

の増量とリン酸化レベルの相対的低下によってチューブリン重合が促進されていることが分かった。

#### D. 考察

##### 発達異常のマーカーとしてのGABAシステム：

三種類のモデル動物を用いた研究により、原因物質によらず、発達異常が顕在化する時期はシナプス形成およびこれと重なる甲状腺ホルモンの臨界期が終了する生後 2-3 週で、GABA システムの発達異常として現れやすいことが明らかになった。GABA システム構成要素のうち、GAD65 および KCC2 が三種類のモデル動物脳に共通して発達の遅れや異常を反映していたことから、これらは異常の有効なマーカー候補であることが分かった。また、最終年度の研究で、NPY あるいは NPY ニューロンの減少が新たなマーカー候補として検出された。

NPY は高頻度刺激に応じて分泌される内在性の抗てんかん物質として知られ、海馬では錐体細胞に発現する Y2 受容体に作用してグルタミン酸の放出を抑制することで興奮性を制御する。実際、SAMP8 海馬切片で高頻度刺激後の痙攣波が延長していることは、NPY 作用の減弱を反映するものと考えられる。近年、統合失調症患者の前頭野で NPY が減少していること、抗精神病薬により NPY レベルが回復すること、NPY プロモーター領域の遺伝子多型と統合失調症との関連など、NPY と精神疾患の関連が示唆されている。NPY はまた、神経幹細胞の増殖を促すとともに、新生神経細胞に対する保護作用を持ち、海馬歯状回 (DG) での神経新生に対して正の調節因子として働

くことが知られている。

##### 2型脱ヨード化酵素 (DIO2) の発現低下による局所的甲状腺ホルモン・シグナルの減弱と発達障害：

甲状腺ホルモンの主要な作用は、核内受容体に高い親和性を持つ T3 による遺伝子発現の制御である。脳内 T3 の 80%はアストロサイトに局在する DIO2 により T4 から局所的に産生されていることから、DIO2 活性が T3 シグナルの強さを決めると言っても過言ではない。しかしながら、DIO2 の発現や活性調節機構については未解明の部分が多く、これに影響を与える化学物質についての研究はなされていない。血中ホルモン濃度は正常でありながら、DIO2 の減少により発達期の行動異常がみられる SAMP8 は、甲状腺ホルモン・システムを攪乱する新たな種類の化学物質の発見につながる重要な動物モデルであろう。

ヒトでも、早産で生まれた新生児では一過性の甲状腺ホルモン欠乏により、ADHD を高率に発症することが報告されている。また、β型甲状腺ホルモン受容体の変異による「甲状腺ホルモン不応症」の児童の多くに ADHD が認められている。これらに加えて、DIO2 の変動による局所的甲状腺ホルモン・シグナルの低下がヒト発達障害に関わる可能性について、今後、検討する必要がある。

##### 甲状腺ホルモン T4 による新たな non-genomic 作用：

一方、T3 による遺伝子の発現制御に対して、T4 や rT3 による、遺伝子発現制御を介さない non-genomic action も近年、見出され、注目されている。本研究で見出した細胞骨格制御を介した T4 の作用は、神経細胞

の遊走、神経突起伸展、シナプス形成など、神経回路形成に直接関わる、新たな non-genomic 作用として重要な意味を持つ。

## E. 結論

脳発達過程における異常は、げっ歯類では生後 2-3 週のシナプス形成期に GABA システムの異常として顕在化するが多い。また、GABA システム構成要素のなかでは GAD65 および KCC2 が有力なマーカーと考えられる。加えて NPY もバイオマーカーの候補と考えられる。一方、異常の原因となるプロセスの一つである甲状腺ホルモン・システムについては、その代謝酵素や nongenomic 作用も含めた全容の解明が急務である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Negishi T, Takahashi M, Matsunaga Y, Hirano S, Tashiro T: “Diphenylarsinic acid increased the synthesis and release of neuroactive and vasoactive peptides in rat cerebellar astrocytes.” *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 71 (6): 468-79 (2012).
- 2) Umehara M, Negishi T, Tashiro T, Nakao Y, Kimura J: “Structure-related cytotoxic activity of derivatives from kulokekahilide-2, a cyclodepsipeptide in Hawaiian marine mollusk.” *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22(24):7422-5 (2012).

- 3) Sawano E., Negishi T., Aoki T., Murakami M., Tashiro T: “Alterations in local thyroid hormone signaling in the hippocampus of the SAMP8 mouse at younger ages: association with delayed myelination and behavioral abnormalities”, *J. Neurosci. Res.*, 91, 382-392 (2013).
- 4) Sawano E, Takahashi M, Negishi T, Tashiro T: “Thyroid hormone-dependent development of the GABAergic pre- and post-synaptic components in the rat hippocampus.” *Int. J. Devl. Neuroscience*, 31, 751-761 (2013)
- 5) Negishi T, Matsunaga Y, Kobayashi Y, Hirano S, Tashiro T: “Developmental subchronic exposure to diphenylarsinic acid induced increased exploratory behavior, impaired learning behavior, and decreased cerebellar glutathione concentration in rats.” *Toxicol. Sci.*, 136; 478-486 (2013)
- 6) Oyanagi K, Negishi T, Tashiro T: “Action of thyroxine (T4) on the survival and neurite maintenance of cerebellar granule neurons in culture.” *J. Neurosci. Res.*, 印刷中 (2015)

### 2. 学会発表

#### (1) 国際学会

- 1) Mouri M, Negishi, T, Tashiro, T : “Alterations in neuronal maturation in arat model of autism induced by fetal thalidomide exposure.” (The 11<sup>th</sup> Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/ 55<sup>th</sup> Annual

Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe, Sept. 29 – Oct. 2, 2012)

2) Sawano E, Negishi T, Tashiro, T: “Alterations in local thyroid hormone metabolism in the hippocampus of the senescence-accelerated SAMP8 mice at younger ages.” (The 11<sup>th</sup> Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/ 55<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe, Sept. 29 – Oct. 2, 2012)

3) Matsunaga Y, Kudo T, Kojima H, Negishi T, Tashiro T: “Early vascular impairment in the hippocampus leads to synaptic and cognitive dysfunction in diabetic Goto-Kakizaki rats.” (The 11<sup>th</sup> Biennial Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry/ 55<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, Kobe, Sept. 29 – Oct. 2, 2012)

## (2) 国内学会

1) 澤野 恵梨香、根岸 隆之、田代 朋子 : 「老化促進モデルマウス (SAMP8) における若齢期の脳内甲状腺ホルモン代謝の変化」(第 27 回 老化促進モデルマウス (SAM)研究協議会・東京、2012 年 7 月)

2) 田代朋子  
「遺伝子発現プロファイルによる胎生期化学物質ばく露の影響評価」、第 118 回日本解剖学会総会・全国学術総会シンポジウム 2013 年 3 月 28 日、香川

3) 澤野 恵梨香、根岸 隆之、田代 朋子

“Specific down regulation of type 2 deiodinase in the SAMP8 hippocampus during development: implications for the cause and effect of subclinical hypothyroidism”, NEURO 2013、2013 年 6 月、京都

4) 岩谷可南子、澤野 恵梨香、根岸孝之、田代 朋子  
“Development of the GABAergic system in the hippocampus of senescence-accelerated SAMP8 mice”, NEURO 2013、2013 年 6 月、京都

5) 澤野 恵梨香、上田茜、田代朋子  
「老化促進モデルマウス (SAMP8) 海馬における発達期からの甲状腺ホルモン活性化酵素 (D2) 減少要因の探索」(第 28 回 老化促進モデルマウス SAM)研究協議会、2013 年 7 月、名古屋

6) 澤野 恵梨香、岩谷可南子、上田茜、田代朋子: 「老化促進モデルマウス (SAMP8) 海馬における GABA 作動性神経伝達機構の発達異常」第 29 回 老化促進モデルマウス (SAM)研究協議会、2014 年 7 月 6 日、東京

7) 澤野 恵梨香、岩谷可南子、田代朋子 : “Reduction in NPY-positive neurons in the hippocampus of senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8).” 第 57 回日本神経化学学会大会、2014 年 9 月 29 日、奈良

8) 上田茜、澤野 恵梨香、田代朋子 : “Impaired tau phosphorylation in the developing hippocampus of senescence-accelerated mouse prone 8.” 第 57 回日本神経化学学会大会、2014 年 9 月 30 日、奈良

9) 川越佑太、畠山明宗、宇野健史、澤野 恵梨香、田代朋子：“Enhanced type I interferon signaling and reduced microglia in the hippocampus of diabetic GK rats.” 第 57 回日本神経化学会大会、2014 年 9 月 30 日、奈良

10) 小柳洸志、根岸隆之、田代朋子：“Effect of thyroxine on the survival and neurite maintenance of cultured cerebellar granule neurons.” 第 57 回日本神経化学会大会、2014 年 9 月 30 日、奈良

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金  
化学物質リスク研究事業 分担研究報告書  
平成 24-26 年度

化学物質の胎内ばく露による情動・認知行動に対する影響の評価方法に関する研究  
研究課題名：近赤外線酸素モニターを用いた非侵襲的脳機能評価

研究分担者：成田奈緒子 文教大学 教育学部特別支援教育専修 教授

研究要旨：

小児科専門医として長く自閉症スペクトラム (Autism Spectrum Disorders; ASD) を含む発達障害児の診療に従事してきており、非侵襲的脳機能評価法である近赤外線酸素モニターを発達障害児者の評価に応用してきた。1 年目はこれまで教育・療育現場で経験的に試みられてきた「前もって手順を説明する」「繰り返し練習する」という方法論を脳科学的に裏付ける目的で、ASD 者では、事前のしっかり教示をし、また事前により練習するほど、難易度の高い課題でも前頭前野機能が賦活することを明らかにした。2 年目は、前年度までに得られた近赤外線酸素モニターで採取したデータを再解析しなおした。すなわち 1 秒ごとの酸素化ヘモグロビン濃度 (oxy-Hb) の数値を微分解析することにより、タスクに呼応して変化する oxy-Hb の位相が出現する象限の分布の傾向を観察した。その結果、定型発達者ではワーキングメモリ (WM) タスク探索時間では第一・二象限に微分値が多く出現し、ノンワーキングメモリ (NWM) タスク開始と共に微分値は第三・四象限に移行し、結果として高い分離度を示す傾向が認められた。一方 ASD 者における同解析では、微分値の分離度は低く、両者の差異が観察された。

3 年目は、定型発達者と ASD 者の分離度をより実情に即し正確に評価するために、存在する象限の妥当性を点数に反映できるように計算式を工夫した「重み付分離度」の計算式を新たに考案し、これにより ASD 者と定型発達者の評価間に有意差を認めた。

以上より、これまで客観的数値指標を用いた評価が困難であった近赤外線酸素モニターを用いた脳機能変動を、微分値を応用した重み付分離度により定量的・近似的に表す手法が今後応用できる可能性が示唆され、ASD 者における非侵襲的機能評価として役立てていけると考えられる。

A. 序論

分担研究者は、化学物質の胎内ばく露による情動・認知行動に対する影響を、近赤外線酸素モニター近赤外線酸素モニター (Near Infrared spectroscopy; NIRS)

を用いて評価する方法について検討してきた。

ASD 者においては、社会性の障害、コミュニケーションの障害、そして常同性の保持、という先天性の脳機能障害に基

づく異常が様々な程度に存在する。これにより、ASD 者においては高い不安と高次脳機能の様々な程度の障害がその社会生活の困難さが生じ、気分障害や他家各障害、種々の心身症といった二次障害を発症させる原因となっている。

この、ASD 者における様々な程度の脳機能障害を非侵襲的かつ的確に診断するための補助診断ツールとして用いられることを目的として、これまで分担研究者は、NIRS を用いて ASD 者と定型発達者を被験者とした様々な実験を行ってきた。

その結果、以下の 2 点が示唆された。

①個体の不安レベルにより、情動想起の際の前頭葉賦活の laterality が変化する。特に不安の高い個体においては、右側有意の前頭葉賦活が起こりやすい。②ASD 者においては、図形や人の表情刺激を用いた WM タスクを処理する際に、前頭葉ではなく側頭葉を用いて処理する異所性神経ネットワークが存在する可能性が示唆された。また、タスクの切り替えに呼応した前頭葉賦活の切り替えが遅延する傾向が認められる。

以上より、ASD 者に情動想起刺激や WM タスクなど複数のタスクを施行し、その際の NIRS による前頭葉血流内 O<sub>2</sub>Hb 濃度測定を行うことで、補助診断ツールとしての有用性を期待できると考えられた。

そこで、初年度は、これまで得られた NIRS 上の特性を考慮して、ワーキングメモリタスクを処理する際に、どのような条件下で最も効率的に前頭葉を賦活することが可能なのかを、ASD 者と健常者で

比較することにより、より支援的な応用の可能性を模索した。

さらに 2 年目はこれまでに作成した WM/NWM のスイッチングタスクを施行し近赤外線酸素モニターで採取したデータの再解析を試みた。1 秒ごとの酸素化ヘモグロビン濃度測定の数値を微分解析することにより、タスク開始に伴う脳血流の加速度上昇率を計算し、それを二次元平面上に描出することで、WM タスクと、NWM タスクでの前頭葉の賦活化のパターンの差異が ASD 者と定型発達者で差があることをより明確に示すことができるか、検討を行い、WM タスクと NWM タスクを処理する際の前頭葉の賦活のパターンによる、ASD 者と定型発達者の差異を診断レベルにまで引き上げることを目標とした。

そして 3 年目は、定型発達者と ASD 者の分離度をより実情に即し正確に評価するために、存在する象限の妥当性を点数に反映できるように計算式を工夫した「重み付分離度」の計算式を新たに考案し、これを用いてこれまでの ASD 者と定型発達者のデータを再度分析することにより、さらなる両者の差異を検討するところにした。

## B. 方法

対象は、ASD と診断されている男児 2 名 (A.12 歳、B.14 歳) と健常被験者 2 名 (C.51 歳男性、D.43 歳女性)。本研究は文教大学大学院教育学研究科研究倫理委員会の承認のもと、被験者とその保護者から書面での同意を得て行われた。

タスクは図 1 に示すように PC 画面上から提示されるよう独自に作成した。す

なわち、画面に現れた色と形の異なる図形 1 個~3 個を覚えさせ (記録)、2 秒間の把持時間を取ったあと (把持)、最後に 5 個の図形の中から覚えた図形の番号をテンキーから選び押させる (再生)。

「教示あり」では、記録の前に「次は二つ覚えます」などと、記憶させる図形の数をあらかじめ伝える画面を出す

「教示なし」では出さない。また、「練習あり」ではタスク開始前に数字が書かれた画面を見せ、その数と同じテンキーボタンを押させるが「練習なし」ではその時間+が書かれた画面を見つめさせる。

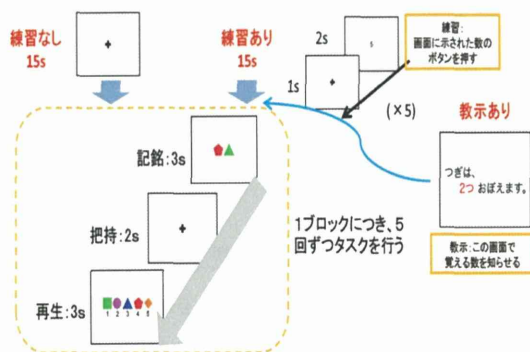


図 1 : タスクプロトコール

タスクブロックは記憶する図形の数 1 ~ 3 それぞれ 5 回ずつ行う。タスク施行中は NIRS (Spectratech OEG-16) を被験者前頭部に装着し、それぞれのタスクの「教示あり」「教示なし」「練習あり」「練習なし」のブロックごとの平均酸素化ヘモグロビン (O2Hb) 値を pre5s、recovery3s、post5s としてベースラインの補正をした上で求め、グラフに表した。

2 年目以降の解析のもととなった実験の概要は以下の通りである。

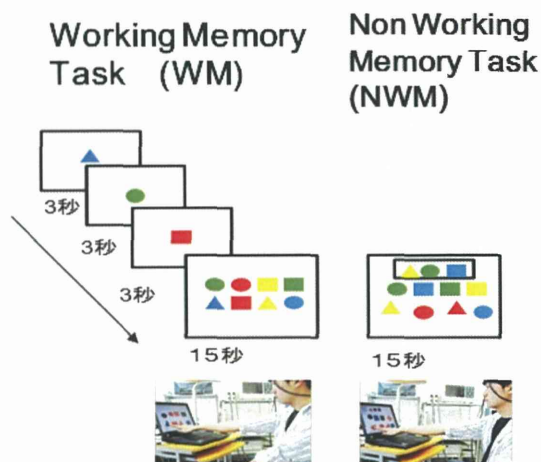


図 2 : WM と NWM タスクの概要

対象は定型発達被験者 22 名 (19~51 歳、男性 6 名、女性 16 名 : 平均年齢 25.2 歳) と ASD 者 11 名 (14~46 歳、男性 3 名、女性 8 名 : 平均年齢 29.5 歳) である。WM と NWM の順番で課題が交互に出され、WM タスクでは、3 秒間ごとに矢印の順に提示される青い三角形、緑の丸、赤の四角形の色と形を順番通りに覚え、その後、15 秒間の図形探索として、ランダムに提示される図形の中から、覚えた図形の色と形を順番どおりに利き手で触っていく。NWM タスクは、15 秒間、上の枠に提示された見本の黄色の三角形、緑の丸、青の四角形の図形を見ながら、下の枠からランダムに提示された図形の中から色と形を順番どおりに利き手で触っていく (図 2)。

今回の再解析は、このタスク施行中の 1 秒ごとの前頭葉 oxy-Hb 濃度測定を NIRO-200 で行い、得られた数値を微分解析することにより行った。タスク開始と共に脳血流の加速度上昇率を計算し、それを二次元平面上に描出することで、ワーキングメモリタスクと、ノンワーキングメモリタスクでの前頭葉の賦活化の

パターンの差異が ASD 者と典型発達者で差があることをより明確に示すことができるか、検討を行った。

さらに、このデータをさらに数理的に正確に分析することを目的に、oxy-Hb 値の分離度測定を試みた。すなわち、脳活動の特徴を定量的に判定する指標として、oxy-Hb とその微分値による位相平面における特徴分離性を示す重み付分離度 (WS) の計算式を考案した(図 3)。

$$\boxed{\text{分離度}} = \frac{\text{クラス間分散}}{\text{クラス内分散}}$$

これを位相平面での重心点の位置に応じ重み付けをする

$$\boxed{\text{重み付分離度 WS}} = \boxed{\text{加点される重心点の数}+1} \times \frac{1}{\boxed{\text{減点される重心点の数}+1}} \times \boxed{\text{分離度}}$$

図 3：重み付分離度計算式

そもそも、分離度は図 3 に示すように、一回ごとのタスクにおける重心点を求めてその位置する象限が WM、NWM 間で差異がある、つまり分離していることを評価する計算式である。さらに WM タスクと NWM タスクの切り替えにより、前頭葉での脳血流に大きく変化が起こった際に、その微分値が存在する座標平面が理想的であるかどうかを精査することを分離度にさらに重みづけの係数をかけてことで求められるのが WS である。WS が大きいほど、タスクスイッチスイッチングに呼応した前頭葉賦活が効率的に行われていることになる。この計算式を用いて、これまでに得られていた健常者 21

名と ASD 者 11 名のデータを再解析することにした。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究対象者に対する人権擁護上の配慮を徹底するため、研究内容を十分に吟味し、倫理委員会の承認を得た。被験者には、十分なインフォームドコンセントを行い、文書で同意を得た。

### C. 結果

図 4 は、被験者 A~D のチャンネル別 O2Hb 濃度の相対値を、タスクの記憶図形数ごとにブロック平均値として求め、「教示あり・練習あり」と「教示なし・練習なし」の比較として表したものである。

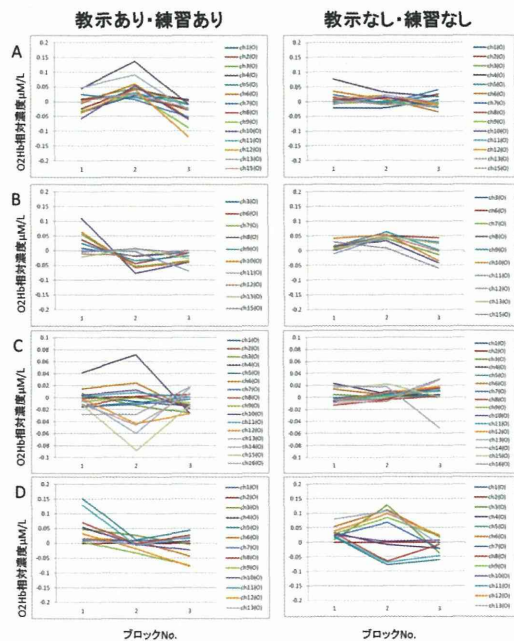


図 4：被験者 4 名における O2Hb 相対濃度変化

被験者 A、B 共「教示なし・練習なし」と「教示あり・練習あり」の条件下の比較において、「教示あり・練習あり」で明



らかに前頭前野の賦活が起こっていたことが共通していた。

しかし、被験者 A では、「教示あり・練習なし」のブロック 1 (1 個の図形記憶) で、「教示なし・練習なし」のブロック 1 と同程度の賦活が起こったがさらに「教示あり・練習あり」の条件下では、ブロック 2 (2 個の図形記憶) で大きく前頭前野が賦活する所見が得られた。しかし、ブロック 3 では再度活性が低下し、逆 V 字型の活性変化をほぼどのチャンネルにおいても認めた。

一方、被験者 B においては、「教示なし・練習なし」ではどのブロックでもほとんど前頭前野の賦活は起こらなかったが、「教示あり・練習あり」ではブロック 1 で最も前頭前野の賦活が認められた。しかしながら、ブロック 2 以降は再度活性が低下したままであった。

次に、WM/NWM スイッチングタスク施行中の前頭葉酸化ヘモグロビン値の変化とその微分値をグラフに表したものを図 5、図 6 に示す。図 5 は定型発達者の 1 例の結果である。WM タスクを施行中には速やかな血流上昇を反映した微分値の分布 (赤線) が主に第一・第三象限に見られたが、NWM タスクを施行中 (青線) には、主に第二・第四象限と分離された平面にデータが存在する確率が高く、これを中心からの距離を基に分離度 (図 3) を算出したところ、1.20 であった。これに対し図 6 に示す ASD 者の一例の結果では、WM タスクと NWM タスクでの微分値の出現象限には明確な区分は現れず、分離度を算出したところ 0.0248 であった。

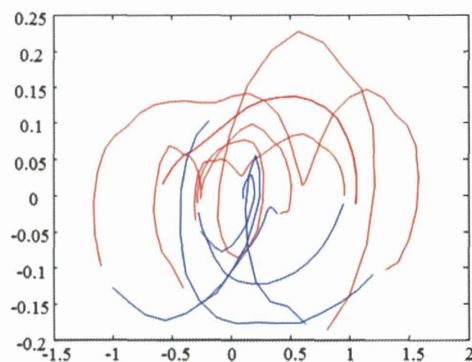


図 5：定型発達者におけるチャンネル 1 解析結果

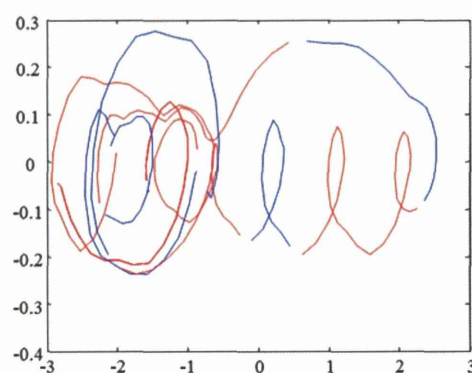


図 6：ASD 者におけるチャンネル 1 解析

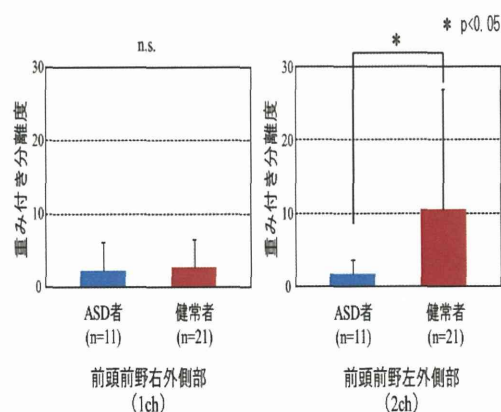


図 7：スイッチングタスク施行による定型発達者と ASD 者での WS 値

このデータをさらに数理的に正確に分析することを目的に、WS の計算式を用いて、これまでに得られていた健常者

21名とASD者11名のデータを再解析し、その平均値を求めたところ、図7に示すように左側前頭前野外側部におけるスイッチングタスクに呼応した脳血流の分離度は、健常者群ではASD群に対し、有意に高いという結果が得られた。

#### D. 考察

これまでの研究で、ASD者においては、先天性の脳機能障害に起因する不安・ストレス処理における前頭葉の異所性活性化が起こっている可能性が示唆され、これは他の不安レベルが高い一部健常被験者にも共通するものであると思われた。また、WMタスクを遂行中の近赤外線酸素モニター測定を用いて、タスク前の指示の方法と事前の練習によりASD者の前頭前野機能がどのように変化するかを検討したところ、ASD者では、事前の指示があるほど、また事前の練習があるほど、難易度の高いタスクに呼応した前頭前野機能の賦活が見られやすい傾向が認められた。このことはASD者では前頭葉の特異的な機能障害の存在を示唆し、これまで教育・療育現場で経験的に試みられてきた「前もって手順を説明する」「繰り返し練習する」という方法論を脳科学的に裏付けることになる。

また、これまで蓄積し解析してきた近赤外線酸素モニターを用いた前頭前野の機能評価のデータをより客観的かつ正確に表現する方法について、研究期間に詳細な検討を行った。すなわち、これまでに私たちが行ってきたWMタスクとNWMタスクを交互に提示する実験で得られた数値データの再解析を二年目には

試みた。今回、この実験の際の前頭葉酸素化ヘモグロビン濃度の上昇・下降の傾向を微分値を用い解析する方法を新たに用いたが、これは、タスク刺激が入ってから前頭前野の反応の速度を反映できるもので、観察から得られたASD者の特徴をよく評価できるものである。

実際、定型発達者ではWMタスク遂行開始直後からの速やかなoxy-Hb上昇がみられ、これがNWMタスク開始と共に速やかに収束することが、微分値の重心点の出現象限を第一・第三象限に分離原曲して存在させる結果となり、数値としての分離度が高いことで明確に提示できるようになった。一方ASD者では出現象限が分離されず、また分布領域も広がるため、分離度は低値となる傾向が認められた。

しかしながら、単純に重心点の出現象限を評価する分離度では、加速が行われるのが期待される時間帯と逆の変化、すなわちタスク負荷中に酸素化ヘモグロビン値が低下して、逆に負荷終了時に上昇する変動パターンであっても分離度としては大きい値を示す。

そのため、最終年度はこの分離度をさらに出現象限の整合性を加味した重み付の分離度WSとして算出方法を考案して、再度定型発達者とASD者でのデータ解析を行った。その結果、きわめて正確に起こっている酸素化ヘモグロビン濃度変化を反映した数値評価が可能になり、特に左側前頭前野における重み付分離度が定型発達者では高値を示したのに対し、ASD者では低く、両者に有意差が認められた。今回の解析結果からは、新たに開

発した解析法を用いることにより、ASD者と定型発達者のタスク遂行時の前頭葉機能の差異を正確、かつ明確に評価できる可能性が示唆された。今後これらの情報を精査・統合していくことにより、ASD者への非侵襲的な脳機能評価の診断補助ツールとして、これらタスクが応用していくことが期待される。

本研究では、総合的に ASD 者の脳機能の評価するための、客観的なエビデンスが多数得られたことが有意義である。今後これらの情報を精査・統合していくことにより、ASD 者への非侵襲的な脳機能評価の診断補助ツールとして、これらタスクが応用していくことが期待される。

#### E. 結論

ASD 者において、タスクに呼応する前頭葉機能賦活の位相を微分解析により詳細に検討したところ、定型発達者との差異が明らかになった。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

論文発表

Takeshi Ohkawara, Ph.D.; Takashi Katsuyama; Michiru Ida-Eto; Naoko Narita;

Masaaki Narita. Maternal viral infection during pregnancy impairs development of fetal serotonergic neurons. *Brain and Development*, in press.

Michiru Ida-Eto, Makiko Nomura, Takeshi Ohkawara, Naoko Narita, Masaaki Narita

Localization of manserin, a secretogranin II-derived neuropeptide, in the reproductive tract of female rats. *Acta Histochemica*, (2014) 116(3):522–526

Takeshi Ohkawara, Akiko Oyabu, Michiru Ida-Eto, Yasura Tashiro, Naoko Narita, Masaaki Narita

Subtype-specific parafollicular localization of the neuropeptide manserin in the rat thyroid gland *Acta Histochemica*, Volume 115, Issue 2, March 2013, Pages 190–194

Michiru IDA-ETO, Akiko OYABU, Takeshi OHKAWARA, Yasura TASHIRO, Naoko NARITA, Masaaki NARITA. Prenatal exposure to

organomercury, thimerosal, persistently impairs the serotonergic and dopaminergic systems in the rat brain: Implications for association with developmental disorders *Brain and Development* Volume 35, Issue 3, March 2013, Pages 261–264

Higuchi H, Narita M, Sakatani K, Narita N. Prefrontal cortical hemodynamic change due to facial expression switching task. *Shonan Journal*, 3: 41-55, 2012.

Narita N, Saotome S, Higuchi H, Narita M, Tazoe M, Sakatani K. Impaired prefrontal cortical response by switching stimuli in autism spectrum disorders. *Journal of Pediatric Neurology*, 10:1-8, 2012.

Ida-Eto M, Oyabu A, Ohkawara T, Tashiro Y, Narita N, Narita M. Existence of manserin, a secretogranin II-derived neuropeptide, in the rat inner ear; relevance to modulation of auditory and vestibular system. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 60(1), 69-75, 2012.1)

成田奈緒子、伊能千紘、油科郁佳（原著論文・査読無）小学校での活動効率と体力に關与する児童の睡眠動態 文教大学教育学部紀要（2013）47:149-158

小澤有希、小関英里圭、今泉奈津季、岡戸奈都子、樋口大樹、田副真美、成田正明、成田奈緒子（原著論文・査読有）キャンプを用いた発達障害児の家族支援(1)― 児の前頭葉抑制機能変化に關連する因子 ― 発達障害研究(2013)35:334-340

今泉奈津季、岡戸奈都子、小澤有希、小関英里圭、樋口大樹、田副真美、成田正明、成田奈緒子（原著論文・査読有）キャンプを用いた発達障害児の家族支援(2)― 保護者の心理的効果とそれに関連す

る生活習慣 発達障害研究 (2013)35:341-347

成田 奈緒子, 成田 正明, 田副 真美（原著論文・査読有）自閉症スペクトラム児における統合型-HTP法を用いた描画の経時的変化（原著論文・査読有）日本小児心身医学会雑誌（2013）22(3): 175-182

成田 奈緒子、保坂 良輔、齋木 雅人、樋口 大樹、田副 真美、成田 正明、平川眞規子 第二言語語彙想起効率に關連する前頭葉脳血流変化 文教大学教育学部紀要（査読無）2012,46:201-213

学会発表

成田奈緒子（招待講演）親学び講座「肝心かなめの1年生塾」石川県教育委員会主催 2014.8.26-27 石川県

脳科学に基づいた発達支援 成田奈緒子（招待講演）

日本学校心理士会2014年大会 2014.8.31 越谷

睡眠と食事のリズムが脳を育てる 成田奈緒子（招待講演）

第29回食と健康を考えるシンポジウム 2014.7.19-20 東京

NIRS信号による発達障害の診断補助指標の開發

発表者: 柳澤一機（日本大学生産工学部）,

中村のぞみ（日本大学大学院生産工学研究科）、綱島均（日本大学生産工学部）、成田奈緒子（文教大学教育学部）、酒谷薫（日本大学工学部）

第17回一般社団法人 日本光脳機能イメージング学会学術集会2014年7月26日 東京

成田奈緒子、柳澤 一機、綱島 均、酒谷 薫

近赤外線分光法を用いた自閉症スペクトラムの

補助診断と病態把握の試み

第4回NU-Brainシンポジウム（招待講演）  
2014.3.8 東京

成田奈緒子、柳澤 一機、綱島 均、酒谷 薫

近赤外線分光法を用いた自閉症スペクトラムの補助診断と病態把握の試み

第20回医用近赤外線分光法研究会  
2013.10.12 東京

北村くるみ、佐藤佳奈、小澤有希、小関英里圭、今泉奈津季、岡戸奈都子、樋口大樹、若林祐子、田副真美、成田正明、成田奈緒子 キャンプを用いた発達障害児の家族支援(3) - 継続施行による効果の総合的評価の試み -

第48回日本発達障害学会研究大会  
2013.8.24 - 25 東京

成田奈緒子 赤外線酸素モニター等を応

用した情動・認知行動の多角的評価の試み 第118回日本解剖学会総会・全国学術集会シンポジウム 2013.3.28-30 高松

成田 奈緒子、成田 正明、田副 真美 投影法による発達障害児の経時的評価の意義について 第30回日本小児心身医学会 2012.9.7-9 名古屋

小澤有希、小関英里圭、今泉奈津季、岡戸奈都子、樋口大樹、田副真美、成田正明、成田奈緒子

体験活動を用いた発達障害児と保護者への支援(1) ～児における前頭葉機能の変化とストレスマーカー、気分との関連～ 第47回日本発達障害学会 2012.8.11-12 横浜 優秀発表賞受賞

今泉奈津季、岡戸奈都子、小澤有希、小関英里圭、樋口大樹、田副真美、成田正明、成田奈緒子、  
体験活動を用いた発達障害児と保護者への支援(2) ～PARSから見た保護者の捉えの変化に影響を及ぼす要因～ 第47回日本発達障害学会 2012.8.11-12 横浜

**H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

平成 24・26 年度分担研究課題：疫学的アプローチ  
（乳歯や毛髪からの有害物質検出）

分担研究者 横山 和仁 順天堂大学医学部 教授

### 研究要旨

目的と方法：発達障害のリスク因子（化学物質、既往歴および社会・経済・心理因子等）を明らかにする目的で、発達障害児と健常児を対象とする疫学調査を開始した。本研究では小学校就学前検診のため受診会場に来院した児童や、既に小学校に入学した生徒から、後日非侵襲的に生体試料（毛髪、抜去歯）を収集し、重金属や微量元素などの含有濃度を測定する。同時に保護者に対象児童の発達状況、妊娠中の薬物摂取歴、妊娠中の異常などの妊娠経過、生後の発達発育歴などについての質問紙調査を行う。平成 21 年度より調査を開始し、26 年度までに質問紙調査票を 976 例回収し、平成 25 年度末までに入力済み、かつ対象外を除く 966 例について集計・分析を行った。生体試料は、毛髪を 852 検体、歯牙を 773 検体収集した。毛髪の微量元素は、硝酸・過酸化水素によるマイクロウェーブ分解ののち誘導結合プラズマ質量分析計を用いて測定を行った。乳歯中の微量元素はエナメル質のみをレーザーアブレーション誘導結合プラズマ質量分析計で測定する方法の開発を行った。

結果：質問紙調査票の分析では、(1) 対象者の属性 (2) PARS (Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale 広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度) 短縮版の得点分布と短縮版構成各12項目の回答別人数(%)、(3) PARSピーク時5点以上（広汎性発達障害が疑われる）の児童の特徴について解析を行い、生体試料の測定では、(1) 毛髪試料のICP-MS（誘導結合プラズマ質量分析）による測定結果、(2) 毛髪試料のHg測定結果、(3) 歯牙試料のICP-MS測定結果、(4) 歯牙試料のLA（レーザーアブレーション）-ICP-MS測定結果の結果を本文で詳述する。その他、興味深い結果としてはPARSピーク時5点以上の児童の母親は子育てに困難を感じていることや、また、PARS5点以上の児童は外遊びを好まず、身体の症状を訴えることが多いという特徴なども浮き彫りになった。ほかにも興味深いデータが多くあり、こちらも本文で詳述する。

### 研究協力者

平田 岳史・京都大学 教授

林 英男・東京都立産業技術研究センター・  
研究員

松川 岳久・順天堂大学 助教

黒澤美智子・同 准教授

篠原 光代・同 前任准教授

宇野 洋太・よこはま発達クリニック医師

内山 登紀夫・よこはま発達クリニック院  
長(福島大学大学院教授)

天笠 光雄・東京医科歯科大学大学院教授

山城 正司・同 講師

柚木 泰広・同 医員

## A. 本研究の目的

精神・知能的な障害や身体的な障害を伴う発達遅延は発達障害と呼ばれる。このうち、社会性やコミュニケーションの障害、ならびに常同的行動、興味、あるいは活動の存在を特徴とする障害は広汎性発達障害と定義され、自閉性障害（自閉症）、レット障害、小児期崩壊性障害、アスペルガー障害、および特定不能の広汎性発達障害が含まれる。なお、知能指数が高いものは高機能広汎性発達障害と呼ばれることがある。

本研究の目的は、発達障害のリスク要因（化学物質および社会心理学的因子）を疫学調査により明らかにすることにある。

## B. 方法

### 1. 発達に関する質問紙調査票の配布、歯や毛髪の収集

本研究は順天堂大学医学部倫理委員会（承認番号 2012155、平成 21 年 9 月 8 日承認）、及び三重大学研究倫理委員会（受付番号 1081、平成 21 年 8 月 25 日承認）にて承認されてから実施した。実施にあたっては、対象者に研究目的、内容等を記した文書を配布し、これには、質問紙調査票あるいは抜けた乳歯・毛髪などの返送をもって同意とみなすと明記した。質問紙調査票、生体試料に個人情報記載は求めなかった。対象者は乳歯が抜ける時期にあたる保育園、幼稚園、または就学前健診の児童や小学生の保護者で、本調査の主旨を理解し協力を申し出た者とした。

平成21年度より調査を開始し、本年度

までに質問紙調査票を985例回収し、入力ですんでおり、かつ、対象外データをのぞいた

966例について集計・分析を行った。生体試料は、毛髪を860検体、歯牙を781検体収集した。毛髪の微量元素は、硝酸・過酸化水素によるマイクロウェーブ分解ののち誘導結合プラズマ質量分析計を用いて測定を行った。乳歯中の微量元素はエナメル質のみをレーザーアブレーション誘導結合プラズマ質量分析計で測定する方法の開発を行った。

3年目は、誘導結合プラズマ質量分析計で測定することが困難な水銀について加熱気化原子吸光光度計による測定を進めるとともに、乳歯中微量元素濃度をICP-MSにて測定した。また、LA-ICP-MS測定に関する検討を進めた。

H21～26 年度に協力が得られた施設は以下の通りである。中富良野保育園、宇文小学校（北海道）、水沢小学校、松代小学校、馬場小学校(以上新潟県)、メリーランド保育園、牧が丘幼稚園、萌丘幼稚園、にのみや幼稚園、久下田小学校、真岡西小学校、亀山小学校、真岡小学校(以上栃木県)、真壁保育園、みくに保育園、結城明照保育園、まつばら保育園、いしだ保育園、しろはと保育園、ちよかわ幼稚園、高道祖幼稚園、豊加美幼稚園、騰波ノ江幼稚園、上妻幼稚園、新利根つばさ幼稚園、絹西保育園、きぬふたば文化幼稚園、ふたば文化幼稚園、しらはね保育園、たちばな幼稚園、石下幼稚園、ケアーズ保育園、石下保育園、大宝保育園、あいの家、まつやま中央保育園、ひかり幼稚園、河和田幼稚園、もみの木保育園、川島第二保育園、八千代ひかり幼稚園、法泉寺

保育園、ふたば保育園、明野保育園、はぐる保育園、つくば保育園、白山保育所、みどりが丘保育園、梅ヶ丘小学校、古里小学校、川島小学校、新治小学校、大村小学校、関城東小学校、関城西小学校、小栗小学校、村田小学校、大田小学校、中小学校、下館小学校、高道祖小学校、総上小学校、東小学校、小田小学校、北条小学校、つくば養護学校、梅ヶ丘小学校、騰波ノ江小学校、取手小学校、豊加美小学校、宗道小学校、大宝小学校、大形小学校、下妻小学校、伊讃小学校、下結城小学校、上妻小学校、上辺見小学校、五所小学校、茨城県発達障害者支援センター（以上茨城県）、八幡幼稚園、東伊興小学校、保田しおさい学校（特別支援）、千住保育園、光徳保育園、桜田北保育園、東日暮里保育園、第三狭田小学校、第七狭田小学校、第二日暮里小学校、赤羽小学校、東十条小学校、なでしこ小学校、東加平小学校、清水台小学校、小名木川小学校、南篠崎小学校、丸山小学校、舎人小学校、千寿第八小学校、第五砂町小学校、三谷小学校、高井戸第四小学校、桃井第四小学校(以上東京都)、こぐま保育園、めだか保育園、八木郷小学校、上青木南小学校、尾間木小学校、中尾小学校(以上埼玉県)、きかり幼稚園、純真保育園、小倉台小学校、大森小学校(以上千葉県)、つばさ保育園（神奈川県）、ささふえ保育園、みどり保育園、ほうりん保育園、高岡ほうりん保育園、長沢保育園、双葉幼稚園、旭ヶ丘幼稚園、長太の浦保育園、なりひら保育所、さつき保育園、暁幼稚園、斎宮幼稚園、曙幼稚園、白塚幼稚園、一身田小学校、白塚小学校、南が丘小学

校、西が丘小学校、斎宮小学校 かしのみ保育園(以上三重県)、高室保育園、観音寺中部保育園（以上香川県）、廿日市市（広島県）るんびに保育園（福岡県）、葦が丘幼稚園、ひとみ保育園、ルンビニ保育園、佐世保中央保育園、江永保育園、花高保育園、大黒保育所(以上長崎県)、新明保育園（以上熊本県）、風のうた保育園(沖縄県)、であった。

対象者には調査説明書、質問紙調査票、生体試料採取ビニール袋および返信用封筒を配布した。調査票への記入と、生体試料（児童の抜去歯および毛髪）の提供を求めた。質問紙調査票（文末に添付）は保護者および児童の属性、母親の妊娠前・妊娠中の化学物質曝露状況、妊娠中の経過、対象児の発達状況（PARS, Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale）等の項目から構成されている。記入済みの質問紙調査票および生体試料（歯および毛髪）は郵送法により回収した。回収した質問紙調査票は、入力後 SPSS Ver.19.0 により集計・分析した。生体試料（歯および毛髪）については、測定まで室温にて保管した。

質問紙調査票に用いた PARS 評定項目は広汎性発達障害の特性の判定と支援に関する困難度を母親に面接し評定する尺度で、幼児期（就学前）ピーク評定（幼児期の症状が最も顕著な時）と現在評定（幼児用、小学生用、中学生用）で構成されている。幼児期ピーク評定項目は 34 項目あり、本調査では短縮版 12 項目と幼児用の現在評定短縮版 12 項目（調査票の項目 37～48）を用いた。幼児期ピーク評定、現在評定共に各項目の評定に重み付



けた合計点で評価される。幼児・児童対象の場合はスコアの合計点がピーク時5点以上、幼児期現在評定は7点以上で広汎性発達障害が強く疑われるとされている。ただし、PARSは本来面接で使用するものであり、本調査では母親の自記式であること、また面接で調査された場合でも、PARSの結果のみで判断されることはなく、専門家によって総合的に診断されるものであることに留意すべきであるとされる。

平成24-25年度は入力された968例のうち、対象外を除く966例について、広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度(PARS)のピーク時評定スコアと幼児期現在評定スコアの分布を確認し、広汎性発達障害が強く疑われる幼児期ピーク得点5点以上の割合を示した。そしてPARSピーク時評定スコア5点以上と5点未満の児童に異なる特徴があるか、対象児の属性、母親の妊娠前・妊娠中の状況について質問紙調査票の各項目別に報告した。

PARSピーク時得点と幼児期現在評定の分布を確認し、広汎性発達障害が強く疑われるピーク時5点以上と5点未満の児童に異なる特徴があるか、対象児の属性、母親の妊娠前・妊娠中の状況について質問紙調査票の各項目別に $\chi^2$ 乗検定(Yatesの補正)を行い、p値を求めた。平均出生体重、出生時平均妊娠週数、幹線道路から居住地までの距離については対応のないt検定を行った。

平成26度は分析対象より脳性麻痺、超未熟児の3例を除く963例について、PARSピーク時評定スコア(5点以上/5点未満)に影響する要因を、多重ロジスティ

ックモデルを用いて分析した。結果(目的変数をPARSピーク時評定スコア(5点以上/5点未満)、説明変数を母親の妊娠前の状況(最も長く生活していた県、化学物質を扱う仕事、魚の摂取頻度、薬の服用、喫煙習慣)、妊娠中の状況(居住県、魚の摂取頻度、喫煙習慣、食事制限の有無、つわり以外の異常、薬の服用)、出生順位、出生時体重、出生時妊娠週数とし、性と年齢を調整した上で、オッズ比と95%信頼区間(95%CI)を求めた。母親が最も長く生活していた県は東～北(新潟、群馬、埼玉、東京、神奈川より東または北)と西～南(富山、長野、山梨、静岡より西または南)に分けた。また、調査票の妊娠中の「食事制限」、「つわり以外の異常」、「鉄剤以外の薬服用」に記載された具体的な内容を分類し、「食事制限」の中から塩分制限、カロリー制限、「つわり以外の異常」から貧血、切迫流早産、妊娠中毒症、「鉄剤以外の薬服用」から「お腹の張り止め」を各変数として追加し、同様の分析を行った。

## 2. 生体試料の分析

毛髪もしくは歯牙中の無機元素をそれぞれ以下の方法に従って分析した。毛髪中の元素濃度は、誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)にて定量分析を行った。測定対象とした元素はLi, Al, Pb, Mn, As, Cu, Zn, Se, Na, Mg, K, Ca, Sr, Ba, Cd, B, Cr, CoおよびNiである。送付された毛髪を非イオン系界面活性剤により超音波洗浄後、超純水にて水洗し、乾燥させた。乾燥した毛髪試料をセラミック製のはさみで細切・粉末化することにより均質化し、

その一部をフッ素樹脂分解容器に正確に秤量した。これに高純度硝酸（0.4mL）ならびに過酸化水素（0.2mL）を加え、マイクロウェーブ湿式分解装置を用いて分解した。分解液は超純水で適宜希釈したのち、ICP-MSにて測定した。なお、標準試料には国立環境研究所より提供されている NIES CRM No.13 (Human Hair)を用いた。

毛髪中のHgに関してはICP-MSでの測定においてキャリーオーバーが著しいため、上記の方法とは別に毛髪を直接、加熱気化全自動水銀測定装置(MA-200、日本インスツルメンツ)により分析をおこなった。

歯牙については純水中で超音波洗浄を行うことにより洗浄し、その後粉碎して毛髪と同様に分解を行った。

また、歯牙をLA-ICP-MSで測定するため乾燥したのちテクノビット4071（マルトー社製）にて包埋した。分析のための試験歯片は、試験台に包埋した歯を固定し、硬組織切断機により、歯の唇舌の長軸に沿って唇側の遠心的中央より厚さ約150 $\mu$ mの縦断切片を作成した。LA-ICP-MSは、固定したLA試料に対して、光学顕微鏡下で観察できるエナメル質の各500 $\mu$ m $\times$ 250 $\mu$ mに対して直径約5 $\mu$ mのレーザーを当てて走査的にサンプリングを行いICP-MSにて元素量の測定を行った。妥当な分析方法の検討のためLA-ICP-MS（磁場型）とLA-ICP-TOF-MS（時間分離型）の両方について比較検討を行った。LAによりサンプリングする範囲の妥当性、用いるレーザー光の波長、出力ならびにICPの最適条件、定量の基準となる認証標準品の選択等の基礎

検討を行なった。歯牙の標準試料には、歯のマトリックスに近似すると考えられるNIST SRM 1486 (Bone Meal)を用いた。

## C. 結果

### 1. 質問紙調査票の分析結果

平成21-26年度の質問紙調査票配布数は18218部、回収数968（配布数の5.3%）であった。ただし、分析からは未成年と思われる対象児の兄が回答した2例を除いた。

#### (1) 対象者の属性

表1に平成21～26年度に幼稚園・保育園、小学校の保護者を対象に行った質問紙調査票回収数を年度別に示す。就学前児童は224例、小学生以上は741例、不明1例であった。回答者の居住県は北海道12例、栃木16例、茨城374例、埼玉56例、千葉38例、東京321例、神奈川2例、新潟21例、三重61例、京都1例、広島16例、香川7例、福岡4例、長崎19例、熊本9例、沖縄3例、不明6例であった。質問紙調査票の回答者は母親923例(95.5%)、父親32例(3.3%)、その他8例(0.8%)、無回答2例(0.2%)であった。対象児の性別は男児579例(59.9%)、女児385例(39.9%)、無回答2例(0.2%)、所属は保育園（保育所）131例(13.6%)、幼稚園66例(6.8%)、小学校705例(73.0%)、中学校5例(0.5%)、その他・記載なし59例(6.0%)であった。出生順位は第1子が500例(51.8%)、2番目342例(35.4%)、3番目104例(10.8%)、4番目13例(1.3%)、5番目2例(0.2%)、6番目1例(0.1%)、無回答4例(0.4%)であった。

対象児の年齢は 0 歳 1 例(0.1%)、2 歳 3 例 (0.3%)、3 歳 1 例 (0.1%)、4 歳 6 例 (0.7%)、5 歳 61 例 (6.3%)、6 歳 215 例 (22.3%)、7 歳 155 例 (16.0%)、8 歳 159 例 (16.5%)、9 歳 116 例 (12.0%)、10 歳 103 例 (10.7%)、11 歳 87 例 (9.0%)、12 歳 42 例(4.3%)、13 歳 1 例(0.1%)、14 歳 2 例(0.2%)、不明 14 例 (1.4%) であった。

対象児の出生時平均体重は男児 3,089g (±453.6)、女児 2,993g (±401.0)、出生時の妊娠週数は平均 38.9 週 (±1.93) であった。これまでに発達上の問題を指摘されたことがあるのは 73 例 (7.6%) で、内容は 0 歳時 (黄疸 2 例、脳性麻痺 2 例、アトピー 2 例、停留睾丸、水腎症、超未熟児、先天性の病気・両足内反足と弱視・低音聞きとりづらい、発達異常、低酸素性脳症後遺症、眼球腫瘍、低身長、内容不明)、1 歳時 (脳質周囲白質軟化症: PVL、知的障害・発達障害、自閉症、停留睾丸、アトピー性皮膚炎、言葉の遅れ、発達障害、内容不明 2 例)、2 歳時 (言葉が遅い・学習障害、発達障害、言葉の遅れ、広汎性発達障害 2 例、アスペルガー、多動、発達・発育遅延、内容不明 2 例)、3 歳時 (言葉の遅れ 3 例、自閉症 2 例、発達障害、多動性、弱視、停留睾丸、移動性睾丸、成長ホルモン不足)、4 歳時 (広汎性発達障害、発達障害、場面かん黙、遠視性弱視、滑舌がよくない、肥満、グレーゾーン)、5 歳時(発達障害、ADHD)、6 歳時(斜視 2 例、ADHD・自閉症、知的発達障害、内容不明)、7 歳時(ADHD、アスペルガー、内容不明)、8 歳時(ADHD)、

年齢不明(発達障害・知的障害)、10 歳時 (ADHD)であった。

## (2) PARS (広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度)短縮版の得点分布と短縮版構成各 12 項目の回答別人数 (%)

表 2 に対象児の PARS ピーク時の得点別人数と割合(%)を示す(対象児の所属無記入の場合は年齢で判断した)。PARS ピーク時得点は 0 点が最も多く、全体の 29.6%であった。広汎性発達障害が強く疑われる PARS ピーク時 5 点以上は就学前児童(幼児)で 224 例中 32 例 (14.3%)、小学生以上(児童)では 741 例中 138 例 (18.6%)、合計 965 例中 170 例 (17.6%) に認められた。

対象児のうち、就学前児童(幼児)のみの現在評定結果を表 3 に示す。

以下に PARS 短縮版 各 12 項目について全対象児と幼児対象者の回答選択肢別人数と割合、及び幼児対象者の現在評定回答選択肢別人数と割合を示す。

PARS1: お子さんはいままでに視線(目)が合いにくいことがありましたか? (怒られているときに目を合わせないのは除く。)

1.なし	889(92.0%)	2.時々あり	53(5.3%)
3.あり	14(1.4%)	4.不明	10(1.0%)

PARS1: 幼児のみ

1.なし	213(95.1%)	2.時々あり	7(3.1%)
3.あり	1(0.4%)	4.不明	3(1.3%)

PARS1 現在評定: 上記で 2.または 3.と回答 8 例の現在の状況

1.なし	4(50.0%)	2.時々あり	4(50.0%)
3.あり	0(0.0%)		

4.不明 5(0.5%)

PARS2: 今までに他の子どもに興味(他の子どものすることに関心を持ったり、まねをしたりする)を示さないことがあったか。  
1.なし 796(82.4%) 2.時々あり 143(14.8%)  
3.あり 21(2.2%) 4.不明 6(0.6%)

PARS4: 幼児のみ

1.知らせた 214(95.5%) 2.時々あり 8(3.6%)  
3.なし 1(0.4%) 4.不明 1(0.4%)

PARS2: 幼児のみ

1.なし 199(88.8%) 2.時々あり 21(9.4%)  
3.あり 3(1.3%) 4.不明 1(0.4%)

PARS4 現在評定: 上記で2.または3.と回答した9例の、現在の状況

1.知らせる 4(44.4%) 2.時々あり 5(55.6%)  
3.なし 0(0.0%)

PARS2 現在評定: 上記で2.または3.と回答した24例の現在の状況

1.なし 14(58.3%) 2.時々あり 10(41.7%)  
3.あり 0(0.0%)

PARS5: お子さんにはいままでに言葉の遅れはありましたか?

1.なし 801(82.9%) 2.多少あり 123(12.7%)  
3.あり 34(3.5%) 4.不明 8(0.8%)

PARS3: お子さんはいままでに名前を呼んでも振り向かないことがあったか。

1.なし 849(87.9%) 2.時々あり 104(10.8%)  
3.あり 9(0.9%) 4.不明 4(0.4%)

PARS5: 幼児のみ

1.なし 183(81.7%) 2.多少あり 31(13.8%)  
3.あり 6(2.7%) 4.不明 4(1.8%)

PARS3: 幼児のみ

1.なし 200(89.3%) 2.時々あり 23(10.3%)  
3.あり 0(0.0%) 4.不明 1(0.4%)

PARS5 現在評定: 上記で2.または3.と回答した37例の、現在の状況

1.なし 27(73.0%) 2.多少あり 9(24.3%)  
3.あり 1(2.7%)

PARS3 現在評定: 上記で2.または3.と回答した23例の、現在の状況

1.なし 7(30.4%) 2.時々あり 15(65.2%)  
3.あり 0(0.0%) 4.不明 1(4.3%)

PARS 6 お子さんはいままでに年齢相応の会話はできましたか?

1.できた 855(88.5%)  
2.多少できるが年相応でない 90(9.3%)  
3.できない 9(0.9%) 4.不明 12(1.2%)

PARS4: 興味あるものを指さしてお母さんの顔を見て知らせたか。(大人の模倣は含まない)

1.知らせた 892(92.3%)  
2.時々あり 48(5.0%) 3.なし 21(2.2%)

PARS 6: 幼児のみ

1.できた 200(89.4%)  
2.多少できるが年相応でない 20(8.9%)  
3.できない 1(0.4%) 4.不明 3(1.3%)