

自閉スペクトラム症と知能指数に影響する脂肪酸代謝物の解明

福井大学学術研究院医学系部門, 福井大学ライフサイエンスイノベーションセンター 平 井 孝 治

Elucidating the Role of Fatty Acid Metabolites That Influence Autism Spectrum Disorder and Intelligence Quotient

Department of Psychiatric and Mental Health Nursing, School of
Nursing, University of Fukui, Eiheiji, Japan,
Life Science Innovation Center, University of Fukui, Eiheiji, Japan HIRAI, Takaharu

要 約

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder: ASD) は, 多価不飽和脂肪酸に代表される脂質代謝の変化と関連している。PUFA はチトクローム P450 (Cytochrome P450: CYP) によりエポキシ脂肪酸に代謝されたのち, ジヒドロキシ脂肪酸となる。この代謝過程が児童の知能指数に影響を及ぼしている可能性があるため, 本研究では臍帯血中の CYP 経路代謝物と児童の知能指数との関連を検証した。結果, 臍帯血中のアラキドン酸由来のジヒドロキシ脂肪酸が, 児童の知覚推理に関わる知能指数に関連していた。本研究は, ジヒドロキシ脂肪酸の神経発達にもたらす役割に加え, ASD の病態メカニズムに関わる重要な洞察を提供した。

【キーワード】 自閉スペクトラム症, ジヒドロキシ脂肪酸, 臍帯血, 知能指数

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is associated with alterations in lipid metabolism, particularly polyunsaturated fatty acids. These fatty acids are metabolized into epoxy fatty acids by Cytochrome P450 (CYP) enzymes and further converted into dihydroxy fatty acids. Given that this metabolic pathway may influence children's intelligence quotient, this study examined the relationship between CYP pathway metabolites in cord blood and children's intelligence quotient. The results indicated that dihydroxy fatty acids derived from arachidonic acid in cord blood were associated with children's intelligence quotient related to perceptual reasoning. This study provides important insights into the role of dihydroxy fatty acids in neurodevelopment, as well as the underlying mechanisms of ASD pathophysiology.

【Keywords】 Autism Spectrum Disorder, dihydroxy fatty acid, cord blood, intelligence quotient

問題と目的

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder: ASD) は、コミュニケーションの障害、興味の限局と常同的・反復的行動を特徴とする神経発達症である。ASD は遺伝的要因だけでなく、環境要因の影響も大きい (Bai et al., 2019)。後者においては、妊娠中の抗てんかん薬への曝露が ASD のリスク上昇と関連し (Wiggs et al., 2020)、妊娠中に閾値以上の発熱が続くと、その後の児の ASD リスクが上昇することが示されている (Atladóttir, Henriksen, Schendel, & Parner, 2012)。加えて、妊娠中のマウスに炎症性サイトカインの曝露をさせると、ASD 様の行動障害がみられる (Choi et al., 2016)。ノルウェーの出生コホート大規模研究では、臍帯血漿および妊娠中期の母体血漿中の免疫関連分子が ASD リスクの増加と関連していた (Che et al., 2022)。これらのことから、母体免疫活性化が ASD の重要な危険因子であることが示唆される。

一方でアラキドン酸 (Arachidonic Acid: AA) とその代謝物に代表される多価不飽和脂肪酸 (Polyunsaturated Fatty Acids: PUFA) は、免疫調節過程の重要なメディエーターであり (Poorani, Bhatt, Dwarakanath, & Das, 2016)、3つの主要な酵素経路 (シクロオキシゲナーゼ、リポキシゲナーゼ、チトクローム P450 (Cytochrome P450: CYP) 経路) によって調節されている。特に CYP による代謝では、抗炎症性の作用を持つエポキシ脂肪酸 (Epoxy Fatty Acids: EpFA) が生成されたのち、可溶性エポキシドヒドロラーゼ (Soluble Epoxide Hydrolase: sEH) によって炎症性の作用を持つジヒドロキシ脂肪酸 (Dihydroxy Fatty Acids: Diol) が形成される。EpFA は、核内因子 κ B の核内転移を減少させることにより、いくつかの炎症性サイトカインの転写を阻害し、抗炎症剤として作用する (Node et al., 1999)。Diol は、ケモカインである MCP-1 に反応して単球の走化性を促進することにより、炎症作用を発揮する (Kundu et al., 2013)。さらに、AA 由来の EpFA であるエポキシエイコサトリエン酸 (Epoxyeicosatrienoic acid: EET) は、神経細胞の神経突起伸長に寄与し、中枢神経系での役割が示唆されている (Oguro, Inoue, Kudoh, & Imaoka, 2018)。つまり、CYP 経路の代謝物は、母体免疫活性化を介して妊娠中の胎児の発育に影響を与える可能性がある (Kikut, Komorniak, Ziętek, Palma, & Szczuko, 2020)。

また、sEH をコードする遺伝子である EPHX2 mRNA の発現が、ASD 患者の死後脳 (Brodmann area 9 と 40) で高いことが報告されている (Ma et al., 2019)。さらに、妊娠中および授乳期に高濃度のグリホサートに曝露すると、妊娠マウスの子孫に ASD 様行動が生じ、血漿、前頭前皮質、海馬、線条体における 8, 9-EET レベルの低下と sEH レベルの上昇も認められる (Pu et al., 2020)。グリホサートに曝露した妊娠マウスに sEH 阻害剤を投与すると、子孫のグルーミング行動の増加や社会性相互作用の障害といった ASD 様の行動異常が改善されることも示されている (Pu et al., 2020)。これらは、胎生期における CYP 経路代謝物が、ASD の生物学的背景に関与していることを示唆する。そこで我々は先般、本財団学術研究助成の支援を受け、臍帯血中の AA 由来 Diol である 11, 12-diHETrE がのちの児童の ASD 症状と適応機能に影響することを報告した (Hirai et al., 2024)。この知見は胎生期の diHETrE が神経発達に関与することを示しており、ASD 症状や適応機能のみな

らず知能指数に関わる可能性も考えられた。実際、ASD 児では作業記憶 (Working Memory Index: WMI) と処理速度 (Processing Speed Index: PSI) が低く、PSI の遅れが適応機能と相関することがわかっている (Oliveras-Rentas, Kenworthy, Roberson, Martin, & Wallace, 2012a; Wilson, 2024)。したがって本研究では、1) 児童の知能指数と ASD 症状および適応機能の関連が過去の研究で示された結果と同様であるか再現性を確認し、2) 臍帯血中の AA 由来 CYP 経路代謝物が、その後の児童の知能指数に影響するかを検証した。

方 法

対象者

本研究は、200 人の児童とその母親を対象とした前向きコホート研究である浜松母と子の出生コホート研究 (HBC Study) のサブセットを用いた。HBC Study は、2007 年 11 月から 2011 年 3 月までに浜松医科大学病院または加藤マタニティクリニックを受診した妊娠第 1 期または第 2 期の女性を対象としており、これらの人口統計学的データおよび周産期データは、日本の一般集団における母子のデータと同等である (Takagai et al., 2016)。

臍帯血のサンプリングと解析

出生直後、臍静脈から 10-30mL の血液を採取した。サンプルは室温で 30 分間保持した後、3500rpm で 10 分間遠心分離した。得られた上清 (200 μ L) を臍帯血血清とし分注した後、分析まで -80°C で凍結保存した。臍帯血血清中の CYP 経路代謝物を定量するために、液体クロマトグラフィー質量分析をおこなった。

知能指数および ASD 症状、適応機能の評価

知能指数は、ウェクスラー児童用知能検査第 4 版 (Wechsler Intelligence Scales for Children-IV: WISC-IV) を用いて、児童が 8 歳の時点で実施された。WISC-IV は、言語理解 (Verbal Comprehension Index: VCI)、知覚推理 (Perceptual Reasoning Index: PRI)、WMI、PSI の下位検査、および全検査 IQ (Full-scale Intelligence Quotient: FSIQ) スコアで構成されています。

ASD 症状は、自閉症診断観察スケジュール (Autism Diagnostic Observation Schedule, Module 3 for the Generic or Second Edition: ADOS-2) を用いて (Pu et al., 2020)、6 歳で実施された。生得点から導き出される 10 段階の比較得点 (Calibrated Severity Scores: CSS) によって、年齢や言語の影響を受けにくい ASD 症状が評価された。

適応機能は、Vineland-II 適応行動尺度 (Vineland Adaptive Behaviors Scales, Second Edition: VABS-II) を用いて (Sparrow, Cicchetti, & Balla, 2005)、6 歳で実施された。表出言語、受容言語、書字の能力を構成するコミュニケーション領域、地域社会、家庭、個人を構成する日常生活スキル領域、対処スキル、対人関係、遊び、余暇を構成する社会性領域、粗大運動および微細運動を構成する運動ス

キル領域の 4 つの領域が評価された。

倫理的配慮

ヘルシンキ宣言に従い、本研究は浜松医科大学および大学病院倫理委員会（第 20-82 号、第 21-114 号、第 22-29 号、第 24-67 号、第 24-237 号、第 25-143 号、第 25-283 号、E14-062 号、第 17-037 号、第 17-037-3 号、第 20-233 号）および福井大学研究倫理委員会の承認を得た。

統計解析

知能指数と ASD 症状、適応機能、AA 由来の CYP 経路代謝物との相関関係を、スピアマンの順位相関係数によって分析した。統計的有意水準は、多重性の問題を考慮して、 p 値 0.01 に設定した。すべての分析は、IBM SPSS Statistics version 28 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を使用した。

結 果

対象者

知能指数、ASD 症状および適応機能の評価を完了した 200 名の母親とその児童、それぞれ 200 名が対象となった。対象者の特徴を表 1 に示す。

表 1 対象者の特徴

	$n = 200$
母親の特徴	
年齢	32.3 (5.0)
妊娠後期の BMI	25.4 (3.7)
出産方法	
自然分娩	157 (78.5%)
帝王切開	43 (21.5%)
妊娠週数	39.1 (1.2)
出産経験	
初産	100 (50%)
経産	100 (50%)
児の特徴	
出生体重 (g)	2995.4 (394.8)
性別	
男児	106 (53%)
女児	94 (47%)
WISC-IV	
FSIQ	100 (14.0)
VCI	103 (15.1)
PRI	100 (14.5)
WMI	95 (14.6)
PSI	99 (12.9)

数値は平均値（標準偏差）もしくは N (%)。

BMI = Body Mass Index, FSIQ = Full Scale Intelligence Quotient, VCI = Verbal Comprehension Index, PRI = Perceptual Reasoning Index, WMI = Working Memory Index, PSI = Processing Speed Index.

知能指数と ASD 症状、適応機能の関連

児童の知能指数が ASD 症状と相関するかを検証したところ、ADOS-2 CSS と WISC-IV の下位領域である VCI においてのみ、有意な負の相関が認められた ($r = -0.213$, $p = 0.003$)。

表 2 知能指数と ASD 症状の相関

	ADOS-2 CSS		
	r	95% CI	p
WISC-IV			
FSIQ	-0.160	-0.296 to -0.018	0.023
VCI	-0.213	-0.345 to -0.072	0.003*
PRI	-0.066	-0.207 to 0.077	0.352
WMI	-0.073	-0.214 to 0.070	0.302
PSI	-0.094	-0.233 to 0.050	0.188

* は $p < 0.01$ を示す。

95% CI = 95% confidence interval, ADOS-2 CSS = Autism

Diagnostic Observation Schedule calibrated severity scores, FSIQ =

Full Scale Intelligence Quotient, VCI = Verbal Comprehension Index,

PRI = Perceptual Reasoning Index, WMI = Working Memory Index,

PSI = Processing Speed Index.

次いで知能指数と適応機能の相関において、特に VABS-II のコミュニケーション領域では、FSIQ, VCI, PRI, WMI, PSI のすべての下位領域と有意な正の相関が認められた ($r = 0.475$, $p < 0.001$; $r = 0.404$, $p < 0.001$; $r = 0.336$, $p < 0.001$; $r = 0.407$, $p < 0.001$; $r = 0.225$, $p < 0.001$)。

表3 知能指数と適応機能の相関

	コミュニケーション						VABS-II						日常生活スキル						社会性						運動スキル					
	95% CI			95% CI			95% CI			95% CI			95% CI			95% CI			95% CI			95% CI			95% CI			95% CI		
	r	p		r	p		r	p		r	p		r	p		r	p		r	p		r	p		r	p		r	p	
WISC-IV																														
FSIQ	0.475	<0.001**	-0.296 to -0.018	0.247	<0.001**	-0.296 to -0.018	0.173	<0.001**	-0.296 to -0.018	0.192	<0.001**	-0.296 to -0.018	0.247	<0.001**	-0.296 to -0.018	0.173	<0.001**	-0.296 to -0.018	0.192	<0.001**	-0.296 to -0.018	0.247	<0.001**	-0.296 to -0.018	0.173	<0.001**	-0.296 to -0.018	0.192	<0.001**	-0.296 to -0.018
VCI	0.404	<0.001**	-0.345 to -0.072	0.247	<0.001**	-0.345 to -0.072	0.207	<0.001**	-0.345 to -0.072	0.132	<0.001**	-0.345 to -0.072	0.247	<0.001**	-0.345 to -0.072	0.207	<0.001**	-0.345 to -0.072	0.132	<0.001**	-0.345 to -0.072	0.247	<0.001**	-0.345 to -0.072	0.207	<0.001**	-0.345 to -0.072	0.132	<0.001**	-0.345 to -0.072
PIRI	0.336	<0.001**	-0.207 to 0.077	0.113	<0.001**	-0.207 to 0.077	0.079	<0.001**	-0.207 to 0.077	0.104	<0.001**	-0.207 to 0.077	0.113	<0.001**	-0.207 to 0.077	0.079	<0.001**	-0.207 to 0.077	0.104	<0.001**	-0.207 to 0.077	0.113	<0.001**	-0.207 to 0.077	0.079	<0.001**	-0.207 to 0.077	0.104	<0.001**	-0.207 to 0.077
WMI	0.407	<0.001**	-0.214 to 0.070	0.282	<0.001**	-0.214 to 0.070	0.185	<0.001**	-0.214 to 0.070	0.228	<0.001**	-0.214 to 0.070	0.282	<0.001**	-0.214 to 0.070	0.185	<0.001**	-0.214 to 0.070	0.228	<0.001**	-0.214 to 0.070	0.282	<0.001**	-0.214 to 0.070	0.185	<0.001**	-0.214 to 0.070	0.228	<0.001**	-0.214 to 0.070
PSI	0.255	<0.001**	-0.233 to 0.050	0.206	<0.001**	-0.233 to 0.050	0.084	<0.001**	-0.233 to 0.050	0.171	<0.001**	-0.233 to 0.050	0.206	<0.001**	-0.233 to 0.050	0.084	<0.001**	-0.233 to 0.050	0.171	<0.001**	-0.233 to 0.050	0.206	<0.001**	-0.233 to 0.050	0.084	<0.001**	-0.233 to 0.050	0.171	<0.001**	-0.233 to 0.050

**は $p < 0.001$, *は $p < 0.01$ を示す。

95% CI = 95% confidence interval, VABS-II = Vineland Adaptive Behaviors Scales, Second Edition, WISC-IV = Wechsler Intelligence Scales for Children-IV, FSIQ = Full Scale Intelligence Quotient, VCI = Verbal Comprehension Index, PRI = Perceptual Reasoning Index, WMI = Working Memory Index, PSI = Processing Speed Index.

知能指数と AA 由来の CYP 経路代謝物の関連

AA 由来の CYP 経路代謝物が ASD 症状と適応機能に影響するという以前の研究を踏まえ、その代謝物と知能指数との関連について検証した。その結果、視覚的な情報を使った問題解決能力を測定する指標である PRI において、AA 由来 Diol の 14, 15-diHETrE と有意な正の相関が認められた。 $(r = 0.185, p = 0.009)$ 。

表 4 アラキドン酸に由来する CYP 経路代謝物と知能指数の相関

	FSIQ			VCI			PRI			WISC-IV			PSI		
	<i>r</i>	95% CI	<i>p</i>	<i>r</i>	95% CI	<i>p</i>	<i>r</i>	95% CI	<i>p</i>	<i>r</i>	95% CI	<i>p</i>	<i>r</i>	95% CI	<i>p</i>
5,6-EET, <i>n</i> =99	-0.122	-0.317 to 0.084	0.230	-0.079	-0.277 to 0.126	0.439	-0.055	-0.255 to 0.150	0.589	-0.191	-0.379 to 0.013	0.058	-0.156	-0.348 to 0.049	0.124
8,9-EET, <i>n</i> =94	0.023	-0.187 to 0.230	0.828	0.045	-0.165 to 0.251	0.665	0.117	-0.094 to 0.317	0.263	0.042	-0.168 to 0.248	0.69	-0.121	-0.321 to 0.090	0.245
11,12-EET, <i>n</i> =128	-0.049	-0.226 to 0.131	0.582	-0.102	-0.275 to 0.078	0.253	-0.006	-0.184 to 0.173	0.948	-0.116	-0.289 to 0.063	0.19	0.003	-0.176 to 0.182	0.972
14,15-EET, <i>n</i> =67	-0.041	-0.285 to 0.208	0.742	-0.115	-0.352 to 0.136	0.356	0.114	-0.137 to 0.351	0.359	-0.028	-0.273 to 0.220	0.821	-0.134	-0.369 to 0.117	0.281
Total EET, <i>n</i> =147	-0.119	-0.280 to 0.049	0.153	-0.085	-0.248 to 0.083	0.308	-0.012	-0.178 to 0.155	0.885	-0.135	-0.295 to 0.032	0.102	-0.184	-0.340 to -0.018	0.026
5,6-dHETE, <i>n</i> =118	-0.028	-0.213 to 0.159	0.763	-0.084	-0.266 to 0.104	0.366	0.012	-0.175 to 0.197	0.901	0.025	-0.162 to 0.210	0.789	0.056	-0.131 to 0.240	0.546
8,9-dHETE, <i>n</i> =199	-0.117	-0.256 to 0.026	0.099	-0.100	-0.239 to 0.044	0.162	-0.065	-0.206 to 0.079	0.364	-0.107	-0.246 to 0.037	0.132	-0.054	-0.196 to 0.090	0.446
11,12-dHETE, <i>n</i> =200	-0.064	-0.204 to 0.080	0.371	-0.120	-0.258 to 0.023	0.091	0.061	-0.083 to 0.202	0.392	-0.088	-0.228 to 0.056	0.216	-0.060	-0.201 to 0.084	0.400
14,15-dHETE, <i>n</i> =200	0.020	-0.124 to 0.162	0.783	-0.102	-0.241 to 0.041	0.150	0.185	0.043 to 0.319	0.009*	-0.021	-0.163 to 0.123	0.772	-0.066	-0.207 to 0.078	0.353
Total dHETE, <i>n</i> =200	-0.071	-0.212 to -0.072	0.318	-0.144	-0.281 to -0.002	0.041	0.067	-0.076 to 0.208	0.345	-0.083	-0.223 to 0.060	0.241	-0.063	-0.204 to 0.081	0.378

*は $p < 0.01$ を示す。

95% CI = 95% confidence interval, WISC-IV = Wechsler Intelligence Scales for Children-IV, FSIQ = Full Scale Intelligence Quotient, VCI = Verbal Comprehension Index, PRI = Perceptual Reasoning Index, WMI = Working Memory Index, PSI = Processing Speed Index, EET = epoxy eicosatrienoic acid, dHETE = dihydroxy eicosatrienoic acid.

考 察

本研究では、言語的な知識や推論力が評価される VCI が ASD 症状と負の相関関係にあり、VCI と ADOS-2 で示される社会性相互作用との相関を示す過去の研究と同様の結果が得られた (Oliveras-Rentas, Kenworthy, Roberson, Martin, & Wallace, 2012b)。適応機能においては、社会性領域と日常生活領域で先行研究と異なり正の相関が認められたものの、コミュニケーション領域で明確に知能指数との正の相関が確認されるという点はこれまでの研究を支持するものであった (Oliveras-Rentas et al., 2012b)。全体として、本研究で示された WISC-IV プロファイルにおける ASD 症状および適応機能との関係は先行研究と一致しており、再現性のある知見であったことが確認された。

その上で、出産直後に採取された臍帯血における AA 由来 CYP 経路代謝物と児の知能指数の関連を検証したところ、14, 15-diHETrE が、のちの児童の PRI と関連していることが示された。つまり、臍帯血中の 14, 15-diHETrE が高値であるほど、8 歳時点の児童では言語的な能力に依存しない問題解決能力の程度が高いという結果が得られた。これは、胎生期の diHETrE が神経発達に関与している可能性 (Hirai et al., 2024) をより強固なものとする知見である。しかし留意すべきは、本研究における 14, 15-diHETrE の役割は、抗炎症性を示唆していることである。diHETrE は炎症促進性の役割を有することがよく知られており、その中には 14, 15-diHETrE も含まれる (Kundu et al., 2013)。ただ一方で、本研究と同様に 14, 15-diHETrE の抗炎症性の働きを示唆する報告もあり (Fang et al., 2006; Liu et al., 2005)、diHETrE の神経発達に関わる生物活性に関しては、さらなる研究が求められる。

なお本研究の限界は、第一に、結果が特定の地域と単一の集団から得られたものであり、一般化に限界がある。二つに、AA 由来 EpFA である EET は diHETrE と比較して検出限界以下が多くみられた。これは、EET が diHETrE よりも構造的に不安定であり加水分解や酸化還元反応を受けやすいこと、EET がこの代謝経路の中間代謝物であるため、最終生成物である diHETrE になりやすいことが理由として考えられる。以上から、本研究は、胎生期の diHETrE の神経発達にもたらす役割に加え、母体免疫活性化に関わる ASD の病態メカニズムへの重要な洞察を提供しうる。

引用文献

- Atladóttir, H., Henriksen, T. B., Schendel, D. E., & Parner, E. T. (2012). Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics*, 130 (6), e1447-1454. doi:10.1542/peds.2012-1107
- Bai, D., Yip, B. H. K., Windham, G. C., Sourander, A., Francis, R., Yoffe, R., . . . Sandin, S. (2019). Association of Genetic and Environmental Factors With Autism in a 5-Country Cohort. *JAMA Psychiatry*, 76 (10), 1035-1043. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1411
- Che, X., Hornig, M., Bresnahan, M., Stoltenberg, C., Magnus, P., Surén, P., . . . Lipkin, W. I.

- (2022). Maternal mid-gestational and child cord blood immune signatures are strongly associated with offspring risk of ASD. *Molecular Psychiatry*, 27 (3), 1527-1541. doi:10.1038/s41380-021-01415-4
- Choi, G. B., Yim, Y. S., Wong, H., Kim, S., Kim, H., Kim, S. V., . . . Huh, J. R. (2016). The maternal interleukin-17a pathway in mice promotes autism-like phenotypes in offspring. *Science*, 351 (6276), 933-939. doi:10.1126/science.aad0314
- Fang, X., Hu, S., Xu, B., Snyder, G. D., Harmon, S., Yao, J., . . . Spector, A. A. (2006). 14,15-Dihydroxyeicosatrienoic acid activates peroxisome proliferator-activated receptor- α . *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, 290 (1), H55-63. doi:10.1152/ajpheart.00427.2005
- Hirai, T., Umeda, N., Harada, T., Okumura, A., Nakayasu, C., Ohto-Nakanishi, T., . . . Matsuzaki, H. (2024). Arachidonic acid-derived dihydroxy fatty acids in neonatal cord blood relate symptoms of autism spectrum disorders and social adaptive functioning: Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study). *Psychiatry Clinical Neurosciences*, 78 (9), 546-557. doi:10.1111/pcn.13710
- Kikut, J., Komorniak, N., Ziętek, M., Palma, J., & Szczuko, M. (2020). Inflammation with the participation of arachidonic (AA) and linoleic acid (LA) derivatives (HETEs and HODEs) is necessary in the course of a normal reproductive cycle and pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*, 141, 103177. doi:10.1016/j.jri.2020.103177
- Kundu, S., Roome, T., Bhattacharjee, A., Carnevale, K. A., Yakubenko, V. P., Zhang, R., . . . Cathcart, M. K. (2013). Metabolic products of soluble epoxide hydrolase are essential for monocyte chemotaxis to MCP-1 in vitro and in vivo. *Journal of Lipid Research*, 54 (2), 436-447. doi:10.1194/jlr.M031914
- Liu, Y., Zhang, Y., Schmelzer, K., Lee, T. S., Fang, X., Zhu, Y., . . . Shyy, J. Y. (2005). The antiinflammatory effect of laminar flow: the role of PPAR γ , epoxyeicosatrienoic acids, and soluble epoxide hydrolase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102 (46), 16747-16752. doi:10.1073/pnas.0508081102
- Ma, M., Ren, Q., Yang, J., Zhang, K., Xiong, Z., Ishima, T., . . . Hashimoto, K. (2019). Key role of soluble epoxide hydrolase in the neurodevelopmental disorders of offspring after maternal immune activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116 (14), 7083-7088. doi:10.1073/pnas.1819234116
- Node, K., Huo, Y., Ruan, X., Yang, B., Spiecker, M., Ley, K., . . . Liao, J. K. (1999). Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Science*, 285 (5431), 1276-1279. doi:10.1126/science.285.5431.1276
- Oguro, A., Inoue, T., Kudoh, S. N., & Imaoka, S. (2018). 14,15-epoxyeicosatrienoic acid produced

- by cytochrome P450s enhances neurite outgrowth of PC12 and rat hippocampal neuronal cells. *Pharmacology Research & Perspectives*, 6 (5), e00428. doi:10.1002/prp2.428
- Oliveras-Rentas, R. E., Kenworthy, L., Roberson, R. B., 3rd, Martin, A., & Wallace, G. L. (2012a). WISC-IV profile in high-functioning autism spectrum disorders: impaired processing speed is associated with increased autism communication symptoms and decreased adaptive communication abilities. *J Autism Dev Disord*, 42 (5), 655-664. doi:10.1007/s10803-011-1289-7
- Oliveras-Rentas, R. E., Kenworthy, L., Roberson, R. B., 3rd, Martin, A., & Wallace, G. L. (2012b). WISC-IV profile in high-functioning autism spectrum disorders: impaired processing speed is associated with increased autism communication symptoms and decreased adaptive communication abilities. *Journal of autism and developmental disorders*, 42 (5), 655-664. doi:10.1007/s10803-011-1289-7
- Poorani, R., Bhatt, A. N., Dwarakanath, B. S., & Das, U. N. (2016). COX-2, aspirin and metabolism of arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids and their physiological and clinical significance. *European Journal of Pharmacology*, 785, 116-132. doi:10.1016/j.ejphar.2015.08.049
- Pu, Y., Yang, J., Chang, L., Qu, Y., Wang, S., Zhang, K., . . . Hashimoto, K. (2020). Maternal glyphosate exposure causes autism-like behaviors in offspring through increased expression of soluble epoxide hydrolase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117 (21), 11753-11759. doi:10.1073/pnas.1922287117
- Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Balla, D. A. (2005). *Vineland Adaptive Behavior Scales Vineland-II: Survey forms manual*: Pearson Minneapolis, MN.
- Takagai, S., Tsuchiya, K. J., Itoh, H., Kanayama, N., Mori, N., & Takei, N. (2016). Cohort Profile: Hamamatsu birth cohort for mothers and children (HBC study). *International Journal of Epidemiology*, 45 (2), 333-342. doi:10.1093/ije/dyv290
- Wiggs, K. K., Rickert, M. E., Suján, A. C., Quinn, P. D., Larsson, H., Lichtenstein, P., . . . D'Onofrio, B. M. (2020). Antiseizure medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. *Neurology*, 95 (24), e3232-e3240. doi:10.1212/wnl.0000000000010993
- Wilson, A. C. (2024). Cognitive Profile in Autism and ADHD: A Meta-Analysis of Performance on the WAIS-IV and WISC-V. *National Academy of Neuropsychologists*, 39 (4), 498-515. doi:10.1093/arclin/acad073