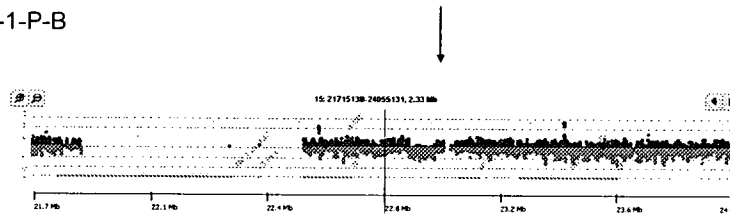


他の部位では自閉症1例でシグナル低下(欠損可能性)を認めた

AZ-1-P-B



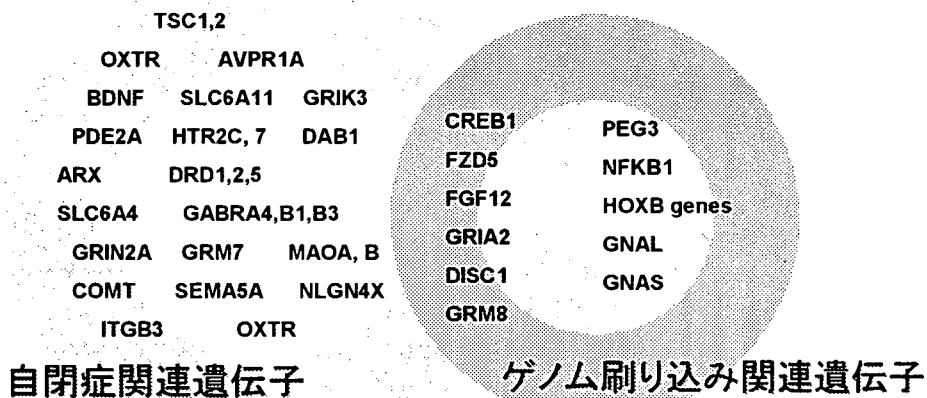
遺伝子のeditingを介した病態への関与の可能性も考えられる

aCGHを用いた15q領域の欠損・重複の解析:  
今後の予定

- Breakpointの確定と自閉症・健常者双方での頻度の確認
- 機能解析
- 未解析部分を補うアレイでの再解析
- 自閉症サンプルをさらに追加して解析

## メチル化解析を行った遺伝子群

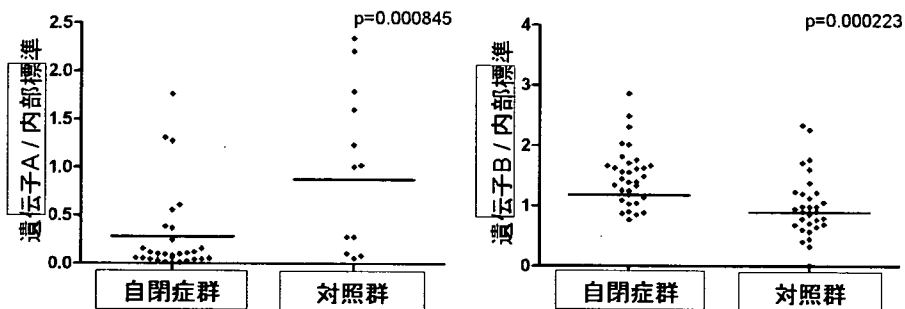
—2番・7番・15番染色体を中心に計151遺伝子—



## メチル化解析の結果

メチル化様式	chr.2	chr.7	chr.15	関連遺伝子	計
非メチル化	21	27	15	21	84
個体差のあるメチル化	7	13	5	13	38
刷り込み領域 (候補を含む)	0	2	3	5	10
メチル化	0	1	2	2	5
検出不可	8	3	1	2	14
計	36	46	26	43	151

## 遺伝子発現量の検討結果




発現量が異なる遺伝子 ( $p < 0.05$ )	4 遺伝子
発現量が同等の遺伝子 (検討中含む)	32 遺伝子
検討不可	10 遺伝子

## まとめ


- 2,7,15番染色体のメチル化の解析を行った。
- 151遺伝子のうち46遺伝子に個体差が認められた。
- 最終的に、4遺伝子で有意な遺伝子発現量の変化が認められた。
- 今後、メチル化の個体差に着目し研究を進める。

**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(複倍同胞法)




**患者・家族との協力体制の確立**



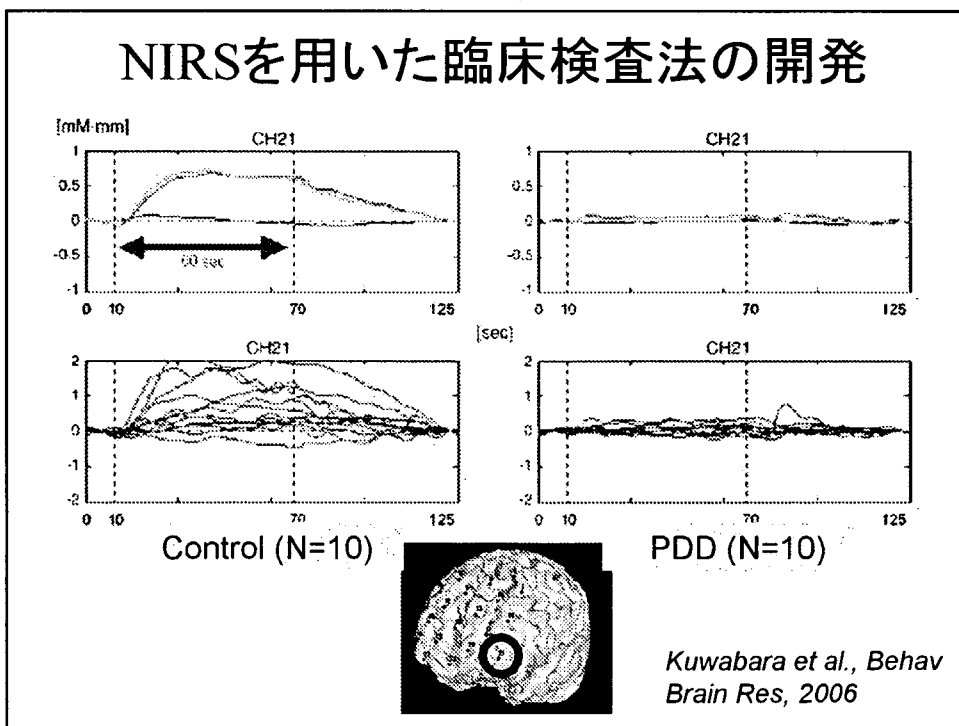
平成17年度発足  
■こころの発達診療部  
■「こころの発達」臨床教育センター

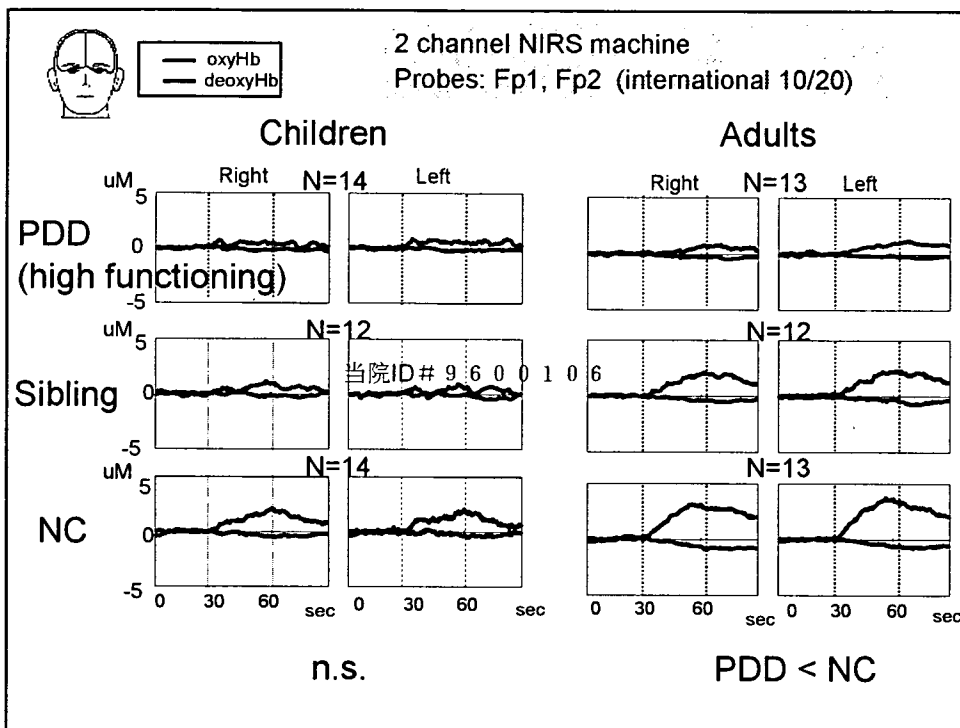
**脳画像研究**



非侵襲マルチ  
モダリティ脳画像  
計測システム

東京大学 笠井清登  
東海大学 松本英夫

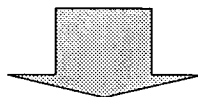




## Spatial attention in autism

### Posner's model

Engagement: thalamus  
 Disengagement: parietal cortex  
 Attention shift: superior colliculus

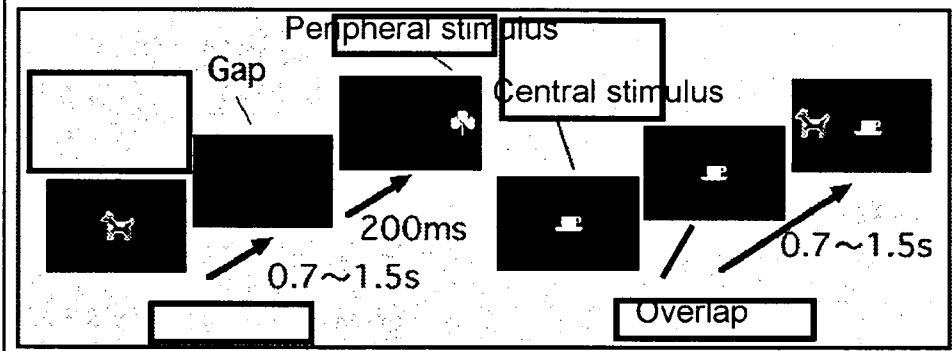


Lack of flexibility; monotonous, repetitive behavior; overselection of stimulus?

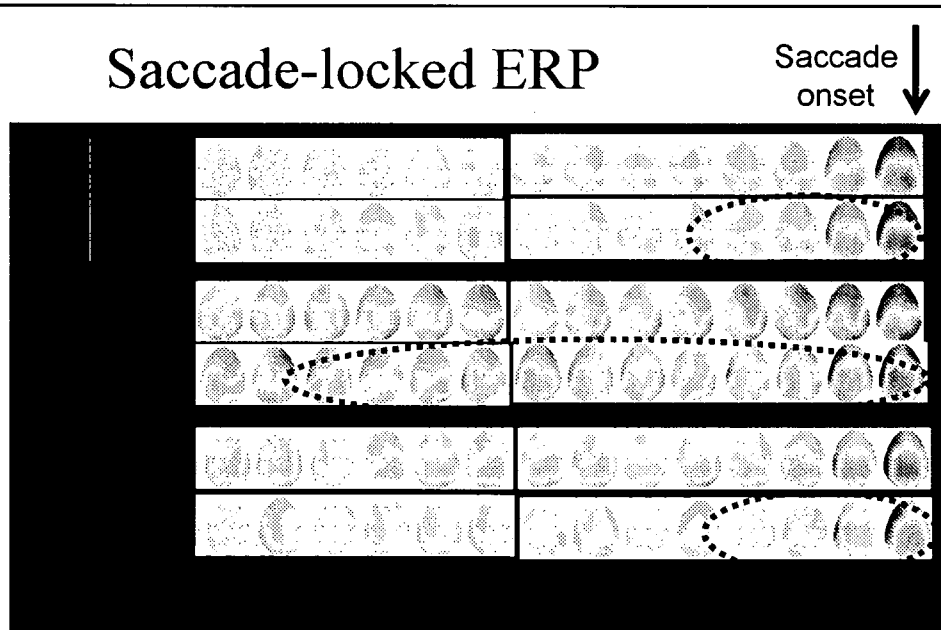
## Subjects

	n (M,F)	mean age	mean IQ	CARS score
Autism	16(11,5)	29.0	43.6	34.3
Mental retardation	17(12,5)	27.5	40.6	20.3
Normal control	14(6,8)	28.5	105.2	---

## Gap-overlap task



## Saccade-locked ERP



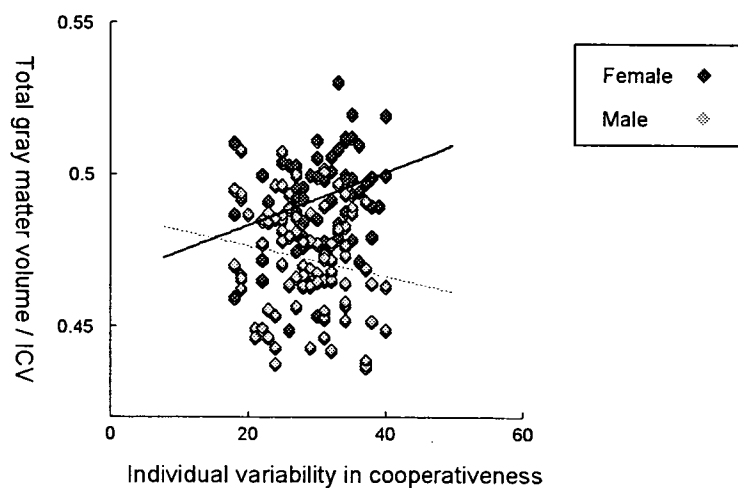
*Kawakubo et al., Clin Neurophysiol, 2007*

## 研究目的

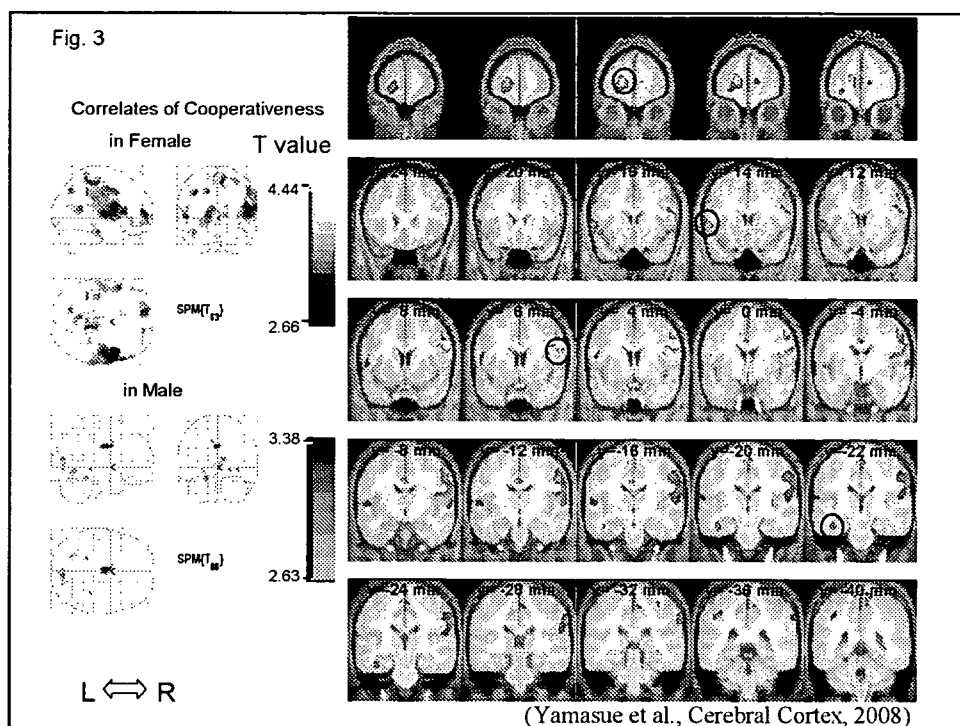
男性89名、女性66名からなる155名の20代から30代の定型発達成人において、高解像度MRIを用いて脳体積と協調性・愛他性の関係、さらにその男女差との関連を全脳から探索

- A) 先行研究で報告されている脳形態の男女差の追試
- B) 協調性の個人差と脳形態の個体差の関係を検討
- C) 協調性の脳形態との関係に男女差が存在するかを検討

女性の協調性の高さが灰白質全体の体積の大きさと相関



(Yamasue et al., Cerebral Cortex, 2008)



## 定型発達者とASD当事者の違いは男女差と似ている？

男女差：男性は女性よりもMNS体積(44野)が小さく、それに関連して協調性も低かった。



ASD当事者はさらに定型発達男性よりもMNS体積(44野)が小さく、それに関連して協調性・社会性も低い？



# Structural Abnormality in Human Mirror Neuron System of Subjects with Autism-Spectrum Disorders

## ブロードマン44野と45野の用手的体積測定法の開発

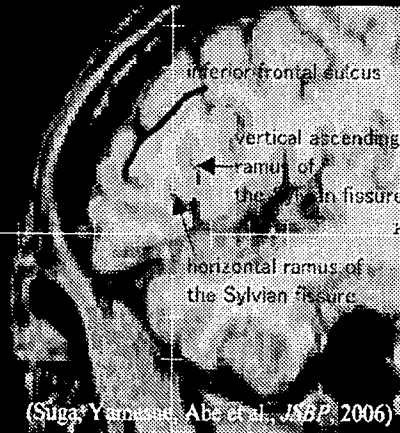
Inter-rater reliability (L; R 44/45):

0.93/0.93; 0.97/0.97

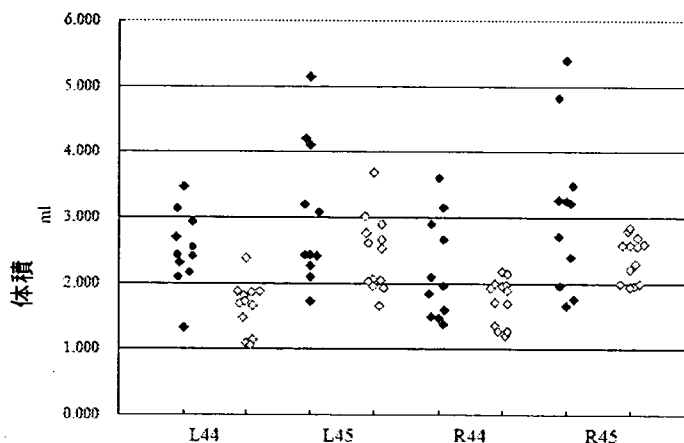
Intra-rater reliability:

0.94/0.93; 0.96/0.96

高機能自閉症男性	: 13名
平均年齢	: 28.5歳
IQ	: 95.5
健常男性	: 11名
平均年齢	: 29.5歳
IQ	: 104.1



## ASDにおけるMNSの体積減少

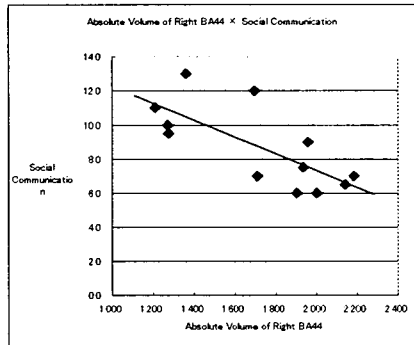


- ◆ 定型発達対照者
- ◇ 高機能自閉症(またはアスペルガー障害)

Yamasaki et al., 投稿準備中

## 右半球44野と社会性の障害

CARS items	L44	L45	R44	R45
Social Communication(SC)	-0.32	-0.24	-0.71	-0.26
Social Interaction(SI)	-0.14	-0.04	-0.19	-0.40
Stereotypes and Sensory Abnormalities(SSA)	0.07	0.06	-0.43	-0.27
Emotional Regulation(ER)	0.01	0.43	-0.19	-0.36



右半球の44野の体積  
が小さいほど社会的コ  
ミュニケーションの障害  
が重度

Yamasaki et al., 投稿準備中

シリーズ  
社会問題から見た  
**心の病 アスペルガー障害**  
第6回  
昭和大学精神医学教室教授 阿部島山病院院長 加藤進昌



知的な障害がないにもかかわらず、学習が困難で成長後も社会生活に支障を来す疾患群を発達障害と総称する呼び方が定着してきた。具体的にはアスペルガー障害、注意欠陥/多動性障害(AD/HD)と学習障害(LD)を指すが、なかでもアスペルガー障害は、その頻度の高さと、最近頻りに報道される特異な事件のいくつかで加害者の背景にあることが知られるようになって、特に注目されている。

アスペルカー障害を巡り  
社会状況が変化

耳目に新しいところでは少年犯罪調査漏洩事件があるが、最初に新聞でアスペルガー障害の名前が大きく取り上げられたのは豊川主婦殺害事件(2000年)であろう。「人を殺してみたかった」という供述は社会を震撼させた。最近調査漏洩事件を含め、アスペルガー障害の診断がやや安易に乱発されているように思われる。ただし、アスペルガー障害が犯罪に直結するというような理解は誤りで、いくつかの動機が理解し難い「突き抜けた」犯罪で、その障害特性との関連が注目されるという意味である。

文部科学省が2002年に行った全国の小中学校での調査(評価対象者4万1,579人)では、知的には問題はないが、なんらかの学習困難もしくは行動の異常を示す児童の比率は6.3%にのぼると推定された。この報告と社会的な関心の高まりが契機となって、2004年暮れに発達障害者支援法が成立し、その具体化に向けて教育基本法も改正(2006年)され、従来の特殊教育が「特別支援教育」と装いをえて全国展開が始まっている。

アスペルカー障害は  
増えているのか

自閉症は、1943年にカーンによって発表されたが、ほぼ同時期にウィーンの小児科医アスペルガーにより

古典的自閉症のような知的障害はなく、社会的予後も悪くないが、行動様式が類似した1群が発表された(1944年)。これが、ウイング(1981年)によりアスペルガー症候群としてあらためてまとめられ、急速に普及した。

アスペルガー障害の頻度がどれくらいかについては、その周辺群(自閉症スペクトラム障害[autistic spectrum disorder: ASD]と総称される)をどう捉えるかにより異なるが、およそ全体の1%前後(0.5~1.5%)と見るのが妥当ではないかと思われる。臨床的には、患者の家族をたどると、障害の程度は軽く社会的にも成功しているが、患者と似た肉親の多いことに気が付かれ、それをどう捉えるかに悩むことが多い。

アスペルガー障害がこのような高い頻度になってきたのはなぜだろうか。最も一般的な説明は、新しい概念が認識されるようになって周辺群(特に高機能群)が続々と見つかり、ケースの掘り起こしが進んだ、偏見も相対的には減ってきて分類されやすくなったというもので、証明する報告もある。しかし逆に、定点観測で同一評価者が同一地域で調べても増えているという報告もある。

筆者にとっても30年前の臨床現場で、こんなにあちからでも、こちらでもアスペルガー障害の人たちに会った記憶がない。いったいどこから出てきたの? というのが素直な感想である。児童精神科の専門医に聞いて

みても「とにかく高機能群がやたらに多くなった」という感想が圧倒的である。やはり純増もしていることを取っておくべきではないだろうか。

遺伝だけでなく  
環境要因も関与か

アスペルガー障害の成因としては、一般の疾患と同様に、遺伝と環境の両要因が考えられる。また、最近では遺伝と環境という2元論ではなく、遺伝的な情報も環境因子によって変化するともわかってきた(エピジェネティクス)。一卵性双生児でのアスペルガー障害の一致率は90%程度と言われ、二卵性双生児での一致率が10%以下とされるのに比べて、その差はきわめて大きい。このような顕著な差は他の精神疾患では見られないものであり、遺伝要因の関与は明らかと言える。

では、それだけですべてのアスペルガー障害は説明されるのか…、胎内環境を含む環境要因は関与していないのか…、この答は世界的に見てもまだ解決されていない。最近のアスペルガー障害の増加にはやはり環境要因も無視できないと筆者らは考え、胎生期における環境ホルモンなどの影響を疑い、現在研究を進めている。これにはアスペルガー障害が男性で4倍程度多いという性差が重要な鍵ではないかとも考えている。

オキシトシンの欠乏が自閉症モデル動物として有力との報告が、日本人研究者(東北大学の西森教授らと金沢大学の東田教授らのグループ)から近年発表された。オキシトシンは分娩促進作用で周知の性差にかかわるホルモンであり、きわめて示唆的である。

脳画像研究により診断に進展

山本らは、アスペルガー障害の一卵性双生児について脳部位の大きさを、MRIのコンピュータ処理によって82例の健常対照群と比較した結果、社会性やコミュニケーションにかかわる脳部位では双生児の2例とも有意に健常群より小さかったのに対し、扁桃体ではうつ病を合併していた1例のみで有意差が見られた(図1)。この結果は、アスペルガー障害における社会的対人接触の障害が遺伝的に規定されているのに対し、情動の中核である扁桃体はより環境の影響が大きいことを示唆する。

近赤外線光トポグラフィ(NIRS)は、非侵襲的かつ簡便に前頭葉機能を測定でき、年齢を問わず応用可能

な検査法である。桑原らは、アスペルガー障害では課題遂行時の血流上昇が前頭前野で見られないことを初めて示した(図2)。このように簡便で迅速に検査が行えれば、アスペルガー障害を客観的に診断できるので、臨床的価値が大きいと期待される。

大人になったアスペルカー障害

アスペルガー障害は児童に限るものではない。むしろ、知的に高い例では義務教育や思春期には問題は顕在化せず、自立した対人関係と社会参加が求められる成人後に事例化することも多い。一方、大人になってからの受診例では発達期の問題は見逃されやすく、パーソナリティ障害や統合失調症との鑑別は困難である。

歴史上有名な人物がアスペルガー障害であったのではないかという例は多い。傑出した才能を示すこともある彼らに社会で生きていくスキルを教え、また挫折して受診に至った例では的確に診断し対処の指針を与えることは、対処の誤りが犯罪に至る例もありうることを考えれば、社会にとって喫緊の課題と言えるのではないだろうか。

発達障害への理解を  
科学の言葉で

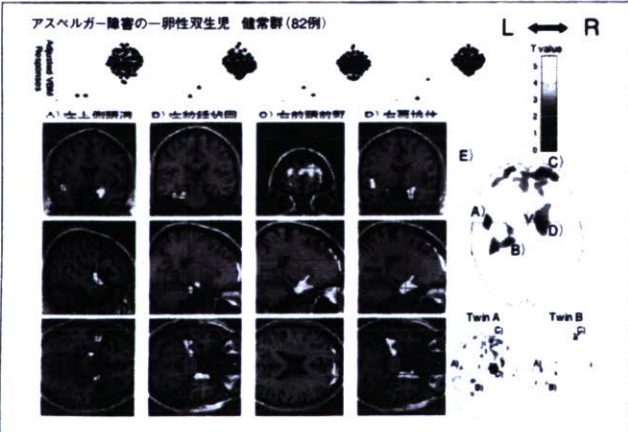
アスペルガー障害の脳科学研究はまだその端緒の段階である。しかし、欧米のニューロサイエンスの勢力は明らかにその方向に焦点を当てつつある。わが国でもこれまでの臨床的な取り組みは諸外国に決して劣らなかつたと自負できるし、世界に先駆けての情報発信につながればと念じている。ひいては、アスペルガー障害の成り立ちや対応策について科学の言葉で語ることができ、そこで得られた知識を当事者や家族に還元できるようにしたいと思う。

それによって、彼らの「生きやすさ」になががら彼らに示すことができ、支援の方策を探るのに役立つことを望んでやまない。

〈参考文献〉

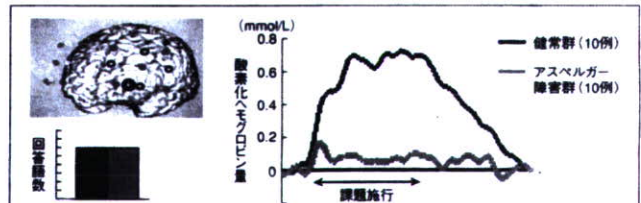
- 1) Sadamatsu M, et al. Review of animal models for autism: implication of thyroid hormone. *Cong Anomalies* 2006; 46: 1-9.
- 2) Yamasue H, et al. Neuroanatomy in monozygotic twins with Asperger disorder discordant for comorbid depression. *Neurology* 2005; 65: 491-492.
- 3) Kuwabara H, et al. Decreased prefrontal activation during letter fluency task in adults with pervasive developmental disorders: a near-infrared spectroscopy study. *Behav Brain Res* 2006; 172: 272-277.

〈図1〉アスペルカー障害の一卵性双生児例においてMRI上で健常群82例に比べて体積が有意に小さいと判定された脳部位



A) 左上側頭葉、B) 左紡錘状回、C) 右前頭前野ではtwin A、Bともに小さかったのに対し、D) 右扁桃体ではうつ病を合併していたtwin Aのみで有意に小さかった。左上はA、B両人の各脳部位の大きさを健常群と比較してプロットした図。E) は有意差の認められた部位を2人合わせて(上)、A、Bそれぞれに分けて(下)、脳水平断面に示した。(文献2より引用・改変)

〈図2〉血流ちよう性課題遂行時の酸素化ヘモグロビン変化



成人アスペルカー障害10例とマッチした対照群10例で、血流ちよう性課題(例:「あ」で始まる言葉を制限時間内にできるだけ多く挙げる)施行時の酸素化ヘモグロビン変化を示した。アスペルカー障害では課題の成績は変わらないのに変化が見られない。(文献3より引用・改変)

# 発達障害の治療と支援を目指して

## 公開シンポジウム

「こころの発達」  
臨床教育センター

日時：平成18年1月8日(日)

開演：13:00～17:00

(受付開始：12:00)

場所：東京大学安田講堂

参加費：無料  
(事前登録は不要です)



平成17年度より東京大学医学部と同附属病院にて広汎性発達障害(PDD)や注意欠陥多動性障害(ADHD)などの教育支援をめざす「こころの発達」臨床教育フロンティア事業が開始されました。

同事業の一環として公開シンポジウムを開催いたします。

復刻版である自閉症記録映像の上映も予定されております。

また英語講演には同時通訳が準備されますのでお気軽にご参加下さい。

司会：佐々木正美

(川崎医療福祉大学医療福祉学部)

金生由紀子

(北里大学大学院医療系研究科)

〒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

カリフォルニアでのPDD療育・研究への取り組み

David G. Amaral (Univ. California Davis)

韓国におけるPDD治療教育の取り組み

Kang-E. Michael Hong (Seoul National Univ.)

東大病院での診療と教育の取り組み

渡辺慶一郎(「こころの発達」臨床教育センター)

ADHDの治療をめくって

上林靖子(中央大学文学部)

東大病院における発達障害研究の歩み

加藤進昌(東京大学大学院医学系研究科精神医学分野)

後援：東京都教育委員会・文京区・文京区教育委員会・社団法人日本自閉症協会・社団法人日本自閉症協会東京都支部  
毎日新聞社・神奈川新聞社・日本放送協会 **NHK**

公開シンポジウム  
「こころの発達」  
臨床教育センター

# 治療教育を考える



「こころの発達」臨床教育フロンティア事業の一環である本シンポジウムでは、自閉症を中心としながら、治療教育の現状と展望について多面的に検討します。

これを通じて、学習障害、注意欠陥多動性障害も含めた発達障害の治療教育の意義について理解を深めて、多くの発達障害児・者に還元でき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。(英語講演には同時通訳を準備いたします)

日時: 平成19年2月11日(日)

(受付開始: 12:00)

13:00~17:00

場所: 東京大学安田講堂

参加費: 無料 事前登録は不要です  
託児はありません

司会: 加藤進昌  
(東京大学大学院医学系研究科)

金生由紀子  
(東大病院「こころの発達」診療部)

東大病院での治療教育の取り組み

蕨和巖 (東大病院「こころの発達」診療部)

児童精神科医療からの発達支援

・・・危機介入としての入院治療・・・

西田寿美 (三重県立小児心療センターあすなろ学園)

広汎性発達障害: 社会認識記憶喪失マウスの研究から

東田陽博 (金沢大学大学院医学系研究科)

自閉症スペクトラムのこころの発達

・・・生涯発達の観点から・・・

神尾陽子 (国立精神神経センター精神保健研究所)

自閉症の早期介入 (Early Intervention in Autism)

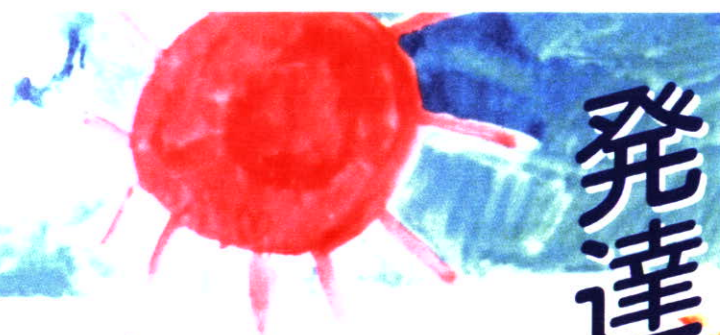
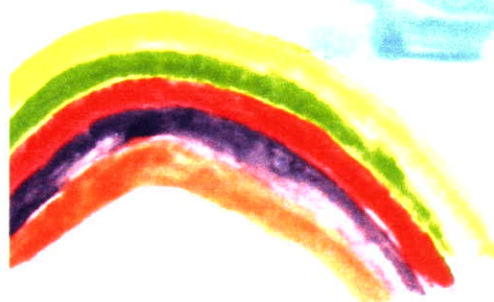
Sally J. Rogers (UC Davis M.I.N.D. Institute)

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・(財)精神・神経科学振興財団

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支部・朝日新聞社

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、病因・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

**参加費：無料** 事前登録は不要です  
託児所はご用意していません

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

—アセスメント・介入・コンサルテーション—

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

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

## 発達障害の関連遺伝子に関する研究

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 東京大学大学院医学系研究科 精神医学分野助教  
加藤千枝子 同医学系研究科  
丸井徹也 同医学系研究科

### 研究要旨；

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。一塩基置換多型 (SNP) をマーカーにした case-control、TDT による関連解析を中心に、一部の遺伝子の exon 部分の direct-sequence、15番長腕領域の array-CGH による微小欠損・重複の検索も行った。その結果、7番長腕領域の *NRCAM* や15番長腕領域の maternal expression domain (MED) 上の SNPs で自閉症との関連性を示唆する所見が得られた。特に15番長腕領域の所見は位置的に興味深く、array-CGH による解析などを今後さらに進める必要があると考えられた。

### 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からにされている。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。本研究における遺伝子グループの目的は、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い、発達障害の原因候補遺伝子群の解明を行うことである。なお対象疾患としては、発達障害の中でも遺伝性の高さが際立っている、自閉症およびそのスペクトラム障害を特に重点を置いた。

### B. 研究方法

1) これまでの連鎖解析、染色体解析などから候補領域として注目される7番

および15番染色体の各長腕領域に位置する候補遺伝子多型を利用した関連解析（主に case-control デザイン (罹患者-対照比較) デザインによる解析、一部 Transmission Disequilibrium Test (TDT) を含む) を中心に行った。マーカーとしては一塩基置換多型 single nucleotide polymorphism (SNP) を主に用い、TaqMan 法により解析した。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 SNP を用いた関連解析を行った。7番染色体の一部の遺伝子については exon 部分の変異の検索を direct sequence で行い、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。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だ。具体的にはセミナー等を通じて遺伝子研究の必要性に対する理解を深めて頂くよう努めた。

#### （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として、各施設に設置されている倫理委員会の承認を受けて行っている。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) 候補遺伝子多型の関連解析

7 番長腕領域の *NRCAM*, *RELN* 遺伝子と自閉症との関連可能性、ならびきわめて

弱いながら 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。

#### 2) Array-CGH を用いた

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。このうち 1ヶ所は頻度から考えて通常の Copy Number Variation (CNV) と考えられたが、他の 2ヶ所については real-time PCR、両親での検討、健常対象者での見当も含めた確認作業を進める予定である。

### D. E. 考察

今回、7 番染色体長腕ならびに 15 番染色体長腕領域の一部の遺伝子で、自閉症との関連性を示唆する結果が得られた。特に 15 番短腕での結果は 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 とも重複しており興味深い。ただしこれらの結果はいずれも、3 年間の研究全体での検定多重性を考慮すると統計学的に有意ではなくなること、またこの期間に報告された海外の研究では、関連を支持する結果、支持しない結果がともにあることから、結論を得るにはさらに多くの報告を待つ必要があると考えられる。

## 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, PhD<sup>3)</sup>, 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).

Marui T, Funatogawa I, Koishi S, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Nanba E, Nishida H, Sugiyama T, Kasai K, Watanabe K, Kano Y, Kato N, Sasaki T (2007) *Tachykinin 1 (TAC1)* gene SNPs and haplotypes with autism. A case-control study. *Brain Dev.* [Epub ahead of print].

Paraguison R, Higaki K, Yamamoto K, Matsumoto H, Sasaki T, Kato N, Nanba E (2007) Enhanced autophagic cell death in expanded polyhistidine variants of HOXA1 reduces PBX1-coupled transcriptional activity and neuronal differentiation. *J Neurosci Res* 85:479-87.

Marui T, Koishi S, Funatogawa I, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Ishijima M, Nanba E, Nishida H, Sugiyama T, Kasai K, Watanabe E, Kano Y, Kato N, Sasaki T (2007) No association between the *Neuronal Pentraxin II* gene polymorphism and autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 31:940-943.

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

Tochigi M, Otowa T, Hibino H, Kato C, Otani T, Umekage T, Utsumi T, Kato N, Sasaki T (2006) Combined analysis of association between personality traits and three functional polymorphisms in the tyrosine hydroxylase, monoamine oxidase A and catechol-O-methyltransferase genes. *Neurosci Res* 54:180-5.

Paraguison RC, Higaki K, Sakamoto Y, Hashimoto O, Miyake N, Matsumoto H, Yamamoto K, Sasaki T, Kato N and Nanba E. (2005) Polyhistidine tract expansions in HOXA1 result in intranuclear aggregation and increased cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 336: 1033-9.

Marui T, Koishi S, Funatogawa I, Yamamoto K, Matsumoto H, Hashimoto O, Nanba E, Kato C, Ishijima M, Watanabe K, Kasai K, Kato N, Sasaki T. (2005) No association of *FOXP2* and *PTPRZ1* on 7q31 with autism from the Japanese population. *Neurosci Res* 53: 91-4.

## 2. 学会発表

Nanba E, Kato N, Sasaki T et al. European Society for Child and Adolescent Psychiatry. 13<sup>th</sup> International congress. Bridging the GAPS. Integrating perspectives in child and adolescent mental health. August 25-29, 2007 Florence-Italy,

山本賢司、星野俊弥、宮地伸吾、井上勝夫、小石慎子、松本英夫、佐々木司、難波栄二、加藤進昌、宮岡等：自閉性障害と2q31-33領域の原因候補遺伝子の関連について。第29回日本生物学的精神医学会, 2007年7月, 札幌.

H. 知的所有権の出願・取得状況  
特になし。

## 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、MRI ではコンピュータ自動診断法を開発を行った。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を開発を目指した。

### A. 研究目的

非侵襲神経画像法である MRI・NIRS を主に用いて、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。

の計測を行った。

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。

### B. 研究方法

1) MRI においては、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 双生児へ適用し、臨床的意義を検討した。

（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。

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。次に、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、語流暢性課題施行中の前頭前野酸素化ヘモグロビン濃度変化

### C. 研究結果

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）。