

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2015～2019

課題番号：15H04771

研究課題名（和文）乳幼児期早期の発達遅滞に関する、認知機能評価と脳MRIによる大規模追跡研究

研究課題名（英文）A large-scale longitudinal study of neurodevelopmental delay during infancy and later atypical neurocognitive functions

研究代表者

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

研究者番号：80206937

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,200,000円

研究成果の概要（和文）：自閉スペクトラム症（ASD）や注意欠如・多動症（ADHD）といった神経発達症に対する早期介入の重要性が指摘されてきている。これまでの研究から、乳幼児期の神経発達軌跡が5つのクラスに分類され、後のASD診断のリスクを予測しうることが示唆された。本研究はこれらの特異的な神経発達軌跡と後の神経発達症の関連をつなぐ認知的・神経的な中間表現型の特定を目指し、複合的ルール処理課題を作成し、その神経基盤を同定した。近赤外分光法（NIRS）および機能的磁気共鳴画像（fMRI）を用いた研究により、吻外側前頭前野を含む前頭領域、視床、小脳を含む広域の神経ネットワークの重要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自閉スペクトラム症（ASD）や注意欠如・多動症（ADHD）の早期診断の必要性は近年ますます高まっている。本研究は生後2歳までの神経発達の軌跡により後の診断リスクが予測しうることを示し、神経発達症の早期発見に対するきわめて有効な手掛かりを提供することができた。さらに、新規に考案した課題を用いて複合的ルール群を適切に処理しうる能力が7歳前に急速な発達軌跡を示すことを明らかにし、その背後に皮質-視床-小脳ネットワークの働きが関わることを示した。これらの成果を統合し、さらに発展させることで、将来的には乳幼児期早期における神経発達の徴候と後の神経発達症をつなぐ特異的な神経発達軌跡の特定が期待される。

研究成果の概要（英文）：Literature suggests that early interventions are of clinical importance for individuals with neurodevelopmental disorders such as ASD and ADHD. Our previous study identified five classes in neurodevelopmental trajectories during infancy. In another study, we have also demonstrated that the two classes with neurodevelopmental delay are associated with later diagnosis of ASD. This study aimed to search for cognitive endophenotypes mediating the association between early neurodevelopmental trajectory types and clinical symptoms of neurodevelopmental disorders. Following these findings, we devised a rule-processing paradigm, which can be used to assess subtle neurodevelopmental impairments at early developmental stage, and investigated the neural mechanisms underlying multiple-rule processing in the brain. Using NIRS and fMRI, we succeeded in demonstrating that the large-scale cerebello-thalamo-cortical network plays a crucial role in the multiple-rule processing.

研究分野：疫学・予防医学

キーワード：発達 ASD ADHD 実行機能 脳機能イメージング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) や注意欠如・多動症 (attention deficit/hyperactivity disorder: ADHD) といった神経発達症に対する早期療育の社会的要請は年々高まっており、早期に介入対象を特定する手がかりとなる乳幼児期の発達特性を解明することは本研究開始から現在に至るまで喫緊の課題であり続けている。一方で神経生物学的観点から、陽電子放射断層法 (positron emission tomography: PET) や機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) を駆使して神経発達症のバイオマーカーを探索する試みはかねてから続けられており、多くの重要な知見が既に報告されてきていた。たとえば、われわれのグループはアセチルコリンの類似トレーサーである¹¹C]MP4A を用い、ASD 成人 20 名と年齢・性別を一致させた健常成人 20 名を対象とした PET 研究により ASD の社会コミュニケーション障害の神経基盤について検討を行った (Suzuki et al., 2011)。ASD 者の紡錘状回においてアセチルコリンエステラーゼ活性の有意な低下が認められ、それが Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) および Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) における社会性症状の重症度に関連することが示された。この結果は ASD における紡錘状回のコリン系の機能不全と社会コミュニケーション障害の関連を示唆するものである。しかしながら、これらのエビデンスが蓄積されてきている一方で、ASD や ADHD の詳細な神経病態について明確なコンセンサスは得られておらず、乳幼児期早期の発達特性と後の神経発達軌跡との関連についてはほとんど明らかにされて来なかった。

われわれが推進している浜松母と子の出生コホート研究 (Hamamatsu Birth Cohort Study: HBC Study) は、約 1,200 の母子 (1,258 名の新生児およびその母親 1,138 名) を対象とし、ASD をはじめとした神経発達症の特異的な発達軌跡を描き出すことを目指してきた (Takagai et al., 2016)。HBC 研究は妊娠早期の母親にコンタクトし、長期追跡調査となる研究の趣旨を説明した後、承諾を得て妊婦を出産まで追跡するとともに、出産後の児の発達を研究者の直接評価により綿密に追跡するプロジェクトである。HBC Study における出生後の児の評価には、神経発達 (視覚受容、微細・粗大運動、受容性・表出性言語)、非言語コミュニケーション技能、共同注視への反応、幼児気質、睡眠、社会適応力、問題行動の有無、知能、発達障害の各種症状評価、Gazefinder を用いた視線計測などが含まれる。Nishimura et al. (2016) は生後 1 カ月齢から 24 カ月齢までの間に 7 回測定した神経発達指標 (視覚受容、粗大・微細運動、受容・表出言語の 5 ドメイン) に対して潜在クラス成長曲線分析を適用し、発達軌跡における 5 つのクラスを特定した。うち 2 クラス (約 18%) が発達遅延のパターンを呈し、後の ASD あるいは ADHD の診断リスクに関連することが予測されたため、これらの発達遅延群における特異的な神経発達軌跡を同定することは、神経発達症の病態形成メカニズムの解明に大きく貢献することが期待された。

2. 研究の目的

本研究は上述の背景を踏まえ、神経発達症における特異的な神経発達軌跡を同定し、それらと神経発達症における認知的特性との関連を明らかにすることを目指した。ASD や ADHD は、その臨床像においても生物学的背景においても著しい不均質性を持つことが近年強く指摘されてきている。これらの不均質性を考慮した上で神経発達症の神経生物学的メカニズムを解明するためには、臨床的所見における多様性と遺伝的・神経的特徴における多様性をつなぐ認知的な中間表現型を特定していくことが鍵になる (Frith, 2012)。中間表現型と神経解剖学的・分子的な病態の関連を明らかにし、それらがどのように臨床症状としての現れにつながるかを明らかにすることで、将来の個別化されたきめ細やかな療育・医療に役立つ知見を提供しうる。本研究は特に複合的なルール処理の神経発達という点に焦点を当て、Harada et al. (2018) が考案した課題を遂行中の脳活動を近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy) および fMRI により計測した。

3. 研究の方法

3.1. 実験 1 (NIRS 実験)

研究協力者

45 名の健常成人 (平均年齢 \pm SD = 22 \pm 3、女性 20 名、平均 Intelligence quotient [IQ] \pm SD = 116 \pm 9) が研究に参加した。本研究は浜松医科大学倫理審査委員会の承認を受けて実施された。すべての研究協力者から書面による同意を得た。

実験手続き

Harada et al. (2018) の考案した複合的ルール処理パラダイムを採用した。本実験パラダイムは Control 課題、Conflict 課題、および Multiple 課題の 3 つから構成される (図 1)。これらすべての課題において、研究協力者は提示される視覚刺激に対して 4 つのボタンのうち正しいものを 1 つ選んで押すように教示された。刺激に対する正しいボタンの組み合わせは 2 つのルール (色ルールおよび形ルール) により定義される。色ルールにおいては、刺激の色が赤の場合はボタン 1、青の場合はボタン 2、黄色の場合はボタン 3 を押すように求められた。同様に、形ルールにおいては、の場合はボタン 1、の場合はボタン 2、の場合はボタン 3 を押すように教示された。Control 課題では、色ルールの場合は色のついた十字、形ルールの場合は黒色の図形 (、) が刺激として用いられた。Conflict 課題では代わりに色のついた図形が提示され、協力者は

色ルールもしくは形ルールのいずれかにしたがってボタンを押すことを要求された。この課題では競合する 2 つのルールのうち一方を選択し、提示された刺激に対して適切な反応を行うことが必要になる。最後の Multiple 課題でも同様に色付きの図形が提示されるが、研究協力者は色ルールと形ルールで正しいボタンが一致する刺激 (i.e., 赤の、青の、黄色の) に対してのみボタン 4 を押し、それ以外の場合は色ルールもしくは形ルールにしたがうように教示された。したがって Multiple 課題においては色ルールと形ルールを同時に処理しなければならないため、Conflict 課題よりも高次のルール処理機能が要求される。

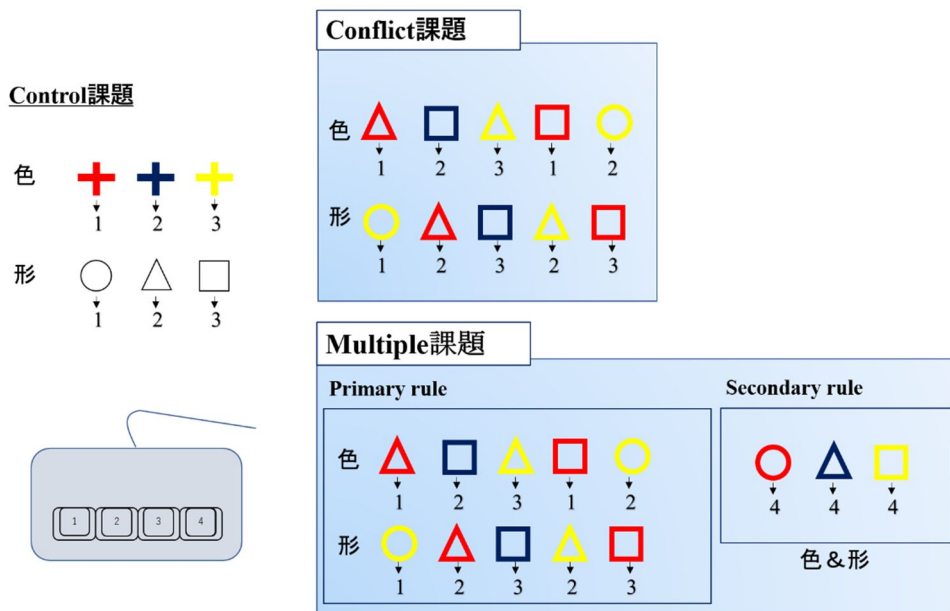


図 1 . 複合的ルール処理課題。

NIRS 計測

NIRS 計測には 3 波長 (780, 805, 830 nm) のレーザーダイオードを光源素子としたマルチチャンネル fNIRS imaging system (FOIRE-3000, Shimadzu, Kyoto, Japan) を用いた。プローブホルダーは国際 10-20 システムにおける Cz および Fpz を基準として、両側の前頭前皮質および運動前野をカバーするように装着され、計 37 チャンネルの計測を行った。

3 . 2 . 実験 2 (fMRI 実験)

研究協力者

26 名の健常成人 (男性 12 名、女性 14 名、平均年齢 \pm SD = 29.0 \pm 9.6 歳、平均利き手指数[LQ] \pm SD = 83.1 \pm 40.4) が参加した。5 名 (うち男性 4 名) は撮像中に過剰な頭部の動きが見られたため除外し、残る 21 名のデータを解析した。本研究は浜松医科大学倫理審査委員会および紘仁病院倫理審査委員会の承認を受けて実施された。すべての研究協力者から書面による同意を得た。

実験手続き

実験 1 と同様に、Harada et al. (2018) による複合的ルール処理パラダイムを用いた。刺激の提示方式にはブロックデザイン (各ブロック 9 試行) を採用し、3 s ごとに視覚刺激を提示した。各ブロックの開始直前にはルールおよび課題を示す cue (例 . 色のみ、形・複合など) を提示した。fMRI 実験は 5 つの run (各およそ 8 分) に分けて実施され、課題の順序については疑似ランダム化された。

fMRI 計測

名古屋市紘仁病院に設置された 3.0 T MR scanner (Discovery Signa EXCITE HD, GE Healthcare) を用いた。撮像パラメータは以下の通りとした : TR = 2500 ms, TE = 30 ms, FOV = 210 \times 210 mm, slice thickness = 3.0 mm with 0.5-mm gap, 42 transverse slices, FA = 80 $^\circ$, matrix 64 \times 64.

4 . 研究成果

4 . 1 . 実験 1 (NIRS 実験)

正答率 ($F(2, 88) = 518.97, p < .0001$) および反応時間 ($F(2, 88) = 26.89, p < .0001$) において課題間の有意な差が見られ、Multiple 課題では他の課題に比べ正答率が下がりボタン押しにかかる反応時間が有意に遅れることが示された。Multiple 課題と Conflict 課題を遂行中の脳活動からベースラインとなる Control 課題中の脳活動を差し引き、Multiple > Conflict の比較を行った結果、両側の運動前野、背外側および腹外側前頭前野、吻外側前頭前野にわたる広範なネットワークが有意に賦活することが示された ($p < 0.05$, FDR corrected; 図 2)。

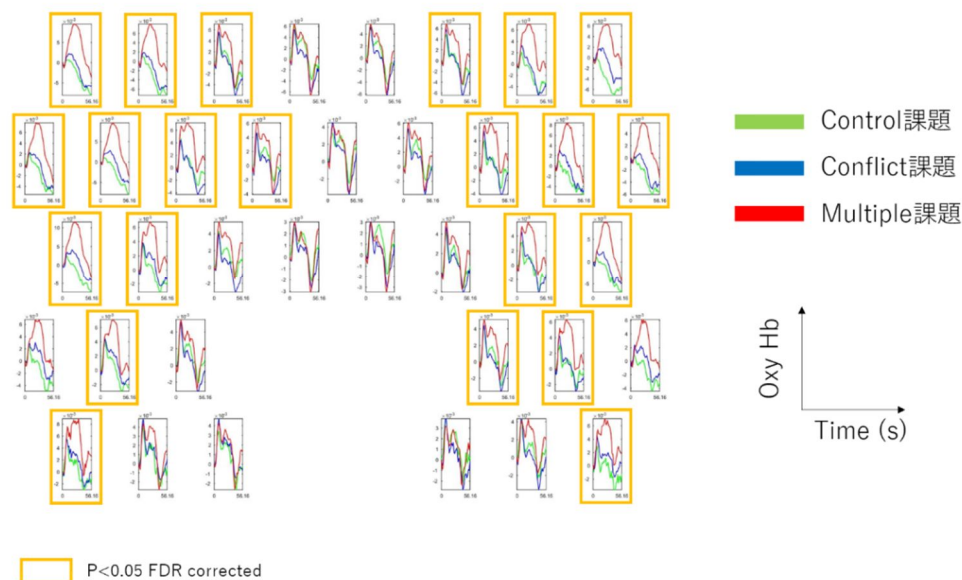


図 2 . NIRS 計測により示された脳賦活。

4 . 2 . 実験 2 (fMRI 実験)

NIRS 実験と同様に、Multiple 課題では他の課題に比べ正答率が低下し、反応時間が増大する結果が再現された。この結果は Multiple 課題が Conflict 課題よりも高次のルール処理を要求するという本研究の仮説を支持する。さらに、Conflict 課題と Control 課題の比較を行ったところ、前者の条件では両側の背外側および腹外側前頭前野に加え、後部頭頂皮質、楔前部、補足運動野が有意に賦活された。Multiple 課題では、さらに Conflict 課題に比べてこれらの領域における活動が有意に上昇していたのみならず、両側の 吻外側前頭前野、視床および小脳においても活動が観察された (図 3)。

以上の結果から、本研究は複合的なルールの処理において前頭-頭頂の実行機能ネットワークに加えて視床や小脳が関連することを示し、広域的な脳内ネットワークの協調的な働きが階層的かつ複合的なルールの理解と処理に中核的な役割を果たすことを示唆した。これらのネットワークの発達軌跡を明らかにするため、現在学齢期の児を対象とした NIRS 研究へと研究を展開している。

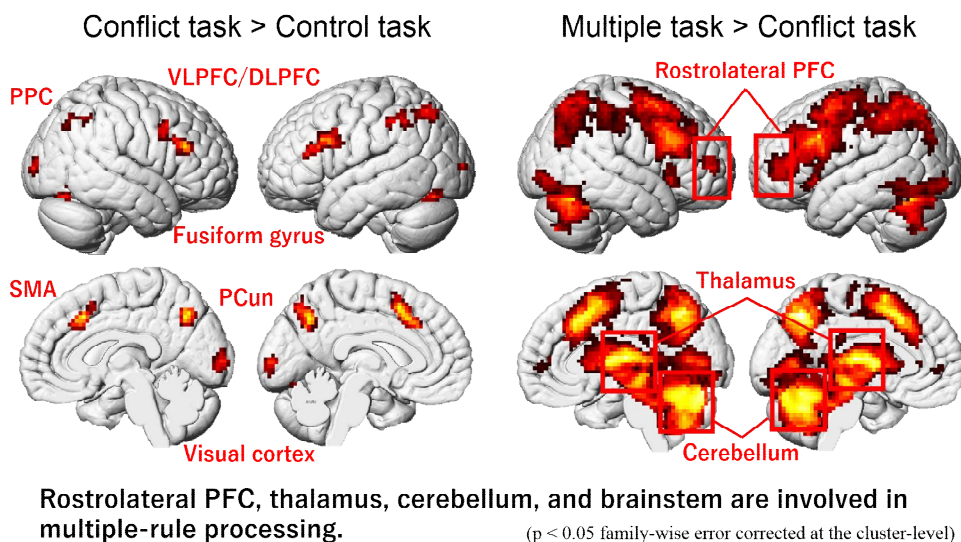


図 3 . fMRI 結果。

4.3. 当初予期していなかった成果

「研究開始当初の背景」において述べたように乳幼児期早期の神経発達軌跡は5つのクラスに分類される。この5クラスについてさらに追跡した調査を行うことで、早期の神経発達遅延の軌跡を示すことが後のASD診断を予測しうることが示唆された(Nishimura et al., 2019)。この成果は本研究が想定した「乳幼児早期の特異的な神経発達軌跡 神経発達症」の関連を裏付ける発見といえる。

本研究はさらに複合的ルール処理に加え、Which/How-to-Apply Tools (W/HAT) テストを作成し、それに対するASD児、ADHD児および定型発達児の応答特性の違いを検討した(Wakusawara, 2018)。W/HATテストでは、参加者は何らかの目的(例: 川から水を汲む)を達成するのに適当な道具の画像がどれかを二択で回答する。正答となる道具が目的に対して典型的に用いられる道具(例: バケツ)である場合、非典型的である場合(例: ヘルメット)の反応時間の差を計算し、それを認知的不均衡の指標とした。その結果、ASD児は定型発達児やADHD児に比較して認知的不均衡が大きいたことが示された。

また、「研究開始当初の背景」で紹介したSuzuki et al.の研究などを踏まえ、ASDにおける紡錘状回の機能異常と社会コミュニケーション障害の関連についてのさらなる検討をfMRI実験により実施した。ASD児・者はしばしば紡錘状回の機能異常およびそれに伴う顔認識の困難を有するが、同時に感覚刺激に対する反応異常(過敏、回避など)を示すことが多い。われわれは顔刺激を用いたone-back課題を遂行中の紡錘状回の活動と、青年・成人感覚プロファイル(Adolescent/Adult Sensory Profile: AASP)の得点との関連を調べ、感覚回避得点と右紡錘状回顔領域の活動がASD者において特異的な関連を示すことを明らかにした。この成果は、ASDの感覚処理特性が紡錘状回の機能異常を介して顔処理の異常に関連している可能性を示唆する。

<引用文献>

- Harada, T., Tsuruno, M. & Shirokawa, T. (2018) Developmental trajectory of rule management system in children. *Scientific reports*, 8, 12798.
- Kuno-Fujita, A., Iwabuchi, T., Wakusawa, K., Ito, H., Suzuki, K., Shigetomi, A., Hirota, K., Tsujii, M. & Tsuchiya, K.J. (2020) Sensory Processing Patterns and Fusiform Activity During Face Processing in Autism Spectrum Disorder. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 13, 741-750.
- Nishimura, T., Takei, N., Tsuchiya, K.J., Asano, R. & Mori, N. (2016) Identification of neurodevelopmental trajectories in infancy and of risk factors affecting deviant development: a longitudinal birth cohort study. *International journal of epidemiology*, 45, 543-553.
- Nishimura, T., Takei, N. & Tsuchiya, K.J. (2019) Neurodevelopmental Trajectory During Infancy and Diagnosis of Autism Spectrum Disorder as an Outcome at 32 Months of Age. *Epidemiology*, 30 Suppl 1, S9-S14.
- Suzuki, K., Sugihara, G., Ouchi, Y., Nakamura, K., Tsujii, M., Futatsubashi, M., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Matsumoto, K., Takebayashi, K., Wakuda, T., Yoshihara, Y., Suda, S., Kikuchi, M., Takei, N., Sugiyama, T., Irie, T. & Mori, N. (2011) Reduced acetylcholinesterase activity in the fusiform gyrus in adults with autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 68, 306-313.
- Takagai, S., Tsuchiya, K.J., Itoh, H., Kanayama, N., Mori, N., Takei, N. & Team, H.B.C.S. (2016) Cohort Profile: Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study). *International journal of epidemiology*, 45, 333-342.
- Wakusawa, K., Nara, C., Kubota, Y., Tomizawa, Y., Taki, Y., Sassa, Y., Kobayashi, S., Suzuki-Muromoto, S., Hirose, M., Yokoyama, H., Nara, T., Kure, S., Mori, N., Takei, N. & Kawashima, R. (2018) Intra-individual cognitive imbalance in ASD between perceptual reasoning and ambiguity-solving related to tool use: Comparison among children exhibiting ASD, AD/HD, and typical development. *Brain & development*, 40, 16-25.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Harada T, Tsuruno M, Shirokawa T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Developmental trajectory of rule management system in children	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12798
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-31235-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Wakusawa K, Nara C, Kubota Y, Tomizawa Y, Taki Y, Sassa Y, Kobayashi S, Suzuki-Muromoto S, Hirose S, Yokoyama H, Nara T, Kure S, Mori N, Takei N, Kawashima R.	4. 巻 40
2. 論文標題 Intra-individual cognitive imbalance in ASD between perceptual reasoning and ambiguity-solving related to tool use: Comparison among children exhibiting ASD, AD/HD, and typical development	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 16-25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.braindev.2017.07.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Murakami T, Abe M, Wiratman W, Fujiwara J, Okamoto M, Mizuochi-Endo T, Iwabuchi T, Makuuchi M, Yamashita A, Tiksnadi A, Chang F-Y, Kubo H, Matsuda N, Kobayashi S, Eifuku S, Ugawa Y.	4. 巻 38
2. 論文標題 The Motor Network Reduces Multisensory Illusory Perception	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 9679-9688
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/JNEUROSCI.3650-17.2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Aoyagi SS, Takei N, Nishimura T, Nomura Y, Tsuchiya KJ.	4. 巻 7
2. 論文標題 Association of late-onset postpartum depression of mothers with expressive language development during infancy and early childhood: the HBC study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e6566
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7717/peerj.6566	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakagami Yukako, Sugihara Genichi, Takei Nori, Fujii Takao, Hashimoto Motomu, Murakami Kosaku, Furu Moritoshi, Ito Hiromu, Uda Miyabi, Torii Mie, Nin Kazuko, Murai Toshiya, Mimori Tsuneyo	4. 巻 71
2. 論文標題 Effect of Physical State on Pain Mediated Through Emotional Health in Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arthritis Care & Research	6. 最初と最後の頁 1216~1223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acr.23779	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawai E, Takagai S, Takei N, Itoh H, Kanayama N, Tsuchiya KJ	4. 巻 46
2. 論文標題 Maternal postpartum depressive symptoms predict delay in non-verbal communication in 14-monthold infants	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Infant Behavior and Development	6. 最初と最後の頁 33-45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.infbeh.2016.11.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato R, Tsuchiya KJ, Matsuzaki H, Takei N, Itoh H, Kanayama N, Suda T, Watanabe H, Ohashi T, Tanaka M, Nishimura S, Maekawa M; HBC Study group.	4. 巻 95(14)
2. 論文標題 Fetal Environment and Glycosylation Status in Neonatal Cord Blood: A Comprehensive Mass Spectrometry-based Glycosylation Analysis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 e3219 - e3219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.00000000000003219	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura T, Takei N, Tsuchiya KJ, Asano R, Mori N	4. 巻 45(2)
2. 論文標題 Identification of neurodevelopmental trajectories in infancy and of risk factors affecting deviant development: a longitudinal birth cohort study.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Int J Epidemiol.	6. 最初と最後の頁 543-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ije/dyv363	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 武井教使・岩淵俊樹	4. 巻 10
2. 論文標題 浜松校の10年の歩み	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 子どものこころと脳の発達	6. 最初と最後の頁 72-81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 22.土屋 賢治	4. 巻 32
2. 論文標題 「発達障害の原因はなんですか?」 原因に関する議論で行き詰まらないために知っておくべきこと	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 そだちの科学	6. 最初と最後の頁 8-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岩淵 俊樹, 西村 倫子, 土屋 賢治	4. 巻 107
2. 論文標題 成人における発達障害の疫学と有病率	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 診断と治療	6. 最初と最後の頁 1313-1316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwabuchi Toshiki, Nakajima Yasoichi, Makuuchi Michiru	4. 巻 132
2. 論文標題 Neural architecture of human language: Hierarchical structure building is independent from working memory	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychologia	6. 最初と最後の頁 107137 ~ 107137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropsychologia.2019.107137	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakishita Masahito, Ogawa Chihiro, Tsuchiya Kenji J., Iwabuchi Toshiki, Kishimoto Taishiro, Kano Yoshinobu	4. 巻 843
2. 論文標題 Autism Spectrum Disorder 's Severity Prediction Model Using Utterance Features for Automatic Diagnosis Support	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Studies in Computational Intelligence	6. 最初と最後の頁 83 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-24409-5_8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Kanae, Takagai Shu, Tsujii Masatsugu, Ito Hiroyuki, Nishimura Tomoko, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 41
2. 論文標題 Sensory processing in children with autism spectrum disorder and the mental health of primary caregivers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 341 ~ 351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2018.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Osuka Yuko, Nishimura Tomoko, Wakuta Manabu, Takei Nori, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 73
2. 論文標題 Reliability and validity of the Japan Ijime Scale and estimated prevalence of bullying among fourth through ninth graders: A large scale school based survey	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 551 ~ 559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.12864	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Choi Damee, Tsuchiya Kenji J., Takei Nori	4. 巻 9
2. 論文標題 Interaction effect of oxytocin receptor (OXTR) rs53576 genotype and maternal postpartum depression on child behavioural problems	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7685 ~ 7685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-44175-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura Tomoko, Takei Nori, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 30
2. 論文標題 Neurodevelopmental Trajectory During Infancy and Diagnosis of Autism Spectrum Disorder as an Outcome at 32 Months of Age	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epidemiology	6. 最初と最後の頁 S9 ~ S14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/EDE.0000000000000996	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Aoyagi Sona Sanae, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 45
2. 論文標題 Does maternal postpartum depression affect children's developmental outcomes?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1809 ~ 1820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Yoko, Davey Kei, Pehme Patricia M., Finik Jackie, Glover Vivette, Zhang Wei, Huang Yonglin, Buthmann Jessica, Dana Kathryn, Yoshida Sachiko, Tsuchiya Kenji J., Li Xiao Bo, Ham Jacob	4. 巻 40
2. 論文標題 Influence of in utero exposure to maternal depression and natural disaster related stress on infant temperament at 6 months: The children of Superstorm Sandy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Infant Mental Health Journal	6. 最初と最後の頁 204-216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/imhj.21766	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sakishita Masahito, Ogawa Chihiro, Tsuchiya Kenji J., Iwabuchi Toshiki, Kishimoto Taishiro, Kano Yoshinobu	4. 巻 35
2. 論文標題 Autism Spectrum Disorder 's Severity Prediction System Using Utterance Features	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transactions of the Japanese Society for Artificial Intelligence	6. 最初と最後の頁 B ~ J45_1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1527/tjsai.B-J45	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ibara Y, Nishimura T, Nakahara R, Iwabuchi T, Harada T, Okumura A, Nakayasu C, Takei N, Tsuchiya KJ.	4. 巻 -
2. 論文標題 Specific components of child gestures at 14 months are associated with preschoolers' language skills	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Brain Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sagawa Y, Nishimura T, Nomura Y, Iwabuchi T, Harada T, Okumura A, Nakayasu C, Takahashi N, Takei N, Tsuchiya KJ	4. 巻 -
2. 論文標題 Mixed associations of postnatal body mass index change with cognitive function at 4 years: Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Brain Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iwabuchi Toshiki, Ohba Masato, Ogawa Kenji, Inui Toshio	4. 巻 55
2. 論文標題 Incongruence of grammatical subjects activates brain regions involved in perspective taking in a sentence-sentence verification task	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurolinguistics	6. 最初と最後の頁 100893 ~ 100893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneuroling.2020.100893	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Huang Yonglin, Zhang Wei, Go Karen, Tsuchiya Kenji J., Hu Jianzhong, Skupski Daniel W., Sie Sheow Yun, Nomura Yoko	4. 巻 301
2. 論文標題 Altered growth trajectory in children born to mothers with gestational diabetes mellitus and preeclampsia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Gynecology and Obstetrics	6. 最初と最後の頁 151 ~ 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00404-020-05436-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi Nagahide, Harada Taeko, Nishimura Tomoko, Okumura Akemi, Choi Damee, Iwabuchi Toshiki, Kuwabara Hitoshi, Takagai Shu, Nomura Yoko, Takei Nori, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 3
2. 論文標題 Association of Genetic Risks With Autism Spectrum Disorder and Early Neurodevelopmental Delays Among Children Without Intellectual Disability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e1921644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2019.21644	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuno Fujita Ayaka, Iwabuchi Toshiki, Wakusawa Keisuke, Ito Hiroyuki, Suzuki Katsuaki, Shigetomi Akira, Hirotaka Kosaka, Tsujii Masatsugu, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 13
2. 論文標題 Sensory Processing Patterns and Fusiform Activity During Face Processing in Autism Spectrum Disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Autism Research	6. 最初と最後の頁 741 ~ 750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/aur.2283	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujioka T, Tsuchiya KJ., Saito M, Hirano Y, Matsuo M, Kikuchi M, Maegaki Y, Choi D, Kato S, Yoshida T, Yoshimura Y, Ooba S, Mizuno Y, Takiguchi S, Matsuzaki H, Tomoda A, Shudo K, Ninomiya M, Katayama T, Kosaka H	4. 巻 11
2. 論文標題 Developmental changes in attention to social information from childhood to adolescence in autism spectrum disorders: a comparative study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Autism	6. 最初と最後の頁 24 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13229-020-00321-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugihara Genichi, Takei Nori	4. 巻 395
2. 論文標題 Obsolete medical law in Japan harms doctors' health	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Lancet	6. 最初と最後の頁 1113 ~ 1113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0140-6736(20)30176-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Harada T, Iwabuchi T, Tsuchiya KJ, Kuwabara H, Takei N, Hoshi Y
2. 発表標題 Functional organization of the prefrontal and premotor cortices for hierarchical rule management processing
3. 学会等名 fNIRS2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiki Iwabuchi, Toshio Inui
2. 発表標題 Neural substrates of hierarchical processing in strategic reasoning and language: An fMRI study
3. 学会等名 Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Aoyagi S, Takei N, Tsuchiya KJ, Mori N.
2. 発表標題 Maternal depressive symptoms postpartum are associated with neurodevelopmental impairment in offspring: a longitudinal birth cohort study.
3. 学会等名 Conference of International Society for Environmental Epidemiology and International Society of Exposure Science - Asia Chapter 2016. (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Toshiki Iwabuchi, Taeko Harada, Akira Shigetomi, Kenji J. Tsuchiya, Nori Takei.
2. 発表標題 Contributions of the cerebello-thalamo-cortical system to the processing of multiple rules
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩淵俊樹・西村倫子・野村容子・堀越隆伸・土屋賢治
2. 発表標題 児の神経発達マイルストーンの到達における SGA の影響 : HBC 研究
3. 学会等名 第8回日本D0HaD学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村倫子、佐川陽子、岩淵俊樹、野村容子、土屋賢治
2. 発表標題 18ヶ月までのBMIの増加が神経発達に与える影響について : HBC Study
3. 学会等名 第8回日本D0HaD学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	土屋 賢治 (Tsuchiya Kenji) (20362189)	浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任教授 (13802)	
研究分担者	岩淵 俊樹 (Iwabuchi Toshiki) (20711518)	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 (13802)	
研究分担者	原田 妙子 (Harada Taeko) (60525963)	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 (13802)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	涌澤 圭介 (Wakusawa Keisuke) (30645239)	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 (13802)	
研究 分 担 者	松尾 香弥子 (Matsuo Kayako) (70399509)	浜松医科大学・医学部・特任准教授 (13802)	