

数多く混沌としている。今回、初めてわれわれはJapanese populationを用いて、この遺伝的多型と自閉性障害との連鎖不均衡伝達テストを行った。結果として、明らかな連鎖不均衡は認められなかった。また、並行してSerotonin血中濃度を測定したところ、思春期前の自閉性障害患者で同世代のボランティアより高い値を示していた。成人の自閉性障害患者では成人ボランティアと同じ正常範囲内になっているという事実からも、自閉性障害患者では思春期前にSerotoninか何らかの形でその病態に関与していることが示唆された。5-HTTLTRはSerotonin transporter遺伝子の発現量に関与することが知られている。今回のLong alleleのdominant modelでSerotonin血中濃度を比較した結果では有意差は認められなかったか、欧米ではShort alleleのdominant modelで有意差があるという報告もあり、今後検討を要するが、Japanese populationではLong alleleのallele頻度が低いため、比較をするためにはさらに多くのサンプル収集が必要と考えられた。また、最近になりこの遺伝子は自閉性障害の重症度と相関があるとの報告(Tordjman S et al, Mol Psychiatry, 6(4), 434-439, 2001)もあり、今後は表現型としての臨床症状や行動面での違いなどとの相関を再検討していく必要があると考えられた。

DBHと自閉性障害については血中DBH活性との関連が報告されてきた。自閉性障害患者とその家族は血中DBH活性が低値であるという報告や、自閉性障害患者の母親の血中DBH活性はコントロールと比較して低値を示すことなどがすでに報告されている。また、DBH遺伝子は自閉性障害との関係かよ

く取りざたされているtuberous sclerosisの原因候補領域と連続していることが知られている。これらの事実から、血中DBH活性と関連のある2つの遺伝的多型と自閉性障害との相関を連鎖不均衡伝達テストで解析したか有意な連鎖不均衡は認められなかった。近年、自閉性障害患者の母親の血中DBH活性および活性が成人ボランティアよりも低下しており、自閉性障害患者の子宮内環境との言及する報告(Robinson PD et al, Am J Med Genet, 100 30-36, 2001)もあり、今後は女性の成人ボランティアと自閉性障害患者の母親との比較を行っていく必要があるものと考えられた。

DRD4 遺伝子については exon 3 に存在する 48bp の VNTR と自閉性障害との相関かすでに報告され、否定されている。近年、DRD4 の遺伝的多型は自閉性障害とも関連が深い統合失調症の臨床特徴や治療反応性などと相関があることが報告されてきている。今回は -521C/T と自閉性障害との相関を連鎖不均衡伝達テストで解析したか有意な連鎖不均衡は認められなかった。今後は自閉性障害の臨床特徴との相関を解析していく予定である。

## E. 結論

今後はこのような形での相関解析以外に、未知なる原因候補領域を特定していく必要があるものと考えられ、Genome wideな解析を家系(大家系または両親と患者という trios)を用いて行う必要があるものと考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1 論文発表

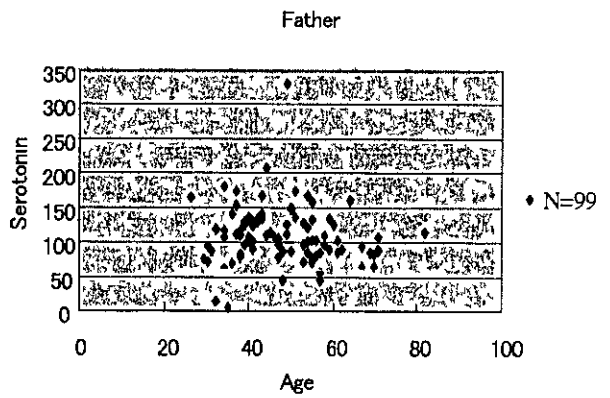
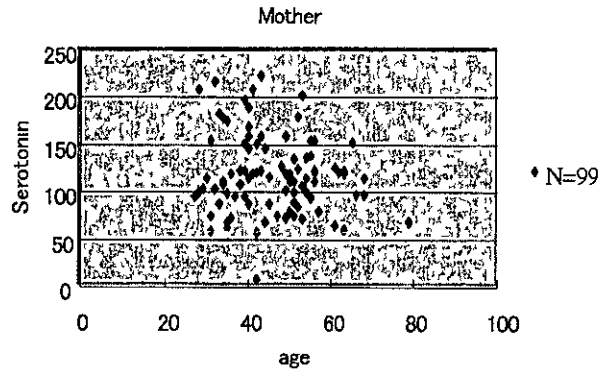
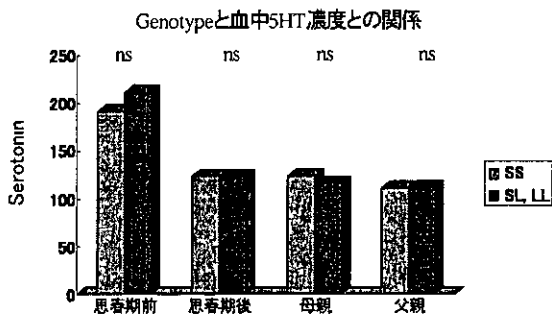
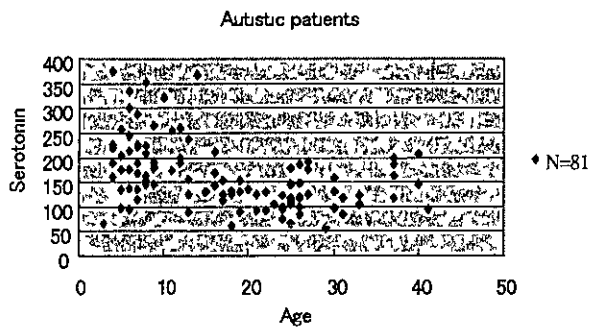
- 1) Koishi S, Yamazaki K, Yamamoto K,  
Koishi S, Ensekı Y, Nakamura Y, Oya  
A, Yasueda M, Asakura A, Aoki Y,  
Atsumı M, Inomata J, Inoko H,  
Matsumoto H Notch4 gene  
polymorphisms are not associated  
with autism in Japanese population  
Am J Med Genet 125B(1) 61 2, 2004

2 学会発表

- Yamamoto K, Sato Koishi S, Koishi S,  
Natsume N, Yamazaki K, Hosaka T,  
Nanba E, Sasaki T, Kato N,  
Matsumoto H Dopamine  
Beta Hydroxylase gene polymorphisms  
and Autism The International  
Congress on Biological Psychiatry,  
2004 2

# 血中5HT濃度と自閉症について

Normal (adult) 57-240 ng/ml



厚生労働科学研究補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

新生児マススクリーニングTSH値およびFT4値と広汎性発達障害  
－横浜市中部地域療育センターでの予備調査－

協力研究者 原 仁 横浜市中部地域療育センター  
分担研究者 立花克彦 神奈川県立こども医療センター  
主任研究者 加藤進昌 東京大学大学院医学系研究科精神医学分野

研究要旨

1970年代においては、自閉症の有病率は小児人口10,000人当たり4人前後と推定されていた(Lord C & Bailey A, 2002)。ところが1990年代の同様の調査では10人を越えるものが多い。例えば、Hondaら(1996)は横浜市内での5歳までの幼児人口10,000人当たり21.1人の有病率と報告している。

自閉症と診断される小児は確かに増加している。この理由を検討する際に必ず問題となるのは、自閉症が本当に増えているのか、あるいは診断基準の変化によって自閉症と診断される小児が増えているに過ぎないのか、である。いずれの主張が正しいのかの決め手はない。自閉症が発生する機序は不明なままのためである。

現在、多くの専門家は自閉症の発症に遺伝的・家族的素因が基盤として存在することを認めるようになった。また一方、それらの内因のみで自閉症の増加は説明できず、何らかの外因の関与が疑われていることも事実である。最近では、予防接種に含まれているthimerosalが自閉症増加の原因ではないかという疑問が呈せられたか、現状では因果関係は証明されていない(Takahashi H, Suzumura S, Shirakizawa F et al, 2003)。

自閉症の発症を増加させる外因があると仮定すると、その作用時期は出生時あるいは新生児期以降である可能性は少ない。むしろ胎児期にそれを求めるのか自然である(Gillberg C & Gillberg CI, 1983)。そこで子宮内での化学物質への暴露が生後の発達障害の引き金になるのではないかという仮説が生まれる。内分泌攪乱物質の一種(PCB)が子宮内環境を汚染し、一時的な甲状腺機能低下状態を発生させ、そして中枢神経系の発達を抑制し、結果として発達障害を来すという仮説である(Kato N, Akaike M, Masui A & Naruse H, 1992)。

上記仮説を検証するために、広汎性発達障害と診断された小児の新生児マススクリーニング検査結果を調査する。甲状腺機能と自閉症発症の関連を検討するためである。

A 対象と方法

広汎性発達障害と診断されたため横浜

市中部地域療育センターの知的障害通園  
施設に措置されている児で神奈川県内の

医療機関で出生した児の新生児マススクリーニング検査結果を調査した。

対象となる児の保護者に研究の主旨を説明する文書を配布し、承諾書が得られた児の新生児マススクリーニングでの濾紙血TSHおよびFT4値の資料を入手した。あわせて診断分類（DSM-IV基準での自閉性障害あるいは特定不能の広汎性発達障害）および直近の知能（発達）指数の利用の許可を同じく文書にて得た。

調査期間は平成15年10月から12月までであった。

## B 結果

22例（男20、女2）の協力が得られた。対象児の出生時期は、平成9年11月から平成12年3月であった。診断分類は自閉性障害12例、特定不能の広汎性発達障害（アスペルガー障害疑い1例を含む）10例となった。知能段階では軽度～正常群が10例、中度から重度群が12例となった。いずれも特定できる神経疾患と診断できる児は含まれていない。いわゆる「特異性」の広汎性発達障害である。

22例中2例のTSH値が同日測定内で95パーセントイルを越えた高値を示した（第6例および第20例）。第6例は中度知的障害を伴う自閉性障害で、かんしゃくと不眠のため抗精神病薬を服用中の男児である。第20例は軽度知的障害を伴う自閉性障害である。なお、第20例の第1回目のTSH値は $15.8\mu\text{U/mL}$ であり、再採血となっていた。再採血のTSH値（1カ月後）は2.8に低下していた。母親の出身地は中国本土であった。

調査した22例のFT4値はすべて正常

範囲であった。

自閉性障害群（12例）と特定不能の広汎性発達障害群（10例）のTSH値とFT4値の平均値を比較した。TSH値（ $\mu\text{U/mL}$ ）では、自閉性障害群の平均および標準偏差は、 $5.233\pm 4.087$ 、特定不能の広汎性発達障害群のそれらは、 $2.83\pm 1.102$ となった。統計学的に有意差はなかった（ $t=1.799, p=0.0871$ ）。FT4値（ $\text{ng/dL}$ ）では、前者は $1.742\pm 0.313$ 、後者は $1.742\pm 0.276$ となりやはり有意差はなかった。

知能段階で正常・軽度群（10例）、中度・重度群（12例）で同様の比較を実施した。TSH値（ $\mu\text{U/mL}$ ）は、前者で $4.08\pm 2.589$ 、後者で $4.192\pm 3.882$ となり、有意差はなかった。FT4値（ $\text{ng/dL}$ ）でも同様に比較した。前者で $1.738\pm 0.274$ 、後者で $1.745\pm 0.314$ となり有意差はなかった。

## C 考察と今後の課題

本予備調査では、提起した仮説の後半部分の検証を試みた。つまり自閉症の発症の引き金となると推定している内分泌攪乱物質の評価ではなく、その結果発生するであろう甲状腺機能低下状態を新生児マススクリーニングの測定値で推定できないかというものである。

22例中、先天性甲状腺機能低下症要精査となった例はなかったが、2例で濾紙血TSHが同日測定内で95パーセントイル以上の比較的高値を示していた。自閉症が発症する機序のひとつとして、甲状腺機能低下が関与するのではないかと、という我々の仮説を否定する結果ではなかった。

いわゆる里帰り分娩が多くかつ転居の多い地域なので、出生場所は様々である。

悉皆調査という性質のものではないか、横浜市全域の地域療育センターに広げて多数例で調査をする意味があると考え。後方視的調査であり、なにより直接の侵襲がないため、広汎性発達障害の診断が確定している児童の保護者には協力が得られやすいだろう。

pp 363-372

#### 参考文献

Lord C & Bailey A (2002) Autism Spectrum Disorders Rutter M & Taylor E (Eds ) Child and Adolescent Psychiatry Blackwell, pp 636-663

Honda H, Shimizu Y, Misumi K et al (1996) Cumulative incidence and prevalence of childhood autism in children in Japan Br J Psychiatry 169 2, 228-235

Takahashi H, Suzumura S, Shirakizawa F et al (2003) An epidemiological study on Japanese autism concerning routine childhood immunization history Jpn J Infect Dis 56 114-117

Gillberg C & Gillberg CI (1983) Infantile autism A total population study of reduced optimality in pre-, peri-, and neonatal period J Autism Develop Disord 13 153-166

Kato N, Akaike M, Masui A & Naruse H (1992) Brain somatostatin in possible animal models of infantile autism Naruse H & Ornitz EM (Eds ) Neurobiology of Infantile Autism Elsevier,

表 広汎性発達障害児の初回TSH・FT4値

NO	性別	TSH μV/mL	FT4 ng/dL	診断	IQ(DQ)
1	男	6.6	1.62	IA	58
2	男	1.2	1.54	PDD-NOS	89
3	男	1.3	1.47	IA	43
4	男	3.2	1.78	PDD-NOS	45
5	男	1.3	1.4	IA	57
6	男	8.8	1.99	IA	37
7	男	4.1	1.87	PDD-NOS	42
8	女	2.7	1.37	IA	32
9	男	3.6	1.9	PDD-NOS	71
10	男	5.3	1.88	IA	24
11	男	4.1	1.68	IA	41
12	男	7.8	2.15	IA	35
13	男	3.3	1.68	IA	61
14	男	2.6	1.32	PDD-NOS	50
15	男	1.9	2.08	PDD-NOS	68
16	男	4.1	1.77	PDD-NOS	110
17	女	1.3	1.97	PDD-NOS	76
18	男	2.5	1.92	PDD-NOS	51
19	男	0.9	1.87	IA	48
20	男	15.3	1.44	IA	68
21	男	5.4	2.35	IA	76
22	男	3.8	1.27	PDD-NOS	60

診断 IA=自閉性障害  
PDD-NOS=特定不能の広汎性発達障害

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の一覧

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Marui 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 and Development	26 卷	5 7	2004
Marui T, Hashimoto O, Nanba E, Kato C, Tochigi M, Umekage T, Kohda K, Kato N, Sasaki T	Association between the neurofibromatosis-1 (NF1) locus and autism in the Japanese population	American Journal of Medical Genetics			印刷中
Maegawa S, Itaba N, Otsuka S, Kamitani H, Watanabe T, Tahimic C G T, Nanba E, Oshimura M	Coordinate Downregulation of a Novel Imprinted Transcript <i>ITUP1</i> with <i>PEG3</i> in Ghoma Cell Lines	DNA Research	11 (1)	1 13	2004
Feng JH, Yamamoto T, Nanba E, Ninomiya H, Oka A, Ohno K	Novel TSC2 mutations and decreased expression of tuberin in cultured tumor cells with an insertion mutation	Hum Mutat	23 (4)	397	2004
Ueta E, Maekawa M, Morimoto I, Nanba E, Nai use I	Sonic hedgehog expression in Gh3 depressed mouse embryo, Pdn/Pdn	Anom Kyoto Congenit	44 (1)	27 32	2004

大田昌孝、金生由紀子、永井洋子	思春期青年期の自閉症圏障害をもつ個人におけるカタトニアの症状—主として長期経過について—	東京学芸大学 特殊教育研究 施設研究報告	東京学芸 大学特殊 教育研究 施設研究 報告	81 88	2004
Ohta M, and Kano Y	Clinical characteristics of adult patients with tics and/or Tourette's syndrome	Bram & Development	25 Suppl 1	S32 S36	2003
金生由紀子	診断と評価	精神科	2(5)	458 460	2003
Koishi S, Yamazaki K, Yamamoto K, Koishi S, Enseki Y, Nakamura Y, Oya A, Yasueda M, Asakura A, Aoki Y, Atsumi M, Inomata J, Inoko H, Matsumoto H	Notch4 gene polymorphism are not associated with autism in Japanese population	Am J Med Genet	125B	61 62	2004

20030723

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、  
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。