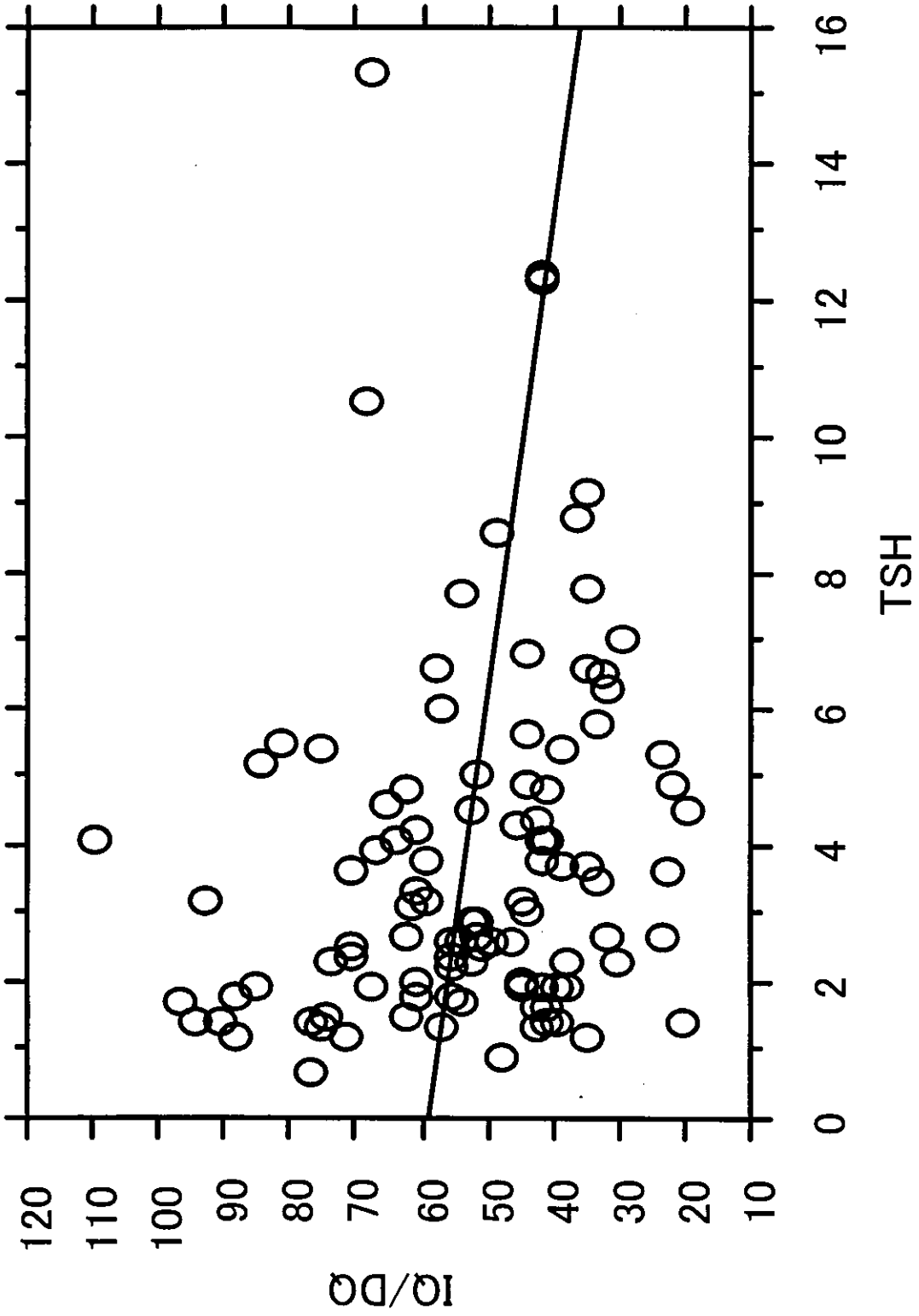


散布図



$IQ/DQ = 58.806 - 1.427 * TSH; R^2 = .04$

Ⅲ. 協力研究報告

2q 染色体領域を中心とした自閉性障害に対する遺伝子解析研究

分担研究者 松本 英夫 東海大学医学部専門診療学系精神科学 助教授

協力研究者 山本 賢司 東海大学医学部専門診療学系精神科学 講師

研究要旨: 自閉性障害は多因子遺伝性疾患のひとつであり、その原因候補遺伝子(群)の同定は、自閉症性障害の原因や病態を明らかにしていく上で重要である。これらの原因候補遺伝子(群)の同定には大家系を用いた連鎖解析、罹患者とその同胞を用いた罹患同胞対法、患者と健常対照者を比較する患者・対照相関解析、患者およびその両親を用いた連鎖不均衡伝達テストなどさまざまな方法がある。近年に行なわれた連鎖解析などの結果では、染色体の2q, 7q, 15q, Xpなどが自閉性障害の原因候補領域として挙げられている。今回、われわれは本研究に対する同意の得られた自閉性障害患者およびその家族(n=104 trios)のDNAサンプルを用い、染色体2q領域に存在するいくつかの遺伝子について連鎖不均衡伝達テストを行った。原因候補遺伝子はデータベース上から2q21-33領域に存在し、神経発達や細胞の構造、細胞の位置情報に関連する蛋白(MAP2; Microtubule associated protein 2, Neuropilin 2, Hox D3; Homeobox D3, Caspase 10など)などを選定した。それらの遺伝子領域から2つから3つのSNP(Single Nucleotide polymorphism)をいずれの選び、解析を行った。結果としていずれの遺伝子領域においても有意な結果は得られず、いずれの遺伝子も自閉性障害との相関は否定された。しかし、2q領域には他にもてんかんや甲状腺機能低下症などに関連する遺伝子やHomeobox遺伝子のFamilyが数多く存在しており、今後もそれらの遺伝子に対する解析を進めていくことが必要と思われた。

A. 研究目的

今日までに行われた自閉症性障害に対する家族研究や双生児研究の結果は、この障害に遺伝的な要因の関与があることや、それが多因子遺伝疾患であるということを明らかにしてきた。しかし、今日までの遺伝子解析研究は、その原因候補遺伝子を同定するまでに至っていない。近年に行なわれた連鎖解析などの結果では、染色体の2q, 7q, 15q, Xpなどが自閉性障害の原因候補領域として挙げられている。それ以外にもいくつかの領域が挙げられているが、人種間での結果の相違などもあり、未だそれらについても結論が得られていないのは事実である。しかし、その中で2q領域は今日までに自閉性障害との連鎖を示唆す

る3つの報告(Fig.1)がなされており、他の領域と比較しても興味深い領域である。そこで、われわれは自閉性障害の原因候補領域といわれている2q21-33領域に存在する遺伝子の中で、自閉性障害に関連がありそうな遺伝子をいくつか選定し、連鎖不均衡伝達テストを行った。これらにより、自閉性障害の原因候補遺伝子を明らかにしていくことが本研究の主要な目的である。

B. 研究方法

DNAサンプルの収集

1. 対象

東海大学病院精神科外来に通院中で、

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition (以下、DSM-IV, American Psychiatric Association), International Classification of Disease(以下、ICD-10, World Health Organization)の2つの診断基準を用い、2名の児童精神科医により、自閉性障害と診断された患者(男性93名、女性12名。平均年齢17.4±10.5歳)およびその両親を対象にした。口頭および書面を用いて本研究に対するインフォームド・コンセントを行ったが、自閉性障害患者本人から同意が得られない場合にはその両親から同意を得た。

2. 血液採取

上述の自閉症性障害患者およびその両親、健常対照者から静脈血20ccを通常の方法で採血した。

3. DNAの抽出とセルライン化

得られた血液10ccから標準的な方法でDNAを抽出し、残りの10ccをEpstein-Barr virusによってリンパ球を形質転換し、セルライン化して保存した。

遺伝子解析

1. 2q領域に存在する遺伝子の選定

National Center of Biotechnology Informationのホームページ上にあるOnline Mendelian Inheritance in Man (OMIM)のOMIM gene map (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/getmap.cgi>)から2q21-33領域に存在する遺伝子を明らかにし、その遺伝子のプロフィールなどから、原因候補遺伝子を選定する。

2. 原因候補遺伝子とその領域におけるSNPの選定

1.で選定した遺伝子の遺伝子領域に存在するSNP (Single Nucleotide polymorphism)を1つの遺伝子につき、2から3つ選定し、Genotypingを行なった。

4. 統計学的解析

それぞれの遺伝的多型についてはtransmitted alleleとNon-transmitted alleleを分類し、McNamer's χ^2 valueを算出し有意差検定を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は平成13年3月28日に文部科学省・厚生労働省・経済産業省から出された「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って設立された東海大学医学部「医の倫理委員会」の承認をすでに受けている。また、東京大学、鳥取大学においてもそれぞれに存在する学内の倫理委員会での承認を受けている。

C. 研究結果

1. 2q領域に存在する遺伝子の選定

Table.1に選定した遺伝子のリストを示した。

2. 原因候補遺伝子とその領域におけるSNPの選定

上記1.より、自閉性障害と関連がありそうな遺伝子として、以下の4つを選定した。

① MAP2 (Microtubule associated protein 2)

MAP2は2q34-35に位置し、神経細胞のDendriteの分化に特異的に関与するといわれている蛋白質である。近年、Rett syndrome様の症状を呈していた自閉性障害患者でMAP2を含む領域の広範なdeletionを認めた(Pescucci, C et al., Clin. Genet. 64: 497-501, 2003)という報告あり。

② Neuropilin2

2q34に位置し、10p12に位置するneuropilin1とともにVascular Endothelial Growth Factor Receptorといわれている蛋白質である。神経細胞のAxon guidanceやneuronal migrationに関係しているといわれている。Neuropilin1, Neuropilin2の両方の遺伝子をKnockoutした

マウスではYork sacの血管が少なくなり、胎生期に死亡するといわれている。これらの遺伝子の変異は子宮内での血流に影響を及ぼす。

③ HOXD3 (Homeobox D3)

2q31-q37 に位置し、細胞の位置情報の担い手であるHomeobox D family (1-13)に属する蛋白質のひとつである。HOXD3はCell adhesion processを調節しているといわれている。HOXD3をヒトの細胞内で発現させると細胞の運動能や浸潤能、および転移能が亢進する。HOX familyの中でHOXA1 (7p15-p14.2)は自閉性障害との相関が報告されている。

④ Caspase 10

2q33-q34に位置し、Apoptosis の signal transduction に関与するICE/CED3 protease family のひとつである。

上記①から④につき、それぞれの遺伝子領域に存在する SNP を dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>)から選定し、以下の様にgenotypingを行ない、連鎖不均衡伝達テストを行った。

MAP2 (dbSNP: 2239672)

	g/g	g/t	t/t
Patients(n=105)	61	37	7
Fathers (n=105)	58	43	4
Mothers (n=105)	66	37	2

Allele Frequences

	g	t
Patients(n=105)	0.76	0.24
Fathers (n=105)	0.76	0.24
Mothers (n=105)	0.80	0.20

Transmission Disequilibrium Test (TDT)

Transmitted	Not Transmitted	
	g	t
g	124	35
t	45	6

McNemar's $\chi^2 = 1.013$, $p = 0.3143$
Odds ratio is 0.778, with a 95% confidence interval extending from 0.485 to 1.237

Neuropilin2 (dbSNP: 849555)

	c/c	c/t	t/t
Patients(n=105)	7	36	62
Fathers (n=105)	5	36	64
Mothers (n=105)	1	46	58

Allele Frequences

	c	t
Patients(n=105)	0.24	0.76
Fathers (n=105)	0.22	0.78
Mothers (n=105)	0.23	0.77

Transmission Disequilibrium Test (TDT)

Transmitted	Not Transmitted	
	c	t
c	23	27
t	37	123

McNemar's $\chi^2 = 1.266$, $p = 0.2606$
Odds ratio is 0.730, with a 95% confidence interval extending from 0.427 to 1.231

同様な形でひとつの遺伝子につき2つかた3つのSNPについて解析を行ったが、明らかな連鎖不均衡は認められなかった。

D. 考察

自閉性障害の原因候補遺伝子を同定していくために、現在も世界中で大規模な連鎖解析や相関解析が行われている。近年までに2q, 7q, 15q, 16p, Xpなどが原因候補領

域として報告されており、中でも2q領域は自閉性障害との連鎖の弱いものを含めて、3つの報告がなされている(IMGSAC, *Am J Hum Genet*, 69, 570-581, 2001; Buxbaum JD et al., 68, 1514-1520, 2001; Philippe et al., *Hum Mol Genet* 8, 805-812, 1999)。それらの結果では、現時点での2q領域における自閉性障害感受性領域は概ね2q21-33に落ち着いている(Fig.1)。

この2q21-33領域には神経細胞の発達や分化に必要な転写因子(TBR-1; T-box brain 1, DLX1,2; Distal-less 1, 2など)や、細胞の位置情報の担い手であるHOX familyの遺伝子(HOXD1-13)、神経細胞内のsignal transductionに関係する遺伝子(cAMP-GEFII; cAMP guanine nucleotide exchange factor II, CHN1; Chmerin1など)が含まれており、発達障害としての自閉性障害の病因や病態を考える上で原因となりそうな遺伝子が数多く存在している。Bacchelli E et al.ら(*Mol Psychiatry*, 8, 916-924, 2003)はこれらの遺伝子のうち、TBR-1, GAD1 (Glutamic acid decarboxylase 1), DLX1,2, cAMP-GEFII, CHN1, ATF2 (Activating transcription HOXD1, NEUROD1 (Neurogenic differentiation 1))について自閉性障害との相関解析を行っている。明らかな相関を示唆する結果は得られなかったが、cAMP-GEFIIではアミノ酸置換を伴ういくつかの多型が自閉性障害患者のみに分離していたことを報告している。しかし、現在までの知見では自閉性障害の病態や病因と深く関わる遺伝子(群)は未だに明らかとなっていないのが実情と思われる。

今回、われわれは2q領域に存在する自閉性障害の原因候補遺伝子をリストアップ(Table.1)し、その中から神経細胞のDendriteの分化に特異的に関与するといわれているMAP2、神経細胞のAxon guidanceやneuronal migration、血管新生に関係しているといわれているneuropilin2、HOXD familyであるHOXD3、Apoptosisのsignal transductionに関与しているといわれているCaspase10を自閉性

障害の原因候補遺伝子として連鎖不均衡伝達テストによる解析を行った。結果として、相関を示唆する所見は得られなかった。しかし、この2q21-33領域には他にも数多くの興味深い遺伝子が存在しており、今後の解析が期待される。興味深い遺伝子としては、自閉性障害患者にてんかん合併率が高いことなどから、てんかんやてんかん発作に関連するといわれている遺伝子(CACNB4; Calcium channel, voltage-dependent, beta 4 subunit, SCN2A1; Sodium channel, voltage-gated, type II, alpha-1 polypeptide, SCN1A; Sodium channel, voltage-gated, type I, alpha polypeptide, 3-Feb; Convulsions, familial febrile, 3など)や、Hypothyroidismとの相関がいわれている遺伝子(PAX8; Paired box homeotic gene-8, CTLA4; Cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase-4など)、HOXD gene family、細胞内情報伝達に関係するといわれているCREB1(cAMP-response element-binding protein-1)などが今後の原因候補遺伝子となり得るものと思われ、今後はそれらについての解析を進めていく予定である。

E. 結論

2q21-33領域に位置している4つの遺伝子について、自閉性障害との相関を連鎖不均衡伝達テストを用いて解析を行なった。結果としては、相関を支持する結果が得られなかったが、この領域には他にも原因候補遺伝子となりうる数多くの遺伝子があり、今後も解析が必要であるものと思われた。

一方、これらの研究と並行して自閉性障害の遺伝子解析研究をさらに発展させるためには、人種間の相違についての検討を進めていく必要があるものと思われる。多くの多因子遺伝性疾患がそうであるように、自閉性障害にも人種により関与している遺伝子やその関与の度合いが異なる可能性がある。ある一定のサンプリングの基準により集められる人種を超えた自閉性障害の家系解析が可能であれば、その点を

明らかにしていくために大きく貢献するものと思われる。従って、今後は国際共同研究のような形での自閉性障害に対する遺伝子解析研究が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Koishi S, Yamamoto K., Matsumoto H., et al: Serotonin transporter gene promoter polymorphism and autism: a family-based genetic association study in Japanese population. Brain & Development (submitted)

2) Yamamoto K., Kishi S., Koishi S., et al: Dopamine Beta Hydroxylase gene polymorphisms and autism. Am J Med Genet

2. 学会発表

1)Yamamoto K, Sato-Koishi S, Koishi S, Natsume N, Yamazaki K, Nanba E, Sasaki T, Kato N, Matsumoto H: Dopamine -related gene polymorphisms and Autism., the 16th World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Berlin, Germany, 2004.8

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

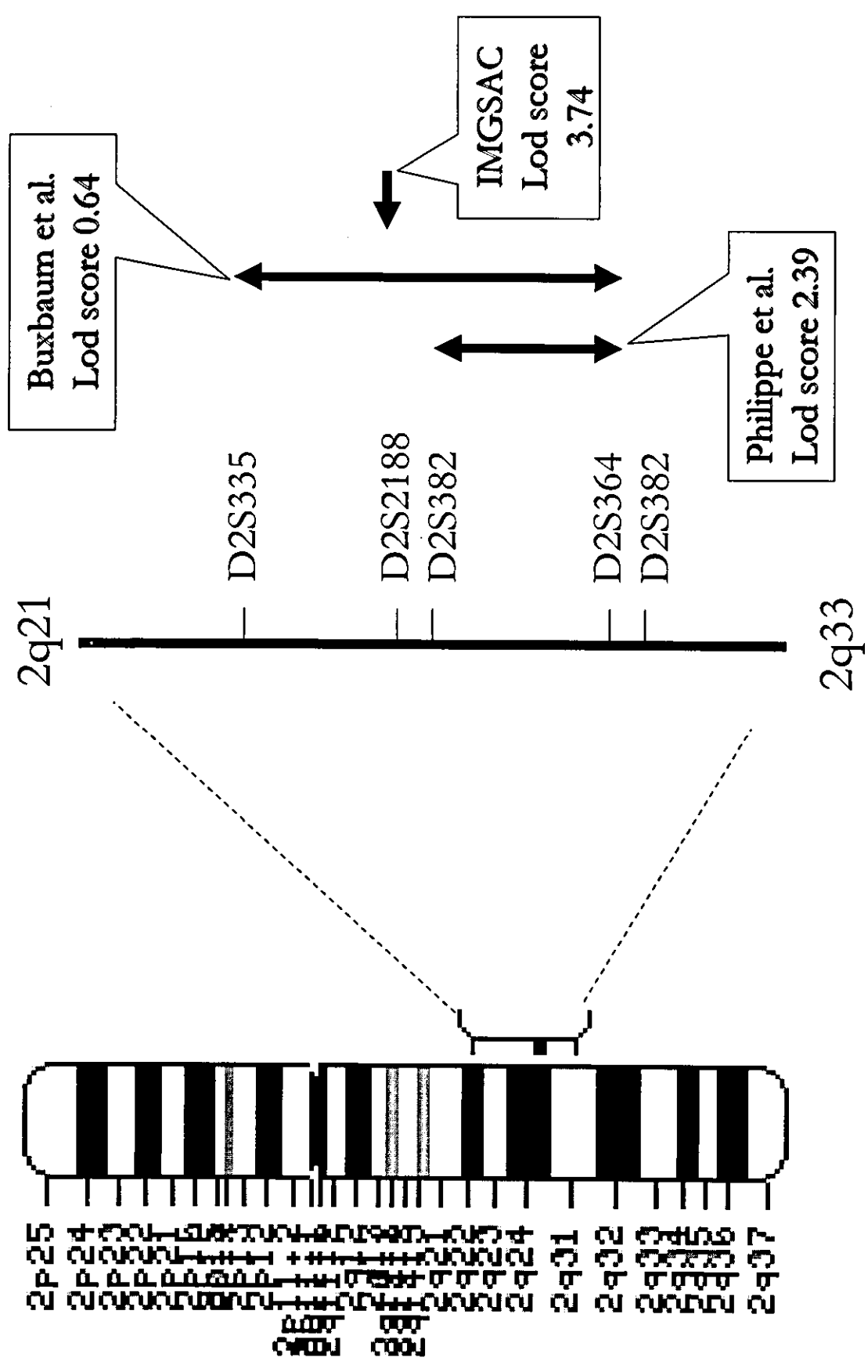
特になし。

Table1: Candidate gene for Autism on 2q21-33

Location	Symbol	Title	MIM #	Disorder
<u>2q12-q14</u>	PAX8	Paired box homeotic gene-8	<u>167415</u>	<u>Hypothyroidism, congenital, due to thyroid dysgenesis or hypoplasia, 218700 (3)</u>
<u>2q22</u>	ZFHX1B, SMADIP1, SIP1	SMAD-interacting protein 1 (zinc finger homeobox 1B)	<u>605802</u>	<u>Mowat-Wilson syndrome, 235730 (3)</u>
<u>2q22-q23</u>	CACNB4	Calcium channel, voltage-dependent, beta 4 subunit	<u>601949</u>	<u>Epilepsy, juvenile myoclonic, 606904 (3); Epilepsy, generalized idiopathic, 600669 (3); Ataxia, episodic (3)</u>
<u>2q22-q23</u>	NR4A2, NURR1, NOT, TINUR	Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2	<u>601828</u>	<u>[Parkinson disease], 168600 (3)</u>
<u>2q23-q24</u>	3-Feb	Convulsions, familial febrile, 3	<u>604403</u>	<u>Convulsions, familial febrile, 3 (2)</u>
<u>2q23-q24</u>	SCN2A1, SCN2A	Sodium channel, voltage-gated, type II, alpha-1 polypeptide	<u>182390</u>	<u>Seizures, afebrile, 604233 (3); Seizures, benign familial neonatal-infantile, 607745 (3)</u>
<u>2q24</u>	BFIC3	Benign familial infantile convulsions-3	<u>606052</u>	<u>Convulsions, benign familial infantile, 3 (2)</u>
<u>2q24</u>	SCN1A, GEFSP2	Sodium channel, voltage-gated, type I, alpha polypeptide	<u>182389</u>	<u>Epilepsy, generalized, with febrile seizures plus, type 2, 604233(3); Myoclonic epilepsy, severe, of infancy, 607208 (3)</u>
<u>2q31</u>	DURS2	Duane retraction syndrome 2	<u>604356</u>	<u>Duane retraction syndrome 2 (2)</u>
<u>2q31</u>	SP3	Sp3 transcription factor	<u>601804</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD3, HOX4A	Homeo box-D3	<u>142980</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD4, HOX4B	Homeo box-D4	<u>142981</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD9, HOX4C	Homeo box-D9	<u>142982</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD10, HOX4D	Homeo box-D10	<u>142984</u>	<u>Vertical talus, congenital, 192950 (3); Charcot-Marie-Tooth disease, foot deformity of (3)</u>
<u>2q31-q32</u>	HOXD8, HOX4E	Homeo box-D8	<u>142985</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD11, HOX4F	Homeo box-D11	<u>142986</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD1, HOX4G	Homeo box-D1	<u>142987</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD12, HOX4H	Homeo box-D12	<u>142988</u>	
<u>2q31-q32</u>	HOXD13, HOX4I, SPD	Homeo box-D13	<u>142989</u>	<u>Synpolydactyly, type II, 186000 (3); Brachydactyly, type E, 113300(3); Brachydactyly, type D, 113200 (3); Synpolydactyly with foot anomalies, 186000 (3)</u>
<u>2q31.2-q3</u>	HAT1	Histone acetyltransferase-1	<u>603053</u>	
<u>2q32</u>	ATF2, CREB2	Activating transcription factor 2	<u>123811</u>	
<u>2q32</u>	DLX1	Distal-less homeo box-1	<u>600029</u>	
<u>2q32</u>	DLX2, TES1	Distal-less homeo box-2	<u>126255</u>	
<u>2q32</u>	NEUROD 1, NIDDM	Neurogenic differentiation 1	<u>601724</u>	<u>[Diabetes mellitus, noninsulin-dependent], 125853 (3)</u>

<u>2q32</u>	NRXN1	Neurexin 1	<u>600565</u>	
<u>2q32.3-q3</u>	CREB1	cAMP-response element-binding protein-1	<u>123810</u>	
<u>2q33</u>	CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase-4	<u>123890</u>	{Graves disease, susceptibility to}, 275000 (3); {Hypothyroidism, autoimmune}, 140300 (3)
<u>2q33-q34</u>	CASP8, MCH5	Caspase 8, apoptosis-related cysteine protease	<u>601763</u>	Caspase 8 deficiency, 607271 (3)
<u>2q33-q34</u>	CASP10, MCH4, ALPS2	Caspase 10, apoptosis-related cysteine protease	<u>601762</u>	Autoimmune lymphoproliferative syndrome, type II, 603909 (3); Non-Hodgkin lymphoma, somatic, 605027 (3); Gastric cancer, somatic, 137215 (3)
<u>2q34</u>	NRP2, VEGF126 5R2,	Neuropilin 2	<u>602070</u>	
<u>2q34-q35</u>	MAP2	Microtubule-associated protein-2	<u>157130</u>	
<u>2q35</u>	PAX3, WS1, HUP2, CDHS	Paired box homeotic gene-3	<u>606597</u>	Waardenburg syndrome, type I, 193500 (3); Waardenburg syndrome, type III, 148820 (3); Rhabdomyosarcoma, alveolar, 268220 (3); Craniofacial-deafness-hand syndrome, 122880 (3)
<u>2q35</u>	WNT6	Wingless-type MMTV integration site family, member 6	<u>604663</u>	
<u>2q36</u>	SLC2C, AE3	Anion exchanger 3, neuronal	<u>106195</u>	
<u>2q36-q37</u>	PARK11	Parkinson disease 11	<u>607688</u>	Parkinson disease 11 (2)
<u>2q37</u>	ATSV	Axonal transport of synaptic vesicles	<u>601255</u>	
<u>2q37</u>	DNER	Delta-and notch-like egf-related receptor	<u>607299</u>	
<u>2q37</u>	NGEF	Neuronal guanine nucleotide exchange factor	<u>605991</u>	
<u>2q37.2</u>	HDAC4, HDACA	Histone deacetylase 4	<u>605314</u>	
<u>2q37.3</u>	PDCD1, SLEB2	Programmed cell death 1	<u>600244</u>	{Systemic lupus erythematosus, susceptibility to, 2}, 605218, 152700(3)

Figure 1: Candidate locus for autism on Chromosome 2



非侵襲脳計測を用いた広汎性発達障害の脳病態研究

協力研究者 笠井 清登 東京大学大学院医学系研究科精神医学分野 講師

A 研究目的

非侵襲マルチモダリティ脳計測(MRI、近赤外線スペクトロスコピー[NIRS]、事象関連電位[ERP]、脳磁図[MEG])を用いて、広汎性発達障害の脳病態を明らかにすることを目的とする。

B 研究方法

MRI 研究では、広汎性発達障害者および健常対照者を対象に、1.5T の MRI 三次元撮像を行い、自動的解析法である voxel-based morphometry (VBM)を用いて、広汎性発達障害者の脳体積異常を見出す。

NIRS 研究では、前頭葉課題である語流暢性課題を施行中の酸素化ヘモグロビン変化量を広汎性発達障害者および健常対照者を対象に計測する。

ERP 研究では、自閉症の周辺刺激へのサッカード反応に関連した空間性注意反応を計測する。

MEG 研究では、聴覚性自動的刺激弁別にかかわる側頭部の反応(magnetic mismatch field; MMF)を計測する。

(倫理面の配慮)

これらの研究はいずれも、東京大学医学部倫理委員会で認められたものであり、研究の主旨を十分説明したのち、当事者および家族に文書にて同意を得ている。

C 研究結果

MRI 研究では、広汎性発達障害者 9 名と健常者 81 名の比較により、前頭前野、紡錘状回、扁桃体、上側頭回で広汎性発達障害者の方が有意に灰白質体積が小さかった。一卵性双生児一

致例 1 組の共通点・相違点を検討すると、前頭前野、紡錘状回、上側頭回の体積減少は共通であったが、扁桃体の体積減少は抑うつ症状を伴った片方にのみ存在した。

NIRS 研究では、語流暢性課題施行時に、広汎性発達障害者 10 名において、健常者 10 名に比べて著明な酸素化ヘモグロビン変化量の減少を認めた。

ERP 研究では、広汎性発達障害者 16 名において、健常者 14 名に比して有意な空間性注意に関連する頭頂部の異常な電位活動がみられた。これは、知能をマッチさせた知的障害者 17 名においては認めず、広汎性発達障害に特異的な所見と考えられた。

MEG 研究では、広汎性発達障害者 9 名において、健常者 19 名に比して有意な MMF の減衰を認めた。この減衰は、音刺激として音素刺激(日本語母音)を用いたときの方が、純音刺激を用いたときに比べて顕著であった。

D 考察

MRI 研究の結果から、広汎性発達障害者においては、社会性やコミュニケーションにかかわる脳部位のネットワーク障害が存在することが明らかとなった。これらの異常はおおむね遺伝的脆弱性に関連しているが、扁桃体の異常に関しては、非遺伝的な因子に規定される可能性があることもわかった。

NIRS 研究、ERP 研究、MEG 研究からは、それぞれ前頭葉、頭頂葉、側頭葉に関して、要素的な認知機能の段階から生理学的異常が存在することが明らかとなった。こうした異常は、いわゆる「こころの理論」機能のような高次な認知機能障害の背景をなしていると考えられる。

E 結論

非侵襲脳計測の各モダリティの特徴を相補的に生かし、広汎性発達障害の社会性・コミュニケーション異常にかかわる脳基盤や、その背景をなす要素的な生理学的機能異常を見出した。

F 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

1. 論文発表

1. Kasai K, Hashimoto O, Kawakubo Y, Yumoto M, Kamio S, Itoh K, Koshida I, Iwanami A, Nakagome K, Fukuda M, Yamasue H, Yamada H, Abe O, Aoki S, Kato N: Delayed automatic detection of change in speech sounds in adults with autism: a magnetoencephalographic study. *Clinical Neurophysiology*, in press.
2. Kudo N, Kasai K, Itoh K, Koshida I, Yumoto M, Kato M, Kamio S, Araki T, Nakagome K, Fukuda M, Yamasue H, Yamada H, Abe O, Kato N, Iwanami A: Comparison between mismatch negativity amplitude and magnetic mismatch field strength in normal adults. *Biological Psychology*, in press.
3. Ohtani T, Matsuo K, Kasai K, Kato T, Kato N: Hemodynamic response to emotional memory recall with eye movement. *Neuroscience Letters*, in press.
4. Abe O, Yamada H, Masutani Y, Aoki S, Kunimatsu A, Yamasue H, Fukuda R, Kasai K, Hayashi N, Masumoto T, Mori H, Soma T, Ohtomo K: PROPELLER-based diffusion tensor imaging: comparison with EPI-based DTI. *Journal of Computer Assisted Tomography*, in press.
5. Araki T, Kasai K, Nakagome K, Fukuda M, Itoh K, Koshida I, Kato N, Iwanami A: Brain electric activity for active inhibition of auditory irrelevant information. *Neuroscience Letters* 374: 11-16, 2005.
6. Kawakubo Y, Maekawa H, Itoh K, Hashimoto O, Iwanami A: Spatial attention in individuals with pervasive developmental disorders using the gap overlap task. *Psychiatry Res* 125: 269-275, 2004.
7. Kudo N, Nakagome K, Kasai K, Araki T, Fukuda M, Kato N, Iwanami A: Effects of corollary discharge on event-related potentials during selective attention task in healthy men and women. *Neuroscience Research* 48: 59-64, 2004.
8. Abe O, Masutani Y, Aoki S, Yamasue H, Yamada H, Kasai K, Mori H, Hayashi N, Masumoto T, Ohtomo K: Topography of the human corpus callosum using diffusion tensor tractography. *Journal of Computer Assisted Tomography* 28: 533-539, 2004.
9. Kasai K, Nakagome K, Iwanami A, Fukuda M, Itoh K, Koshida I, Kato N: No effect of gender on tonal and phonetic mismatch negativity in normal adults assessed by a high-resolution EEG recording. *Cognitive Brain Research* 13: 305-312, 2002.
10. Kasai K, Nakagome K, Hiramatsu K-I, Fukuda M, Honda M, Iwanami A: Psychophysiological index during auditory selective attention correlates with visual continuous performance test sensitivity in normal adults. *International Journal of Psychophysiology* 45: 212-225, 2002.
11. 笠井清登: 健常成人における純音・音素刺激によって誘発される mismatch negativity の性差の検討. *臨床脳波* 46: 557-562, 2004.

12. 山末英典、笠井清登:精神疾患の脳画像研究の現況と展望. 脳と精神の医学 15: 15-23. 2004.
13. 笠井清登: 臨床医学の展望、精神医学 1. 脳画像研究の進歩. 日本医事新報 4115: 45-46, 2003.
14. 川久保友紀、笠井清登、岡崎慎治、岩波明、前川久男: 高解像度脳波計を用いた純音性・音韻性 MMN の再現性. 臨床神経生理学 30: 434-440, 2002.
- Go/No-Go 課題における反応教示の事象関連電位への影響. 第7回日本ヒト脳機能マッピング学会、東京、2005年3月19日.
6. 笠井清登:精神疾患における事象関連電位とMRIの相関解析の意義. 第34回日本臨床神経生理学学会、シンポジウム、東京、2004年11月19日.
7. 川久保友紀、前川久男、渡辺慶一郎、桑原斉、山末英典、岩波明、笠井清登、加藤進昌:事象関連電位からみた自閉症者の空間的注意とサッカード実行. 第34回日本臨床神経生理学学会、東京、2004年11月18日.
8. 越田一郎、伊藤憲治、植月美希、岩波明、笠井清登、湯本真人、中込和幸、丹羽真一:高次認知活動解析を目的とした3次元脳機能情報提示システム. 第34回日本臨床神経生理学学会、東京、2004年11月18日.
9. 加藤正人、神尾聡、工藤紀子、川久保友紀、山末英典、清野絵、管心、山田晴耕、阿部修、湯本真人、伊藤憲治、加藤進昌、笠井清登:健常成人における純音・音素刺激によって誘発されたMMFと気質との関連. 第34回日本臨床神経生理学学会、東京、2004年11月18日.
10. 笠井清登:ERPとMRIの相関解析による神経精神疾患の病態研究. 第9回日本神経精神医学会、シンポジウム、神戸、2004年11月11日.
11. 清野絵、笠井清登、山末英典、山崎修道、工藤紀子、福田正人、加藤進昌:精神作業課題遂行とパーソナリティとの関連:内田クレベリン検査とTCIを用いて. 第26回日本生物学的精神医学会・第34回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、2004年7月23日.
12. Mark A Rogers、笠井清登、沖本啓治、桑原斉、清野絵、松尾幸治、福田正人、加藤進
- 学会発表
1. Kato N, Kasai K: Structural and functional neuroimaging in autism and Asperger's disorder. 16th World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP), Berlin, Germany, August 22, 2004 (Symposium).
2. 滝沢龍、笠井清登、工藤紀子、川久保友紀、清野絵、山末英典、福田正人、加藤進昌:多チャンネルNIRSを用いた心的ストレス課題施行時の脳血流量変化の特徴. 第7回日本ヒト脳機能マッピング学会、東京、2005年3月19日.
3. 川久保友紀、桑原斉、笠井清登、石島路子、渡辺慶一郎、西田寿美、加藤進昌:広汎性発達障害における語流暢性課題遂行中の脳血流量変化—健常同胞との比較. 第7回日本ヒト脳機能マッピング学会、東京、2005年3月19日.
4. 桑原斉、川久保友紀、石島路子、渡辺慶一郎、沖本啓治、ロジャース・マーク、染谷利一、蓑和巖、関根洋子、笠井清登、加藤進昌:広汎性発達障害の前頭前野機能—NIRSを用いた検討. 第7回日本ヒト脳機能マッピング学会、東京、2005年3月19日.
5. 荒木剛、切原賢治、福田正人、笠井清登:

- 昌: Prefrontal activity during random number generation using NIRS. 第 26 回日本生物学的精神医学会・第 34 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、2004 年 7 月 23 日。
13. 沖本啓治、笠井清登、桑原斉、松尾幸治、清野絵、福田正人、加藤進昌: 光トポグラフィによる言語流暢性課題施行時の脳血流量変化の特徴-LFTとCFTの比較. 第 26 回日本生物学的精神医学会・第 34 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、2004 年 7 月 23 日。
14. 笠井清登、山末英典、荒木剛、工藤紀子、田中秀明、岩波明: 精神疾患における前頭葉と事象関連電位. 第 6 回日本ヒト脳機能マッピング学会、シンポジウム、東京、2004 年 3 月 21 日。
15. 越田一郎、伊藤憲治、植月美希、笠井清登、湯本真人、岩波明、丹羽真一: 事象関連発振の多帯域相関解析による言語認知活動の検討. 第 33 回日本臨床神経生理学学会、旭川、2003 年 10 月 2 日。
16. 工藤紀子、笠井清登、伊藤憲治、神尾聡、加藤正人、湯本真人、加藤進昌: 純音性・音韻性 magnetic mismatch field を得るための標準的課題の作成の試み. 第 33 回日本臨床神経生理学学会、旭川、2003 年 10 月 2 日。
17. 加藤正人、山末英典、神尾聡、山田晴耕、阿部修、工藤紀子、湯本真人、伊藤憲治、越田一郎、岩波明、加藤進昌、笠井清登: 健常成人男性における聴覚 N100m に対する binaural interaction の影響と脳梁断面積の関係. 第 33 回日本臨床神経生理学学会、旭川、2003 年 10 月 2 日。
18. 沖本啓治、笠井清登、松尾幸治、上原徹、伊藤誠、須藤友博、亀山正樹、山岸裕、福田正人、桑原斉、加藤進昌: 近赤外線スペクトロスコープを用いた語流暢性課題における前頭葉ヘモグロビン変化. 第 33 回日本臨床神経生理学学会、旭川、2003 年 10 月 1 日。
19. 笠井清登、工藤紀子、沖本啓治、松尾幸治、加藤進昌: 健常成人における心的ストレス課題施行時の前頭部ヘモグロビン変化と特性不安の関連—近赤外線スペクトロスコープを用いた検討—. 第 33 回日本臨床神経生理学学会、旭川、2003 年 10 月 1 日。
20. 笠井清登、松尾幸治、森健之、村上忠、沖本啓治、工藤紀子、岩波明、加藤進昌: 健常成人における心的ストレス課題施行時の前頭葉活動の特徴—近赤外線スペクトロスコープを用いた研究—. 第 25 回日本生物学的精神医学会、金沢、2003 年 4 月 17 日。
21. 加藤正人、神尾聡、笠井清登、工藤紀子、山末英典、岩波明、加藤進昌、湯本真人、山田晴耕、阿部修、伊藤憲治、越田一郎、中込和幸、福田正人: 聴覚性 N1m に対する binaural interaction の効果: 全頭型 204 チャンネル脳磁図を用いた検討. 第 24 回事象関連電位研究会、東京、2003 年 2 月 1 日。
22. 中込和幸、笠井清登、伊藤憲治: 言語音を用いた MMN の検討. 第 32 回日本臨床神経生理学学会(シンポジウム)、福島、2002 年 11 月 14 日。
23. 川久保友紀、前川久男、伊藤憲治、越田一郎、岩波明、笠井清登、橋本大彦、加藤進昌: Gap 課題を用いた広汎性発達障害患者の空間的注意. 第 32 回日本臨床神経生理学学会、福島、2002 年 11 月 13 日。
24. 工藤紀子、岩波明、荒木剛、笠井清登、中込和幸、福田正人、加藤進昌: 聴覚性事象関連電位成分 N1, MMN, Nd, P3 に対する corollary discharge の効果. 第 32 回日本臨床神経生理学学会、福島、2002 年 11 月 14 日。
25. 笠井清登、岩波明、伊藤憲治、越田一郎、中込和幸、福田正人、加藤進昌: 健常成人

における純音性・音韻性 MMN の性差の検討. 第 32 回日本臨床神経生理学会、福島、2002 年 11 月 15 日.

26. 神尾聡、加藤正人、笠井清登、工藤紀子、岩波明、加藤進昌、湯本正人、山田晴耕、阿部修、伊藤憲治、越田一郎、中込和幸、福田正人、山末英典. 聴覚性 N1m に対する

binaural interaction の効果: 全頭型 204 チャンネル脳磁図を用いた検討. 第 32 回日本臨床神経生理学会、福島、2002 年 11 月 15 日.

H 知的財産権の出願・登録状況
なし。

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

分担研究者

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	頁	出版年
佐々木 司					
Marui T, Koishi S, Kawakubo Y, Funatogawa I, Yamamoto K, Nanba E, Watanabe K, Kato C, Tochigi M, Kasai K, Kato N, Sasaki T	TSC1/TSC2 genes and autism in Japanese.	Neurosci Lett			投稿中
Marui T, Koishi S, Funatogawa I, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Nanba E, Kato C, Ishijima M, Watanabe K, Kasai K, Kato N, Sasaki T	No association of FOXP2 and PTPRZ1 on 7q31 with autism from the Japanese population.	Neurosci Res			印刷中
湊崇暢、佐々木司	発達障害の分子基盤.	分子精神医学	4 巻	280-285	2004
難波 栄二					
Maegawa S, Itaba N, Otsuka S, Kamitani H, Watanabe T, Tahimic CG, Nanba E, Oshimura M.	Coordinate downregulation of a novel imprinted transcript ITUPI with PEG3 in glioma cell lines.	DNA Res	11	37-49,	2004
Hirota T, Jeiri I, Takane H, Maegawa S, Hosokawa M, Kobayashi K, Chiba K, Nanba E, Oshimura M, Sato T, Higuchi S, Otsubo K.	Allelic expression imbalance of the human CYP3A4 gene and individual phenotypic status.	Mol Genet	13	2959-2969	2004
Feng JH, Yamamoto T, Nanba E, Ninomiya H, Oka A, Ohno K.	Novel TSC2 mutations and decreased expression of tuberlin in cultured tumor cells with an insertion mutation.	Hum Mutat	23 (4)	397	2004
Marui T, Hashimoto O, Nanba E, Kato C, Tochigi M, Umekage T, Kato N, Sasaki T.	Gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) locus in Japanese subjects with autism.	Brain Dev	26	5-7	2004
Ueta E, Maekawa M, Morimoto I, Nanba E, Naruse I.	Sonic hedgehog expression in Gli3 depressed mouse embryo, Pdn/Pdn.	Congenit Anom Kyoto	44	27-32	2004

佐々木 司・難波 栄二						
Marui T, Hashimoto O, Nanba E, Kato C, Tochigi M, Umekage T, Kohda K, Kato N, Sasaki T.	An association between the neurofibromatosis-1 (NF1) locus and autism in the Japanese population.	Am J Med Genet	131B	43-47	2004	
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 Dev	26 卷	p5-7	2004	
金生 由紀子						
Kano Y, Ohta M, Nagaki Y, Pauls DL, Leckman JF	Obsessive-compulsive symptoms in parents of Tourette syndrome probands and autism spectrum disorder probands.	Psychiatry Clin Neurosci.	Aug;58(4)	348-52	2004	
金生由紀子	トゥレット症候群と自閉症	こころの臨床ア・ラ・カルト	12 (2)	295-299	2004	
定松 美幸						
Sadamatsu M, Kato N	Behavioral changes induced by hypothyroidism: A new animal model for autism				投稿中	
定松美幸、尾関祐二	胎児期に発現する遺伝子と精神疾患	臨床精神医学	33 (11)	1439-1445	2004	
定松美幸、今井秀樹	環境汚染の影響	精神科	5(4)	303-307	2004	
原 仁						
原 仁	知的障害児の早期療育の今日的課題	発達障害医学の進歩(診断と治療社)	第17集			
原 仁	高機能広汎性発達障害-LD/ADHD との関連-	乳幼児医学・心理学研究	12	37-42	2003	

協力研究者

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	頁	出版年
笠井 清登					
Kasai K, Hashimoto O, Kawakubo Y, Yumoto M, Kamio S, Itoh K, Koshida I, Iwanami A, Nakagome K, Fukuda M, Yamasue H, Yamada H, Abe O, Aoki S, Kato N	Delayed automatic detection of change in speech sounds in adults with autism: a magnetoencephalographic study	Clinical Neurophysiology			in press
Kudo N, Kasai K, Itoh K, Koshida I, Yumoto M, Kato M, Kamio S, Araki T, Nakagome K, Fukuda M, Yamasue H, Yamada H, Abe O, Kato N, Iwanami A	Comparison between mismatch negativity amplitude and magnetic mismatch field strength in normal adults	Biological Psychology			in press
Ohtani T, Matsuo K, Kasai K, Kato T, Kato N	Hemodynamic response to emotional memory recall with eye movement.	Neuroscience Letters			in press
Abe O, Yamada H, Masutani Y, Aoki S, Kunimatsu A, Yamasue H, Fukuda R, Kasai K, Hayashi N, Masumoto T, Mori H, Soma T, Ohtomo K	PROPELLER-based diffusion tensor imaging: comparison with EPI-based DTI.	Journal of Computer Assisted Tomography			in press.
Araki T, Kasai K, Nakagome K, Fukuda M, Itoh K, Koshida I, Kato N, Iwanami A	Brain electric activity for active inhibition of auditory irrelevant information	Neuroscience Letters	374	11-16	2005
Kawakubo Y, Maekawa H, Itoh K, Hashimoto O, Iwanami A	Spatial attention in individuals with pervasive developmental disorders using the gap overlap task.	Psychiatry Res	125	269-275	2004
Kudo N, Nakagome K, Kasai K, Araki T, Fukuda M, Kato N, Iwanami A	Effects of corollary discharge on event-related potentials during selective attention task in healthy men and women.	Neuroscience Research	48	59-64	2004

Abe O, Masutani Y, Aoki S, Yamasue H, Yamada H, Kasai K, Mori H, Hayashi N, Masumoto T, Ohtomo K	Topography of the human corpus callosum using diffusion tensor tractography.	Journal of Computer Assisted Tomography	28	533-539	2004
笠井清登	健康成人における純音・音素刺激によって誘発される mismatch negativity の性差の検討.	臨床脳波	46	557-562	2004
山末英典、笠井清登	精神疾患の脳画像研究の現況と展望.	脳と精神の医学	15	15-23	2004
笠井清登	臨床医学の展望、精神医学 1. 脳画像研究の進歩.	日本医事新報	4115	45-46	2003