

発達障害研究所公開セミナー 2014

発達障害における臨床・基礎研究の  
インターフェイス

抄録集



## 発達障害研究所公開セミナー 2014

### 発達障害における臨床・基礎研究のインターフェイス

#### プログラム

日 時：平成26年12月19日（金）午後1時15分～5時30分

会 場：愛知県心身障害者コロニー 管理棟講堂

- 13:15 開会挨拶（所長：細川 昌則）  
企画のねらい（神経制御学部：永田浩一）
- 13:25 尾崎紀夫（名古屋大学 精神医学・親と子どもの心療学分野）  
「自閉スペクトラム症のゲノム解析研究」  
司会：中山 敦雄（発生障害学部）
- 14:25 山形崇倫（自治医科大学 小児科）  
「自閉症スペクトラムと概日リズム関連遺伝子」  
司会：永田 浩一（神経制御学部）
- 15:25 休憩
- 15:45 田畑秀典（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・神経制御）  
「子宮内電気穿孔法を用いた大脳発生機構の解明、および発達障害  
関連分子のシステムティックな解析」  
司会：東 雄二郎（周生期学部）
- 16:25 高橋孝雄（慶應義塾大学 小児科）  
「大脳皮質の発生メカニズムと高次脳機能障害」  
司会：斉藤 伸治（名古屋市立大学 小児科）
- 17:25 閉会挨拶（副所長：若松 延昭）

## 自閉スペクトラム症のゲノム解析研究

尾崎紀夫

(名古屋大学 大学院医学系研究科 精神医学・親と子どもの心療学分野)

自閉スペクトラム症(ASD)の診断に関わる問題として、ASDの基本障害である対人相互関係の障害を背景に、思春期以降一過性に統合失調症類似の精神病あるいは緊張病症状を呈する頻度は高いが、その結果、統合失調症と診断が下されるという事がある。この様な症例に向精神薬が投与されても、対人関係の障害には変化が見られないため、「治療抵抗性の統合失調症」とみなされ、不必要に大量の向精神薬が継続投与されることも稀ではない。一方、ASDと統合失調症はともに神経発達障害が病態の背景因子として想定されてきたが、認知機能障害の共通性を有しており、疫学的知見から発症に関する遺伝因子を共有すること、さらには同一のゲノムコピー数多型(CNV)が関与していることも明らかになっており、両者の関係性は改めて着目されている。

この様なことを背景に、我々はASDと統合失調症を対象に、頻度は稀であるが、発症に大きく関与する遺伝子変異を全ゲノムにわたり探索し、既報のメジャーなCNVに加えて、神経発達関連遺伝子において新規の遺伝子変異を同定している。これら遺伝子変異の病態面での意義を明確化すべく、細胞生物学的検討、遺伝子改変モデル動物を用いた検討を行っている。

本講演では、ASDを巡る診断的な課題を再確認した上で、我々が進めているゲノム解析研究を紹介し、ASDを含む精神医学診断体系の再構築、病因・病態に基づく診断法、治療法の開発を目指した研究の方向性について検討する。

略歴：

1982:名古屋大学医学部卒業

1990:米国国立精神保健研究所(NIMH)visiting fellow

1995:藤田保健衛生大学医学部精神医学教室講師

1998:藤田保健衛生大学医学部精神医学教室教授

2003:名古屋大学大学院医学系研究科

精神医学分野・親と子どもの心療学分野教授

名古屋大学医学部附属病院 精神科科長・親と子供の心療科科長、

遺伝カウンセリング室室長就任、現在に至る

## 自閉症スペクトラムと概日リズム関連遺伝子

山形崇倫

(自治医科大学 小児科)

自閉症スペクトラム (ASD) の遺伝学的病因として、染色体微小変異や単一遺伝子異常が多数報告されている。病因遺伝子は多彩であるが、シナプス形成や機能、あるいは遺伝子発現調節に関連する遺伝子などが多く同定されている。我々も、シナプス結合に関連する *CADM1*、シナプス足場蛋白の *LIN7A*、*B* と ASD および知的障害への関与を示してきた。一方、ASD は、44~83% に睡眠障害を合併するとの報告があり、食行動の異常や消化器系の障害も多く観察されることなどからも、概日リズム異常が病態に密接に関連していると考えられる。概日リズムは、*Bmal1*、*Clock* など多数の遺伝子が順次作用して、*Per1*、*2* の発現を調節する feedback loop で形成されている。我々は、睡眠障害を持つ ASD 患者、持たない患者および対照に対し、概日リズムに関連する遺伝子群のエクソンとその近傍を、次世代シーケンサーを用いて変異解析した。その結果、睡眠障害を持つ群のみならず、持たない ASD 群でも、多数の遺伝子変異を検出し、概日リズム関連遺伝子が ASD の病因・病態に関連していると考えられた。ASD の多様な病態を報告する。

略歴：

昭和 61 年 3 月 岐阜大学医学部卒業

平成 3 年 10 月 国立精神神経センター流動研究員

平成 4 年 4 月 自治医科大学附属病院病院助手 (小児科)

平成 8 年 4 月 自治医科大学講師 (小児科)

平成 9 年 11 月—平成 12 年 4 月

米国ベイラー医科大学 分子遺伝学教室リサーチフェロー

(テキサス州ヒューストン)

平成 16 年 8 月 自治医科大学准教授 (小児科)

平成 22 年 5 月 自治医科大学教授 (小児科学発達医学部門)

平成 25 年 12 月 自治医科大学小児科学主任教授

平成 26 年 4 月 自治医科大学とちぎ子ども医療センター センター長

# 子宮内電気穿孔法を用いた大脳発生機構の解明、および発達障害関連分子のシステマティックな解析

田畑秀典

(愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・神経制御学部)

大脳皮質発生過程においては、神経細胞の産生、移動、配置、軸索形成、樹状突起形成が厳密に制御されたプログラムによって進行し、さらに生後の発達段階ではシナプス形成や余分なシナプスの刈り込みが起きてくる。これらの過程のいずれかに乱れが生じると、知的障害や自閉性障害、さらには統合失調症が惹起されることが強く示唆されている。これらの精神疾患には多数の病因・病態分子が発見されてきており、その作用点を発生学的に辿ることで、精神疾患の全体像が解明され始めている。我々は子宮内で発生過程にあるマウス胎仔脳に極めて簡便に、しかも高効率に遺伝子導入することのできる子宮内電気穿孔法を開発した。この方法により導入した外来遺伝子の発現は生後数ヶ月を経ても持続しており、神経細胞の分化、成熟過程の全ての過程において、その表現型を観察することが可能である。我々は、この系を用いて発生・発達段階の各ステージにおける表現型解析を行うための検査バッテリーを構築し、自治医科大学小児科、名古屋大学精神科、名古屋市立大学小児科、第二青い鳥学園との共同研究として同時進行的に多くの発達障害関連遺伝子の機能解析を進めている。本演題ではこうした取り組みの例として、A2BP1をはじめとしたいくつかの遺伝子の解析結果を紹介する。また、導入に用いるベクター系の開発により可能となってきたグリア細胞の発生機構の解析も合わせて紹介する。

略歴：

- 平成4年3月 東京都立大学理学部 II 部生物学科卒業
- 平成9年3月 東京都立大学理学研究科博士課程修了、博士号（理学）取得
- 平成9年4月 理化学研究所奨励研究員
- 平成9年10月 理化学研究所基礎科学特別研究員
- 平成11年10月 東京慈恵会医科大学助手
- 平成14年4月 慶應義塾大学医学部助手
- 平成17年11月 慶應義塾大学医学部専任講師
- 平成24年8月 愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所室長

# 大脳皮質の発生メカニズムと高次脳機能障害

高橋孝雄

(慶應義塾大学医学部 小児科)

先天要因による高次脳機能障害は大脳の発生・発達障害に起因する疾患群と考えることができる。大脳の情報処理能力は、胎内での緻密な発生プログラムに基づいて周到に基盤整備され、生後の数年間で急速に育まれる。発生プログラムは、遺伝情報により規定されたシナリオに従って進行しつつ、遺伝要因や環境因子により直接的・間接的に影響を受けると想定されている。心の発達を含めた知能発達のメカニズム解明は21世紀の基礎・臨床医学にとって極めて重要なテーマと位置付けられている。

本講演では、胎内でおこる大脳皮質発生の概略、生後におこる大掛かりな大脳皮質の構造変化を、知能発達のメカニズムとその障害に関連させてご紹介する。神経幹細胞から幼若な神経細胞が産生される過程は、大脳皮質を構成する興奮性ニューロンと抑制性ニューロンおよびグリアについて、それぞれ数のバランスや分布パターンがおおかた決定される極めて重要なステップである。この時期の正常発生メカニズムについて、大脳皮質ニューロンの大半を占める投射ニューロンを中心に概説する。加えて、高次脳機能発達に不可欠な脳の可塑性について、生後起こるシナプス形成と剪定のメカニズムにも触れたい。また、大脳発生異常による高次脳機能障害の具体例とそのメカニズムについてもご紹介したい。

略歴：

昭和57年3月 慶應義塾大学医学部卒業

昭和63年9月 米国ハーバート大学、マサチューセッツ総合病院小児神経科

平成4年6月 ハーバート大学医学部、Instructor in Neurology

平成6年8月 慶應義塾大学助手(医学部小児科学)

平成14年4月 慶應義塾大学教授(医学部小児科学)

平成19年10月 慶應義塾大学病院副病院長

- memo -

## 事務局

〒480-0392

春日井市神屋町713-8

愛知県心身障害者コロニー

発達障害研究所（研究企画調整科）

TEL 0568-88-0811 (内3503)

FAX 0568-88-0829

<http://www.inst-hsc.jp>