

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：13802  
研究種目：基盤研究(B)（一般）  
研究期間：2019～2021  
課題番号：19H03582  
研究課題名（和文）発達精神医学におけるプレジジョン・メディシンの展開  
  
研究課題名（英文）Precision medicine in developmental psychiatry  
  
研究代表者  
土屋 賢治（Tsuchiya, Kenji J.）  
  
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  
  
研究者番号：20362189  
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：発達精神医学における介入効果を最大化するプレジジョン・メディシン推進のため、浜松母と子の出生コホートのデータを利用して、神経発達の異常および神経発達症を規定する個別化変数および中間表現型の同定を行った。これまで報告されていなかった新たな個別化変数・中間表現型を見出した。神経発達症の診断には、神経発達の軌跡で示される中間表現型が先行・関与し、ここに脂質代謝異常が一部反映される可能性が示唆された。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

小児を対象とする精神医学領域（発達精神医学）において、縦断的なデータの重要性が明らかとなった。そのデータを提供するのは、臨床においては縦断的な追跡であり、科学研究においては出生コホート研究である。本研究は、出生コホートを通じて、個別化変数、中間的表現型をひとまとめに明らかにするとともに、神経発達症の臨床、とくに診断的評価と予後予測の理解に新たな展開をもたらす契機をつくったという点で、価値がある。

研究成果の概要（英文）：To maximize efficiency of intervention in developmental psychiatry, we analysed data originating in a birth cohort (HBC Study) to identify variables and endophenotypes that predict neurodevelopmental abnormalities and neurodevelopmental disorders. We found novel variables and endophenotypes that had not been reported previously. Such endophenotypes, presented as atypical neurodevelopmental trajectories, precede and predict the diagnosis of neurodevelopmental disorders. Lipid metabolism abnormalities may be involved in the neurodevelopmental endophenotype, reflected as delayed/aberrant neurodevelopmental trajectories.

研究分野：精神医学

キーワード：出生コホート 自閉スペクトラム症 注意欠如・多動症 神経発達 軌跡 脂質代謝異常

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

プレジジョン・メディシンとは、予防医学的介入の精度向上や医学的治療効果の最大化を目的とした「個別化された」医学・医療をいう。自閉スペクトラム症(以下、ASD と略)や注意欠如・多動症(以下、ADHD と略)などを扱う発達精神医学領域においても、プレジジョン・メディシンの推進は重要な臨床的課題である。ただし、その推進において、一般身体医学におけるプレジジョン・メディシンの推進とは異なり、以下の臨床的課題への挑戦を通じて「個別化」を実現する必要がある。

発達精神医学における臨床的課題1 早期診断の手法が確立していない ASDの予後をよくするための介入開始は早期であるほどよく(Dawsonら, 2012)、介入の根拠となる診断は2歳未満でも可能である(「早期診断」: Zwaigenbaumら, 2015)。しかし、実臨床においてDSM-5(米国精神医学会, 2013)の基準に沿う確固とした症候や行動様式を2歳未満の児から短時間の診察で集めるのは極めて困難である。したがって、早期診断とは、小児期以降においてDSM診断が与えられる可能性の高い児を2歳未満で見出すことということになるが、これは個別化変数(たとえば、遺伝学的変数、臨床医学変数、環境変数、人口統計学的変数)を組み合わせで作成するアルゴリズムに基づいた診断予測にはかならない。

発達精神医学における臨床的課題2 予後予測の手法が確立していない ASDやADHDに対する介入にはさまざまな方法があるが、我が国の医療・療育現場では利用できるエビデンスが限られている。一方、診断が確定しないがASDやADHDなどの行動様式を示す児への介入の判断について参照できるエビデンスは皆無である。すなわち、現行で予後予測のために利用できる個別化変数は事実上、診断(ASD, ADHDなど)しかないが、これは臨床の多様性に満ちた現実と大きく乖離しており、結果的に予測妥当性があがらないという問題がある。ここには、診断をもたない一般の子どもの予後(学習、社会適応、家庭内適応など)をも予測しうる大きなモデルが必要であり、また個々の児がどのような経過をたどるかを正しく予測する個別化変数を取り出す必要がある。

## 2. 研究の目的

発達精神医学の個別化を推進するため、報告者は以下の課題を設定し、大規模出生コホートをを用いて解決を図った。

- 1) 発達精神医学の個別化を図るためのプラットフォームの整備(出生コホート「HBC Study」の方法論の整備)
- 2) ASD症状・診断を予測する個別化変数の特定
- 3) ADHD症状・診断を予測する個別化変数の特定
- 4) 神経発達の異常や神経発達症診断に至る軌跡上にあらわれる神経学的中間表現型の特定

## 3. 研究の方法

対象者 2007年に運営が開始され現在も追跡が継続中の「浜松母と子の出生コホート(HBC Study)」(Takagaiら, 2016; Int J Epidemiol)の全参加者を対象した。

測定(個別化変数候補: ゲノム) HBC Study全対象者の4または6歳時に口腔粘膜細胞から抽出・精製したDNAを用いてゲノムワイドなSNP解析(Nagasakiら, 2015が開発した日本人向けゲノム解析「ジャポニカアレイ」version 2を利用)を行った。インピュテーションを行ったのち、関心のある予後変数に応じてPolygenic risk score( PRS )(Weinerら, 2017; Nat Genet)を計算した。

測定(個別化変数候補: ゲノム以外の生物学的指標) 児の出産に際して採取した臍帯血血清を

利用し、脂質および関連する内分泌物質、内分泌かく乱物質 (Perfluoroalkyl 類)、サイトカイン類、を計測した。

測定 (個別化変数候補: ライフスタイル因子) 出生前, 出生後 1, 4, 6, 10, 14, 18, 24, 32, 40 か月における家族背景 (両親の年齢, 年収, 教育歴, 同胞の有無など), 生活状況 (睡眠と食事の習慣, 養育環境など), 身体発達と健康 (身長, 体重, アレルギー性疾患の有無など) を含む多面的データを繰り返し取得した。

測定 (神経学的中間表現型) 出生後 1, 4, 6, 10, 14, 18, 24, 32, 40 か月における神経発達を, 小児 composite scale である Mullen Scales of Early Learning (Mullen, 1995) を用いて定量的に評価し, 0.1 ヶ月齢単位で標準化 (平均 50, SD10) した。

測定 (診断) 全例で ADOS-G または-2, Conners 3 を施行して診断を確定させた。

測定 (予後) 32, 40 か月, 4 歳, 6 歳, 8 歳における社会適応, 日常生活技能, コミュニケーション技能を Vineland Adaptive Behavior Scale (Sparrow, 1984) を用いて評価した。

解析 線形・ロジスティックなどの多変量解析, 媒介分析, 共分散構造分析を用いた。ソフトウェアには, Stata15, 16 または 17 を用いた。

#### 4. 研究成果

##### 成果 1 出生コホート「HBC Study」の方法論の整備

本研究の基盤となる「HBC Study」は, 世界でも初めての<発達精神医学>の統合的理解を目指した取り組みである。その理論的背景, 技術的な工夫, 見込まれる成果と社会的意義を, 書籍 (Tsuchiya & Takagai, 2019) および総説論文 (土屋ら, 2021, 精神医学) としてまとめた。

##### 成果 2 ASD 症状・診断を予測する個別化変数の特定

報告者らはこれまでに, のちに ASD と診断される児が, ASD の早期徴候の有無によらず, 0 ~ 1 歳台において, 特異な神経発達学的軌跡を示すことを報告した (Nishimura et al., 2016; 2019)。本研究ではこの成果を発展し, コホート参加児における ASD に対する PRS (すなわち, ASD 発症の遺伝的リスク) が, ASD 児に特異的にみられる神経発達学的軌跡と, 6 歳以降に観察される ASD 症状の双方に関連することを示した (Takahashi et al., 2020a, JAMA Netw Open)。

ところで, 近年, 環境中の化学物質 (たとえば, 内分泌かく乱物質) が ASD のリスク, すなわち本研究では個別化変数, として働くのではないかという懸念が生じている。報告者らは, 環境中の半減期が長く, 甲状腺機能に影響を与えることが分かっているパーフルオロ化合物 (PFAS) に注目し, 子どもの身体・神経発達への影響を検討したところ, 臍帯血中の PFOA (パーフルオロオクタン酸, PFAS に属する種のうち環境中に 2 番目に高濃度に存在する種) が児の体重増加を早期化するリスクを有する可能性が明らかとなった (Horikoshi et al., 2021, Sci Rep)。しかし, 神経発達や神経発達症発症リスクとは関連しなかった (Oh et al., 2022, Environ Int)。

##### 成果 3 ADHD 症状・診断を予測する個別化変数の特定

ADHD 症状や診断が ADHD に対する遺伝リスクによって説明されることが知られている。本研究では, コホート参加児における ADHD に対する PRS (すなわち, ADHD 発症の遺伝的リスク) を計算し, 6, 8 歳における ADHD 症状 (不注意, 多動・衝動性) に関連することを確認するとともに, ADHD-PRS が大きい児においては, 低出生体重と ADHD 症状が関連することを示した (Rahman et al., 2021, BMC Med)。

また, ナルコレプシーに対する PRS を計算したところ, 6, 8 歳における ADHD 症状 (不注意, 多動・衝動性) に有意に関連することが分かった (Takahashi et al., 2020b, Transl Psychiatry)。このことを支持するように, 日中の眠気と ADHD 症状の強さが関連することが知られている。報告者らは, 眠気と ADHD 症状との関連が ADHD に対する PRS によって修飾される

( moderating effect ) ことを確認した ( Takahashi et al., 2022, JAMA Netw Open )

#### 成果 4 神経発達異常や神経発達症診断に至る軌跡上にあられる神経学的中間表現型の特定

母体の肥満が ASD の発症に関連することが一部の研究から示唆されているが、本研究でもその関連が部分的に支持された ( Iwabuchi et al., 2022, Front Psychiatry )。この関連は、脂質関連内分泌物質 ( アディポカイン ) の一つであるレプチンによって媒介されることが分かった。児出生時の臍帯血におけるレプチンの濃度異常はおそらく母親の「レプチン耐性」を反映しており、これが ASD や神経発達異常の生物学的背景として重要ではないかという示唆を得た。この示唆をもとに、肥満に対する PRS ( すわなち、肥満に対する遺伝リスク ) を計算し、神経発達および認知機能との関連を検討したところ、6 歳時のワーキングメモリの機能と強い関連を示すことが分かった ( Takahashi et al., 2021, Front Neurosci )。

先行する知見、本研究の知見 ( 1, 4 ) を踏まえ、「神経発達の軌跡」と「肥満・脂質代謝異常」という二つの中間表現型および媒介因子が見いだされた。神経発達の軌跡については、男女でその表れが異なっていることを確認した ( Nishimura et al., 2022, Front Psychiatry )。

以上の成果をふまえて、今後の発達精神医学の発展に向けた以下の示唆を得た。

ASD や ADHD に代表される神経発達症には、神経発達の軌跡の異常という共通する中間表現型がある。神経発達の軌跡の異常を特定することにより、神経発達症の早期診断、より確かな診断や、臨床的に価値のある予後予測が可能になることが見込まれる。

神経発達の軌跡の異常という中間表現型は、現象学レベルにとどまらず、生物学的な背景を有する可能性があり、その一つが「脂質代謝異常 ( dyslipidemia )」ではないかと考えられる。今後、脂質代謝異常をさらに掘り下げることにより、ASD や ADHD などの神経発達症の病態理解やバイオマーカーの発見が可能になるかもしれない。

ASD や ADHD の治療や介入を最適化する個別化変数には、未発見のものがある。出生コホートを利用したさらなる探索が必要である。

#### < 文献 >

Horikoshi T, Nishimura T, Nomura Y, Iwabuchi T, Itoh H, Takizawa T, Tsuchiya KJ. 2021. Umbilical cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate, perfluorooctanoic acid, and the body mass index changes from birth to 5 1/2 years of age. *Scientific Reports* 11:19789. doi: 10.1038/s41598-021-99174-3

Iwabuchi T, Takahashi N, Nishimura T, Rahman MS, Harada T, Okumura A, Kuwabara H, Takagai S, Nomura Y, Matsuzaki H, Ozaki N, Tsuchiya KJ. 2022. Associations among maternal metabolic conditions, cord serum leptin levels, and autistic symptoms in children. *Front Psychiatry* 12:816196. doi: 10.3389/fpsyt.2021.816196

Nishimura T, Takei N, Tsuchiya KJ. 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. doi: 10.1097/EDE.0000000000000996

Nishimura T, Kato T, Okumura A, Harada T, Iwabuchi T, Rahman MS, Hiroya T, Takahashi M, Adachi M, Kuwabara H, Takagai S, Nomura Y, Takahashi N, Senju A, Tsuchiya KJ. 2022. Trajectories of adaptive behaviors during childhood in females and males in the general population. *Front Psychiatry* 13:817383. doi: 10.3389/fpsyt.2022.817383

Oh J, Shin H-M, Nishimura T, Rahman MS, Takahashi N, Tsuchiya KJ. 2022. Perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in umbilical cord blood and child cognitive development: Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study). *Environ Int* 163:107215. doi:

10.1016/j.envint.2022.107215

- Rahman MS, Takahashi N, Iwabuchi T, Nishimura T, Harada T, Okumura A, Takei N, Nomura Y, Tsuchiya KJ. 2021. Elevated risk of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Japanese children with higher genetic susceptibility to ADHD with a birth weight under 2000 g. *BMC Medicine* 19:229. doi: 10.1186/s12916-021-02093-3
- Takahashi N, Harada T, Nishimura T, Okumura A, Choi D, Iwabuchi T, Kuwabara H, Takagai S, Nomura Y, Takei N, Tsuchiya KJ. 2020a. Association of genetic risks with autism spectrum disorder and early neurodevelopmental delays among children without intellectual disability. *JAMA Netw Open* 3:e1921644. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21644
- Takahashi N, Nishimura T, Harada T, Okumura A, Choi D, Iwabuchi T, Kuwabara H, Takagai S, Nomura Y, Newcorn JH, Takei N, Tsuchiya KJ. 2020b. Polygenic risk score analysis revealed shared genetic background in attention deficit hyperactivity disorder and narcolepsy. *Transl Psychiatry* 10:284. doi: 10.1038/s41398-020-00971-7
- Takahashi N, Nishimura T, Harada T, Okumura A, Iwabuchi T, Rahman MS, Kuwabara H, Takagai S, Nomura Y, Takei N, Tsuchiya KJ. 2021. Association between genetic risks for obesity and working memory in children. *Front Neurosci* 15:749230. doi: 10.3389/fnins.2021.74923
- Takahashi N, Okumura A, Nishimura T, Harada T, Iwabuchi T, Rahman MS, Tsuchiya KJ. 2022. Exploration of sleep parameters, daytime hyperactivity/inattention, and attention-deficit/hyperactivity disorder polygenic risk scores of children in a birth cohort in Japan. *JAMA Network Open* 5:e2141768. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.41768
- Tsuchiya KJ, Takagai S. 2019. Neurodevelopmental Disorders in the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study). in *Pre-emptive Medicine: Public Health Aspects of Developmental Origins of Health and Disease*. Edited by Sata F, Fukuoka H, Hanson M. Singapore, Springer Nature; pp. 175-188. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-2194-8>
- 土屋賢治, 西村倫子, 奥村明美, 原田妙子, 岩淵俊樹, 高橋長秀. 2021. 子どもの神経発達と神経発達症を知るための疫学研究プロジェクト 浜松母と子の出生コホート研究(HBC Study) について. *精神医学* 63:469-477.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 15件 / うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Kato Takeo, Nishimura Tomoko, Takahashi Nagahide, Harada Taeko, Okumura Akemi, Iwabuchi Toshiki, Nomura Yoko, Senju Atsushi, Tsuchiya Kenji J., Takei Nori	4. 巻 12
2. 論文標題 Identification of neurodevelopmental transition patterns from infancy to early childhood and risk factors predicting descending transition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-08827-4	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 Ishikawa-Omori Yuuka, Nishimura Tomoko, Nakagawa Atsuko, Okumura Akemi, Harada Taeko, Nakayasu Chikako, Iwabuchi Toshiki, Amma Yuko, Suzuki Haruka, Rahman Mohammad Shafiur, Nakahara Ryuji, Takahashi Nagahide, Nomura Yoko, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 22
2. 論文標題 Early temperament as a predictor of language skills at 40?months	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pediatrics	6. 最初と最後の頁 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12887-022-03116-5	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 Iwabuchi Toshiki, Takahashi Nagahide, Nishimura Tomoko, Rahman Md Shafiur, Harada Taeko, Okumura Akemi, Kuwabara Hitoshi, Takagai Shu, Nomura Yoko, Matsuzaki Hideo, Ozaki Norio, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 12
2. 論文標題 Associations Among Maternal Metabolic Conditions, Cord Serum Leptin Levels, and Autistic Symptoms in Children	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 816196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsy.2021.816196	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 Horikoshi Takanobu, Nishimura Tomoko, Nomura Yoko, Iwabuchi Toshiki, Itoh Hiroaki, Takizawa Takumi, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 11
2. 論文標題 Umbilical cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate, perfluorooctanoic acid, and the body mass index changes from birth to 5 1/2?years of age	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-99174-3	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 Rahman Md Shafiur, Takahashi Nagahide, Iwabuchi Toshiki, Nishimura Tomoko, Harada Taeko, Okumura Akemi, Takei Nori, Nomura Yoko, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 19
2. 論文標題 Elevated risk of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Japanese children with higher genetic susceptibility to ADHD with a birth weight under 2000 g	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Medicine	6. 最初と最後の頁 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12916-021-02093-3	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 Ueda Megumi, Tsuchiya Kenji J., Yaguchi Chizuko, Furuta-Isomura Naomi, Horikoshi Yoshimasa, Matsumoto Masako, Suzuki Misako, Oda Tomoaki, Kawai Kenta, Itoh Toshiya, Matsuya Madoka, Narumi Megumi, Kohmura-Kobayashi Yukiko, Tamura Naoaki, Uchida Toshiyuki, Itoh Hiroaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Placental pathology predicts infantile neurodevelopment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-06300-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 Takahashi Nagahide, Okumura Akemi, Nishimura Tomoko, Harada Taeko, Iwabuchi Toshiki, Rahman Md Shafiur, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 5
2. 論文標題 Exploration of Sleep Parameters, Daytime Hyperactivity/Inattention, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Polygenic Risk Scores of Children in a Birth Cohort in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e2141768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2021.41768	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 Oh Jiwon, Shin Hyeong-Moo, Nishimura Tomoko, Rahman Mohammad Shafiur, Takahashi Nagahide, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 163
2. 論文標題 Perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in umbilical cord blood and child cognitive development: Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Environment International	6. 最初と最後の頁 107215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envint.2022.107215	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 Tainaka Hanae, Takahashi Nagahide, Nishimura Tomoko, Okumura Akemi, Harada Taeko, Iwabuchi Toshiki, Rahman Md Shafiur, Nomura Yoko, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 305
2. 論文標題 Long-term effect of persistent postpartum depression on children's psychological problems in childhood	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 71-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2022.02.061	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 Nishimura Tomoko, Kato Takeo, Okumura Akemi, Harada Taeko, Iwabuchi Toshiki, Rahman Md. Shafiur, Hirota Tomoya, Takahashi Michio, Adachi Masaki, Kuwabara Hitoshi, Takagai Shu, Nomura Yoko, Takahashi Nagahide, Senju Atsushi, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 13
2. 論文標題 Trajectories of Adaptive Behaviors During Childhood in Females and Males in the General Population	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 817383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2022.817383	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 Takahashi Nagahide, Nishimura Tomoko, Harada Taeko, Okumura Akemi, Iwabuchi Toshiki, Rahman Md. Shafiur, Kuwabara Hitoshi, Takagai Shu, Nomura Yoko, Takei Nori, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 15
2. 論文標題 Association Between Genetic Risks for Obesity and Working Memory in Children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 749230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2021.749230	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 Wojcicki Janet M., Tsuchiya Kenji J., Murakami Keiko, Ishikuro Mami, Obara Taku, Morisaki Naho	4. 巻 23
2. 論文標題 Limited consumption of 100% fruit juices and sugar sweetened beverages in Japanese toddler and preschool children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Preventive Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 101409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pmedr.2021.101409	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 土屋賢治	4. 巻 40
2. 論文標題 コホート研究と発達障がい	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 335-338
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 土屋賢治	4. 巻 32
2. 論文標題 発達早期のライフステージイベントとしての母親の産後抑うつと、その影響を受けた児のコミュニケーション機能の発達	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本生物学的精神医学会誌	6. 最初と最後の頁 135-140
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 土屋賢治, 西村倫子, 奥村明美, 原田妙子, 岩淵俊樹, 高橋長秀	4. 巻 63
2. 論文標題 子どもの神経発達と神経発達症を知るための疫学研究プロジェクト 浜松母と子の出生コホート研究 (HBC Study) について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神医学	6. 最初と最後の頁 469-477
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 Takahashi Nagahide, Nishimura Tomoko, Harada Taeko, Okumura Akemi, Choi Damee, Iwabuchi Toshiki, Kuwabara Hitoshi, Takagai Shu, Nomura Yoko, Newcorn Jeffrey. H., Takei Nori, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 10
2. 論文標題 Polygenic risk score analysis revealed shared genetic background in attention deficit hyperactivity disorder and narcolepsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-00971-7	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 Tsuchiya Kenji J., Hakoshima Shuji, Hara Takeshi, Ninomiya Masaru, Saito Manabu, Fujioka Toru, Kosaka Hirota, Hirano Yoshiyuki, Matsuo Muneaki, Kikuchi Mitsuru, Maegaki Yoshihiro, Harada Taeko, Nishimura Tomoko, Katayama Taiichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Diagnosing Autism Spectrum Disorder Without Expertise: A Pilot Study of 5- to 17-Year-Old Individuals Using Gazefinder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 603085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2020.603085	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 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 該当する

1. 著者名 Zhang Wei, Ham Jacob, Li Qian, Deysenroth Maya A., Lambertini Luca, Huang Yonglin, Tsuchiya Kenji J., Chen Jia, Nomura Yoko	4. 巻 15
2. 論文標題 Moderate prenatal stress may buffer the impact of Superstorm Sandy on placental genes: Stress in Pregnancy (SIP) Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0226605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0226605	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 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 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 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 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
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 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 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 土屋賢治
2. 発表標題 ASD特性・ADHD特性をもつ子どもたちの乳幼児期における神経発達の軌跡：浜松母と子の出生コホートから
3. 学会等名 第122回日本小児精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土屋賢治, 高貝就
2. 発表標題 ASD・ADHDを予測する乳幼児期の特徴はなにか？それはいつ観察されるか？
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Tsuchiya Kenji J., Takagai Shu	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Nature Singapore	5. 総ページ数 217
3. 書名 Pre-emptive Medicine: Public Health Aspects of Developmental Origins of Health and Disease	

〔産業財産権〕

〔その他〕

子どものこころの発達研究センター  
<http://www.rccmd.org/>

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	原 武史  (Hara Takeshi)  (10283285)	岐阜大学・工学部・教授    (13701)	
研究分担者	西村 倫子  (Nishimura Tomko)  (30773791)	浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任講師    (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	奥村 明美  (Okumura Akemi)  (40767943)	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 (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	桑原 斉  (Kuwabara Hitoshi)  (50456117)	浜松医科大学・医学部・准教授    (13802)	
研究 分 担 者	高橋 長秀  (Takahashi Nagahide)  (50846714)	名古屋大学・医学部・准教授    (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関