

図 2 123I-IMZ SPECT

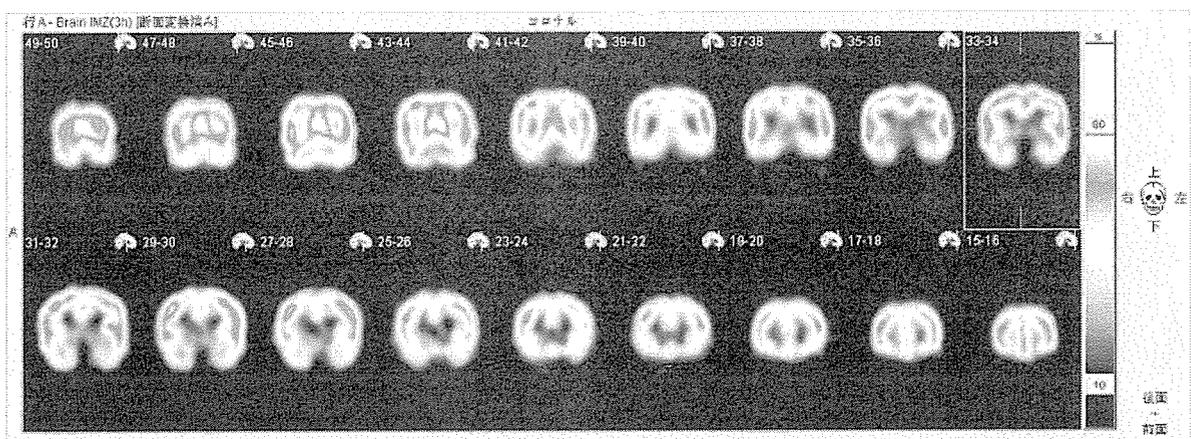
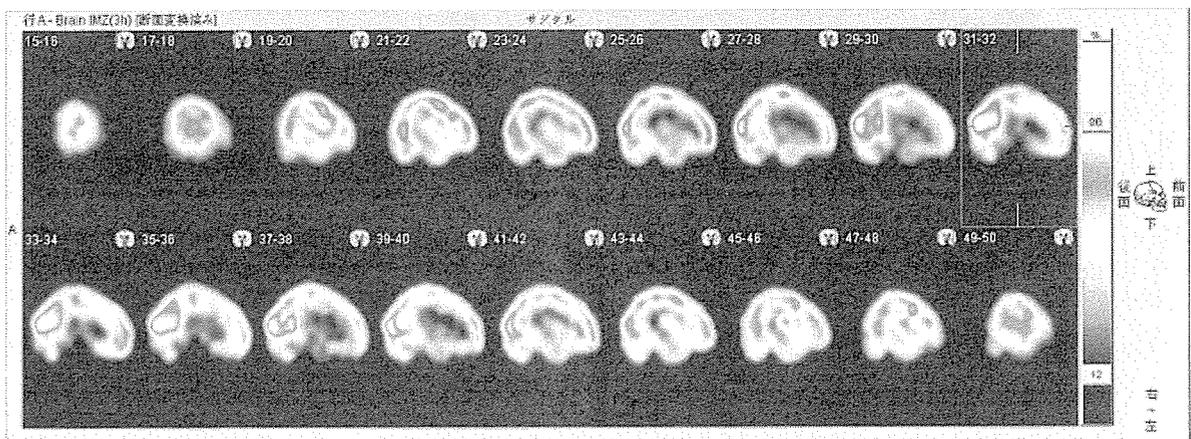
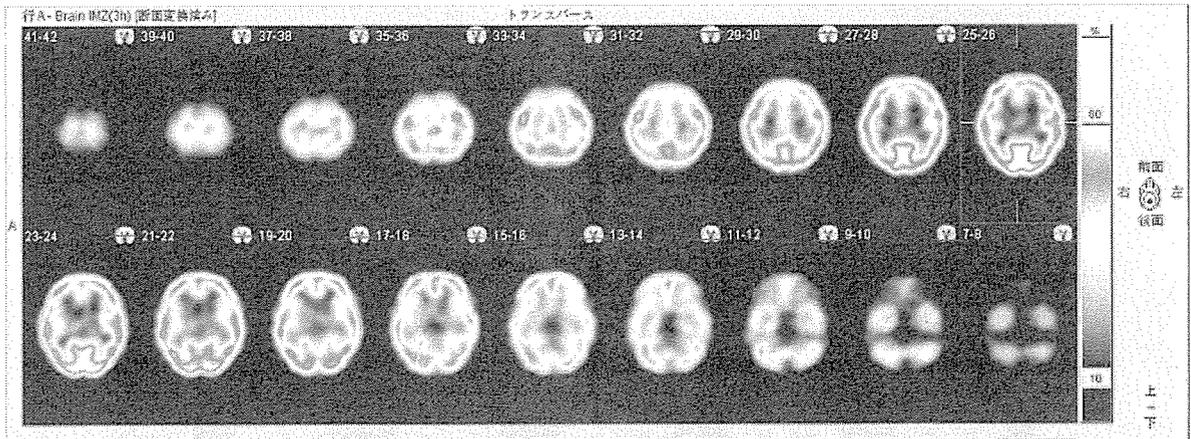


図 3 123I-IMZ SPECT

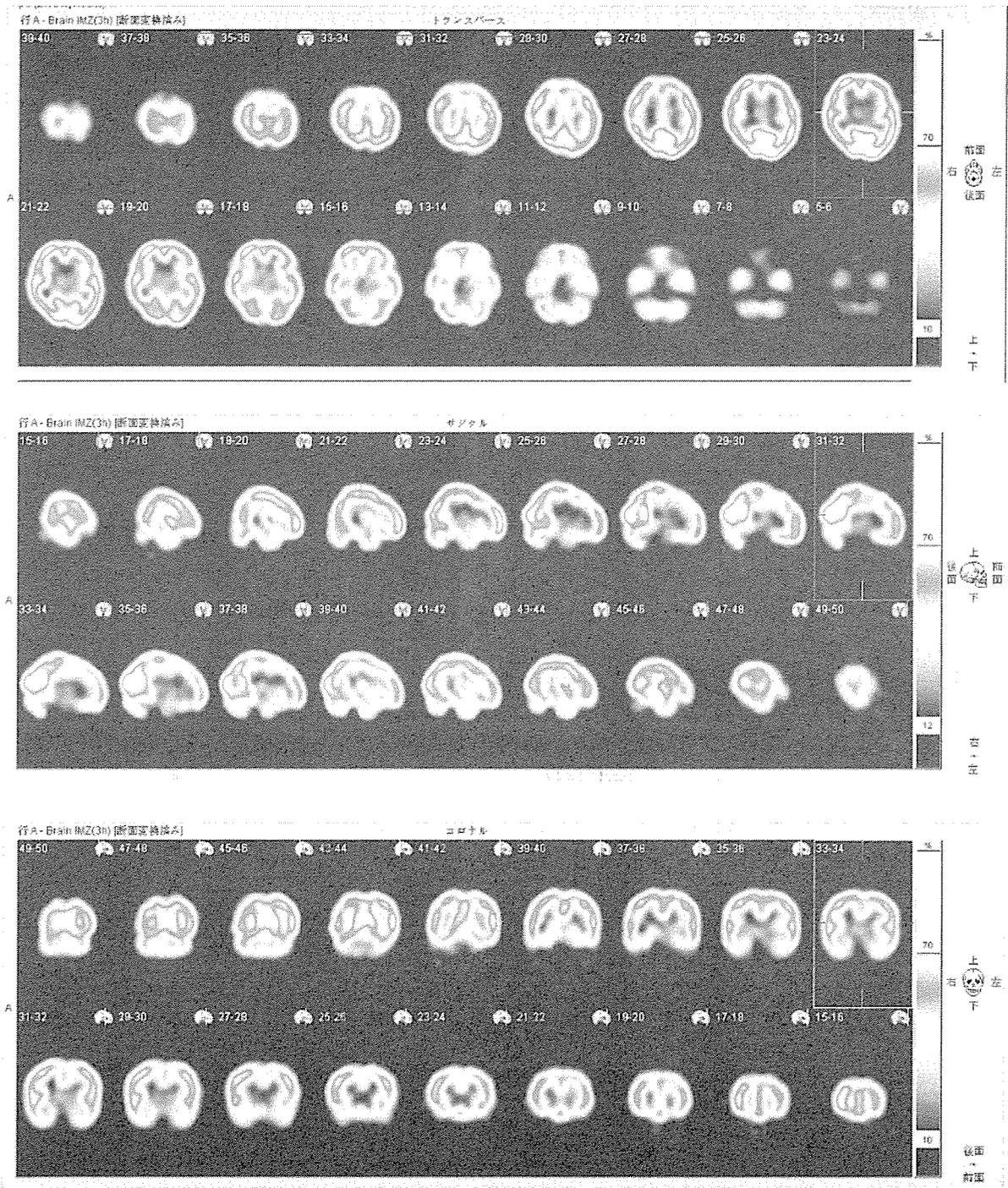


図 4 自閉症児の発達指数(DQ)と前頭葉 NAA

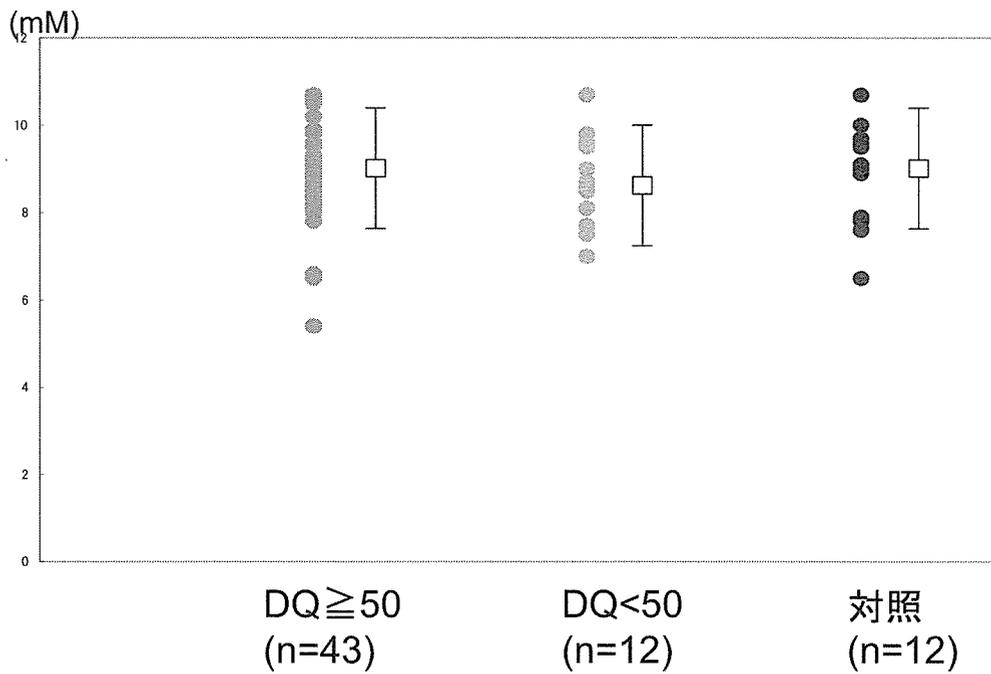


図 5 自閉症児の発達指数(DQ)と前頭葉 GABA

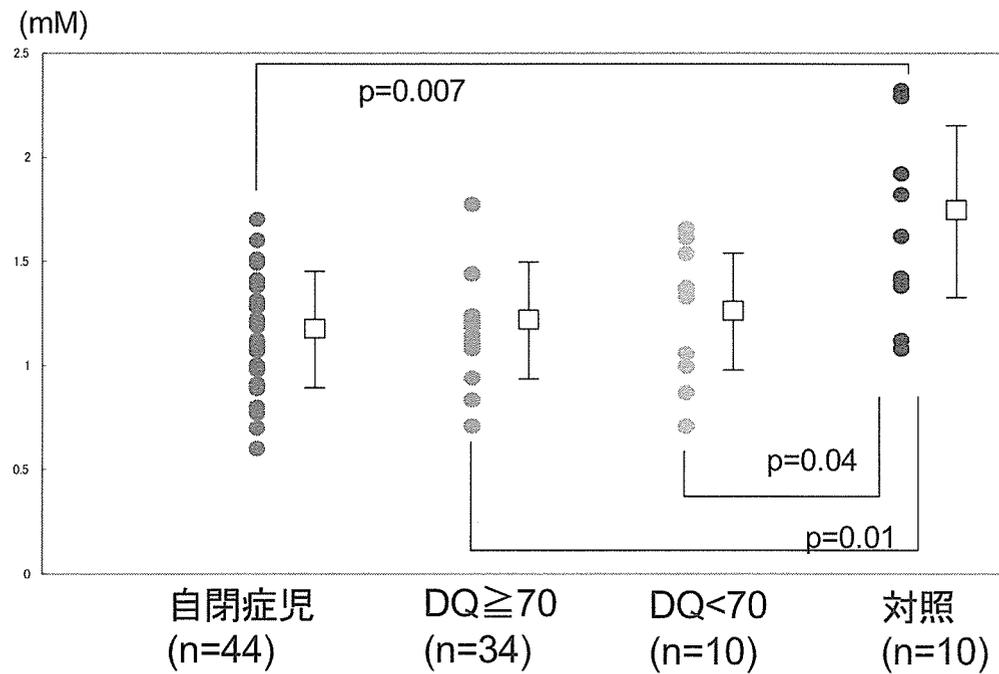


表 1 ^{123}I -IMZ-SPECT 集積低下部位
(部位別人数)

	前頭葉	側頭葉	頭頂葉	後頭葉	小脳
	L R	L R	L R	L R	L R
AS (n=14)	11 10	6 5	0 3	0 1	3 5
HFA (n=7)	6 5	3 1	1 1	0 0	2 2
NHFA (n=3)	2 2	1 0	1 1	0 0	0 0

表 2 ^{123}I -IMZ-SPECT 集積低下部位
(左右差の人数)

	前頭葉	側頭葉	頭頂葉	小脳
	L>R L<R	L>R L<R	L>R L<R	L>R L<R
AS (n=14)	5 1	5 3	0 3	0 3
HFA (n=7)	5 1	3 1	1 1	1 1
NHFA (n=3)	1 0	1 0	0 0	0 0

II. 分担研究報告

3. 結節性硬化症の自閉症症候論と遺伝学 培養細胞での TSC1/TSC2 遺伝子機能の相違

大野耕策

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

結節性硬化症の自閉症症候論と遺伝学
培養細胞での TSC1/TSC2 遺伝子機能の相違

分担研究者 大野耕策 鳥取大学医学部脳神経小児科教授

研究要旨：結節性硬化症は知的障害、てんかん、顔面の血管繊維種、その他の組織の過誤腫性病変を特徴とし、TSC 1（遺伝子産物：Hamartin）とTSC 2（遺伝子産物：Tuberin）の2つの原因遺伝子が知られている。結節性硬化症では自閉症の合併が多いと報告されているが、知的レベルやてんかんは、TSC2遺伝子変異を持つ例が重症であるとされている。しかし、TSC1とTSC2の2つの原因遺伝子変異による患者での明らかな症状の違いは見つかっていない。また、TSC 1 とTSC2は複合体として働き、mTORの制御を行い、どちらの異常でもmTORの抑制が出来なくなり、その結果、細胞分化、細胞の移動の障害、細胞の大きな異常がおこると考えられており、2つの遺伝子機能の明らかな相違もわかっていない。

我々は TSC 1 と TSC 2 遺伝子の神経系細胞での役割を明らかにするため、PC12 細胞における Tuberin と Hamartin の発現と神経分化について検討した。神経成長因子（NGF）で刺激すると PC12 細胞は神経突起を形成する。この時の Hamartin と Tuberin の発現をみると、Tuberin は NGF 刺激 1 分後より急激に増加するのに対し、Hamartin は 48 時間から 72 時間にかけてゆっくり増加した。さらに、PC12 細胞に TSC1 および TSC2 アンチセンスオリゴヌクレオチドを導入し、その後に NGF で刺激をすると、TSC2 の発現を抑制した場合には神経突起の形成が抑制されるのに対し、TSC1 の発現を抑制した場合には、神経突起の形成が促進される事を見いだした。この背景には、Hamartin の Rho 活性化機能が関係している可能性を示した。以上から、PC12 細胞の NGF による神経分化の過程では、2つの蛋白質の機能が異なる可能性が示唆された。

A. 研究目的

自閉症・自閉症スペクトラム障害の医学・脳科学的原因は明らかではなく、特定の行動を抑制する薬物治療を除いて医学的な治療法はない。自閉症の医学的介入法を樹立する1つのアプローチとして、自閉症を合併しやすい遺伝性疾患について、自閉症が起こりやすい遺伝学的背景およびエピゲネティックな背景を明らかにし、自閉症

に特有な脳構造の変化＝神経回路網の増強（抑制）を明らかにし、将来的にそれらを抑制する方法の開発を旨とする方法も重要ではないかと考え、自閉症を合併しやすい遺伝性疾患を解析することを研究の課題としている。

これらの中で結節性硬化症は比較的頻度が高く、自閉的な精神遅滞を合併することが知られている。結節性硬化症の原因遺伝

子は染色体16番のTSC2（遺伝子産物Tuberin）と染色体9番（遺伝子産物Hamartin）の2つが知られている。TSC2遺伝子に変異を持つ例の方が知的障害の頻度が高く、重度であると報告され^{1,2)}、TSC2の方が自閉症の合併症が多い³⁾と報告されている。我々は一昨年の本研究報告で、日本人TSC1とTSC2変異の解析を行い、ナンセンス変異を持つ例のみの比較で、TSC2の方が重症であることを見いだした⁴⁾。

しかし、これまでTSC1とTSC2遺伝子機能の研究では、TSC1とTSC2遺伝子産物は複合体として働き、mTORによるシグナルを抑制し、細胞の大きさの制御、細胞分化の制御、細胞移動の制御に働くと考えられて来た^{5,6)}。また、このような機能を考えることで、結節性硬化症の過誤腫性病変の発生の説明が出来る事から、TSC1とTSC2の機能の違いについては大きな注目をあびてこなかった。

われわれは培養神経系細胞を用いTSC1とTSC2遺伝子産物の挙動の違いを見出し、これがTSC1とTSC2遺伝子に変異を持つ例の臨床症状の違いである可能性を考え始めている。

B. 研究方法

1. PC12h細胞.

ラット褐色細胞腫由来のPC12細胞はTuberinもHamartinも発現しており、実験にはPC12細胞を用いた。PC12細胞は5%胎児子牛血清/5%馬血清を含むダルベッコ改変イーグル培地で培養した。神経分化誘導に当たっては、コラーゲンIVをコートした培養皿に同様の培地で培養し、その後、神経成長因子（NGF）50 ng/mlを含む無血清培地に変え、さらに24時間培養した。

2. 遺伝子導入

ラットTSC1およびTSC2センスおよびアンチセンスオリゴヌクレオチッドはGreiner社から購入した。V14RhoA発現ベクターとオリゴヌクレオチッドの細胞への導入はリポフェクタミン（Invitrogen社）を用いて行った。

3. 免疫染色

コラーゲンIVをコートしたカバーガラスの上に細胞を増殖させ、細胞を固定後、トリトンX処理後、室温で1次抗体1時間、2次抗体で1時間作用させ、共焦点レーザー顕微鏡で観察した。

4. ウェスタン解析

細胞を回収し、バッファー中で超音波破碎後、10%SDS-PAGEで泳動後、PVDF膜に移し、抗体と反応させ、ECLシステムを用いてレントゲンフィルムで検出した。定量にはNIHイメージを用いた。

5. BrdU標識

コラーゲンIVをコートしたカバーガラスの上に細胞を増殖させ、BrdU存在下で培養し、抗BrdU抗体と反応させ、二次抗体と反応させ、蛍光顕微鏡下で観察した。

6. 神経突起の定量

コラーゲンIVをコートしたカバーガラスの上に細胞を増殖させ、位相差顕微鏡下で細胞体より長い突起を持つものの細胞の割合を数えた。少なくとも100細胞が存在する領域を10箇所観察した。

C. 結果

1. 神経成長因子(NGF)刺激後のHamartinとTuberin蛋白質の発現 (図 1)

神経成長因子刺激後、PC12細胞でのTuberinは1分後から急速に増加し、24時間以後徐々に減少したが72時間後まで高いレベ

ルを保った。一方NGF刺激後Hamartinはゆっくり、ごくわずかに増加した(図1A-1C)。NGF刺激前のTuberinとHamartinはともに細胞質に存在するのに対し、NGF刺激5分でPC12細胞はわずかに突起を出し、TuberinとHamartinはこれらの突起上で、一部アクチンと共存していた(図1D)。

2. HamartinとTuberinのアンチセンス(AS)オリゴヌクレオチッドによる抑制(図2)

図2に示すごとくTSC1およびTSC2のASオリゴヌクレオチッドはHamartinおよびTuberinを顕著に減少させた。

3. ASオリゴヌクレオチッド投与後のDNA合成(図3)

TSC1およびTSC2アンチセンスDNA投与48時間後に0.5%血清(LS)に置換して12時間後に、BrdU存在下で12時間標識した。対象およびセンスオリゴヌクレオチッドを導入した場合には、通常の血清(5%胎児牛血清/5%馬血清)の半分以下にBrdUの取り込みは減少した、一方、TSC1およびTSC2アンチセンスDNA導入した場合には、通常の血清(5%胎児牛血清/5%馬血清)で培養した場合と同じ程度の細胞がBrdUを取り込んだ。

4. 神経突起形成に対するTSC1/TSC2ASオリゴヌクレオチッドの影響(図4)

TSC1/TSC2ASオリゴヌクレオチッドを導入し、48時間後にNGF刺激を行った。TSC1ASを導入してNGFで刺激した場合、神経突起の形成促進が見られた。一方、TSC2ASを導入してNGF刺激をした場合神経突起の形成は抑制された。ASを導入してNGF刺激をした後のアクチン繊維見たところ、TSC1ASを導入しNGFで刺激した場合は細胞表層のアクチン繊維が増加していたのに対し、TSC2ASを導入しNGFで刺激した場

合はアクチン繊維が減少していた(図4C)。

TSC1は細胞接着と関係する

ezrin-radixin-moesinと結合し、アクチンの制御と関係するRhoの活性化と関係していることが知られている。TSC1ASの場合RhoAの不活性化によって神経突起の形成促進がおこっている可能性を考え、RhoAの恒常的活性化型を強制発現させ、TSC1ASを導入し、NGFで刺激した場合には、神経突起の形成促進が見られなくなった(図4D)。

D. 考察

現在、TSC1とTSC2は複合体を形成し、お互いを安定化させていると考えられている。Tuberin/Hamartin複合体はヒトのmammalian target of rapamycin (mTOR)を活性化するRheb (Ras homolog enriched in brains)の特異的なGAP活性を持つことが知られている^{7,8)}。TSC1またはTSC2遺伝子の欠陥でmTORシグナルが活性化することで、結節性硬化症に見られる細胞学的な異常—過誤腫性病変の形成、細胞の巨大化、細胞の移動障害—などを説明できると考えられている^{5,6)}。しかし、Hamartinはこれまで報告されたヒト遺伝子との相同性が乏しく、独立した機能の可能性も考えられている。

本研究ではNGF刺激後のPC12細胞ではHamartinとTuberinの発現レベルが異なっていることを見出した。

ASオリゴヌクレオチッドでTSC2を抑制した場合、DNA合成が促進され、神経突起の形成が抑制されることを見出した。このデータはTuberinがなくなることで神経細胞の分化が抑制され、患者で見られる結節の神経細胞が分化の異常をきたしている事実よく一致している。

一方、Hamartinはアクチン結合蛋白であ

るezrin-radixin-moesinと結合し、Rhoの活性を制御していることが知られている⁹⁾。NGF刺激後、Hamartinは細胞表面でアクチンと共存し、細胞骨格の制御によって細胞分化に係わっているように思われた。ASオリゴヌクレオチドでTSC1を抑制した場合、DNA合成はTSC2ASと同じように促進されたが、神経突起の形成が促進され、同時にアクチン繊維が細胞表面に増加していた。これらのことはTSC1の抑制でRhoAの不活性化が起こっていると考えた。そこで、恒常的に活性化されたRhoAを強制発現させたところ、この神経突起の促進が正常化した。

これまでTSC1に異常をもつ例のほうがTSC2より、知的障害が軽く、自閉症症状も軽いといわれてきたが、その背景にあるTSC1とTSC2遺伝子機能の違いは明らかではなかった。われわれの今回の結果は、神経細胞の分化段階で、TSC1とTSC2の欠損による表現型が異なる可能性を示しており、結節性硬化症の自閉症発症機構を考える1つのヒントになると考えられた。

E. 結論

PC12細胞でTSC1遺伝子産物HamartinとTSC2遺伝子産物Tuberinの発現の検討、TSC1およびTSC2遺伝子のアンチセンスノックダウン後の、DNA合成とNGF刺激後の神経分化の解析を行った。この結果、NGF刺激後のHamartinとTuberinの発現様式に大きな違いがあり、TSC1とTSC2のノックダウン後のNGF刺激後の神経突起の形成は、TSC1の抑制では促進され、TSC2の抑制では抑制されるという大きな表現型の違いを見出した。この神経突起形成に対する2つの遺伝子の機能の違いは、TSC1がアクチン結合蛋白を制御するRhoの活性化という独自の

機能を有することによる可能性が考えられた。

参考文献

- 1) Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S, Sampson JR, Cheadle JP. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2 and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 1305-15.
- 2) Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, Choy YS, Reeve MP, Thiele E, Egelhoff JC, Kasprzyk-Obara J, Domanska-Pakiela D, Kwiatkowski DJ. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet.* 2001; 68: 64-80.
- 3) Lewis JC, Thomas HV, Murphy KC, Sampson JR. Genotype and psychological phenotype in tuberous sclerosis. *J Med Genet.* 2004; 41: 203-7.
- 4) 大野耕策. 自閉症スペクトラムを示す遺伝性疾患の頻度・脳機能の特異性—結節性硬化症の自閉症合併の背景—. 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業「自閉症の病態・治療体制構築のための総合的研究 平成16年度 総括・分担研究報告書 p p 29-33、平成17年3月
- 5) Kwiatkowski DJ. Tuberous sclerosis: from tubers to mTOR. *Ann. Hum. Genet* 2003; 67: 87-96.
- 6) Ess KC. The neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Semin. Pediatr. Neurol*

2006; 13: 37-42.

- 7) Inoki K, Li Y, Xu T, Guan KL. Rheb GTPase is a direct target of TSC2 GAP activity and regulates mTOR signaling. *Gene Dev* 2003; 17: 1829-1834.
- 8) Zhang Y, Gao X, Saucedo LJ, Ru B, Edgar BA, Pan D. Rheb is a direct target of the tuberous sclerosis tumour suppressor proteins. *Nat. Cell Biol* 2003; 5: 578-581.
- 9) Lamb RF, Roy C, Diefenbach TJ, Vinters HV, Johnson MW, Jay DG, Hall A. The TSC1 tumor suppressor hamartin regulates cell adhesion through ERM proteins and the GTPase Rho. *Nat. Cell Biol* 2000; 2: 281-287.

F. 研究発表

論文発表

- 1) Okamoto R, Fujii S, Inoue T, Lei K, Kondo A, Hirata T, Okada M, Suzuki I, Ogawa T, Maegaki Y, Ohno K: Biphasic Clinical Course and Early White Matter Abnormalities may be Indicators of Neurological Sequelae after Status Epilepticus in Children. *Neuropediatrics* 2006; 37: 32-41.
- 2) Saito Y, Yamamoto T, Mizuguchi M, Kobayashi M, Saito K, Ohno K, Osawa M: Altered glycosylation of alpha-dystroglycan in neurons of Fukuyama congenital muscular dystrophy brains. *Brain Research* 2006; 1075: 223-8.
- 3) Kamimura T, Tohyama J, Oishi M, Akasaka N, Kanazawa O, Sasagawa M, Kato M, Ohno K, Masuda H, Kameyama S, Uchiyama M: Magnetoencephalography in patients with tuberous sclerosis and localization-related

epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 991-997.

- 4) Ohsaki Y, Sugimoto Y, Suzuki M, Hosokawa H, Yoshimori T, Davies JP, Ioannou YA, Vanier MT, Ohno K, Ninomiya H: Cholesterol depletion facilitates ubiquitylation of NPC1 and its association with SKD1/Vps4. *J Cell Sci* 2006; 119: 2643-2653.

学会発表

- 1) 大野耕策:トリプレットリピート病—優性遺伝性小脳失調症の分類と小児例の診断.第 48 回日本小児神経学会総会 千葉 平成 18 年 6 月 2 日
- 2) 大野耕策:「発達障害と分子遺伝学」 シンポジウム 自閉症スペクトラムを理解し分子解明をめざそう. 第 28 回日本生物学精神医学会・第 36 回日本神経精神薬理学会・第 49 回日本神経化学会大会 合同年会 名古屋 平成 18 年 9 月 14 日
- 3) Ohno, L Ke, Z Luan, T Inoue, H Ninomiya, E Nanba and Y Suzuki: Activity of N-alkyl-β-valienamine as a Chemical Chaperone for β-glucosidase Mutants Associated with Gaucher Disease. 10th International Child Neurology Congress, Montreal, June 11-16, 2006

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

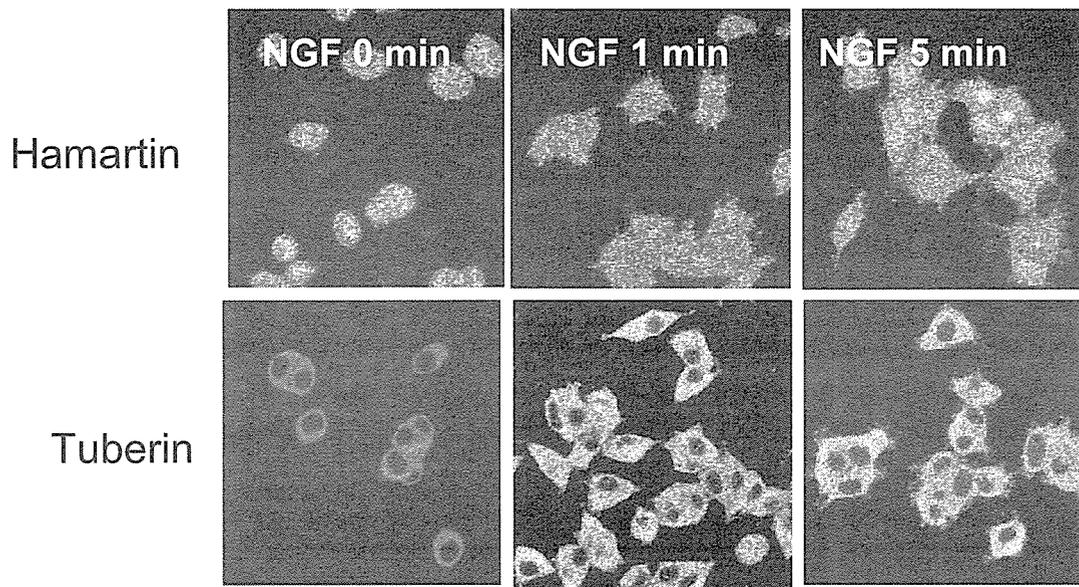
研究協力者

Florin Floricel¹⁾、檜垣克美²⁾、難波栄二²⁾

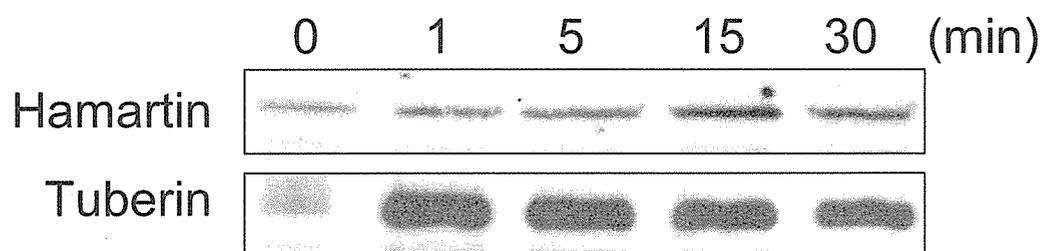
- 1) 鳥取大学医学部脳神経小児科
- 2) 鳥取大学生命機能研究支援センター

图 1

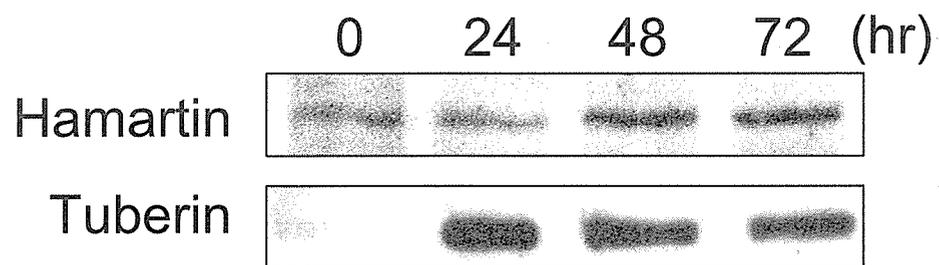
A



B



C



☒ 1

D

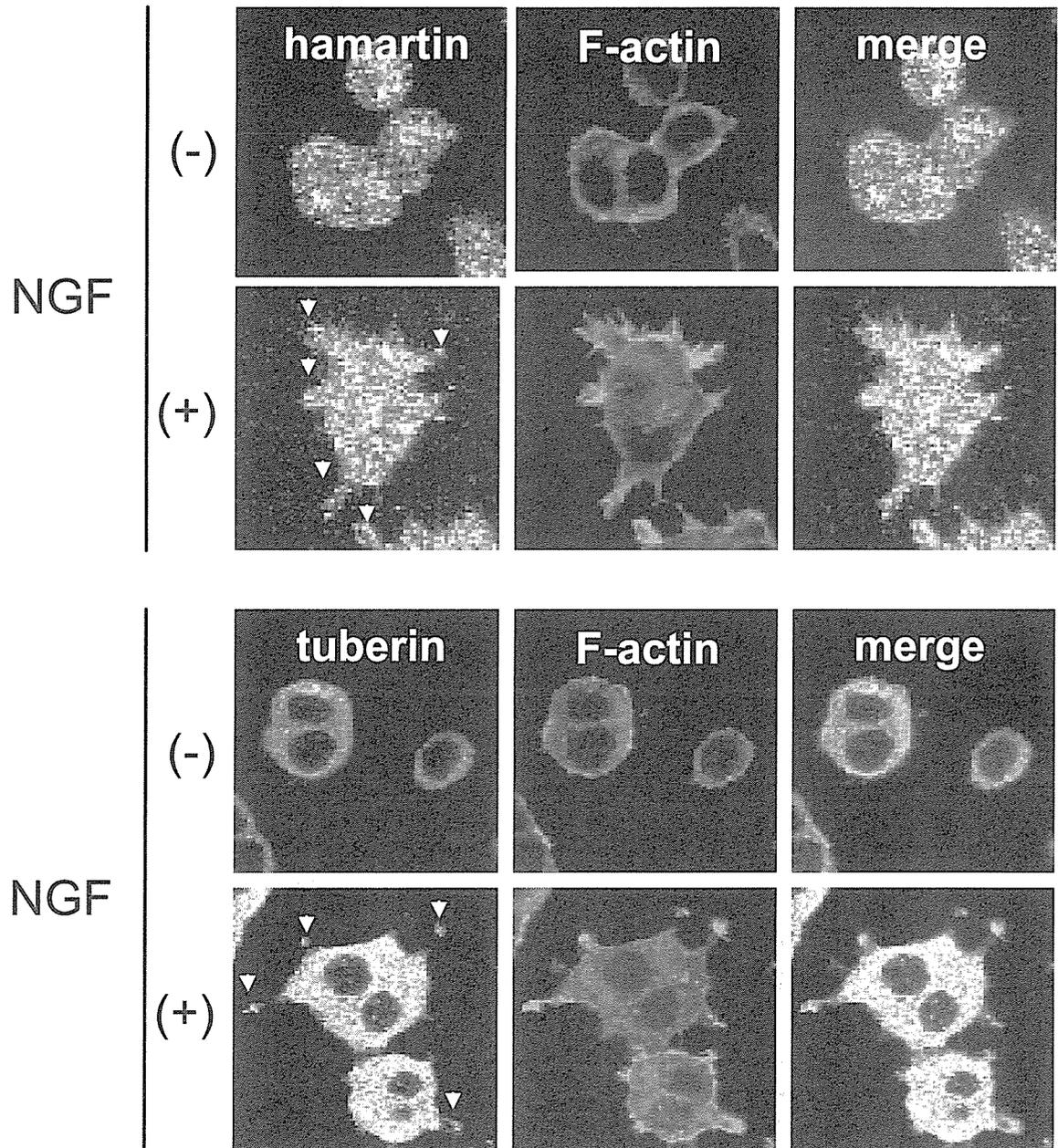
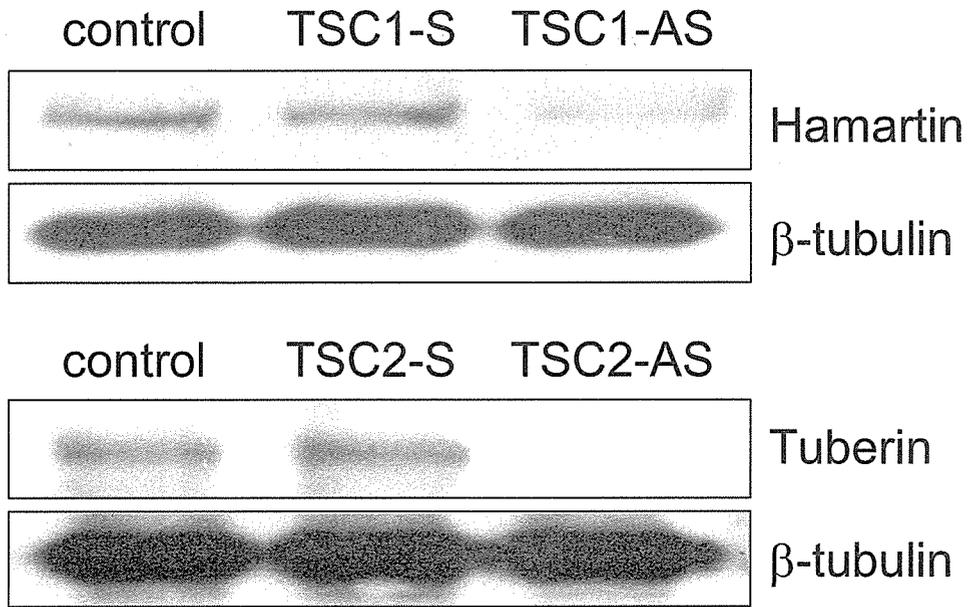
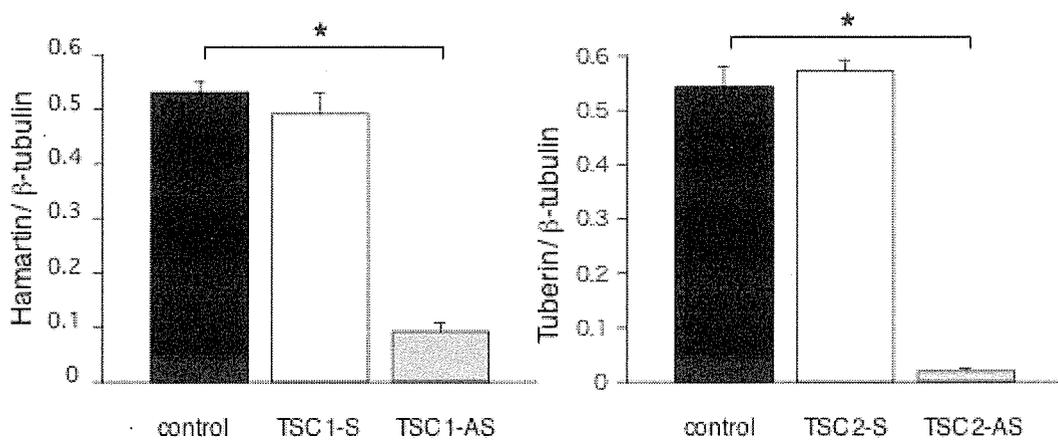


图 2

A

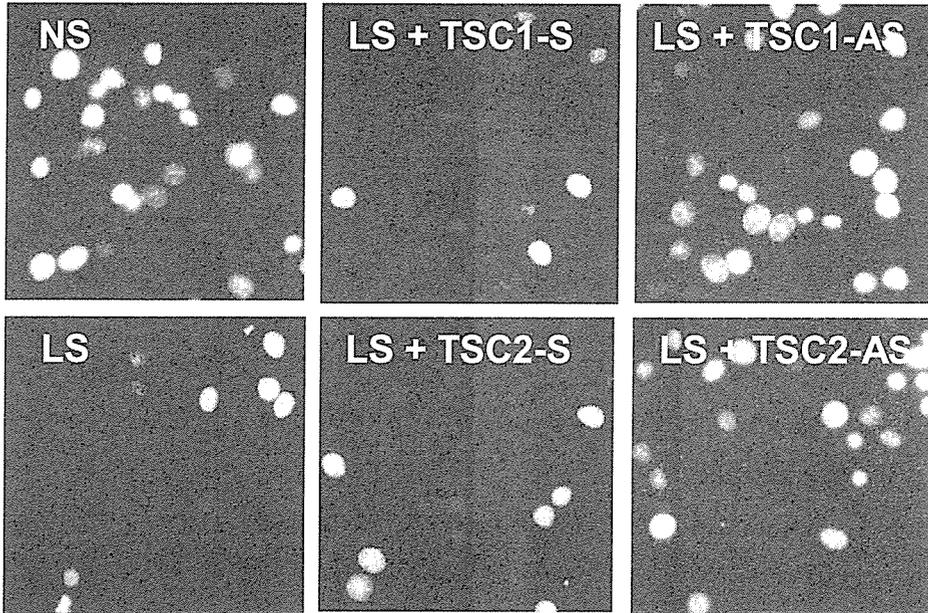


B

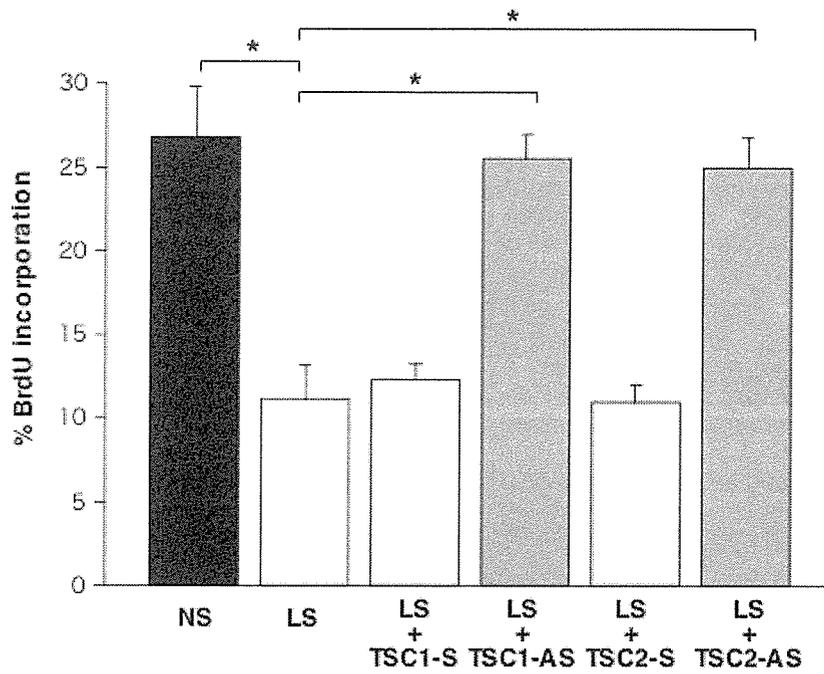


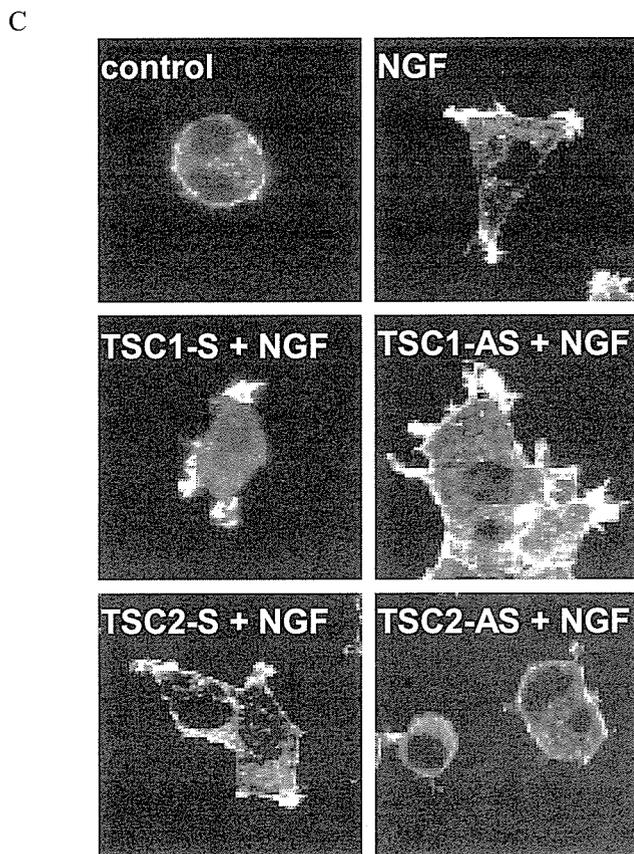
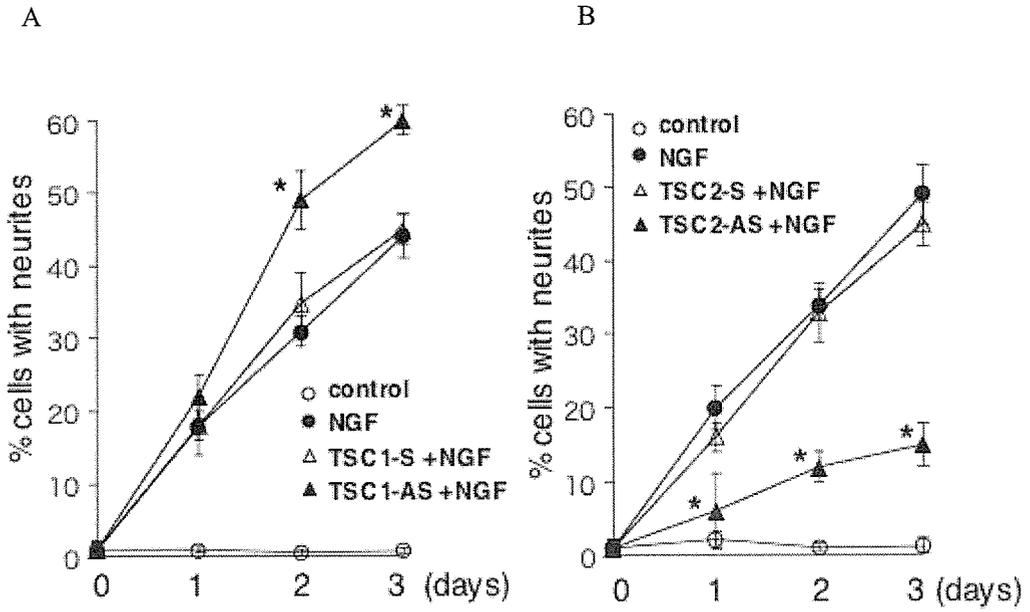
☒ 3

A



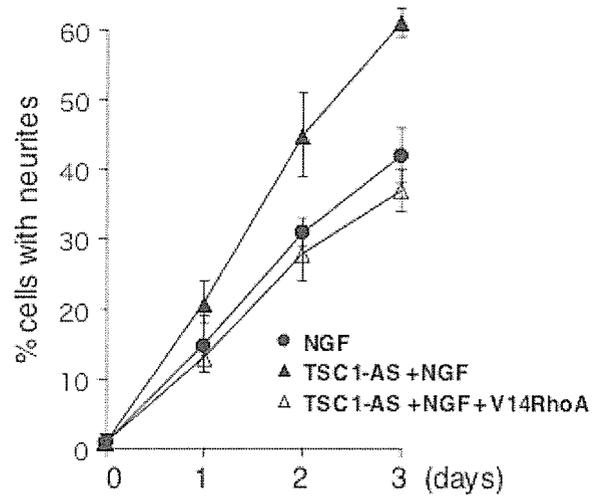
B





☒ 4

D



Ⅱ. 分担研究報告

4. FMR1 発現低値の症例に対する葉酸投与について

および

脆弱 X 症候群患者における遺伝子発現プロファイル

の検討

杉江秀夫

- 1) *FMRI* 発現低値の症例に対する葉酸投与について
- 2) 脆弱 X 症候群患者における遺伝子発現プロファイルの検討

分担研究者 杉江秀夫

浜松市発達医療総合福祉センター 所長

研究要旨：自閉症と類似した症候を持ち、責任遺伝子が判明している脆弱 X 症候群は *FMRI* 遺伝子がコードする蛋白 FMRP の発現異常が原因である。*FMRI* 遺伝子発現低値の症例に葉酸を経口投与した。ABC-J での評価では易興奮性、多動で若干のスコアの低下が見られた。また FMRP は RNA-binding protein であり、さまざまな脳機能に関する mRNA の翻訳を制御していると考えられている。そのパターンの変化（過剰発現など）は精神行動機能に影響することが推測される。GeneChip[®]による分析で、興味深い遺伝子が過剰発現あるいは発現抑制が認められた。二次的な遺伝子発現の修飾がどのような臨床意義があるのか検討する必要がある。

A. 研究目的

脆弱 X 症候群は精神遅滞を示す遺伝子異常の判明している発達障害の原因疾患の一つである。精神遅滞とともに、自閉性障害が併存する。本症には以前葉酸を治療的に試された時期があり、その経験を参考に昨年度報告した自閉性障害の症例で、*FMRI* 遺伝子の発現が低下していた症例のうち、向精神薬などの服薬をしていない例で、本人、保護者の了解の得られた 1 例（高機能自閉症）について、葉酸を投与し、その効果を検討した。また脆弱 X 症候群患者において、*FMRI* 遺伝子以外の遺伝子発現について網羅的に検索し、正常コントロールと比較し、何らかの特徴があるかどうかを検索した。

B. 研究方法

(1) *FMRI* 遺伝子発現低値の症例に対する葉酸投与について：

対象は受診時 7 歳 9 ヶ月の男児で、現在 18 歳である。幼児期に言葉の遅れ、コミュニケーションの不良、こだわり、集団行動が取れないなどが見られ、自閉性障害の診断を受けた。知的には正常で、6 歳児に浜松市へ転居し、小学校普通学級へ就学するも集団行動困難、パニック、多動などが目立ち、小学校 3 年生から発達級、現在養護学校高等部在籍している。

検査では血液生化学：異常なし、脆弱 X 症候群染色体異常なし。MRI:異常なし、EEG: 異常なし、WISC-III の FIQ=112、VIQ=100、PIQ=120 であった。葉酸を 5mg/day で服用し、月に一回副作用チェックおよび、2 ヶ月に一度行動評価を行った。行動評価は Aberrant Behavior Checklist (ABC) の日本語版 (ABC-J) を用い（小野善郎先生による）、以下の 5 つのサブスケールについて分析した、すなわち I:易興奮性、II:無気力、

III:常同行動、IV:多動、V:不適切な言語である。

(2)脆弱 X 症候群患者における遺伝子発現プロフィールの検討：

同意の得られている、正常対照、脆弱 X 症候群それぞれ 3 例の末梢血から Total RNA を抽出し、Affymetrix 社の Human Genome U133Plus2.0 Array (47,000 の transcripts を搭載し、約 38,500 個の human gene が含まれる)を用いて遺伝子発現について検索した。fold analysis で対象に比較し、統計学的に有意に 2 倍以上の発現の相違のあったものについて意義を検討した。

C. 結果

(1) 葉酸投与による ABC-J の結果：

2 ヶ月ごとの評価で 4 ヶ月間に易興奮性、多動のスコアに低下がみられた (図 1)。

(2) GeneChip[®]による遺伝子の網羅的発現検索：

統計学的に有意に 2 倍以上 upregulation がみられた遺伝子は 133 個、2 倍以下の downregulation がみられた遺伝子は 78 個であった。

D. 考察

脆弱 X 症候群は遺伝性の精神遅滞で症候として多動、衝動、自閉性障害を随伴する。責任遺伝子は *FMR1* でコードする蛋白 FMRP は mRNA に結合してさまざまな蛋白の発現を制御している。われわれは昨年自閉症児で *FMR1* 遺伝子の発現量が低値から高値まで幅広く存在し、かつそのなかには極端に低値を取る群が存在することを報告した。

今回それを参考に同意の得られた症例 (18 歳 男性 高機能自閉症) に葉酸を 5mg/日、投与した。2 ヶ月ごとの評価で易

興奮性、多動のスコアに低下が見られた。

一例のみの結果であるが、*FMR1* 遺伝子発現が低値を示す自閉症に対して、一つの治療的アプローチと考えられる。

また近年 transcriptome の解析が盛んになり、GeneChip を用い網羅的に遺伝子発現を検索することで、その病態を明らかにすることが試みられている。我々は脆弱 X 症候群患者の末梢血から採取した total RNA を用いて遺伝子発現について検索した。なお末梢血での遺伝子発現の 40%が中枢神経と関連しているといわれている (図 2)。統計学的に有意に 2 倍以上 upregulation がみられた遺伝子は 133 個、2 倍以下の downregulation がみられた遺伝子は 78 個であった。

脳に強く発現し、発達に関わる遺伝子および脆弱 X 症候群の症状の一部である testis に発現する遺伝子に注目したところ、約 6 倍の upregulation がみられた *ING4* (Zinc finger protein, apoptosis などに関与) や *HOX* 遺伝子、*SLC6A16* などが興味深かった。また downregulation がみられた遺伝子で脳内エネルギーに関連する *CKB* (creatine kinase, brainform) や *NF1* (neurofibromatosis) の遺伝子が抑制されているのが認められた。

今後 real time PCR 法で確認し、その意義付けについてさらに検討するとともに、*FMR1* 遺伝子の発達障害の様々な症候に対する関わりについて検索することで、自閉症の病態にアプローチできるのではないかと考えられる。

E. 結論

FMR1 遺伝子の発現量が低く抑制されている症例では、他の遺伝子の発現が亢進し、

そのために行動特性に変化が見られている可能性があり、今後葉酸を含め、*FMRI* の発現に関与する薬物の効果について検討する必要がある。

F. 研究発表

論文発表

- 1) 杉江秀夫, 杉江陽子: 主なミトコンドリア脳筋症: 電子伝達系異常症. *Clinical Neuroscience* 2006; 24: 674-677.
- 2) 杉江秀夫: 「行政への対応と連携の実際」: 「医師のための発達障害児・者診断治療ガイド—最新の知見と支援の実際—」加我牧子, 稲垣真澄編集. *診断と治療社* 2006; 186-92.
- 3) 杉江秀夫: 先天代謝異常: 糖原病 II、V、VII. 大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎編集. *今日の小児治療指針 (第14版)* 東京: 医学書院 2006; 160-1.
- 4) Sugie H, Sugie Y: A boy who is an amazing artist. *Brain Dev* 2006 (in press)
- 5) 川貴充, 福家辰樹, 夏目博宗, 杉江秀夫, 大関武彦: 重度精神運動発達遅滞児に発症した慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)・*小児臨* 2006; 59: 67-71.

学会発表

- 1) 杉江秀夫: 地域と教育の連携による就学への移行支援. シンポジウム「乳幼児期から学齢期への発達を支えるネットワーク」徳島県 鳴門教育大学 平成 18 年 8 月
- 2) 杉江陽子, 杉江秀夫, 福田冬季子, 大澤純子, 鈴木輝彦, 平野浩一, 宮本健: 広汎性発達障害の臨床症状とセロトニン2A受容体遺伝子多型との関係について. 第

48 回日本小児神経学会 2006

- 3) 大澤純子, 杉江秀夫, 鈴木輝彦, 福田冬季子, 伊藤正孝, 杉江陽子: 発達障害における染色体検査に関する検討. 第 48 回日本小児神経学会 2006
- 4) 宮本健, 平野浩一, 杉江陽子, 大関武彦, 鈴木輝彦, 大澤純子, 杉江秀夫: 急性呼吸不全の発症に気管軟化症が関与した Menkes 病の 1 例~第 2 報; 病理学的検討. 第 48 回日本小児神経学会 2006

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究協力者

大澤純子 杉江陽子 福田冬季子
浜松市発達医療総合福祉センター