

妊娠中の化学物質による、子どもの行動・情動への影響評価に関する臨床的・基礎的・疫学的研究 平成 24～26 年度

⑤ 有害化学物質の地域分布と情動・認知行動異常発症との関連

研究分担者 笠島 茂 三重大学大学院医学系研究科 教授

**研究要旨**

**研究目的:**子どもの行動・情動の発達障害は近年増加していると考えられているが、その記述疫学的情報は十分でない。また、発達障害と妊婦に対する化学物質曝露との関連性があるか疫学的に検討する必要がある。本研究は、発達障害として広汎性発達障害（自閉症）、高機能広汎性発達障害（アスペルガー症候群）、注意欠陥／多動性障害、および学習障害をとりあげ、住民を対象とする疫学調査を実施し、発達障害の分布とその関連要因を探索的に検討した。

**研究方法:**第1期疫学調査（平成25年1月～3月、三重県A町）と第2期疫学調査（平成26年1月～3月、三重県A町・B町）を実施した。各町の20歳以上60歳未満の全住民を対象とした。医師により15歳までに診断された発達障害の既往歴の有無、および発達障害との関連性が考えられる人口学的特性、居住地区の社会経済的状况（職業・産業）を含む自記式質問票を作成し、居住地区別に留め置き法で配布・回収した。第1期調査では4,525人（対象人口の60%）、第2期調査で5,018人（同34%）が回答し、解析に同意した。

**研究結果:**発達障害既往歴の分布は、第1期調査で自閉症が20歳代男性千人対13、女性千人対0、20歳以上60歳未満男性千人対5.8、女性千人対2.1であった。同様に、アスペルガー症候群が5.2、0、2.9、1.3、注意欠陥／多動性障害が2.6、0、2.9、1.3、学習障害が2.6、0、3.8、2.6であった。同様に、第2期調査で自閉症が11.9、0、3.9、1.6、アスペルガー症候群が0、0、1.3、0.55、注意欠陥／多動性障害が2.6、0、1.9、0.55、学習障害が3.0、5.2、5.2、3.8であった。発達障害との関連性は、人口学的特性、社会経済的状况、居住地区のいずれについても統計的に有意なものはない（ロジスティック回帰モデルおよび一般化線型混合モデル）。ただ、自閉症について、第1期調査で、女性に対して男性でオッズ比が2.70（95%信頼区間0.95-7.67、 $p < 0.1$ 、 $n = 4,525$ ）であり、関連性が示唆された。

**考察:**住民への質問票の回答に基づく発達障害既往歴の分布が明らかになった。しかし、これは医師の診断そのものを用いた調査ではないので今後、結果に示した分布の妥当性を検証する必要がある。発達障害と人口学的特性との関連性は示唆されたが、居住地区の社会経済的状况との関連性は認められなかった。今後、調査規模を拡大すること、ならびに妊婦に対する化学物質曝露等に関連する社会経済的状况や地理的条件の精度をさらに高めて調査する必要がある。

**結論:**発達障害既往歴の分布が明らかになったが、障害に関連する要因は人口学的特性が示唆されるにとどまった。

研究協力者 山崎 亨 三重大学医学部附属病院 助

## A. 研究目的

文部科学省学校基本調査及び特別支援教育課業務調査等を用いて作成された特別支援教育資料（平成 23 年度）によれば、平成 23 年における特別支援学級に在籍する児童生徒数は 155,255 名であり、そのうち自閉症・情緒障害児は 61,756 名（39.8%）を占め、知的障害児に次いで多い。また、通常学級に在籍している軽度の障害者が、通常の学習は通常学級で行い、特別の場で障害に応じた指導（通級）を受けている児童生徒数においても自閉症・情緒障害児は言語障害児に次いで多く、16,674 名（25.5%）を占める。

これらの発達障害は年々増加の一途をたどっており、地域レベルでの発達障害の疫学情報や障害児とその家族の労働環境や生活環境を含めた評価が求められる。とくに、情動・認知行動異常の発症が特定の地域で有意に高いといった事象が認められた場合、地域の社会経済学的な観点から情動・認知行動異常発症の原因との関連性の検討が必要であり、特定の地域における疾患の分布や社会経済指標に関する基礎資料を収集して両者の関連性を検討しなければならない。特に、職業や産業との関連性は、本研究班の全体的なテーマである妊娠中の化学物質による、子どもの行動・情動への影響が職域を介して存在する可能性が示唆されることになるであろう。

そこで、本研究では、発達障害として、広汎性発達障害（自閉症）、高機能広汎

性発達障害（アスペルガー症候群）、注意欠陥／多動性障害、および学習障害をとりあげ、三重県内の 2 つの自治体（A 町および B 町）における住民を対象とする疫学調査を実施し、発達障害の分布とその関連要因を探索的に明らかにすることにした。そこで調査実施にむけたフィールド環境整備とともに、発達障害の疫学的状況を把握することを目的とし、障害の有無および患者やその家族の人口学的特性や社会経済的指標も測定できる調査票を開発し、その上で、住民調査によるデータを収集・解析した。

## B. 研究方法

本研究は、子どもの発達・行動異常に関する疫学調査を、第 1 期（平成 25 年 1 月～3 月、A 町）と第 2 期（平成 26 年 1 月～3 月、A 町および B 町）に実施した。調査は A 町役場および B 町役場の協力を得て、調査が行われた年度の 1 月 1 日現在で 20 歳以上 60 歳未満の全住民を対象とした。

調査実施にあたって、調査票の文書や町の広報などを通して研究の趣旨・目的・個人情報保護に関する説明を行い、本研究の趣旨を理解し、かつ、調査に同意した方のみで自記式で回答できる形式とした調査票に記載していただくよう周知した。調査票の配布および回収は、町内の自治区長に依頼をした。自治区長には事前に区長会議を通じて町の担当者から調査実施要領について説明を受

け、調査票配布から回収まで一連の手順を理解するための機会を設けた。

調査票の回収は居住地区ごとの留め置き法とし、回答率を上げるためにフォローアップとして町の広報や行政無線、区長回覧などによる啓発を行い、町の職員などの協力も得ながら実施した。回収した調査票は、速やかに電子化し、統計ソフトを用いて分析した。

第1期疫学調査前に、上記のようにA町における20歳以上60歳未満の住民を対象とした悉皆調査の実施体制を構築し、調査に使用する自記式調査票を開発した。調査票には、回答者の発達障害に関連する病歴や、仕事の内容（職種・産業）を居住地ごとに集計することによって居住地区の生活環境の指標とし、障害との関連性も調査対象に含めた。

広汎性発達障害（自閉症）、高機能広汎性発達障害（アスペルガー症候群）、注意欠陥／多動性障害、または学習障害の各障害のそれぞれについて15歳までの小児期に医師から診断を受けたことがあると回答した対象者（発達障害の既往者）の割合から生涯有病率を推定した。さらに既往者の人口学的特性、社会経済的状況との関連性を横断研究的に検討した。

## 対象

第1期疫学調査では、A町に居住する20歳以上60歳未満の全人口7,590人(男

性3,773人、女性3,817人)に自記式質問票を配布した。回収数は4,979であり(65.6%)、解析の同意が署名で確認できた4,525人(59.6%)を対象とした。第2期疫学調査では、A町・B町に居住する20歳以上60歳未満の全人口14,719人(男性7,324人、女性7,395人)に自記式質問票を配布した。回収数は5,466であり(37.1%)、解析の同意が署名で確認できた5,018人(34.1%)を対象とした。

## 質問票

まず、発達障害の中から、広汎性発達障害(自閉症)、高機能広汎性発達障害(アスペルガー症候群)、注意欠格／多動性障害、および学習障害のそれぞれについて、15歳時までの小児期に医師からの診断の有無を質問した。また、子供の有無と、子供がある場合に上記の発達障害のそれぞれについて医師からの指摘がなかったかを質問した。

次に、人口学的な要因として回答者の性別と年齢を得た。年齢については、質問票への記入開始時(第一期調査：平成25年1月1日、第二期調査：平成26年1月1日)の年齢を20歳から10歳間隔でカテゴリー化して用いた。居住地に従って、A町では5地区に、B町では9地区からなるカテゴリーに分類した。調査対象者の仕事が属する職業・産業について、国勢調査職業分類・産業分類に準拠して質問した。職業としては、生産工程に関わる仕事について、また、産業としては第二次産業に属する仕事について、該当者の地区別の割合を求め、それぞれを「生産工程職業従事者割合」およ

び「二次産業従事者割合」として定義した。

さらに、交絡の可能性のある心理社会的要因として、ソーシャル・キャピタル（信頼・互酬・ネットワーク）、社会経済的状況として教育歴（小学校以降の通算在学年数）、個人年収、および世帯年収を、また、健康関連生活の質（SF-8™）を質問した。

### 統計的解析

統計的解析は主として IBM SPSS Statistics 22 を用いて行った。マルチレベルのロジスティック回帰モデルの分析には、一般化線型混合モデル（プロシージャ GENLIN MIXED）を用いた。

#### （倫理面への配慮）

本研究は三重大学医学部倫理委員会の承認のもとで実施された。

## C. 研究結果

### （1）第1期調査

#### 発達障害の性別既往歴分布

15 歳までの小児期に広汎性発達障害（自閉症）を医師に指摘されたことがあると回答したのは、20 歳代では、男性 384 人中 5 人（千対 1.3）、女性 407 人中 0 人だった。20 歳代から 50 歳代までの全体では、男性 2,077 人中 12 人（千対 5.8）、女性 2,327 人中 5 人（千対 2.1）であった。

15 歳までの小児期に高機能広汎性発達障害（アスペルガー症候群）を指摘されたことがあると回答したのは、20 歳

代では、男性 384 人中 2 人（千対 5.2）、女性 407 人中 0 人であった。20 歳代から 50 歳代までの全体では、男性 2,077 人中 6 人（千対 2.9）、女性 2,325 人中 3 人（千対 1.3）であった。

15 歳までの小児期に注意欠陥／多動性障害を指摘されたことがある回答したのは、20 歳代では、男性 384 人中 1 人（千対 2.6）、女性 0 人だった。20 歳代から 50 歳代までの全体では、男性 2,071 人中 6 人（千対 2.9）、女性 2,326 人中 3 人（千対 1.3）だった。

15 歳までの小児期に学習障害を指摘されたことがある回答したのは、20 歳代では、男性 384 人中 1 人（千対 2.6）、女性 407 人中 0 人だった。20 歳代から 50 歳代までの全体では、男性 2,078 人中 8 人（千対 3.8）、女性 2,326 人中 6 人（千対 2.6）だった。

#### 発達障害の関連要因

ロジスティック回帰モデルによる粗解析（単回帰分析）で、人口学的な因子（性別・年齢階級）と有意な関連性を示す発達障害は認められなかった。ただ、広汎性発達障害（自閉症）については、女性に対して男性でオッズ比が 2.70（95% 信頼区間 0.95-7.67、 $p < 0.1$ 、 $n = 4,525$ ）であり、関連性が示唆された。

一般化線型混合モデル（確率分布：binomial、リンク関数：logit）によるマルチレベル分析でも、居住地別の生産工程職業従事者割合や二次産業従事者割合と有意な関連性を示す発達障害は認められなかった。

## (2) 第2期調査

### 発達障害の性別既往歴分布

15歳までの小児期に広汎性発達障害(自閉症)を医師に指摘されたことがあると回答したのは、20歳代では、男性337人中4人(千対11.9)、女性386人中0人だった。20歳代から50歳代までを含めると、男性1,555人中6人(千対3.9)、女性1,828人中3人(千対1.6)であった。

15歳までの小児期に高機能広汎性発達障害(アスペルガー症候群)を指摘されたことがあると回答したのは、20歳代では、男性337人中0人、女性386人中0人であった。20歳代から50歳代までを含めると、男性1,559人中2人(千対1.3)、女性1,830人中1人(千対0.55)であった。

15歳までの小児期に注意欠陥/多動性障害を指摘されたことがあると回答したのは、20歳代では、男性384人中1人(千対2.6)、女性0人だった。20歳代から50歳代までを含めると、男性1,553人中3人(千対1.9)、女性1,830人中1人(千対0.55)だった。

15歳までの小児期に学習障害を指摘されたことがあると回答したのは、20歳代では、男性337人中1人(千対3.0)、女性386人中2人(千対5.2)だった。20歳代から50歳代までを含めると、男性1,553人中8人(千対5.2)、女性1,824人中7人(千対3.8)だった。

### 発達障害の関連要因

ロジステック回帰モデルによる粗解析(単回帰分析)で、人口学的な因子(性

別・年齢階級)と有意な関連性を示す発達障害は認められなかった。第1期調査で性別との関連性が示唆された広汎性発達障害(自閉症)については、女性に対して男性でオッズ比が2.76(95%信頼区間0.71-10.7、 $p < 0.14$ 、 $n = 5,010$ )であり、有意な関連性は認められなかった。

第1期調査と同様に、一般化線型混合モデル(確率分布: binomial、リンク関数: logit)による解析(マルチレベル分析)でも、居住地別の生産工程職業従事者割合や二次産業従事者割合と有意な関連性を示す発達障害は認められなかった。

## D. 考察

住民への質問票の回答に基づく発達障害既往歴の分布が明らかになった。しかし、これは医師の診断そのものを用いた調査ではないので今後、結果に示した分布の妥当性を検証する必要がある。このように、発達障害と人口学的特性との関連性は示唆されたが、一方、化学物質の曝露の可能性のある生産工程職業や二次産業への従事者の居住地区別割合との関連性を示す発達障害も認められなかった。今後、発達障害と関連しうる職業・産業を絞り込んだ上で、また、調査対象集団の規模を拡大した上で調査することが望ましい。

第2期調査の結果の中で、粗解析で有意性が認められなかったので、交絡の調整のために用意したが使用しなかった因子について、以下の点が明らかにな

っているので付記しておく。(1) 広汎性発達障害(自閉症)の病歴がある場合、SF-8で評価される精神的健康関連QOL(MCS)が軽度に低下していたが、個人のソーシャルキャピタルに大きな変化はない。(2) 高機能広汎性発達障害(アスペルガー症候群)の病歴がある場合、SF-8で評価される精神的健康関連QOL(MCS)が低下していたが、個人のソーシャルキャピタルに変化はなかった。(3) 注意欠格/多動性障害の病歴がある場合、SF-8で評価される精神的健康関連QOL(MCS)が低下し、個人のソーシャルキャピタルとしての人的ネットワークの低下も認められた。(4) 学習障害の病歴がある場合、SF-8で評価される精神的健康関連QOL(MCS)が低下し、人的ネットワークに関する個人のソーシャルキャピタルも低下していた。

#### E. 結論

発達障害既往歴の分布が明らかになったが、障害に関連する要因は人口学的特性が示唆されるにとどまった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

島田晃秀、神田浩路、毛利一平、笠島茂.  
ソーシャルキャピタルの信頼の力が健康関連QOLに与える影響についての調査研究. 第66回三重県公衆衛生学会総会. 三重県津市. 2014年1月10日

島田理子、後藤由紀、中根かおる、安田智子、中山裕一、松本有加、田島和雄、笠島茂.「職域男性における休憩時間とHRQOLの関連」、平成26年度日本産業衛生学会東海地方会学会, 2014年11月, 三重.

#### 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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
成田奈緒子	肝心かなめの1年生—子育ては脳育て— (保護者用資料・アドバイザー用資料)	石川県教育委員会編			石川県	2014	全体監修
加藤晴康、成田奈緒子、間宮裕子、坂詰真二	子育て・睡眠編		幼児・小学生のための身長をグングン伸ばすための本	カンゼン	東京	2014	P43-78
成田奈緒子	胸部X線	日本発達障害学会	発達障害支援ハンドブック	金子書房	東京	2012	
成田奈緒子	早起きリズムで脳を育てる		早起きリズムで脳を育てる	芽ばえ社	東京	2012	単著
成田奈緒子	自閉症スペクトラムの前頭葉機能	酒谷薫他編集	NIRSの基礎と臨床	新興医学出版社	東京	2012	193-197



雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takeshi Ohkawara, Takashi Katsuyama, Michiru Ida-Eto, Naoko Narita, Masaaki Narita	Maternal viral infection during pregnancy impairs development of fetal serotonergic neurons	Brain and Development	37	88-93	2015
Oyanagi K, Negishi T, Tashiro T.	○Action of thyroxine on the survival and neurite maintenance of cerebellar granule neurons in culture.	J. Neurosci. Res.		in press	2015
Akiko Oyabu, Yasura Tashiro, Takahiro Oyama, Kensaku Ujihara, Takeshi Ohkawara, Michiru Ida-Eto, Masaaki Narita	○Morphology of the facial motor nuclei in a rat model of autism during early development	International Journal of Developmental Neuroscience	31(2)	138-144	2013
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	35	261-265	2013
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	115(2)	190-194	2013
Higuchi H, Narita M, Sakatani K, Narita N	Prefrontal cortical hemodynamic change due to facial expression switching task in autism spectrum disorders.	Shonan Journal	3	41-55	2012

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	Journal of Neuroscience Research	91	382-392	2013
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	468-479	2012
Naoko Narita, Akiyuki Saotome, Hiroki Higuchi, Masaaki Narita, Mami Tazoe, and Kaoru Sakatani.	○ Impaired prefrontal cortical response by switching stimuli in autism spectrum disorders.	Journal of Pediatric Neurology	10	87-94	2012
横山和仁, 松川岳久, 丁申, 篠原光代, 西岡笑子	微量元素の胎児期曝露ストレスによる小児発達障害への影響に関する研究	順天堂医学	58	460	2012
成田奈緒子, 成田正明, 田副真美	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	日本小児心身医学会雑誌	22(3)	176-182	2013
成田 奈緒子, 成田正明, 田副 真美	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	日本小児心身医学会雑誌	22(3)	175-182	2013
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	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関する因子-	発達障害研究	35(4)	334-340	2013

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	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	35(4)	341-347	2013
成田奈緒子、伊能千紘、油科郁佳	小学校での活動効率と体力に関する児童の睡眠動態	文教大学教育学部紀要	47	149-158	2013
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、平川真規子	第二言語語彙想起効率に関連する前頭葉脳血流変化	文教大学教育学部紀要	46	201-213	2012

その他

発表者氏名	タイトル名		出版年
成田正明	研究代表者は、本厚生労働科学研究を率いつつ、小児科の専門医として、子ども情動・認知行動異常についての診療にも従事している。記事は厚生労働科学研究費補助金研究の概要を一般のひとにわかりやすく紹介したもの	中日新聞	2013年1月6日 掲載  次項「IV. 研究成果の刊行物・別刷」-2
成田正明	研究代表者が中心となって推進している三重県紀南3市町村（熊野市・御浜町・紀宝町）での取り組み；本厚生労働科学研究の成果に基づき、情動・認知行動の異常の早期発見法、及び基礎研究に裏付けられた「療育法」について紹介されたもの	中日新聞”	2013年5月20日 掲載  次項「IV. 研究成果の刊行物・別刷」-3

江藤みちる (=研究協力者=研究代表者の研究室所属教員)	本厚生労働科学研究費補助金による研究遂行は若手研究者の人材育成面でも貢献してきている。この記事は研究代表者の研究室に所属する女性教員(=研究協力者)の紹介記事で、理系の女性研究者であるとして、今話題の「リケジョ」として紹介されている。	中日新聞	2013年5月20日 掲載  次項「IV. 研究成果の刊行物・別刷」-4
成田正明	クジラやイルカの食習慣ある和歌山県太地町における住民の有機水銀摂取の不安、とくに妊婦や子どもに対する懸念について、研究代表者の成田正明が厚生労働省研究班として紙上で論評した	読売新聞	2012年6月1日 朝刊掲載
成田正明	化学物質ホルムアルデヒドと健康	NHK テレビ “視点論点”	2012年6月15日 放送
成田奈緒子他 (分担執筆)	「早寝早起き朝ごはん」 (幼児指導向き)	早寝早起き朝ごはん全国協議会リーフレット 国立青少年教育振興機構	2012年

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

IV. 研究成果の刊行物・別刷-1 (2011年のものを再掲)

3 2011年(平成23年)9月17日(土曜日)

# 胎児の感情神経に影響

妊婦が魚を食べる体内に  
 摂取することで胎児への  
 影響が懸念される有機水  
 銀が、胎児の脳神経のう  
 ち感情や行動をつかさど  
 るセロトニン神経に発達  
 異常を起こす可能性のあ  
 ることが、厚生労働省研  
 究班(班長・成田正明三  
 重大学院医学系研究科  
 教授)の研究で分かつた。  
 有機水銀による胎児  
 内の反応メカニズムを解  
 明したのは初めて。論文  
 は米神経科学誌「ニュー  
 ロサイエンス」電子

三重大学教授ら解明

## 妊婦の有機水銀摂取

版」に掲載された。胎児は脳幹で発達中のセロトニン神経の量が二倍になり、本来は神経がな  
 魚介類に微量含まれ、食  
 事により体内へ摂取され  
 る。大人に害はないが、  
 厚労省は胎児への悪影響  
 を考慮し妊婦に対し、食  
 物連鎖をへて水銀濃度が  
 高くなった一部大型魚を  
 食べ過ぎないように注意を  
 促している。

研究班の江藤みちる同  
 研究科助教らは、人間で  
 いえば妊娠二カ月のラッ  
 トに高濃度の有機水銀を  
 注射し、六日後の胎児で  
 発育の違いを調べた。有  
 機水銀を与えたラットの  
 脳幹に神経が及ぼすこ  
 とは知られているが、胎  
 児への影響やどの神経に  
 異常を及ぼすかなどは不  
 明な点が多く、今回の動  
 物実験での証明は意義深  
 い。衛生行政の観点から  
 も、有機水銀の摂取をめ  
 ぐる基礎データになるは  
 ずだ。

とも分かっている。  
 実験では魚食で摂取す  
 る有機水銀をはるかにし  
 のぐ量を投与しており、  
 実際には魚を食べた程度  
 では影響はない。成田教  
 授は「有機水銀がセロト  
 ニン神経に異常を起させ  
 ば、生後の認知や行動に  
 影響が出る恐れがあり、  
 有機水銀の危険性が一層  
 明らかになった」と指摘  
 している。

意義深い基礎資料  
 日本周産期新生児医学  
 会理事を務める名古屋大  
 学立大の戸部創(はじめ)  
 学長の話、有機水銀が中  
 枢神経に影響を及ぼすこ  
 とは知られているが、胎

中日新聞



## IV. 研究成果の刊行物・別刷-2

### 子どもの発達障害

子どもがじっとしてられない。こだわりが強すぎる。これは個人差の範囲内なのか。近年、ニュースや本で話題にのぼる発達障害。三重大付属病院（津市）と紀南病院（御浜町）で小児発達外来を担当する三重大院医学系研究科の成田正明教授（51）に、障害の特徴や治療の最前線について聞いた。（小柳悠志）

発達障害とは、人との関わりが苦手な自閉症、落ち着きがない注意欠陥多動性障害（ADHD）、読み書き計算など特定の分野が苦手な学習障害（LD）などの総称で、近年増加していると考えられます。「障害」と名がつくものの、外見からうかがい知れない症状のため、日々の生活で苦労が多いといえます。

「気を付けるべき」とは、発達障害は、四らか

## あの人に聞いてみよう

の原因による生まれながらの脳機能の障害です。生後の環境や育て方で生じるものではありません。早期発見と適切な支援が必要で、一方、子どもであればおかしくない程度のことわりが見られただけで、保護者や保育士、医師までもが「この子は発達障害では

の効果が上がります。わる例も多くあります。多くあります。受診で親から診断名の告知を何科に行けばよいか迷う人も少なくありません。児童精神科医と小児科医で対応が異なることもあります。

「成田教授の紀南病院での取り組みは、看護師や言語聴覚士らと、患者さんの場所の把握や社会への対応訓練を行っています。障害に対する周囲の理解があれば、訓練リズムの改善だけで変

### 三重大院医学系研究科教授 成田正明さん(51)

「？」と思いつくことも多くあります。受診で親から診断名の告知を何科に行けばよいか迷う人も少なくありません。児童精神科医と小児科医で対応が異なることもあります。

「成田教授の紀南病院での取り組みは、看護師や言語聴覚士らと、患者さんの場所の把握や社会への対応訓練を行っています。障害に対する周囲の理解があれば、訓練リズムの改善だけで変

「？」と思いつくことも多くあります。受診で親から診断名の告知を何科に行けばよいか迷う人も少なくありません。児童精神科医と小児科医で対応が異なることもあります。

「成田教授の紀南病院での取り組みは、看護師や言語聴覚士らと、患者さんの場所の把握や社会への対応訓練を行っています。障害に対する周囲の理解があれば、訓練リズムの改善だけで変

### 早期発見と支援必要

「？」と思いつくことも多くあります。受診で親から診断名の告知を何科に行けばよいか迷う人も少なくありません。児童精神科医と小児科医で対応が異なることもあります。

「成田教授の紀南病院での取り組みは、看護師や言語聴覚士らと、患者さんの場所の把握や社会への対応訓練を行っています。障害に対する周囲の理解があれば、訓練リズムの改善だけで変

「？」と思いつくことも多くあります。受診で親から診断名の告知を何科に行けばよいか迷う人も少なくありません。児童精神科医と小児科医で対応が異なることもあります。

「成田教授の紀南病院での取り組みは、看護師や言語聴覚士らと、患者さんの場所の把握や社会への対応訓練を行っています。障害に対する周囲の理解があれば、訓練リズムの改善だけで変

なりた・まさあき 1961年神戸市生まれ。87年に広島大医学部を卒業し、2006年三重大医学部教授。医学博士。日本小児科学会認定小児科専門医。日本小児神経学会認定小児神経専門医。専門は発生学、小児神経学。09年から厚生労働省の研究班班長として、三重大を拠点に発達障害研究に取り組む。

研究代表者は、本厚生労働科学研究を率いつつ、小児科の専門医として、子ども情動・認知行動異常についての診療にも従事している。記事は厚生労働科学研究費補助金研究の概要を一般のひとにわかりやすく紹介したもの。

(2013年1月6日、中日新聞)



# IV. 研究成果の刊行物・別刷-3

意思の疎通が苦手で、人間関係をうまく築くことができないとされる発達障害。紀南地方の3市町(熊野市、御浜町、紀宝町)でつくる紀南地域母子保健医療推進協議会(紀南母子協)は、発達障害などが疑われる子どもを1歳半健診でピックアップし、就学までの継続支援を通じて早期療育につなげている。改善効果も確認されており、先進的な取り組みとして注目を集めている。(小柳悠志)

## 早期・継続療育で改善も

### 発達障害 1歳半からケア



子どもの発達状況を観察するにめがめがたれている親子教室「紀南地方の福祉センター」

【発達障害】人との関わりの総称。外見からつかう学級の小中学生の6.5%が苦手な自閉症、落ち着くことができない症状のたに発達障害の可能性がみらきがない注意欠陥多動性障害、周囲から理解されなれた。発達障害はクラス運営(A.D.H.D.)、読み書き、ケースも多い。近年増加傾向への影響のほか、家庭でや計算など特定の分野が苦向にあるとされ、文部科学の児童虐待のきつかけに手な学習障害(L.D.)など省の昨年の調査では、普通することも指摘されている。



「そろそろ、お片付け 言葉の習得が遅いなど、の時間かな」。保健師や保護者が気になる保育士の呼び掛けで、遊った子どもが経過観察のんでいた子どもと母親がため参加する。おもちゃをしまし始め、紀南母子協が設立される。日常生活に近い状態、たのは一九九六年。医師の日常生に近い状態、たのは一九九六年。医師の不足に悩む同地方で医療関係者から、一育て方や生ず「親子教室」の一コマ、携わせるために始まった。一歳半や二歳児の健診、三市町の保健師が健診で、落ち着きがない、診の内容を統一し、ノウハウをつつ、ときには発達障害と知らずに悩むケースもある。親子教室で保健師と保護者が向き合い、子どもの発達について話し合つて、保護者の不安を和らげる狙いがある。

### 紀南3市町の取り組み注目

発達障害が疑われる子どもは親子教室と並行して、専門の医師らを含め、携し、継続して支援するた広域二次健診を受けることが大切だ」と話している。症状を詳しく診ることで療育の方向を確認し、就学先を普通学級にするか特別支援学級にするかなど、医師や保育士から助言を受ける。他地方で同様の健診は珍しく、子どもの就学後に保護者や教員が発達障害に気付くケースが多い。紀南母子協によると、近年の三市町の年間出生数は三百八人で、二〇一一年度に二次健診を受けた子どもは約七十人上る。御浜町の保健師宮沢佳水さんは「生活リズムの改善や専門の施設に通って保育を受けること、要だ」。

【視線】子の健やかな成長を願わない親はいない。そう思うと、取材する際にも思慮なほど身構えた。一歳半で発達障害の症状すべてを判断できるわけではなく、親子教室に参加する子どもがその後、心配なく育つケースもある。それでも、わが子を毎日眺めながら、不安をいっばいになる親も多かったと想像できた。子育て世代を精神面から支える取り組みは、紀南地方に限らずどこにも必要とされる。

で、子どもの発達に成長が見られる場合もある。医師や保育士を含めて連携し、継続して支援することが大切だ」と話している。症状を詳しく診ることで療育の方向を確認し、就学先を普通学級にするか特別支援学級にするかなど、医師や保育士から助言を受ける。他地方で同様の健診は珍しく、子どもの就学後に保護者や教員が発達障害に気付くケースが多い。紀南母子協によると、近年の三市町の年間出生数は三百八人で、二〇一一年度に二次健診を受けた子どもは約七十人上る。御浜町の保健師宮沢佳水さんは「生活リズムの改善や専門の施設に通って保育を受けること、要だ」。

【視線】子の健やかな成長を願わない親はいない。そう思うと、取材する際にも思慮なほど身構えた。一歳半で発達障害の症状すべてを判断できるわけではなく、親子教室に参加する子どもがその後、心配なく育つケースもある。それでも、わが子を毎日眺めながら、不安をいっばいになる親も多かったと想像できた。子育て世代を精神面から支える取り組みは、紀南地方に限らずどこにも必要とされる。

研究代表者が中心となって推進している三重県紀南3市町村(熊野市・御浜町・紀宝町)での取り組み；  
本厚生労働科学研究の成果に基づき、情動・認知行動の異常の早期発見法、及び基礎研究に裏付けられた「療育法」について紹介されたもの  
(2013年5月20日 中日新聞)



# IV. 研究成果の刊行物・別刷-4

21 医療 ☆ 2013年(平成25年)5月14日(火曜日)

つなごう 医療 170 中部の最前線

## 医人伝

響を確かめたりする。  
元来の専門は化学。お茶の水女子大の大学院を経て、愛知県春日井市にある県心身障害者コロニーの研究所で、神経の糖鎖の機能を研究した。

その後、中部大助教として神経の研究を続け、三年前に三重大に来了。趣味のジャズライブで知り合った津市の男性と結婚して、「三重で仕事があれば専業主婦かも」と、覚悟していたところだった。

三重大学大学院の発生再生医学教室で、顕微鏡をのぞく毎日だ。成田正明教授の下で「モデル動物を用いた自閉症研究」に携わっている。自閉症の特徴を持つラットの脳を解剖し、さまざまな化学物質を加えて、影

三重大学大学院医学系研究科 (津市)

えとう 助教 江藤 みちるさん (37)

### 研究の魅力を伝えたい



「働きやすい環境で、ここにずっといたいです」と話す江藤みちるさん

さを語り、「理系に関心を持ってほしい」と呼び掛けた。江藤さんが化学に興味を抱いたのは、高校時代の授業。炭素の結合の仕方が違うだけで鉛筆の芯になったり、ダイヤモンドになったり、

「堀口先生の影響で今の自分がある。教師ってすごい仕事だと思えます」

自身も医学部の学生たちに解剖学の指導をしている。献体された遺体にメスを入れる講義・実習は初めてで、必死で勉強した。「どれだけ教科書で知識を蓄積しても、実際に解剖させていただくと、得られる情報はまったく違います。この目で見るこの大切さを痛感します。献体していただいた方に本当に感謝します」

余暇は、夫とともに地元合唱団で活動すること。ライブにも一緒に出掛ける。(編集委員・安藤明夫)

本厚生労働科学研究費補助金による研究遂行は若手研究者の人材育成という面でも貢献してきている。この記事は研究代表者の研究室に所属する女性教員(本研究の研究協力者)の紹介記事で、理系の女性研究者であるとして「リケジョ」として紹介されている(2013年5月14日 中日新聞)



# IV. 研究成果の刊行物・別刷5

H26.10.2 朝日

薬学

産科

第3種郵便物認可

## 発達障害の子どう支えるの

人とのやり取りがうまくいかない、落ち着かないなどの「発達障害」は、可能性がある子どもは、公立小中学校の通常学級に6・5%いるとされます。35人学級では2人程度。周りにいる大人は、どう支えればよいのでしょうか。三重大学病院（津市）や紀南病院（御浜町）で診察にあたる成田正明・三重大学大学院医学系研究科教授（53）に聞きました。

——発達障害のある子どもの特徴は何ですか。

小児科でも歳から中学生くらいを診察しています。言葉の遅れや人と目を合わせない、落ち着かないなどの傾向があります。

集団の中で目立つため、幼少期から幼稚園や保育士が気づくことが多い。3歳児健診や就学時健診で指摘される子もいます。

——どう対応すればいいですか。

小児科などの専門機関で、きちんと診断してもらうことが大切です。その子の得意・不得意を知り、得意な部分をほめて伸ばすことができます。



三重大学大学院医学系研究科教授 成田正明さん(53)



かつては「テレビの見過ぎで自閉症になる」などの偏見がありました。発達障害は、先天的な脳の機能障害が原因です。発明家や音楽家として高い能力を発揮する人もいます。

一方でコミュニケーション能力が乏しく、いじめや不登校、ひきこもりにつながりやすい。自分に自信を失って必要になり、副作用の恐れも

——小児科でどんな助言をしていますか。

まず生活リズムを整える「早寝・早起き・朝ご飯」を勧めます。生活リズムが整うと、心を落ち着かせる脳内ホルモンの一つ、「セロトニン」がバランス良く働くようになります。

## 生活リズム整え 根気強く

### 発達障害

人とのやり取りに困難がある自閉症やアスペルガー症候群、落ち着かない注意欠陥・多動性障害（ADHD）、読み書きや計算といった特定分野が困難な学習障害（LD）などの総称。

——ほかに気を付けたいことはありますか。

家のお手伝いをするよう勧めます。新聞を郵便受けから取ったり、玄関で靴をそろえたり。家族の中で「なくてはならない存在」になることで、自分に自信を持てるようになります。

——県内の発達障害児への支援態勢はどうですか。

小児科医や児童精神科医が治療の専門家ですが、紀南病院がある御浜町周辺などは足りない状況です。

ある小学校高学年の男子は、周りとコミュニケーションが取れず、友だちに乱暴をするため受診しました。受診時は夜12時に寝て朝7時に起きていました。1カ月かけて1時間ずつ寝る時間を早めて、夜9時に寝て、朝6時半に起きる生活に変えました。すると症状が改善して、授業も必要ありませんでした。

——子どもは何時間くらい寝ればいいのですか。

幼稚園児は11時間、11歳で9時間半の睡眠が理想です。夕ご飯の後は、ゲームなどの明るい画面を見るのは控えるよう指導します。

（聞き手・高木文子）

成田正明さんの略歴 1961年神戸市生まれ。広島大学薬学部を卒業後、神戸大病院や米國留学などを経て2006年から現職。厚生労働省の研究事業の研究班長も務める。小児科専門医、小児神経専門医。

研究代表者の発達障害支援への取り組み  
本厚生労働科学研究の成果に基づき、情動・認知行動の異常の早期発見法、及び基礎研究に裏付けられた取組法について紹介されたもの  
(2014年10月2日 朝日新聞)





## Morphology of the facial motor nuclei in a rat model of autism during early development

Akiko Oyabu, Yasura Tashiro\*, Takahiro Oyama, Kensaku Ujihara, Takeshi Ohkawara, Michiru Ida-Eto, Masaaki Narita

Department of Anatomy II, Graduate School of Medicine, Mie University, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 9 October 2012

Received in revised form

22 November 2012

Accepted 8 December 2012

#### Keywords:

Cranial motor nuclei

Migration

Autism

Hindbrain

Rat embryo

### ABSTRACT

The development of facial nuclei in animal models of disease is poorly understood, but autism is sometimes associated with facial palsy. In the present study, to investigate migration of facial neurons and initial facial nucleus formation in an animal model of autism, rat embryos were treated with valproic acid (VPA) *in utero* at embryonic day (E) 9.5 and their facial nuclei were analyzed by *in situ* hybridization at E13.5, E14.5 and E15.5. Signals for *Tbx20*, which is expressed in early motor neurons, appeared near the floor plate at the level of the vestibular ganglion and extended caudolaterally, where they became ovoid in shape. This pattern of development was similar between control and VPA-exposed embryos. However, measurements of the migratory pathway and the size of the facial nuclei revealed that exposure to VPA hindered the caudal migration of neurons to the facial nuclei. Signals for *cadherin 8*, which is expressed in mature facial nuclei, revealed that exposure to VPA caused a significant reduction in the size of the facial nuclei. Our findings provide the first quantitative description of tangential migration and nucleus formation in the developing hindbrain in a rat model of autism.

© 2012 ISDN. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Neural migration is one of the pivotal first steps in precisely establishing the neural network, and both radial and tangential migrations contribute to the organization of the cortex into layers and nucleus formation in the developing brain. Numerous recent studies comparing the time courses of neural migration in wild-type and transgenic animals have revealed that a combination of molecules regulates the direction of neural migration (Bloch-Gallego et al., 2005; Chédotal and Rijli, 2009; Chédotal, 2010; Hatten, 1999; Huang, 2009).

Developing facial nuclei migrate tangentially within the hindbrain. During early development, neurons that will eventually form the facial nuclei are generated in rhombomere 4 (r4) then migrate caudally to r6 to the site of the facial nuclei (Chandrasekhar, 2004; Hatten, 1999; Noden, 1993; Yamamoto and Schwarting, 1991). Studies using transgenic mice, both *in vivo* and *in vitro* with cells derived from these mice, have identified some of the molecules that are responsible for regulating tangential migration (Chédotal and Rijli, 2009; Huang, 2009). However, the development and migration

of neurons to the facial nuclei are poorly understood in animal models of disease.

Autism spectrum disorders (ASDs) are neurodevelopmental disorders characterized by impairments in social interaction and communication, and are associated with repetitive behaviors and interests (Charman and Baird, 2002; Filipek et al., 1999). An association of autism with facial nerve (7th cranial nerve) palsy has been described in several cases of thalidomide embryopathy, Möbius sequence, CHARGE association and Goldenhar syndrome (Gillberg and Winnergård, 1984; Miller et al., 2005; Ornitz et al., 1977). Given this association, a more precise understanding of the development of the facial nuclei, from which facial nerves originate, in ASD patients, could potentially be indispensable for elucidating the pathogenesis of autism with facial palsy.

Rodent models of autism have been particularly useful for elucidating the association of autism with embryonic development of the nervous system. Epidemiological studies had revealed that exposure to thalidomide (THAL) or valproic acid (VPA) during the first trimester of pregnancy causes a higher incidence of autism in human offspring (Strömland et al., 1994; Williams et al., 2001); based on this, a rat model of autism was generated by prenatal THAL or VPA exposure (Narita et al., 2002). In studies using this model, behavioral, biochemical and neuroanatomic similarities between human cases of autism and rats exposed to VPA *in utero* were observed (Ingram et al., 2000; Miyazaki et al., 2005; Narita Naoko et al., 2002; Narita Masaaki et al., 2010; Rodier et al., 1996, 1997).

\* Corresponding author at: Department of Anatomy II, Graduate School of Medicine, Mie University, 2-174 Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan. Tel.: +81 59 231 9938; fax: +81 59 231 9938.

E-mail address: [ytashiro@doc.medic.mie-u.ac.jp](mailto:ytashiro@doc.medic.mie-u.ac.jp) (Y. Tashiro).