生殖補助医療 効果なし

③ <ASD の疑い>

- 父親の年齢 効果判定不能
- 生殖補助医療 効果判定不能

以上の結果は、父親の年齢が表出言語にわずかに影響を与えるのみであった。予想された ASD 疑い診断のリスクを高める影響は、父親の年齢、生殖補助医療とも認められなかった。ASD 疑い診断に関する判定ができなかったのは、未だ ASD 疑い診断に到達した対象者の数が少ないためと考えられる。

図 1. 児が所属する父親の年齢帯ごとの、表出言語の発達軌跡



(3) 結果のまとめ

<Retrospective study>

- ケースコントロールスタディにおいて、出生時の父親の年齢はその児の ASD リスクを高める因子であることが確認された。また、用量反応関係が認められた。
- この関連は、父親の「自閉症傾向 (broad autism phenotype)」では説明されなかった。

<Prospective study>

- 出生コホート研究において、父親の年齢が発達の遅れ、および ASD 診断のリスクを高める傾向を見出すことはできなかった。
- 一方、生殖補助医療が発達の遅れ、および ASD 診断のリスクを高める傾向は、統計学的に有意でないものの、一様に認められた。
- 父親の年齢と生殖補助医療の交互作用は、サンプル数の限界から確認できなかった。

以上から、父親の年齢と ASD 発症リスクの生物学的基盤としての生殖補助医療の関与を確定することはできなかった。しかし、その可能性が示唆されるデータが一部から得られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

1. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Miyachi T, Tsujii M, Nakamura K, Takagai S, Kawai M, Yagi A, Iwaki K, Suda S, Sugihara G, Iwata Y, Matsuzaki H, Sekine Y, Suzuki K, Sugiyama T, Mori N, Takei N. Paternal age at birth and high-functioning autism spectrum disorder in the offspring. *British Journal of Psychiatry* **193**: 316-21, 2008.
2. Iwata Y, Tsuchiya KJ, Mikawa S, Nakamura K, Takai Y, Suda S, Sekine Y, Suzuki K,

Kawai M, Sugihara G, Matsuzaki H, Hashimoto K, Tsujii M, Sugiyama T, Takei N, Mori N. Serum levels of P-selectin in men with high-functioning autism. *British Journal of Psychiatry* **193**: 338-39, 2008.

3. Sugihara G, Tsuchiya KJ, Takei N. Distinguishing broad autism phenotype from schizophrenia-spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* **38**: 1998-9, 2008.
4. Yoshihara Y, Sugihara G, Matsumoto H, Suckling J, Nishimura K, Toyoda T, Isoda H, Tsuchiya KJ, Takebayashi K, Suzuki K, Sakahara H, Nakamura K, Mori N, Takei N. Voxel-based structural magnetic resonance imaging (MRI) study of patients with early onset schizophrenia. *Annals of General Psychiatry* **7**: 25, 2008.
5. Wakuda T, Matsuzaki H, Suzuki K, Iwata Y, Shinmura C, Suda S, Iwata K, Yamamoto S, Sugihara G, Tsuchiya KJ, Ueki T, Nakamura K, Nakahara D, Takei N, Mori N. Perinatal asphyxia reduces dentate granule cells and exacerbates methamphetamine-induced hyperlocomotion in adulthood. *PLoS One* **3**: e3648, 2008.
6. Iwayama Y, Hattori E, Maekawa M, Yamada K, Toyota T, Ohnishi T, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Kikuchi M, Hashimoto K, Iyo M, Inada T, Kunugi H, Ozaki N, Iwata N, Nanko S, Iwamoto K, Okazaki Y, Kato T, Yoshikawa T. Association analyses between brain-expressed fatty-acid binding protein (FABP) genes and schizophrenia and bipolar disorder. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics* **153B**: 484-93, 2010.
7. Kajizuka M, Miyachi T, Matsuzaki H, Iwata K, Shinmura C, Suzuki K, Suda S, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Sugiyama T, Takei N, Mori N. Serum levels of platelet-derived growth factor BB homodimers are increased in male children with autism. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* **34**: 154-58, 2010.
8. Fujita-Shimizu A, Suzuki K, Nakamura K, Miyachi T, Matsuzaki H, Kajizuka M, Shinmura C, Iwata Y, Suda S, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Sugihara G, Iwata K, Yamamoto S, Tsujii M, Sugiyama T, Takei N, Mori N. Decreased serum levels of adiponectin in subjects with autism. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* **34**: 455-458, 2010.
9. Suzuki K, Nishimura K, Sugihara G,

- Nakamura K, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takebayashi K, Isoda H, Sakahara H, Sugiyama T, Tsujii M, Takei N, Mori N. Metabolite alterations in the hippocampus of high-functioning adult subjects with autism. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **13**: 529-34, 2010.
10. Suzuki K, Iwata Y, Matsuzaki H, Anitha A, Suda S, Iwata K, Shinmura C, Kamenoy Y, Tsuchiya KJ, Nakamura K, Takei N, Mori N. Reduced expression of apolipoprotein E receptor type 2 in peripheral blood lymphocytes from patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **34**:1007-10, 2010.
 11. Nakamura K, Sekine Y, Ouchi Y, Tsujii M, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Suda S, Sugiyama T, Takei N, Mori N. Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Archives of General Psychiatry* **67**: 59-68, 2010.
 12. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Suda S, Miyachi T, Itoh H, Kanayama N, Hirano K, Ohzeki T, Takei N, the HBC Study Team. Searching for very early precursors of autism spectrum disorders: the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC). *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* **1**: 158-73, 2010.
 13. Hanseem I, Nakamura K, Miyachi T, Toyota T, Yamada S, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Anitha A, Iwayama Y, Yamada K, Hattori E, Matsuzaki H, Matsumoto K, Iwata Y, Suzuki K, Suda S, Kawai M, Sugihara GI, Takebayashi K, Takei N, Ichikawa H, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N. Further evidence for the role of MET in autism susceptibility. *Neuroscience Research* **68**: 137-41, 2010.
 14. Iwata Y, Suzuki K, Takei N, Touloupoulou T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takagai S, Oshiro M, Nakamura K, Mori N. Jiko-shisen-kyofu (fear of one's own glance), but not taijin-kyofusho (fear of interpersonal relations), is an east Asian culture-related specific syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* **45**: 148-52, 2011.
 15. Yokokura M, Mori N, Yagi S, Yoshikawa E, Kikuchi M, Yoshihara Y, Wakuda T, Sugihara G, Takebayashi K, Suda S, Iwata Y, Ueki T, Tsuchiya KJ, Suzuki K, Nakamura K, Ouchi Y. In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, in press.
 16. Nakamura K, Iwata Y, Anitha A, Miyachi T, Toyota T, Yamada S, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Iwayama Y, Yamada K, Hattori E, Matsuzaki H, Matsumoto K, Suzuki K, Suda S, Takebayashi K, Takei N, Ichikawa H, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N. Replication study of Japanese cohorts supports the role of STX1A in autism susceptibility. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, in press.
 17. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Tsujii M, Futatsubashi M, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takebayashi K, Wakuda T, Yoshihara Y, Suda S, Kikuchi M, Takei N, Sugiyama T, Irie T, Mori N. Reduced acetylcholinesterase activity in the fusiform gyrus in adults with autism spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry* **68**: 306-13, 2011.
 18. Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Itoh H, Kanayama N, Suda S, Matsuzaki H, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Mori N, Takei N. Age-specific 3-month cumulative incidence of postpartum depression: The Hamamatsu Birth Cohort Study (HBC). *Journal of Affective Disorders*, in press.
- [学会発表] (計 7 件)
1. Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Ritvo ER, Tsujii M. Validating a Japanese version of the Ritvo Autism and Asperger's Diagnostic Scale: a pilot study. The 8th International Meeting for Autism Research, London, May 15-17, 2008.
 2. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takagai S, Kawai M, Nakamura K, Suda S, Tsujii M, Miyachi T, Mori N, Takei N. Advanced paternal age associated with an increased risk for autism spectrum disorder. The 18th Congress for International Association for Epidemiology, Porto Alegre, September 20-24, 2008.
 3. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Miyachi T, Tsujii M, Itoh H, Kanayama N, Hirano K, Ohzeki T, Takei N, the HBC Study Team, the Hamamatsu DOHaD Study Team. Searching for causes and effects of an increase in LBW children in Japan: The Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC). The 6th World Congress

on Developmental Origins of Health and Disease, Santiago de Chile, November 19-22, 2009.

4. Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Miyachi T, Itoh H, Kanayama N, Takei N, the HBC Study Team. Unwanted pregnancy and its detrimental effect on early language development in the offspring: the HBC Study. The 6th World Congress on Developmental Origins of Health and Disease, Santiago de Chile, November 19-22, 2009.
5. Mori T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Muraki H, Takahashi S, Takabayashi R, Suzuki Y, Sato R, Narumiya M, Takei N, the HBC Study Team. Postpartum depression and prepregnancy BMI: the HBC Study. *Longitudinal and Life Course Studies 1* (suppl 3): 372, 2010. [conference proceeding]
6. Takahashi S, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Mori T, Takabayashi R, Suzuki Y, Sato R, Narumiya M, Seno Y, Suda S, Matsuzaki H, Suzuki K, Mori N, Takei N, the HBC Study Team. Mother's unintended pregnancy associated with lower ponderal index at 4 months of the infant: the HBC Study. *Longitudinal and Life Course Studies 1* (suppl 3): 373, 2010. [conference proceeding]
7. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takahashi S, Mori T, Takabayashi R, Suzuki Y, Sato R, Narumiya M, Seno Y, Suda S, Matsuzaki H, Suzuki K, Mori N, Takei N, the HBC Study Team. Early- and late-onset postpartum depression and the associated risk factors: the HBC Study. *Longitudinal and Life Course Studies 1* (suppl 3): 374, 2010. [conference proceeding]

[図書] (計0件)

なし

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

なし

○取得状況 (計1件)

名称：自閉症の診断薬

発明者：橋本謙二，伊予雅臣，森則夫，武井教使，三辺義雄，中村和彦，岩田泰秀，関根吉統，土屋賢治，辻井正次

権利者：左に同じ

種類：特許

番号：第4677556号

取得年月日：2011年2月10日

国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等

<http://rccmd.org/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土屋 賢治 (TSUCHIYA Kenji)

浜松医科大学・子どものこころの
発達研究センター・特任准教授

(2) 研究分担者

松本かおり (MATSUMOTO Kaori)

浜松医科大学・子どものこころの
発達研究センター・特任助教

金山 尚裕 (KANAYAMA Naohiro)

浜松医科大学医学部・産婦人科医学
講座・教授

鈴木 勝昭 (SUZUKI Katsuaki)

浜松医科大学・子どものこころの
発達研究センター・特任准教授

中村 和彦 (NAKAMURA Kazuhiko)

浜松医科大学医学部・精神医学講座・
准教授

松崎 秀夫 (MATSUZAKI Hideo)

浜松医科大学・子どものこころの
発達研究センター・特任准教授

辻井 正次 (TSUJII Masatsugu)

中京大学・現代社会学部・教授

武井 教使 (TAKEI Noriyoshi)

浜松医科大学・子どものこころの
発達研究センター・教授

(3) 連携研究者

伊東 宏晃 (ITOHI Hiroaki)

浜松医科大学医学部・周産母子センター
・臨床教授

(4) 研究協力者

なし