

200.730003A

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

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—

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤進昌

平成20年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 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 …… 1
—分子遺伝・脳画像を中心とするアプローチ—
加藤 進昌 昭和大学医学部精神医学教室

II. 分担研究報告

1. 15番染色体短腕領域における自閉症スペクトラム障害 …… 7
関連遺伝子探索に関する研究
佐々木 司 東京大学保健管理センター
2. 神経画像学的解析 …… 10
笠井 清登 東京大学医学部附属病院 精神神経科
3. 発達障害における行動表現型に関する研究3 …… 12
—発達障害における自閉症状とADHD症状との関係の検討：予備的研究—
金生 由紀子 東京大学医学部附属病院 「こころの発達」診療部
4. 広汎性発達障害の分子遺伝学的研究に関する研究 …… 18
難波 栄二 鳥取大学生命機能研究支援センター
5. 自閉症者のsensorimotor gatingに関するpreliminary study …… 24
—prepulse inhibition (PPI)とfunctional MRIを用いて—
松本 英夫 東海大学医学部精神科学部門
6. 広汎性発達障害、注意欠陥多動性障害に対する遺伝子解析研究 …… 29
山本 賢司 北里大学医学部精神科学
7. 自閉症症状モデルにおける神経発達とセロトニンの関連についての研究 …… 34
金井 裕彦 滋賀医科大学精神医学教室

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 39

I .総括研究報告

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—

主任研究者 加藤進昌 昭和大学医学部精神医学教室 教授

研究要旨：

自閉症、アスペルガー障害等の広汎性発達障害 (PDD) や ADHD など小児の発達障害は、知的障害を伴う例を除いて、文科省の調査 (2002) によれば、およそ 6.3% の児童に観察され、近年その発生率の増加が懸念されている。最終年度である本年度は、PDD と ADHD について、脳画像、分子遺伝、の 2 分野を中心として解析をさらに進め、発達支援の方策の改善・開発への応用を図ることを目的とした。

方法：1) 臨床評価は、東京大学医学部附属病院「こころの発達」診療部に初診した患者 163 名について診療で得られたデータを体系的に収集して解析した。2) 脳画像研究は、①NIRS については、ADHD を対象として、ストップシグナルタスク施行中の前頭前野酸素化ヘモグロビン濃度変化を計測した。②PDD について、中心部と辺縁部における視覚刺激課題に対する注意転導性について事象関連電位法で測定した。③prepulse inhibition (PPI) について、高機能広汎性発達障害の患者 7 名を対象に眼輪筋反射にて PPI を健常者と比較した。3) 分子遺伝研究は、①15q 領域について一塩基置換多型 (SNP) を自閉症との関連性について検討することと、同領域を網羅的にカバーするカスタムアレイによる微小遺伝子欠損や重複を検出する方法の二つで検討した。②2q 領域の中で CACNB4 と SCN1A 遺伝子について自閉症との関係を検討した。③自閉症におけるエピジェネティクスの関与に着目し、メチル化の差異を検討した。

結果と考察：1) 臨床評価：自閉症状、特にコミュニケーションの質的障害が ADHD 症状、特に不注意症状と独立していることが再確認された。2) 脳画像研究：①近赤外線分光鏡 (NIRS) による ADHD の簡便な診断法を開発した。②PDD においては、辺縁部への視覚刺激に対する眼球サックードに伴う脳機能賦活に異常があることが認められた。③PDD では PPI の減弱を認め、fMRI によってこの異常が大脳辺縁系の機能異常と関連していることが推測された。3) 分子遺伝研究：①15q 領域において、自閉症と健常者で差のある SNP、および遺伝子の微小欠損・重複部位が認められ、現在その確認を行っている。②2q 領域についてはこれまで有意な差は認められなかった。③メチル化の差が自閉症で認められた遺伝子が 5 ヶ見出された。

結果：ADHD において PDD とは独立した臨床評価法が用いることが出来、さらに NIRS などの簡便で小児にも応用可能な客観的診断法が開発されれば、今後の早期診断と早期介入に向けて大きな前進と期待される。さらに、遺伝子が同定されれば、その精度は飛

躍的に高まることとなるが、これには 1000 例をこえる多数例を用いた全ゲノムワイド関連解析など、最近の進歩を取り入れた大規模解析法の導入も必要かもしれない。

以上の研究成果は、平成 20 年 1 月の公開シンポジウムで発表した（ポスター添付）。

分担研究者

佐々木司
東京大学保健管理センター 助教授
笠井清登
東京大学医学部附属病院精神神経科講師
難波栄二
鳥取大学生命機能研究支援センター教授
松本英夫
東海大学医学部精神神経科学部門助教授

山本賢司
北里大学医学部精神神経科 講師
金生由紀子
東京大学医学部附属病院
こころの発達診療部 特任助教授
定松美幸（平成 17～18 年度）
奈良医科大学精神神経科 准教授
金井裕彦（平成 19 年度）
滋賀医科大学精神科 講師

A. 研究目的

自閉症、アスペルガー障害等の広汎性発達障害（PDD）や ADHD など小児発達障害は知的障害を伴う例を除いて、文科省の調査（2002）によれば、およそ 6.3% の児童に観察され、近年その発生率の増加が懸念されている。その病態の本質は高次脳機能障害にあり、遺伝要因が強く関与するほか環境要因の影響も無視できない。我々は 5 年前より厚労省の支援の下、自閉症中心に病態・病因解明のための研究を複数研究機関共同でスタートさせ、分子遺伝、環境物質、脳画像研究で一定の成果を得てきた。本申請は、この 3 年間の研究をさらに発展拡充させ、これまでの PDD に、発病頻度からも社会的影響からも研究意義の高い ADHD を加えて、脳画像、分子遺伝、の 2 分野を中心として解析を進め、発達支援の方策の改善・開発への応用を図ることを目的とする。

そのために PDD と ADHD の臨床評価によ

る鑑別診断の可能性を検討した。また、脳画像による客観的診断法を導入することが可能かどうかを検証するために、既に PDD で確立した近赤外線光スペクトロスコーピー（NIRS）を用いた診断指標のほかに、ADHD に特異的なタスク（stop signal task）を開発することも重要な課題とした。特に ADHD については、メチルフェニデートの効果を NIRS を用いて客観的に評価する手法を開発することで、効果的な治療法と効果予測の確立に繋げることも大きな目標としている。

B. 研究方法

1) 臨床評価：

東京大学医学部附属病院「こころの発達」診療部を平成 18 年 4 月から平成 19 年 8 月に初診した患者 163 名を本研究の対象とした。改訂行動質問票（CBQ-R）、ADHD-RS-IV、子どもの行動チェックリスト（CBCL）という 3 種類の質問紙データをもとに、自閉症症状と ADHD 症状の独立性、

診断特異性を各項目毎に検討した。

2) 脳画像研究：

①NIRS については、ADHD についてメチルフェニデート投与による臨床効果を予測する NIRS 指標を開発するため、課題の策定と臨床試験登録の準備を行った。

②EEG については、gap-overlap 課題を用いて、視覚刺激へのサッケードに先行する脳の電氣的活動を事象関連電位法によって計測した。

③自閉症の知覚運動閉門（sensorimotor gating）に関する研究の一環として、右利きでWAIS-RでTIQ=80以上の高機能自閉症、およびアスペルガー障害者7人を対象として眼輪筋反射にて prepulse inhibition (PPI) を健常者と比較した。また、聴覚刺激に対する脳内の活性部位とPPIをfMRIを施行し比較した。

3) 分子遺伝研究：

①自閉症当事者約 280 例と健常対照者約 400 名を対象とした。DNA の解析は、1) 15q 領域における既知の一塩基置換多型（single nucleotide polymorphism, SNP）について、case-control デザインで多型の頻度を比較して自閉症との関連性を検討する方法、2) 同領域について、高密度の oligonucleotide probe による array-CGH (Comparative Genomic Hybridization) を利用して、微小欠損あるいは重複を検出する方法の2通りで行った。

②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、自閉症の原因候

補領域である 2q 領域の遺伝子の中で CACNB4 (Calcium channel,

voltage-dependent, beta 4 subunit)

遺伝子と SCN1A (Sodium channel,

voltage-gated, type I, alpha subunit)

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。

③自閉症におけるエピジェネティクスの関与に着目し、関連が示唆された遺伝子のメチル化解析を行った。連鎖解析で自閉症に関連することが複数の論文で報告されている 2 番、7 番、X 染色体、さらに染色体の部分重複が報告されている 15 番染色体長腕の領域で脳の機能に重要と考えられる計 151 遺伝子を対象とした。

C. 結果と考察

1) 臨床評価：

PDD または ADHD について自閉症状を評価する改訂行動質問票 (child behavior questionnaire revised: CBQ-R) の得点と ADHD 症状を評価する ADHD-RS-IV の得点との相関をみると、自閉症状、特に対人的相互反応の質的障害及びコミュニケーションの質的障害が ADHD 症状、特に不注意と独立していることがより明確に示された。子どもの行動チェックリスト (CBCL) による行動症状をみると、自閉症状はひきこもり及び不安/抑うつと、また、ADHD 症状は攻撃性の問題と、特に親和性が高いと思われた。

2) 脳画像研究：

①NIRS を用いて ADHD を特異的に診断す

ることが可能と思われる stop signal task を開発した（特許申請中）。既に開発した PDD による NIRS 検査タスク (Kuwabara et al. Behav. Brain Res. 2006) については、さらに PDD 者の健常同胞について検討し、健常同胞では健常対照と PDD の中間的なレベルであることを見出した。

②PDD においては、健常者と比べて、overlap 条件におけるサッケードに先行する頭頂皮質付近の異常活動を認めた。この活動は、PDD 群と IQ がマッチした知的障害群では認めず、知的能力によらない PDD に特異的な反応であることが分かった。

③PPI について、健常者群では prepulse-pulse 間隔 60 msec から PPI を明確に認めたものの、自閉症群では 120 msec において始めて減弱していた。fMRI 上では、健常群では自閉症群に比べて prepulse 刺激で、優位半球の側頭葉から辺縁系にかけて賦活領域が有意に見られた。このことは自閉症での PPI の減弱が辺縁系の機能異常と関連していることを示唆している。自閉症では単音の聴覚刺激に対する反応が健常者と異なり、それは自閉症者が Social brain function (Baron Cohen ら、2000) のみならず、ラットなどの哺乳類にまで共通する原始的神経回路に障害を持つことを示唆している。

3) 分子遺伝研究：

①SNP を利用した関連解析候補遺伝子多型を用いた関連解析については、*SNRPV* 遺伝子上の 1 SNP および *ATPIOC* 遺伝子上の 4 つの SNPs からなる haplotype で自閉

症群と健常対照群との間に弱いながら有意差が認められた。array-CGH を用いた微小欠損・重複については、3ヶ所で欠損の可能性が見出された。

15q11-13 は Angelman 症候群における自閉症症状の出現から特に注目された染色体領域であるが、その Maternal Expression Domain に位置する多型と自閉症との関連を示唆する所見が得られたことは興味深い。

②CACNB4、SCN1A 遺伝子について SNP 解析を行ったが、いずれも有意な相関を示唆する結果は得られなかった。CACNB4 については、てんかんとの関係が報告されている C104F と R482X どちらの点突然変異も自閉症患者 30 例の中には認められなかった。

③DNA メチル化解析の結果、健常対照と自閉症との間に個体差を認めた領域をもつ遺伝子刷り込み候補ならびに既知の刷り込み遺伝子が計 48 遺伝子見つかった。これらについてリンパ芽球様細胞株での遺伝子発現を検討した結果、33 転写物が解析可能であった。リアルタイム PCR 法による発現量の比較解析を行ったところ、これまでに 2 遺伝子において罹患群における有意な発現量の低下を、3 遺伝子については有意な発現量の上昇を認めた。

D. 結論

PDD と ADHD とでそれぞれ個別に独立した症状が抽出され、かつ NIRS などの簡便で小児にも実施できる非侵襲的な脳画像測定法を用いて、客観的な診断法が開発されれば、今後の早期診断や早期介入に大きなツールとなることが期待される。その

ためには high risk study などの導入によって、5-10 年の長期にわたる追跡研究が必要と思われる。なお、メチルフェニデートの効果を客観的に検証するために、本研究で開発したタスクを応用して一種の自主臨床試験を計画し倫理委員会での承認も得ていた。しかし、臨床応用の実施直前になってメチルフェニデート（リタリン）の ADHD への投与が禁止され、新しい徐放剤である製剤（コンサータ）への移行がきわめて短時間のうちに実施されることになってしまった。したがって計画そのものの修正が迫られることになり、この計画は当該年度内には行うことができなかった。いずれにせよ、このような客観的治療効果判定は、成人だけでなく小児でも応用していくためには必要不可欠なステップと考える。

遺伝子研究については、多くの先行研究によって自閉症者における異常の報告が累積している 15q 領域で、カスタムアレイによる網羅的な遺伝子検索が可能になった。この結果見つかった一箇所での微小欠損は、ある自閉症関連遺伝子の editing に関わる部位の欠損である可能性が高く注目に値すると考えている。まだ予備的な結果であり、今後他の方法による確認や異常のみつかった症例の両親での同様な検討などが必要ではあるが、こういった方法の導入は大きな前進と考える。

遺伝子産物の変異は DNA そのものの異常に由来するとは限らないことが最近ますます明らかになりつつある。遺伝子発現機構に対する胎生期を含む環境要因の現われを示唆するこういった研究はエピジェネティクスと呼ばれるが、本研究では DNA メチル化に着目して、その異常の可能性のあ

る部位をいくつか見つけることができた。今後は芽球化や培養による遺伝子発現変化の可能性、また性差や年齢など多くの要因も加味して、さらに慎重な検討を行う必要があるが、ひとつの可能性を拓く端緒になるものと期待している。

以上の研究成果は、平成 20 年 1 月に東京大学安田講堂で行われた公開シンポジウムにおいて、1000 名余の一般参加者に紹介された。すでにこの公開シンポジウムは、研究の準備段階を含めると 4 回を数えており、多くの当事者や家族を含む一般の参加者の間に定着してきた感もある。特に研究の重要性と主体的な研究参加の呼びかけにポイントを置いた、こういったシンポジウムを継続的に行うことは、この研究全体にとっても、ひいては自閉症の理解を進めるためにも、重要な契機になると考えている。

公開シンポジウム
「こころの発達」
臨床教育センター

発達障害の理解と支援

本シンポジウムでは、
自閉症、注意欠陥多動性
障害をはじめとする発達
障害について、病態・病
態から認知・情緒・行動
の特徴まで幅広く理解を
深めるため、基礎医学か
ら臨床実践まで5題の講
演を通し多面的に検討し
ます。
発達障害の現状を複合
的な視点から理解し、今
後の支援に生かすことが
出来ればと願っています。
関係する多くの方々に
ご参加いただければ幸い
です。

日時：平成20年1月14日

(月・祝)

13:00～17:00

(受付開始：12:00)

場所：東京大学安田講堂

司会

栗田 広

社会福祉法人 全国心身障害児福祉財団
全国療育相談センター

金生由紀子

東大病院「こころの発達」診療部

注意欠陥多動性障害(AD/HD)の脳科学

高橋礼花、渡辺慶一郎

東大病院「こころの発達」診療部

自閉症と遺伝子

定方哲史

理化学研究所・脳センター

発達障害へのペアレントトレーニング

岩坂英巳

奈良教育大学特別支援教育研究センター

通常の学級における

発達障害児の認知行動的支援

ーアセスメント・介入・コンサルテーションー

松見淳子

関西学院大学文学部総合心理科学科

発達障害支援における

行動障害への予防的介入について

中島洋子

まな星クリニック

参加費：無料 事前登録は不要です

託児所はご用意しておりません

問い合わせ先：〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学医学部附属病院「こころの発達」診療部

電話：03-5800-8664 E-mail：kokoro-group@umin.ac.jp ホームページ：http://kokoro.umin.jp

協賛：厚生労働省 こころの健康科学研究事業

後援：東京都教育委員会 文京区 文京区教育委員会 (社)日本自閉症協会 (社)日本自閉症協会東京都支部
朝日新聞社

II. 分担研究報告

15 番染色体短腕領域における自閉症スペクトラム障害 関連遺伝子探索に関する研究

分担研究者 佐々木司 東京大学保健センター准教授
研究協力者 栃木衛 東京大学医学系研究科精神医学分野助教
加藤千枝子 同医学系研究科

研究要旨：

自閉症スペクトラム障害の関連遺伝子を探索するため、自閉症染色体研究ならびに Angelman 症候群で注目される 15 番染色体短腕領域について、一塩基置換多型 (SNP) をマーカーとした case-control study および、oligonucleotide probe による array-CGH を用いた微小欠損・重複の探索を行った。Case-control study では Maternal Expression Domain において弱いながら自閉症との関連を示唆する所見が得られた。Array-CGH を用いた検討では、微小欠損が 3 ヶ所で見出され、現在、その確認作業ならびに対照群や欠損の見出された対象の両親のサンプルの検討を進めつつある。

A. 研究目的

広汎性発達障害や ADHD などの発達障害では、家族研究、双生児研究等から、遺伝的要因が発病に強く関与することが明らかになっている。また一部の例外的な家系を除けば遺伝的要因は、複数の遺伝子による polygenic (または oligogenic) の形式で関与すると考えられる。我々は、当事者・家族ならびに健常対照者から得られた DNA サンプルをもとに遺伝子解析を行ってきた。今年度は、これまで染色体研究から発達障害関連遺伝子の有力な候補部位と考えられる 15 番染色体短腕領域 (15q11-q13) について、主に自閉症での検討を行った。

B. 研究方法

主な対象は自閉症当事者約 280 例と健常対照者約 400 名である。なお本研究では、今回ならびに将来の発達障害研究発展の基礎となる対象のリクルートと、その基礎となる当事者・家族、あるいは療育関係の方々との協力関係構築に出来る限り力を注いでいる。

DNA の解析は、1) 15q 領域における既知の一塩基置換多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) について、case-control デザインで多型の頻度を比較して自閉症との関連性を検討する方法、2) 同領域について、高密度の oligonucleotide probe による

array-CGH (Comparative Genomic Hybridization)を利用して、微小欠損あるいは重複を検出する方法の2通りで行った。

1) については15q11領域の Maternal Expression Domain (MED, *UBE3A* 遺伝子と *ATP10C* 遺伝子を含む) の41 SNPs、同領域に位置する GABA 受容体遺伝子 (B3, A5, G3) 上の11 SNPs、どう領域で起こりやすい染色体欠損の break points 上の12 SNPs、(若干遠位に位置するが) *RyR3* 遺伝子上の14 SNPs について、TaqMan 法により解析、自閉症の約170例と健常対照約420例を比較した。

2) についてはアジレント社製の platform を用いた a-CGH を用いて、コントロールサンプル1例との比較を自閉症スペクトラム障害のサンプル108例(自閉症93例、アスペルガー障害2例、他の広汎性発達障害13例)で行った。

(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に、東京大学ヒトゲノム研究倫理審査委員会での承認を経て行っている。対象のリクルートにおいては、当事者・ご家族、それ以外の対照者いずれにおいても、研究の趣旨と内容について説明し、書面での同意を得た。当事者からの同意については、ご両親からの代諾を得るケースもあったが、可能な限りご本人からの同意をえるように務めた。なお18歳以下の対象者か

らは、原則として両親からの同意を併せて得た。

C. 研究結果

1) SNP を利用した関連解析候補遺伝子多型を用いた関連解析

MED に位置する *SNRPN* 遺伝子上の1 SNP および *ATP10C* 遺伝子上の4つの SNPs からなる haplotype で自閉症群と健常対照群との間に弱いながら有意なさが認められた ($p = 0.018$ および permutation $p = 0.033$, とともに corrected for multiple testing)。他の SNP については自閉症との関連を示唆する結果は得られなかった。

2) array-CGH を用いた微小欠損・重複の検出

3ヶ所で欠損の可能性が見出された。ただしこのうち1ヶ所は108例中46例で欠損の可能性が認められており、Copy Number Variation である可能性が高いと考えられた。他の2ヶ所の片方は、2例および1例で認められた。

D. E. 考察と結論

15q11-13 は Angelman 症候群における自閉症症状の出現から特に注目された染色体領域であるが、その Maternal Expression Domain に位置する多型と自閉症との関連を示唆する所見が得られたことは興味深い所見である。この中で *SNRPN* 遺伝子は同領域の Imprinting Center と重なっており、その多型との関連は特に興味深い。ただしサンプル規模から考えて、今回の結果は type-I、type-II の両方の過誤の可能性も十分考えなければならず、結論は別の大規模サ

ンプルでの検討に委ねる必要がある。

a-CGH による検討で示唆された微小欠損のうち 2ヶ所については、rare variant である可能性がある。このうちの 1つは、ある自閉症候補遺伝子の editing に関わる部位の欠損である可能性が高く注目に値すると考えている。ただし、Real-time PCR 等による欠損の存在確認、対照群や患者両親での有無の確認などが自閉症との関連性を考える上でさらに必要である。これらについては、現有の DNA サンプルでさらに検討していく予定である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tochigi M, Kato C, Ohashi J, Koishi S, Kawakubo Y, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Kim S-Y, Watanabe K, Kano Y, Nanba E, Kato N, Sasaki T. No association between the ryanodine receptor 3 gene and autism in a Japanese population. *Psychiatr Clin Neurosci* (in press).

Kato C, Tochigi M, Koishi S, Kawakubo Y, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Kim S-Y, Watanabe K, Kano Y, Nanba E, Kato N, Sasaki T. Association study of the commonly recognized breakpoints in chromosome 15q11-q13 in Japanese autistic patients. *Psychiatric Genet* (in press)

Kato C, Tochigi M, Ohashi J, Koishi S, Kawakubo Y, Yamamoto K, Matsumoto H,

MD, PhD³), Ohiko Hashimoto O, Kim S-Y, Watanabe K, Kano Y, Nanba E, Kato N, Sasaki T. Association study of the 15q11-q13 maternal expression domain in Japanese autistic patients. *Am J Med Genet Part B* (in press).

Tochigi M, Kato C, Koishi S, Kawakubo Y, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Kim S-Y, Watanabe K, Kano Y, Nanba E, Kato N, Sasaki T. No evidence for significant association between the GABA receptor genes in chromosome 15q11-q13 and autism in a Japanese population. *J Hum Genet* (in press).

神経画像学的解析

分担研究者 笠井清登 東京大学医学部附属病院精神神経科 講師

研究要旨；

非侵襲神経画像法を用いて、広汎性発達障害および注意欠陥多動性障害の診断・治療に役立つ検査法を開発することを目的に、広汎性発達障害当事者を対象とした NIRS, EEG 研究を行った。神経画像指標に対する遺伝環境相互作用の検討のため、双生児や広汎性発達障害健常兄弟についての検討も加えた。注意欠陥多動性障害については、メチルフェニデート投与による臨床効果を予測する NIRS 指標の開発を目指した。

A. 研究目的

非侵襲神経画像法 (NIRS・EEG) を用いて、広汎性発達障害 (PDD) 及び注意欠陥多動性障害 (ADHD) の診断や治療効果判定に役立つ検査法を開発することを目的とした。

B. 研究方法

- 1) NIRS については、PDD 小児、健常同胞、健常対照児、PDD 成人、健常同胞、健常対照成人を対象として、前年度に確立した PDD における前頭葉機能異常を鋭敏に反映する NIRS 指標 (Kuwabara et al., Behav Brain Res, 2006) を用いて計測を行った。
- 2) EEG については、gap-overlap 課題を用いて、視覚刺激へのサッケードに先行する脳の電氣的活動を事象関連電位法によって計測した。
- 3) ADHD について、メチルフェニデート投与による臨床効果を予測する NIRS 指標を

開発するため、課題の策定と臨床試験登録の準備を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、すべての被験者（未成年者の場合は親権者）から文書にてインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

- 1) 小児及び成人 PDD の各年齢層のデータを集積し、健常者では年齢とともに前頭葉機能が発達する様子を NIRS が捉えること、PDD ではその発達が障害されていること、健常同胞では健常対照と PDD の中間的な機能レベルであることを見出し、NIRS が PDD における脳機能発達レベルを縦断的にフォローする臨床指標として利用できる可能性を示唆した。

2) PDD においては、健常者と比べて、overlap 条件におけるサッケードに先行する頭頂皮質付近の異常活動を認めた。この活動は、PDD 群と IQ がマッチした知的障害群では認めず、知的能力によらない PDD に特異的な反応であることが分かった。

3) ADHD については、自主臨床試験の承認を得たものの、その後メチルフェニデート（商品名リタリン）の ADHD 小児に対する投与が事実上不可能になり、徐放剤での試験デザインに切り替える必要が生じたため、期間内に結果を得ることが出来なかったが、ADHD の脳機能障害を鋭敏に捉える NIRS 検査法を確立した。

D. 考察

1) 実行機能課題遂行時の前頭前野の有効利用が自閉症スペクトラム障害においてうまく発達しないこと、その障害が一部遺伝的素因を反映することから、今後神経発達に関わる遺伝子多型との関連を見出す必要がある。

2) PDD における固執傾向の脳基盤となる空間的注意機能異常を非侵襲的に計測する方法を確立した。

3) ADHD の薬効評価に有用な NIRS 検査法の確立への見通しを得た。

E. 結論

非侵襲脳計測である MRI・NIRS を用いて PDD と ADHD の診断・治療効果予測法を開発し、その見通しを得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kawakubo Y, Kasai K, Okazaki S, Hosokawa-Kakurai M, Watanabe K, Kuwabara H, Ishijima M, Yamasue H, Iwanami A, Kato N, Maekawa H: Electrophysiological abnormalities of spatial attention in adults with autism during the gap overlap task. Clin Neurophysiol 118: 1464-1471, 2007.

2. 学会発表

Kuwabara H, Kasai K, Kawakubo Y, Kato N: Assessment of prefrontal cortical function in pervasive developmental disorders using near-infrared spectroscopy. 13th International Congress on European Society for Child and Adolescent Psychiatry, Florence, Italy, August 26, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

生体光計測装置における刺激課題呈示装置（平成 20 年 3 月出願予定）

発達障害における行動表現型に関する研究 3 —自閉症状と ADHD 症状の関連を中心に—

分担研究者 金生由紀子 東京大学医学部附属病院「こころの発達」診療部特任准教授
研究協力者 渡辺慶一郎、金樹英、桑原斉

研究要旨：

発達障害の診断分類では広汎性発達障害 (pervasive developmental disorders: PDD) と注意欠陥多動性障害 (Attention-deficit hyperactivity disorder: ADHD) とは併存しないという定義になっているが、実際には自閉症状と ADHD 症状を併せ持っている場合が多く、両者の関係を検討する必要がある。そこで、明確な知的遅れを伴わない 4～16 歳の外来患者 163 名 (平均 9.7 歳; 男 123 名、女 40 名) を対象に診療で得られた質問紙のデータなどを解析して検討した。PDD または ADHD について自閉症状を評価する改訂行動質問票 (child behavior questionnaire revised: CBQ-R) の得点と ADHD 症状を評価する ADHD-RS-IV の得点との相関をみると、自閉症状、特に対人的相互反応の質的障害及びコミュニケーションの質的障害が ADHD 症状、特に不注意と独立していることがより明確に示された。子どもの行動チェックリスト (CBCL) による行動症状をみると、自閉症状はひきこもり及び不安/抑うつと、また、ADHD 症状は攻撃性の問題と、特に親和性が高いと思われた。

A. 研究目的

DSM-IV-TR では広汎性発達障害 (PDD) であれば注意欠陥多動性障害 (ADHD) ではないと定義されており、ICD-10 でもほぼ同様である。しかし、実際には、多くの発達障害児が自閉症状と ADHD 症状を併せ持っている。特に、知的な遅れがないか軽度であり、不注意や多動性や衝動性をいくらか示すと同時に何らかの対人関係の問題を有する場合には、診断が容易ではない。発達障害における自閉症状と ADHD 症状との関係を検討することは、より正

確な診断のみならず行動表現型の抽出にも重要と思われる。そこで、本研究では、明確な知的遅れを伴わない発達障害児を対象として昨年度に引き続いてデータを蓄積し、自閉症状と ADHD 症状との関連を中心に検討した。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院「こころの発達」診療部を平成 18 年 4 月から平成 19 年 8 月に初診した患者について診療で得られたデータを体系的に収集して解析し

た。この期間の初診患者の中で、(1)明確な知的遅れを伴わない(特殊学級に通っておらず、文章を話す)、(2)4~16歳という条件を満たす 163 名を本研究の対象とした。初診にあたっては、改訂行動質問票(CBQ-R)、ADHD-RS-IV、子どもの行動チェックリスト(CBCL)という 3 種類の質問紙の記入を親に依頼している。CBQ-R は自閉症でよく見られる症状を尋ねており、45 項目中 19 項目は自閉症の 3 主徴に対応する。4 段階評定の中で「少し目立つ」以上の「有り」をすべて 1 点として 32 項目で合計した得点で 13/14 が自閉症のカットオフという。ADHD-RS-IV は ADHD 症状について尋ねており、不注意と多動性-衝動性に分けて得点が得られ、総得点が 16 点以上で ADHD の疑いが強いという。CBCL は多様な行動症状について尋ねている。また、継続的に通院している者については、薬物療法の有無及びその内容を調査した。なお、研究のみを目的としたデータの収集を行わなかった。

C. 研究結果

1. 全体の記述

163 名の平均年齢は 9.7 歳(SD: 3.7)、性別は男 123 名、女 40 名であった。初診時診断は、PDD が 70 名、ADHD が 22 名、チック障害(PDD 及び ADHD を伴わない)が 45 名、その他が 26 名であった。

CBQ-R の 32 項目の平均得点は、PDD で 12.1、ADHD で 9.1、チック障害で 5.2、その他で 5.8 であった。ADHD-RS-IV の平均総得点は、PDD で 20.3、ADHD で 26.1、チック障害で 11.6、その他で 11.0 であった。

2. PDD、ADHD、チック障害の解析

PDD、ADHD、チック障害の 3 群間では、CBQ-R の 32 項目の合計得点、コミュニケーション障害の 7 項目の得点、対人関係障害の 6 項目の得点、興味と活動の偏りの 6 項目の得点、随伴問題行動の 13 項目の得点のいずれについても有意差が認められ、チック障害で低かった($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.003$, $p=0.000$, 分散分析)。さらに、PDD と ADHD の間で Tukey の多重比較をすると、32 項目合計得点、コミュニケーション障害得点、対人関係障害得点、興味と活動の偏り得点で有意に近い差を認めたが($p=0.089$, $p=0.068$, $p=0.055$, $p=0.087$)、随伴問題行動得点では大差がなかった。ADHD-RS-IV の不注意得点、多動性-衝動性得点、総得点についても 3 群間で有意差が認められ、チック障害で低かった($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, 分散分析)。PDD と ADHD とで多重比較をすると、不注意得点で有意差を認めたが($p=0.011$)、多動性-衝動性得点では大差がなかった。

3. PDD、ADHD の解析

1) 自閉症状と ADHD 症状の相互の関連

PDD または ADHD 計 82 名で CBQ-R と ADHD-RS-IV との相関をみると、CBQ-R の対人関係障害得点は、ADHD-RS-IV の不注意得点、多動性-衝動性得点、総得点のいずれとも有意に相関しなかった(表 1)。CBQ-R のコミュニケーション障害得点も、ADHD-RS-IV の不注意得点及び総得点と有意な相関がなかった。

2) CBQ-R と ADHD-RS-IV の組み合わせによる 4 群での検討

CBQ-R 得点と ADHD-RS-IV 得点のカットオフの組み合わせから、両低得点群 20 名、低 CBQ-R/高 ADHD-RS-IV 群 37 名、高 CBQ-R/低 ADHD-RS-IV 群 11 名、両高得点群 24 名に分けられた。高 CBQ-R/低 ADHD-RS-IV 群では PDD が 100%であったが、低 CBQ-R/高 ADHD-RS-IV 群では ADHD は 35%であった。

CBCL について 4 群間で比較すると、下位尺度のひきこもり、社会性の問題、思考の問題、注意の問題、非行的行動、攻撃的行動の各得点に加えて、内向尺度、外向尺度及び総得点で有意差を認めた ($p=0.002$, $p=0.004$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.004$, $p=0.003$, $p=0.015$, $p=0.001$, $p=0.000$, 分散分析) (表 2)。下位尺度の中でも、ひきこもり及び不安/抑うつ得点は、高 CBQ-R/低 ADHD-RS-IV 群でのみ病理域であった。社会性の問題及び思考の問題の得点は、高 CBQ-R/低 ADHD-RS-IV 群または両高得点群で病理域または境界域であった。注意の問題は両低得点群以外はすべて境界域以上であり、特に両高得点群で病理域であった。攻撃的行動及び外向尺度得点は、低 CBQ-R/高 ADHD-RS-IV 群及び両高得点群で境界域であった。

3) 診断と ADHD-RS-IV の組み合わせによる 3 群での検討

平成 18 年度に初診をして診断が再検討された 60 名について、PDD における ADHD 症状の影響をさらに検討するために低 ADHD-RS-IV/PDD 群 20 名、高 ADHD-RS-IV/PDD 群 28 名、ADHD 群 12 名の 3 群で比較した。CBQ-R では、32 項目の合計得点、興味と活動の偏り及び随伴問題行動得点は 3 群間で有意差があり

($p=0.022$, $p=0.007$, $p=0.003$, 分散分析)、高 ADHD-RS-IV/PDD 群で最も高かったが、コミュニケーション障害及び対人関係障害の各得点は 3 群間で大差なかった。また、低 ADHD-RS-IV/PDD 群と高 ADHD-RS-IV/PDD 群とで多重比較をすると、32 項目の合計得点及び随伴問題行動得点で有意差があった ($p=0.047$, $p=0.002$)。CBCL では、下位尺度の中で注意の問題、非行的行動、攻撃的行動の各得点で 3 群間に有意差があった ($p=0.015$, $p=0.030$, $p=0.006$, 分散分析)。ADHD 群ではいずれも境界域以上であり、高 ADHD-RS-IV/PDD 群では注意の問題のみ境界域に達していた。

60 名中で継続的に通院した 48 名について薬物療法の有無をみたところ、低 ADHD-RS-IV/PDD 群で 17 名中 5 名 (29.4%)、高 ADHD-RS-IV/PDD 群で 20 名中 8 名 (40%)、ADHD 群で 11 名中 10 名 (90.9%) であり、有意差を認めた ($p=0.004$, χ^2 -test)。しかし、薬物療法の内容は 3 群間で有意差はなかった。

D. 考察

PDD、ADHD、チック障害の 3 群の検討から、当然ながら PDD 及び ADHD は自閉症状及び ADHD 症状がチック障害と大きく異なっているが、PDD と ADHD の間では多動性、衝動性を含めた自閉症に随伴する問題行動については大差がないことが確認された。

PDD または ADHD について、自閉症状と ADHD 症状との相互の関連の検討から、自閉症状、特に対人的相互反応の質的障害及びコミュニケーションの質的障害が

ADHD 症状、特に不注意と独立していることがより明確に示された。

自閉症状と ADHD 症状という 2 つのディメンションの組み合わせで行動特徴を検討したところ、CBCL による行動症状に相違が認められた。すなわち、自閉症状のみが強く ADHD 症状が弱い場合には、ひきこもり及び不安/抑うつが強かった。ADHD 症状の強弱にかかわらず自閉症状が強い場合には社会性の問題及び思考の問題が強かった。自閉症状の強弱にかかわらず ADHD 症状が強い場合には攻撃性の問題が強かった。従って、自閉症状はひきこもり及び不安/抑うつと、また、ADHD 症状は攻撃性の問題と、特に親和性が高いと思われた。

診断と ADHD 症状を組み合わせた検討からは、明確な知的な遅れのない PDD では知的な遅れのある典型的な自閉症のようには対人的相互反応の質的障害及びコミュニケーションの質的障害が把握しづらいことが示された。同時に、興味と活動の偏りが ADHD 症状の強い PDD で特に強かったことは、この症状が他の 2 つの自閉症状とはやや独立していることを示唆していると思われた。PDD の中でみると有意水準に達しなかったものの ADHD 症状が強い場合に興味と活動の偏りが強くなるということは、衝動性と強迫性を併せ持ちやすくなるということかもしれない。

本研究から自閉症状、ADHD 症状というディメンションに分けた検討の有用性が示された。

自閉症状については、興味と活動の偏りがより独立している可能性が示唆され、より細かい症状別の検討が望まれるが、

そのためには症例数が不十分であった。また、先述したように CBQ-R 得点の診断別の差異から自閉症状の評価が妥当であると確認されたものの、32 項目の平均合計得点は 12.1 とカットオフよりもわずかに低く、明確な知的な遅れを伴わずかつ非定型な者も含んだ場合に PDD 全体としてのカットオフについて再検討の余地があると思われた。

今後は、さらに症例数を増やして自閉症の 3 主徴別を含めたより詳細な検討をすることも課題である。

E. 結論

明確な知的遅れを伴わない 4~16 歳の外来患者 163 名を対象に診療で得られた質問紙のデータなどを解析して検討を加えた。

PDD または ADHD について自閉症状を評価する CBQ-R の得点と ADHD 症状を評価する ADHD-RS-IV の得点との相関をみると、自閉症状、特に対人的相互反応の質的障害及びコミュニケーションの質的障害が ADHD 症状、特に不注意と独立していることがより明確に示された。

自閉症状と ADHD 症状の組み合わせで CBCL による行動症状をみると、自閉症状のみが強く ADHD 症状が弱い場合には、ひきこもり及び不安/抑うつが強かった。自閉症状の強弱にかかわらず ADHD 症状が強い場合には攻撃性の問題が強かった。自閉症状はひきこもり及び不安/抑うつと、また、ADHD 症状は攻撃性の問題と、特に親和性が高いと思われた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

金生由紀子：チック障害とトゥレット
ト症候群について. 臨床精神医学特大号,
36(5)：553-557, 2007.

金生由紀子：習癖・チック・トゥレ
ト障害. 母子保健情報, 55: 1-5, 2007.

2. 学会発表

Kano Y, Kono T, Shishikura K, Konno C,
Kuwabara H, Ohta M: Impact of tics,
obsessive-compulsive symptoms, and
impulsivity toward adjustment and
pharmacotherapy in patients with Tourette
syndrome. International Scientific
Symposium on Tourette Syndrome, 2007. 6.
21-23, Lillehammer, Norway.

Kano Y, Kono T, Shishikura K, Konno C,
Kuwabara H, Ohta M: Relationship of tics,
obsessive-compulsive symptoms, and
impulsivity in patients with Tourette
syndrome. ESCAP XIII International
Congress, 25 - 29 August, 2007, Florence,
Italy

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし