

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17年度～平成19年度 総合研究報告書

主任研究者 加藤進昌

平成20年3月

# 目 次

## I. 総合研究報告

- 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. 発達障害の関連遺伝子探索に関する研究 …… 33  
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 …… 37  
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 …… 40  
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 …… 47  
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 …… 59  
—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 …… 64  
山本 賢司 北里大学医学部精神科学
7. 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 …… 70  
定松 美幸 奈良医科大学精神医学教室  
金井 裕彦 滋賀医科大学精神医学講座

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 75

## IV. 研究成果の刊行物・別刷 …… 83

# I .総合研究報告

## 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：

これまで我々は平成14年度より厚労省の支援のもと、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。過去数十年にわたる東大精神科小児部、東海大精神科での小児発達障害の臨床・療育活動を背景とすると同時に、研究の意義に対する利用者・関係者の理解を得る目的で冊子作成・講演会等の広報・啓発活動に力を注ぎ、多数の研究協力への申し出を得てきた。平成17年度からスタートした本申請は、これまでの研究をさらに発展拡充させ、広汎性発達障害(PDD)に加えて、発病頻度からも社会的影響からも研究意義の高いADHDも対象とし、病因・病態の解明と、発達支援法の開発・改善への応用を図るものである。具体的には、脳画像と分子遺伝を中心として、一部モデル動物研究によって環境要因の解明にも着目して研究を進めた。

1) 脳画像では、**voxel-based morphometry** を用いて個人における局所脳体積の計測法の確立をし、さらに、その異常部位の描出をPDDの社会性回路異常の病態診断ツールに出来ることを双生児例を用いて検証した。また、近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)による前頭葉機能計測法を確立し、PDDにおいては前頭葉発達に障害があることを客観的に検証した。同時に、このようなツールをADHDを対象とする臨床研究にも活用するためのストップシグナルタスクを開発した。

2) 分子遺伝では、より大きなサンプル集団を得るとともに、現在候補として得ている2q、7q染色体領域の解析をさらに進めた。さらに、多くの染色体異常を伴う自閉症例が報告されている15q11-q13領域について網羅的に微小欠損や重複を検出できるカスタムアレイ(array-CGH)を導入した。また、エピジェネティクスの関与を検討するために候補遺伝子のメチル化解析を行い、自閉症でメチル化の程度に健常者と比べて差のある遺伝子を見出した。

3) 動物実験では、自閉症モデル動物におけるセロトニンニューロン低形成と、SSRIもしくはセロトニン前駆体投与による修飾が、モデル動物が示す多動や社会性の異常、学習障害とどのように結びつくかについて検討した。

### 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）

滋賀医科大学精神神経科 講師

### **A. 研究目的**

PDD、ADHD などの小児発達障害は、合計 10% 近くの児童に観察され、家庭・教育現場から成人後にいたるまで、患児・患者の社会適応と生活に大きな障害をもたらしており、その原因・病態の解明、適応支援・治療方法の確立は患者・家族・社会にとって喫緊の課題である。これら小児発達障害の病態の本質は高次脳機能障害にあり、脳発達の構造的・機能的障害がその背景にある。その原因としては、複数の遺伝子からなる遺伝的要因の強い関与が示されている。また環境的要因も、双生児研究の結果から ADHD ではかなりの関与があり、PDD でも近年の罹患率の増大から関与の可能性が無視できないと示唆されている。しかし、具体的な関連遺伝子の同定や環境要因の解明は今後の課題として残されたままである。

またこれらの障害への治療介入としては、

薬物とともに、認知リハビリテーション・行動療法的アプローチによる発達支援教育が重要だが、現段階ではこれらは経験則のみに基づいており十分満足のものではない。薬物療法でも ADHD のメチルフェニデートのように、効果予測と安全で新たな治療が重要である。これら支援・治療手法の開発・改善のために、病因と脳科学的基盤の解明とその応用が必要である。

本研究では、これら小児発達障害の病因・病態を解明し、それを治療法の開発・改善につなげることを目的とする。分子遺伝学と動物モデルによる関連遺伝子・環境要因の探索と、マルチモダリティ非侵襲的脳機能計測による高次脳機能探索を有機的に組み合わせて、認知機能障害とその学習・回復過程の脳内ネットワーク、その基礎にある関連遺伝子・環境要因を解明する。それを臨床現場へ還元し、非侵襲的脳機能計測を治療方針策定や予後予測に活用するなど、科学的アプローチに基づく効果的な支援教育・治療ストラテジーを開発・検証する。また患者・家族・関係者との協力関係を深め、研究結果を社会に還元することで、小児発達障害及びその研究に関する偏見を除くことも本研究の目的の一つである。

なお自閉症に関しては、既に H14 年度から厚労省の支援で研究を進めており、療育現場への定期的出張・冊子作成配布・講演等の活動を通じ、患者・家族・関係者との協力関係構築に努めている。その結果、多くの利用者・関係者から積極的協力を得て、対象リクルートが急速に拡充している。本研究ではこういった研究に対する理解と当事者・家族との協働に向けての活動も重要な柱としている。

## B. 研究の実施経過

### ①発達障害における行動表現型に関する研究

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発達障害児 21 名で、自閉症状を評価する改訂行動質問票 (child behavior questionnaire revised: CBQ-R) と ADHD 症状を評価する ADHD-RS-IV を用いて自閉症状と ADHD 症状との関係を予備的に検討したところ、2つの症状尺度の得点間に相関は認めず、独立した症状であることが示された。また、両者の組み合わせによって他の行動症状が異なる可能性が示唆された。しかし、明確な知的遅れを伴わない患児 71 名で体系的にデータを収集して解析したところ、この所見は十分には確認できなかった。さらにデータの蓄積を続けて、患児 163 名について検討したところ、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神経画像学的解析による PDD と ADHD の客観的診断法の開発

非侵襲的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、MRI ではコンピュータ自動診断法の開発を行った。近赤外線スペクトロスコピー [NIRS] では、PDD の前頭葉機能発達変化の経過を客観的に把握する病態診断法を開発するとともに、ADHD の薬効予測に有用な検査法の開発を目指した。

- 1) MRI では、当事者 1 名ごとに脳形態異常を自動的に描出する single-case voxel-based morphometry 法を開発し、PDD 双生児に適用して妥当性を確認した (Yamasue et al., 2005)。
- 2) NIRS については、語流暢性課題施行時の前頭葉賦活を得る標準的パラダイムを考案した。この課題を用いて、PDD における前頭葉機能異常を鋭敏に反映する指標を確立した (Kuwabara et al., 2006)。さらに、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た。
- 3) ADHD 児のメチルフェニデートの臨床効果を予測する生理指標を開発するため、NIRS を用いた認知課題の最適化を行い、stop signal task を用いた NIRS 計測法を確立した (特許出願準備中)。

### ③自閉症者の sensorimotor gating に関する機能的脳画像研究

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と、その反応が、低下する現象が確認されており、prepulse inhibition (PPI) と呼ばれている。このPPIはほとんどの健常者、正常なラットおよびマウスで認められる原始的な反応だが、統合失調症、強迫性障害、トウレット障害などで減弱する報告がされており、実験動物とヒトに共通して観られる数少ない生理学的な指標として繰り返し報告されている。

本研究では、右利きで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PPIを健常者と比較した。その結果、健常者群ではprepulse-pulse間隔60msecからPPIを明確に認めたものの、自閉症群では120msec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の障害のみならず、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。

### ④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

1) 7番染色体長腕領域の候補遺伝子ならびに15番長腕領域について、自閉症を主な対象として解析を行った。7番長腕領域では*TAC1*, *NPTX2*, *RELN*, *LAMB1*, *LAMB4*, *NRCAM*, *S-SCAM*, *FOXP2*, *PTPRZ1*, *WNT2*, *NPTX2*等20余の遺伝子、15q長腕領域では*SNRPN*, *UBE3A*, *ATP10C*, *GABRA3*, *GABRB5*, *GABRG3*等の遺伝子およびその周辺領域について一塩基多型 (SNP) を用いた関連解析を行った。15番短領域 (15q11-q13) については、oligonucleotide probeを用いたarray-CGHによる微小欠損・重複の検索も行った。対象はcase-control studyでは自閉症170例余り、健常対照者420例余り、array-CGHでの検討は自閉症スペクトラム108例 (自閉症93、アスペルガー障害2、他の広汎性発達障害13) である。

その結果、7番長腕領域の*NRCAM*, *RELN*遺伝子と自閉症との関連可能性、15番長腕領域でmaternal expression domain (MED) に位置する*SNRPN*遺伝子、*ATP10C*遺伝子との関連可能性を示唆する結果が、主にcase-controlデザインによって得られた。*NRCAM*, *RELN*については、TDTでも、case-controlよりは弱いながら関連の可能性が示された。

15番染色体長腕領域についてはarray-CGHを用いて、染色体の微小欠損、重複について検討したが、3ヶ所で自閉症スペクトラム障害における欠損の可能性を見出した。この15番染色体での結果はAngelman症候群と関連するMED上の遺

伝子との関連が示唆され、そのうち SNRPN は Imprinting Center と重複しており興味深い。

2) 自閉性障害の原因候補領域である 2q31-33 領域の CACNB4 (Calcium channel, voltage-dependent, beta 4 subunit) 遺伝子と SCN1A (Sodium channel, voltage-gated, type I, alpha subunit) 遺伝子、神経伝達物質の動態に関与する Synapsin III 遺伝子を中心に解析研究を行った。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、各遺伝子上に存在する複数の SNPs をデータベースから抽出して genotyping を行い、連鎖不均衡伝達テスト (Transmission Disequilibrium Test) を行った。どの遺伝子も有意な相関を示す結果は得られなかった。また、CACNB4 についてはてんかんの関係が報告されている点突然変異の解析を行ったが、患者群にはこの変異を有する症例は存在しなかった。

3) 自閉症の遺伝的背景について、特に神経分化に関する遺伝子ならびにエピジェネティクスに着目して研究を行った。

まず、HOX 遺伝子群のアミノ酸リピートに注目して解析を進めた。HOXA2、HOXD8、HOXD13 遺伝子に関して、自閉症 100 例以上、その家族 200 例以上、正常対象 350 例以上について解析した。HOXA2 では自閉症の患者および家系にのみ多型を示す例があり、今後さらに検討が必要と考えられた。次にヒスチジンの長さの多型をもつ HOXA1 遺伝子により細胞機能が障害さ

れ、神経分化の異常が引き起こされることが明らかになった。この多型は精神神経疾患の新たな原因になる可能性が示された。

自閉症状を呈するレット症候群 40 検体のうち解析可能な 12 検体について MECP2 遺伝子ならびに DLX5 遺伝子のアレル特異的な発現を検討した。MBD 内に変異を有する検体では変異 MECP2 アレルの発現が低いことから、この変異は細胞の増殖を抑制することが示唆された。また、TRD 内に変異のあり変異アレルの発現が高い検体では DLX5 遺伝子が両アレルで発現しており、刷り込み異常が示唆された。

最後に、自閉症におけるエピジェネティクスの関与に着目し、今までに関連が示唆された 151 遺伝子のメチル化解析を行った。その結果、メチル化に個体差のみられる遺伝子は 38 存在し、これらの中で自閉症検体と正常対象の検体でメチル化の程度に差がある遺伝子を見出した。さらに、リアルタイム PCR 法によって比較したところ、2 遺伝子では自閉症検体の方が遺伝子発現が低下しており、3 遺伝子については遺伝子発現が高い傾向を認めた。これらの遺伝子と自閉症との関連をさらに検討し、診断法や治療法につなげてゆく予定である。



### ⑤自閉症モデルラットにおける神経発達とセロトニンの関連についての研究

自閉症症状モデルとして、出生から離乳まで低濃度の抗甲状腺ホルモン剤（プロピオチオウラシル、PTU）を投与し、一過性甲状腺機能低下を起こした神経発達障害モデルを作製した。このPTU投与モデルは粗大な神経学的異常を示さないが、多動・学習障害・社会行動障害（固執）を示し、高次脳機能障害のモデルとして適している。また、小脳発達では組織学的に明瞭で特異的な神経発達障害を観察することができる。今年度は、セロトニン前駆物質あるいは臨床薬物（SSRI）の投与を平行して行い、自閉症で多く見られる高セロトニン血症の病理学的意義について、小脳における神経構築過程を対象に解析した。

#### C. 研究結果のまとめ

1) 脳画像研究：MRIでは、当事者1名ごとに脳形態異常を自動的に描出するsingle-case voxel-based morphometry法を開発し、PDD双生児に適用して妥当性を確認した。NIRSでは、語流暢性課題施行時の前頭葉賦活を得る標準的パラダイムを考案し、小児から成人にいたるまでの前頭葉発達変化を鋭敏に捉える検査法として確立した。MEGでは言語コミュニケーション障害の基盤となる聴覚性注意異常を、EEGでは固執傾向の基盤となる空間的注意異常を捉える神経生理検査法を開発した。

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ったため、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。またプレパルスインヒビションの減弱がPDDで認められることを明らかにし、原始的な脳機能の障害もありうることを示した。

2) 遺伝子研究：関連解析から、NRCAM、RELN遺伝子（7番染色体）と自閉症の関連可能性を示唆する結果を得た。15番長腕領域については、カスタムアレイ（array-CGH）を用いて、PDD症例の一部に3ヶ所で微小欠損がみられることを明らかにした。エピジェネティクス解析では、151遺伝子のメチル化の検討結果から、自閉症に関連する可能性のある5遺伝子を見出すとともに、レット症候群においてDLX5のインプリント異常がかかわる可能性を見出した。HOX遺伝子の解析では、HOXA1遺伝子のヒスチジン繰り返し多型が神経細胞の分化に影響を及ぼすことを明らかにした。

3) 動物実験：自閉症モデルラットではセロトニンニューロン形成異常を認めたので、脳内セロトニン濃度を操作したところ、操作によらず多動などの行動特徴を認めた。

#### D. 達成度と意義

1) 研究の達成度と学術的意義について

発達障害の神経画像研究は世界的に黎明期にあるが、マルチモダリティ神経画像を駆使するとともに、双生児など貴重なサンプルを用いる工夫も行なって、先駆的な成果を挙げた。遺伝子研究についても、いくつかの関連遺伝子候補を見出したこと、カスタムアレイを導入したことは世界に先駆けた成果と考える。

## 2) 研究成果の行政的意義について

発達障害の神経画像研究は、脳病態の解明を主目的とするものが多く、本研究のように臨床検査として確立しようとする試みはほとんど始まっていない。本研究で当事者1名1名に役立つ検査法の確立への見通しを得たことは、客観的検査法の乏しい発達障害の医療の発展に寄与する行政的意義を持つと考えられる。

## 3) その他特記すべき事項について

特筆すべきことは、発達障害に関する公開シンポジウム、あるいは療育関係者へのセミナー等を通じて研究の必要性を理解して頂いた当事者・家族から自発的に研究に協力を頂いたことである。今後の発達障害研究の発展の大きな礎となるものと考えられる。

## E. 研究成果の概要と今後の展望

PDDとADHDとでそれぞれ個別に独立した臨床症状が抽出され、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集積している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、異常の見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、公開シンポジウムを年に1回開催して、研究成果が公開された。平成17年度は「発達障害の治療と支援をめ

ざして」のテーマで約 600 名が、平成 18 年度は「治療教育を考える」のテーマで約 700 名が参加した。平成 19 年度は「発達障害の理解と支援」をテーマに平成 20 年 1 月に東京大学安田講堂で 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。

#### **F. 健康危険情報**

とくになし

#### **G. 研究発表**

巻末一覧参照

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）**

##### **1. 特許取得**

NIRS を用いた課題提示法

（平成 20 年 3 月出願予定）

# 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 —

加藤 進昌（昭和大学医学部精神医学教室）



## 研究者一覧

### 主任研究者

加藤 進昌（昭和大学医学部精神医学教室）

### 分担研究者

佐々木 司（東京大学保健センター）

笠井 清登（東京大学精神神経科）

難波 栄二（鳥取大学生命機能研究支援センター）

松本 英夫（東海大学精神神経科学部門）

山本 賢司（北里大学精神神経科）

金生由紀子（東京大学こころの発達診療部）

定松 美幸（奈良医科大学精神神経科・H17～H18年度）

金井 裕彦（滋賀医科大学精神神経科・H19年度）

# 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—

## 分子遺伝研究

関連解析  
TDT法  
case-control法  
遺伝子発現解析  
(双生児不一致例)  
連鎖解析(罹患同胞法)



## 患者・家族との 協力体制の確立



平成17年度発足  
■こころの発達診療部  
■「こころの発達」臨床教育センター

## 脳画像研究

非侵襲マルチモ  
ダリティ脳画像  
計測システム



東京大学 金生由紀子

## 発達障害における行動表現型に関する研究

多くの発達障害児が自閉症状とADHD症状を併せ持っており、両者の関係を検討することは、より正確な診断にも行動表現型の抽出にも重要と思われる。



自閉症状とADHD症状をそれぞれ改訂行動質問票(CBQ-R)、ADHD Rating Scale- IV (ADHD-RS-IV)を用いて評価して、相互の関係や他の行動症状などとの関係についての検討を蓄積してきた。  
最終的に、明確な知的遅れのない患児163名のデータが得られ、その中で広汎性発達障害またはADHDと診断された患児92名を主に検討した。

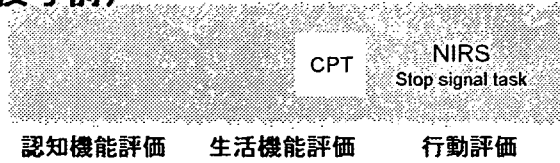


自閉症状、特に対人的相互反応の質的障害、コミュニケーションの質的障害がADHD症状と独立していることが明確に示された。

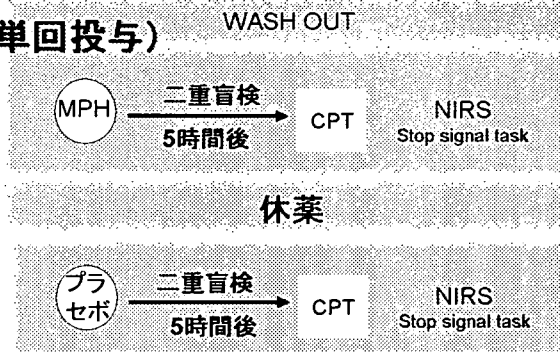
CBCLで幅広い行動症状をみたところ、  
自閉症状が強いと、ひきこもり、不安/抑うつ、思考の問題が病理域で、  
自閉症状、ADHD症状共に強いと、社会性の問題、注意の問題が病理域であった。

## コンサータの薬効を予測する客観的検査の開発

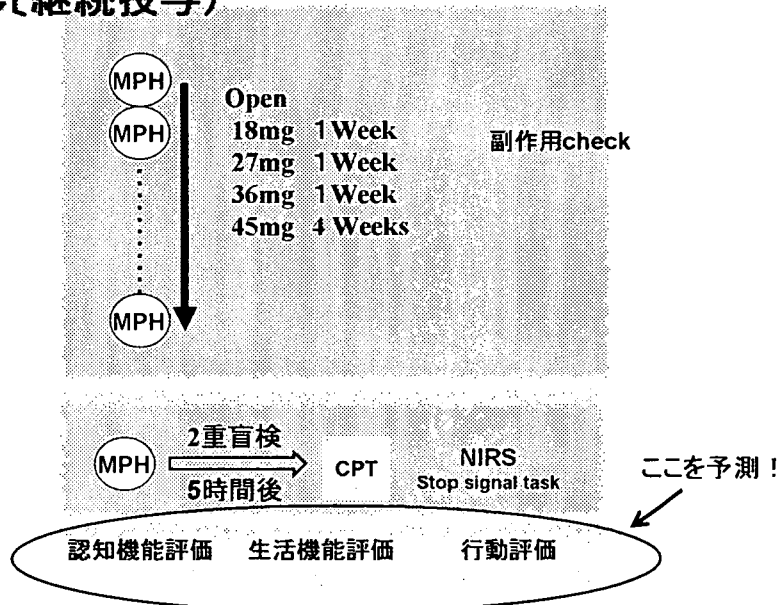
### パートA(投与前)

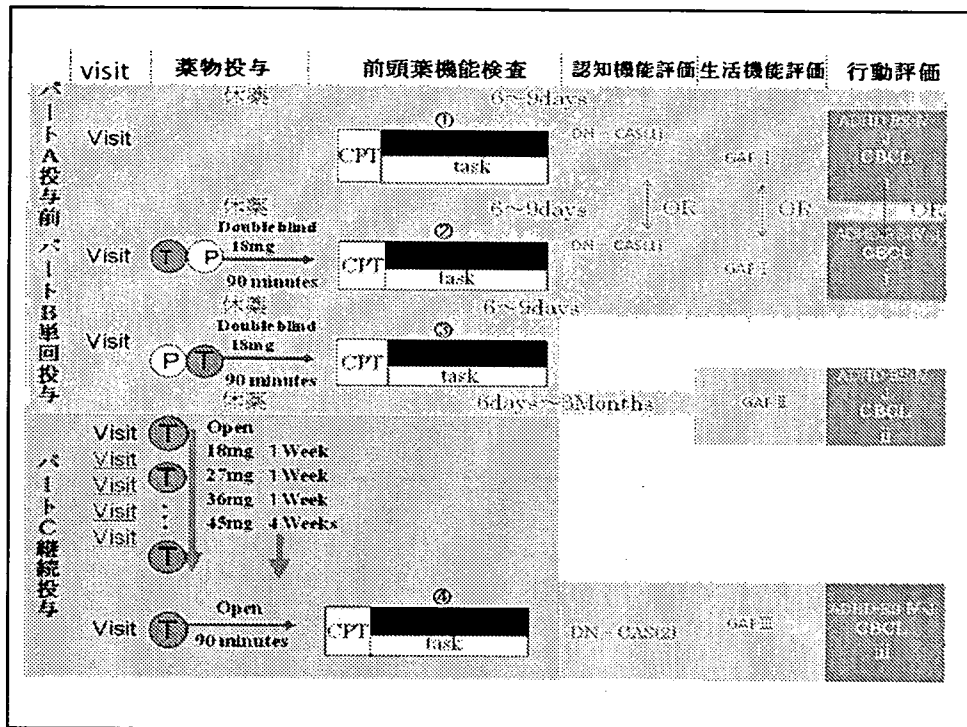


### パートB(単回投与)



### パートC(継続投与)





## 研究への理解の促進—公開シンポジウム—



H17年度「発達障害の治療と支援をめざして」  
「東大病院における診療・教育の取り組み」  
をはじめとして「CaliforniaでのPDD療育・研  
究への取り組み」など計5題

H18年度「治療教育を考える」  
「東大病院での治療教育の取り組み」をは  
じめとして「自閉症の早期介入(Early  
Intervention in Autism)」など計5題


H19年度「発達障害の理解と支援」  
「ADHDの脳科学」をはじめとして計5題



参加者は3回の合計で約2300名  
アンケート回答者の80%以上がシンポジウムに興味を持って、  
わかりやすく、新しい知識を得られたと回答  
シンポジウムを契機に約200名が新たに研究協力


**分子遺伝研究**

関連解析  
TDT法  
case-control法  
遺伝子発現解析  
(双生児不一致例)  
連鎖解析(罹患同胞法)



東京大学 佐々木司  
鳥取大学 難波栄二  
北里大学 山本賢司


**患者・家族との協  
力体制の確立**

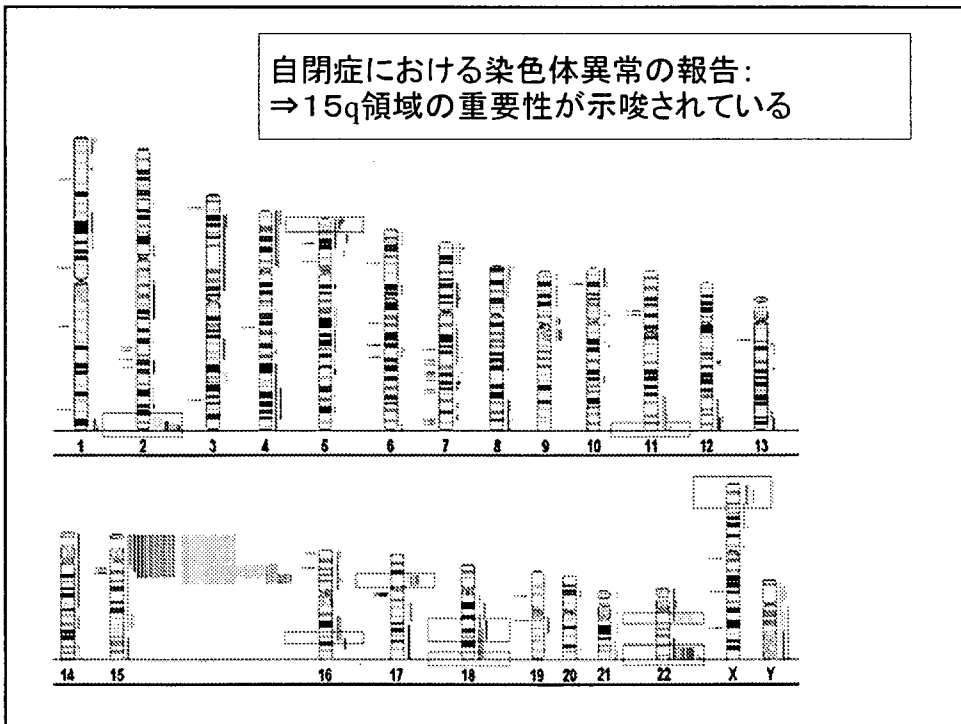


平成17年度発足  
■こころの発達診療部  
■「こころの発達」臨床教育センター

**脳画像研究**

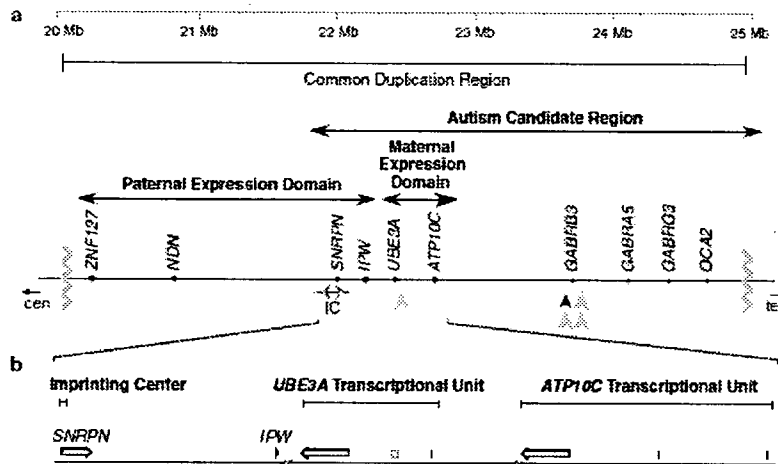
非侵襲マルチモ  
ダリティ脳画像  
計測システム







自閉症感受性遺伝子の候補領域15q11-q13の構造  
(Maternal Expression Domain (MED)、Imprinting Center (IC)、  
GABA受容体遺伝子などが含まれる)



15q11におけるMEDとIC上の  
SNPの解析:

SNRPN(IC上、 $p = 0.0006$ )と  
ATP10C(MED内、次スライド)で  
関連可能性が示唆された

Allele frequencies of 31 SNPs in autism patients and healthy controls in the MED  
(Maternal Expression Domain) and the IC (Imprinting Center) on 15q11

SNP No.	db SNP ID	Location	Alleles (Major/Minor)	Minor allele frequency		Chromosome position (bp)
				Autism*	Control*	
1	rs1161139	SNRPN	T/C	0.54 (165)	0.49 (365)	3227367
2	rs7166784	SNRPN	A/G	0.17 (167)	0.15 (394)	3228422
3	rs28687287	SNRPN	T/A	0.078 (167)	0.063 (411)	3231162
4	rs17178750	SNRPN	T/G	0.13 (167)	0.11 (413)	3235145
5	rs4474655	SNRPN	C/T	0.11 (166)	0.11 (359)	3237143
6	rs736008	SNRPN	T/C	0.37 (166)	0.32 (375)	3256123
7	rs2167926	SNRPN	T/C	0.019 (166)	0.051 (409)	3257566
8	rs7164969	SNRPN	A/C	0.18 (167)	0.36 (413)	3261964
9	rs12941116	SNRPN	T/G	0.039 (166)	0.052 (403)	3264196
10	rs752873	SNRPN	A/G	0.16 (165)	0.12 (412)	3265693
11	rs1161149	SNRPN	G/A	0.14 (166)	0.15 (369)	3282819
12	rs2201839	SNRPN	T/C	0.26 (162)	0.28 (307)	3307419
13	rs705	SNRPN/SNURF	T/C	0.48 (166)	0.45 (404)	3381507
14	rs4906699	SNRPN	C/T	0.51 (166)	0.49 (416)	3483000
15	rs1549477	SNRPN/PWCR1	C/T	0.52 (166)	0.49 (415)	3494089
16	rs1549478	SNRPN/PWCR1	C/T	0.46 (165)	0.48 (409)	3494171
17	rs2714751	SNRPN/PAR4	G/A	0.021 (167)	0.029 (415)	3612801
18	rs12907375	UBE3A/SNRPN	A/G	0.35 (166)	0.38 (397)	3762340
19	rs7496951	UBE3A/SNRPN	G/C	0.35 (163)	0.38 (395)	3833403
20	rs8941691	ATP10C	A/G	0.42 (166)	0.37 (412)	4091321
21	rs3743438	ATP10C	C/T	0.687 (167)	0.679 (414)	4085406
22	rs2965795	ATP10C	T/C	0.36 (166)	0.50 (357)	4082915
23	rs4906750	ATP10C	T/C	0.21 (165)	0.17 (411)	4168994
24	rs2291355	ATP10C	G/A	0.47 (165)	0.49 (361)	4113377
25	rs4906629	ATP10C	G/A	0.41 (166)	0.41 (376)	4145788
26	rs11638039	ATP10C	T/C	0.23 (166)	0.23 (415)	4172261
27	rs1444623	ATP10C	G/A	0.22 (165)	0.23 (394)	4173839
28	rs17637170	ATP10C	T/C	0.27 (165)	0.29 (411)	4178794
29	rs11632263	ATP10C	C/T	0.48 (166)	0.50 (372)	4189988
30	rs8039801	ATP10C	C/T	0.27 (164)	0.28 (415)	4198700
31	rs882406	ATP10C	G/A	0.24 (166)	0.22 (416)	4208033

SNRPN: small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N, SNURF: SNRPN upstream reading frame.  
PWCR1: Prader-Willi syndrome chromosome region 1, PAR4: Prader-Willi/Angelman region gene 4.  
UBE3A: ubiquitin-protein ligase E3A, ATP10C: ATPase, Class V, type 10C

\* Number of genotyped individuals for each SNP is given in parenthesis

ATP10C上の4つのSNPsによるhaplotypeの permutation法による比較で、haplotype "ACCT"と自閉症との関連可能性が示された

Estimated haplotype frequencies of the haplotype consisting of SNPs 20-23

SNP	20	21	22	23	Frequency in all subjects*			Frequency in males**		
					Autism	Control	Permutation p value	Autism	Control	Permutation p value
	A	C	T	T	0.491	0.495	0.846	0.049	0.492	0.932
	G	C	C	C	0.172	0.213	0.132	0.222	0.160	0.087
	A	C	C	T	0.141	0.086	0.00799	0.084	0.158	0.00622
	G	C	C	T	0.119	0.121	0.921	0.121	0.118	1.000
	G	T	C	T	0.077	0.085	0.719	0.083	0.072	0.641

Haplotypes whose frequencies were estimated >1% were described.

\* global permutation p value = 0.0739, \*\* global permutation p value = 0.00472

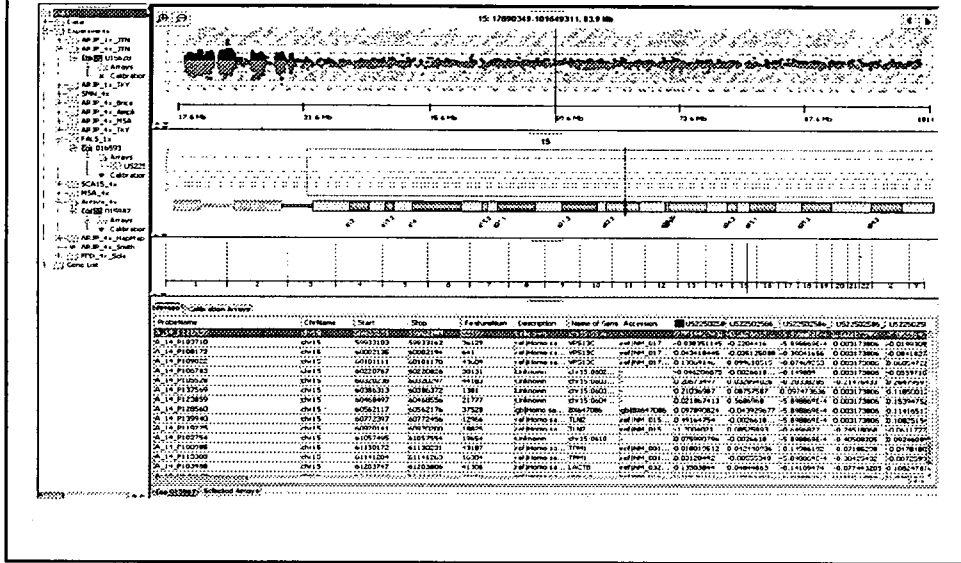
染色体15q領域のGABA受容体多型の解析:  
自閉症との関連は見出されなかった

Allelic frequencies of 11 SNPs in the *GABR* genes on15q11-q13

SNPs	db SNP ID	Location	Alleles (Major/Minor)	Minor allele frequency			Chromosome position (bp)
				Autism*	Control*	p value	
SNP1	rs11637141	<i>GABRB3</i> (3'-UTR)	C/T	0.042 (166)	0.055 (397)	0.36	4954325
SNP2	rs890317	<i>GABRB3</i> (intron 3)	A/C	0.49 (164)	0.47 (409)	0.60	5084462
SNP3	rs2059574	<i>GABRB3</i> (intron 3)	T/A	0.38 (166)	0.37 (407)	0.95	5159328
SNP4	rs11161335	<i>GABRB3</i> (intron 3)	A/T	0.35 (160)	0.34 (358)	0.74	5166381
SNP5	rs3212337	<i>GABRB3</i> (intron 3)	C/T	0.39 (166)	0.38 (399)	0.98	5173373
SNP6	rs8179184	<i>GABRB3</i> (5' upstream)	C/T	0.38 (165)	0.38 (407)	0.89	5181451
SNP7	rs140682	<i>GABRA5</i> (exon 8)	C/T	0.31 (166)	0.35 (406)	0.19	5343538
SNP8	rs140685	<i>GABRA5</i> (exon 10)	C/T	0.32 (166)	0.37 (409)	0.14	5349640
SNP9	rs4887536	<i>GABRG3</i> (intron 3)	A/C	0.42 (166)	0.48 (411)	0.073	5508122
SNP10	rs28564251	<i>GABRG3</i> (intron 5)	G/A	0.40 (165)	0.35 (348)	0.16	5738611
SNP11	rs4778109	<i>GABRG3</i> (intron 5)	G/A	0.38 (164)	0.36 (409)	0.62	5884510

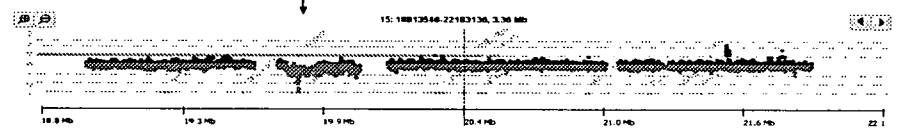
\* Number of genotyped individuals for each SNP is given in parenthesis.

アレイCGH(Agilentオリゴマイクロアレイ)を用いた、自閉症DNAにおける15q領域の重複・欠損の解析  
 サンプル 108例 (Autism 93例、Asperger 2例、PDDNOS 13例)

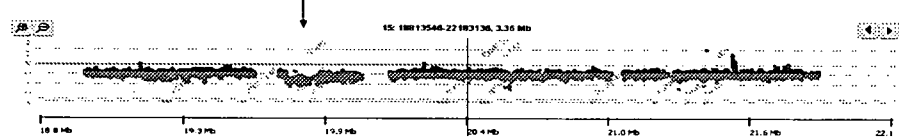


19.8-19.9Mbに46サンプルでシグナル低下(欠損の可能性)を認めた。  
 ただし、頻度から考えて通常のCNVである可能性も高い(現在確認中)

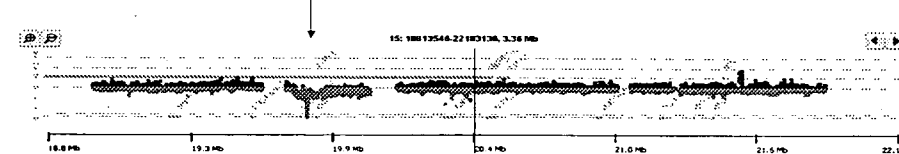
AX-36-P



AX-71-P

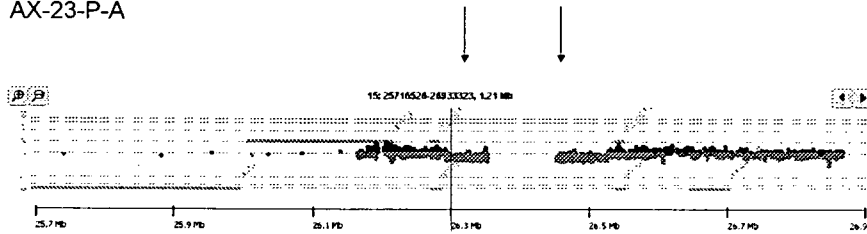


AY-16-P



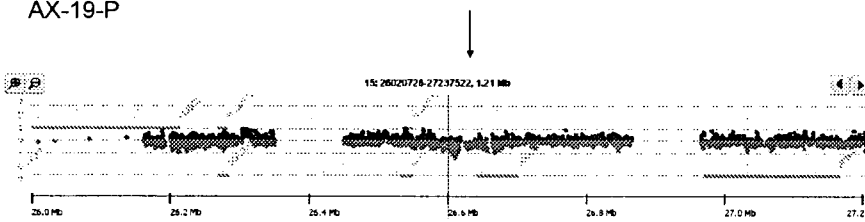
26.5Mbでは自閉症1例でシグナル低下(欠損可能性)を認めた

AX-23-P-A



26.7Mbでは2例でシグナル低下(欠損可能性)を認めた

AX-19-P



AX-48-P

