

が、母親を支援するための有効な手段になる可能性を示唆するものであるといえる。

9. 高機能広汎性発達障害のロールシャッハ反応—把握型を中心に—（辻井正次, 明翫光宜, 内田裕之）

HFPDD のロールシャッハ反応の特徴として、把握の発達の未熟さが明らかとなった。DQ で捉えられなかった発達の未熟さに対して新たにカテゴリーを細分化することによって、HFPDD のロールシャッハ反応を診断面だけでなく、解釈面においても有効であると考えられた。

10. アスペルガー症候群児の母親の抑うつについて（野邑健二, 辻井正次）

アスペルガー症候群児の母親には抑うつ状態を呈している方が非常に多く見られた。（軽度も含めて40%、重度は約10%）。

養育における父母からのケアの乏しさが、抑うつの発症に関与していることが示唆された。また、家族機能の乏しさが、抑うつと関連していた。

これらのことから、発達臨床に関わるものは、アスペルガー症候群児・者の家族（母親）に抑うつが起こりやすいことを認識して、関わる必要がある。

加えて、他の家族の理解・援助を得ることと、心理社会的なサポートを行うことが、家族の精神的健康において、有効であると考えられた。

11. ヒスチジン血症における広汎性発達障害

児の発生頻度についての研究（鷲見 聡, 宮地 泰士）

ヒスチジン血症70名のうち、自閉性障害が5名、アスペルガー障害が4名、特定不能の広汎性発達障害(PDD-NOS)1名診断され、一般集団に比べるとPDDの発生頻度は著しく高かった。

F.健康危険情報
なし

G. 研究発表

1.論文発表

尾内、武井、三辺、中村、関根

1. Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, Torizuka T. Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol*.2005;57:168-75.

2. Ouchi Y, Yoshikawa E, Kanno T, Futatsubashi M, Sekine Y, Okada H, Torizuka T, Tanaka K.

Orthostatic posture affects brain hemodynamics and metabolism in cerebrovascular disease patients with and without coronary artery disease: a positron emission tomography study. *Neuroimage*. 2005;24:70-81.

3.Yamamoto S, Ouchi Y, Onoe H, Yoshikawa

- E, Tsukada H, Takahashi H, Iwase M, Yamaguti K, Kuratsune H, Watanabe Y. Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome. *Neuroreport*. 2004;15:2571-4.
4. 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;22:155-63.
5. 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 15O-labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:635-43.
6. Yamada, K., Nakamura K., Minabe, Y., Iwayama-Shigeno, Y., Takao, H., Toyota, T., Hattori, E., Takei, N., Sekine, Y., Suzuki, K., Iwata, Y., Miyoshi, K., Honda, A., Baba, K., Katayama, T., Tohyama, M., Mori, N., Yoshikawa, T. Association analysis of FEZ1 variants with schizophrenia in Japanese. *Biol Psychiatry* 2004;56:683-690.
7. Ide M, Muratake T, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Iwamoto K, Takao H, Toyota T, Kaneko N, Minabe Y, Nakamura K, Kato T, Mori N, Asada T, Someya T, Yoshikawa T. Genetic and expression analyses of FZD3 in schizophrenia, *Biol Psychiatry* 2004;56(6):462-5.
8. Takebayashi K, Sekine Y, Takei N, Minabe Y, Isoda 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, *Neuropsychopharmacology* 2004;29(5):1019-26.
9. 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* 2004;128B(1):24-6.
10. Takei N, Nakamura K. Is in-seki-jisatsu, responsibility-driven suicide, culture-bound? *Lancet* 2004;363(9418):1400.
11. 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 J M, Iwayama-Shigeno Y, Tomaru Y, Shimizu H, Hattori E, Mori M, Yoshikawa T.

Association between schizophrenia with ocular misalignment and polyalanine length variation in PMX2B ,
Hum Mol Genet 2004 13:551-61.

12. Tani K., Takei N., Kawai M., Suzuki K., Sekine Y., Toyoda T., Minabe Y., Mori N. Augmentation of milnacipran by risperidone in treatment for major depression. Int. J. Neuropsychopharmacol. 7(1):1-4, 2004.

13. 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. B Neuropsychiatr. Genet. 126(1):43-45, 2004.

14. Inada T., Iijima Y., Uchida N., Maeda T., Iwashita S., Ozaki N., Harano M., Komiyama T., Yamada M., Sekine Y., Iyo M., Sora I., Ujike H. No association found between the type 1 μ receptor gene polymorphisms and methamphetamine abuse in the Japanese population: a collaborative study by the Japanese genetic initiative for drug abuse. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1025:27-33, 2004.

15. Iwata N., Inada T., Harano M., Komiyama T., Yamada M., Sekine Y., Iyo M., Sora I., Ujike H., Ozaki N. No association is found between the candidate genes of

t-PA/plasminogen system and Japanese methamphetamine-related disorder: a collaborative study by the Japanese genetic initiative for drug abuse. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1025:34-38, 2004.

16. Iyo M., Sekine Y., Mori N. Neuromechanism of developing methamphetamine psychosis: a neuroimaging study. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1025:288-295, 2004.

17. Harano M., Uchimura N., Abe H., Ishibashi M., Iida N., Yanagimoto K., Tanaka T., Maeda H., Sora I., Iyo M., Komiyama T., Yamada M., Sekine Y., Inada T., Ozaki N., Ujike H. A polymorphism of DRD2 gene and brain atrophy in methamphetamine psychosis. Ann. N. Y. Acad. Sci. 307-315

18. Ide S., Kobayashi H., Tanaka K., Ujike H., Sekine Y., Ozaki N., Inada T., Harano M., Komiyama T., Yamada M., Iyo M., Ikeda K., Sora I. Gene polymorphisms of the μ opioid receptor in methamphetamine abusers. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1025:316-324, 2004.

19. Kobayashi H., Ide S., Hasegawa J., Ujike H., Sekine Y., Ozaki N., Inada T., Harano M., Komiyama T., Yamada M., Iyo M., Shen H.W., Ikeda K., Sora I. Study of association α -synuclein gene polymorphism and methamphetamine psychosis/dependence.

Ann. N. Y. Acad. Sci. 1025:325-334, 2004.

杉山

20. Itoh K., Hashimoto K., Shimizu E., Sekine Y., Ozaki N., Inada T., Harano M., Iwata N., Komiyama T., Yamada M., Sora I., Nakata K., Ujike H., Iyo M. Association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japan. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 132(1):70-73, 2005.

21. Morita Y., Ujike H., Tanaka Y., Uchida N., Nomura A., Ohtani K., Kishimoto M., Morio A., Imamura T., Sakai A., Inada T., Harano M., Komiyama T., Yamada M., Sekine Y., Iwata N., Iyo M., Sora I., Ozaki N., Kuroda S. A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 376(3):182- 187, 2005.

22. Tsuchiya KJ, Agerbo E, Mortensen PB. Parental death and bipolar disorder: a robust association was found in early maternal suicide. *J Affect Disord* (in press).

23. Tsuchiya KJ, Takagai S, Matsumoto H, Nakamura K, Minabe Y, Mori N, Takei N. Advanced paternal age associated with an elevated risk for schizophrenia in offspring. *Schizophr Res* (in press).

1. 杉山登志郎：自閉症・アスペルガー症候群。精神障害の臨床、131巻12号、pS203-S204、2004

2. 杉山登志郎：高機能広汎性発達障害に見られるさまざまな精神医学的問題に関する臨床的研究。日本乳幼児医学・心理学研究12(1)11-25,2004

3. 杉山登志郎、小石誠二：アスペルガー症候群の併存症と鑑別診断、精神科、5(1)、19-24、2004

4. 杉山登志郎、河邊眞千子：高機能広汎性発達障害青年の適応を決める要因、精神科治療学、19(9)、1093-1100、2004

5. 杉山登志郎、海野千畝子：医療機関における再統合に向けた援助、母子保健情報50号、165-168、2005

6. 浅井朋子、杉山登志郎：強迫性障害、小児内科、36-6、948-952,2004

7. 浅井朋子、杉山登志郎：不登校、小児科臨床、57増刊号、1501(287)-1507(293),2004

8. 浅井朋子、杉山登志郎、小石誠二、東 誠、並木典子、海野千畝子：軽度発達障害児が同朋に及ぼす影響の検討、jpn. j .Child Adolesc.Psychiatr 45(4) ,360-371, 2004

9. 並木典子、杉山登志郎：広汎性発達障害ス

クリーニング. 小児科、45 卷 11 号別冊、
1979-1988, 2004

10. 遠藤太郎、杉山登志郎：自閉症とアスペル
ルガー障害（1）. 臨床脳波、vol4 6（8）、
526-531, 2004

11. 遠藤太郎、杉山登志郎：自閉症とアスペ
ルガー障害（2）. 臨床脳波、vol4 6（9）、
590-595, 2004

（著書）

1. 杉山登志郎：発達障害・精神遅滞／学習障
害／自閉症ほか, 矢沢サイエンスオフィス編,
脳の病気のすべてがわかる本, 学習研究社,
p 308-323, 2004

2. 杉山登志郎：アスペルガー症候群および高
機能広汎性発達障害のための援助, 降旗志郎
編著：軽度発達障害児の理解と支援、金剛出
版, p 130-157, 2004

3. 杉山登志郎: コミュニケーション障害とし
ての自閉症高木隆郎, パトリシア・ハウリン
エリック・フォンボン, 自閉症と発達障害研
究の進歩 2004Vol.8 星和書店 p3-23, 2004

4. 杉山登志郎: 教師のための高機能広汎性発
達障害・教育マニュアル, 杉山登志郎, 大河内
修, 海野千畝子 共著, 少年写真新聞社, 2004

別府

1. 別府哲.(2004a). 連載・高機能自閉症・ア

スペルガー症候群の内面をさぐる：気持ちが
通じ合うとは？ みんなのねがい(全国障害
者問題研究会)、2004年10月号,34-37.

2. 別府哲.(2004b). 連載・高機能自閉症・ア
スペルガー症候群の内面をさぐる：「とっさ
に」感じる力～「〇〇の場合□□すべき」の
理論にしばられる. みんなのねがい(全国障
害者問題研究会)、2004年11月号,28-31.

3. 別府哲.(2004c). 連載・高機能自閉症・ア
スペルガー症候群の内面をさぐる：感覚の過
敏さと基準の独自性－不快対象を取り除き心
地よさを共有する. みんなのねがい(全国障
害者問題研究会)、2004年12月号,26-29.

4. 別府哲.(2004d). 連載・高機能自閉症・ア
スペルガー症候群の内面をさぐる：素の自分
を出せる仲間、居場所を. みんなのねがい(全
国障害者問題研究会)、2005年1月号,28-31.

5. 別府哲.(2004e). まなごしを共有する教師
へー私は「みんなを特別扱い」したいんや！
子どもと教育, 2004年5月号,60-61.

6. 別府哲.(2004f). まなごしを共有する教師へ
ー正面から向き合ってくれる人を求めている.
子どもと教育,2004年7月号、68-69.

7.別府哲.(2004g). まなごしを共有する教師へ
ーぜったい、あんなのこと、見捨てんからね！
子どもと教育、2004年9月号、82-83.

8. 別府哲.(2004h). まなごしを共有する教師
へー大人も人間であれば失敗はある・常に大

人の側が意識すること。子どもと教育、2004年11月号、84-85.

9. 別府哲.(2004i). まなざしを共有する教師へーある部分の認知的弱さを抱えながら通常学級で生活する子ども。子ども教育、2005年1月号,32-33.

(著書)

1. Beppu,S. (in press) Social cognitive development of autistic children: Attachment relationships and understanding the existence of minds of others. Siegel,I.,Shwalb,D.,Shwalb,B., & Nakazawa,J.(Eds). "Applied Child Development in Japan" ,pp199-221.

2. 別府哲.(印刷中). 障害児発達研究の新しいかたちー自閉症の共同注意を中心に. 遠藤利彦(編)「発達心理学の新しいかたち」 誠信書房.

3. 別府哲.(印刷中). 自閉症児における視線理解および共同注意行動の特異性と発達. 遠藤利彦(編)「読む目・読まれる目」 東京大学出版会.

4. 別府哲.(印刷中). 自閉症の社会性の発達における機能連関の特異性. 児童青年精神医学とその近接領域.

5. 竹林和子・別府哲・宮本正一.(2004). 教師は軽度発達障害児の問題行動をどのようにとらえているかー軽度発達障害についての理解

と意識に関する質問紙調査ー. 岐阜大学教育学部研究報告(人文科学),53, 239-248.

辻井

1. 辻井正次、発達障害児のピア・サポートー同じ「想い」を分かち合うことの意義、教育と医学、52(12) 48-55, 2004

2. 辻井正次、竹嶋陽子、軽度発達障害をもつ子どもたちへの発達支援と治療教育：発達臨床心理学の視点から、学校保健研究、46(5) 456-463, 2004

3. 辻井正次、古橋由香、「アスペ・エルデの会」：当事者を主体とした高機能広汎性発達障害の地域発達支援システム、精神科 5(1) 29-33, 2004

4. 辻井正次、神谷美里、「気がかりな子」の家庭での援助 友達ができることー軽度発達障害の子どもたちの場合、児童心理 6月増刊号 12-126, 2004

5. 黒葛原健太郎、辻井正次、児童虐待から子どもを護るネットワークの構築へー児童家庭支援ネットワークを活用した児童虐待への介入から、中京大学社会学部紀要 19(2) 67-80, 2005

6. 藤田知加子、川上正浩、行広隆次、辻井正次、高機能広汎性発達障害児の虚記憶および虚再認に関する研究、中京大学社会学部紀要 19(2) 81-93, 2005

野邑

1. 金子一史、本城秀次、村瀬聡美、野邑健二：母親から子どもへの愛着形成—心理社会的検討—。小児科臨床, 57 増：1273 - 1279, 2004.

2. 本城秀次、村瀬聡美、金子一史、荒井紫織、橋本大彦、野邑健二：乳幼児期からの家族支援。精神神経学雑誌, 106(5)：602 - 607, 2004.

2.学会発表（海外）

尾内、武井、三辺、中村、関根

1. Y. Ouchi, T. Kanno, Y. Sekine, E. Yoshikawa, M. Futatsubashi, T. Ogusu, F. Nakamura, H. Okada, T. Torizuka:Relationship between dopamine transporter density and dopamine release during psychomotor stress in depressed patients with Parkinson's disease: 10 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (Budapest) May 2004

2. Yasuomi Ouchi, Toshihiko Kanno, Etsuji Yoshikawa, Tomomi Ogusu, Hiroyuki Okada, Keiji Minoda, Hiroyuki Doi:Brain activation during muscle relaxation stimulations on the paravertebral and sacrofemoral muscles : a preliminary PET report 第2回疲労科学国際シンポジウム（軽井沢）平成17年2月

3. Suzuki K, Nakamura K, Shinohe A,

Watanabe T, Mori N: Altered expression of mRNA for VLDLR and ApoER2 in lymphocytes from patients with schizophrenia and major depression: Society for Neuroscience 34st Annual Meeting Neuroscience, San Diego, Oct. 2004

4. Nakamoto Y, Nakamura K, Minabe Y, Mori N, Furukawa A, Yamada K, Yoshikawa T, Mugishima G, Sato M, Niwa M, Yoshii M: Gender and age differences in associations between peripheral-type benzodiazepine receptor (PBR) gene polymorphism and anxiety trait in normal human subjects:

Society for Neuroscience 34st Annual Meeting Neuroscience, San Diego, Oct. 2004

野邑

1. Kaneko H, Honjo S, Ujiie T, Murase S, Nomura K: Maternal attachment in Japanese women during pregnancy and one month after delivery. 16th World congress of the IACAPAP, Aug.2004, Berlin.

学会発表（国内）

尾内、武井、三辺、中村、関根

1. 尾内康臣、岡田裕之、坂本政信 「パーキンソン病における運動時ドパミン放出とドパミントランスポーター密度の関係」第45回日本神経学会（東京）平成16年5月

2. 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」第39回紅葉坂ミーティング（横浜）平成16年5月
3. 尾内康臣 「正常圧水頭症のPET画像 - 病態へのアプローチ -」第63回 静岡脳外科集談会（静岡）平成16年7月
4. 尾内康臣、菅野敏彦、中村文俊、鳥塚達郎、吉川悦次、ニッ橋昌実、小楠智美、岡田裕之 「立位想像と立位姿勢保持中の脳賦活」第27回 日本神経科学大会（大阪）平成16年9月
5. 尾内康臣 「PETによる脳内神経局在の同定 - 感性を画像化する -」第27回ヒューマン・テクノワールド研究会（浜松）平成16年9月
6. 尾内康臣、菅野敏彦、中村文俊、鳥塚達郎、吉川悦次、ニッ橋昌実、小楠智美、岡田裕之 「PETを用いた脳内ミクログリア活性の評価」第44回 日本核医学（京都）平成16年11月
7. 尾内康臣 「PET検査からみた早期痴呆の診断と役割」第1回 早期痴呆対策研究会（浜松）平成16年11月
8. Y. Ouchi, T. Kanno, E. Yoshikawa, T. Ogusu, H. Okada 「Mental cognitive processes and brain activations in Alzheimer's disease」第4回慶北（韓国）-浜松医学合同シンポジウム（浜松）平成16年12月
9. 中村 和彦、関根吉統、土屋賢治、鈴木勝昭。三辺義雄、武井教使、森則夫、尾内康臣、辻井正次、吉川悦次、杉山登志郎
脳内セロトニン系の異常からみたアスペルガー障害の病態発生に関する臨床研究
第37回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、平成16年12月
10. 中村 和彦、関根吉統、尾内康臣、辻井正次、吉川悦次、杉山登志郎、土屋賢治、鈴木勝昭。三辺義雄、武井教使、森則夫
アスペルガー症候群における脳内セロトニン・トランスポーター密度に対するPETを用いた研究
第14回日本臨床精神神経薬理学会、神戸、平成16年9月
11. 関根吉統、尾内康臣、吉川悦次、ニッ橋昌実、小楠智美、岡田裕之、塚田秀夫、中村和彦、三辺義雄、武井教使、伊豫雅臣、森 則夫: 光産業都市浜松における産学官共同PET研究の成果 - 病態解明から新規抗精神病薬脳内薬理動態解明まで - . 第34回日本神経精神薬理学会/第26回日本生物学的精神医学会 合同年会 東京, 2004.
12. 関根吉統、尾内康臣、磯田治夫、伊豫雅臣、森則夫: 覚せい剤関連精神障害の分子生物学的研究の進歩 - 生化学的PETとMRSを用いた研究 - . 第16回日本アルコール精神医学会、久留米, 2004
杉山
1. 杉山登志郎、海野千畝子：子ども虐待への

包括的治療、日本児童青年精神医学、2004

2. 杉山登志郎、遠藤太郎：子ども虐待にみられる多動性行動障害の診断材料、日本小児精神神経学会、2004

3. 杉山登志郎：高機能広汎性発達障害と児童虐待、日本子どもの虐待防止学会、2004

4. 杉山登志郎：シンポジウム21世紀の乳幼児医学・心理学、日本乳幼児医学・心理学会、2004

5. 杉山登志郎：虐待により生じる過覚醒に対する包括的治療、日本トラウマティックストレス学会、2004

別府

1. 別府哲 2004年3月 自閉症児の共同注意と「心の理論」の発達の起源 自主シンポジウム「『心の理論』の発達の起源をめぐって－脳科学、対人関係（間主観性）の視点から－」での話題提供、日本発達心理学会第15回大会発表論文集、S12-3.

2. 別府哲 2004年3月 HFPPDD児の幼児期の発達過程 ラウンドテーブル「軽度発達障害幼児の障害発生のプロセスの検討」での話題提供 日本発達心理学会第15回大会発表論文集、S128.

3. 別府哲・駒田閑子 2004年3月 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、p490.

4. 別府哲・野村香代 2004年9月 高機能自閉症児は健常児と異なる「心の理論」を持つのか 日本特殊教育学会第42回大会発表論文集、p635.

5. 別府哲 2004年9月 高機能広汎性発達障害児の自己認識 自主シンポジウム57「発達障害児の『自己』の発達と教育・支援(2)」、日本特殊教育学会第42回発表論文集、p165.

6. 別府哲・竹林和子 2004年10月 軽度発達障害に関する教師の理解と意識 日本教育心理学会第46回総会発表論文集、p342.

7. 別府哲 2004年11月 発達心理学の立場から シンポジウム「自閉症の原因を考える」での話題提供 第45回日本児童青年精神医学会.

8. 別府哲 2005年3月 自閉症とアタッチメント 会員企画シンポジウム「アタッチメント理論を活用した臨床領域での活動」での話題提供 日本発達心理学会第16回大会発表論文集。

9. 別府哲 2005年3月 高機能広汎性発達障害児の自己認識 ラウンドテーブル「通常学級に在籍する障害のある子どもの自己意識－高機能自閉症児、難聴児、吃音児について－」での話題提供、日本発達心理学会第16回大会発表論文集。

10. 別府哲・野村香代 2005年3月 高機能自閉症児におけるあいまいな文章の理解、日本発達心理学会第16回大会発表論文集。
赤木和重・別府哲・坂口美幸、2005年3月 自閉症幼児における「バイバイ」行動の発達と障害 日本発達心理学会第16回大会発表論文集。

野邑

1. 萩野聡子、伊藤里実、梅村祐子、北川朋子、山口栄、本城秀次、氏家達也、村瀬聡美、金

子一史、荒井紫織、佐々木靖子、石原美智恵、板倉敦夫、野邑健二：妊娠期の妻を持つ夫の抑うつと愛着、第45回日本児童青年精神医学会総会、2004

H 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)
1.特許所得

発明の名称：「自閉症の診断薬」

出願番号：特願2005-125770号
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

高機能自閉症における脳内セロトニン系の異常と臨床症状との関連に関する研究

分担研究者 尾内 康臣 県西部浜松医療センター・先端医療技術センター医長
中村 和彦 浜松医科大学医学部精神神経医学講座講師
三辺 義雄 浜松医科大学医学部精神神経医学講座講師
関根 吉統 浜松医科大学医学部精神神経医学講座
辻井 正次 中京大学社会学部助教授

研究要旨

高機能自閉症は、知的障害を持たない自閉症であるが、特有な情報処理機構の障害により深刻な適応障害を有し様々な問題が派生することがある。我々は今回セロトニン・トランスポーターに注目してPET研究を行なった。対象は高機能自閉症12名、健康健常者12名である。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 $[^{11}\text{C}](+)\text{McN5652}$ を用いた。臨床症状については、Aggression Questionnaire、Hamilton Rating Scale for Anxiety、Hamilton Rating Scale for Depression、Yale-Brown Obsessive Compulsive Scaleで評価した。結果は高機能自閉症では健常者と比較して、大脳皮質全般、基底核、中脳、小脳に渡る広範囲の部位でセロトニントランスポーターが有意に低下していた。視床のセロトニントランスポーターの低下が強迫症状の強度と有意な相関が認められた。今回の結果によって、高機能自閉症は神経発達の段階、成長過程においてセロトニン系メカニズムの障害が派生していることが推測された。

A.研究目的

自閉症は3歳以前に始まる、対人的相互反応における質的な障害、意思伝達の質的な障害、行動、興味および活動の限局され、反復的で常同的な様式で特徴づけられる疾患である。その中で高機能自閉症は、様々な問題行動が伴うので昨今注目を浴びているが、知的障害を持たない自閉症として位置づけられている。DSM-IVには高機能自閉症の定義はないが、一般にIQ70以上が高機能自閉症であ

ると定義されている。高機能自閉症は、自閉症の中の約4分の1を占め、小学校の高学年になると心の理論が次第に獲得され、集団行動への参加が認められてくるが、特有な情報処理機構の障害により深刻な適応障害を有し、対人関係に過敏となり被害的になることがあり、不登校、ひきこもり、いじめ、暴力行為など様々な問題を派生することがある。

我々は今回セロトニン系に注目して研究を行なった。高機能自閉症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

画像解析プログラム PMOD を用いて対象者全員の absolute DV image を作成する。この image を標準脳にワーブさせることにより、SPM 全脳解析を施行する。

なお、本研究は浜松医科大学倫理委員会及び県西部浜松医療センター倫理委員会で承認を得ており、研究の詳細を文書を用いて説明した後、同意を得た者のみを対象とした。

②臨床スコア-との相関

高機能自閉症に対する臨床症状については、攻撃性に対して Aggression Questionnaire (AQ): (29 から 145)、不安症状については Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A)、うつ状態については Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D)、強迫症状については、Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) で評価した。それらの臨床スコア-と $[^{11}\text{C}](+)\text{McN5652}$ DV イメージとの相関を検討する。

(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ド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

高機能自閉症 12 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。Fig.1 に示すように、高機能自閉症では健常者と比較して、大脳皮質全般、基底核、中脳、小脳に渡る広範囲の部位でセロトニントランスポーターが有意に低下していた。

②臨床スケールとの相関について

AQ, HAM-A, HAM-D との相関は認められなかったが、Fig.2 で示すように視床のセロトニントランスポーターの低下が Y-BOCS 強迫症状の強度と有意な相関が認められた。

D.考察

今回高機能自閉症において、脳の様々な部位でセロトニントランスポーターが低下していることが明らかになった。セロトニンは脳の発達の中で重要な位置を占め、細胞分割、分化、神経成長、synaptogenesis に関与している。自閉症に関しては、セロトニンに関する異常が様々報告されている。主なものは、血液におけるセロトニンの上昇であるが、これは血小板におけるセロトニン吸収増加によるものなので、血清中のフリーなセロトニンは正常であると報告されている。セロトニントランスポーターはセロトニン系における重要な部分を占め、セロトニン機構に影響している。Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) が自閉症の強迫症状、常同行為に有効であることから、自閉症は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

ポーターの活性と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研究が多々報告されている。我々は今回自閉症においてセロトニントランスポーターが、脳の各部位において活性が低下していることを見出した。自閉症に対してセロトニントランスポーターの PET 研究は今まで報告がないが、精神科疾患についてはいくらか報告されている。例えばエクスタシーを使用した人は男性も女性も脳の様々な部位でセロトニントランスポーターの低下が認められ、強迫性障害に関しては脳において低下が見られなかった。感情障害については視床において上昇し、アルコール依存症については、中脳、視床、扁桃体、橋、帯状回、前頭葉、小脳においてセロトニントランスポーターが低下していた。各々の疾患におけるセロトニントランスポーターの低下や上昇のメカニズムは不明である。自閉症は発達障害であるので、今回の結果によって、セロトニントランスポーターの障害が脳全般に存在していることより、神経発達の段階において、何らかの障害が起こったことが推測される。今までの報告では、非自閉症児のセロトニン合成能は 2 歳から 5 歳までは成人値より高値であるが、それ以降 5 歳から 14 歳まで減少し、成人値に落ち着くが、自閉症児においてはセロトニン合成能の年齢変化が存在しないことより、成長過程においてセロトニン系メカニズムの障害が派生していることが推測される。自閉症における画像研究は様々報告されている。MRI 研究において自閉症の脳の体積について、統一した見解は得られていないが、自閉症で増加するとの報告が多い。高機能自閉症と低機能自閉症においては増加の仕方が違うとの報

告、脳の各部位においては、小脳では IQ が体積の変化に関与し、脳梁においては体積が減少し、扁桃体では増え、海馬では減少するとの報告がある。脳の体積の上昇は生下時でなく、2 年後に派生しいつまで継続するかは論文によって異なる。また大脳皮質の灰白質については自閉症において増加しているとの報告がある。Magnetic resonance spectroscopy (MRS) 研究においては、症状の重症度と側頭葉との関連が見られ、アスペルガー障害においては前前頭葉において、強迫症状や社会機能に関連があるとの報告がある。SPECT 研究においては、線状体の体積と ADI-R に基く反復的で常同的な行為との相関は認められなかったとの報告がある。

今回、我々は視床におけるセロトニントランスポーターの低下と強迫症状との相関を報告した。視床は感覚の中継ないし統合に重要な働きを担っている。視床皮質機能の調節にセロトニンは重要な働きをしており、セロトニンと強迫症状との関連、強迫神経症との関連が報告され、OCD における視床の代謝異常は症状の強さや治療の反応性に関与し、視床の体積に変化があるとの報告がある。ゆえに視床におけるセロトニントランスポーターの低下によりセロトニン機構の障害が起こり、強迫症状との関連が認められたと推測される。自閉症においては反復的で常同的な行為がみられ、診断基準の中に含まれている。その行為はしばしば日常生活を困難にし、それらの症状に対して、SSRI や抗精神病薬が用いられるが、有効である場合と無効な場合がある。今回の結果より、強迫症状と視床におけるセロトニントランスポーターの低下との相関性が見られたことより、低下の程度が SSRI の

有効性など一つの治療指針となる可能性が考えられた。今回、抑うつや不安、攻撃性との相関は見られなかったが、研究の対象群が未治療であることや、それらの症状をほとんど伴っていないことより、相関性が見られなかったと推測された。またセロトニン機能の障害は、出生後から始まっていると考えられるので、今回の結果は自閉症における、生後の脳の発達時期にセロトニン神経伝達を正常化するような治療薬の臨床薬理学的な開発にも参考になると考えられた。

E. 結論

高機能自閉症では健常者と比較して、大脳皮質全般、基底核、中脳、小脳に渡る広範囲の部位でセロトニントランスポーターが有意に低下していた。視床のセロトニントランスポーターの低下が強迫症状の強度と有意な相関が認められた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表（欧文）

1. Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, Torizuka T. Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol*.2005;57:168-75.

2. Ouchi Y, Yoshikawa E, Kanno T,

Futatsubashi M, Sekine Y, Okada H, Torizuka T, Tanaka K.

Orthostatic posture affects brain hemodynamics and metabolism in cerebrovascular disease patients with and without coronary artery disease: a positron emission tomography study. *Neuroimage*. 2005;24:70-81.

3. Yamamoto S, Ouchi Y, Onoe H, Yoshikawa E, Tsukada H, Takahashi H, Iwase M, Yamaguti K, Kuratsune H, Watanabe Y. Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome. *Neuroreport*. 2004;15:2571-4.

4. 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;22:155-63.

5. 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 ¹⁵O-labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. *Eur J Nucl Med*

Mol Imaging. 2004;31:635-43.

6. Yamada, K., Nakamura K., Minabe, Y., Iwayama-Shigeno, Y., Takao, H., Toyota, T., Hattori, E., Takei, N., Sekine, Y., Suzuki, K., Iwata, Y., Miyoshi, K., Honda, A., Baba, K., Katayama, T., Tohyama, M., Mori, N., Yoshikawa, T. , Association analysis of FEZ1 variants with schizophrenia in Japanese, Biol Psychiatry 2004;56:683-690.

7. Ide M, Muratake T, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Iwamoto K, Takao H, Toyota T, Kaneko N, Minabe Y, Nakamura K, Kato T, Mori N, Asada T, Someya T, Yoshikawa T. Genetic and expression analyses of FZD3 in schizophrenia, Biol Psychiatry 2004;56(6):462-5.

8. Takebayashi K, Sekine Y, Takei N, Minabe Y, Isoda 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. Neuropsychopharmacology 2004;29(5):1019-26.

9. 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 2004;128B(1):24-6.

10. Takei N, Nakamura K. Is ineki-jisatsu, responsibility-driven suicide, culture-bound? Lancet 2004;363(9418):1400.

11. 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 J M, Iwayama-Shigeno Y, Tomaru Y, Shimizu H, Hattori E, Mori M, Yoshikawa T. Association between schizophrenia with ocular misalignment and polyalanine length variation in PMX2B , Hum Mol Genet 2004 13:551-61.

12. Tani K., Takei N., Kawai M., Suzuki K., Sekine Y., Toyoda T., Minabe Y., Mori N. Augmentation of milnacipran by risperidone in treatment for major depression. Int. J. Neuropsychopharmacol. 7(1):1-4, 2004.

13. 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. B Neuropsychiatr. Genet. 126(1):43-45, 2004.

14. Inada T., Iijima Y., Uchida N., Maeda T., Iwashita S., Ozaki N., Harano M., Komiyama T., Yamada M., Sekine Y., Iyo M., Sora I., Ujike H. No association found between the

- type 1 · receptor gene polymorphisms and methamphetamine abuse in the Japanese population: a collaborative study by the Japanese genetic initiative for drug abuse. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1025:27-33, 2004.
15. Iwata N., Inada T., Harano M., Komiyama T., Yamada M., Sekine Y., Iyo M., Sora I., Ujike H., Ozaki N. No association is found between the candidate genes of t-PA/plasminogen system and Japanese methamphetamine-related disorder: a collaborative study by the Japanese genetic initiative for drug abuse. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1025:34-38, 2004.
16. Iyo M., Sekine Y., Mori N. Neuromechanism of developing methamphetamine psychosis: a neuroimaging study. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1025:288-295, 2004.
17. Harano M., Uchimura N., Abe H., Ishibashi M., Iida N., Yanagimoto K., Tanaka T., Maeda H., Sora I., Iyo M., Komiyama T., Yamada M., Sekine Y., Inada T., Ozaki N., Ujike H. A polymorphism of DRD2 gene and brain atrophy in methamphetamine psychosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 307-315
18. Ide S., Kobayashi H., Tanaka K., Ujike H., Sekine Y., Ozaki N., Inada T., Harano M., Komiyama T., Yamada M., Iyo M., Ikeda K., Sora I. Gene polymorphisms of the μ opioid receptor in methamphetamine abusers. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1025:316-324, 2004.
19. Kobayashi H., Ide S., Hasegawa J., Ujike H., Sekine Y., Ozaki N., Inada T., Harano M., Komiyama T., Yamada M., Iyo M., Shen H.W., Ikeda K., Sora I. Study of association α -synuclein gene polymorphism and methamphetamine psychosis/dependence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1025:325-334, 2004.
20. Itoh K., Hashimoto K., Shimizu E., Sekine Y., Ozaki N., Inada T., Harano M., Iwata N., Komiyama T., Yamada M., Sora I., Nakata K., Ujike H., Iyo M. Association study between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms and methamphetamine abusers in Japan. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 132(1):70-73, 2005.
21. Morita Y., Ujike H., Tanaka Y., Uchida N., Nomura A., Ohtani K., Kishimoto M., Morio A., Imamura T., Sakai A., Inada T., Harano M., Komiyama T., Yamada M., Sekine Y., Iwata N., Iyo M., Sora I., Ozaki N., Kuroda S. A nonsynonymous polymorphism in the human fatty acid amide hydrolase gene did not associate with either methamphetamine dependence or schizophrenia. *Neurosci. Lett.* 376(3):182- 187, 2005.

学会発表（海外）

1. Y. Ouchi, T. Kanno, Y. Sekine, E. Yoshikawa, M. Futatsubashi, T. Ogusu, F. Nakamura, H. Okada, T. Torizuka: Relationship between dopamine transporter density and dopamine release during psychomotor stress in depressed patients with Parkinson's disease: 10 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (Budapest) May 2004
2. Yasuomi Ouchi, Toshihiko Kanno, Etsuji Yoshikawa, Tomomi Ogusu, Hiroyuki Okada, Keiji Minoda, Hiroyuki Doi: Brian activation during muscle relaxation stimulations on the paravertebral and sacrofemoral muscles : a preliminary PET report 第2回 疲労科学国際シンポジウム（軽井沢）平成17年2月
3. Suzuki K, Nakamura K, Shinohe A, Watanabe T, Mori N: Altered expression of mRNA for VLDLR and ApoER2 in lymphocytes from patients with schizophrenia and major depression: Society for Neuroscience 34st Annual Meeting Neuroscience, San Diego, Oct. 2004
4. Nakamoto Y, Nakamura K, Minabe Y, Mori N, Furukawa A, Yamada K, Yoshikawa T, Mugishima G, Sato M, Niwa M, Yoshii M: Gender and age differences in associations between peripheral-type benzodiazepine receptor (PBR) gene

polymorphism and anxiety trait in normal human subjects:

Society for Neuroscience 34st Annual Meeting Neuroscience, San Diego, Oct. 2004

学会発表（国内）

1. 尾内康臣、岡田裕之、坂本政信 「パーキンソン病における運動時ドパミン放出とドパミントランスporter密度の関係」第45回日本神経学会（東京）平成16年5月
2. 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」第39回紅葉坂ミーティング（横浜）平成16年5月
3. 尾内康臣 「正常圧水頭症のPET画像 - 病態へのアプローチ -」第63回 静岡脳外科集談会（静岡）平成16年7月
4. 尾内康臣、菅野敏彦、中村文俊、鳥塚達郎、吉川悦次、ニッ橋昌実、小楠智美、岡田裕之 「立位想像と立位姿勢保持中の脳賦活」第27回日本神経科学大会（大阪）平成16年9月
5. 尾内康臣 「PETによる脳内神経局在の同定 - 感性を画像化する -」第27回ヒューマン・テクノワールド研究会（浜松）平成16年9月
6. 尾内康臣、菅野敏彦、中村文俊、鳥塚達郎、吉川悦次、ニッ橋昌実、小楠智美、岡田裕之 「PETを用いた脳内ミクログリア活性の評価」第44回日本核医学（京都）平成16年11月

7. 尾内康臣 「PET検査からみた早期痴呆の診断と役割」第1回 早期痴呆対策研究会（浜松）平成16年11月

8. Y. Ouchi, T. Kanno, E. Yoshikawa, T. Ogusu, H. Okada 「Mental cognitive processes and brain activations in Alzheimer's disease」第4回慶北（韓国）-浜松医学合同シンポジウム（浜松）平成16年12月

9. 中村 和彦、関根吉統、土屋賢治、鈴木勝昭。三辺義雄、武井教使、森則夫、尾内康臣、辻井正次、吉川悦次、杉山登志郎
脳内セロトニン系の異常からみたアスペルガー障害の病態発生に関する臨床研究
第37回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、平成16年12月

10. 中村 和彦、関根吉統、尾内康臣、辻井正次、吉川悦次、杉山登志郎、土屋賢治、鈴木勝昭。三辺義雄、武井教使、森則夫
アスペルガー症候群における脳内セロトニン・トランスポーター密度に対する PET を

用いた研究

第14回日本臨床精神神経薬理学会、神戸、平成16年9月

11. 関根吉統, 尾内康臣, 吉川悦次, ニッ橋昌実, 小楠智美, 岡田裕之, 塚田秀夫, 中村和彦, 三辺義雄, 武井教使, 伊豫雅臣, 森 則夫: 光産業都市浜松における産学官共同PET研究の成果 - 病態解明から新規抗精神病薬脳内薬理動態解明まで - . 第34回日本神経精神薬理学会/第26回日本生物学的精神医学会 合同年会 東京, 2004.

12. 関根吉統, 尾内康臣, 磯田治夫, 伊豫雅臣, 森則夫: 覚せい剤関連精神障害の分子生物学的研究の進歩 - 生化学的 PET と MRS を用いた研究 - . 第16回日本アルコール精神医学会, 久留米, 2004

H.知的財産権の出願・登録状況

発明の名称：「自閉症の診断薬」

出願番号：特願2005-125770号

Fig.1 Results of whole brain SPM analyses of [¹¹C](+)McN-5652 distribution volume in the participants.



The areas with significantly reduced [¹¹C](+)McN-5652 DV in the HFA group compared with those in the control group are noted ($P < .001$, uncorrected).

Fig.2 Regions with significant negative correlations between the scores of the Y-BOCS and [¹¹C]McN5652 DVs in the HFA group.

