

Fig. 2. A representative gel showing the protein levels of ErbB4, AKT1, NRG1, COMT, and BDNF in the mPFC brain region. GAPDH was used as the housekeeping protein. The molecular weight of the protein marker is shown in kDa. (A) 7.5% gel; ErbB4, 147 kDa; AKT1, 60 kDa. (B) 10% gel; NRG1, 50 kDa; COMT, 24–30 kDa. (C) 15% gel; BDNF, 32 kDa. M, molecular weight marker; Lane C, mPFC of the rats delivered by cesarean section (C group); Lane A, mPFC of the rats delivered by cesarean section with 15 min anoxia (A group).

schizophrenia at both the gene and transcript levels, our results further support the general concept that perinatal asphyxia interacts with the genes for schizophrenia (Schmidt-Kastner et al., 2006).

It is not known when the levels of the expression of NRG1 mRNA begin to decrease. Although there are no available reports in this regard, in the present study the reduction of the gene mRNA levels was observed at two developmental periods, i.e., 12 and 6 weeks after birth. Therefore, alterations of the expression of NRG1 mRNA may be a long-lasting phenomenon. Our data may not be comparable with those of a previous study in which 6-day-old rat pups were exposed to a hypoxia condition (an air mixture of 8% O₂, 0.03% CO₂, and balance N₂ for 120 min), and then protein levels of the NRG1α isoform in the frontal cortex were measured in 56-day-olds, and found to be elevated (Nadri et al., 2007). A similar inconsistency is found among the postmortem

studies of schizophrenic patients. Bertram et al. (2007) reported NRG1α isoform protein reductions in the PFC of schizophrenic patients. However, isoform-specific increases in NRG1 mRNA expression in the PFC have also been observed in schizophrenic patients (Hashimoto et al., 2004; Law et al., 2006, 2007; Silberberg et al., 2006). The inconsistent results may be due to the use of different samples, i.e., patients or various animal models. Nonetheless, all the results from animal and patient studies seem to show that aberrant signals of NRG1 may play roles in schizophrenia, because both mutant mice deficient in NRG1 and transgenic mice overexpressing NRG1 are known to exhibit schizophrenia-like phenotypes (Ehrlichman et al., 2009; Kato et al., 2010; O'Tuathaigh et al., 2007, 2010).

In contrast to NRG1 mRNA levels in the mPFC, which were altered at 6 and 12 weeks after delivery, COMT mRNA levels in the mPFC

Table 2
Normalized relative mRNA expression in rats born by the C-section with or without global perinatal asphyxia.

| Gene | mPFC | | HP | | | |
|------------------------|------------|--------------|---------|------------|--------------|---------|
| | C group | A group | p value | C group | A group | p value |
| <i>6 weeks of age</i> | | | | | | |
| NRG1 | 100 ± 9.6 | 83.5 ± 6.7 | .049* | 100 ± 13.1 | 86.8 ± 7.4 | .204 |
| ErbB4 | 100 ± 19.1 | 89.3 ± 23.2 | .599 | 100 ± 20.9 | 96.8 ± 17.1 | .865 |
| AKT1 | 100 ± 13.1 | 108.5 ± 8.7 | .473 | 100 ± 5.0 | 101.0 ± 4.9 | .917 |
| COMT | 100 ± 22.6 | 128.4 ± 10.7 | .180 | 100 ± 13.8 | 113.6 ± 14.1 | .373 |
| BDNF | 100 ± 7.2 | 104.0 ± 11.3 | .719 | 100 ± 5.2 | 113.0 ± 6.5 | .059 |
| <i>12 weeks of age</i> | | | | | | |
| NRG1 | 100 ± 8.5 | 75.8 ± 12.7 | .026* | 100 ± 15.6 | 91.5 ± 9.9 | .505 |
| ErbB4 | 100 ± 13.5 | 116.1 ± 16.8 | .341 | 100 ± 10.0 | 92.1 ± 15.2 | .529 |
| AKT1 | 100 ± 22.1 | 79.9 ± 14.6 | .249 | 100 ± 5.9 | 90.6 ± 5.3 | .104 |
| COMT | 100 ± 16.1 | 148.0 ± 12.3 | .019* | 100 ± 14.1 | 95.5 ± 7.5 | .689 |
| BDNF | 100 ± 11.3 | 114.0 ± 12.7 | .293 | 100 ± 4.8 | 91.7 ± 9.5 | .268 |

Values are expressed as the means ± SEM. N = 6 animals in each group. Note a statistically significant difference, *p < 0.05.

Table 3
Normalized protein levels of the mPFC of rats delivered by C-section with or without global perinatal asphyxia.

| Protein | mPFC | | p value |
|------------------------|---------------|---------------|---------|
| | C group | A group | |
| <i>6 weeks of age</i> | | | |
| NRG1 | 0.323 ± 0.014 | 0.321 ± 0.014 | .950 |
| ErbB4 | 0.558 ± 0.027 | 0.600 ± 0.021 | .239 |
| AKT1 | 0.479 ± 0.019 | 0.504 ± 0.009 | .253 |
| COMT | 0.335 ± 0.012 | 0.341 ± 0.017 | .768 |
| BDNF | 0.410 ± 0.009 | 0.398 ± 0.012 | .428 |
| <i>12 weeks of age</i> | | | |
| NRG1 | 0.324 ± 0.014 | 0.331 ± 0.010 | .670 |
| ErbB4 | 0.559 ± 0.025 | 0.544 ± 0.021 | .651 |
| AKT1 | 0.466 ± 0.021 | 0.450 ± 0.014 | .540 |
| COMT | 0.343 ± 0.015 | 0.356 ± 0.011 | .462 |
| BDNF | 0.386 ± 0.008 | 0.396 ± 0.008 | .385 |

Values are expressed as the means ± SEM. Values indicates the relative protein levels normalized to GAPDH expression. N = 8 animals in each group.

increased at 12 weeks with no change at 6 weeks. These results may be compatible with our previous study employing the same perinatal model, in which we showed that methamphetamine-induced locomotor activity can be greatly increased at 12 weeks, with no change at 6 weeks after birth (Wakuda et al., 2008). Dopaminergic projections from the ventral tegmental area to the cortex exhibit marked postnatal maturation (Rosenberg and Lewis, 1995; Tseng et al., 2007). Until young adulthood, the concentration of dopamine continues to increase in the PFC (Lambe et al., 2000; Rosenberg and Lewis, 1995). The delayed occurrence of the increase in COMT mRNA levels may reflect functional impairment of the maturation of the mesocortical dopaminergic projections. However, the degree to which the disturbance of the mesocortical dopaminergic system affects the methamphetamine-induced locomotor activity (Wakuda et al., 2008) is unclear from the current study. In a previous postmortem study, COMT mRNA overexpression due to promoter hypomethylation was observed in the frontal lobes of patients with schizophrenia (Abdolmaleky et al., 2006). Since perinatal asphyxia may change the methylation patterns of gene promoters (Herrera-Marschitz et al., 2011; Kumral et al., 2013), epigenetic modulation may be involved in the increase in COMT mRNA observed in the mPFC of animals experiencing perinatal asphyxia.

In a previous study, we used the same animal model of perinatal asphyxia as used in the present study, and assessed behaviors using a methamphetamine-induced locomotion test at 6 and 12 weeks after birth. At 6 weeks, there was no change in the methamphetamine-induced locomotion. However, at 12 weeks, we found an elevation in methamphetamine-induced locomotor activity (Wakuda et al., 2008). This previous observation suggests that perinatal asphyxia can cause delayed alterations in central dopamine function. The present results suggest a possible explanation for this phenomenon. In this study, decreased NRG1 mRNA levels in the mPFC were observed at 6 and 12 weeks after birth. Since the NRG1-ErbB signaling cascade is involved in the regulation of neurodevelopment and neurotransmission, including via dopamine pathways (Roy et al., 2007), an interruption in the development of dopamine systems in the mPFC may begin at least from adolescence (at 6 weeks) and persist during adulthood (at 12 weeks). The present study also showed increased COMT mRNA levels in the mPFC at 12, but not 6, weeks after birth. Since COMT is critically involved in the degradation of synaptic dopamine (Gogos et al., 1998), an increase of dopamine turnover in the mPFC may emerge during adulthood (at 12 weeks). Taken together, these results suggest that the immaturity of the mesocortical dopamine system in the peripheral asphyxia model might arise through a disturbance of the NRG1-ErbB signaling cascade, in addition to enhancement of the COMT function during adulthood. Such a mechanism might be responsible for the delayed appearance of dopamine dysfunction, as represented by the exhibition of aberrant behavior after methamphetamine during adulthood, but not in adolescence (Wakuda et al., 2008).

The HP is one of the brain regions which have been shown to be vulnerable to hypoxia. Indeed, in our previous study using the same animal model, we observed a decrease in the number of dentate granule cells in the hippocampus at 12 weeks (Wakuda et al., 2008). New neurons are continuously generated in the dentate gyrus throughout the adult life of a variety of mammals (Eriksson et al., 1998), and all of the 5 genes tested here, NRG1, ErbB4, AKT1, COMT and BDNF, appear to increase the growth and development of newly born dentate granule cells. NRG1 induces an increase in cell proliferation and migration in the adult dentate gyrus (Mahar et al., 2011), while ErbB4 plays a fundamental role in controlling NGR1-induced migration (Gambarotta et al., 2004). AKT1-knockout mice have lower levels of cell proliferation in the dentate gyrus (Balu et al., 2012), indicating that AKT1 can activate neurogenesis in dentate granule cells. It has been proposed that dopamine modulates the maturation of newly born dentate granule cells (Mu et al., 2011). BDNF is strongly expressed in the dentate granule cells, and increases neurogenesis in the adult dentate gyrus (Scharfman et al., 2005). In spite of evidence that the 5 genes are

particularly well-documented pro-proliferative factors, there was no apparent change in mRNA levels of any of the 5 genes. Therefore, the decrease in the number of dentate granule cells observed in the previous study may have been caused by factors other than the 5 genes.

Although proteins, as the end products of gene expression, are the major executors of biological processes, we observed no change in the protein levels of NRG1 and COMT in the mPFC at 6 and 12 weeks. That the mRNA levels of NRG1 and COMT were altered without any change in the protein levels could suggest that the protein translation is interrupted during steady-state measurement in perinatal asphyxia model. A similar discordance between mRNA and protein levels has been reported in schizophrenic patients (Baracskay et al., 2006). Alternatively, the protein may be less abundant by steady-state measurement in a perinatal asphyxia model. Whatever the reason, the mismatch in the mRNA and protein levels may still provide important information in regard to the pathophysiology of the perinatal asphyxia model. The decreased NRG1 mRNA levels without a corresponding change in the protein levels may have a lower rate of degradation, leading to down-regulation of the NRG1 signal, while the increased COMT mRNA levels without a change in the protein levels may have a higher rate of degradation, causing the up-regulation of the COMT signal. Such altered metabolic mechanisms in the perinatal asphyxia model might partially contribute to the potentiated responsiveness to methamphetamine (Wakuda et al., 2008). Clearly, further work on the relationship between mRNA levels and the corresponding protein expressions will be needed to gain additional insights into the detailed pathophysiology of schizophrenia.

There were limitations in the present study. The multiple comparisons of five genes in two regions and the relatively small sample size, which might have caused type I and type II errors, respectively, render the data presented here preliminary. In addition, we only tested two developmental periods, i.e., 6 and 12 weeks after birth. Given the neurodevelopmental hypothesis for schizophrenia and the fact that the genes examined here have been shown to be regulated by hypoxia (Schmidt-Kastner et al., 2006), further studies of the earlier periods of development (from birth to 6 weeks of life) would be informative.

5. Conclusion

The findings from the current study suggest that perinatal asphyxia may induce the alteration of both NRG1 and COMT mRNA expression in the mPFC, which may account for the dysfunction in the mesocortical dopaminergic system in schizophrenia. Our findings of altered gene expressions associated with exposure to hypoxia during the perinatal period may provide an explanation for the epidemiological evidence that a history of perinatal hypoxia is a risk factor for the development of schizophrenia. This animal model was thus found to be useful for revealing the pathogenesis of schizophrenia, especially at the cellular and molecular levels.

Acknowledgments

This study was supported in part by a Grant-in-Aid for Scientific Research (C) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan (#24591702) and grants from the SENSHIN Medical Research Foundation (to T.W.). The authors thank Mses. Tae Takahashi and Mika Oyaizu for their excellent technical assistance.

References

- Abdolmaleky HM, Cheng KH, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F, et al. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet* 2006;15:3132–45.
- Abe Y, Namba H, Zheng Y, Nawa H. In situ hybridization reveals developmental regulation of ErbB1–4 mRNA expression in mouse midbrain: implication of ErbB receptors for dopaminergic neurons. *Neuroscience* 2009;161:95–110.

- Aoki-Suzuki M, Yamada K, Meerabux J, Iwayama-Shigeno Y, Ohba H, Iwamoto K, et al. A family-based association study and gene expression analyses of neuregulin-1 and -G2 genes in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005;57:382–93.
- Balu DT, Carlson GC, Talbot K, Kazi H, Hill-Smith TE, Easton RM, et al. Akt1 deficiency in schizophrenia and impairment of hippocampal plasticity and function. *Hippocampus* 2012;22:230–40.
- Baquet ZC, Bickford PC, Jones KR. Brain-derived neurotrophic factor is required for the establishment of the proper number of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. *J Neurosci* 2005;25:6251–9.
- Baracskay KL, Haroutunian V, Meadow-Woodruff JH. Dopamine receptor signaling molecules are altered in elderly schizophrenic cortex. *Synapse* 2006;60:271–9.
- Beaulieu JM, Sotnikova TD, Marion S, Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, Caron MG. An Akt/beta-arrestin 2/PP2A signaling complex mediates dopaminergic neurotransmission and behavior. *Cell* 2005;122:261–73.
- Bertram I, Bernstein HG, Lendeckel U, Bukowska A, Dobrowolny H, Keilhoff G, et al. Immunohistochemical evidence for impaired neuregulin-1 signaling in the prefrontal cortex in schizophrenia and in unipolar depression. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1096:147–56.
- Bjelke B, Andersson K, Ogren SO, Bolme P. Asphyctic lesion: proliferation of tyrosine hydroxylase-immunoreactive nerve cell bodies in the rat substantia nigra and functional changes in dopamine neurotransmission. *Brain Res* 1991;543:1–9.
- Boksa P, El-Khodr BF. Birth insults interacts with stress at adulthood to alter dopaminergic function in animal models: possible implications for schizophrenia and other disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2003;27:91–101.
- Byrne M, Agerbo E, Bennedsen B, Eaton WW, Mortensen PB. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res* 2007;97:51–9.
- Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080–92.
- Chen WY, Shi YY, Zheng YL, Zhao XZ, Zhang GJ, Chen SQ, et al. Case-control study and transmission disequilibrium test provide consistent evidence for association between schizophrenia and genetic variation in the 22q11 gene ZDHHC8. *Hum Mol Genet* 2004;13:2991–5.
- Corfas G, Roy K, Buxbaum JD. Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. *Nat Neurosci* 2004;7:575–80.
- Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen CY, Agerbo E, et al. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry* 2006;163:521–8.
- Ehrlichman RS, Luminais SN, White SL, Rudnick ND, Ma N, Dow HC, et al. Neuregulin 1 transgenic mice display reduced mismatch negativity, contextual fear conditioning and social interactions. *Brain Res* 2009;1294:116–27.
- Ekelund J, Hennah W, Hiekkanlinna T, Parker A, Meyer J, Lönnqvist J, et al. Replication of 1q42 linkage in Finnish schizophrenia pedigrees. *Mol Psychiatry* 2004;9:1037–41.
- Emamian ES, Hall D, Birnbaum MJ, Karayiorgou M, Gogos JA. Convergent evidence for impaired AKT1-GSK3beta signaling in schizophrenia. *Nat Genet* 2004;36:131–7.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313–7.
- Fazzari P, Paternain AV, Valiente M, Pla R, Luján R, Lloyd K, et al. Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1 and ErbB4 signalling. *Nature* 2010;464:1376–80.
- Gambardotta G, Garzotto D, Destro E, Mautino B, Giampietro C, Cutrupi S, et al. ErbB4 expression in neural progenitor cells (ST14A) is necessary to mediate neuregulin-1beta1-induced migration. *J Biol Chem* 2004;279:48808–16.
- Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfaff D, et al. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:9991–6.
- Gong YG, Wu CN, Xing QH, Zhao XZ, Zhu J, He L. A two-method meta-analysis of Neuregulin 1 (NRG1) association and heterogeneity in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;111:109–14.
- Hahn CG, Wang HY, Cho DS, Talbot K, Gur RE, Berrettini WH, et al. Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Nat Med* 2006;12:824–8.
- Hashimoto R, Straub RE, Weickert CS, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR. Expression analysis of neuregulin-1 in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2004;9:299–307.
- Herrera-Marschitz M, Morales P, Leyton L, Bustamante D, Klawitter V, Espina-Marchant P, et al. Perinatal asphyxia: current status and approaches towards neuroprotective strategies, with focus on sentinel proteins. *Neurotox Res* 2011;19:603–27.
- Jaaro-Peled H, Hayashi-Takagi A, Seshadri S, Kamiya A, Brandon NJ, Sawa A. Neurodevelopmental mechanisms of schizophrenia: understanding disturbed postnatal brain maturation through neuregulin-1-ErbB4 and DISC1. *Trends Neurosci* 2009;32:485–95.
- Kato T, Kasai A, Mizuno M, Fengyi L, Shintani N, Maeda S, et al. Phenotypic characterization of transgenic mice overexpressing neuregulin-1. *PLoS One* 2010;5:e14185.
- Kumral A, Tuzun F, Tugyan K, Ozbal S, Yilmaz O, Yesilirmak CD, et al. Role of epigenetic regulatory mechanisms in neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Early Hum Dev* 2013;89:165–73.
- Lambe EK, Krimer LS, Goldman-Rakic PS. Differential postnatal development of catecholamine and serotonin inputs to identified neurons in prefrontal cortex of rhesus monkey. *J Neurosci* 2000;20:8780–7.
- Law AJ, Lipska BK, Weickert CS, Hyde TM, Straub RE, Hashimoto R, et al. Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:6747–52.
- Law AJ, Kleinman JE, Weinberger DR, Weickert CS. Disease-associated intronic variants in the ErbB4 gene are related to altered ErbB4 splice-variant expression in the brain in schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2007;16:129–41.
- Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373:234–9.
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta CT}$ method. *Methods* 2001;25:402–8.
- Mahar I, Tan S, Davoli MA, Dominguez-Lopez S, Qiang C, Rachalski A, et al. Subchronic peripheral neuregulin-1 increases ventral hippocampal neurogenesis and induces antidepressant-like effects. *PLoS One* 2011:e26610.
- Mei L, Xiong WC. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:437–52.
- Mu Y, Zhao C, Gage FH. Dopaminergic modulation of cortical inputs during maturation of adult-born dentate granule cells. *J Neurosci* 2011;31:4113–23.
- Munafò MR, Attwood AS, Flint J. Neuregulin 1 genotype and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:9–12.
- Murray RM. Neurodevelopmental schizophrenia: the rediscovery of dementia praecox. *Br J Psychiatry Suppl* 1994;6:12.
- Nadri C, Belmaker RH, Agam G. Oxygen restriction of neonate rats elevates neuregulin-1 alpha isoform levels: possible relationship to schizophrenia. *Neurochem Int* 2007;51:447–50.
- Nicodemus KK, Law AJ, Radulescu E, Luna A, Kolachana B, Vakkalanka R, et al. Biological validation of increased schizophrenia risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 epistasis via functional neuroimaging in healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:991–1001.
- Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, et al. Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2004;13:2699–708.
- O'Tuathaigh CM, Babovic D, O'Sullivan GJ, Clifford JJ, Tighe O, Croke DT, et al. Phenotypic characterization of spatial cognition and social behavior in mice with 'knockout' of the schizophrenia risk gene neuregulin 1. *Neuroscience* 2007;147:18–27.
- O'Tuathaigh CM, Harte M, O'Leary C, O'Sullivan GJ, Blau C, Lai D, et al. Schizophrenia-related endophenotypes in heterozygous neuregulin-1 'knockout' mice. *Eur J Neurosci* 2010;31:349–58.
- Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 3rd ed. New York: Academic Press; 1997.
- Rosenberg DR, Lewis DA. Postnatal maturation of the dopaminergic innervation of monkey prefrontal and motor cortices: a tyrosine hydroxylase immunohistochemical analysis. *J Comp Neurol* 1995;358:383–400.
- Roy K, Murtie JC, El-Khodr BF, Edgar N, Sardi SP, Hooks BM, et al. Loss of erbB signaling in oligodendrocytes alters myelin and dopaminergic function, a potential mechanism for neuropsychiatric disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:8131–6.
- Scharfman H, Goodman J, Macleod A, Phani S, Antonelli C, Croll S. Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. *Exp Neurol* 2005;192:348–56.
- Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* 2011;43:969–76.
- Schmidt-Kastner R, van Os J, Steinbusch HWM, Schmitz C. Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;84:253–71.
- Silberberg G, Darvasi A, Pinkas-Kramarski R, Navon R. The involvement of ErbB4 with schizophrenia: association and expression studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B:142–8.
- Thiselton DL, Vladimirov VI, Kuo PH, McClay J, Wormley B, Fanous A, et al. AKT1 is associated with schizophrenia across multiple symptom dimensions in the Irish study of high density schizophrenia families. *Biol Psychiatry* 2008;63:449–57.
- Tseng KY, Lewis BL, Lipska BK, O'Donnell P. Post-pubertal disruption of medial prefrontal cortical dopamine-glutamate interactions in a developmental animal model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;62:730–8.
- Wakuda T, Matsuzaki H, Suzuki K, Iwata Y, Shimamura C, Suda S, et al. Perinatal asphyxia reduces dentate granule cells and exacerbates methamphetamine-induced hyperlocomotion in adulthood. *PLoS One* 2008;3:e3648.
- Yamada K, Nakamura K, Minabe Y, Iwayama-Shigeno Y, Takao H, Toyota T, et al. Association analysis of FEZ1 variants with schizophrenia in Japanese cohorts. *Biol Psychiatry* 2004;56:683–90.
- Zheng Y, Watakabe A, Takada M, Kakita A, Namba H, Takahashi H. Expression of ErbB4 in substantia nigra dopamine neurons of monkeys and humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:701–6.

自閉症の地域生活を支える

自閉症スペクトラムの人たちには、生涯を通じてなにかしらの支援が必要とされます。しかしながら、本人や家族は、地域のどこに、だれに、その特性や必要に合わせた支援を求めるべきか、その入り口すら見当たらないということもあるようです。自閉症のある人たちの生活を地域でどのように支えていくのか、横浜市と狹江市、それぞれの都市のサイズに合わせた取り組みから考えてみたいと思います。

横浜市 発達障害の人へのひとり暮らしに向けた支援 ～サポートホーム事業から～

特定非営利活動法人PDDサポートセンター
グリーンフォーレスト サポートホーム事業 コーディネーター 浮貝明典

I 「生活」と生活支援の現状と取り組み

人の一日は、「生活」という勉強や仕事などの日中活動以外の時間を合わせて初めて成り立っています。通常、一日の「生活」は家庭で担われていますが、グループホームなど家庭とは異なる「生活」の場ができ、家族ではない第三者が「生活」にかかわることで、日中活動との密接さが明らかになります。当法人の運営する地域活動支援センター「オフィスウイング」「ウイングネクスト」では、知的に遅れがないとされている高機能自閉症・アスペルガー障害の人たちの就労移行支援をおこなっており、学校卒業後の進路や、就労に向けたステップアップとして利用されています。日々のかかわりの中で、スムーズに就労に結びつく人がいる一方、本センターに安定的に通うことさえ難しい人もいます。そして、この後者の背景に「生活」が影響していることが少なくなかったのです。

発達障害に特化した社会資源の少なさ、本人とまわりの困り感の違い、自分に支援が必要だと気づきにくい特性からも、そもそも生活支援の必要性は認識されにくく、支援に繋

がりにくい状況があります。そのため、問題が起きてから社会資源に繋がってくる状況も多く、問題が起きる前からかかる予防的な支援が必要とされています。また、家族や本人から聞き取りをしていく中では、既存の入所施設や共同生活型のグループホームの利用はイメージしにくいのだけれど、何の準備もないままひとり暮らしをすることにも不安があるという状況もありました。

前述の現状と課題を踏まえ、当法人では、2009年から約2年間の横浜市発達障害者支援開発モデル事業を経て、2012年11月から横浜市より、発達障害者サポートホーム事業（以下サポートホーム事業）の委託を受け、成人期の発達障害の人の予防的な生活支援の取り組みを開始しています。

また、サポートホーム事業と連動して、厚生労働科学研究「成人期以降の発達障害者の相談支援・居住空間・余暇に関する現状把握と生活適応に関する支援についての研究（主任研究者・中京大学・辻井正次）平成24年4月～」の分担研究を受託し、NPO法人アスペルデの会（名古屋）、滋賀県社会福祉事

業団（現・社会福祉法人グロー）と共に、発達障害の成人期以降の支援の基本的なモデルを提案するとともに、現状ある福祉サービスに、新しい効果的なメニューを提案していくことを目指しています。

II サポートホーム事業の概要

サポートホーム事業は、発達障害の人が主に在宅から、地域でのひとり暮らしを目指すための準備段階として、最長2年間、仮のひとり暮らしを経験する場です。（図1参照）

暮らしの場は、グループホーム・イオプレイス（1Kアパートタイプ）としています。支援者は各入居者の部屋を訪問し、地域でのひとり暮らしに向けたスキルアップ、相談、アセスメントをおこない、その準備から地域移行後のフォローアップまでをおこなっています。（図2参照）また、ひとり暮らしへの移行を前提としない50日以内限定の体験部屋もあります。体験部屋には、衣類と食材以外は全て用意されており、一旦実家を離れてひとりで生活することはどういうことか、どうなる

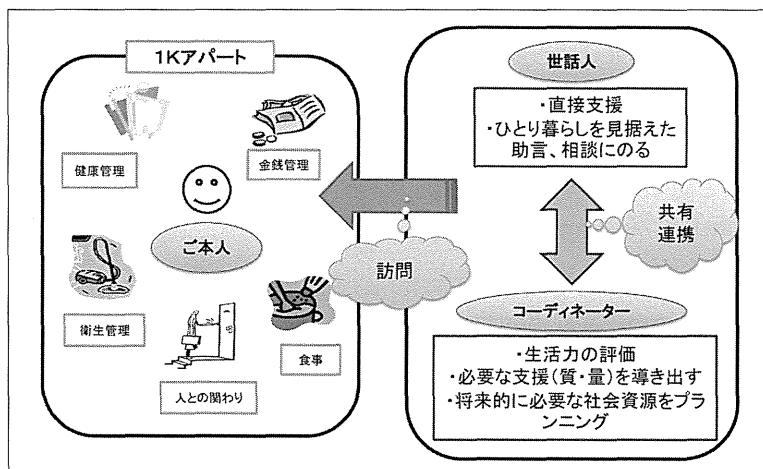
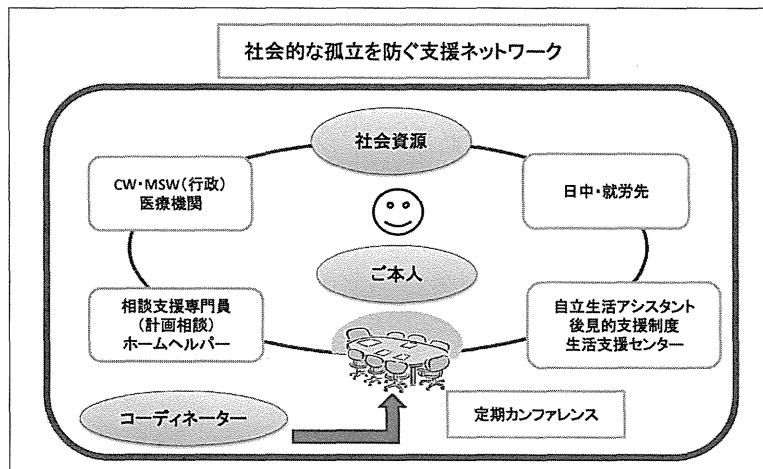


図1 GHイオプレイスでの暮らし



のかをその名の通り体験できます。

サポートホーム事業の対象者は以下の通りです。（図3参照）また、入居の条件として、横浜市在住であり、就労または日中の活動場所に安定的に通えている発達障害の人、としています。

III 入居に至るまで

入居前の聞き取りをおこなうにあたって、発達障害の人にはスキル（能力）としての「できる」「できない」（CAN）ではなく、今現在「やっている」「やっていない」（DO）で聞き取る方が有効です。発達障害の人の多くは、たとえば「洗濯はできますか」と聞けば「できます」と答えます。「洗濯は週何回やっていますか」と聞くと、「やっていません」と答える人が多いのです。発達障害の人に対して、能力ではなく意欲（やる必要性を感じて行動に繋がる）の変化をみていくことが重要ではないかと思うのです。

聞き取りは、入居日の約1ヵ月前から週1程度の頻度でおこなっていきます。たとえば、朝昼夜の食生活をどうしていきたいか、自炊なのか弁当なのか外食なのか、1週間の、およそその本人の希望や予定を聞き取ります。掃除や洗濯の頻度、予算立てなども同様に聞き取り、一緒に生活プランを立てていきます。地域で暮らすための最低限のルールやマナーは伝えますが、支援者がお膳立てしそうたり、支援者が決めた生活を送ってもらうのではなく、本人が主体的に決めた生活をまずはしてもらうことで、本人がどんなことに困るのか、どんなところにサポートが必要なのかをみていくようにしています。

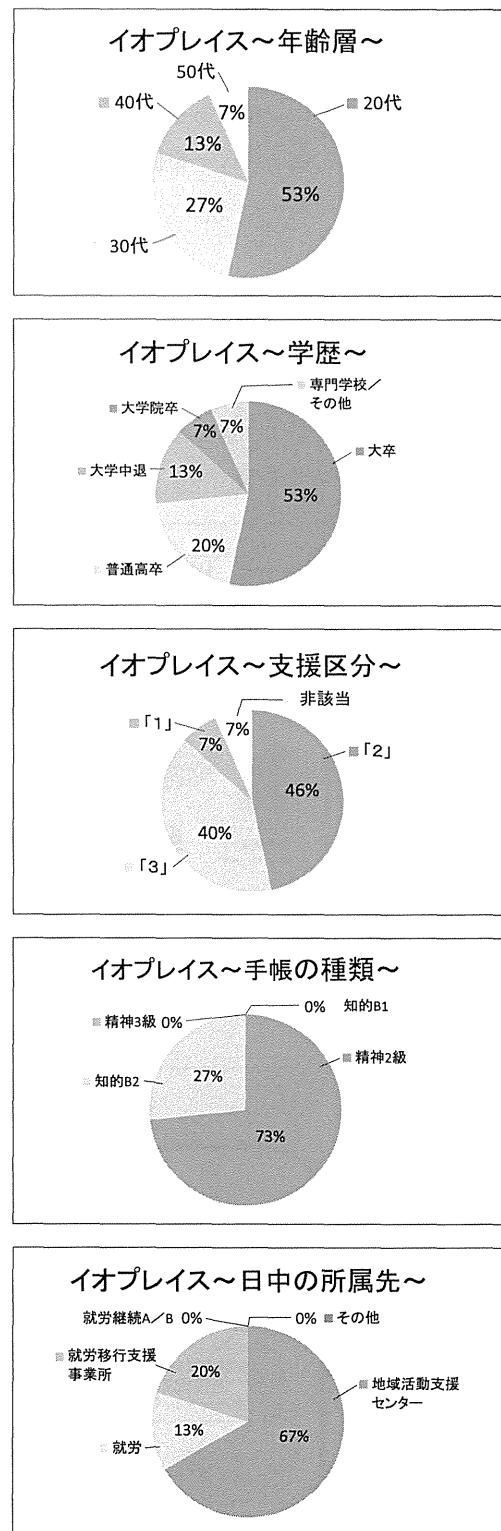


図3 イオプレイス

IV サポートホームでのかかわり

①「折り合い点」

共同生活とは異なり、ひとり暮らしとなると、たとえば、食事・入浴・就寝などは何時からという決まりはありません。人と合わせる必要が基本的にはないため、これが正解というライフスタイルは本人が決めていくことになります。生活に偏りがある場合には、健康面、衛生面などの視点から支援者の考えを提案します。本人、支援者のどちらが正解ということではなく、本人の考え方や行動を否定しないかたちで支援者が提案をすることで「折り合い点」を設け、より望ましい状態に近づけていくことをかかわり方の基本としています。

②「三つの視点」

サポートホームでは、折り合い点を目標とした介入型のかかわりをすることで、今は問題とされていなくても、将来的に想定される課題を抽出し「予防する」ことをひとつの目的としています。つまり、予防的であるために、問題となる前からの介入が必要なのです。ただし、支援者の思いつきや感覚で介入しないよう、以下の三つの視点をもってのかかわりを意識しています。

一つ目は、「生活のしやすさ」です。これは、家事全般のスキルアップや、やるべきとの優先順位のつけ方、効率的な時間の使い方などを教えていくことで、生活がしやすくなるという視点です。たとえば、部屋を片付けず散らかっているため、よく物をなくし混乱してしまう人に対して、何度も片付けをやらない、怠けている、やる気がないと判断するのではなく、いつ・どのように・どのくらいの頻度でやればいいか知らないだけ、

という視点でかかわっていきます。片付けをするという行動を具体的に教えていくことで、物をなくすことや混乱が減り、結果本人の生活のしやすさに繋げていくのです。

ここで、片付けというキーワードの事例を紹介したいと思います。Aさんは、実家でゴミ屋敷のような状態で暮らしていました。サポートホーム入居後も実家のように部屋は散らかり、たちまち足の踏み場もないような状態になりました。支援者が片付けの具体的な方法など提案しても、支援者が手伝うことに対する拒否的で、「自分でやります」と言ってはいるものの結果が出ない状態が続いていました。支援者は、あくまで本人が主体的に片づけるためにスマールステップで、たとえばキッチン周りをいつまでこういう方法で、こういう状態（きれいな状態のキッチンの写真を見てもらうなど）にしましょうと提案を続けてきました。片付けに取り組みだして1年近く経った時に、Aさんから「片付けが苦手んですよ。何をどう片付けるかのイメージが沸かなくて。アドバイスが欲しいです。」という発言がありました。支援者の介入に拒否的で、自分でやると言って頑なだったAさんが、自分の苦手なことを実体験として知り、ヘルプを出すことができた瞬間でした。そこから支援者と一緒に片付けに取り組むことができるようになりました。なかなか結果が出ないために、支援者は片づけることや部屋をきれいにするという目に見える目標を達成することばかりに囚われてしまいがちです。この例でも、本人の意向や主体性を無視して支援者が部屋を片付けることはできたかもしれません。しかし、結果はあくまで本人が出すもので、支援者には本人の目標とは別の「ね

らい」をもってかかわる必要があると思うのです。この場合、Aさんにどんな力があれば片付けをやるようになるか、という視点で「自分を知る」「人を頼る」という力を育てることが「ねらい」となるのです。一年近くその力が育つためのかかわりを続けてきたこと、前述のAさんの「片付けが苦手、アドバイスが欲しい」という発言から「目に見えない力」が育ってきたと言えるのです。

二つ目は、「生活の豊かさ」で、広がりのある選択肢の中から、自分の希望や意思に沿って物事を選べるようにかかわっていく視点です。ここでもう一つ事例を紹介したいと思います。

Bさんは入居初日、夕食は自炊をしたいと希望したため、一緒にスーパーへ行きました。Bさんは、スーパーに入るなり、「肉と魚と野菜をバランスよく」と言いながら、店内を数10分回って選んだものが、ハム（肉）・しらす（魚）・ミニトマト（野菜）の三つでした。Bさんは、「これで肉と魚と野菜です」とレジに向かおうとしました。確かに、肉・魚・野菜だったのですが、支援者は総菜コーナーを見てみることをBさんに提案しました。惣菜コーナーに行くと、Bさんはビックリした表情で、「これはいいですね」と言って、ハムを取り下げメンチカツを、しらすを取り下げ白身魚のフライをかごに入れました。

二日目、同様にスーパーに行くと、真っ先に昨日の総菜コーナーへ行き、メンチと白身魚のフライを選んで購入しました。

三日目、同様にスーパーへ行くと、同じ総菜コーナーへ一目散に向かったのでした。そこで支援者は、「栄養バランスを考えた食事が大事」というBさんの知識としての言葉を

受けて、野菜の入っている鶏の照り焼きを提案しました。Bさんは、数秒考えた後、支援者の提案を受け入れてくれました。

四日目、同様にスーパーへ行くと、Bさんは、「メンチにしようか、鶏の照り焼きにしようか」と二択で迷っていました。

このようにBさんは、買い物初日に支援者の提案を受け入れ、メニューを決めるができるようになり、二日目には、自主的に選ぶ経験をしました。三日目に新たな選択肢の提案を受け入れ、四日目にはこれまでに選んだものの中からの二択になりました。このような予防的な介入がなければ、Bさんは、メンチや白身魚のフライが好きな人、こだわっている人、というレッテルを張られていただろうと思います。四日目に二択になったのを、三択・四択…と選択肢を広げていくかかわりを続けていくことでBさんは、手ごねのハンバーグを自分ひとりで作れるまでになりました。現在はひとり暮らしに移行し4年目になりますが、料理の手際もよく、「お買い得商品」を見てその日のメニューを決められるまで至っています。

三つ目は、「社会との繋がり」です。発達障害の人は、困り感の違いなどその特性から、ひとり暮らしになると社会的な孤立を招きかねません。そのためにも、家族以外の第三者とのかかわりを通じて、困った時にまわりの支援者に頼る経験を、生活の場で積み上げていく必要があります。また、将来的にかかわる頻度は減らしていくことになってもゼロにはせず、かかわり続ける必要があると思います。

V 「生活」でのかかわりから

成人期の発達障害の人とかかわっていると

「生活」は暗黙のもと、すでに学び終えていると思われている節があるように思います。学んでいない場合、「それくらい言えばわかる、できる」と思われ、できない場合は、これまでの親の躾や本人の責任とされてしまうこともあるかもしれません。発達障害の人の特性の一つに、暗黙知の学習困難があると思われます。前述のBさんは家族とスーパーに買い物に行く経験は何度もしていました。しかし、意図的には教えられてはこなかったのです。発達障害の人は「できない」ではなく「わからない」のです。そして「わかる（気づき）」ためには時間がかかるのです。勉強や仕事と同様、「生活」も教えられてこなければ、教え続けなければできるようにはならないのです。

VI サポートホーム事業を通じて

サポートホームでの経験が、生活する上の得意不得意や「自分を知る」機会となり、初めて自分に合った将来の生活環境自分で選択できるようになると考えられます。一方、かかわる側にとって、経験により積み上がる部分と積み上がりにくい部分がわからることで本人理解に繋がり、必要なサポートの方法や頻度がわかり、地域でひとり暮らしうための支援ネットワークに繋げていくことができるのです。そのためには就労支援同様、意図的に「生活を学習する」「生活を評価する」発達障害に特化した支援システムが必要ではないかと思うのです。

参考文献

- 簗一誠（著）、NPO法人東京都自閉症協会（編）『自閉症の人の人間力を育てる』ぶどう社、2009
簗一誠（著）、NPO法人東京都自閉症協会（編）『自閉症の人の自立への力を育てる』ぶどう社、2013
浮貝明典「見落とされやすい生活支援」『児童心理』2013年12月号臨時増刊（978号）金子書房
浮貝明典「成人期の発達障害支援」辻井正次・村瀬嘉代子（編）『臨床心理学』2014年第14巻5号（通巻83号）金剛出版



