

二次医療機関（総合病院小児科）

- 発達の遅れの確認。合併症の診断。自閉性障害の有無の確認。
- 自施設で実施可能な検査や得られる結果の意義を説明し、検査を実施することのメリット、デメリットにつき家族と相談する。
- 診察・検査の結果および診断を説明し、療育・教育関係者とその後の対応について情報交換を行う。
- 自施設で実施が不可能であった検査や紹介可能な専門医療機関について情報を提供し、患者家族の意向を確認する。

- 身体診察：顔貌、外表奇形の有無、神経学的診察
- 発達の遅れの評価：領域や程度、障害特性
- 医学的検査
 - ・発達検査（遠城寺式・津守稲毛式など）
 - ・血液検査（血算、生化学）、尿検査
 - ・脳波
 - ・CTまたはMRI
 - ・聴力検査（純音聴力検査、語音聴力検査、聴性脳幹反応、耳音響放射）

三次医療機関(小児神経・発達障害専門施設)

- 発達の遅れの原因や病態を明らかにし、診断を確定する。
- 結果および診断を説明し、療育・教育関係者との対応や情報交換する。

■ 医学的検査

▼ 必須

- ・発達・知能検査:

▼ 可能な限り実施が望ましい

- ・染色体検査(Gバンド、FraX染色体、その他)
- ・誘発電位(聴性脳幹反応、耳音響放射の確認、視覚誘発電位等)

▼ できれば実施が望ましい

- ・SPECT
- ・事象関連電位

▼ 疑う所見があれば実施するのが望ましい

- ・代謝・内分泌検査
- ・心機能検査
- ・生検

ガイドラインについて

知的発達障害(精神遅滞)児は言葉の遅れなどを主訴として小児科外来を受診されることが多いわけですが、理学的所見がほとんどないこのようなお子さまたちにどのような検査を、どこまで行うかについては議論が多いところです。実際には保護者のご要望の程度や考え方、受診された医療機関の性格や保有設備、また担当の医師の考え方によって状況はかなり異なっているように思います。

私たちは平成12年度から14年度の3年間にわたって厚生労働科学研究「知的障害児の医学的診断のあり方と療育・教育連携に関する研究」を担当させて頂きました。その中で知的障害児に対して発達障害の専門医療施設において医学的検査を行うとすれば

- 正確な診断に必要であること
- 原因疾患や併存疾患を見落とさないようにすること
- 治療やその後の対応についての情報が得られること
- 遺伝子検査など倫理面の問題が解決されていること
- 実施が比較的容易であること

などの条件があることから、幾つかの検査を専門施設における必要項目あるいは推薦項目として抽出することができました。臨床現場ではご家族のご要望や当該医療機関の役割に応じて検査の選択をしていくこととなりますが、ここにとりあえずの指針として御紹介させて頂きます。

日本では患者さんは必ずしも一次医療機関(開業小児科クリニック、健診等)から二次医療機関(病院小児科など)さらに三次医療機関(大学や小児神経学、発達障害の専門医療施設)へといった紹介の流れを受けて受診するわけではないことが多い点も考えなければなりません。従って三次医療機関で必要な情報や検査の過程を一次・二次医療機関で行って頂くとするばどのような分担を御願いましたらよいかという立場で考察を行い、今回の提案に加えさせて頂きました。今後、実際の診療の場でご使用いただき、患者さんやご家族のご要望に応え、適切な情報を提供できるようにすることはもちろん、知的障害のある多くのお子さんたちの治療やリハビリテーションに役立てることができるような形を工夫していくためこのガイドラインをバージョンアップしていきたいと考えております。ご批判やコメントを頂戴できれば幸いです。この研究の実施に当たり、ご協力を賜りました多くのみなさま方に感謝申し上げます。

II. 分担研究報告

2. 浜松市発達医療総合センターにおける医療・教育連携に ついて

杉江 秀夫

厚生労働科学研究費補助金 （こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

知的障害児の医学的診断のあり方と療育・教育連携に関する研究
「浜松市発達医療総合センターにおける医療・教育連携について」

分担研究者 杉江秀夫 浜松市発達医療総合センター所長

研究要旨：発達障害児の発達支援の一環として「発達教育研修会」について報告した。本事業は平成 14 年度から開始された浜松市教育委員会新規学校選択研修のひとつ(定員 15 名)であり、浜松市教育委員会学校教育課および発達医療総合センターとの共同事業である。6 回のシリーズ研修からなり、基本的には軽度発達障害児の教育現場での対応のスキルについての実践講習である。教育関係者、医療関係者が児の処遇を検討する場を設定したことの意義は大きく、浜松市行政としてもさらなる事業の発展について前向きな協力体制を組むことができた。

A. 研究目的

当センターでは子どもの発達支援の一つとして保育園、幼稚園、小学校、中学校等（以下教育機関とする）との連携を平成 8 年度より行っている。今回は小中学校教員を対象にした「発達教育研修」について、その取り組みについて報告する。

B. 研究方法

浜松市発達医療総合センターと浜松市教育委員会とで平成 13 年秋準備会を発足し、小中学校教員の研修制度について検討のうえ、平成 14 年度から浜松市教育委員会新規学校選択研修のひとつとして事業化した(定員 15 名)。6 回のシリーズ研修で、(1)浜松市教育委員会指定校における軽度発達障害児(センターに受信中)の授業参観、それをふまえた研究協議(担任、研修参加者、教育委員会、センタースタッフによる児への対応・処遇に関する討論)、(2)夏季休暇を利用した発達障害の基礎講義、事例検討、軽度発達障害児への訓練参観の 2 つの構

成からなる。参加教職員は学校長推薦などを得て、出張扱いで公務として参加した。

C. 研究結果

15 名の参加者が浜松市立萩丘小学校の対象学童(保護者の同意を得た児)3 名について参観及び研究協議を行った。学童の軽度発達障害の診断名は ADHD、Asperger 症候群、学習障害(計算障害)であった。授業参観ではあらかじめ機の配置図に対象児の机にマークがしてあり、児に気づかれないように授業での児の状態を見守った。またその際の担任の対応などについても記録して後の協議の資料とした。夏期休暇の講義では、ADHD、Asperger 症候群、学習障害に関する医学的知識についての講義と、臨床心理士による対応に関する講義、作業療法士による感覚統合訓練の知識と実際の訓練の見学を行った。事例検討は指定された参加者がそれぞれの自分の担当している学童について事例を報告し、その後議論を行った。全 6 回を行ったところで、参加者にアンケート調査を行った。

D. 考察

軽度発達障害児に対する支援については、最近教育現場で注目されている。今回のように行政組織である教育委員会と医療機関が密接に連携し、研修システムを組むことはまれである。今年度はテーマを決め小数の参加者で試みに研修制度をスタートさせた。このようなシステムにはさまざまな組織の打ち合わせと、その事業に対する理解が欠かせない。医療の領域、教育の領域がそれぞれ同じ場面で議論することは今後、軽度発達障害児のみならず、児の適切な教育環境への適応支援として重要である。

E. 結論

医療・教育専門スタッフの軽度発達障害児への支援は浜松市ではシステム化がされつつあるが、今後は家庭もそのシステムに巻き込んでゆくことが重要であろう。浜松市は今後各クラスに担任以外の支援員を配置し対応にあたることを表明している。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 尾関ゆかり，伊藤智恵子，笹田夕美子，杉江秀夫ら：子どもの発達支援における医療と教育との連携について—浜松市発達医療総合福祉センターでの取り組み 小児保健研究 61: 776-781, 2002.

2. 学会発表等

1) 伊藤千恵子，宮司登志江，中林睦美，笹田夕美子，福田冬季子，伊藤政孝，杉江秀夫：早期集団療育を受けた発達障害児の就園および就学に関する調査. 第 49 回小児保健学会総会（神戸），2002 年.

2) 尾関ゆかり，伊藤千恵子，福田冬季子，伊藤政孝，杉江秀夫：教育機関と医療機関との連携に対する保護者の意識. 第 49 回小児保健学会総会（神戸），2002 年.

3) 杉江秀夫：浜松市を中心とした医療教育連携の実践. 厚生労働科学研究発表会（浜松）2003 年 2 月.

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 |

II. 分担研究報告

3. 自閉性障害と周生期因子について：正常発達児との比較 検討

杉江 秀夫

厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業)
分担研究報告書

知的障害児の医学的診断のあり方と療育・教育連携に関する研究
「自閉性障害と周生期因子について：正常発達児との比較検討」

分担研究者 杉江秀夫 浜松市発達医療総合センター所長
研究協力者 杉江陽子 浜松医科大学小児科, 葵町こどもクリニック

研究要旨：自閉性障害の原因はいまだ不明である。自閉性障害においては周生期の異常を有する症例が多いとの報告があるが、周生期の異常が自閉症発症と関係するかどうか不明である。今回、男女別に検討することにより、周生期の異常は男児において女児より高頻度であることが判明した。

A. 研究目的

自閉性障害(以下自閉と略)はその行動学的特徴から、教育現場で多くの問題を抱えその対策が求められる疾患である。自閉が行動学的特性に基づく症候群であることから、原因には複数の因子が関与していると考えられるが遺伝的要因に加え環境因子の役割も考慮する必要があると思われる。自閉の発症頻度は最近では約0.2%とも言われており、その発症頻度には性差が認められ男女比は3~6とされる。また自閉では周生期異常の頻度が高いと報告されている。今回我々は自閉の周生期因子について男女差も考慮して正常発達児と比較検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

対象は浜松市発達医療総合センターおよびその関連病院を受診しDSM-IVに基づき自閉と診断された105例(男87例、女18例、1981年8月~1999年12月生まれ)である。あきらかな染色体異常や運動発達の遅れを認める症例は除外した。対照は発達が正常と判定された

1580例(男784例、女796例、1981年12月~1999年4月生まれ)である。周生期因子として、在胎週数、出生時体重、分娩様式、新生児異常(強度黄疸、呼吸器合併症、37週未満出生児などを含む)を母子手帳と問診から調査し、男女別に自閉と対照で比較検討した。統計処理は在胎週数と出生時体重はt検定を用い、平均±標準偏差で表し、その他は χ^2 検定で求めた。有意水準は5%とした。

倫理面の配慮として患者および対照の氏名は伏せて、番号によって処理した。

C. 研究結果

(1)自閉全症例と対照全症例の比較：
在胎週数は自閉 38.87 ± 1.55 週、対照 38.97 ± 1.45 週であり、両者で有意差を認めなかった。出生時体重は、自閉 3077.09 ± 446.4 g、対照 3037.61 ± 389.5 gであり、両者で有意差を認めなかった。各分娩様式の割合は、帝王切開、吸引分娩、かんし分娩、自然分娩について自閉はそれぞれ10.2%、10.4%、0.7%、78.7%であり、対照は9.5%、8.6%、0.9%、80.9%であり有意差

は認められなかった。周生期において新生児に関連する異常として未熟児（37 週未満）は自閉 5.7%、対照 5.1%（以下同順）、胎児切迫仮死 0.95%、0.89%、仮死 0.95%、0.51%、強度黄疸 15.24%、6.90%、光線療法 13.33%、4.81%、呼吸器合併症 1.90%、0.82%、羊水吸引症候群 1.90%、0.44%であり、強度黄疸、光線療法の割合について自閉と対照の間で有意差が認められた（ $p=0.0016$ 、 $p=0.0032$ ）。何らかの新生児期異常を有する症例の割合は自閉 26.7%、対照 13.6%であり有意差（ $p=0.0002$ ）が認められた。

(2) 対照の男女比較：

正常対照において男女比較を行うと、在胎週数は男 38.83 ± 1.48 週、女 39.12 ± 1.40 週（ $p < 0.0001$ ）、出生時体重は男 $3076.1 \pm 403.6g$ 、女 $2999.7 \pm 371.4g$ （ $p=0.002$ ）でありいずれも男女間で有意差が認められた。分娩様式で、帝王切開の割合は男 11.73%、女 8.67%（ $p=0.04$ ）、吸引分娩 12.12%、8.79%（ $p=0.0308$ ）、かんし分娩 0.89%、0/5%（ $p=0.6500$ ）、自然分娩 75.26%、82.03%（ $p=0.0010$ ）であり、帝王切開、吸引分娩が有意に男に多く、自然分娩が有意に女に多かった。なんらかの新生児異常を有する症例の割合は男 15.94%、女 11.31%（ $p=0.0072$ ）、強度黄疸を示した症例の割合は 8.29%、5.52%（ $p=0.0302$ ）でいずれも男女間に有意差が認められた。光線療法を行った症例の割合は 5.74%、3.87%（ $p=0.0865$ ）であり男女間で有意傾向が認められた。

(3) 男女別にみた自閉と対照の比較：

自閉と対照の比較も男女に分けて別々に行った。在胎週数は男の自閉で 39.01 ± 1.41 週、男の対照 38.83 ± 1.48 週（ $p=0.2530$ ）で有意差なく、女の自閉 38.22 ± 1.99 週、女の対照で 39.12 ± 1.40 週（ $p=0.0079$ ）で有意差を認めた。出生時体重は男の自閉 $3119.2 \pm 413.0g$ 、男の対照

$3076.1 \pm 403.6g$ （ $p=0.3336$ ）、女の自閉 $2880.0 \pm 549.3g$ 、女対照 $2999.7 \pm 371.4g$ （ $p=0.1839$ ）で男女ともに有意差は認められなかった。分娩様式については、帝王切開の割合は自閉の男 5.75%、対照の男の 11.73%（ $p=0.0921$ ）と対照で多い傾向、自閉の 27.78%、対照の女 8.67%（ $p=0.0053$ ）と自閉で有意に多く、吸引分娩は自閉の男で 8.05%、対照の男で 12.12%（ $p=0.2625$ ）、自閉の女 11.11%、対照の女 8.79%（ $p=0.6687$ ）といずれも有意差を認めなかった。自然分娩は自閉の男 85.06%、対照の男 75.26%（ $p=0.0416$ ）、自閉の女 61.11%、対照の女 82.03%（ $p=0.0236$ ）と男では自閉で対照より有意に多く女では自閉で対照より有意に少なかった。新生児異常を有する症例は男の自閉 27.59%、男の対照 15.94%（ $p=0.0062$ ）と男の自閉で有意差に多く認められたが、自閉の女 22.22%、対照の女 11.31%（ $p=0.1440$ ）では有意差は認められなかった。強度黄疸を示した症例の割合は自閉の男 16.09%、男の対照 8.29%（ $p=0.00162$ ）と自閉で有意に多く、光線療法を行った症例も自閉の男の 11.49%、対照の男 5.74%（ $p=0.0036$ ）と自閉で有意に多かった。しかし、女では強度黄疸自閉、対照 5.52%（ $p=0.2705$ ）、光線療法自閉 11.11%、対照 3.87%（ $p=0.1629$ ）といずれも有意差は認められなかった。

D. 考察

Nelson らは自閉性障害と周生期因子に関して 12 の報告について review を行っている。それぞれの報告によって差があり、一定した結果は得られでならず、自閉における周生期因子の関与は否定的であるとしている。中でも多数の症例による Mason-Brothers の報告では、自閉と非自閉の兄弟との間で出生前、周生期、新生児期の因子について詳細に検討しているがい

ずれも有意差が認められなかったとしている。
日本において、星野らは福島県の自閉症実態調査において 142 例の自閉で重度の周生期異常の既往を有する症例 60.6%、重度と軽度の周生期異常を合わせると 85%以上と報告しており、かなり高率に周生期の異常が認められている事になり、自閉と周生期因子の間には何らかの関係があると考えられた。今までに男女別の比較を行った報告は見当たらない、これは女児例が少なく比較しがたいこともあると思われるが、今回男女別に比較する事により、男女まとめて比較した場合と異なる結果が得られた。疾患頻度に男女差が認められる場合、男女別に比較してみる事も重要であろうと思われた。

E. 結論

新生児異常の頻度は正常発達の男児では女児に比較して多かったが、自閉男児ではその対照男児よりさらに有意に高頻度であり、一方自閉女児では対照女児と差が認められなかった。これは自閉男児が新生児期ストレスに脆弱であることを示唆しているのか、または新生児期ストレスが自閉性発症になんらかの影響を与え、これが自閉男子発症頻度の増加に繋がっている可能性があるのか、さらなる検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 杉江陽子, 杉江秀夫, 福田冬季子, 伊藤政孝, 大関武彦. 小児自閉症障害における fluvoxamine 投与群の臨床効果とセロトニン 2A 受容体遺伝子多型. 脳と発達, 35, 23-28, 2003
- 2) 杉江陽子, 杉江秀夫, 福田冬季子, 伊藤政孝, 大関武彦. 小児自閉性障害における fluvoxamine 投与時の副作用発現に関する検討: セロトニン転送遺伝子多型およびセロトニン 2A 受容体との関連について. 脳と発達, 35, in press, 2003

2. 学会発表

- 1) 杉江陽子, 杉江秀夫, 福田冬季子, 伊藤政孝, 大関武彦: 自閉性障害におけるセロトニン 2A 受容体遺伝子多型と周生期異常との関係について. 第 44 回日本小児神経学会, 仙台, 2002.

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 |

II. 分担研究報告

4. 自閉症の遺伝子診断の役割と問題点

難波 栄二

厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業)
分担研究報告書

知的障害児の医学的診断のあり方と療育・教育連携に関する研究
自閉症の遺伝子診断の役割と問題点

分担研究者 難波栄二 鳥取大学遺伝子実験施設助教授

研究要旨：自閉症では、近年脳形成に関連する遺伝子が注目されている。本年度、自閉症の関連遺伝子として、HOXA 1 および HOXB1 遺伝子の解析を行った。その結果、HOXA1 遺伝子では正常ではみられないヒスチジン繰り返し配列の短いアレルが自閉症患者において検出された。また、脳に関連するインプリンティング遺伝子が自閉症の候補遺伝子になるとの考え方から、脳に関連する遺伝子単離の研究を行った。本年は、この遺伝子単離のため、ヒト 15 番染色体を保持する神経細胞株の樹立を行った。マウス F12、ラット B103 細胞のそれぞれに父方染色体、母方染色体を導入した細胞株を樹立することができた。今後、脳特異的インプリンティングを示す USA3A 遺伝子の発現を解析し、システムを完成させてゆく予定である。

A. 研究目的

自閉症は認知、情緒、コミュニケーション能力全般にわたって障害される発達障害で 1/500 から 1/1,000 の高頻度で発症する。本疾患は遺伝的な要因が強い多因子遺伝疾患と考えられている。本疾患の遺伝的要因が明らかになると、診断法が進歩し、新しい治療法が開発されると期待されている。そのために多くの遺伝的研究が行われているが、自閉症に関連した遺伝子は未だに明らかになっていない。諸外国の遺伝的な研究では、自閉症に関連する遺伝子領域は、必ずしも共通したものではなく、民族的な差も考慮した研究が重要と考えられる。昨年まで、セロトニントランスポーター遺伝子、セロトニン代謝に関連したゲノムインプリンティング遺伝子などの研究を行ってきた。近年、脳の発生に関連する遺伝子が自閉症の候補遺伝子として注目されてきている。そこで、

本年度は HOX, WNT などに注目して解析を進めた。その中で、HOX 遺伝子の解析において自閉症に特異的な変異を見出したので報告する。さらに多くの自閉症患者に関連する遺伝子を単離するシステムを構築することが今後の研究のために必須である。最近の Nature の総説 (Nature Vol 421:686-688, 2003) にも取り上げられたように、精神疾患とインプリンティング遺伝子の関連に注目が集まってきている。我々も、脳のインプリンティング遺伝子が自閉症に関連する候補遺伝子になると考えている。しかしながら、脳のインプリンティング遺伝子は未だほとんど単離されていない。そこで、本年度は脳のインプリンティング遺伝子解析システムの構築を試みた。具体的には、アンジェルマン症候群の原因遺伝子である UBE3A 遺伝子をモデルとしたシステムの構築を目指した。UBE3A 遺伝子は、ヒト 15 番染色体上に存在し、

脳組織（嗅球、プルキンエ、小脳）特異的に母方発現様式を呈する。

B. 研究方法

HOX 遺伝子の解析

HOX 遺伝子解析は自閉症の患者 57 例、正常対照 96 例の末梢血から DNA を分離して検討した。HOXA1 および HOXB1 のすべてのエクソンを PCR で増幅し直接シーケンス法で解析した。欠失のアレルをヘテロ接合体で持つ場合には、PCR 産物を pGEM T vector にサブクローニングし塩基配列を決定した。シーケンスは ABI PRISM3100 Genetic Analyzer (ABI) を用いた。また、長さの変異は Cy5 でラベルした PCR 産物を ALFred シーケンサー (Pharmacia) で解析した。

脳特異的インプリンティング遺伝子単離

マウス A9 細胞にヒト遺伝子を一本のみ導入された細胞ライブラリー（約 700 クローン）の中から、ヒト 15 番染色体を保持するクローンを単離した。このライブラリーの構築の概略を図 1 に示す。さらに、多型マーカーにより母方由来染色体を保持するクローン、父方由来染色体を保持するクローンを選別して用いた。

神経細胞株としては、ラット B103 細胞、マウス F12 細胞を用いた。

微小核融合法を用いて、ヒト 15 番染色体をラット B103 細胞、マウス F12 細胞に導入した。導入後は、ヒト 15 番染色体にネオマイシン遺伝子が導入してあることを利用して、G418 添加培養液で培養して特異的細胞株を単離した（図 2）。

（倫理面での配慮）

本研究は鳥取大学医学部および東京大学医学

部の倫理委員会の承認を得て行った。患者および対照の方から書面にてインフォームドコンセントをとったのち採血を行った。

C. 研究結果

HOX 遺伝子の解析

HOXA1 自閉症 57 例中 3 例において 9 塩基の欠失が見つかった（図 3）。この欠失は、ヒスチジンリピート中に位置し、9 塩基が欠失することでリピート数が 10 回から 7 回に減少していた。さらに、9 塩基の欠失を含む領域で Cy5 labeled primer を用いて PCR を行い、得られたフラグメントの長さを ALFred Automatic Sequencer で解析した。その結果 9 塩基の欠失をもつサンプル (TA5, TA27, TA38) ではピークが 2 つ、その他全てのサンプルではピークが 1 つとなり、9 塩基の欠失が再確認された（図 4）。この 9 塩基の欠失は、自閉症の 3 例のみに発見され、対照では見つからなかった。

また、Ingram らによって示された A218G 変異は、今回の検討では検出されなかった。

さらに HOXB1 遺伝子の解析も行った。HOXB1 遺伝子解析では、すでに報告のある 9 塩基の挿入多型が見つかったが、この多型は自閉症 57 例中 3 例、対照 129 例中 4 例と統計学的有意差はなかった ($p=0.493$)。また、すでに報告のある T/A (at base 315, Glu→His)、A/G (at base 456, silent) の多型も検出されたが、これは 9 塩基挿入多型と連鎖しており、自閉症と対照での差はなかった。

脳特異的インプリンティング遺伝子単離

マウス F12 細胞へヒト 15 番染色体を導入した実験では、父方染色体を保持する細胞 5 株、母方染色体を保持する細胞 10 株を樹立することができた。

また、ラット B103 細胞へヒト 15 番染色体を導入した実験では、父方染色体を保持する細胞 1 株、母方染色体を保持する細胞 4 株を樹立することができた。

D. 考察

近年、脳の形成に関わる遺伝子が自閉症の関連遺伝子の候補として注目されている。HOX 遺伝子は、サリドマイドと自閉症の関連などから注目を集めた遺伝子である。Ingram らは、HOX 遺伝子と自閉症との関連を研究し、HOXA1 遺伝子が自閉症と関連するとの報告を行った。しかし、その後この結果を否定する研究も出されている。今回の研究では、日本人自閉症においてヒスチジンリピートが短い独特の多型が見出された。このヒスチジン繰り返しはラットで 9 回、ヒトで 10 回、マウスで 11 回であるがショウジョウバエなどにはなく、哺乳類では重要な働きをもつと考えられる。今後さらに多くの患者での解析とともに、この繰り返し配列多型の機能を明らかにする必要がある。さらに、脳形成に関係する多くの遺伝子に注目して研究を進める必要があると考えられた。

今後さらに自閉症に関連する遺伝子に迫るには、脳特異的にインプリンティングを示す遺伝子を単離することが重要になる。父方と母方の遺伝子発現が異なるインプリンティング遺伝子を単離することは容易ではない。我々は鳥取大学医学部細胞工学教室（押村光雄教授）で開発された、ヒト染色体を 1 本のみ保持するマウス細胞ライブラリーを用いて、インプリンティング遺伝子を単離してきた実績をもつ。脳特異的なインプリンティング遺伝子を単離するためには、さらに A9 細胞に導入されているヒト染色体を神経細胞に導入して研究を進める必要がある。そのために、今回はヒト 15 番染

色体をラットとマウスの神経細胞株である B103 細胞と F12 細胞に導入した。今後、ヒト 15 番染色体にある脳特異的なインプリンティング遺伝子 UBA3A の発現を検討する予定である。UBA3A 遺伝子の発現が、ヒトの神経細胞と同様に母方特異的な発現を示す場合には、同じ方法を用いて、すべての自閉症候補遺伝子領域から遺伝子を単離することが可能になる。

E. 結論

1. 脳形成に関連する HOXA1 遺伝子の解析から自閉症に特徴的なヒスチジン繰り返しの短いアレルが発見された。
2. 自閉症の候補遺伝子単離のために脳特異的なインプリンティング遺伝子単離のシステムの構築を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 難波栄二. 自閉症の遺伝に関する研究: 最近の知見を中心に. 分子精神医学, 2, 311-316, 2002
 - 2) Mrui T, Hashimoto O, Nanba E, Kato C, Tochigi M, Umekage T, Kato N, Sasaki T. Gastrin-Releasing Peptide Receptor (GRPR) gene polymorphisms (C/450/T) and C/661/T) in Japanese subjects with autistic disorder: no evidence for an association. Brain Dev (in press)
 - 3) Kotani K, Shimomura T, Shimomura F, Ikawa S, Nanba E. A polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region and frequency of migraine attacks.

Headache 42, 893-895, 2002

2002. 6. 27-29.

2. 学会発表

- 1) 難波栄二, 小枝達也, 大野耕策, 橋本大彦, 佐々木司: 日本人自閉症におけるホメオティック遺伝子の解析. 第44回日本小児神経学会総会, 仙台,

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 |

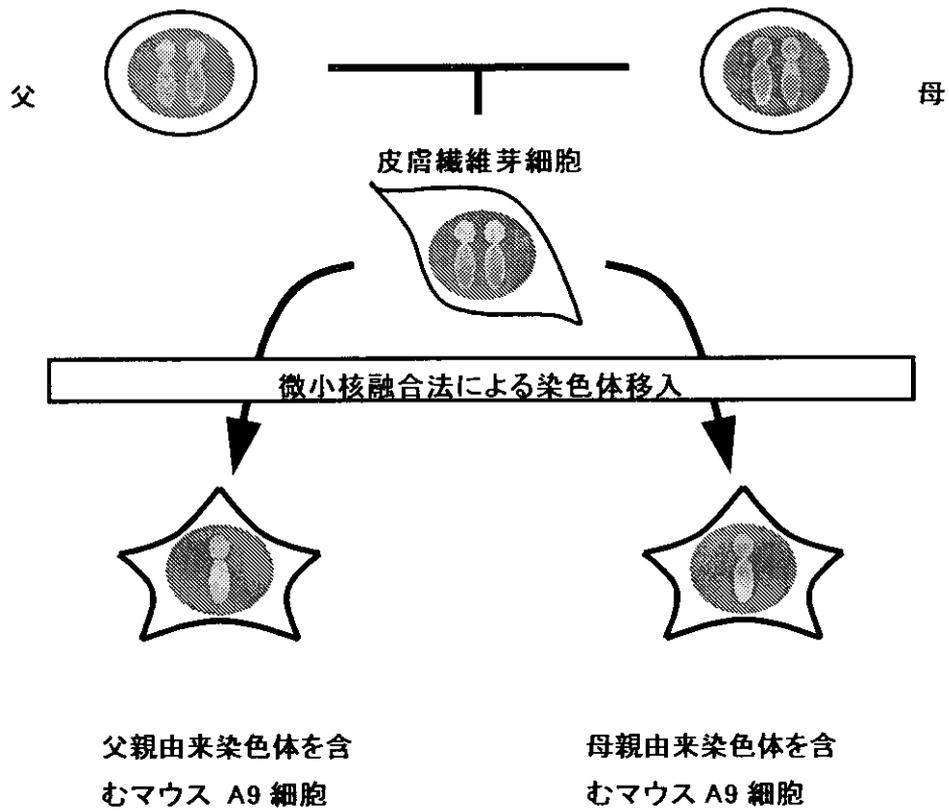


図1 ヒト染色体を1本のみ保持する A9 細胞株の樹立

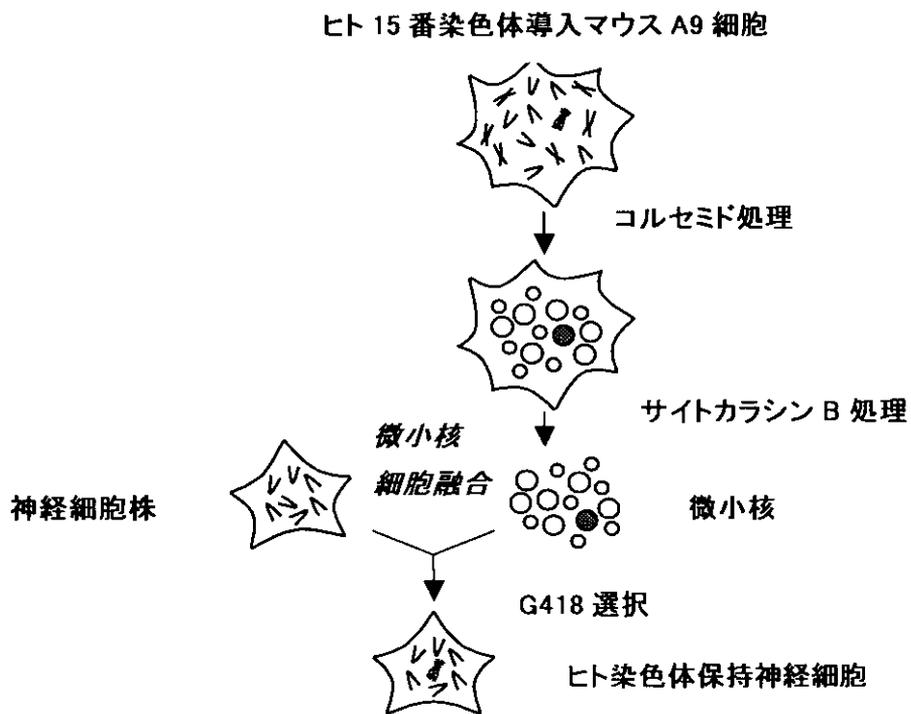
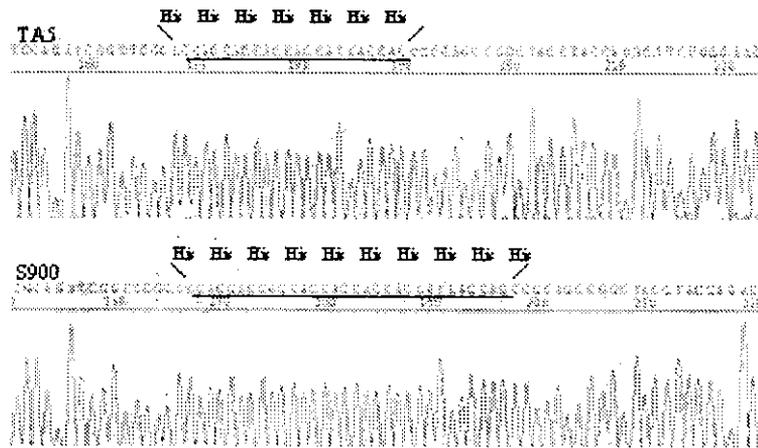
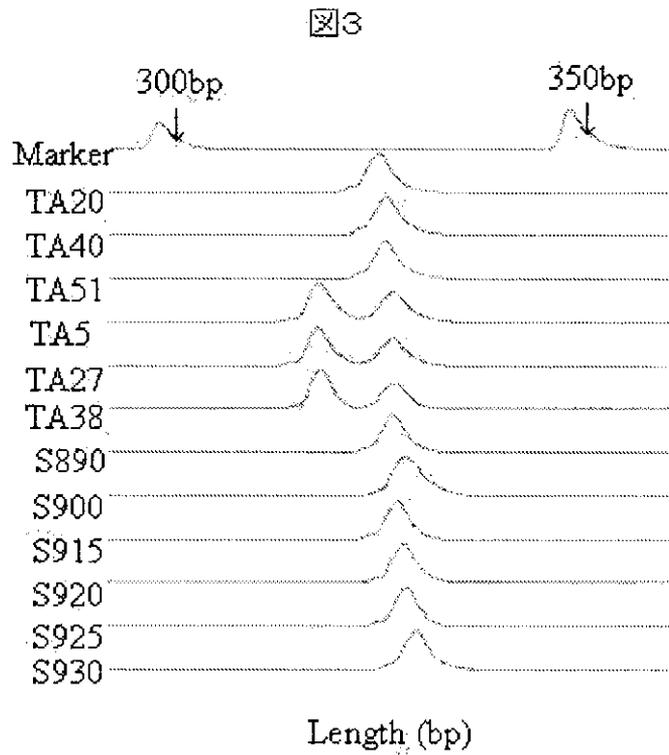


図2 ヒト 15 番染色体保持神経細胞の樹立



TA:autism S:control

図3 HOXA1 遺伝子のシーケンス解析結果



TA:autism S:control

図4 HOXA1 遺伝子ヒスチジン繰り返しを含む領域の解析

II. 分担研究報告

5. 療育・教育連携の現状と問題点

西脇 俊二

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

知的障害児の医学的診断のあり方と療育・教育連携に関する研究
療育・教育連携の現状と問題点

分担研究者 西脇俊二 国立秩父学園医長

研究要旨：これまで我々は、発達障害児を取り巻く環境としての教育－医療－福祉の連携の現状について調査を行い、今後の発達障害児の療育、援助の向上を目指した教育－医療－福祉の連携のあり方について検討するために、平成 12 年度は埼玉県と東京都、平成 13 年度は神奈川県の養護学校や身障学級等への質問票による調査を行った。これらの調査では、特殊教育の教室から医療機関や教育相談センター等の外部の機関への相談が多く見られたが、専門的なアドバイスを受けられるところが少ない、あっても混んでいて非常に長期間待機しなければならない等の問題があり、適切な時期に期待する相談が受けられないという意見が多く見られた。また、相談件数は地域によっては約 2 倍の格差があり、また相談先の専門性にも地域差が見られた。

今年度は教育－医療－福祉の連携の現状について、より広範囲な検討を行う事を目的として、北海道、東北、北関東、南関東、中部、関西、中国、四国、九州の各地域の養護学校や身障学級への質問票による調査を行った。全国的に外部の機関への相談は多く認められ、教師からは相談後の効果や満足感において一定の評価を得ている。反面、相談機関のより一層の充実を求める声も少なくなく、教育－医療－福祉の連携が未だに不十分であるという意見が多かった。

A. 研究目的

発達障害児をとりまく環境としての教育－医療－福祉の連携の現状について調査を行い、今後の発達障害の療育、援助の向上を目指した教育－医療－福祉の連携のあり方について検討する。

B. 研究方法

今回は北海道、東北、北関東、南関東、中部、関西、中国、四国、九州の各地域の養護学校や身障学級等の各教室に 1310 部の質問票（別紙 1）を送付し、各学級の担当教師に記入を依頼し、その検討を行った。

C. 研究結果

対象 1310 教室のうち回答数は 609 で回収率は 46.5%であった。

教室の内訳は心障学級 77（12.6%）、情緒障害学級 31（5.1%）、知的障害学級 9（1.5%）、養護学校の教室 470（77.2%）、その他 22（3.6%）であった。担当学年は小学 1 年生から高校 3 年生までで、教室の職員構成は常勤の教諭が平均 2.6 人、非常勤の教諭が 1.1 人、常勤の助手が 1.1 人、常勤の指導員が 1.4 人、非常勤の指導員が 1.0 人、その他が 1.6 人であった。回答してくれた教師の年齢は 23～59 歳（平均 41.9

歳)、教師としての経験年数は1~47年(平均18.1年)であった。また、教師本人の性別を回答してくれたのは552人で、女性330人(54.2%)、男性222人(36.5%)であった。

児童・生徒数は3671人で、各教室の在籍生徒数は1~51人(平均6.2%)であった。診断名は知的障害のみが1672人(39.3%)、知的障害を伴う自閉症が112人(26.4%)、知的障害を伴わない自閉症が75人(1.7%)、アスペルガー障害が60人(1.4%)、広汎性発達障害が33人(0.8%)、学習障害44人(1.0%)、注意欠陥多動性障害92人(2.2%)、行為障害15人(0.4%)、ダウン症402人(9.4%)、てんかん120人(2.8%)、他の障害を伴うてんかん329人(7.7%)、小児麻痺44人(1.0%)、その他が246人(5.8%)であった。

過去3年間で外部の機関に相談をしたことがあるという教室が310(50.9%)、ないという教室が287(47.1%)で、相談を行った生徒数は1人が29.6%、2人が10.8%、3人が3.4%で、最も相談者数が多いところで11人(0.5%)であった。

また、相談を行った生徒総数は553人で、知的障害のみが111人(20.1%)、知的障害を伴う自閉症139人(25.1%)、知的障害を伴わない自閉症2人(0.4%)、アスペルガー障害が31人(5.6%)、広汎性発達障害3人(0.5%)、注意欠陥多動性障害27人(4.9%)、行為障害8人(1.4%)、ダウン症39人(7.1%)、てんかん5人(0.9%)、他の障害を伴うてんかん63人(11.4%)、その他が116人(21.0%)であった。

相談先としては大学病院・総合病院が150件(25.5%)、療育センター(附属病院)が122件(20.7%)、個人病院・クリニック(児童精神科、小児神経科)が48件(8.2%)、個人病院・クリニック(一般精神科)が38件(6.5%)、学

校外の心理相談室12件(2.0%)、教育相談所(教育センター)が36件(6.1%)、児童相談所32件(5.4%)、保健所7件(1.2%)、福祉事務所9件(1.5%)、その他134件(22.8%)であった。

相談形態としては、学校からは紹介のみで親や本人が相談に行ったのが103人(18.3%)、教師のみで相談に行ったのが126人(22.3%)、親と教師123人(21.8%)、本人・親・教師で相談に行ったのが146人(25.9%)、電話での相談が23人(4.1%)、その他の相談形態が43人(7.6%)であった。

相談の頻度は1回のみが312人(63.3%)、月1回未満が103人(20.9%)、月1回程度が58人(11.8%)、月2回が12人(2.4%)であった。

相談の期間は1回のみが301人(61.2%)、3ヶ月間以下が53人(10.8%)、6ヶ月間以下(7.7%)、1年以下が30人(60.1%)、2年間以下が46人(9.3%)、3年間以下が12人(2.4%)、4年間以下4人(0.8%)であった。

相談後の効果については、大変効果があったが15.5%、効果があったが43.7%、まあまあ効果があったが24.3%、なんともいえないが10.6%、あまり効果がなかったが1.1%、全然効果がなかったが0%であった。

また、相談した教師の満足感については、大変満足しているが8.7%、満足しているが33.1%、まあまあ満足しているが37.3%、どちらともいえないが18.1%、不満であるが0.7%、大変不満であるが2.1%であった。

相談をしなかった理由としては、相談が必要となることが全くなかったが48.1%、必要性は感じたが、どこに相談しても変わらないと思ったのでしなかったが5.3%、相談をするかどうか迷ったが学級内で解決したが15.4%、学校内の相談室(スクールカウンセラー、さわやか相談室等)に相談したが5.0%、相談したかった