

図 1. bisulfite direct sequencing 法による DNA メチル化解析。

表 1 HOX 遺伝子群の多型の検討

Gene	Coding domain	Genotype (bp/bp)	Variation type	Autism (n=)	Control (n=)	Polymorphic candidate
<i>HOXA2</i>	Alanine	159/159	Wt	31	60	+
		153/159	Deletion	1	0	
<i>HOXA10</i>	Glycine	330/330	Wt	30	60	-
	Proline	198/198	Wt	32	60	-
<i>HOXA11</i>	Alanine	353/353	Wt	32	60	-
<i>HOXA13</i>	Alanine	190/190	Wt	31	59	+
		172/190	Deletion	0	1	
<i>HOXD4</i>	Serine	279/279	Wt	27	60	-
<i>HOXD8</i>	Alanine	423/423	Wt	23	59	+
		423/426	Expansion	1	1	
	Proline	357/357	Wt	31	60	-
<i>HOXD9</i>	Glycine	307/307	Wt	27	60	-
<i>HOXD11</i>	Glycine, Alanine	387/387	Wt	28	59	+
		369/387	Deletion	0	1	
<i>HOXD13</i>	Alanine, Serine	329/329	Wt	26	60	+
		317/329	Deletion	1	0	

表 2 HOXA1 の結果

Genotype (bp/bp)	Variation type	Autism family		Normal control
		Autistic patient	Parent	
159/159	Wild type (9 Ala)	104 (97%)	209 (99%)	364
153/159	Deletion (7 Ala)	1 (0.93%)	0	0
156/159	Deletion (8 Ala)	1 (0.93%)	1 (0.47%)	0
159/162	Expansion (10 Ala)	1 (0.93%)	1 (0.47%)	0
Total		107	211	364

表 3 HOXD8 の結果

Genotype (bp/bp)	Variation type	Autism family		Normal control
		Autistic patient	Parent	
423/423	Wild type (9 Ala)	105 (95.5%)	208 (98.6%)	355 (97.5%)
405/423	Deletion (3 Ala)	0	0	2 (0.55%)
417/423	Deletion (7 Ala)	0	0	2 (0.55%)
420/423	Deletion (8 Ala)	1 (0.91%)	0	1 (0.27%)
423/426	Expansion (10 Ala)	4 (3.64%)	3 (1.42%)	0
423/429	Expansion (11 Ala)	0	0	1 (0.27%)
423/441	Expansion (15 Ala)	0	0	3 (0.82%)
Total		110	211	364

表 4 HOXD13 の結果

Genotype (bp/bp)	variation type	Autism family		control
		Autistic patient	parent	
329/329	wild type(15 Ala)	71(97.3%)	117(98.3%)	293(99.4%)
317/329	deletion (11 Ala)	2( 2.7%)	2( 1.7%)	1( 0.3%)
326/329	deletion (14 Ala)	0	0	1( 0.3%)
<b>Total</b>		<b>73</b>	<b>119</b>	<b>295</b>

## 広汎性発達障害・ADHD の原因解明と効果的発達支援・治療法の開発

### —分子遺伝・脳画像を中心とするアプローチに関する研究

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

#### 研究要旨；

prepulse inhibition (PPI) の異常は特に大脳辺縁系を中心とした脳内情報処理回路の障害を反映すると考えられており、特に統合失調症で PPI が減弱することが繰り返し報告されている。しかし自閉症と PPI に関する報告はほとんどない。今回は preliminary study として 5 名の高機能広汎性発達障害者と 6 名の健常者を対象に聴覚刺激を用いて PPI を測定した。その結果、PPI が自閉症で減弱することが示された。

#### A. 研究目的

音などによる突然の強い感覚刺激の提示はヒト、ラットおよびマウスに驚愕反応を引き起こすことが知られている。しかしこの突然の強い感覚刺激によって引き起こされる驚愕反応が、刺激を与える直前に、それ自身では驚愕反応を引き起こさない程度の弱いプレパルス刺激 (prepulse) をあらかじめ負荷することにより低下する現象が確認されており prepulse inhibition (PPI) と呼ばれている (Hoffman & Ison, 1980)。この PPI はほとんどの健常者で認められるものの、特に統合失調症、強迫性障害、トゥレット障害などで減弱することが確認されており、数少ない生理学的な異常を示す反応として繰り返し報告されている (Braff 等, 2001)。この PPI の異常は、脳内情報処理回路の障害を反映すると考えられ、近年、統合失調症の動物モデルの評

価法としても使用されるようになった。

自閉症と PPI に関しては McAlonan 等 (2002) がアスペルガー障害で PPI が減弱し、前頭—線条体と小脳の灰白質量の有意な減少が認められることを報告しているのみである。そこで今回は自閉症者の知覚運動関門 (sensorimotor gating) に関する研究の一環として、日本人の高機能広汎性発達障害の患者を対象に PPI を施行した。

#### B. 研究方法

対象は高機能広汎性発達障害群 (以下、自閉症群, DSM-IV-TR によって診断した) が全員右利きの 5 名 (17 歳～34 歳, 平均 25.3 歳, 男性 3 名, 女性 2 名) であり、健常群として精神医学的な障害の存在や既往のない右利きの 6 名 (23 歳～30 歳男性, 平均 25.0 歳) である。全員に WAIS-R を施行して

おり、TIQ>80 のものをリクルートした。本研究は東海大学医学部倫理委員会の承認を得ており、研究への参加の同意は文書にて取得した。

実験は以下の方法で行った。すなわち、ヘッドホンより聴覚刺激を提示し、驚愕反応を計測するために瞬目反射(blink reflex: BR)を使用した。

①聴覚刺激は pulse: 100 dB、2000Hz、40msec prepulse:70dB、2000Hz、20msec の音を増幅器を介してヘッドホンから提示した。prepulse と pulse の間隔は 30msec、60msec、120msec、240msec とした。聴覚刺激の間隔は 8 秒～60 秒間でランダムに提示した。

②瞬目反射(blink reflex:BR)は左眼輪筋に電極を装着し筋電図を測定した。  
(倫理面への配慮)

本研究は2003年11月に開催された東海大学医学部倫理委員会で承認を受けている。またデータは精神科内の鍵のかかる場所に管理し、結果を発表する時にはグループ間の比較の結果として提示されるため個人の同定はできない。

### C. 研究結果

図 1 で示したように自閉症群で pre-P30 と pre-P60 の間にのみ有意差が認められただけで PPI が確認されなかったのに対して、健常者では Puls と pre-P60, pre-P120 との間

に有意差が認められ PPI が確認された。

### D. 考察

症例数を増やして確認する必要があるものの、高機能広汎性発達障害では統合失調症などと同様にPPIの減弱が認められる可能性があることが強く示唆された。このPPIの減弱は特に大脳辺縁系を中心とした脳内情報処理回路の障害を反映すると考えられる。

### E. 結論

自閉症の脳機能の特殊性を調べるために PPIが有効であること、自閉症者に知覚運動関門の異常があることが示唆された。

### <参考文献>

Braff, D.L., Geyer, M.A. & Swerdlow, N.R.: Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology* (2001) 156; 234-258.

Hoffman, H.S., & Ison, J.R.: Reflex modification in the domain of startle. 1: Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychol. Rev.* (1980) 2; 175-189.

McAlonan, G.M., Daly, E., Kumari V., et al.: Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain* (2002)

125; 1594-1606.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし。

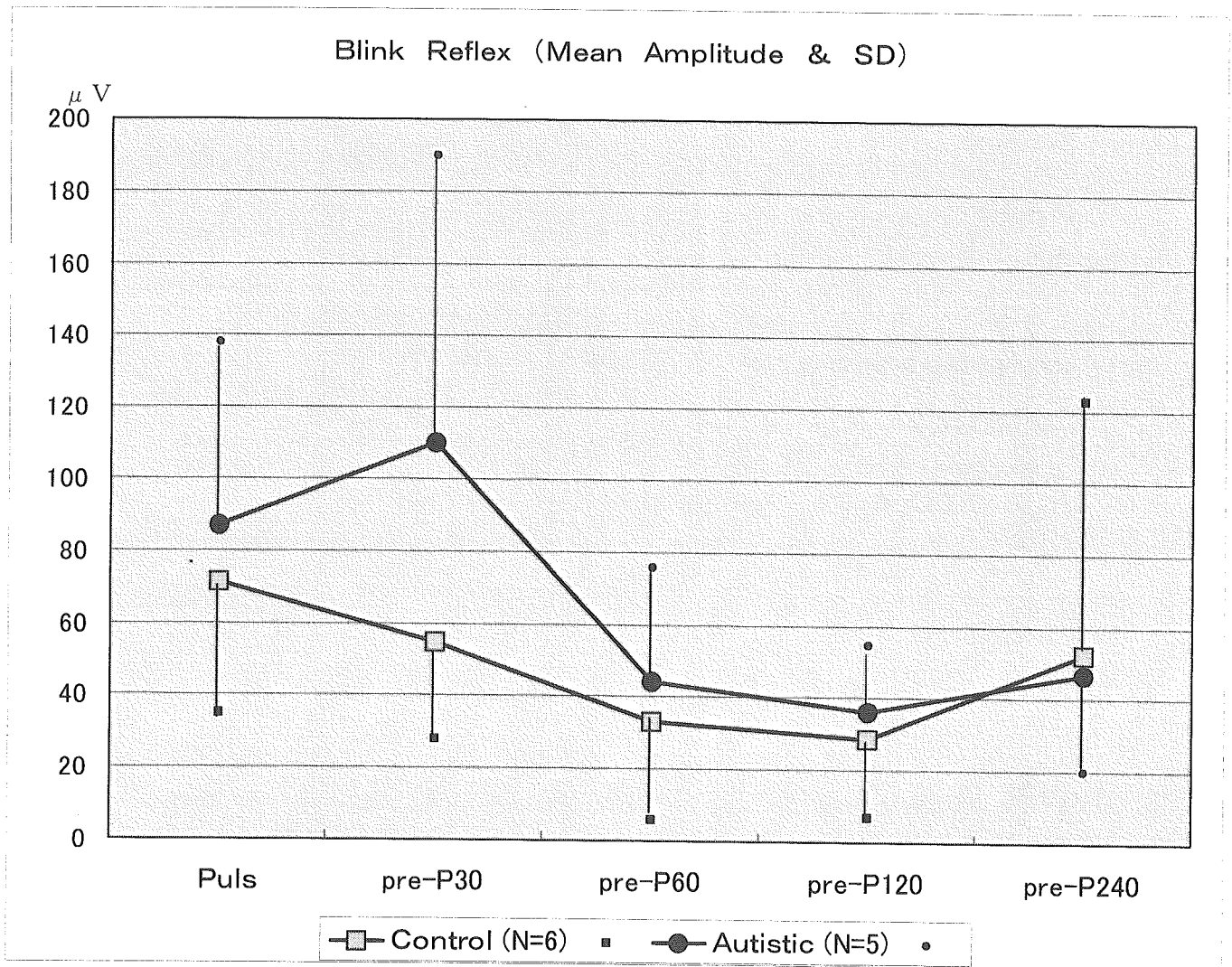
2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

图 1



## 自閉症の遺伝子解析研究

分担研究者 山本 賢司 北里大学医学部精神科学 講師

### 研究要旨；

自閉症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、自閉症の原因や病態を明らかにしていく上で重要である。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、①自閉症の原因候補領域である 2q31-33 領域の遺伝子、②神経伝達物質の動態に関与する Synapsin III 遺伝子について解析(連鎖不均衡伝達テスト、Transmission Disequilibrium Test)を行った。データベース・サーチの結果から、2q 領域にはてんかんや甲状腺機能低下症などに関連する遺伝子、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。また、Synapsin III と自閉症との有意な相関は得られなかった。今後も同様な解析と共に、より効率的な解析方法や人種間の相違を検討するためにも国際共同研究などが必要になってくるものと思われた。

### A. 研究目的

今日までに行われた自閉症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。疾患の原因遺伝子(群)を同定する方法には、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者同胞対法、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。近年行なわれた連鎖解析などの結果では、染色体の 2q, 7q, 15q, Xp 領域などが自閉症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、未だ結論が得られていない。また、自閉症の生

化学的な研究から各種神経伝達物質と自閉症の病因・病態などが今日までに数多く報告されており、それら神経伝達物質の動態に関連する蛋白の遺伝子と自閉症との相関に関する報告も今日までに数多くなされているが、実際に原因となる蛋白・遺伝子の同定はなされていない。

われわれは今日までの知見を踏まえ、①自閉症の原因候補領域に位置し、自閉症の病態への関与が想定される遺伝子の解析、②自閉症の病態に関与する神経伝達物質の動態に関連する蛋白の遺伝子解析、③神経発達の観点から、胎生期・器官形成期に脳の発育に関与する遺伝子の解析などが、自閉症の原因候補遺伝子(群)を同定していく上で有用と考えている。そして、実際に原因候補遺伝子を選定し、その遺伝子の多



型と自閉症との相関を明らかにするための研究を行ってきた。その中で、今回は神経伝達物質の動態に関与する Synapsin III 遺伝子と自閉症との相関を明らかにすることと、染色体上で自閉症の原因候補領域として興味深い 2q 領域について、原因候補遺伝子となりうる遺伝子をデータベース上で明らかにすることを目的に以下の研究を行なった。

## 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2q31-33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. Synapsin III 遺伝子の SNP(Single Nucleotide Polymorphism)解析

Synapsin IIIのプロモーター領域に位置する既知の-631C/G、-196A/Gの2つのSNPについて、すでに報告されている方法を用いて解析を行う (Ohmori O., et al., Neuroscience Lett, 279, 125-127, 2000)。

#### (倫理面への配慮)

本研究はヒトゲノム・遺伝子解析研究であり、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日 文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守することを前提として、東海大学・北里大学に設置されている両施設の倫理委員会の承認をすでに受けている。

C. 研究結果

1. 2q領域に存在する遺伝子の選定

Table1参照。

2. Synapsin III 遺伝子の解析結果について

-631C/G

		Non transmitted	
		c	g
transmitted	c	101	47
	g	46	16

McNamer's Chi squared equals 0.000 with 1 degrees of freedom.

The odds ratio is 1.022, with a 95% confidence interval

extending from 0.666 to 1.569

-196A/G

		Non transmitted	
		a	g
transmitted	a	16	80
	g	59	55

McNamer's Chi squared equals 2.878 with 1 degrees of freedom.

The odds ratio is 1.356, with a 95% confidence interval

extending from 0.957 to 1.932

D. 考察

Synapsin III は Synapsin family に属するニューロンに特異的なリン酸化蛋白質のひとつであり、主に脳で発現し、神経細胞終末の細胞質にあるシナプス小胞の表面に存在している。Synapsin は神経伝達物質の短期的放出の調節やニューロンの可塑性などに関係していると考えられている。Synapsin III

遺伝子は 22q13 に位置し、13 exons で構成され、581 Amino Acids をコードしている。今日までにこの Synapsin III 遺伝子と統合失調症との相関解析がいくつか行われているが、有意な結果は得られていない。自閉症は幼小児期に神経伝達物質の Serotonin が健常者よりも高値を示す傾向にあり、以前から Serotonin Transporter 遺伝子との相関が報告されている（われわれも Serotonin Transporter 遺伝子の遺伝的多型と自閉症との連鎖不均衡伝達テストを今回と同じサンプルで行ったが有意な所見は認めていない）。このように、これらの神経伝達物質の放出に関与する蛋白は自閉症の原因候補遺伝子として重要と考えられる。今回、われわれは Synapsin III 遺伝子と自閉症との相関解析を行ったが有意な結果は得られなかったが、神経伝達物質の放出にはさらに多くの蛋白や複雑な相互作用が報告されており、今後も自閉症の病態解明の糸口になり得るものと考えられる。

一方、2q31-33領域については自閉症との連鎖が確認されたという報告がすでになかなかされている (Table 2-4, Figure1)。この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症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。しかし、今のところ原因候補遺伝子として有意な結果を得てい

るものは少なく(表2)、原因遺伝子として同定されるには至っていない。その中で興味深い遺伝子としては、自閉症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)などがある。今後はこれらの遺伝子を解析して予定である。

#### E. 結論

今回、神経伝達物質の動態に関与しているSynapsin III 遺伝子と自閉症との連鎖不均衡伝達テストを行ったが有意な結果は得られなかった。また、自閉症の原因候補領域である2q31-33領域のデータベース・サーチを行い、興味深い遺伝子を選定した。今後はこれらの解析を積極的に進めていく予定である。一方で、近年の科学技術の進歩に伴う効率的な解析方法の検討や、人種間の

相違を比較するための国際共同研究が必要となってくるものと思われる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Koishi S, Yamamoto K, Matsumoto H, Koishi S, Enseki Y, Oya A, Asakura A, Aoki Y, Atsumi M, Iga T, Inomata J, Inoko H, Sasaki T, Nanba E, Kato N, Ishii T, Yamazaki K., Serotonin transporter gene promoter polymorphism and autism: A family-based genetic association study in Japanese population. Brain Dev. 2006, 28(4):257-60.

##### 2. 学会発表

特になし。

#### 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 from database

### Epilepsy or Epileptic attack

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

### Hypothyroidism

PAX8; Paired box homeotic gene-8

CTLA4; Cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase-4

### Others

PAX8; Paired box homeotic gene-8

CTLA4; Cytotoxic T-lymphocyte-associated serine esterase-4

CREB1; cAMP-response element-binding protein-1

HOXD gene family

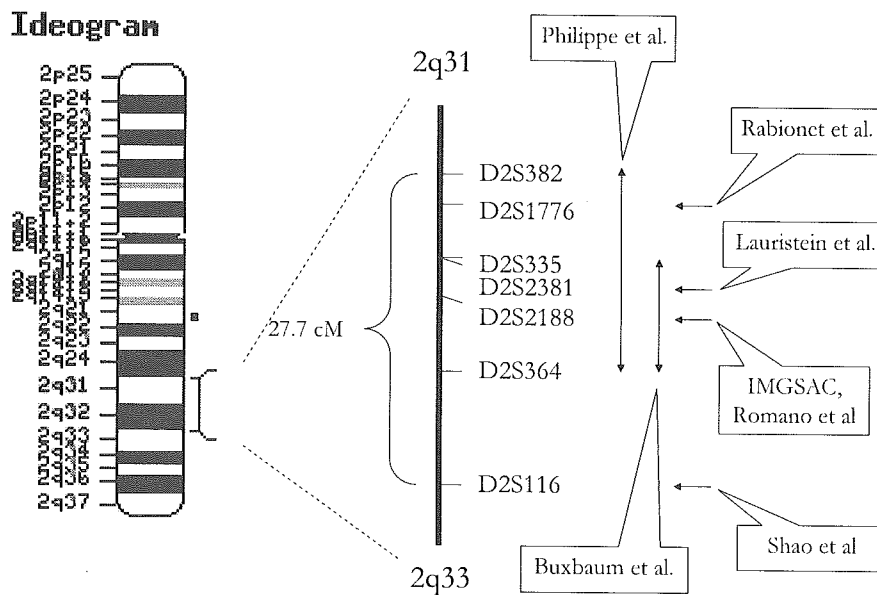
## Table2. Linkage study for autism on ch.2

- Philippe A et al., 1999  
51 multiplex families: MLS 0.64 (D2S382 - D2S364)
- Buxbaum JD et al., 2001  
95 families: NPL 2.39 (D2S335 – D2S364)
- IMGSAC, 2001  
152 Sib-Pair: MLS 3.74 (D2S2188)
- Shao Y et al., 2002  
82 Sib-Pair: MLS 1.12 (D2S116)
- Rabionet R et al., 2004  
110 multiplex families: MLS 1.54 (D2S1776)

Table3. Other genetic study of Autism on ch2

- Romano V et al. (2005)  
 Multiallelic TDT (143 trios):  
 $\chi^2=15.85$ ,  $p=0.045$  (D2S2188)
- Lauristein MB et al. (2006)  
 Genome-wide search (12 PDDs and 44 controls  
 in Faroe population):  $P_{T1}=0.00525$  (D2S2381)

Figure1. Autism candidate Locus on Ch.2



**Table4. Candidate genes on 2q and Autism  
(previous report)**

**Possibly Causative gene**

- **SLC25A12**: Solute Carrier Family 25  
(Mitochondrial Asp/Glu Carrier), Member 12
- **SCN1A, 2A, 3A**: Sodium Channel, Neuronal Type  
I, II, III, Alpha Subunit
- **cAMP-GEF II**: cAMP guanine nucleotide exchange  
factor II

**Negative Results**

TBR-1, GAD1, GAD67, DLX1, DLX2, CHN1,  
ATF2, HOXD1, NEUROD1, STK17B, AB12, CTLA4,  
CD28, PED1A

## 自閉症モデル動物における甲状腺ホルモンの関与に関する研究

分担研究者 定松 美幸 滋賀医科大学医学部精神医学講座 講師

### 研究要旨；

自閉症モデル動物として、出生直後に軽度低甲状腺ホルモン状態においたラットを作成し、行動実験および組織学的検討を行い、セロトニンの関与を検討するため、脳内セロトニン濃度を変化させるものとして、セロトニン前駆物質である 5-hydroxytryptophan(5-HTP)あるいは SSRI の 1 種である fluvoxamine を投与し、組織学的変化を観察した。行動学的には低甲状腺ホルモンラットは、多動とともに社会的コミュニケーションの異常として、「慣れにくさ」が認められた。5-HTP を投与されたラットでは、コントロールでは大きな変化はなかったが、PTU ラットについては、小脳外顆粒細胞の migration の遅れが回復する傾向にあり、対照的に SSRI を投与された群では、コントロール、PTU ラットともに体重、脳重量、migration の遅れがより増悪する傾向があきらかになった。甲状腺ホルモンの欠乏による微細な組織学的変化をセロトニン前駆物質によって回復させることができた。

### A. 研究目的

甲状腺ホルモンは胎生期から哺乳類の中枢神経系の発達に必須である。甲状腺ホルモンの著しい異常であるクレチン症は、身体発達の障害とともに精神発達遅滞を伴い、生後すぐに甲状腺ホルモン補充を行わないと不可逆的な結果となることはよく知られている。最近、新生児スクリーニング検査において甲状腺刺激ホルモン濃度がわずかに上昇を示す、すなわち胎生期に軽度の甲状腺ホルモン低下状態にあったと考えられる例が全国的に増えているという。一方で、先進国では自閉症の発症率が増加しているという報告が相次いでおり、この原因は不明である。

内分泌かく乱物質の一部には、甲状腺ホルモン様の働きを持つものがあり、Jacksonらの報告では PCB に胎生期に暴露された子どもの IQ がそうでない子どもに比べて低下していた。動物実験で、胎生期 PCB 暴露が仔ラットの甲状腺ホルモン低下をもたらすと

いう報告がある。

自閉症の増加と甲状腺ホルモン異常、内分泌かく乱物質との関連を検討することを目的とした。

### B. 研究方法

甲状腺ホルモン阻害酵素であるプロピルチオウラシル(PTU)を、出生直後から離乳まで、母ラットに飲水を通して投与し、低甲状腺ホルモン状態においた仔ラットを作成した。出生後時系列的に灌流固定した脳の組織学的検討を行った。セロトニンの関与を検討するため、仔ラットの一部については出生後 7 日目から 21 日目まで、セロトニンの前駆物質である 5-hydroxytryptophan(5-HT)あるいは fluvoxamine(SSRI)を皮下注投与し、組織学的検討を行った。

PTU ラットの行動面についての検討として、social interaction を観察し、コントロールラットを比較した。

（倫理面への配慮）

日本神経科学会の「神経科学における動物実験に関する指針」に従い、滋賀医科大学動物実験倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

行動実験については、PTU ラットではコントロールラットに比べて、相手になれにくいという特徴が明らかになった(図1)。PTU ラットが多動傾向を示すことは社会的行動についても一致しており、コントロールラットが相手になれて徐々に社会的探索行動、あるいは play behavior が減少していくのに比して PTU ラットはいつまでも慣れずに多動を示しており、新規の相手ラットが出現してもそれまでの行動量とほとんど変化を認めない。

仔ラットに5-HTP,SSRI を投与した群について、小脳の外顆粒細胞層の migration を検討すると、5-HTP 投与群はほぼコントロール群と同様の細胞層の厚みを示しており、対照的に SSRI 投与群では migration の遅れが顕著であった(図2)。5-HTP,SSRI 投与の効果はコントロール、PTU ともに差はなく、元来 PTU ラットで見られていた migration の遅れは5-HTP 投与によってもコントロール群ほどには回復していなかった。

小脳におけるセロトニン陽性細胞あるいはニューロン発現にはコントロールと PTU との間に顕著な差は認められなかったが、SSRI 投与群についてはセロトニン陽性ニューロンの減少が見られた(図3)。

### D. 考察

昨年度、出生直後の低甲状腺ホルモン状態がセロトニンニューロンの形成を遅らせ、一過性に脳幹部に出現するセロトニン陽性細胞の発現を変化させることが明らかになった。今年度は、脳内セロトニンを増加させるであろうと予想し5-HTP,SSRI を投与してその結果を検討した。結果、5-HTP は小脳外顆粒層の migration の遅れを回復させることが明らかになったが、SSRI はむしろ悪化させる結果となった。また、結果を示していないが、体重、脳重量などの結果についても同様に5-HTP は PTU の成長の遅れを回復させ、SSRI は悪化させるものであった。この機序について今後は今後検討する予定である。しかしながら、甲状腺ホルモンの欠乏状態が引き起こした脳の発達阻害をセロトニン前駆物質が回復させるという所見は今後の治療戦略を考える上で重要なものと思われる。

Social interaction については、PTU ラットの多動の影響が強いものの、「慣れにくさ」が明らかになった。これはヒト自閉症における「固執」を反映しているものと考えている。

### E. 結論

出生後低甲状腺ホルモン状態においた自閉症モデルラットについて、社会性の異常を認め、組織学的にはセロトニンニューロン形成の異常を認めた。セロトニン前駆物質が体重や脳体積を含めてモデルラットの発達の遅れを回復させた。これは今後の自閉症治療について、手がかりとなる所見と思われる。セロトニンニューロン形成異常については、脳内の遊離セロトニンを一過性に上昇させる SSRI が形成の遅れを悪化させたことについて、今後検討が必要と考える。



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

表参照

### 2. 学会発表

Is a neonatal hypothyroid rat useful as an animal model of autism? Miyuki Sadamatsu,

Keiichiro Watanabe, Hirohiko Kanai,

Kiyoshi Kurokawa, Nobumasa Kato

日本神経科学会 2005、横浜

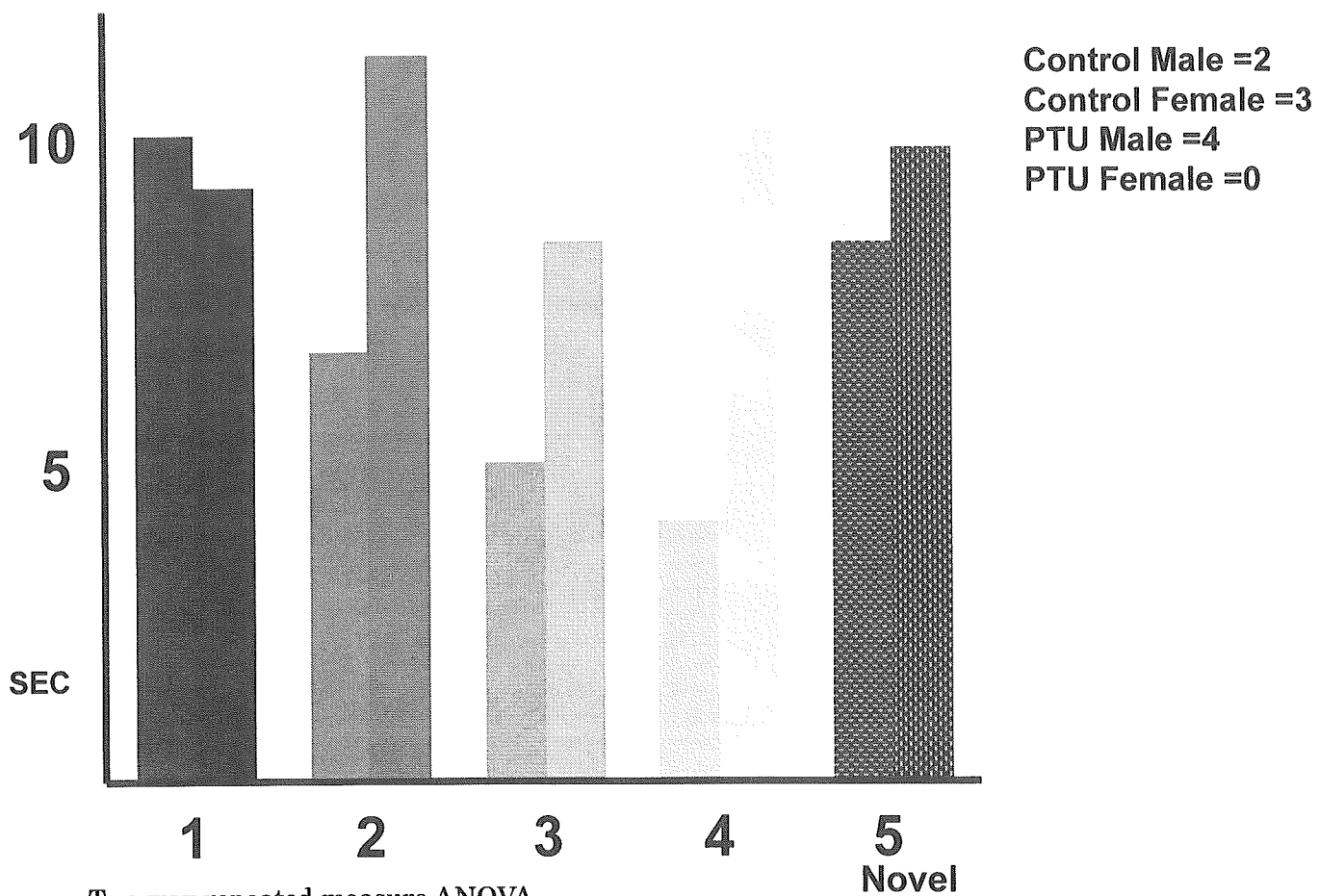
低甲状腺ホルモンモデルラットにおける

神経発達遅滞の分子生物学的基盤に

ついて 定松美幸、金井裕彦、吉村篤、

黒川清、加藤進昌 海馬研究会、2005、山形

図 1



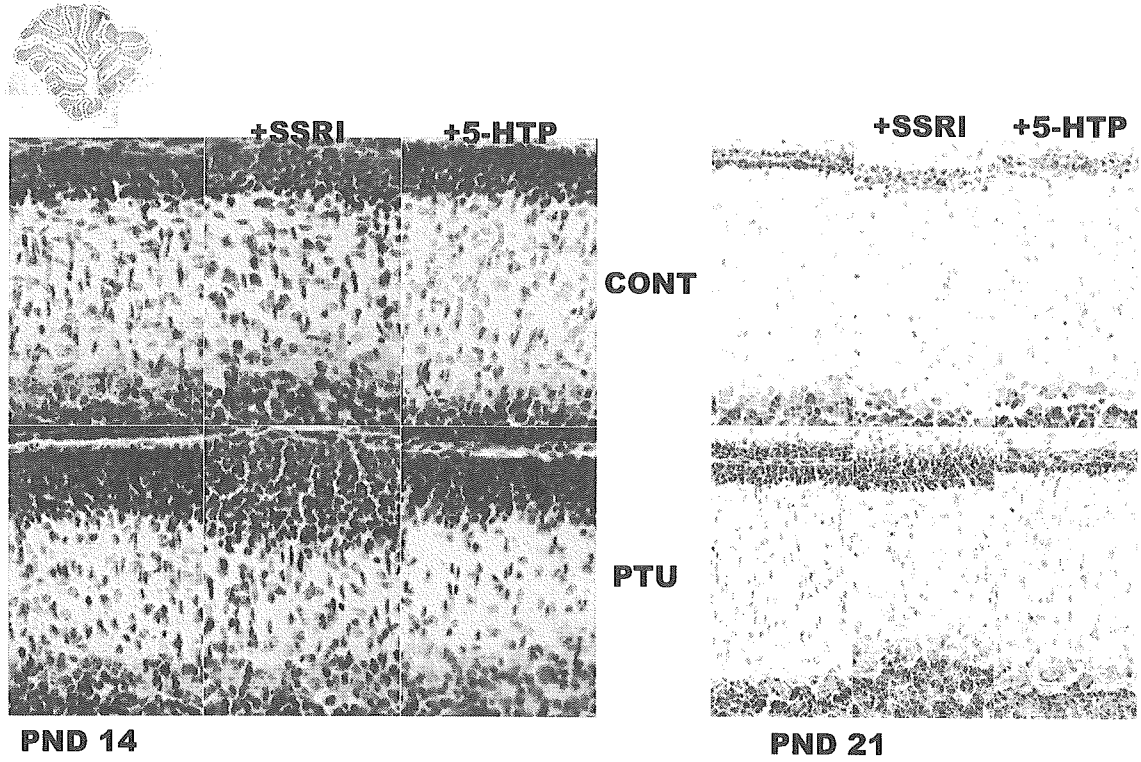
Two way repeated measure ANOVA

Number of session:  $F(4,28)=2.987, p=0.0358$

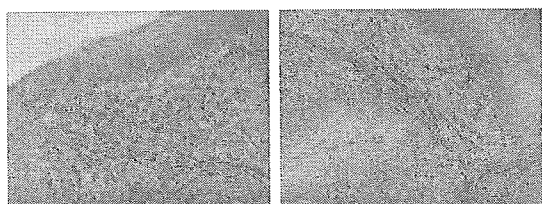
PTU status:  $F(1,28)=3.691, p=0.0962$

Interaction:  $F(4,28)=2.668, p=0.0529$

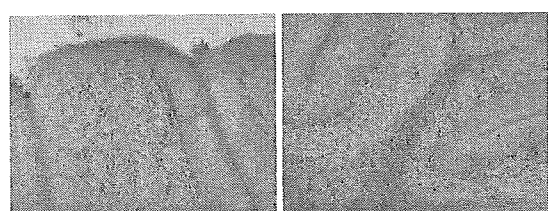
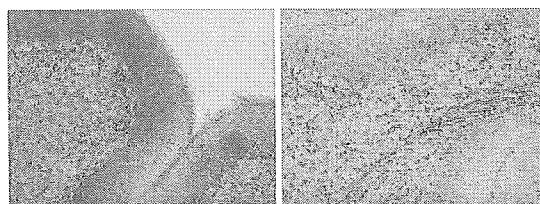
☒ 2



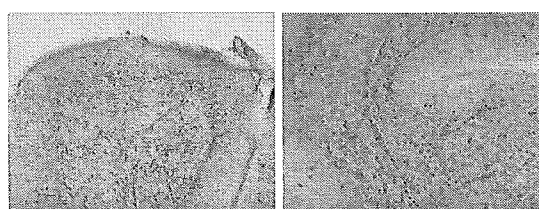
PTU SSRI 21d



PTU Veh 21d



Control SSRI 21d



Control Veh 21d

图 3