

令和7年度厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業）
発達障害への地域支援に資する継続的な情報収集・活用方法・体制整備に向けた研究
分担研究報告書

発達障害の疫学・生物学的研究に関する情報収集と 活用方法に関する研究

研究分担者 土屋賢治（浜松医科大学子どもこころの発達研究センター）
研究協力者 岩淵俊樹（浜松医科大学子どもこころの発達研究センター）
長田アビル（浜松医科大学子どもこころの発達研究センター）
西村倫子（大阪大学大学院連合小児発達学研究科）

研究要旨

本分担研究の目的は、発達障害（自閉スペクトラム症，注意欠如・多動症を含む）に関する科学的情報のデータベース構築に必要な発達障害の疫学研究，生物学的研究の知見を恒常的に収集・発信するサステナブルなシステム基盤を開発することにある。今年度は，発達障害の新たなリスク因子候補としてのネオニコチノイド系農薬（NNIs）に焦点を当て，浜松母と子の出生コホート研究（HBC Study）参加者の臍帯血血清中 NNIs 濃度と，乳幼児期から学童期（9歳）にかけての神経発達および神経発達症症状（ASD・ADHD）との関連を検討した。また，科学的知見の社会への発信方法について，リスクコミュニケーション（Risk communication: RC）とコミュニティ・エンゲージメント（Community engagement: CE）を組み合わせた枠組みの観点から検討を進めた。

NNIs 研究において検出頻度が30%を超えた NNIs はジノテフラン（DIN: 52%）とデスメチルアセタミプリド（dm-ACE: 62%）であった。臍帯血中 DIN 濃度は，2歳以降の微細運動機能の発達遅延，9歳時の認知機能（知覚推理，処理速度）の低下，ならびに不注意症状の増加と関連していた。臍帯血中 dm-ACE 濃度は，1歳時点の視覚受容および微細運動機能の発達遅延と関連し，9歳時の認知機能（知覚推理）と関連したが，不注意症状との関連はなく，いずれの種も ASD 症状との関連は認められなかった。胎児期の NNIs 曝露が，視覚運動協応機能の発達遅延を介して，注意機能に影響を及ぼす可能性を示唆している。

知見の発信については，昨年度作成した成果報告記事を「発達障がいナビポータル」（国立障害者リハビリテーションセンター管理）に掲載する方向で検討を進めたが，センター内の審査の結果，読み手（当事者・家族ほか）に誤解を招くリスクが利益を上回ると判断され，掲載を断念した。当事者団体との協議も見送りとした。先行する各国の取り組みを参考に，患者・市民参画（Patient and Public Involvement: PPI）を組み込んだ発信のプラットフォームを立ち上げる必要がある。

A. 研究目的

発達障害(神経発達症:自閉スペクトラム症(ASD), 注意欠如多動症(ADHD), 特異性学習症(SLD), 発達性協調運動症(DCD)を含む)は今日, あらゆる年齢層における高い有病率が知られており, 社会の関心が高い。近年では, 発達障害の発症リスクとの関連が目されるさまざまな外的要因(環境因子など)に関する知見が国内外から報告されている。正しい情報を踏まえた施策への反映が望まれる。

本分担研究は発達障害に関する科学的情報のデータベース構築に必要な発達障害の疫学研究, 生物学的研究の知見を恒常的に収集・発信するサステナブルなシステム基盤の開発を目的とする。

B. 研究方法

- 1) 発達障害の発症リスクと目されるさまざまな生物学的要因に関する原著論文を系統的に渉猟し, とくに耳目を集める領域に関する最近の知見をまとめる。
- 2) 1)の知見に関する紹介記事を作成する。ついで, 国立リハビリテーションセンター 発達障がい情報・支援センター 山脇センター長および同センター 山脇センター長および同センター 山脇センター長より, 一般の読者の立場からのピアレビューを受ける。また, 同センターからの紹介記事発信にあたって, いわゆる「患者・市民参画(Patient and Public Involvement: PPI)」を推進するためのプラットフォームについて検討する。

(倫理面への配慮) 浜松医科大学でのコホートデータの利用について, 浜松医科大学 生命科学・医学系研究倫理委員会での審査

を受け, すでに承認された(20-233)。

C. 研究結果

1. 知見の整理: 胎児期ネオニコチノイド系農薬(NNIs)曝露と神経発達・神経発達症症状との関連

ネオニコチノイド(Neonicotinoids: NNIs)は, ニコチン様の殺虫活性を示す農薬の一群であり, imidacloprid, clothianidin, thiamethoxam, acetamiprid, dinotefuran, thiacloprid, nitenpyram 等が含まれる。無脊椎動物のニコチン性アセチルコリン受容体に対する選択的作用から農業用殺虫剤として広く普及するとともに, ペット用の駆虫薬としても利用されてきた。EUは2018年に imidacloprid, clothianidin, thiamethoxam の屋外使用を禁止した。NNIsは環境中で分解されにくく, 食品や飲料水への残留が指摘されている。胎児期の NNIs 曝露が中枢神経系の発達に影響を与える可能性について, いくつかのケースコントロール研究が報告されてきたが(Keil et al, Environ Health 2014), 出生コホートを用いた縦断的な検討は限られている。

本研究では, 浜松母と子の出生コホート研究(HBC Study)に参加し, 4歳以降も追跡が継続されており, かつ良好な状態で臍帯血血清が保管されている参加者の中からランダムに200名(うち女兒98名)を抽出した。臍帯血血清は出生から30分以内に採取し, 室温で30分静置後, 900gで10分間遠心して血清を分離し, 解析まで-80度で保管した。NNIs濃度は2019年に島津テクノリサーチ社に委託して計測した。計測した NNIs 種は clothianidin (CLO), acetamiprid (ACE), imidacloprid (IMI), thiacloprid (THI),

thiamethoxam (THIA), dinotefuran (DIN), nitenpyram (NIT), fipronil (FIP), および代謝物の desmethyl-ACE (dm-ACE), desmethyl-THIA (dm-THIA), THI-amide である。解析にあたっては、検出頻度が 30% 未満の物質は対象から除外し、定量下限 (MDL) 以下の濃度値は $MDL/\sqrt{2}$ を代入したうえで Log_{10} 変換し、解析に供した。

結果変数として、神経発達(乳幼児期:10, 14, 18, 24, 32 か月齢)の計測に Mullen Scales of Early Learning (粗大運動, 視覚受容, 微細運動, 受容言語, 表出言語の 5 ドメイン) を用い、認知機能(9 歳)の計測に WISC-IV (言語理解, 知覚推理, ワーキングメモリ, 処理速度の 4 ドメイン) を用いて、いずれも対面にて評価をおこなった。発達障害の症状(9 歳)は、ASD 症状を社会応答性尺度第 2 版 (SRS-2), ADHD 症状を ADHD 評価尺度 4 版 (ADHD-RS-IV) 日本語版を用いて保護者面接により評価した。統計解析は標準化回帰係数および 95%信頼区間を指標に、線形回帰分析を行った。

臍帯血中の NNIs 濃度を検討したところ、検出頻度が 30%以上であった NNIs は DIN (52%)と dm-ACE(62%)の 2 種であった。

●乳幼児期の神経発達との関連

DIN は 24 か月 ($\beta=-0.16$) および 32 か月 ($\beta=-0.16$) の微細運動遅延と関連した。dm-ACE は 10 か月時の視覚受容 ($\beta=-0.10$) および微細運動 ($\beta=-0.12$) の遅延と関連した。

●9 歳時の認知機能との関連

DIN が知覚推理 ($\beta=-0.24$) および処理速度 ($\beta=-0.13$) の低下と関連し、dm-ACE も知覚推理 ($\beta=-0.12$) との負の関連を示した。

●9 歳時の発達障害の症状

ADHD 症状については、DIN が不注意症

状 ($\beta=0.18$) と正の関連を示したが、dm-ACE は関連を示さなかった。一方、ASD 症状との関連は DIN, dm-ACE のいずれにも認められなかった。

2. 知見発信の基盤整備

昨年度作成した発達障害の発症リスクに関する紹介記事(2000 字)について、「発達障がいナビポータル」(国立障害者リハビリテーションセンター管理)での公開に向けた検討を、分担研究者・山脇かおり(国立リハビリテーションセンター・発達障害情報・支援センター長)と連携して進めた。同センター内での審査の結果、この記事には読み手(当事者、家族ほか)の利益よりも誤解のリスクが大きいとの結論に至ったため、「発達障がいナビポータル」での公開を断念した。当事者団体との協議も見送りとなった。

今後の科学情報の発信のあり方については、リスクコミュニケーション (Risk communication: RC) とコミュニティ・エンゲージメント (Community engagement: CE) の枠組みを参照し、RC×CE の積(かけ算)としての発信効果を最大化する方策を検討しつづける必要があることが、世界的な取り組み(研究、事業など)から明らかとなった。すなわち、1960 年代の一方的伝達モデルは終焉を迎え、2010 年代のレジリエンス・リスクガバナンス(ステークホルダーとの共創・対話)へと発展してきた国際的な潮流 (WHO Risk Communication; UNDAF) や、英国の当事者参画事例 (WRISK project) を参照しながら、患者・市民参画 (Patient and Public Involvement: PPI) を組み込んだ発信のプラットフォームを立ち上げる必要がある。

D. 考察

昨年度に取り上げた 3 つのリスク因子（胎児期・新生児期の低濃度 PFASs 曝露、無痛分娩、乳幼児期のデジタル曝露）については、引き続き、発達障害との関連を強く示唆する知見が乏しい。これまでの研究の最大の障壁は、小児期の環境曝露と発達障害の診断または症状の関連を示す知見に限られていることである。すなわち、環境曝露がいつ、どのようにして神経発達に影響し、その結果として発達障害の症状に帰結するかという縦断的な検討がない。したがって、環境因子と発達障害の因果推論は、現時点では極めて難しい。

今年度はこのような障壁を克服すべく、胎生期の環境曝露（臍帯血の化学物質曝露）→乳幼児期の神経発達→学童期の発達障害症状の関連の全体像を見渡せる大規模コホート研究を用いた予備的検討を行った。

結果で述べたとおり、DIN および dm-ACE はいずれも乳幼児期の視覚受容・微細運動機能との負の関連を示し、DIN は 9 歳時点の知覚推理・処理速度の低下および不注意症状とも関連した。これらの結果は、NNIs 曝露を契機として、視覚受容機能の発達遅延→視覚運動協応（visual-motor coordination）の発達遅延→微細運動機能の遅延→不注意症状という発達の連鎖が生じる可能性を示唆するものと解釈できる（Carsone et al, *Occup Ther Int* 2021; Bhat et al, *Autism Res* 2023）。一方、ASD 症状との有意な関連は認められなかった。これは、NNIs のニコチン性アセチルコリン受容体への作用が、ASD の神経生物学的基盤に影響を与えない可能性を示唆する。なお、本研究はサンプルサイズが 200 名と比較的小規模であり、検

出力に限界がある。また、NNIs 計測の時期（2019 年）が出生時（2007～2012 年）から数年後であったことは解析上の注意点となる。NNIs の神経毒性に関するメカニズム研究を考慮に入れた検討を進め、論文としての成果の報告が求められる。

E. 結論

胎児期のネオニコチノイド系農薬 (NNIs) 曝露については、60%以上の児の臍帯血中にジノテフラン (DIN) が認められ、その濃度が乳幼児期の微細運動機能の発達遅延、9 歳時の知覚推理・処理速度の低下、および不注意症状と関連した。50%以上の児の臍帯血中に認められたデスメチルアセタミプリド (dm-ACE) 曝露は 1 歳時の視覚受容・微細運動機能の発達遅延と関連した。胎児期の NNIs 曝露が、視覚運動協応機能の発達遅延を介して注意機能に影響を与える可能性があるが、サンプルサイズの制約もあり、さらなる検討が必要である。

発達障害のリスク因子に関する科学的知見の発信にはさまざまな困難が伴う。PPI を組み込んだ発信プラットフォームの構築に向けた取り組みを継続すべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawabe H, Kawakami S, Fujita A, Yamamura J, Senju A, Tsuchiya KJ, Nishimura T. Impact of ADHD Coexistence on Internet Addiction Symptoms in Children with ASD: Effects of Family- and School-Related Factors and Sex Differences. *J Autism Dev Disord*.

- 2025 Jul 8. doi: 10.1007/s10803-025-06910-9.
- 2) Iwata H, Tojo M, Tsuchiya KJ, Ishikuro M, Chen G, Suyama S, Nakai A, Tamura N, Yoshikawa T, Yamagata T, Nishimura T, Yamaguchi T, Yamazaki K, Obara T, Ishitsuka K, Morisaki N, Makino K, Kuriyama S, Kishi R. Small for gestational age as a predictor of developmental coordination disorders: Exploring early risk from Japan birth cohort consortium. *Brain Dev.* 2025;47(5):104435. doi: 10.1016/j.braindev.2025.104435.
 - 3) Yamashita J, Tsuchiya KJ. Parental educational aspirations and children's sleep: a mediation analysis. *Sci Rep.* 2025;15(1):41862. doi: 10.1038/s41598-025-41862-x.
 - 4) Tsuchiya KJ, Takahashi N, Nomura Y, Newcorn J, Toda S, Ishikawa-Omori Y, Okumura A, Rahman MS, Iwabuchi T, Harada T, Hirata I, Nakayasu C, Amma Y, Suzuki H, Nishimura T. Dimensional and categorical approaches to characterizing the overlap of ASD and ADHD symptoms in childhood. *JCPP Adv.* 2025;e70053. doi: 10.1002/jcv2.70053.
 - 5) Takahashi N, Nishimura T, Okumura A, Iwabuchi T, Harada T, Rahman MS, Nomura Y, Newcorn JH, Tsuchiya KJ. Maternal stress, cord blood zinc and attention deficit hyperactivity disorder. *npj Mental Health Research.* 2025;4(1):36. doi: 10.1038/s44184-025-00123-7.
 - 6) Takahashi N, Kato H, Nawa Y, Ogawa S, Tsuchiya KJ, Okada T. The role of inflammation in the development of tic symptoms in subjects with ADHD. *Brain, Behavior, and Immunity – Health.* 2025;45:100981. doi: 10.1016/j.bbih.2025.100981.
 - 7) Nagata A, Swe TM, Iwabuchi T, Haque M, Razia S, Tsuchiya KJ, Senju A, Rahman MS. Association between prenatal Zika virus exposure and neurodevelopmental outcomes in offspring: a protocol for a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open.* 2025;15(10):105021. doi: 10.1136/bmjopen-2024-105021.
 - 8) Iwabuchi T, Hirai T, Umeda N, Yogo H, Nishimiya Y, Nishigaki Y, Watanabe M, Yamasue H, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Matsuzaki H. Specific Association Patterns Between Brain Glutathione Levels, Myelination, and Functional Connectivity in Adults With Autism Spectrum Disorder. *Autism Research.* 2025. doi: 10.1002/aur.70003.
 - 9) Guan S, Takahashi F, Wada M, Takashina HN, Ueda M, Kawashima M, Kawaguchi Y, Kato T, Ogawa S, Tsuchiya K, Oshima F. Understanding autistic identity contingencies: The chain mediation effect of autism acceptance and loneliness in ableist microaggressions and social camouflage. *Autism.* 2025;13623613251389876. doi: 10.1177/13623613251389876.

2. 学会発表
なし

H. 知財財産権の出願・登録状況

(ア) 特許取得

なし

(イ) 実用新案登録

なし

(ウ) その他

なし