

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

アスペルガー症候群の成因と
その教育・療育的対応に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森 則夫

平成19(2007)年4月

目 次

I. 総括研究報告書	
アスペルガー症候群の成因とその教育・療育的対応に関する研究	1
II. 分担研究報告書	
1. 自閉症の末梢生物学的マーカーの検索	24
中村 和彦, 三辺 義雄, 関根 吉統, 森 則夫, 岩田 泰秀, 須田 史郎, 松崎 秀夫, 橋本 謙二	
2. 高機能自閉症スペクトラム障害と両親の年齢に関する epigenetic 研究 —母子手帳を用いて—	33
武井 教使, 辻井 正次, 土屋 賢治	
3. 高機能広汎性発達障害における認知機能の研究	41
杉山 登志郎, 内田 志保, 田村 立, 中村 昭範	
4. 高機能広汎性発達障害児におけるコンピテンスの発達と障害	51
別府 哲, 野村 香代	
5. 高機能広汎性発達障害児における孤独感の発達と障害	54
別府 哲, 野村 香代	
6. 広汎性発達障害を合併するヒスチジン血症の尿スクリーニング法の検討	57
鷲見 聡, 宮地 泰士	
7. アスペルガー症候群児の母親の精神的健康状態について	63
野邑 健二, 辻井 正次	
8. 広汎性発達障害児における肥満傾向の調査	68
宮地 泰士, 河合 里美	
9. 高機能広汎性発達障害児の感情のコントロールプログラムの作成と検討	73
辻井 正次, 宮地 泰士, 吉橋 由香, 神谷 美里	
10. Child Behavior Checklist/4-18 による広汎性発達障害の行動・情緒の特徴	80
辻井 正次, 宮地 泰士, 神谷 美里, 吉橋 由香	
11. 高機能広汎性発達障害児に対する ストレスマネジメント教育プログラムの開発と効果の測定	86
辻井 正次, 小泉 晋一	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	90
IV. 研究成果の刊行物・別刷り	93

厚生労働科学研究研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
総括研究報告書

アスペルガー症候群の成因とその教育・療育的対応に関する研究

主任研究者：森 則夫 浜松医科大学精神神経医学講座 教授

研究要旨

交付申請時における研究の概要：

自閉症の中で知的障害を伴わない自閉症（高機能自閉症）やアスペルガー障害（2つをアスペルガー症候群と総称する）は、彼らの長崎、大阪、東京、静岡での事件からも示唆されるように、反社会的行動が大きな社会問題となっている。しかしながら日本で自閉症の生物学的研究は遅れており、特に高機能自閉症の研究は更に遅れている。彼らへの援助が急務なので、社会的成果が現れるような研究の重要度が高い。我々の研究の目的はアスペルガー症候群に対して、脳画像やその他の多彩な研究を行い、また、認知機能や臨床症状を精緻に観察することにより、アスペルガー症候群の社会性の障害や犯罪までを含めた行動障害の成因について検討を加え、社会性の発達を促進し行動障害を形成しないための予防的な治療方法や療育方法を開発するためのエビデンスを研究によって築き上げることである。

今年度の研究成果：

自閉症の早期スクリーニング方法の確立のための予備段階として、成人高機能自閉症の末梢血血清を用いて候補分子の調査をおこなった。末梢血清 BDNF、EGF、TGF- β 1、HGF、グルタミン酸、sPECAM-1、sP-Selectin において、成人高機能自閉症と対照群との間に有意な差が認められ、末梢生物学的マーカーとして有用である可能性が示された。出生時の父親が高年齢であることは、その子どもが高機能広汎性発達障害を発症する危険因子となることが示された。認知機能検査と、対面での非言語性コミュニケーション検査を行い、その正答率や反応時間を比較検討した。平均反応時間は非広汎性発達障害（non-PDD）群に比べ、広汎性発達障害（PDD）群では時間を要する結果となり、PDD 群の上側頭溝（STS）機能に何らかの特異性が存在する可能性が示唆された。さらに Gesture imitation 課題で PDD 群において、誤った模倣が多くみられ、mirror neuron 機能の問題が示された。健常児も高機能広汎性発達障害児も、小学校低学年から高学年にかけてコンピテンスは低下すること、しかし中学年において高機能広汎性発達障害児の方が健常児よりより低下の度合いが激しいことが示唆された。9、10 歳以前の孤独感は変動しやすく一貫したものではないこと、9、10 歳以後の小学校高学年は一貫したものとなるが自尊心とは関連しないこと、中学生になると自尊心とも関連する、といった質的な変化が示唆された。広汎発達障害の症状を示したヒスチジン血症の児 5 名、無症状のヒスチジン血症 4 名、健康小児 28 名について、尿中ヒスチジンと代謝産物（カルノシン、1-メチルヒスチジン、3-メチルヒ

スチジン)の分析を行った。ヒスチジン代謝産物の分析では、無症状のヒスチジン血症でのみ1-メチルヒスチジンの濃度が低濃度であった。アスペルガー症候群児の家族の100名の対象者のうち、中等度の抑うつ傾向は17名で、8名がうつ病であると診断された。半数は慢性化し、改善するものも含めて精神科的治療の必要性があるケースは多い。広汎性発達障害児では特に中学生の年代で肥満傾向になりやすいことが示唆された。高機能広汎性発達障害児を対象とした「怒りのコントロール」プログラムの開発を試みた。感情のコントロールプログラムは、有効であることが示唆された。広汎性発達障害113名の保護者へChild Behavior Checklist/4-18を実施した。男子は情緒・行動の問題が一般的に顕著であること、女子の場合は対人関係や注意の問題が目立つことが明らかとなった。広汎性発達障害に対してリラクゼーションプログラムを実施することが可能であり、リラクゼーションによる心身の緊張を低下させる効果があることが明らかにされた。

分担研究者	辻井 正次	中京大学社会学部 教授
	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
	杉山 登志郎	あいち小児保健医療総合センター
	別府 哲	岐阜大学教育学部 助教授
	野邑 健二	名古屋大学医学部附属病院親と子どもの心療部児童精神医学
	鷺見 聡	名古屋市西部療育センター 所長
	宮地 泰士	浜松医大子どものこころの発達研究センター
	武井 教使	浜松医大精神神経医学講座 助教授
	三辺 義雄	浜松医大精神神経医学講座 講師
	中村 和彦	浜松医大精神神経医学講座 講師
	関根 吉統	浜松医大精神神経医学講座
	土屋 賢治	浜松医大精神神経医学講座

A. 研究目的

本研究の目的はアスペルガー症候群に対して、脳画像やその他の生物学的研究を行い、また、認知機能や臨床症状を精緻に観察することにより、アスペルガー症候群の社会性の障害や、犯罪までを含めた行動障害の成因について検討を加え、社会性の発達を促進し、行動障害を形成しないための予防的な治療方法や療育方法を開発するためのエビデンスを研究によって築き上げることである。具体的には

1. 自閉症に生じる対人的問題や精神症状を予防・軽減するためには、早期発見と早期介入がきわめて重要である。しかしながら自閉症、特に高機能自閉症の早期診断には、詳細な診察が不可欠である。また、より簡便なスクリーニング法を確立し、援用することが強く求められる。しかし、そのスクリーニングに有用となる、自閉症（高機能例を含む）に特異的な末梢生物学的マーカーは未だに見出されていない。これらの現状を踏まえ、我々は自閉症に対する多方面からの生物学的アプ

ローチの一環として、末梢生物学的マーカーの検索を目的とした。

2. 近年、自閉症の発症の危険因子として、父親の高年齢が指摘されている。これらの研究は、大規模レジスターを用いた疫学研究であり、そのいずれも一致して出生時の父親の年齢が高いほど自閉症発症のリスクが高いことを示している。そこでわれわれは、先行研究の方法論上の問題点を克服した上で、父親の年齢とその子どもにおける自閉症リスクとの関連の有無を確認することを目的とした。

3. PDD の認知機能障害のうち、特に社会的シグナルの認知異常について、さまざまな認知機能課題のうち、どのような課題に関して PDD が理解や反応に異常が認められるのか、を検討するのが目的である。

4. 高機能自閉症児が、心の理論を獲得する 9,10 歳ころから、二次障害としての自己同一性障害を引き起こす場合があることが指摘されている。この理由として、この年齢で他者の心を推測できることにより、自分を客観的にとらえられるようになることが、自己評価を下げることによるとされている。実証的にその点を検討した研究はあまりみられない。そこで本研究では、小学校を低学年（1,2 年）・中学年（3,4 年）・高学年（5,6 年）にわけ、健常児と PDD 児のコンピテンスの発達的变化を検討する。

5. 高機能広汎性発達障害児の特徴として、心の理論課題の障害が指摘されてきた。それでは、そういった他者の心が理解できないことによる他者とのずれや孤立を、高機能広汎性発達障害児者自身はどうとらえているのだろうか。今回はコンピテン尺度との関連を検討することで、高機能広汎性発達障害児が

把捉する孤独感の質を検討することを目的とする。

6. ヒスチジン血症の一部の患者では自閉性障害、学習障害を示すが、大部分の患者は無治療でも無症状と考えられてきた。今回の研究は、①尿検体を用いたヒスチジン血症のスクリーニング方の確立、②ヒスチダーゼ以外の酵素活性低下の可能性の検討を目的とする。

7. 広汎性発達障害児・者の母親の精神的健康状態（特に抑うつ状態について）を評価することを目的として、質問紙調査および面接調査を行ってきた。今年度はうつ病かどうかの診断は明らかにするため、面接による調査を行うことを目的とした。

8. 広汎性発達障害児の包括的な発達支援を行うことにおいて、身体的な健康維持は大変重要なことである。そこで今回我々は、広汎性発達障害児の体型調査を行った。

9. 高機能広汎性発達障害（以下 HFPDD）の多くは、感情の理解とコントロールが苦手である。感情の中でも特に、怒りの感情は、周囲とのトラブルを最も引き起こしやすく、HFPDD の非行や不適応の原因にもなっている。本研究では、小学校高学年の発達障害児を対象とした「怒りのコントロール」プログラムの開発を試み、その有用性について症例を通して検討することを目的とした。

10. Child Behavior Checklist（以下、CBCL と記す）は、子どもの情緒や行動の特徴を包括的に評価する指標として開発されたものである。本研究では、CBCL を PDD に実施し、それを標準化データとの比較することにより、PDD の特徴を検討することを目的とする。

11. 高機能広汎性発達障害（以下、HFPDD）

について、生物学的な脆弱性との関連のなかで、怒りや興奮などを自己把握し、自分で制御することの困難さの問題が提起されている。本研究の目的は、HFPDD 児の心理的特性をふまえたうえで、彼らがストレス反応に気づき、リラクセーションが習得できるようなプログラムを開発して、その効果の評定を行うことである。

B 研究方法

1. 成人の高機能自閉症男性 17 人（19～28 歳）と年齢を一致させた定型発達対象者 18 人（19～27 歳）からの末梢静脈血からの血清を用いて、以下の生体分子について定量比較検討した。高機能自閉症患者は診断面接と心理学的評価をおこなった。また、出生時からの発達については母子手帳から情報を得た。

2. 広汎性発達障害罹患者 84 名（自閉症 75 名、アスペルガー症候群 5 名、特定不能の広汎性発達障害 4 名）を「高機能自閉症スペクトラム群【HFASD】」、定型発達者 217 名を「定型発達群【TD】」として、調査対象者とした。

84 名中 36 名については臨床診断に疑義が生じたため、自閉症診断インタビュー改訂版（ADI-R：Lord, Rutter, Le Couteur (1994)）を診断確定目的で施行し、前記診断を確定した。また、全対象者から母子手帳を入手した。解析には Stata Special Edition version 8.2 を用いた。

3. あいち小児保健医療総合センターにて継続的なフォローアップを行ってきた 10 歳から 16 歳の高機能広汎性発達障害児（PDD 群）、および年齢と知能指数をマッチさせた対照群（非 PDD 群）で、本研究について本人およ

び保護者の同意が得られた者を対象とした。コンピューターによる認知機能検査は、米国 Neurobehavioral Systems 社製、聴覚/視覚刺激提示ソフトウェア「Presentation」で作成し、表情認知、共同注意、カテゴリー分類、biological motion など 14 の課題を施行し、その正答率や反応時間を 2 群間で比較検討した。非言語性コミュニケーション検査は面接により実施し、ジェスチャー理解や模倣など非言語的シグナル課題を提示し、個々にその結果に関する記録を採取した。

4. 高機能広汎性発達障害児と診断された 6～15 歳の子ども 47 名。健常児群、計 80 名。Harter(1979)をもとに、コンピテンス尺度の日本語版を作成した桜井(1983)のものを使用した。

5. 高機能広汎性発達障害と診断を受け、かつ WISC-III により VC が 70 以上の子ども。低学年群（小学校 1～3 年）15 名、高学年群（小学校 4～6 年）16 名、中学生群（中学校 1～3 年）14 名。孤独感尺度については、Asher & Wheeler(1985)をもとに前田（1998）が作成した 11 項目からなる質問紙を用いた。コンピテンス尺度については、Harter（1979）をもとに桜井（1983）が作成した質問紙を用いた。

6. 対象：マススクリーニングで発見されたヒスチジン血症の患者 9 名を対象とした。特定不能の広汎性発達障害 1 名、注意欠陥/多動性障害 1 名、特定不能の学習障害 3 名、無症状が 4 名であった。健康小児は、10 歳未満（2～9 歳について検討を行った）。アミノ酸自動分析計を用いて、随時尿の尿中ヒスチジンとその代謝産物であるカルノシン、1-メチルヒスチジン、3-メチルヒスチジ

ンの分析を行った。

7. 対象は、アスペ・エルデの会に所属する広汎性発達障害児・者の母親で、平成 18 年 2 月に本研究の昨年度の研究である質問紙調査に協力いただいた 100 名である。このうち、BDI（ベック抑うつ尺度）にて中等度以上の抑うつとされた 17 名について文書にて説明し、個別面接への参加を依頼した。面接調査では、精神障害についての構造化面接（MINI）と臨床面接を行って、質問紙調査時および面接調査時での診断について評価を行った。

8. 特定非営利法人アスペ・エルデの会（名古屋市）の協力のもと、小学 1 年生から中学 3 年生までの計 84 名（平均 10 歳 8 ヶ月：最低年齢 6 歳 5 ヶ月、最高年齢 15 歳 1 ヶ月）の広汎性発達障害男児を対象に、身長、体重を計測し、それぞれの数値から体重（kg）／身長（m）²の計算式で Body mass index（BMI）を求めた。

9. プログラムの概要

感情をコントロールするためには、その具体的な方法、すなわちテクニックをおぼえるだけでなく、自分の感情をモニターし、テクニックを使うべきタイミングの目安となるものを学習する必要がある。プログラム参加者は、小学 4 年生、5 年生と中学 1 年生の 3 人の高機能広汎性発達障害男児である。

10. アスペ・エルデの会の正会員および賛助会員の 4 歳から 18 歳までの 133 名（男 113 名、女 20 名）の子どもの保護者から CBCL の回答を得る。CBCL は、社会的能力尺度と問題行動尺度からなる。本研究では、PDD の行動・情緒的な特徴を明らかにすることを目的としているため、後者の尺度のみ分析をおこなった。

11. NPO 法人アスペ・エルデの会に所属する HFPDD 児を対象に、特に緊張が強い子ども 11 名に対してストレスマネジメント教育を行った。参加した子どもの学年は小学校 2 年生から中学校 3 年生までで、平均年齢は 11.0 歳（SD=2.32）であった。プログラムを開始する前後で、自分自身の感情についての自己評定（「現在の気持ちの測定」）を行った。さらにファシリテーターの一人が Raymer & Poppen（1985）による Behavioral Relaxation Scale（BRS）を用いて各参加者の緊張度を測定した。

C. 研究結果

1.1. 神経発達にかかわる因子

グルタミン、グルタミン酸、グリシン、D-セリン、L-セリンの末梢血清中濃度を測定し、成人高機能自閉症では血清グルタミン酸濃度が定型発達者に比べて有意に増加していた。その増加は ADI-R の社会性スコアと正の相関を示し、4 歳時の対人的相互作用の障害が成人でのグルタミン酸濃度と相関していることが示された。しかしながら他のアミノ酸には定型発達者とのあいだに有意の差は見られなかった。成人高機能自閉症患者の血清中において、Brain-Derived Neurotrophic Factor（BDNF）、上皮増殖因子 Epidermal Growth Factor（EGF）、肝細胞増殖因子 Hepatocyte Growth Factor（HGF）、トランスフォーミング増殖因子 Transforming Growth Factor- β 1（TGF- β 1）いずれの因子の濃度も定型発達者に比べて有意に減少していた。

2. 免疫異常にかかわる因子

成人高機能自閉症では血清中 sVCAM-1、

sPECAM-1、sL-Selectin、sP-Selectin が定型発達者に比べて有意に低下していた。さらに sP-Selectin 値が低いほど対人的相互作用の障害が強かったことが示された。これに加え、高機能自閉症群の出生時頭囲が sP-selectin と正の相関を、sPECAM-1 とは負の相関を示した。

2.1. 両親の年齢：単純群間比較

結果は、TD 群に比較して、HFASD 群の父親の年齢の平均値が有意に高かった ($t=2.04$, $df=161.6$, $p=0.04$)。母親の年齢には統計学的に有意な差は見られなかった。

2. 胎順位：単純群間比較

結果は、TD 群に比較して、HFASD 群に第 1 子が有意に多かった ($\chi^2=16.0$, $df=1$, $p<0.001$)。

3. 両親の年齢：連続変数として扱った場合

出生時の父親の年齢が 1 歳上がるごとに HFASD 群に分類されるリスクが 1.10 倍上昇することが示された。

4. 両親の年齢：離散変数として扱った場合

結果は、連続変数の解析と同様、出生時の父親の年齢が高いほど HFASD のリスクが高いことが分かった

5. 家族歴に関する解析

家族歴のある HFASD 群と家族歴のない HFASD 群の父親の年齢の平均値には、統計学的に有意な差が見られなかった ($p=0.47$)。

3. (1) 認知機能検査

①カテゴリー分類

数字、□○などのシンプルな形、また野菜・果物、男女の写真分類では正答率、反応時間ともに PDD 群と非 PDD 群に有意差はみられなかった。有名人・無名人課題では、正答率が著しく低い問題を削除すると平均反応時

間は PDD 群で 0.970sec に対し、非 PDD 群では 0.821sec と PDD 群の方が遅い ($P<0.01$) という結果となった。

②表情認知 (neutral 表情の提示後、happy あるいは anger の表情画像へ変わる)正答率、反応時間ともに有意差は得られなかった。

③視線認知

有意差は得られなかった。

④顔記憶

結果は、小学生年齢の検討で、有意差がみられた。中高生年齢では有意差はなかった。

⑤多義図形

非 PDD 群のほうが問題回数を重ねると反応が早くなったが、PDD 群は 3 問とも平均した反応を示した。

⑥rolling bar

有意差はなかった。また反応時間の学習曲線を検討したが、学習の形は両群同じであった。

⑦biological motion 課題

結果は、周囲にノイズを入れたものでは、平均反応時間は PDD 群で有意に遅かった ($P<.05$)。

(2) 非言語性コミュニケーション検査

①Emotional Expression および②Emotional imitation

この課題における有意差はなかった。

③Gaze control、④Gesture action : 「あそこ

これらの課題では、両群および年齢に有意差なく、ほぼ全員「できる」と評価された。

⑥Gesture imitation

「ワイパー」「きらきら」「意味のある手」「意味のない手」は、非 PDD 群では多くても 2 名が鏡面模倣 (例えば、手背の向きは正しいが、右手で教示した場合に左手で動作を

行ったパターン) や逆バイバイ模倣(例えば、右手で教示した場合に左手で動作を行い、さらに手背の向きも教示と逆になるパターン)であった。

4. コンピテンスの発達的变化

多重比較の結果、低学年群が、中学年群、高学年群それぞれよりコンピテンス得点が有意に高いことが示された。

次に、social においては、学年の主効果、学年と被験者群の交互作用がみられた。交互作用について、単純主効果を調べたところ、中学年群で被験者群の単純主効果がみられ、健常児群の得点が PDD 群より高かった。physical においては、学年の主効果、学年と被験者群の交互作用がみられた。中学年群で単純主効果がみられ、健常児の方が PDD 群より得点が高いことが示された。

コンピテンス得点の相関

健常児群、PDD 群それぞれで、general 得点が他の3領域の得点とどのように相関しているかを検討した。

健常児群：

低学年群は、3領域いずれとも中程度の相関がみられた。中学年群では、cognitive、social で有意な相関がみられたが、physical では有意な相関がみられなかった。高学年群では、physical でのみ有意な相関がみられた。全学年あわせた場合は、すべてにおいて有意な相関がみられた。

PDD 児群

低学年群においては、いずれも有意な相関はみれなかった。中学年群は、physical, social で有意な相関がみられたが、cognitive では有意な相関はみられなかった。高学年群は、physical, social で有意な相関がみられたが、

cognitive では有意な相関はみられなかった。全学年合計では、すべてにおいて有意な相関がみられた。

5. 孤独感の発達的变化

参加者群における孤独感尺度の合計得点について、分散分析を行ったところ、有意な差はみられなかった。

孤独感とコンピテンス尺度との関連

低学年においては有意な相関はみられなかったが、高学年群においては、孤独感とコンピテンス尺度の social との間でのみ有意な強い相関がみられ、中学生群においては、孤独感とコンピテンス尺度の social、physical、general self-worth との間で有意な強い相関がみられた。

6. 10歳未満の健康小児の尿中ヒスチジンの濃度は 1369.5 ± 423.1 ($\mu\text{mol/g creatinine}$, mean \pm SD)、10歳以上のヒスチジンの濃度は 960.3 ± 448.1 であった。ヒスチジン血症については、何らかの症状を示したグループと、無症状のグループに分けた。いずれのグループの尿中ヒスチジンは著明に増加していた。3-メチルヒスチジンとカルノシンは、ヒスチジン血症と健康小児で差がなかったが、1-メチルヒスチジンの濃度は、無症状のヒスチジン血症では低濃度であった。一般に、代謝産物の濃度が低い(比が低い)時には、その代謝能が低いと推測できる。無症状のヒスチジン血症では1-メチルヒスチジン/ヒスチジンの比が低下していた。

7. 対象とした17名のうち、11名より面接調査への参加が得られた。11名中質問紙調査時点でうつ状態であったのは8名であった。このうち現在もうつ状態であるのは、4名であった。ただし、その他に内服治療中で症状

が軽快しているが治療は継続中のケースが1例ある。8名のうち、1年後も4名はうつ状態にあり、それらも含めて7名は何らかの治療が必要なケースであった。実際に治療を受けていたのは3名のみであった。PDD児出産以前からうつ状態の既往のあったケースは4名であった。発症の契機としては、PDD児本人の問題と家族の問題が半々の割合で見られた。父親の支援の無さを述べたケースが多かった。

8. 性別・年齢別・身長別 BMIが50パーセント以上の方は51名(60.7%)、85パーセント以上の方は18名(21.4%)だった。18名中97パーセント以上の方は2名(2.4%)で、残りの16名は85パーセントから95パーセントの間にあった。なお15パーセント以下の者は12名(14.3%)だった。肥満度については肥満傾向と考えられる者は全体では12名(14.3%)だった。しかし小学校低学年児(小学1年から3年生:30名)、小学校高学年児(小学4年から6年生:30名)、中学生(中学1年から3年生:24名)と各年代に分けてみると、小学校低学年児の肥満傾向児は3.3%、小学校高学年児では16.7%、中学生では25.0%と肥満傾向児の割合は年代があがるにつれ有意に増加する傾向を示した。

9. 小学生の2人はプログラムとともに自分の感情理解が進み、その結果怒りをコントロールしやすくなった。また児が怒った時の周囲の対応手段の幅も広がった。

児童1(小学4年男児):怒っている親友にアドバイスをする問いかけについては、プログラム実施後で、個人にあった形での対応を考えることができるようになった。また、「自

分の気持ちが分かってきた。」と、もっとも意欲的に取り組むことができ、実際に学校でのトラブルが減少した。プログラムで考えたテクニックを実生活で応用することができた。AQの得点も減少した。

児童2(小学5年男児):実生活の様子で、本人の怒りのレベルも下がったが、保護者の感想として、子どもが怒っている時に「この前出てきたあのテクニックを使ってみたら。」と声をかけるなど、具体的な対応の手段の幅が広がったことを述べられた。AQの得点についても減少した。

児童3(中学1年):基本的な感情理解やある程度のテクニックの知識はあった、今回の課題は簡単すぎた様子だった。日常生活ではプログラム実施前から大きなトラブルがなく、行動面での変化は認められなかった。怒っている親友にアドバイスをする問いかけについては、プログラム実施後で、アドバイスの数、種類ともに増えていた。また、質問紙による評価点の合計が上昇した。詳細を検討すると、「人の言うことに反対することが多い」、「やきもちを時々やく」、「他の人はいつも運がいいと思っている」、「自分は不当な仕打ちを受けていると言う時がある。」、「自分のことを笑われていると感じる。」といった項目で点数があがっていた。

10. 各尺度得点の平均値と標準偏差を年齢群ごとに算出し、t検定を用いて井澗他(2001)のデータと平均得点の比較をおこなった。男女別にみていくと、男子ではすべての尺度で有意差が認められ、PDD群の得点が高くなっている。一方、女子では、11尺度中7尺度で有意に得点が高い結果となった。性の要因についての検討は性別と年齢を独立変

数として二元配置分散分析をおこなった。有意な性の主効果が認められたのは、「攻撃的行動」、「外向尺度」であり、いずれも男子の得点が高かった。すべての尺度で4～11歳群で男子が女子よりも得点が高く、さらに、いずれの尺度も、男子では12～18歳群よりも4～11歳群の得点が高い。

11. 参加者の自己評定

3日間のプログラムの開始時と終了時における参加者自身による感情の自己評定は、1日目と2日目は参加者自身が自己評定した緊張度がプログラムの前とプログラム後では大きく低下しているのがわかる。2日目では若干、評定値が高くなっている。1日目、2日目、3日目の緊張度について、それぞれプログラムの開始前後でt検定を行ったが、どの日も自己評定には有意な変化がみられなかった。

BRSによる評定 BRSによって測定された参加者の緊張度は、3日間ともプログラムの終わりには評定が低下していた。それぞれの日程ごとにプログラムの開始時と終了時の緊張度についてt検定を試みたところ、3日目にのみ有意差が認められた ($t(10)=6.45$, $p<.01$)。したがって3日目のプログラムにおいて、参加者の緊張度が大きく低下したとみなすことができる。

D.研究考察

1.1. 神経発達にかかわる因子

グルタミン酸は中枢神経系において主要な興奮性神経伝達物質であるのみならず、ニューロンの増殖、分化、遊走、軸索発生やニューロンの生存において重要な役割を果たして

いる。自閉症の死後脳研究や遺伝子関連研究でも興奮性アミノ酸と自閉症のかかわりが示唆されている。

ニューロトロフィンのひとつである Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) は、神経幹細胞からの分化や生存維持、神経可塑性にも重要な役割を果たしている因子である。上皮増殖因子 Epidermal Growth Factor (EGF) は発達期から成人の脳のほとんどの神経細胞や成熟アストロサイトで検出される。肝細胞増殖因子 Hepatocyte Growth Factor (HGF) もまた神経細胞の発達に重要な役割を演じており、皮質介在ニューロンの移動にもかかわる。トランスフォーミング増殖因子 Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) は発達期の神経系に発現し、中枢神経系の発達に重要な調節因子であることが分っている。

2. 免疫異常にかかわる因子

自閉症の病態に免疫系の異常が関与していることを示す証拠は多い。そこで炎症関連物質として末梢のリンパ球が炎症部位に浸潤する際に必要な一連の接着因子に注目した。局所の炎症に際し、Intercellular Adhesion Molecules-1 (ICAM-1)、Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)、Platelet-Endothelial Adhesion Molecule-1 (PECAM-1)、E-Selectin、L-Selectin、P-Selectin などの接着因子が順次共同して作用し、リンパ球は血管内皮に接着し、血管壁外の炎症部位へ移動する。その際にそれぞれの可溶型である sVCAM-1、sICAM-1、sPECAM-1、sE-Selectin、sL-Selectin、sP-Selectin を測定した。定型発達児と自閉症児の出生時から発達期の頭囲の変化での異常

が指摘されている。成人での末梢血清の異常がこの発達の異常と関連があるかについてはさらに検討が必要である。

2. 近年、出生時の両親の年齢と自閉症または自閉症スペクトラム障害の関連について、複数の大規模な研究が行われている。そのうち、3つの研究は出生時の父親が高年齢であることと自閉症のリスクに関連があることを示しており、今回の研究は前者に与するものである。父親になった年齢が高いということは、例えば父親に自閉症スペクトラムの遺伝負因があり、その行動的特性によって結婚が遅れたという可能性もある。この可能性は最近の先行研究の中でも論じられてきたが、解析をされたことがなかった。

最近、父親の高年齢と子どもの精神遅滞のリスクに関連があることが報告された。父親の高年齢と子どもの自閉症のリスクの関連を示唆した3つの研究では、精神遅滞を合併した自閉症と合併しない自閉症を区別しないで解析を行っている。精神遅滞の合併の有無を考慮しない自閉症患者のサンプルは、それが自閉症患者の代表的なサンプルであれば少なくとも50%に精神遅滞が合併することになる。われわれは、今回の研究で、精神遅滞を合併する研究対象の候補者をすべて除外し解析を行い、先行研究と同様の結果を得た。したがって、先行研究における父親の高年齢と子どもの自閉症の関連は、父親の高年齢と自閉症に合併した精神遅滞との関連を反映するものではなく、自閉症（スペクトラム）の本態をあらわしているものと考えられる。

本研究は、大規模な先行研究と比較して対

象者数が少なく、結果の単純な比較ができない。しかしながら、先行研究の対象者抽出はすべてレジスタ（医療・福祉・社会統計）によるものであり、診断の確かさ（信頼性、妥当性）に一貫性を期待しにくい。さらに、先行研究では診断面接をしていないため、合併する精神疾患（精神遅滞を含む）が見つかりにくい。翻って今回の研究は、たとえサンプル数が小さくともこの研究の結果は、先行研究の正しさを支持する大きな意義があるとともに、この結果を epigenetic な見地からどのように解釈するかという問題をわれわれに投げかけている。実際、Reichenberg ら (2006) の指摘するように、男性は一般に年齢を減るほど、その胚細胞の系列において突然変異を生じやすくなることが知られている。また、imprinting などの現象が関与している可能性もあるため、今後さらなる研究が必要と考えられる。

3.1. 認知機能検査を巡って

今回われわれは、今までに PDD の異常を示唆されている表情や視線認知を含め、多岐的な調査を行った。その結果、顔認知、表情や視線の認知に関しては、正答率および平均反応時間に有意差は見られなかった。これまでの研究からは正解をしていたとしても、脳の処理過程において、通常とは異なった部位を用いているという報告もあるので、この結果をそのまま受け取ることにはできないが、少なくとも PDD はその経験や習得から理解することは可能であることが示された。今後の研究では従って、この処理の過程が明らかになる検査を用いることが必要となる。

2. 非言語性コミュニケーション課題の結

果を巡って

今回われわれの行った動作模倣の結果において、「顔を洗う」「歯を磨く」という課題については、非 PDD 群との有意差はなく、両群ともに正しく模倣することが可能であった。しかし、生活体験の中では経験することが無い形や動作の模倣について著しい差が認められた。また、中高生年齢に比べ、小学生年齢でより稚拙であることも示された。非言語性コミュニケーションの課題はこのように、明らかに PDD 群と非 PDD 群との反応に違いがみられた。

biological motion 知覚に対する部位として、上側頭溝 (Superior temporal sulcus : STS) が注目されている。この STS には、特定の方向への視線に反応する機能や、他者が発した音や視覚には反応するが、自分で発した場合には反応しないという細胞が発見され、mirror neuron 細胞とは別の機構があって、PDD の biological motion の認知や social skill における PDD の苦手さ関連する可能性があることが示された。本研究の結果でも先に述べた様に、biological motion についても非 PDD 群との反応の違いがみられた。非言語性小丹生にケーション課題における異常所見も、STS 機能との関連に関する検討が必要である。

3. 今後の課題

今回のわれわれの研究は脳画像研究における提示刺激を同定するためのパイロットスタディーという側面が強い。しかしそれでもこれだけの豊かな資料が得られたことは大きな驚きであった。本研究から示唆され直ちに検証が可能な課題として次の幾つかのテーマが浮上した。一つは、視空間認知に関する課題である。特に 3 次元の mental rotation 課題を

組み込んだ調査課題の検討が必要であろう。さらに、非言語性コミュニケーション課題として行った刺激提示を、刺激提示と解析が同時に行えるように、コンピュータによる刺激提示タスクに組み込み、反応時間などの情報も得ることが可能になるようにすることが必要である。

4. 健常見においてと同様に、高機能広汎性発達障害児においても、小学校中学年から高学年にかけて、コンピテンスが低下していくことが明らかになった。これは、小学校低学年の子どもが、客観的な社会的比較がまだ困難であり、自己を高く評価するのに対し、中学年から高学年になるにつれて、客観的な社会的比較が可能になるためと考えられる。

しかし、高機能広汎性発達障害児の特徴としては、特に中学年において、健常見よりもコンピテンスがより低下するということが示された。そして、それは social と physical の側面で顕著であった。一般的なコンピテンスの低下だけでなく、中学年で健常見より低下するという独自のプロセスをたどることの意味をさらに検討する必要があると考えられる。

5. 当初予想した、9, 10 歳以前より以後の方が孤独感尺度得点は高くなるという仮説は検証されなかった。しかし、コンピテンス尺度との相関より、9, 10 歳以前の孤独感の変動しやすく一貫したものではないこと、9, 10 歳以後の小学校高学年は一貫したものとなるが自尊心とは関連しないこと、中学生になると自尊心とも関連する、といった質的な変化が示唆された。

6. 今回の分析結果では、症状の有無にかかわらずヒスチジン血症では尿中ヒスチジン値は著増していた。健康小児における尿中ヒスチジンの最高値は2118.9であり、ヒスチジン血症の患者での最低値は5640.3であった。尿中ヒスチジン分析によるスクリーニングは容易と考えられる。ヒスチジン血症の症状と、尿中ヒスチジンとの関係については、一定の傾向は認められなかった。尿中ヒスチジン代謝産物の分析では、無症状のヒスチジン血症でのみ1-メチルヒスチジンの濃度が低濃度であった。今回の検討は症例数が少なく、また、尿中代謝産物は種々の要因の影響を受けるので、今回の代謝産物の結果のみでは結論を出すことはできない。しかしながら、無症状のヒスチジン血症では、ヒスチジンから1-メチルヒスチジンの代謝が低下していた可能性がある。すなわち、従来原因と考えられていた、ヒスチダーゼ活性低下によるヒスチジン血症ではない可能性が否定できない。ヒスチジン血症の臨床症状は、無症状から自閉症状まで様々であり、その点が疑問点であった。ヒスチジン分解の主経路（ヒスチダーゼ）のみでなく、他の代謝経路も含めて、さらに検討を加える必要があると思われる。カルノシンはカルノシン合成酵素によってヒスチジンから合成されるジペプチドで、脳や筋肉に存在する。カルノシンには抗酸化作用があることなどが最近明らかになった。しかし、今回の検討では尿中カルノシン濃度に関して一定の結論に至らなかった。

7.1、PDD児の母親におけるうつ病の罹患について質問紙調査に協力を得た100名中、質問紙（BDI）にて中等度抑うつに含まれたのは17名（17%）。17名中11名（65%）に

面接調査を行い、11名中8名（73%）がうつ病と考えられた。ここから推測すると約12%にうつ病罹患があったと考えられた。1年後の面接評価でも、8名中4名（50%）はうつ病が継続していた。8名中治療を受けていたのは3名のみであった。うつ状態が改善していたケースにおいても治療が必要であると考えられたケースは多く、8名中7名は治療が必要と考えられた。

2、母親のうつに関連する因子について
PDD児出生以前にうつ状態の既往のあったケースはうつ病罹患患者8名中4名（50%）であり、もともと、うつに対してなりやすさがあったと考えられる。面接にて聞き取れたうつ病罹患の契機は、PDD児に関する問題が5名、他の家族に関する問題が4名であった。PDD児の養育に関する問題はストレスとなりうるが、他の問題が関連する場合も多いことが示された。うつ病罹患の8名中7名で父親の協力が十分ではないとの意見があった。

8. 広汎性発達障害児に肥満傾向がみられる理由としてはその障害特性であるこだわりの強さなどからくる過食や偏食、人間関係が苦手なために家にひきこもりがちになったり趣味や余暇活動の充実の困難さ、運動量の不足などの可能性が指摘されている。今回の調査においても、年代によって肥満傾向児の割合に差があるのは、過剰なカロリー摂取や運動不足といった生活習慣が慢性的に続くことによって肥満傾向が増加してきたのではないかと考えられる。しかしその一方で杉山らは自閉症の肥満症例において平均摂取カロリーがそれほど多くないことから、なんらかの肥満をきたしやすい体質や代謝の問題が潜在

している可能性もあることを指摘している。近年我々は自閉症の成人例において一般健常人と比較して脳由来神経栄養因子（BDNF）の減少が認められることを報告したが、このBDNFには中枢性に摂食抑制および体重減少作用があることが知られている。また自閉症との関連が大変注目されている脳内セロトニン系は、摂食調節や肥満へのなりやすさなどとの関連があることが多くの研究により指摘されており、先述の杉山らが指摘する自閉症児者が肥満傾向になりやすい体質を持っている可能性を検討するうえでも大変興味深いと思われる。今後の課題としては広汎性発達障害児の生活状況や生物学的要因の精査を行うことや、発育過程を縦断的に追跡調査することが、原因究明につながるのではないかとと思われる。

過去の広汎性発達障害児者の体型についての研究では、肥満傾向と指摘する報告とは反対にやせ傾向を指摘する報告があり、一定の見解は得られてはいない。今回の調査の結果では、広汎性発達障害児全体としてみると肥満傾向は著しく高いものではないが、年代別にその割合をみると特に中学生の年代に肥満傾向児の割合が大変大きいことが分かった。今後も調査対象人数を増やし、さらなる検討が必要であると思われる。

また今回は症例数が少ないため女兒についての検討は行っていないが、今後は女兒についても調査を行う必要があると思われる。

9.1. プログラムの効果の背景

実生活でプログラムの効果が見られた理由として、以下のようなことが考えられる。

まず、プログラムを通して感情そのものの

理解が深まったことがあげられる。この感情を理解すると言う段階から課題を始めたことで、児自身自分の感情の動きを把握するようになり、コントロールの基盤を得ることができたことは重要な要因であったように思われる。

次に、具体的なテクニックを習得し、実践できたことがある。コントロールのテクニックを、置かれた環境に合わせ、また本人が使えるものを具体的に考えていったため、学校の中で実践しやすかったと考えられる。また、実践できたという達成感の本児の意欲をさらに掻き立てた。そして、実践した行動の評価が、母親・教師・クラスメイトから分かりやすくフィードバックされた、ということもあげられる。このことにより、コントロールの実感はさらに確かなものとした。これは、自己評価の向上につながり、「怒りの感情をコントロールできる」という気持ちがあり、怒りの感情の爆発を抑えるという良い循環を生み出したと思われる。

また、ワークブックを介して周囲人間からの理解を得て、ワークブックを介して援助者間の連携がはかられたこともあげる。母親・担任教師などの援助者が、実生活の中で「感情をコントロールすること」をひとつの目標として設定し、プログラムから分かった児の特徴を理解し、考えたテクニックを実際に使えるように援助したことは、プログラムを有効なものにする上で重要な要因だった。このことは、ワークブックは児自身が自分の感情を理解し、テクニックを考えるというだけでなく、周囲が理解する上でも、有効であることを示唆している。

今回の結果を踏まえ、年少児を対象に感情

理解をさらに丁寧に行うプログラムと、年長児を対象に様々な場面に応じたより高度なスキル習得プログラムが必要であると思われた。今後は、長期的効果を含めたプログラムのさらなる検討と各年齢層に応じたプログラム内容の充実が課題である。

10. 男子の結果についてであるが、4～11歳ではすべての尺度で、12～18歳では「身体的訴え」以外の尺度すべてで PDD 群の得点が高いことが明らかとなった。「身体的訴え」は、身体にあらわれる問題を測る尺度であることをふまえば、PDD 男子は一般と比して情緒・行動の問題が全般的に顕著であると考えられる。一方女子では、4～11歳では7尺度に、12～18歳では6尺度に有意差が認められた。双方に共通して有意差があったのは、「引きこもり」「社会性の問題」「注意の問題」だった。ここから PDD 女子は、一般に比して対人関係上の問題が明らかで、一人であることを好むなど消極的な対人関係を持つ傾向があること、注意の持続・集中が困難であることが推察される。また外向尺度では、いずれの年齢群にも有意差が認められていないため、外にあらわれる行動に関しては一般と比して差がないといえる。

性の主効果が認められたのは、外向尺度、「攻撃的行動」であった。ここから、男子は女子に比して外にあらわれる行動上の問題が目立つといえる。特に、他害や暴言といった攻撃的な行動に関して男女差が著しいことがわかる。次に、単純主効果を検討した結果、4～11歳群で男子が女子よりも得点が高かった尺度は、内向尺度、外向尺度、総得点、「不安抑うつ」、「非行的行動」、および「攻撃

的行動」であった。内向尺度、外向尺度、および総得点が高いことから、4～11歳群の男子では女子と比較して、全般的な行動と情緒の問題が目立つことがわかる。「不安抑うつ」、「非行的行動」、「攻撃的行動」に性差が認められていることから、不安感やうつ傾向が高いこと、嘘をついたり悪いことを悪いと思わないなどの非行的な行動、他害や暴言などの攻撃的行動が男子において目立つといえる。また、内向尺度、外向尺度、総得点、「不安抑うつ」、「非行的行動」、「攻撃的行動」においては、男子で12～18歳群よりも4～11歳群の得点が高いという結果が得られた。ここから、男子では幼児期・学齢期に比して思春期・青年期で情緒・行動の問題が軽減することがわかる。一方、女子ではそうした結果は認められておらず、女子では年齢によって情緒・行動の問題が変化することはないようである。

11. リラクセーションの適用 本研究では、HFPDD にリラクセーションを適用することが可能であり、心身の緊張が顕著に低下することが明らかにされた。ただし2日目のプログラムで実施した腹式呼吸法や10秒呼吸法を上手に行うことができない参加者が少なく、緊張が高まる場合もあった。3日目には、漸進性弛緩法とペアリラクセーションを試みたが、参加者の中には覚醒が低下せず、反対に覚醒が高まる者もいた。HFPDD で腹式呼吸法や漸進性弛緩法が可能な参加者は、年齢が比較的高くて（少なくとも小学校高学年以上）、知的能力および言語能力が低い者に限られているという印象を受けた。3日目のプログラムでは、仰臥姿勢で体の部位の

確認（体の各部位をゆっくりと動かす）を行った。これは催眠でリラックス状態に誘導する技法を改変したものであるが、ほとんどの参加者が深いリラックス状態を体験していたようである。また、その後続くイメージ誘導（楽しいことを思い浮かべる）にも良好な反応を示していた。これらの結果から、参加者の年齢や言語能力を考慮して、技法を工夫すれば HFPDD に対してもリラクセーションの適用が可能であると考えられる。

E. 結論

1. 高機能自閉症に末梢血血清での異常が存在することを示し、スクリーニングツールとしての有用性が示唆された。現時点でもっとも有効な自閉症の“治療”は療育的介入であり、それは早ければ早いほど効果が高い。出生時診断で得られる成果は、即座に応用可能であり、障害を持つ本人と家族、社会への貢献度が高い。

2. 出生時における父親の高年齢は、その子どもの自閉症スペクトラム障害発生リスクを高めることが分かった。これは、既知の交絡因子や第三の因子によっても説明されなかった。今回の結果を epigenetic な見地からさらに掘り下げることが必要であると示唆された。

3. 高機能広汎性発達障害対して、14 カテゴリーの認知機能検査と、対面での非言語性コミュニケーション検査を行い、その正答率や反応時間を比較検討した。PDD 群に苦手とされている「表情認知」「顔記憶課題」「視線認知」においては、正答率、平均反応時間ともに両群間に有意差はみられなかった。「biological motion 課題（周囲にノイズの入

った課題）」においても正答率には差はなかった。しかし平均反応時間は非 PDD 群に比べ、PDD 群では時間を要する結果となり、PDD 群の STS 機能になんらかの特異性が存在する可能性が示唆された。さらに Gesture imitation 課題で PDD 群において、誤った模倣が多くみられ、mirror neuron 機能の問題が示された。これらの一連の結果から、脳機能画像検査における刺激提示に必要な項目が明らかとなった。

4. 高機能広汎性発達障害児において、心の理論が獲得されるといわれる 9,10 歳の時期に、しかし健常児よりコンピテンスが低下することは、健常児より大きなストレスを抱えることにつながる。二次障害の背景として考慮すべき事柄であることが示唆された。

5. 高機能広汎性発達障害児が孤独感を感じており、それが小学校低学年と高学年、中学生において質が異なっていくことが示された。一貫した孤独感を感じるようになる小学校高学年までの時期に、高機能広汎性発達障害児の仲間関係や理解してくれる大人を作ることなどの支援が求められることが推測される。

6. ヒスチジン血症では尿中ヒスチジン値は著増しており、尿中ヒスチジン分析によるスクリーニングは容易と考えられる。採血が困難な施設でのヒスチジン血症の「スクリーニングが可能と考えられる。無症状のヒスチジン血症でのみ 1-メチルヒスチジンの濃度が低濃度であったが、この点についてはさらに検討を行う必要がある。

7. PDD 児の母親の約 12% にうつ病の罹患が見られると推定された。半数は慢性化し、改善するものも含めて精神科的治療の必要性

があるケースは多い。もともとのうつ病へのなりやすさ（脆弱性）があって、PDD 児本人や他の家族の問題があってストレス負荷が強くなったときに、うつ病が発症するのではないかと考えられた。発達臨床に携わるものは、広汎性発達障害の母親がうつ病になりやすいことを認識して関わる必要がある。他の家族の理解・援助を得ること、心理社会的なサポートを行うことは有効であるが、うつ病になったときには、個別に精神的な治療が必要である。

8. 小学1年から中学3年の広汎性発達障害男児84名の身長と体重を測定し、肥満傾向を調査した。広汎性発達障害男児では特に中学生の年代で一般平均よりも肥満傾向児の割合が多かった。今後さらに大規模な調査と原因究明を行うことと、肥満傾向に対する対策を検討していくことが望まれる。

9. 本研究の結果から、HFPDDを対象とした感情のコントロールプログラムは、有効であることが示唆された。ただし、プログラムの効果を得るためには、各個人の発達レベルにあったプログラム内容である必要がある。よって、今後も検討を重ね、年齢・発達段階に応じたプログラムを作成し、バリエーションを増やしていく必要がある。

10. PDDにCBCLを実施し、標準化データとの比較、性の要因の検討をおこなった。標準化データとの比較において、PDD男子は一般と比して、情緒・行動の問題が全般的に顕著であること、PDD女子の場合は対人関係の問題や注意の問題が目立つことが明らかとなった。性に要因に関しては、男子は女子に比して、外にあらわれる行動、特に攻撃的な行動が顕著であることが明らかとなった。さら

に、4～11歳の群の方が男女差は顕著であること、男子の場合は4～11歳の群の方が12～18歳の群よりも問題が目立つことが示唆された。

11. HFPDDに対するリラクゼーションの適用可能性の検討とストレスマネジメント教育プログラムの開発の試みを行った。その結果、HFPDDにも技法を工夫することによってリラクゼーションが可能であることが確認された。また、ストレスマネジメント教育のプログラムの開発にあたっては、感情表現や感情認識が苦手であることなどHFPDDの特徴をよく考慮したうえでプログラムを作成する必要があることが示された。

F.健康危険情報
なし

G. 研究発表

論文発表

Sadakata T, Washida M, Iwayama Y, Shoji S, Sato Y, Ohkura T, Katoh-Semba R, Nakajima M, Sekine Y, Tanaka M, Nakamura K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Mori N, Detera-Wadleigh SD, Ichikawa H, Itoharu S, Yoshikawa T, Furuichi T. Autistic-like phenotypes in *Cadps2*-knockout mice and aberrant *CADPS2* splicing in autistic patients. *J Clin Invest.* 2007 ;117:931-943.

Nishimura K, Nakamura K, Anitha A, Yamada K, Tsujii M, Iwayama Y, Hattori E, Toyota T, Takei N, Miyachi T, Iwata Y, Suzuki K,

- Matsuzaki H, Kawai M, Sekine Y, Tsuchiya K, Sugihara G, Suda S, Ouchi Y, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N. Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 ;356:200-6.
- Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T. Association analysis of ATF4 and ATF5, genes for interacting-proteins of DISC1, in bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2007 in press
- Sugihara G, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Sekine Y, Suzuki K, Suda S, Matsuzaki H, Kawai M, Minabe Y, Yagi A, Takei N, Sugiyama T, Mori N. Decreased serum levels of hepatocyte growth factor in male adults with high-functioning autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 ;31:412-5.
- Okada K, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya KJ, Sekine Y, Suda S, Suzuki K, Sugihara GI, Matsuzaki H, Sugiyama T, Kawai M, Minabe Y, Takei N, Mori N. Decreased serum levels of transforming growth factor-beta1 in patients with autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 ;31:187-90.
- Iwata Y, Nakajima M, Yamada K, Nakamura K, Sekine Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Matsuzaki H, Suda S, Suzuki K, Takei N, Mori N, Iwayama Y, Takao H, Yoshikawa T, Riley B, Makoff A, Sham P, Chen R, Collier D. Linkage disequilibrium analysis of the CHRNA7 gene and its partially duplicated region in schizophrenia. *Neurosci Res.* 2007 ;57:194-202.
- Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Matsuzaki H, Sekine Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Kawai M, Minabe Y, Takei N, Mori N. Increased levels of serum soluble L-selectin in unmedicated patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 ;89:154-60.
- Yoshitsugu K, Yamada K, Toyota T, Aoki-Suzuki M, Minabe Y, Nakamura K, Sekine Y, Suzuki K, Takei N, Itokawa M, Mori N, Yoshikawa T. A novel scale including strabismus and 'cuspidal ear' for distinguishing schizophrenia patients from controls using minor physical anomalies. *Psychiatry Res.* 2006 ;145:249-58.
- Suzuki K, Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Tsuchiya K, Sekine Y, Suda S, Sugihara G, Matsuzaki H, Sugiyama T, Kawai M, Minabe Y, Takei N, Mori N. Decreased Serum Levels of Epidermal Growth Factor in Adult Subjects with High-Functioning Autism. *Biological Psychiatry.* 2006 in press
- Hashimoto K, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M,

- Tsuchiya KJ, Sekine Y, Suzuki K, Minabe Y, Takei N, Iyo M, Mori N.
Reduced serum levels of brain-derived neurotrophic factor in adult male patients with autism.
Prog Neuro-Psychoph. 30:1529-31, 2006
- Shinohe A, Hashimoto K, Nakamura K, Tsujii M, Iwata Y, Tsuchiya K, Sekine Y, Takai Y, Suzuki K, Sugihara G, Minabe Y, Ouchi Y, Sugiyama T, Iyo M, Takei N, Mori N
Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism
Prog Neuro-psychoph. 30: 1472-7, 2006
- Nakamura K, Chen C-K, Sekine Y, Iwata Y, Anitha A, Loh E-W, Takei N, Suzuki A, Kawai M, Takebayashi K, Suzuki K, Minabe Y, Tsuchiya K, Yamada K, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujiike H, Ball D, Yoshikawa T, Shih-Ku Lin S-K, Mori N
Association Analysis of SOD2 Variants with Methamphetamine Psychosis in Japanese and Taiwanese Populations
Hum Genet,2006 ;120:243-52.
- Suzuki A, Nakamura K, Sekine Y, Minabe Y, Takei N, Suzuki K, Iwata Y, Kawai M, Takebayashi K, Iyo M, Ozaki N, Inada T, Iwata N, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Sora I, Ujiike H, Mori N.
An association study between COMT gene polymorphism and methamphetamine psychotic disorder
Pschiat Genet,2006 ;16:133-8.
- Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, Yoshikawa E, Okada H, Minabe Y, Nakamura K, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya K, Sugihara G, Nori M
Perospiron is a new generation antipsychotic: evidence from a PET study of 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy in the living human brain
J Clin Psychiat ;63:90-100, 2006
- Nakamura K, Suzuki K, McCreary AC, Ashby CRJr.
The acute and chronic administration of (7)-8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin significantly alters the activity of spontaneously active midbrain dopamine neurons in rats: An in vivo electrophysiological study
Synapse 59:359-367, 2006
- Shimizu H, Iwayama Y, Yamada K, Toyota T, Minabe Y, Nakamura K, Nakajima M, Hattori E, Mori N, Osumi N, Yoshikawa T
Genetic and expression analyses of the STOP (MAP6) gene in schizophrenia
Schizophr Res 84:244-252, 2006
- Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Futatsubashi M, Okada H, Minabe Y, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya K, Tsukada H, Iyo M, Mori N,
Reduced Brain Serotonin Transporters Associated With Elevated Aggression in Abstinent Methamphetamine Abusers
Arch Gen Psychiat 63: 90-100,2006