

K, Iwata Y, Kawai M, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N
An association study of MAO-A gene polymorphism in methamphetamine psychosis 第25回 日本生物学的精神医学会、金沢、2003年4月16-18日。

- 3) 関根吉統、尾内康臣、塚田秀夫、岡田裕之、吉川悦次、二ツ橋昌実、三辺義雄、武井教使、伊豫雅臣、中村和彦、鈴木勝昭、森則夫。覚醒剤使用者の眼窩前頭前野、側背前頭前野、扁桃体におけるトバミン・トランスポーターの減少。
第25回 日本生物学的精神医学会、金沢、2003年4月16-18日。
- 4) 豊田隆雄、関根吉統、小粥正博、坂之上政綱、小澤福示郎、松本英夫、福田倫明、Suckling J、森則夫、武井教使。Voxel-based morphometric analysis of structural brain abnormalities in early-onset schizophrenia
第25回 日本生物学的精神医学会、金沢、2003年4月16-18日。
- 5) 三辺義雄、関根吉統、尾内康臣、吉川悦次、中村和彦、武井教使、二ツ橋昌実、岡田裕久、鈴木勝昭、岩田康秀、塚田秀夫、伊豫雅臣、森則夫。覚醒剤使用者のセロトニン・トランスポーター脳内密度と精神症状との関連に関する研究。
第36回 精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、2003年12月5日。

野邑

- 1) Murase S, Ochiai S, Ueyama M, Honjo S, Kaneko H, Arai S, Murakami T, Nomura K,

Hashimoto O, Ichida M, Ohta T The Clinical Characteristics of Serious Adolescent Suicide-Attempters in Japan The 3rd Congress of Asian Society of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2003

辻井

- 1) 渡辺陽子、辻井正次 高機能広汎性発達障害青年の友人関係に関する発達臨床的検討 第89回日本小児精神神経学会大会
- 2) 堀美和子、辻井正次 高機能広汎性発達障害児の民間NPOによる地域発達支援システムの試み (1) -愛知県西三河地区での実践例 第90回日本小児精神神経学会大会
- 3) 大羽美華、辻井正次 高機能広汎性発達障害児の民間NPOによる地域発達支援システムの試み (2) -愛知県東三河地区での実践例 第90回日本小児精神神経学会大会

別府

- 1) 別府哲 (2003) 教育講演 自閉症の内面世界をさぐる 日本特殊教育学会第41回大会, 106
- 2) 別府哲 (2003) 自閉性障害に対する通園施設での援助 日本特殊教育学会第41回大会, 351
- 3) 別府哲 (2004) 自閉症児の共同注意の障害と「心の理論」の発達の起源 日本発達心理学会第15回大会、S94
- 4) 別府哲 (2004) HFPDD児の幼児期の発達過程 日本発達心理学会第15回大会、S128
- 5) 別府哲・駒田閑子 (2004) 高機能自閉症幼児の愛着行動、他者理解、対概念の発達の連関 日本発達心理学会第15回大会発表論文集、490

H 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1 特許所得

VLDLRの定量的PCRについて、プライマーの配列やPCR条件など、精神科的疾患においてリンパ球における発現量の特徴より、精神科的疾患における生物学的マーカーとしての有効性について特許出願を行なった。

整理番号 Y2003-Pのリンパ球における定量的発現について。

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

アスペルガー症候群における脳内セロトニン・トランスポーター及びドパミン・トランスポーター密度に関するポジトロン・エミッション・トモグラフィーを用いた研究

分担研究者	尾内 康臣	県西部浜松医療センター医長
	中村 和彦	浜松医科大学医学部精神神経医学講座講師
	関根 吉統	浜松ホトニクス㈱中央研究所研究員
	止井 正次	中京大学社会学部助教授

研究要旨

従来の生化学的手法を用いた研究により、アスペルガー症候群ではセロトニン神経系に異常が認められることか推測されている。しかしながら、アスペルガー症候群における脳内セロトニン神経の異常について直接検討した研究はなく、未だ不明な点が多い。そこで本研究ではポジトロン・エミッション・トモグラフィー（PET）を用いることにより、セロトニン神経終末の構成要素であるセロトニン・トランスポーターの脳内密度を定量し、健常者と比較検討した。また、ドパミン・トランスポーターの脳内密度についても予備的に検討した。その結果、アスペルガー症候群では、脳内の広範囲に渡るセロトニン・トランスポーター密度が、健常者と比較して有意に低下していることか明らかとなった。さらに、アスペルガー症候群では、線条体及び前頭葉を中心とした脳内ドパミン・トランスポーター密度が、健常者と比較し増加していることか明らかとなった。

A 研究目的

アスペルガー症候群を含む自閉症スペクトラム疾患とセロトニン神経系の異常については膨大な研究報告があり、セロトニン系の異常は自閉症スペクトラム疾患の病態発生の中核に位置すると考えられている。しかしながら、これらセロトニン神経系の異常を示唆する報告は、血清・脳脊髄液分析などの間接的な手法を用いたものか主であり、直接脳内セロトニン神経系の状態をみたものはない。

ところで、ポジトロン・エミッション・トモグラフィー（PET）を用いたin vivo研究は、

生きた状態での脳機能や神経細胞の状態を直接評価するのに有用である。そこで我々はPETを用いて、セロトニン神経終末の構成要素であるセロトニン・トランスポーター脳内密度を定量した。そして、アスペルガー症候群のセロトニン神経の状態を健常者と比較検討し、もって、同疾患のセロトニン神経系の異常の有無を検索し、アスペルガー症候群の病態解明の一助となることを目的とした。

一方、自閉症スペクトラム疾患では、しばしば幻覚妄想状態が認められること、また、同疾患患者の問題行動に対する第一選択薬が

トパミン遮断薬であることを考えると、同疾患の病態発生にセロトニン神経系の異常のみならず、ドパミン神経系の異常が関与していることか推測される。そこで本研究では、二つ目の目的として、脳内トパミン・トランスポーター密度についても定量し、アスペルガー症候群におけるトパミン神経系の異常の有無を検索した。

B 研究方法

①セロトニン・トランスポーター密度の定量

対象はアスペルガー症候群10名（全て男性，平均年齢 22.5±1.5歳）、および、性別、年齢の合致した健康健全者10名（全て男性，平均年齢 22.8±1.2歳）である。アスペルガー症候群のうち、その他の精神疾患、脳の器質的異常を有する者、重篤な身体疾患（甲状腺機能障害、免疫疾患などを含む）、および、精神科薬物療法を受けた既往のある者は除外した。これは、Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual IV (SCID) に準じた問診を本人およびその家族に施行することにより決定した。

PET には頭部専用PETスキャナ (SHR 12000、Hamamatsu Photonics KK、Hamamatsu、Japan) を用いた。トレーサにはセロトニン・トランスポーターへの選択性の高い $[^{11}\text{C}]$ (+)-McN5652を用いた。PET検査前にMRI (MR P7000AD、Hitachi、Tokyo、Japan)を施行し、その画像上に13ヶ所の関心領域 (ROI midbrain、thalamus、hypothalamus、caudate、putamen、amygdala、pons、prefrontal cortex、dorsolateral prefrontal cortex、orbitofrontal cortex、temporal cortex、occipital cortex、cerebellar cortex) を設定した。370 MBqの

$[^{11}\text{C}]$ (+)-McN5652を静注後、92分間、38フレーム (タイムフレーム 4×60秒、20×120秒、14×300秒) のスキャンを施行、その間、10秒から15分の間隔で動脈血漿を採取した。採取した血液サンプルはthin-layer chromatography (Whatman AL SIL G/UV 20×20 cm、Whatman Japan KK、Tokyo、Japan) および storage phosphorscreen bioimaging analyzer (BAS-1500、Fuji Photo Film Co、Tokyo、Japan) を用いて未代謝トレーサのレヘルを測定した。その後、それぞれのROIをPET画像に重ね合わせることにより、各部位の時間放射能曲線を得た。これらの情報をもとに、2コンパートメント・3パラメーターモデルを用いて $[^{11}\text{C}]$ (+)-McN5652 distribution volume を算出し、セロトニン・トランスポーター密度の指標とした。

②トパミン・トランスポーター密度の定量

対象はアスペルガー症候群3名（全て男性，平均年齢 23.6±0.5歳）、および、健康健全者10名（全て男性，平均年齢 26.9±4.5歳）である。PETトレーサにはトパミン・トランスポーターへの選択性の高い $[^{11}\text{C}]$ WIN-35、428を用いた。ROIはcaudate、putamen、prefrontal cortexに設定した。トパミン・トランスポーター密度の評価には3コンパートメント・4パラメーターモデルを用いた。これにより算出されるbinding potentialをトパミン・トランスポーター密度の指標とした。

③倫理面への配慮

研究対象者に対する人権擁護上の配慮を徹底するため、各研究施設において研究内容を十分に吟味し、倫理委員会の承認を得た。

研究者の守秘義務に関して、研究に関与する全員について同意書を得、記録し、文書で保管した。

研究対象者に対して、十分なインフォームトコンセントを行い文書で保管した。

C 研究結果

①セロトニン・トランスポーター密度について

アスペルガー症候群10例についてセロトニン・トランスポーター密度を測定した。図1と図3に示すように、アスペルガー症候群では健常者と比較して脳の広範な領域でセロトニン・トランスポーター密度が有意に低下していた。

②トパミン・トランスポーター密度について

アスペルガー症候群3例について予備的研究を行った。図2に示すように、トパミン・トランスポーター密度は線条体を中心に明らかな上昇を示した。

D 考察

① セロトニン・トランスポーター密度の低下について

セロトニン機構は発達の段階で変化していくといわれている。自閉症スペクトラムに関しては、セロトニンに関する異常が様々報告されている。例えば血小板におけるセロトニン活性とセロトニントランスポーターとの相関が自閉症の血小板におけるセロトニンの高活性との相関があることや、SSRIが強迫症状、常同行為に有効であることから、セロトニン機構に対する障害が伺える。セロトニントランスポーターについては最近注目され、ト

ランスポーター活性やプロモーター領域におけるSNPとの関連や、自閉症スペクトラムにおける相関が多々報告されている。また自閉症スペクトラムの脳におけるセロトニン生合成については、コントロールと比べると年齢に伴う生合成の率の変化が異なるとの報告がある。我々は、今回セロトニントランスポーターに関するPETを行なったか、脳の各部位において活性が低下していることより、セロトニントランスポーターの障害が脳全般に存在し、神経発達の段階において、セロトニン神経細胞が適切に進展しなかったことが予想される。このように、アスペルガー症候群においては、セロトニン機構全般に障害があることか、今回始めて明らかになった。セロトニン神経系は、感情を司っており、攻撃性・衝動性などに抑制的に作用し、これらの機能が障害された際に生じる症状がアスペルガー症候群に共通に認められる症状と一致する。また代償的に各神経伝達機構が使われ、症状もその一部の表現のようにも推察することかできる。

② トパミン・トランスポーター密度の上昇について

今回得られた結果は予備的であり、アスペルガー症候群においてトパミン・トランスポーター密度が上昇しているか否か結論を出すには至っていない。しかしながら、自閉症スペクトラムの問題行動に対する第1選択薬が抗精神病薬であること、また、一過性に幻覚妄想状態を呈する例が少なくないことなどを考えると、アスペルガー症候群の脳内にトパミン系の異常が存在しても不思議はないかもしれない。これまでに、アスペルガー症候群を

含む自閉症スペクトラムの病態発生としてトパミン系の異常を報告したものは殆どなく、この意味で、今回の予備研究の結果は注目に値する。今後、例数を増やすとともに、トパミンの遊離や代謝回転についてPET研究を行う必要がある。

E 結論

アスペルガー症候群ではセロトニン神経系に異常が認められることが推測されている。本研究ではポジトロン・エミッション・トモグラフィ（PET）を用いることにより、セロトニン神経終末の構成要素であるセロトニン・トランスポーターの脳内密度を定量し、健常者と比較検討した。また、トパミン・トランスポーターの脳内密度についても予備的に検討した。その結果、アスペルガー症候群では、脳内の広範囲に渡るセロトニン・トランスポーター密度が、健常者と比較して有意に低下していることが明らかとなった。さらに、アスペルガー症候群では、線条体及び前頭葉を中心とした脳内トパミン・トランスポーター密度が、健常者と比較し増加していることが明らかとなった。

F 健康危険情報

特になし

G 研究発表

論文発表（欧文）

- 1) Ito H, Kanno I, Kato C, Sasaki T, Ishii K, Ouchi Y, Iida A, Okazawa H, Hayashida K, Tsuyuguchi N, Ishii K, Kuwabara Y, Senda M Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with (15)O-labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen a multicentre study in Japan Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004,31(5) 635-43
- 2) Torizuka T, Nakamura F, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, Kobayashi M, Ouchi Y Early therapy monitoring with FDG-PET in aggressive non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's lymphoma Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004 31(1) 22-8
- 3) Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Okada H, Torizuka T, Kaneko M Activation in the premotor cortex during mental calculation in patients with Alzheimer's disease relevance of reduction in posterior cingulate metabolism Neuroimage 2004 May,22(1) 155-63
- 4) Sekine Y, Minabe Y, Ouchi Y, Takei N, Iyo M, Nakamura K, Suzuki K, Tsukada H, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Mori N Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with methamphetamine-related psychiatric symptoms Am J Psychiatry 2003,160(9) 1699-701
- 5) Torizuka T, Kanno T, Futatsubashi M, Okada H, Yoshikawa E, Nakamura F, Takekuma M, Maeda M, Ouchi Y Imaging of gynecologic tumors comparison of (11)C-choline PET with (18)F-FDG PET J Nucl Med 2003,44(7) 1051-6
- 6) Takebayashi K, Sekine Y, Takei N, Minabe Y, Isoda H, Nishimura K, Nakamura K et al

Metabolite alterations in basal ganglia associated with psychiatric symptoms of abstinent toluene users a proton MRS study, *Neuropsychopharmacology* 29(5) 1019-26, 2004

論文発表 (邦文)

1) 千田道雄、尾内康臣、石井一成、石井賢二、鳥塚莞爾 痴呆のFDG-PET検査に関する本邦実態調査と医療経済効果の検討

Radioisotopes 2003, 52 585-598

2) 佐賀恒夫、鳥塚達郎、尾内康臣、西澤貞彦、鳥塚莞爾 婦人科悪性腫瘍の診断におけるFDG-PETの臨床的有用性と医療経済効果

—他施設アンケート調査による検討—

Radioisotopes 2003, 52 609-616

学会発表 (海外)

1) Y Ouchi, E Yoshikawa, M Futatsubashi, T Kanno, F Nakamura, T Torizuka, Y Sekine, H Okada, M Kaneko Premotor activation during arithmetic thinking in Alzheimer's disease patients with posterior cingulated hypometabolism」第9回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (国際ヒト脳機能画像学会) (New York) 平成15年6月

2) T Torizuka, F Nakamura, T Kanno, M Futatsubashi, E Yoshikawa, H Okada, Y Ouchi 「Diagnostic role of FDG-PET for tumor recurrence in gastrointestinal cancer comparison with conventional imaging」第50回 Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (米国核医学会) (New Orleans)

平成15年6月

学会発表 (国内)

1) 尾内康臣、岡田裕之、坂本政信 「姿勢変化による内頸動脈閉塞症患者での脳循環代謝

量の変化」第44回 日本神経学会 (横浜) 平成15年5月

2) 尾内康臣、菅野敏彦、中村文俊、鳥塚達郎、吉川悦次、二ノ橋昌実、岡田裕之 「アルツハイマー病の局所脳エネルギー代謝と代償性脳賦活」第5回 静岡脳循環代謝研究会 (静岡) 平成15年6月

3) 尾内康臣、岡田裕之、吉川悦次、二ノ橋昌実、菅野敏彦、中村文俊、鳥塚達郎、金子満雄 「プロとアマチュア棋士における囲碁施行中の認知処理の違いについて」第26回 日本神経科学大会 (名古屋) 平成15年7月

4) 山本茂幸、岩瀬真生、倉恒弘彦、塚田秀夫、尾上浩隆、尾内康臣、渡辺恭良 「慢性疲労症候群における脳セロトニントランスポーターについて - ^{11}C McN5652を用いたPET研究—」第26回 日本神経科学大会 (名古屋) 平成15年7月

5) 尾内康臣 「 ^{11}C -ラクロプライトPETで脳賦活 (トパミン遊離) を測定する」第25回 PETサマーセミナー (羽咋) 平成15年8月

6) 尾内康臣、菅野敏彦、中村文俊、鳥塚達郎、吉川悦次、二ノ橋昌実、関根吉統、岡田裕之 「脳主幹動脈閉塞症における姿勢変化の脳循環代謝への影響」第43回 日本核医学 (横浜) 平成15年10月

7) 吉川悦次、二ノ橋昌実、岡田裕之、尾内康臣、菅野敏彦、中村文俊、鳥塚達郎 「 ^{11}C 標識薬剤PETにおけるRI投与後Transmissionデータをを用いた簡便な吸収補正法の検討」第43回 日本核医学 (横浜) 平成15年10月

8) 尾内康臣 「大脳基底核領域のイメージングと賦活検査について —トパミントランスポーターとレセプター—」第7回 Neurology SPECT研究会 (東京) 平成15年10月

H 知的財産権の出願・登録状況
出願，登録ともになし

図1 セロトニン トランスポーターを標識したPET画像

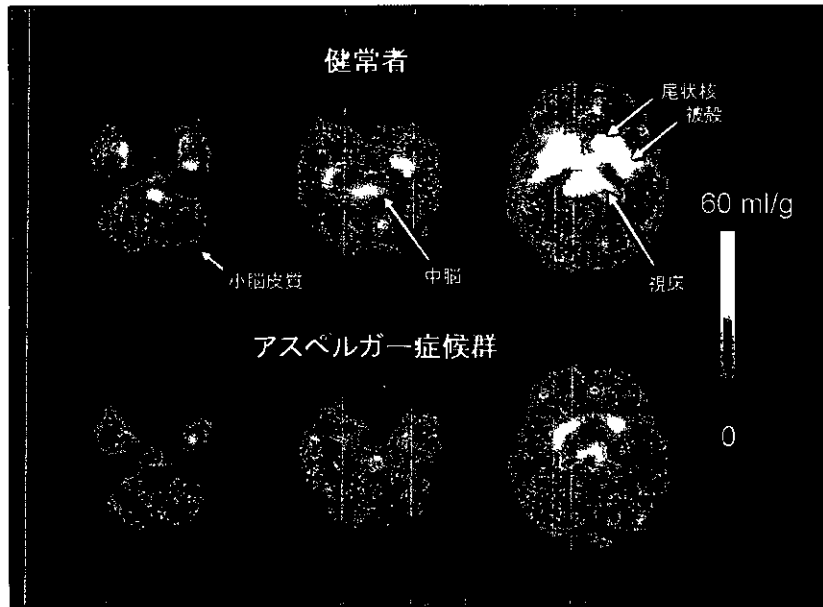


図2 トパミン トランスポーターを標識したPET画像

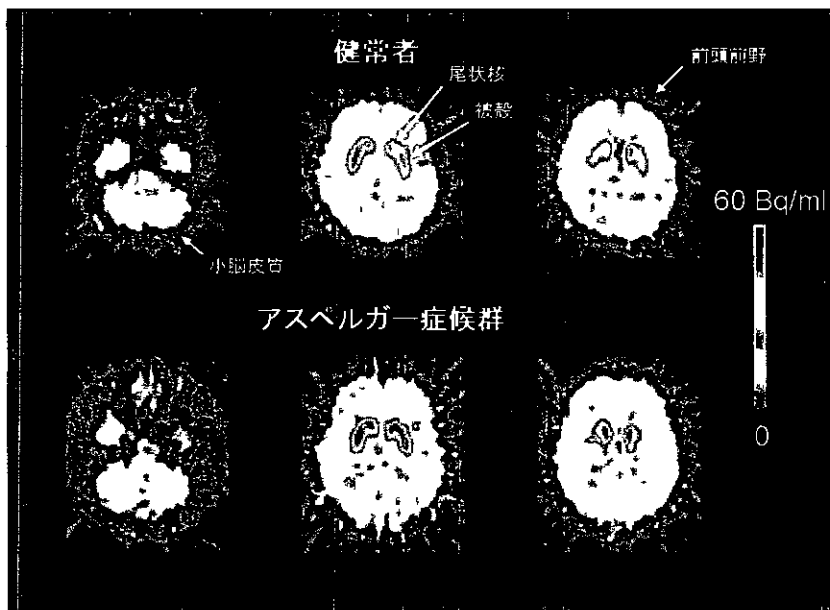
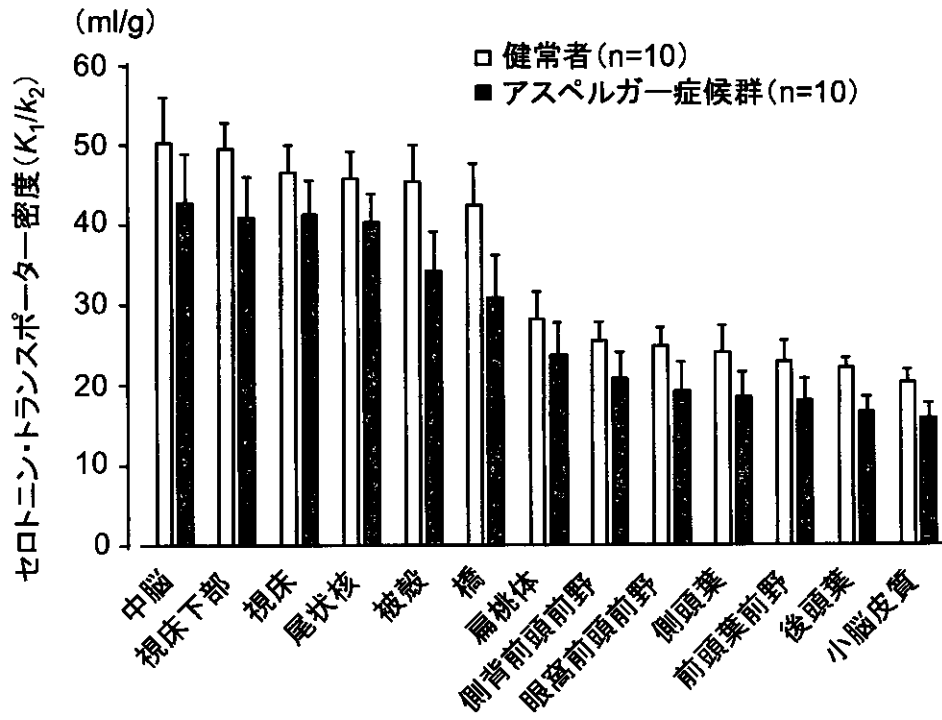


図3 アスペルガー症候群と健常者における脳内各部位のセロトニン・トランスポーター密度の比較



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

アスペルガー症候群におけるリーリン関連因子の関与について

分担研究者 中村 和彦 兵松医科大学医学部精神神経医学講座講師
三辺 義雄 兵松医科大学医学部精神神経医学講座講師
研究協力者 鈴木 勝昭 兵松医科大学医学部精神神経医学講座非常勤講師

研究要旨

リーリンの脳における発現や、リーリン遺伝子の繰り返しやSNPについて自閉症スペクトラムとの相関が様々報告されている。注目すべきことはリーリンはリポプロテインファミリーであるVLDLRとApoER2と結合し細胞骨格変化を制御していることである。ゆえに我々はVLDLRとApoER2のアスペルガー症候群との関与を明らかにするためにVLDLR、ApoER2について、リンパ球におけるmRNA発現量を定量し、各群間で比較した。

VLDLRの定量的PCRの結果は、アスペルガー症候群9例の平均は13208、コントロール10例の平均は7567で、 $P=0.016$ で有意にアスペルガー症候群の方が活性が高かった。一方ApoER2については、アスペルガー症候群10例とコントロール10例で比較し、アスペルガー症候群の平均は4.5、コントロールの平均は4.5で有意差はみられなかった。ゆえにアスペルガー症候群について、VLDLRが有意に上昇していることが明らかになり、アスペルガー症候群では、リーリン・シグナル系に異常があることが推察され、発達段階において細胞骨格、脳の層状構造に何らかの障害を引き起こしている可能性が示唆された。

A 研究目的

自閉症の脳ではリーリンの量が有意に減少している。リーリンは、発生の際に神経芽細胞の遊走を制御し、脳の層構造を決定する重要な働きをし、大脳や小脳の皮質形成など脳の成長と発達に必須の役割を担っており、近年、自閉症スペクトラムとの関連性を示唆する報告が多い。またリーリン遺伝子の繰り返しやSNPについても自閉症スペクトラムとの相関が様々報告されている。またリーリンはリポプロテインファミリーであるVLDLR

とApoER2と結合し細胞骨格変化を制御する重要な役割を担っている。我々はこのVLDLRとApoER2に注目し、これまでに検討されたことのないVLDLRとApoER2についてアスペルガー症候群の成因との関与を明らかにすることを目的とした。

B 研究方法

アスペルガー症候群の方々と彼らの親に研究の趣旨を十分に説明し、文書による同意を得た。

アスペルガー症候群の関連因子を探るため、主に今回の一連の研究の中で、画像研究に参加した方々を中心に血液サンプルを収集した。リンパ球よりRNAを、白血球よりDNAを精製し、血液の遠心分離を行い血清を抽出した。今回、我々が注目したのは、リーリン受容体に関連するVLDLRとApoER2である。具体的には、まず、EDTA採血管に静脈血20mlを採取し、Ficoll/Paque濃度勾配法によりリンパ球を含む単核球分画を抽出し、総RNAを調製する。神経幹細胞の機能を修飾することも知られているVLDLR、およびApoER2について、定量的RT-PCRを行なうための、各々のTaqMan法に基づくプローブを作製し、ABI PRISM 7900HT (Applied Biosystems Inc製) を用いたリアルタイムPCR法 (RT-PCR法) により、mRNA発現量を定量し、各群間で比較した。

また、プローブ、プライマーは、例えばVLDLRについては、VLDLRのmRNA配列、Genbank accession # NM_003383に基づき、設計した。リンパ球中におけるそれらのmRNA発現量を定量し、コントロール群と比較した。プライマー、プローブの設計は適切な条件設定かできるように、数回作り直した。

C 研究結果

リーリン受容体の遺伝子発現

リーリン受容体であるVLDLR遺伝子とApoER2遺伝子のm-RNA発現量を、リンパ球を用いて研究した。年齢、性別をマッチさせた対象群と発現量を比較した。アスペルガー症候群9例とコントロール10例について、VLDLRの定量的RT-PCRの結果は、アスペルガー症候群の平均は13208、コントロールの

平均は7567で、 $P=0.016$ で有意にアスペルガー症候群のVLDLRの値が高かった。一方ApoER2の方は、アスペルガー症候群10例とコントロール10例で行い。アスペルガー症候群の平均は45、コントロールの平均は45で有意差はみられなかった。

D 考察

ゆえにアスペルガー症候群については、リンパ球においてVLDLRのm-RNAの発現が有意に上昇していた。このことについては、感受性遺伝子として、もっとも有力視されているリーリンについて。自閉症スペクトラムにおいては血清中のリーリン蛋白が低下していることか報告されている。それは脳におけるリーリンの異常か末梢において反映しているものと考えられている我々の結果も、リーリン関連の因子か末梢において異常を示したことにより、アスペルガー症候群においても、病因に関してリーリンの関与を支持するものである。このように、リーリン・シグナル系に異常かあることか推測され、アスペルガー症候群は病因として発達の段階で、細胞骨格、脳の層状構造に何らかの不可逆的な障害を引き起こしている可能性か示唆された。

この研究結果は、アスペルガー症候群の画像研究を含めた今後の研究のあり方を考える上で示唆するところか大きいと考えられた。

E 結論

我々は、血液サンプルからリンパ球の各種因子の発現量を測定した研究において、リーリン関連受容体遺伝子であるVLDLRのm-RNA発現量に変化を認めた。ゆえにアス

ペルカー症候群の病因に関してリーリンか関与し、発達段階での細胞骨格や脳の層構造の異常につながっていると考えられた。

F 健康危険情報

特になし

G 研究発表

論文発表 (欧文)

- 1, Takebayashi K, Sekine Y, Takei N, Minabe Y, Isoda H, Nishimura K, Nakamura K et al Metabolite alterations in basal ganglia associated with psychiatric symptoms of abstinent toluene users a proton MRS study , Neuropsychopharmacology, in press,2004
- 2, Sekizawa T,Iwata Y,Nakamura K,Matsumoto H, Suzuki A, Suzuki K, Sekine Y, Takei T, Minabe Y, Mori N Childhood-onset schizophrenia and tryptophan hydroxylase gene polymorphism Am J Med Genet in press, 2004
- 3, Tomoko Toyota, Kiyoshi Yoshitsugu, Mitsuru Ebihara, Kazuo Yamada, Hisako Ohba, Masayuki Fukasawa, Yoshio Minabe, Kazuhiko Nakamura, Yoshimoto Sekine, Noriyoshi Takei, Katsuaki Suzuki, Masanari Ito-kawa, Joanne M A Meerabux, Yoshimi Iwayama-Shigeno, Yoshiro Tomaru, Hiromitsu Shimizu, Eiji Hattori, Norio Mori, and Takeo Yoshikawa Association between schizophrenia with ocular misalignment and polyalanine length variation in PMX2B Human Molecular Genetics 13 551-561, 2004
- 4, Nakamura K, Iwahashi K, Ameno K, Sekine Y, Suzuki K, Minabe Y, Mori N CYP2E1 and clinical features in alcoholics

Neuropsychobiology 47 86-89, 2003

5, Takimoto T, Nakamura K, Ueno H, Matsuda M, Fukunishi I, Ameno K, Iwahashi K Major depression and heat shock protein 70-1 gene Clinica Chimica Acta 332 133-137, 2003

6, Iwata Y, Matsumoto H, Minabe Y, Osada N, Nakamura K, Sekizawa T, Suzuki K, Sekine K, Takei N, Mori N Early-onset schizophrenia and dopamine-related gene polymorphism Am J Med Genet 116B 23-26,2003

7, Sekine Y, Minabe Y, Ouch Y, Takei N, Iyo N, Nakamura K, Suzuki K, Tsukada H, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Mori N Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with methamphetamine-related psychiatric symptoms Am J Psychiatry 160 1699-1701,2003

8, Nakamura K,Iwahashi K, Furukawa I, Ameno K, Iwao I, Sekine Y, Suzuki K, Minabe Y, Mori N Acetaldehyde adducts in the brain of alcoholics, Arch toxicology ,77 591-593,2003

9, Suzuki K, Takei N, Iwata Y, Sekine Y, Toyoda T, Nakamura K, Minabe Y, Kawai M, Iyo M, Mori N Do olfactory reference syndrome and Jiko-shu-kyofu (a subtype of Taijin-kyofu) share a common entity? Acta Psychiatr Scand, 108 1-6, 2003

10, Won M, Minabe Y*, Tam K, Ashby CR Jr , Mori N The effect of dentate granule cell destruction on behavioral activity and Fos expression induced by systemic MDMA in rats Neuroscience Research, 46 153-160, 2003

11, Minabe Y, Schechter L, Shirayama Y, Hashimoto K, Ashby CR The acute and chronic administration of the 5-HT_{1A} receptor antagonist WAY-405 significantly alters the activity of spontaneously active midbrain dopamine neurons in the rat an in vivo extracellular single cell study Synapse, 50 181-190, 2003

学会発表(海外)

1, Y Nakamoto, K Nakamura, Y Minabe, N Takei, N Mori, A Furukawa, K Yamada, Y Shigeno, T Yoshikawa, K Iwahashi, T Takimoto, G Mugishima, I Fukunishi, T Nukada, M Yoshii Polymorphism of the peripheral-type benzodiazepine receptor (pbr) gene associated with anxiety trait in normal human subjects Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting Neuroscience, Nov 2003, New Orleans

2, K Nakamura, Y Sekine, N Osada, A Suzuki, Y Minabe, N Takei, K Suzuki, Y Iwata, M Kawai, K Takebayashi, M Iyo, N Ozaki, T Inada, M Harano, T Komiyama, M Yamada, I Sora, H Ujike, N Mori An association study of SOD2 gene polymorphism in methamphetamine psychosis Society for Neuroscience 33rd Annual Meeting Neuroscience, Nov 2003, New Orleans

3, Sekine Y, Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Okada H, Tsukada H, Minabe Y, Takei N, Nakamura K, Suzuki K, Iyo M, Mori N Methamphetamine-related psychiatric symptoms are associated with Decreased dopamine transporters in the

orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices 33rd Annual Meeting of Society For Neuroscience , 2003, New Orleans

4, Nakamura K, Sekine Y, Osada N, Suzuki A, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata Y, Kawai M, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Mitsushio H, Maeda T, Iwashita S, Yamada M, Sora I, Ujike H, Mori N Association study between MAOA gene polymorphism and methamphetamine psychosis The International Congress on Schizophrenia Research, Colorado Spring, 2003

5, Sekine Y, Nakamura K, Minabe Y, Kawai M, Suzuki K, Takebayashi K, Takei N, Mori N Metabolite alterations in the basal ganglia associated with methamphetamine-related psychiatric symptoms A proton MRS study The International Congress on Schizophrenia Research, Colorado Spring, 2003

6, Minabe Y, Matsuzaki H, Won M, Suzuki K, Sekine Y, Takei N, Mori N Is the heterozygous reeler mouse an animal model of schizophrenia? A comprehensive study of dopamine function 2003 The International Congress on Schizophrenia Research, Colorado Spring, 2003

7, Minabe Y, Matsuzaki H, Won M, Suzuki K, Sekine Y, Takei N, Mori N Disruption of reelin signal reduced dopamine function in the adult mouse brain 33rd Annual Meeting of Society For Neuroscience, New Orleans, 2003

8 Nakamura K, Sekine Y, Osada N, Suzuki A, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata Y, Kawai M, Takebayashi K, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M,

Sora I, Ujike H, Mori N An association study of SOD2 gene polymorphism in methamphetamine psychosis XIIth biennial winter workshop on schizophrenia, Davos, Switzerland, Feb 2004

I 知的財産権の出願・登録状況

VLDLRの定量的PCRについて、プライマーの配列やPCR条件など、精神科的疾患においてリンパ球における発現量の特徴より、精神科的疾患における生物学的マーカーとしての有効性について特許出願を行なった。

整理番号 Y2003-P47

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

アスペルガー障害児における産科合併症の既往と出生後の身体発達について
—母子手帳を用いた研究—

分担研究者 武井 教使 浜松医科大学医学部精神神経医学講座助教授
辻井 正次 中京大学社会学部助教授
研究協力者 土屋 賢治 浜松医科大学医学部精神神経医学講座助手

研究要旨

産科合併症は、アスペルガー障害の危険因子である可能性があるか、先行研究はない。アスペルガー障害罹患児の出生後の身体発達か特異的なパターンを示す可能性があるか、コンセンサスは得られていない。

今回、関連アスペルガー障害児とその同胞および対照群の母子手帳を収集し、産科合併症の有無と出生後の体重増加を比較・調査した。

産科合併症を有すると、アスペルガー障害罹患の危険は約3倍高くなることか示唆された。アスペルガー障害児は、健康に発達した対照群よりも、乳児期中期～幼児期早期における体重増加より速やかであった。

A 研究目的

アスペルガー障害の発症機序には、遺伝要因の関与か大きいと考えられている。しかし、一卵性双生児不一致例の存在から、遺伝要因以外の危険因子か示唆される。産科合併症は、発達早期の脳への影響という観点から、危険因子の1つと考えられる。自閉症と産科合併症の関連は複数報告されているか、アスペルガー障害と産科合併症との関連を調査した先行研究はない。

一般に、産科合併症の既往は新生児期、乳幼児期の身体発達を阻害すると考えられている。アスペルガー障害児においては、学童期・前思春期にやせ傾向か認められやすいとする報告がある一方、アスペルガー障害児

の身体発達は正常またはむしろ良好とする研究も散見される。身体的発達の特性とアスペルガー障害の関連の本質は、よくわかっていない。

アスペルガー障害における産科合併症と早期の発達の研究は、本疾患に対する予防医学的アプローチへの基礎資料、すなわち早期診断、早期治療の方法を解明する糸口を提供するものと考えられる。本研究にあたり、わが国独自のシステムである母子手帳は、貴重な情報源となる。今回、母子手帳を用いて以下につき調査した。

1) アスペルガー障害児は、その同胞、および対照群と比較して、より高率に産科合併

症か見られるか？

2) アスペルガー障害患児の身体発達は対照群と比較して遅い（または速い）か？

B 研究方法

特定非営利法人、アスペ・エルデの会（名古屋市）の協力のもと、アスペルガー障害患児19名（男性17名，平均年齢11.7±3.6歳），アスペルガー障害患児の非罹患同胞17名（男性8名，平均年齢11.4±4.9歳）が研究に参加した。対照として，医療従事者の子弟で精神疾患を持たない健常に発達している児75名（男性33名，平均年齢11.0±3.2歳）が参加した。

診断は，DSM-IVを用いて確定した。全参加者より母子手帳を入手し，Lewis & Murray Scale (Lewis et al 1989) を用いて産科合併症の既往の有無を判定した。

解析にはStata version 7.0を用いた。平均値の群間比較についてはt検定を，カテゴリ変数の群間比較については X^2 検定を行った。必要に応じて，ロジスティック回帰を用い，産科合併症の既往の有無とアスペルガー障害の関連をオッズ比にて示した。この際，性別を潜在的交絡因子と考え，統制した。

（倫理面への配慮）

参加者の養育者より事前に書面にてインフォームドコンセントを得た。本研究では個人情報管理に十分な配慮が必要と考えられたため，原票から氏名を抹消した。原票，電子データいずれにも，当該研究者以外がアクセスできないよう，情報セキュリティに十分な注意を払った。

C 研究結果

1) Lewis & Murray Scaleで1点以上（何らかの産科合併症を有する）の対象者の割合は，アスペルガー障害患児群で11/19（58%），対照群で26/75（35%）であり，アスペルガー障害患児群で有意に高かった（ $X^2=3.43$ ， $p=0.64$ ）。Lewis & Murray Scaleで1点以上の対象者の割合は同胞群において9/17（52%）であり，対照群よりも高い傾向を認めたか，統計学的に有意ではなかった（ $X^2=1.96$ ， $p=0.161$ ）。

産科合併症のアスペルガー障害罹患に対するオッズ比は，対照群との比較において，2.95（95%CI 0.92–9.42， $p=0.056$ ）であった。アスペルガー障害の同胞であることに対するオッズ比は，対照群との比較において，2.17（95%CI 0.73–6.51， $p=0.184$ ）であった（図1）。

2) アスペルガー障害患児群，同胞群，対照群，3群の出生時体重は，群間比較において有意な差を示さなかった。アスペルガー障害患児は，対照群と比へ，月齢1月までの体重増加が少ない傾向にあった（1052g vs 1202g， $t=1.60$ ， $p=0.122$ ）。しかし，アスペルガー障害患児群を対照群と比較すると，月齢3月～6月（1926g vs 1398g， $t=2.30$ ， $p=0.015$ ），月齢6～18ヶ月（2997g vs 2363g， $t=2.78$ ， $p=0.012$ ）の15ヶ月間は，前者の体重増加が有意に大きかった。同胞群と対照群の比較において，同様の差は認められなかった。

D 考察

結果から，産科合併症を有すると，アスペルガー障害罹患の危険は約3倍高くなること

か示唆された。一方、同胞群に、統計学的に有意でないものの同様の傾向が見られたことから、アスペルガー障害への遺伝負因は産科合併症に対する脆弱性を有する、すなわち、アスペルガー障害の家族歴が母親の産科合併症を起こしやすくすることが推察される。以上より、アスペルガー障害の発症に産科合併症が関連していること、および、アスペルガー障害児の出生時の産科合併症のリスクが遺伝負因によって一部説明される可能性が示された。今後、産科合併症の、危険因子としての性質を、遺伝負因との関連からさらに調査していくことが必要である。

アスペルガー障害児の出生時体重は対照群と比較して有意差がなかった。しかしその後の身体発達（体重増加）は、月齢3ヶ月を過ぎると対照群を有意に上回る速さで進むことかわかった。この所見に対する病態生理学的な解釈は、現段階では困難であるか、発達早期の診断的マーカーとしてさらに研究をすすめる必要がある。

今後、対象者数を増やし、より詳細な検討を行うことを予定している。

E 結論

産科合併症を有すると、アスペルガー障害罹患の危険は約3倍高くなることか示唆された。アスペルガー障害児の身体発達は、対照群と比較して、乳児期中期～幼児期早期に、より速やかに体重が増加することかわかった。

F 健康危険情報

特になし

G 研究発表

論文発表（欧文）

- 1) Iwata Y, Matsumoto H, Minabe Y, Osada N, Nakamura K, Sekizawa T, Suzuki K, Sekine Y, Takei N, Mori N Early-onset schizophrenia and dopamine-related gene polymorphism *Am J Med Genet* 116B 23-26, 2003
- 2) Won M, Minabe Y, Sekine Y, Takei N, Kondo N, Mori N Manic-switch induced by fluvoxamine in abstinent pure methamphetamine abusers *J Psychiatr Neurosci* 28 134-135, 2003
- 3) Ogai M, Matsumoto H, Suzuki K, Ozawa F, Fukuda R, Uchiyama I, Suckling J, Isoda H, Takei N, Mori N Functional MRI study of recognition of facially expressed emotions in high-functioning autistic patients *NeuroReport* 14(4) 559-563, 2003
- 4) Tsuchiya KJ, Byrne M, Mortensen PB Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder a systematic review *Bipolar Disord* 2003,5(4) 231-42
- 5) Suzuki K, Takei N, Kawai M, Minabe Y, Mori N Is Tajiri Kyofusho a culture-bound syndrome? *Am J Psychiatr* 160 1358, 2003
- 6) Sekine Y, Minabe Y, Ouchi Y, Takei N, Iyo M, Nakamura K, Suzuki K, Tsukada H, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Mori N Loss of dopamine transporters in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices is associated with methamphetamine-related

- psychiatric symptoms *Am J Psychiatr* 160(9) 1699–1701, 2003
- 7) Suzuki K, Takei N, Toyoda T, Iwata Y, Hoshino R, Minabe Y, Mori N Auditory hallucinations and cognitive impairment in a patient with a lesion specific to the hippocampus *Schizophr Res* 64 87–89, 2003
 - 8) Hashimoto K, Shimuzu E, Komatsu N, Nakazato M, Okamura N, Watanabe H, Kumakiri C, Shimoda N, Okada S, Takei N, Iyo M Increased levels of serum basic fibroblast growth factor in schizophrenia *Psychiatr Res* 120 211–218, 2003
 - 9) Toyota T, Yoshitsugu K, Ebihara M, Yamada K, Ohba H, Fukasawa M, Minabe Y, Nakamura K, Sekine Y, Takei N, Suzuki K, Itokawa M, Meerabux JM, Iwayama-Shigeno Y, Tomaru Y, Shimizu H, Hattori E, Mori N, Yoshikawa T Association between schizophrenia with ocular misalignment and polyalanine length variation in PMX2B *Hum Mol Genet* 13(5) 551–561, 2004
 - 10) Tsuchiya KJ, Takei N Focus on psychiatry in Japan *Br J Psychiatr* 184 88–92, 2004
 - 11) Suzuki K, Takei N, Sekine Y, Tani K, Toyoda T, Ohashi Y, Kawai M, Hoshino R, Iyo M, Mori N Do Jiko-shu-kyofu (a subtype of Taijin-kyofu) and olfactory reference syndrome share a common entity? *Acta Psychiatr Scand* 109(2) 150–155, 2004
 - 12) Tani K, Takei N, Kawai M, Suzuki K, Sekine Y, Minabe Y, Mori N Augmentation of milnacipran by risperidone in treatment for major depression *Int J Neuropsychopharmacol* 7(1) 55–58, 2004
 - 13) Yokoshima T, Takei N, Tani K, Kawai M, Minabe Y, Mori N Two cases of perospirone-induced mania in schizophrenia *Clin J Psychiatr* 65 135, 2004
 - 14) Koizumi H, Hashimoto K, Kumakiri C, Shimizu E, Sekine Y, Ozaki N, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Takei N, Iyo M Association between the glutathione S-transferase M1 gene deletion and female methamphetamine abusers *Am J Med Genet* 126B(1) 43–45, 2004
 - 15) Takebayashi K, Sekine Y, Takei N, Minabe Y, Isoda H, Takeda H, Nishimura K, Nakamura K, Suzuki K, Iwata Y, Sakahara H, Mori N Metabolite Alterations in Basal Ganglia Associated with Psychiatric Symptoms of Abstinent Toluene Users A Proton MRS Study *Neuropsychopharmacol* 29 (5) 1019–26, 2004
 - 16) Takei N, Nakamura K Is in-seki-jisatsu, responsibility-driven suicide, a culture-bound form of suicide? *Lancet* 363(9418) 1400, 2004
 - 17) Sekizawa T, Osada N, Iwata Y, Matsumoto H, Suzuki K, Minabe Y, Takei N, Mori N Childhood-onset schizophrenia and tryptophan hydroxylase

gene polymorphism Am J Med Genet
In press

- 18) Kelly B D , Feeney L , Browne R , Byrne M , Mulryyan N , Scully A , Morris M , Kinesella A , Takei N , McNeil T , Walsh D , Larkin C , O'Callaghan E Obstetric adversity and age at the first presentation in schizophrenia evidence of a casual relationship Am J Psychiatr In press

論文発表 (邦文)

- 1) 武井教使, 那波宏之 ニューロトロフィンによる脳機能の調節 生化学 2004,76(2) 111-23
2) 河合 正好、武井 教使 統合失調症のウイルス感染説 分子精神医学 4 56-64, 2004

学会発表 (海外)

- 1) Kawai M , Minabe Y , Takagai S , Ogai M , Matsumoto H , Mori Takei N N High maternal body mass index in pregnancy as a risk factor for schizophrenia in offspring The IXth International Congress on Schizophrenia Research March 29-April 2, 2003 Colorado Springs, Colorado, USA
2) Takagai S , Kawai M , Mori Takei N N High body mass index in mothers at early pregnancy and low birthweight in schizophrenia The IXth International Congress on Schizophrenia Research March 29-April 2, 2003 Colorado Springs, Colorado, USA
3) Nakamura K , Sekine Y , Osada N , Suzuki A , Minabe Y , Takei N , Suzuki K , Iwata Y , Kawai M , Iyo M , Ozaki N , Inada T , Harano M , Komiyama T , Mitsushio H , Maeda T , Iwashita S , Yamada M , Sora I , Ujike H , Mori N , JGIDA An association study of MAO-A gene polymorphism in methamphetamine psychosis The IXth International Congress on Schizophrenia Research March 29-April 2, 2003 Colorado Springs, Colorado, USA
4) Minabe Y , Matsuzaki H , Won M , Suzuki K , Sekine Y , Takei N , Mori N Is the heterozygous reeler mouse an animal model of schizophrenia? a comprehensive study of dopamine function The IXth International Congress on Schizophrenia Research March 29-April 2, 2003 Colorado Springs, Colorado, USA
5) Toyoda T , Sekine Y , Ogai M , sakanoue M , Ozawa F , Matsumoto H , Fukuda R , Suckling J , Mori Takei N N Voxel-based morphometric analysis of structural brain abnormalities in early-onset schizophrenia The IXth International Congress on Schizophrenia Research March 29-April 2, 2003 Colorado Springs, Colorado, USA
6) Sekine Y , Nakamura K , Minabe Y , Kawai M , Suzuki K , Takebayashi K , Takei N , Mori N Metabolite alterations in the basal ganglia associated with methamphetamine-related psychiatric symptoms a proton MRS study The IXth International Congress on Schizophrenia Research March 29-April