

A 部門別研究

1. 所 長

研究の概況

細川 昌則

当研究室は、発達障害研究所の重点課題のひとつである自閉症に関わる研究に取り組んでいる。自閉症は、知的障害の有無や言語発達の状態などによって、その症状はさまざまであり、ひとつの連続した障害、いわゆる「自閉症スペクトラム」という概念で捉えられている。自閉症スペクトラムに属する障害児・者は人口の0.1%以上にのぼるとされ、精神保健福祉行政において、自閉症、広汎性発達障害等の病態の解明、診断・医療等の研究・開発の推進が重要であるとしている。自閉症の発症メカニズムはほとんど明らかではないが、遺伝的要因が強く関与しており、しかも、多種多様な病因遺伝子が関わる複雑な疾患である。

平成20年度は、前年度に引き続き自閉症に関する2つの研究を進めた。これまでに、コロニー中央病院の協力を得て、100人を超える自閉症児・者のボランティア採血を行い、血液中の*CADPS2* mRNAの解析とアンケート調査を行うことができた。また、自閉症診断用プレパルスインヒビッション (PPI) 測定システムの開発に取り組んでおり、PPIの違いにもとづいた自閉症のクラスタリングの可能性を検討している。

自閉症関連遺伝子*CADPS2*エクソン3スキップ型の発現と行動との関連性について

濱武通子、稲熊 裕¹、吉村育子²、菱田 学²、石井 卓²、吉川 徹²、吉田 太²、小森 拓³、仙波禮治⁴、細川昌則

自閉症は多様な病因遺伝子が複雑に関わっていると考えられている。自閉症関連遺伝子*CADPS2*は脳由来神経栄養因子BDNFの分泌に関連していることが報告されている。本研究は、自閉症児・者血液中の*CADPS2* mRNAにエクソン3スキップ型の発現が高頻度に起こることに注目して、*CADPS2* mRNA異常を示す自閉症児・者に特徴的な臨床像を明らかにすることを目的としている。現在までに、約100人の自閉症児・者を対象に、*CADPS2* mRNAを調べる一方、行動様式の特徴についての詳細なアンケート調査を行い、また、理化学研究所の協力を得て、BDNFの血中濃度を測定した。血液中*CADPS2* mRNA異常と行動様式の結果とをあわせて、自閉症のクラスタリングを試みている。

¹神経制御学部、²中央病院、³こぼと学園、⁴コロニー総長

負荷の少ないプレパルスインヒビッション試験方法の開発

仙波禮治¹、伊東保志²、濱武通子、細川昌則

自閉症の一部では、音や痛みなどの感覚刺激に対して、過敏あるいは鈍感な反応を示す例が報告されている。音刺激によるプレパルスインヒビッション (PPI) は大きな音刺激に対する驚愕反応が直前の弱い音刺激 (プレパルス) によって減弱する生理反応である。注意欠陥多動性障害 (AD/HD) にPPIの異常が報告されているが、自閉症とPPIとの関係はまだ明らかにされていないので、その関連性に注目した。しかし、PPI測定方法は、精神的な負荷が大きく、自閉症児・者に適用することは困難と考えられた。そこで、被験者に負担が少ないPPI測定システムの開発に取り組んでいる。

本年度は、健常者を対象として開発中の本システムの有用性を検討した。

¹コロニー総長、²機能発達学部

研 究 業 績

著 書・総 説

細川昌則、千葉陽一：SAM マウス。「老化・老年病研究のための動物実験ガイドブック」日本基礎老化学会編 (アドスリー), pp 90-100, 2008.

Chiba Y, Shimada A, Kumagai N, Yoshikawa K, Ishii S, Furukawa A, Takei S, Sakura M, Kawamura N, Hosokawa M: The Senescence-accelerated Mouse (SAM): a higher oxidative stress and age-dependent degenerative diseases model. *Neurochem Res* 34: 679-687, 2009.

原 著 論 文

Saitoh Y¹, Matsui F, Chiba Y, Kawamura N, Keino H, Satoh M, Kumagai N, Ishii S, Yoshikawa K, Shimada A, Maeda N², Oohira A, Hosokawa M (¹Hyogo College Med, ²Tokyo Metropolitan Inst Neurosci): Reduced expression of MAb6B4 epitopes on chondroitin sulfate proteoglycan aggrecan in perineuronal nets from cerebral cortices of SAMP10 mice: A model for age-dependent neurodegeneration. *J Neurosci Res* 86: 1316-1323, 2008.

Satoh M, Shimada A, Kawamura N, Chiba Y, Yoshikawa

K, Ishii S, Furukawa A, Kumagai N, Hosokawa M : Neuronal toxicity of expanded polyglutamine depends on intracellular distribution in addition to the expression level. *Neuropathology* 28 : 485-496, 2008.

Katoh-Semba R, Tsuzuki M, Miyazaki N, Matsuda M, Nakagawa C, Ichisaka S¹, Sudo K, Kitajima S, Hamatake M, Hata Y¹, Nagata K (1Tottori Univ) : A phase advance of the light-dark cycle stimulates production of BDNF, but not of other neurotrophins, in the adult rat cerebral cortex: association with the activation of CREB. *J Neurochem* 106 : 2131-2142, 2008.

慶野裕美, 川喜田健司¹, 田谷 充², 田谷与一³, 細川昌則, 舟橋 厚, 長谷川桜子, 竹澤大史, 慶野宏臣⁴ (1明治国際医療大, 2グリーンポート小松, 3いしかわ障害者乗馬を推進する会, 4障害者乗馬レモンクラブ) : 高齢者における乗馬活動の効果—高齢者, 健常児・者および障害児・者の乗馬活動中の表情変化を比較して—. *Hippophile* 34 : 14-20, 2008.

石井さなえ, 千葉陽一, 梅垣宏行¹, 井口昭久¹, 河村則子, 吉川圭介, 古川絢子, 武井史郎, 細川昌則, 島田厚良 (1名古屋大) : 加齢性神経変性に対するミクログリアの機能解明にむけて. *基礎老化研究* 32 : 21-24, 2008.

その他の印刷物

稲熊 裕, 吉村育子¹, 菱田 学¹, 石井 卓¹, 吉川 徹¹, 吉田 太¹, 小森 拓², 武井史郎, 細川昌則, 濱武通子, 仙波禮治³, 古市貞一⁴ (1中央病院, 2こばと学園, 3コロニー総長, 4理化学研究所) : *CADPS2* 遺伝子のスプライシング異常と自閉症との関連について. 平成 20 年度愛知県心身障害者コロニープロジェクト研究報告書, pp 4-6, 2009.

竹澤大史, 鈴木麻秩子^{1,2}, 山本桂子^{1,2}, 笠原伸洋², 小松則登², 森祐美子², 吉村育子², 菱田 学², 吉川徹³, 長谷川桜子, 慶野裕美, 舟橋 厚, 細川昌則 (1療育支援課, 2中央病院, 3名古屋大) : 広汎性発達障害児の養育者に対するサイコエデュケーションプログラムの開発. 平成 20 年度愛知県心身障害者コロニープロジェクト研究報告書, pp 19-22, 2009.

学会発表

Hosokawa M: SAM strain of mice; as a bioresource for aging research. The Japan-Korea Joint Seminar (AACL2008) (Nagasaki) 2008.9.6.

Kumagai N¹, Chiba Y, Hosono M², Fujii M², Shimada A, Nishimura Y¹, Otsuki T¹, Hosokawa M (1川崎医大,

2新潟大) : Involvement of pro-inflammatory cytokines in an age-associated neurodegeneration model, the SAMP 10 mouse. The Japan-Korea Joint Seminar (AACL2008) (Nagasaki) 2008.9.5.

Hasegawa S, Miura K¹, Komori T², Takezawa T, Keino H, Funahashi A, Hosokawa M (1豊田市こども発達センター, 2こばと学園) : The needs regarding daytime activities of people with PMID in the community. IAS SID World Congress, (Cape Town) 2008. 8. 28.

稲熊 裕, 熊谷俊幸¹, 鈴木基正¹, 濱武通子 (1中央病院) : Marinesco-Sjögren 症候群原因遺伝子 SIL1 の新規変異と機能解析. 日本分子生物学会年会・日本生化学会大会合同大会 (神戸) 2008.12.9.

鈴木基正¹, 丸山幸一¹, 安藤はるひ¹, 水野誠司¹, 熊谷俊幸², 濱武通子, 稲熊 裕, 柿澤裕子³, 糸見和也³ (1中央病院, 2こばと学園, 3あいち小児保健医療総合センター) : Marinesco-Sjögren 症候群を疑った 8 症例の遺伝子解析. 日本小児神経学会東海地方会 (名古屋) 2009.1.24.

講演など

細川昌則 : 実験用マウスで老化が分かる? 京都産業大学 バイオフォーラム 2008 (京都) 2008.7.30.

その他の研究活動

地域活動

細川昌則 : 「環境調和型—持続可能社会の構築に向けた連携実施協定」協議会委員 (愛知県) 2008.4.1. ~ 2009.3.31.

細川昌則 : 「地域における科学技術の発展等に向けた包括連携協定」推進協議会委員 (愛知県) 2008.4.1. ~ 2009.3.31.

細川昌則 : あいちシルバーカレッジ講師 (愛知県社会福祉協議会) 2008.4.1. ~ 2009.3.31.

教育活動

細川昌則 : 先天異常の病理総論 (愛北看護専門学校) 2009.2.5. ~ 2009.2.18.