

表3 DSM-IVによる反抗挑戦性障害(oppositional defiant disorder)の診断基準

- A. 少なくとも6ヵ月持続する拒絶的、反抗的、挑戦的な行動様式で、以下のうち、4つ(またはそれ以上)が存在する:
- (1) しばしばかんしゃくを起こす
  - (2) しばしば大人と口論する
  - (3) しばしば大人の要求、または規則に従うことを積極的に反抗または拒否する
  - (4) しばしば故意に他人をいらだたせる
  - (5) しばしば自分の失敗、無作法な振舞を他人のせいにする
  - (6) しばしば神経過敏または他人からいらいらさせられやすい
  - (7) しばしば怒り、腹をたてる
  - (8) しばしば意地悪で執念深い
- 注: その問題行動が、その対象年齢および発達水準の人に普通認められるよりも頻繁に起こる場合にのみ、基準が満たされたとみなすこと
- B. その行動上の障害は、社会的、学業的、または職業的機能に臨床的に著しい障害を引き起こしている
- C. & D. 除外診断

HDに対する中枢刺激薬の使用に熱心なものもともとといえよう。

しかし、その傾向が行き過ぎると医療関係者、さらには教育関係者までもが薬物療法に頼り過ぎてしまう。児童が落ち着かないと中枢刺激薬の服用を学校側から迫られるとか、幼児が不安定だとSSRIの服用を保育園側から勧められるという問題がマスコミで大きく取り上げられるのを、筆者はアメリカでしばしば目にした。州によって状況はやや異なるのであろうが、全米の小児に対する向精神薬の使用調査のデータを解析したところ最近10年間で神経遮断薬やベンゾジアゼピン系の使用量は変わらないのに、中枢刺激薬と抗うつ薬の使用量は3,4倍になっていたとの報告もある。

このような問題の他に、そもそも精神科を受診するAD/HDは中枢刺激薬だけでは改善が期待できない例が多いことがある。自己評価が低下して不安や抑うつが目立ったり、周囲に受け入れられないことに反発して攻撃的になったりしている方がむしろ普通かもしれない。家族、教師、他児などとの関係が悪循環に陥っていることも稀ではない。認知行動療法も含めた精神療法、家庭や学校の環境調整など薬物療法以外の働きかけが必要である。また、薬物療法についても、状態に合わせて、抗うつ薬、抗不安薬、気分安定薬、神経遮断薬なども使用することが多い。

AD/HDの大ブームを下支えしているものには、青少年の反社会的行動に対する関心の高まりもあるのではなかろうか。「酒鬼薔薇少年」事件や「きれる17歳」問題にみられるように、発達のごくしゃくのある子どもが反社会的行動を起こして行為障害と診断されたとマスコミが報じることが最近では稀ならずある。AD/HDに適切な対処・治療をすればこのような問題に発展しないのではないかという漠然とした期待が存在しているようにも思われる。

このような世論の動向に対して、“DBD(disruptive behavior disorder:破壊的行動障害)マーチ”の提案が専門家側からの呼び水になっているといえよう。すなわち、AD/HDから反抗挑戦性障害を経て、さらに行為障害に発展して、遂には反社会性人格障害に至るという一連の経過があるとの指摘である。反抗挑戦性障害は、文字通りに、拒絶的、反抗的、挑戦的な行動が一定期間持続して日常生活に支障をきたすことで定義される(表3)。行為障害は、他者の基本的人権または主要な社会的規範や規則を繰り返し侵害して日常生活に支障をきたすことで定義される(表4)。

反抗挑戦性障害の診断基準に上げられた行動は年齢の低い子どもであれば誰もがいくらか示すものであり、当然ながら、年齢や発達水準から期待されるよりも明らかに目立つ場合にのみ基準を満たすと判断される。このように一般の

表4 DSM-IVによる行為障害 (conduct disorder) の診断基準

<p>A. 他者の基本的人権または年齢相応の主要な社会的規範または規則を侵害することが反復し持続する行動様式で、以下の基準の3つ(またはそれ以上)が過去12ヵ月間の間に存在し、基準の少なくとも1つは過去6ヵ月の間に存在したことによって明らかになる</p> <p>人や動物に対する攻撃性</p> <p>(1) しばしば他人をいじめ、脅迫し、威嚇する</p> <p>(2) しばしば取っ組み合いの喧嘩をはじめる</p> <p>(3) 他人に重大な身体的危害を与えるような武器を使用したことがある (例えばバット、煉瓦、割れた瓶、小刀、銃)</p> <p>(4) 人に対して身体的に残酷であったことがある</p> <p>(5) 動物に対して身体的に残酷であったことがある</p> <p>(6) 被害者に面と向って行う盗みをしたことがある(例えば、背後から襲う強盗、ひったくり、強奪、武器をつかっただけの強盗)</p> <p>(7) 性行為を強いたことがある</p> <p>所有物の破壊</p> <p>(8) 重大な損害を与えるために故意に放火したことがある</p> <p>(9) 故意に他人の所有物を破壊したことがある(放火による以外で)</p> <p>嘘をつくことや窃盗</p> <p>(10) 他人の住居、建造物または車に侵入したことがある</p> <p>(11) 物や好意を得たり、または義務をのがれるためしばしば嘘をつく(すなわち他人を“だます”)</p> <p>(12) 被害者と面と向うことなく、多少価値のある物品を盗んだことがある(例: 万引き、ただし破壊や侵入のないもの、偽造)</p> <p>重大な規則違反</p> <p>(13) 13歳未満ではじまり、親の禁止にもかかわらず、しばしば夜遅く外出する</p> <p>(14) 親または親代わりの人の家に住み、一晩中、家を空けたことが少なくとも2回あった(または長期にわたって家に帰らないことが1回)</p> <p>(15) 13歳未満からはじまり、しばしば学校を怠ける</p>
<p>B. この行動の障害が、社会的、学業的、または職業的機能に臨床的に著しい障害を引き起こしている</p>
<p>C. 除外診断</p>

※(注) ICD-10の行為障害 (conduct disorders) は、DSM-IVの反抗挑戦性障害の8つの症状と行為障害の15の症状を合わせたものにほぼ等しい23の症状の中でいくつかが存在すると定義される。但し、ひったくりや強盗、レイプなど(上記の表の、(3)、(4)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)に相当)であれば1回認められただけでも診断される。従って、たまたま1回犯罪を行った者も含まれ得る。

子どもにも連続しうる行動症状群であるから、それを敢えて疾患として取り出すには及ばないという考えもあるだろう。ICD-10では、むしろ重症な側の行為障害(F91)に取り込んで、その複数の亜型の一つ(F91.3)という位置づけにしている。反抗挑戦性障害の独自性を疑問視する立場に対して、“DBDマーチ”の進行を食い止めるための介入という観点からその意義は大きいという意見もある。反抗挑戦性障害の時点で薬物療法を含めた総合的な治療を行うことによって、自己評価が改善して前向きに生活するようになり、行為障害への発展の危険性が低下するといふのだ。

いずれにしてもAD/HDと同様かどうか、そ

れ以上に反抗挑戦性障害も行為障害も異質性が高い。AD/HDとは無縁の反抗挑戦性障害も行為障害もかなりの数である。また、AD/HDが必ずしも反抗挑戦性障害などを併発するとも限らない。AD/HDの長期追跡研究からは、大人になると1/3でAD/HD症状はほぼ消失し、1/3でAD/HD症状が持続するが適応上で著しい問題とはならなくなり、1/3で物質依存、反社会性人格障害などを伴うようになるとされている。確かに、かつて考えられたように年長になって動き回るという多動がなくなれば問題が解決するのではなく、多くの場合には発達障害としての長期的な治療や支援を要する。しかし同時に、AD/HDの少なくとも2/3は社会に適応できるようにな

るということも忘れてはならないだろう。

なお、余談であるが、DSM-IVでは、AD/HDから行為障害までが、attention-deficit and disruptive behavior disordersとまとめられている。「disruptive」を「破壊的」とするのが定訳であるが、正直に言ってちょっと抵抗がある。いかにも何かとんでもないことをしでかしそうな印象を受けるのは筆者が過敏なのだろうか。個人的には、「ひっちゃかめっちゃか」というのがしっくりくるのであるが、要はまとまりがとれないということであろう。統合困難というのがかっこよい気もするが、今度は統合失調症と同一視されてしまうかもしれない。

青少年の反社会的行動に関連して、高機能自閉症圏(またはスペクトラム)障害、とりわけアスペルガー症候群も注目を集めてしまっている。こちらのブームも回を改めて取り上げるつもりであるが、ここではAD/HDとの関係について触れておきたい。高機能、すなわち知的に遅れない自閉症圏障害で、しかもそのカテゴリーにしては対人関係の“柔らかさ”がある場合(DSM-IVでは、特定不能の広汎性発達障害、pervasive developmental disorder not otherwise specified: PDDNOS, ICD-10では非定型自閉症、atypical autismに含まれるかもしれない)、年齢が上がるにつれて対人関係やコミュニケーションの奇妙さが薄れてむしろ落ち着きのなさが目立つようになることがある。中には小学生になって初めて会ったらAD/HDとしかいいようがないだろうし、幼児期からフォローしていてもAD/HDに診断変更したくなるような者もいる。

多くの併発症を許しているDSM-IVですらAD/HDは広汎性発達障害(自閉症圏障害とほぼ同じ)ではないことを診断基準に含めている。この姿勢には、両者の中枢刺激薬に対する反応の違い、

治療教育の重点の違いなど、治療にかかわる違いの影響も大きいと思われる。しかし、先に述べたような高機能で、“柔らかさ”があり、落ち着きのない自閉症圏障害の中には中枢刺激薬で恩恵を受ける者もいる。AD/HDにしても自閉症圏障害にしても生物学的な明確なマーカーがなく行動症状で定義をしているためにどうしても両者の間にグレーゾーンが生じてしまう。極端ないい方をすると、グレーゾーンにいる人は、AD/HDブーム全盛の時には対人関係のやや悪いAD/HDといわれ、高機能自閉症圏障害ブームが盛り上がってくると対人関係の“柔らかさ”がある自閉症圏障害といわれてしまうかもしれないのである。

こう書いたが、筆者はAD/HDへの関心の高まりが、「長期的にみるとやはり一時のブームであった」で終わらないで欲しいと思っているし、そうしてはならないと思っている。AD/HDは自閉症とはまったく違った歴史をたどり、当初からMBDという生物学的な疾患として登場して、やがて注意と行動で定義されるようになり、一次性にも二次性にも情緒の問題をひき起こすことなどから心理・社会的側面も重要視されるようになった。生物学的な基盤の上に心理・社会的要因との相互作用があり発達に伴って変化していくとするモデルを体現しているといえよう。このような考え方はより困難な疾患から一般の子どもの精神保健にまで適用でき、AD/HDはその意義をもっとも明確に示しているのかもしれない。

今回は、AD/HDについて筆者の体験を織り込んであれこれと書いてみたが、今後とも小児・思春期精神医学に関連する内外のトピックを幅広く取り上げ、筆者の体験をからめながら紹介していきたい。

\* \* \*

## 軽度発達障害\*

金生由紀子\*\*

**Key Words** : mild developmental disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD), specific developmental disorders, pervasive developmental disorders (PDD), minimal brain dysfunction (MBD)

小児・思春期精神医学に関連する学会や研究会など軽度発達障害という言葉が耳にすることが増えている。7月に開催された第37回日本発達障害学会大会では「軽度発達障害児の理解と支援」をメインテーマに掲げていた。

同学会のポスターを職場に持っていったら、同僚の遺伝科医から、「軽度発達障害とは軽度精神遅滞のことか」と尋ねられた。筆者が昨年勤務していた肢体不自由児の医療・療育施設では、発達障害とは脳性麻痺かつ精神遅滞かつてんかんであると認識されていたので、この質問にはさほど驚かなかったが、平均的な精神科医の認識はいかがであろうか。

ICD-10では、F8心理的発達の障害(disorders of psychological development)が以下のように定義されている。すなわち、(a)発症は常に乳幼児期あるいは小児期であること、(b)中枢神経系の生物学的成熟に深く関係した機能発達の障害あるいは遅滞であること、そして、(c)精神障害の多くを特徴づけている、寛解や再発がみられない安定した経過であること、の三つの共通点を有する。そして、F8は、特異的発達障害(specific developmental disorders)と広汎性発達障害

(pervasive developmental disorders : PDD)とに大別されている(表1)。特異的発達障害とは、会話および言語、または学力〔学習能力〕、または運動機能の習得が発達の早い時期から障害されているものであり、学習障害(learning disabilities : LD)とほぼ同義である。

とはいえ、小児・思春期精神医学とその関連領域で、F8のカテゴリーの疾患のみが発達障害と思われているわけではない。むしろ上記の3点を満たす疾患を広く取り込んでいる。もちろん精神遅滞も含んでいる。注意欠陥/多動性障害(attention-deficit/hyperactivity disorder : AD/HD)について、年長になって目まぐるしく動き回らなくなっても治療や支援を要する問題を持ち続けることがかなりあると判明して、発達障害と認識されるようになってきたことは7月号で述べた。AD/HDに準じて考えると、症状がいろいろと変化するものの、トゥレット症候群や小児期発症の強迫性障害〔とりわけチック関連性強迫性障害(tic-related OCD)と呼ばれる群〕も、発達障害といってもよいのではと筆者は考えている。これらについては、また回を改めて論じたい。

軽度発達障害は、このような発達障害の中で“軽度”なものということである(表2)。しかし、必ずしも社会適応からみた機能の障害が軽度というわけではない。明確な知能の遅滞がないとの意味である。知能の遅滞が重度であれば機能

\* Child and Adolescent Psychiatry③-Mild developmental disorders.

\*\* Yukiko KANO, M.D.: 北里大学大学院医療系研究科医療人間科学群発達精神医学〔☎228-8555 相模原市北里1-15-1〕; Kitasato University, Graduate School of Medical Sciences, Sagami-hara, Kanagawa, JAPAN.

表1 ICD-10による心理的発達の障害

F80	会話および言語の特異的発達障害
F80.0	特異的会話構音障害
F80.1	表出性言語障害
F80.2	受容性言語障害
F80.3	てんかんにもなう獲得性〔後天性〕失語〔症〕(ランドウ-クレフナー症候群)
F80.8	他の会話および言語の発達障害
F80.9	会話および言語の発達障害, 特定不能のもの
F81	学力〔学習能力〕の特異的発達障害
F81.0	特異的読字障害
F81.1	特異的綴字〔書字〕障害
F81.2	特異的算数能力障害〔算数能力の特異的障害〕
F81.3	学力〔学習能力〕の混合性障害
F81.8	他の学力〔学習能力〕の発達障害
F81.9	学力〔学習能力〕の発達障害, 特定不能のもの
F82	運動機能の特異的発達障害
F83	混合性特異的発達障害
F84	広汎性発達障害
F84.0	小児自閉症〔自閉症〕
F84.1	非定型自閉症
F84.2	レット症候群
F84.3	他の小児期崩壊性障害
F84.4	精神遅滞および常同運動に関連した過動性障害
F84.5	アスペルガー症候群
F84.8	他の広汎性発達障害
F84.9	広汎性発達障害, 特定不能のもの
F88	他の心理的発達の障害
F89	特定不能の心理的発達の障害

の障害も重度であろうが、遅滞がないか軽い場合には単純にはいかない。しかも、脳機能の障害と社会適応とが並行するわけでもない。

たとえば、自閉症の成人で、知能指数は正常範囲内で作業能力も比較的高いのに就労しても周囲に受け入れられずに退職となる人がいる一方で、中度の精神遅滞があり単純作業しかできなくとも就労を続けている人がいる。職場の状況はきわめて重要な要因であるが、前者では自分の分担を済ませてしまうと同僚を手伝わないどころかそのミスなどをいちいち指摘するのに対して、後者では限定された要求や確認の言葉

しかないで文字通りに、もくもくと働き続けているということがあるかもしれない。どちらも自分なりに誠実に行動しているだけなのであるが、前者の行動が、悪気がないにもかかわらず自分勝手ではた迷惑と受け取られるのに対して、後者の行動が、健気であると評価されるのは自然な気もする。

もちろん就労の継続のみが機能の指標ではないが、同様なことはさまざまな年齢でさまざまな場面で認められる。知的水準から社会適応を予測されがちなので、遅滞がなければそれだけ周囲の期待が大きく評価が厳しくなる。それが幼少時から続いて結果的に失敗体験が繰り返されると、どんどん精神保健が悪化することになる。

このような悪循環を避けて反応性に精神症状が出現しないようにすることは重要である。一次予防の観点からも、機能低下の軽減を目指し、それが難しくとも障害を持っているなりに適応が得られるように発達を促すことが望まれる。

治療の構成としては、治療教育を含めた心理教育が重要な柱となるが、さらに医療の枠組みを越えて教育や福祉の果たす役割が大きく、連携が必要となる。実際に、冒頭で述べた学会のメインテーマにも「特別支援教育の視点から」との副題が付いていた。

特別支援教育とは耳慣れない言葉であるが、一人一人の子どもたちの特性に配慮した“個に応じた”教育を目指す中で、従来の特殊教育の枠組みを広げたものといえよう。すべての教育現場での実施を望んでか、「特別なニーズがあるからとにかく普通学級にすることが大切だ」というように個を無視した、本末転倒もはなはだしい発言もいまだ聞かれるものの、その言葉は関連する領域に浸透しつつあるようだ。養護学校や普通学校の中の固定の特殊学級に加えて、普通学級に在籍して週に1日程度個別あるいは小集団で焦点化した学習を受けるといった通級学級も定着してきた。

こうしてみると、軽度発達障害児とは、明確な知能の遅滞がないにもかかわらず特別支援教育が必要な子どもたちといえるのかもしれない。診断は治療のためになされるものであり、教育

表2 主な軽度発達障害

・認知的症候群 境界知能 特異的発達障害 (specific developmental disorders) ≡ 学習障害 (learning disabilities : LD)
・行動的症候群 広汎性発達障害 (pervasive developmental disorders : PDD) ≡ 自閉症圏障害 注意欠陥/多動性障害 (Attention-deficit/hyperactivity disorder : AD/HD)

注) 明確な知能の遅滞は伴わない。認知的症候群内(たとえば、境界知能と特異的発達障害)、  
認知的症候群と行動的症候群(たとえば、特異的発達障害とAD/HD)の併発は稀ならずある。

的な働きかけまでを治療に含めて考えれば、軽度発達障害は治療に対応した診断名といえよう。

軽度発達障害はその特性への配慮がないと情緒と行動の問題を呈し得るということであり、不適切な対応が重なって初めて事例化することもある。境界知能(borderline intelligence)ではそれが顕著だろう。

以前にある学会で境界児(borderline child)<sup>1)</sup>の演題を聞いていたら、症例が境界知能でもあり、質疑応答中のborderlineはどちらを指しているのかと混乱した記憶がある。筆者自身も施設入所中の境界知能の女児を行動上の問題が増強しているとのことで診察して、境界児というのがぴったりと感じたことがある。境界児とは、成人の境界性人格障害を小児に敷衍して想定されているのであるが、必ずしも成長して境界性人格障害になるとは限らないという。対人関係や気分の不安定さで特徴づけられるが、そのメカニズムの含意から操作的診断基準になじまないとされてきたように思われる。境界知能ゆえに安定しない生育環境などの影響を強く受けて境界児と呼ばれるような症状を示して診療場面に現れることもあるだろう。

典型的な自閉症とも典型的なAD/HDとも少し違っていて、明確な知能の遅滞はないが発達障害の範囲内という例は少なからず存在し、それらをどのように捉えるかとの検討はこれまでも行われてきた。Multiplex developmental disorder<sup>2)</sup>はその一例であろう。感情調整、対人行動や対人感受性の発達の障害であり、奇異な発想を示す思考障害を伴うものとされており、PDDあるいは自閉症圏障害の中に一応含まれるといえよ

う。

また、スウェーデンを中心に北欧で使用されてきたdeficits in attention, motor control and perception (DAMP)は、AD/HDと運動機能の特異的発達障害との重複にはほぼ対応する。運動面でも対人面でも不器用さが目立ち、アスペルガー症候群や非定型自閉症などの診断基準を満たす者が少なからずいるという<sup>3)</sup>。自閉症からトゥレット症候群や摂食障害までを含めて想定された共感性の障害(disorders of empathy)という広いスペクトラムの一部でもある<sup>4)</sup>。

このDAMPは、MBD (minimal brain dysfunction : 微細脳機能障害)の延長線上にある。MBDとは、重度の遅滞や粗大な麻痺をきたさないほどの微細な脳機能の障害が存在するに違いないと想定してつけられた診断である。軽度発達障害が広い意味の治療と関連するのに対して、MBDは病因や病態に関連するといえよう。その範囲の広さは似たりよったりであるが、軽度発達障害は発達障害の中を知能で区別するとの立場を明瞭にしており、社会的価値観に沿っているように見える。

軽度発達障害に共通したより特異的な働きかけや治療があるとは思われないが、新しい手法が次々に出てきた病因や病態の研究との関連はどうだろうか。多数の対象が得られて統計的な検討が容易になるなどの利点はあるのだろうか。

たとえば、軽度発達障害の多くで言及されているものとして、実行機能(executive function)の障害がある<sup>5)</sup>。計画立案、目標指向性の行動、認知の枠組みや柔軟性の保持、衝動性のコントロール、注意と意欲の保持、自己統制を含み、

前頭葉,特に前頭前野の関与が大きいとされるものである。しかし,実行機能障害の指摘は分裂病など他の疾患でもあり,軽度発達障害に限らない。

また,軽度発達障害を共通の遺伝的要因を有するスペクトラムとして解析することが実り多いかも疑問である。トゥレット症候群,慢性運動チック障害,強迫性障害が単一の遺伝子による優性遺伝であるとの有力視されてきた仮説が否定されるに至ったのは記憶に新しいところである<sup>6)</sup>。

遺伝研究の対象を広げるということでは, broader phenotype<sup>7)</sup>という考え方も興味深いのが曖昧である。これは,①相互的な社会関係の質的障害,②コミュニケーションの質的障害,③行動,興味,活動が限局して反復的・常同的であることという自閉症の3主徴の一部が家族に軽く認められることがしばしばであるとされ,名づけられた。

Broader phenotypeについて考えると,研修医の頃に先輩の児童精神科医から,ジュースをどんどん水で薄めていってもジュースであるように,自閉症はいくら薄まっても自閉症といわれたことを思い出す。さしずめ軽度発達障害とは薄めのジュースの総称であろうか。トマトジュースでもオレンジジュースでもかまわないし,いくつかのジュースをまぜこぜにしてあるのかもしれない。何となく味がついていると分かればよいということだろう。何ジュースの味に近いかではなくて,どういううまみ成分からなるかという観点で検討しなおすことによって,新たな発見に繋がるのかもしれない。しかし,限りなく水に近づいたらどうなるのか。自閉症の家族の多くは,PDDか,少なくとも軽度発達障害といえるのだろうか。障害と個性との境界について考えさせられる。

軽度発達障害をめぐる課題に対応していくに

は,脳科学や遺伝学から教育や福祉までを含めた真に学際的な検討が必要だろう<sup>8)</sup>。それを進められるような小児・思春期精神科医の充実が望まれている。

## 文 献

- 1) 太田昌孝:境界性格。In:矢口純一,柳澤正義,山口規容子,ほか・編。今日の小児治療指針第12版。東京:医学書院;2000.p.472.
- 2) Zalsman G, Cohen DJ. Multiplex developmental disorder. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1998; 35: 300-6.
- 3) Rasmussen P, Gillberg C. Natural outcome of ADHD with developmental coordination disorder at age 22 years: a controlled, longitudinal, community-based study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 1424-31.
- 4) Gillberg CL. The Emanuel Miller Memorial Lecture 1991. Autism and autistic-like conditions: subclasses among disorders of empathy. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33: 813-42.
- 5) Sergeant JA, Geurts H, Oosterlaan J. How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behav Brain Res* 2002; 130: 3-28.
- 6) 金生由紀子. Tourette障害。In:岡崎祐士,米田博・編。臨床精神医学講座 S11 精神疾患と遺伝。東京:中山書店;2000.p.213-27.
- 7) Piven J, Palmer P. Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 557-63.
- 8) Hoagwood K, Olin SS. The NIMH blueprint for change report: Research priorities in child and adolescent mental health. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 760-7.

\* \* \*

**Behavioral changes induced by hypothyroidism  
: A new animal model for autism**

Sadamatsu Miyuki,

Department of Psychiatry, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan 520-2192

Kato Nobumasa,

Dept. of Neuropsychiatry, Grad. Sch. Med., Univ. of Tokyo, Tokyo, Japan

Corresponding author; Kato Nobumasa, MD. Ph.D. Dept. of Neuropsychiatry, Grad. Sch. Med., Univ. of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8655 Japan

Tel; +81-3-5800-8919, Fax; +81-3-5800-6894

E-mail address; [katon-ky@umin.ac.jp](mailto:katon-ky@umin.ac.jp)

Running title: Animal model for autism

Key words; animal model, autism, hypothyroidism, rat



### ***Introduction***

Autism is a severe neurobiological disorder that develops in the first 3 years of life. It is characterized by impairments in social interactions and communication, as well as restricted and repetitive behaviors and interest. Its prevalence was once thought to be 2/10,000, but recently several large autism prevalence reviews revealed that the rate of occurrence is roughly 30/10,000, and its incidence is progressively increasing.

### ***Neonatal Borna disease virus infected rat***

Borna disease virus (BDV) is a negative strand, non-segmented RNA virus that is the prototypic member of Bornaviridae, a new class of virus in the Mononegavirales order, and is a human pathogen. When BDV is inoculated into newborn Lewis rat, it causes a persistent infection of the brain, without an apparent cellular immune response like gliosis or encephalitis (Pletnikov, 1999).

Intracranial injection of the BDV in a newborn rat pup within first 24-48 hours after birth is the most common way of inducing neonatal BDV infection in rats (Pletnikov, 2003). Infected rats have normal body shape and proportion but are overall smaller than uninfected control pups. Neonatally BDV-infected rats exhibit no overt signs of the CNS infection such as malaise, paresis. Astrocytes, oligodendrocytes, ependymal cells and Schwann cells in the peripheral nervous system all express BDV markers (Pletnikov, 2002, Bautista, 1995). In the late stages of neonatal infection, BDV spreads centrifugally by anterograde axonal transport and infects most inner organs innervated by peripheral or autonomic nerves.

Injury in cerebellum is one of the most salient morphological features of neonatal infection. BDV infection induces a prominent loss of Purkinje cells, with up to 75% of PCs dropping out by seven months. A loss of PCs and their dendrites in the molecular layer has been suggested to play a major role in markedly reducing cerebellum size (Hornig, 1999).

In addition to injury of the cerebellum, neonatal BDV infection affects the postnatal maturation of the hippocampus. BDV infection of dentate gyrus neurons is associated with their continuing loss and eventual complete disappearance by day 45-55 post natal day (PD) and replaced by reactive glial cells.

Neonatal BDV infection also induces cortical shrinkage. It has shown that up to 30% of cortical neurons are lost in BDV-infected rats by 45 PD. Similar to the hippocampus, BDV decreased immunoreactivity for GAP-43 and synaptophysin is seen in the neocortex of neonatally BDV-infected rats.

BDV-induced neuroanatomical damage is likely to underlie the behavioral

abnormalities observed in BDV-infected rats. BDV-associated behavioral deficits are follows, 1) selectively deficient social behaviors, 2) changes in emotional behavior, 3) selectively reduced cognitive abilities in spatial memory and learning/contextual fear conditioning, 4) spontaneous locomotor activity.

Neonatal BDV infection induced abnormal social interaction and communication in Lewis rats when tested as old as 30-35 days of age. Pletnikov et al. tested social interaction using the resident/intruder paradigm (Pletnikov, 1999). Data showed that uninfected rats exhibited significantly more play behavior compared to BDV-infected rats. BDV-infected rats showed attenuated readiness to play and higher nonplay social investigating behavior than control (uninfected) rats. Therefore, reduced play activity was not due to reduced locomotor activity or "non-play" social behavior.

Neonatally BDV-infected rats exhibit characteristic behavioral abnormalities. One is elevated fear-elicited responses and another one is an increased tendency to escaping when rats are exposed to novel/aversive stimulation. Pletnikov et al. (Pletnikov, 2001) showed BDV-induced adult Lewis rats exhibited locomotor hyperactivity and elevated defecation in a highly aversive, brightly lit open field. They also showed that BDV-infected rats also demonstrate increased sensitization of the startle response.

Both the hippocampus and cerebellum play a major role in the acquisition of spatial navigation task. Lesions in these areas impair spatial discrimination learning based on performance in the Y-maze and acquisition of a hidden platform location in the Morris water maze (MWM). The advantage of using MWM is that, swimming behaviors are minimally affected by cerebellar damage, so maximum swimming speed between BDV-infected and un-infected groups were not different.

Another behavioral task requiring the integrity of the limbic system, particularly the hippocampus, is contextual fear conditioning. Freezing behavior and defecation response can be used in rats for assessing the amount of contextual fear conditioning. BDV-infected rats demonstrated attenuated conditional freezing in the context previously paired with either sudden loud noise or foot shock compared to control rats (Pletnikov, 1999). They also demonstrated a significantly reduced inhibition of responses to aversive taste and or shock following the training procedure, indicating deficient learning and/or memory about past aversive experience.

BDV-induced motor impairments were selective and correlated with the time course of BDV damage to cerebellar development. BDV-induced motor deficits were not seen until PD 14. By PD 21, BDV-infected rats had deficits in negative geotropism, fore and hind limb placing and grasping. They also showed hyper-reactivity and stereotypy. Neonatal BDV infection significantly decreased the rat's responsiveness to the acoustic startle

stimuli and attenuated habituation of the acoustic startle response.

### **The chemical teratogenic model of autism**

#### **Thalidomide exposure rat**

Thalidomide (THAL) was used worldwide at the end of the 1950s and beginning of the 1960s for the treatment of anxiety and insomnia. Lenz carried out analysis of hypoplastic malformations of the limbs and reported a correlation between the intake of THAL during pregnancy and the observed birth defects. In addition to limb defects, THAL may give rise to a wide spectrum of malformations of various organ systems. Anomalies noted are heart defects, laryngeal and tracheal abnormalities, anotia, microtia, and hearing impairment, choanal atresia, microphthalmia, cloboma, intestinal atresia, aplastic or hypoplastic gallbladder, renal anomalies, cryptorchism, vaginal and anal atresia, as well as dysfunction of cranial nerves, notably the 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> nerve (Miller, 1999). Recent epidemiological studies revealed that thalidomide (THAL) exposure during the first trimester in humans causes higher incidence of autism in the offspring. Exposure between the 20<sup>th</sup> and 24<sup>th</sup> day led to an incidence of autism of 5 out of 15 cases (Stromland, 1994). This window exposure corresponds to the time of early development of the central nervous system, when the neural tube begins to form. On the basis of somite numbers in early embryos of rats and humans, E9-E11 in rats is considered to be from early somite stage corresponds to approximately E20-E24 in human embryos. Previous models exposed THAL showed a reduction of cell numbers in the cranial nerve motor nuclei, reductions in Purkinje cell number and cerebellar volume, migration retardation of 5-HT neuron (Narita, 2002, Rodier, 1997). These observations all parallel to the reported human autistic pathologic findings.

Narita et al. reported a significant increase of hippocampal serotonin level was observed in the group exposed to THAL on E9 (Narita, 2002). Furthermore, E9 THAL exposure resulted in an increase of hippocampal serotonin, frontal cortex dopamine, and hyperserotonemia. Despite knowledge of these neuronal effects, few experimental studies could be found that examined thalidomide for possible developmental neurobehavioral effects. Vorhees et al. reported that THAL exposure rat pups showed increased preweaning mortality and male specific, late onset reduction in growth (Vorhees, 2001). Furthermore, male THAL exposure rat pups showed significant increases in errors and latency in the multiple-T Cincinnati water maze (Vorhees, 2001).

#### **Valproic acid exposed rat model**

Since thalidomide does not have the same teratogenic effect in rodents as in primates, valproic acid (VPA) was used to injure rats' brainstems in utero. Somatic effects of VPA

are known to be similar to those of thalidomide, and its teratogenic effect is observed also among humans (Kemper, 1993). Offsprings of female rats injected with VPA at the time of neural tube closure show brain abnormalities very resembling those found in studies of autistic patients (Christianson, 1994). There are several brain abnormalities found so far in rats exposed to VPA in utero: 1) diminished number of motor neurons in the oculomotor, trigeminal, abducens, and hypoglossus nuclei of cranial nerves, 2) shortening of the region caudal to the facial nucleus and lengthening of the region rostral to the facial nucleus, 3) smaller cerebella with reduction of a number of Purkinje cells both in the hemispheres and in vermis, and 4) reduced cerebellar nucleus interpositus (Rodier, 1997).

Schneider et al. has demonstrated that VPA exposed rat offsprings exhibit 1) lower sensitivity to pain and higher sensitivity to nonpainful stimuli, 2) diminished acoustic prepulse inhibition, 3) locomotor and repetitive/stereotypic-like hyperactivity combined with lower exploratory activity, and 4) decreased number of social behaviors and increased latency to social behaviors (Schneider, 2001). They suggested that rats exposed to VPA during gestation may resemble the abnormalities seen in autism both neurophysiologically and behaviorally.

### **Neonatal amygdale lesioned rat**

Recently, results from neuroanatomical studies indicate that medial temporal lobe structures may be implicated in the pathogenesis of autism. Several postmortem studies have demonstrated amygdale abnormalities in autistic subjects, such as small neuronal size and increased cell-packing density.

Experimental lesion studies in nonhuman primates provide further evidence for medial temporal lobe involvement in autism. Lesions to the medial temporal lobe in infant rhesus monkeys have been shown to result in long-term deficits in social behavior, an effect that was absent in monkeys receiving similar lesions in adulthood (Bachevailier, 1996). Monkeys who sustained bilateral removal of the amygdala, hippocampus, and adjacent cortical areas developed autistic-like characteristics, such as unexpressive faces, very little eye contact, locomotor stereotypies, and self-directed activity. However, monkeys receiving similar lesions as adults did not sustain such severe social deficits or display any other of the behavioral abnormalities.

Neonatal ibotenic acid lesion of the amygdala in the rat has been proposed as an animal model of autism. Excitotoxic lesions of the amygdale in the neonatal rat produce multiple behavioral abnormalities persisting into adulthood, such as disturbed locomotor behavior and a significant reduction in adult social activity (Daenen, 2002).

Effects on locomotor behavior are absent after later amygdala damage, which is an indication of neurodevelopmental deficits of structures connected to the amygdala. Lesioning the amygdala on post natal day 7 resulted in an adult animal with stereotypic-like increased ambulatory behaviours, decreased investigatory behaviours, increased locomotor reactivity to a challenge with a low dose of apomorphine, reminiscent of supersensitivity of postsynaptic dopamine systems in the nucleus accumbens (Wolterink, 2001, Daenen, 2002). And an unresponsiveness to a physical stress experience together with deficits in social behaviour.

#### Other brain regions lesioned animals

Rats lesioned in the ventral hippocampus on day 7 of life or on day 21 of life, showed no differences in social behaviour related or unrelated to social play behaviour early in life or in adulthood (Daenen, 2002, Wolterink, 2001). In monkeys, emotional behaviour was not disturbed with damage in the hippocampal area only (Bauman, 2004). However, the enhanced locomotor activity during social behaviour in adulthood, was shown in both animals lesioned in the ventral hippocampus on day 7 or day 21 of life .

Early prefrontocortical damage in humans has been shown to impair cooperative and reciprocal behavior, social interactions, and social cognition. It is well known that dysfunctions and morphological abnormalities of the prefrontal cortex (PFC) are strongly implicated in the pathophysiology of autism. Neonatal PFC lesions also have been proposed as an adequate model to investigate early developmental aberrations (Schneider, 2004). Neonatal PFC lesions reduced pinning in juvenile rats and lesioned rats showed an increase in the total number of partial rotations. Partial rotation is an adult-like pattern of defense, so investigators suggested that neonatal lesions of the PFC lead to a behavioral shift of social play in juvenile rats to an adult-like pattern of defense. Moreover, self-grooming behavior and the total amount of social behaviors in PFC lesioned animals was reduced compared to controls.

It has also been shown that the cerebellum is implicated in autism. Recently, many studies have demonstrated that the cerebellum is involved not only in the regulation of motor skills, but also in more complex integrated functions, such as classical conditioning, learning of motor skills, spatial processing and spatial learning, habituation of exploration behavior and of the acoustic startle response, and there is growing evidence that it is implicated in motivations and emotional behavior. Midline lesion of the cerebellum induced the spontaneous motor activity in rats, and lesioned-rats also showed persevering behavior and did not pay attention to environmental distractors (Bobe, 2000). From this result, authors suggested that the cerebellar vermis is involved in motor control attentional capabilities and emotional behavior.

Thus, the cerebellar vermis may be involved in autism.

### **Knockout mice**

Recently, overwhelming evidence of genetic underpinnings of autism has drawn in many researches. As this field is rapidly developing, many of candidate loci for autism have been published in recent years. Spontaneous mutants or transgenic animal models can great help to delineate the role of these candidate genes.

The nonapeptides oxytocin (OT) and arginine-vasopressin (AVP) are synthesized in the hypothalamus and released into the blood stream via axon terminals in the posterior pituitary or neurohypophysis. The receptors for these hormones are located in the brain regions associated with social behavior and emotionality. Therefore, these hormones are involved in communication, ritual and social behaviour. OT facilitates the formation of the mother-infant bond in sheep and stimulates nurturing behaviors in rodent females toward pups. In male rats, chronic OT treatment doubles the time spent in social contact. OT knockout mice fail to remember recently encountered individuals despite apparently normal olfactory and general cognitive abilities (Young, 2001, Winslow, 2002). Central injections of OT prior to the first encounter, but not after, completely rescue this very specific deficit and infusions of an OT antagonist inhibit social recognition in normal mice (Ferguson, 2000). OT receptors are concentrated in several brain regions involved in social behavior in the mouse, including the olfactory bulbs, piriform cortex, amygdala and lateral septum. In normal mice, a significant induction of *Fos*-immunoreactivity was found in each of these structures after a 5-min social exposure. OTKO mice show a normal induction of *c-Fos* in the olfactory bulbs, piriform cortex and cortical nucleus of the amygdala, but fail to show a normal neuronal induction in the medial amygdala (Ferguson, 2001). Instead, OTKO mice have a massive induction of somatosensory cortex and hippocampus activity which does not occur in normal mice. Ferguson et al. suggested that OTKO have much offer to understanding the neural control of normal social behavior and to a role of OT in the regulation of specific relevant social behaviors of autism (Ferguson, 2000).

### **Neonatal hypothyroidism-induced rats**

Thyroid hormone is essential for brain development, the maintenance of basal metabolic rates (Bernal, 1995) . The manipulation of thyroid hormones in laboratory animals typically increases activity levels and decreases performance during appetively motivated learning tasks. The anatomical bases of behavioral and intellectual deficits may result from global reductions in brain size and premature termination of neuronal proliferation, differential rates of neurogenesis, nonmigrated granule cells in the cerebellar cortex and caudate nucleus, decreased synaptic junctions in cerebellar cortex,

malformed dendrites on Purkinje cells (Lewis, 1976). Furthermore, levels of 5-HT and DA were reduced in cerebral hemispheres and mesodiencephalon, and DA decreased in the cerebellum, pons, and medulla (Ito, 1977). In humans, primary or secondary congenital hypothyroidism demonstrates deficits in academic skills as children, and as adults, they demonstrate decreased performance on neuropsychological tests and prolongations of latencies for visual and brainstem auditory-evoked potentials (Murphy, 1976, Osterweil, 1992). It is well-known that hypothyroidism during the critical period of brain development induces irreversible dysfunction of the central nervous system. So, the timing of the thyroid hormone manipulation plays a critical role in the degree to which developmental sequelae are expressed.

We conducted experiments to investigate histological and biochemical effects of temporary neonatal propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroidism on behavior of rats. Rat pups were treated with 0.02% PTU as drinking water to dams from day 0 through day 19 post partum (Kato, 1982). The serum T4 level was depressed below the limit of detection at 2 weeks of age, but it had recovered to the normal level at 4 weeks of age (Akaike, 1991). Physical development like body weight, eye opening and teething is also retarded in PTU rats. The open field test was conducted at 3, 6, and 9 weeks of age. At 3 weeks of age, the number of ambulations did not differ between PTU rats and controls. At 6 and 9 weeks of age, the number of ambulations of the PTU rats was significantly greater than that of the control rats. Kato et al. reported extensive hyperactivity in PTU rats during two consecutive 15-min periods (Kato, 1982). PTU rats made more errors than the control in the Biel water maze and also in the mirror image of the Biel water maze. The performance of PTU rats was superior to that of the controls in the initial maze test, but it was clearly inferior to that of the controls in terms of a higher error frequency and a longer running time upon reversal of the route to the mirror image of the original (Fig. 1a) (Akaike, 1997). This was interpreted as inability to adapt to changes in the environment and a reference for the highly repetitive and routine response pattern initially acquired. The radial arm maze test was performed to evaluate spatial maze learning. The PTU rats showed more active moving from arm to arm compared to controls. However, the number of total choices of PTU rats was increased but the number of correct choices was smaller than the control values (Fig. 1b).

These results suggest that mild hypothyroidism around critical period causes permanent impairment of brain function, like hyperactivity, lack of habituation, and spatial learning impairment. PTU-treated rats may serve as a useful model for autism.

- Akaike, M., Kato, N. (1997) *Recent Res, Dev, Neuroendo.*, 39-48.
- Akaike, M., Kato, N., Ohno, H., Kobayashi, T. (1991) *Neurotoxicol Teratol.*, **13**, 317-322.
- Bachevalier, J. (1996) *J. Autism Develop. Dis.*, **27**, 217-220.
- Bauman, M., Lavenex, P., Mason, WA., Capitanio, JP., Amaral, DG. (2004) *J. Neurosci.*, **24**, 711-721.
- Bautista, J., Rubin, SA., Moran, TH., Schwartz, GJ., Carbone, KM. (1995) *Dev. Brain Res.*, **90**, 45-53.
- Bernal, J., Nunez, J. (1995) *Eur J Endocrinol.*, **133**, 390-398.
- Bobee, S., Mariette, E., Tremblay-Leaveau, H., Caston, J. (2000) *Behav. Brain Res.*, **112**, 107-117.
- Christianson, A., Chesler, N., Kromberg, JG. (1994) *Dev. Med. Child Neurol.*, **36**, 361-369.
- Daenen, E., Wolterink, G., Gerrits, MAFM., Van Ree, JM. (2002) *Behav. Brain Res.*, **131**, 67-78.
- Daenen, E., Wolterink, G., Gerrits, MAFM., Van Ree, JM. (2002) *Behav. Brain Res.*, **136**, 571-582.
- Ferguson, J., Aldag, JM., Insel, TR., Young, LJ. (2001) *J. Neurosci.*, **21**, 8278-8285.
- Ferguson, J., Young, LJ., Hearn, EF., Matzuk, MM., Insel, TR., Winslow, JT. (2000) *Nat. Genet.*, **25**, 284-288.
- Hornig, M., Weissenbock, H., Horscroft, N., Lipkin, WL. (1999) *PNAS*, **96**, 12102-12107.
- Ito, J., Valcana, T., Timiras, PS. (1977) *Neuroendocrinology*, **24**, 55-64.
- Kato, N., Sundmark, VC., Van Middlesworth, L., Havlicek, V., Friesen, HG. (1982) *Endocrinology*, **110**, 1851-1855.
- Kemper, T., Bauman, ML. (1993) *Neurol. Clin.*, **11**, 175-187.
- Lewis, P., Patel, AJ., Johnson, AL., Balazs, R. (1976) *Brain Res.*, **104**, 49-62.
- Miller, M., Stromeland, K. (1999) *Teratol.*, **60**, 306-321.
- Murphy, J., Nagy, ZM. (1976) *J Comp Physiol Psychol.*, **90**, 1082-1091.
- Narita, N., Kato, M., Tazoe, M., Miyazaki, K., Narita, M., Okado, N. (2002) *Pediatr. Res.*, **52**, 576-579.
- Osterweil, D., Syndulko, K., Cohen, SN., Pettler-Jennings, PD., Hershman, JM., Cummings, JL., Tourtellotte, WW., Solomon, DH. (1992) *J Am Geriatr Soc.*, **40**, 325-335.
- Pletnikov, M., Moran, TH., Carbone, KM. (2002) *Front. Biosci.*, **7**, 593-607.
- Pletnikov, M., Rubin, SA., Carbone, KM., Moran, TH., Schwartz, GJ. (2001) *Dev. Brain Res.*, **126**, 1-12.
- Pletnikov, M., Rubin, SA., Moran, TH., Carbone, KM. (2003) *Cerebellum*, **2**, 62-70.
- Pletnikov, M., RUBIN, SA., Schwartz, GJ., Moran, TH., Sobotka, TJ., Carbone, KM. (1999) *Physiol. Behav.*, **66**, 823-831.
- Pletnikov, M., Rubin, SA., Vasudevan, K., Moran, TH., Carbone, KM. (1999) *Behav. Brain Res.*, **100**, 43-50.
- Rodier, P., Ingram, JL., Tisdale, B., Croog, V. (1997) *Reprod. Toxicol.*, **11**, 417-422.
- Schneider, M., Koch, M. (2004) *Neuropsychopharmacology*, 1-14.
- Schneider, T., Labuz, D., Przewtocki, R. (2001) *Pol. J. Pharmacol.*, **53**, 531-534.
- Stromland, K., Nordin, V., Miller, M., Akerstrom, B., Gillberg, C. (1994) *Develop. Med. Child Neurol.*, **36**, 351-356.



Vorhees, C., Weisenburger, WP., Minck, DR. (2001) *NeuroToxicol. Terat.*, **23**, 255-264.

Winslow, J., Insel, TR. (2002) *Neuropeptide*, **36**, 221-229.

Wolterink, G., Daenen, LEWPM., Dubbeldam, S., Gerrits, MAFM., van Rijn, R., Kruse, CG., Van Der Heijden, JAM., Van Ree, JM. (2001) *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **11**, 51-59.

Young, L. (2001) *Am. J. Med. Gene.*, **105**, 53-54.

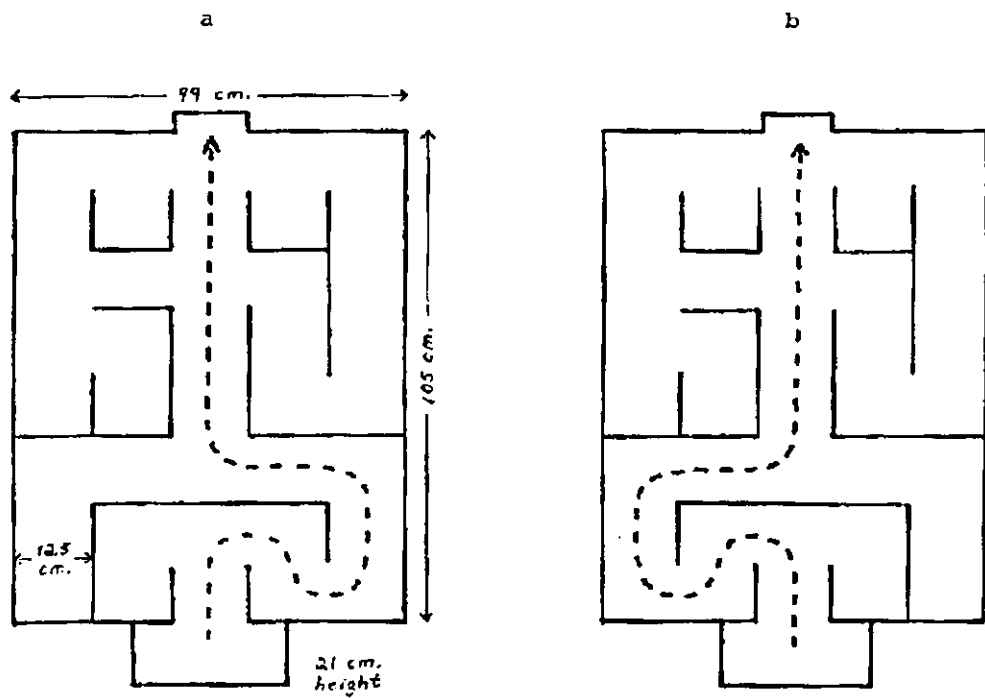


Fig. 1a

Learning ability in PTU-treated vs. control rats.

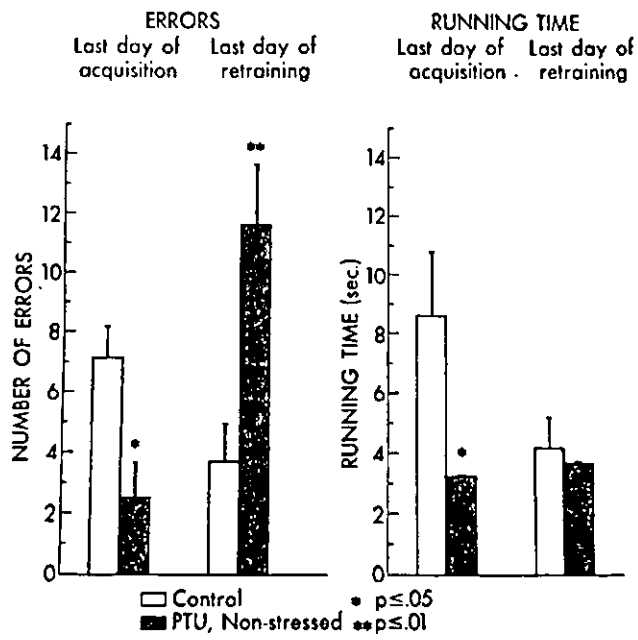


Fig. 1b



特集

周産期から乳幼児期の環境と精神発達

## 胎生期に発現する遺伝子と精神疾患

定松 美幸 尾関 祐二

**Key Words** DISC1, 統合失調症, 胎生期, 神経発達

### 1 はじめに

胎生期に発現する遺伝子と精神疾患との関係は、すでにさまざまな疾患について、遺伝学的な連鎖解析から多くの候補遺伝子座が指摘されているが、いまだ決定的なものはなかった。後述するDISC1は最近同定された、強力な候補遺伝子である。主として統合失調症について述べるならば、環境要因の影響が以前から示唆されており、胎生後期におけるウイルス感染、分娩時の障害、低栄養などがその原因としてあげられている。これらが、胎生期における中枢神経系の発達に影響を及ぼすことはすでに知られているが、最近では成体脳においてもニューロン新生が起こっており、これが神経可塑性を変化させるとされている。これは、ニューロンの形成にかかわる遺伝子が関与する可能性を示唆するものと考え、まず、神経系の発生にかかわる遺伝子について、これまでの所見を述べる。

### 2 中枢神経系の発生

中枢神経系の発生は、外胚葉が神経誘導を受けることに始まり、神経管の形成から脳胞形成、前

後軸の形成、背腹軸形成と一連のカスケードが存在する。神経管の前方に、3つの膨らみ、すなわち前脳胞、中脳胞、菱脳胞ができ、これが脳の基本構造の始まりとなる。各脳胞はさらに細分化され、前脳胞は終脳胞と間脳胞に、菱脳胞は後脳胞と髄脳胞に別れ、それぞれにさらに分化していく。終脳は大腦皮質と大腦基底核、間脳は視床、視床下部に分化する。中脳は背側被蓋と腹側被蓋に、後脳は背側が小脳に、腹側は橋へと分化し、髄脳は延髄となる<sup>9)</sup>。

一連の脳の形成過程は厳密に定められた遺伝子プログラムに従って、正確に時期および部位特異的に進行する<sup>13)</sup>。脳の境界を決定するのは、中脳後脳境界部であり、オーガナイザーといわれている。脳に発現する多くの遺伝子がこの境界領域に強く発現したり、境界の前後で異なった発現パターンを示したりすることが知られている。ショウジョウバエのホメオボックス遺伝子であるotdの相同遺伝子Otx1とOtx2、転写調節因子Pax-6、ホメオドメインをもつ転写因子をコードする遺伝子であるEn1、En2、オーガナイザーの本体といわれているFGF、分泌因子であるWntファミリーもこの領域に発現している(図1)。

これらの遺伝子については、ノックアウトマウスを作製すると、脳の形成に大きな異常が起きることが報告されている。このことから、それぞれの遺伝子が発生初期の脳で部位特異的な発現をしているため、そのような部位では類似遺伝子に

Gene expression during embryonal stage and psychiatric diseases

SADAMATSU Miyuki and OZEKI Yuji 滋賀医科大学精神医学講座〔〒520-2192 大津市瀬田月輪町〕