

東京医科歯科大学難治疾患研究所・国立環境研究所共催シンポジウム

発達障害研究の最前線

The research frontier of neurodevelopmental disorders

主催／東京医科歯科大学 難治疾患研究所・(独)国立環境研究所



Symposium
2013

平成25年11月27日(水)

13:00～17:20(12:30開場)

東京医科歯科大学M&Dタワー2階 鈴木章夫記念講堂
(東京都文京区湯島1-5-45)

シンポジウムのねらい

近年、コミュニケーションや認知に障害をきたす発達障害を持つ小児の割合が増加しており、大きな社会問題になっています。発達障害の原因として、遺伝的要因や環境要因など様々な可能性が考えられていますが、近年の発症率増加の理由は未だ明らかではありません。

東京医科歯科大学 難治疾患研究所と国立環境研究所 環境健康研究センターでは、それぞれ生物学的手法を用いて、遺伝的影響と環境的影響が発達障害発症を導くメカニズムの解明に取り組んでいますが、発症の予防や治療にさらに一步でも近づくためには、臨床研究^(注1)、疫学研究^(注2)、基礎研究^(注3)など様々な研究アプローチとの更なる連携が不可欠だと考えています。

このシンポジウムでは、大学や研究機関において異なったアプローチで発達障害を研究している5名の研究者が各自の最先端の研究成果をわかりやすく解説します。シンポジウムを通じて、今後研究者がどのような連携体制をとっていくことが発達障害克服への近道なのか探っていきたいと思っています。また、この分野に関心を持つ多くの市民・学生の皆様にご参加いただき、このような研究の取り組みに関して知識を深めていただければ幸いです。

注1) 病気にかかった方にご協力いただき、発症機序の解明・検査法や治療法の開発を行う研究アプローチ

注2) 集団を対象として病気の頻度や分布を調査し、病気の要因を明らかにする研究アプローチ

注3) 病気を再現したモデル動物を用いて、病気の発症機序・新規治療法の開発などを目指す研究アプローチ



シンポジウムオーガナイザー
東京医科歯科大学 難治疾患研究所
北嶋 繁孝
田中 光一

(独) 国立環境研究所 環境健康研究センター
新田 裕史
前川 文彦



13:00～
13:10

開会の挨拶

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 所長

北嶋 繁孝

13:10～
13:15

本シンポジウムの目的

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授

田中 光一

13:15～
14:00

自閉症スペクトラム障害の脳画像解析から治療開発へ

東京大学医学部附属病院 精神神経科 准教授

山末 英典04

14:00～
14:45

発達を支える子どものリハビリテーション**— エコチル調査に期待すること**

独立行政法人国立成育医療センター リハビリテーション科医長／
発達評価センター長

橋本 圭司05

14:45～
15:30

モデルを用いた発達障害研究**— 脳プロにおける発達障害研究**

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授

田中 光一06

15:30～
15:40

休憩

15:40～
16:25

自閉症と統合失調症における比較遺伝子解析**：レアバリアントに着目して**

名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野 准教授

アレクシッチ ブランコ07

16:25～
17:10

東北メディカル・メガバンクにおける発達障害研究

東北大大学災害科学国際研究所 災害公衆衛生学分野 教授

栗山 進一08

17:10～
17:20

閉会の挨拶

独立行政法人国立環境研究所 環境健康研究センター センター長

新田 裕史

自閉症スペクトラム障害の脳画像解析から治療開発へ

東京大学医学部附属病院 精神神経科 准教授
山末 英典

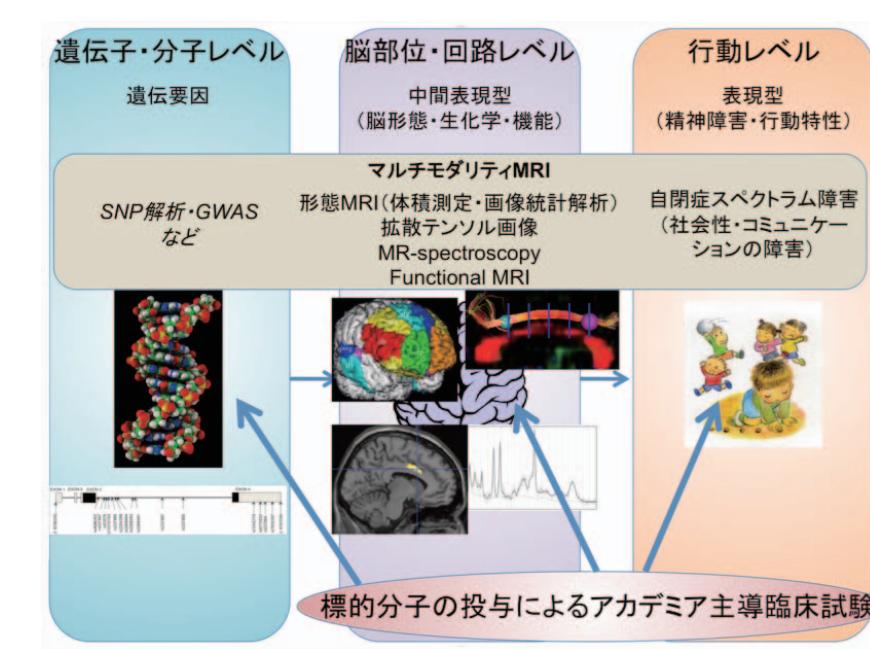


自閉症スペクトラム障害(Autism spectrum disorder: ASD)の中核症状である社会性やコミュニケーションの障害は、全世界で100人に1人を超える頻度で認められますが、有効な治療法は確立されていません。そのため、3歳以前に出現して一生懸命この障害のために、例えば米国では毎年年間1260億ドルの負担が生じていると試算されています。

本講演では、脳機能・形態・生化学的所見を捉えるマルチモダリティMRI解析を用いて、行動レベルの表現型として社会性やコミュニケーションの障害を定量評価し、その表現型と関連する脳部位・回路レベルの中間表現型を同定してきた研究について紹介します。そして、こうした社会性やコミュニケーションの障害と関連する中間表現型と、感受性候補遺伝子等の遺伝子・分子レベルの要因との関係についての研究も紹介します。さらに、同定した標的分子を治療薬候補物質として、その分子の中間表現型や表現型を効果判定指標に用いて、候補物質を投与した際の治療効果を検証したアカデミア主導臨床試験(下図)の成果についても紹介して、今後の治療開発の展開についてお話ししたいと思います。

講演者の略歴

1998年 横浜市立大学医学部卒業
2006年 東京大学大学院医学系研究科卒業
1998年 東京都立松沢病院および都立梅が丘病院・府中病院にて臨床研修
2000年 東大病院精神神経科に勤務し、2009年から同准教授



発達を支える子どものリハビリテーション — エコチル調査に期待すること

※1(P9参照)

独立行政法人国立成育医療センター リハビリテーション科医長／発達評価センター長
橋本 圭司



Doman-Delacatoは、人間の新生児から幼児期における脳の機能発達段階を動物の進化と比較してこれを図のようにまとめた。一般に中脳以下の運動は自動運動automatismで、大脳皮質のそれは随意運動voluntary movementである。自動運動は身体の位置が空間において変化した時に自然とその姿勢をとることから、別に姿勢反射postural reflexともいう。

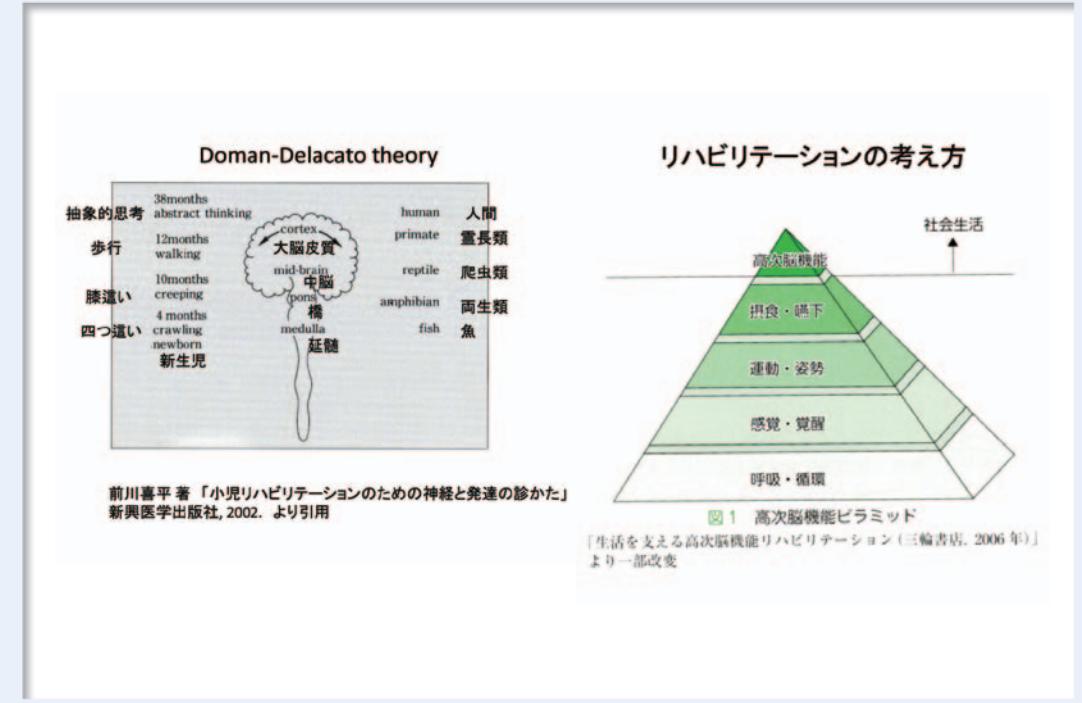
新生児は主に延髄橋の一部の機能により生活するが、その反射は魚のそれに近い。成長とともに運動機能は橋より中脳の機能、さらに大脳皮質の機能により営まれるようになる。

国立成育医療研究センターでは、発達に関するリスクを抱えた小児を継続的に診療していることが多く、発達のフォローや様々な障害に対するリハビリテーションの必要性は年々高まっている。そして小児の発達の問題は、運動機能、高次精神機能、言語・構音機能、摂食嚥下機能、視覚・聴覚機能、関節可動域など多岐にわたる。

本講演では、子どもの発達を支えるリハビリテーションの考え方を紹介し、2011年からスタートしている「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」において期待される成果について考えてみたい。

講演者の略歴

1998年 東京慈恵会医科大学卒業
2007年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 神經外傷心理研究部門 客員准教授
2008年 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座 講師
2009年 国立成育医療センター リハビリテーション科医長
2011年 国立成育医療研究センター 発達評価センター長



モデルを用いた発達障害研究 — 脳プロにおける発達障害研究

※2(P9参照)

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子神経科学分野 教授
田中 光一



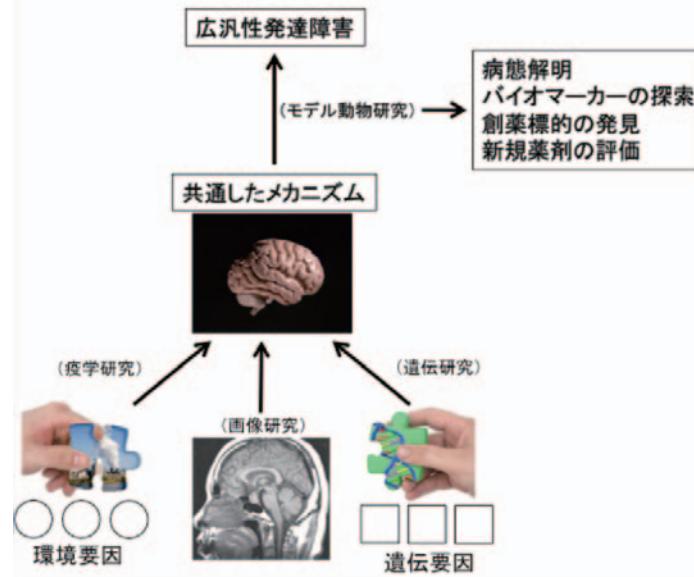
広汎性発達障害は、多因子・複合遺伝子疾患である。しかし、多様な因子が、共通の症状をもたらすということは、そこに共通した異常が存在することを示している。従って、ある単一の要因から、広汎性発達障害の発症過程の全体をとらえることができれば、疾患に横たわる共通したメカニズムの解明にたどりつく可能性がある。その意味で、疫学研究および遺伝子研究を端緒とする動物モデルを用いた研究は、広汎性発達障害の病態解明に多大な貢献が期待できる。

本講演では、広汎性発達障害のゲノム異常あるいは環境要因を再現したモデル動物の例を挙げ、モデル動物を用いた研究が、どのように広汎性発達障害の克服に貢献しているかを説明したいと思います。また、広汎性発達障害の克服のためには、モデル動物研究・臨床研究の連携がいかに重要かを説明したいと思います。

講演者の略歴

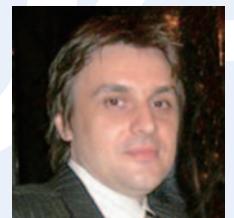
1990年 新潟大学大学院医学研究科博士課程修了 医学博士
1990年 理化学研究所 基礎科学特別研究員
1993年 国立精神神経センター神経研究所 室長
1998年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授 現在に至る

臨床研究と基礎研究(モデル動物研究)の連携



自閉症と統合失調症における比較遺伝子解析 :レアバリアントに着目して

名古屋大学大学院医学系研究科 精神医学分野 G30特任准教授
アレクシッチ ブランコ



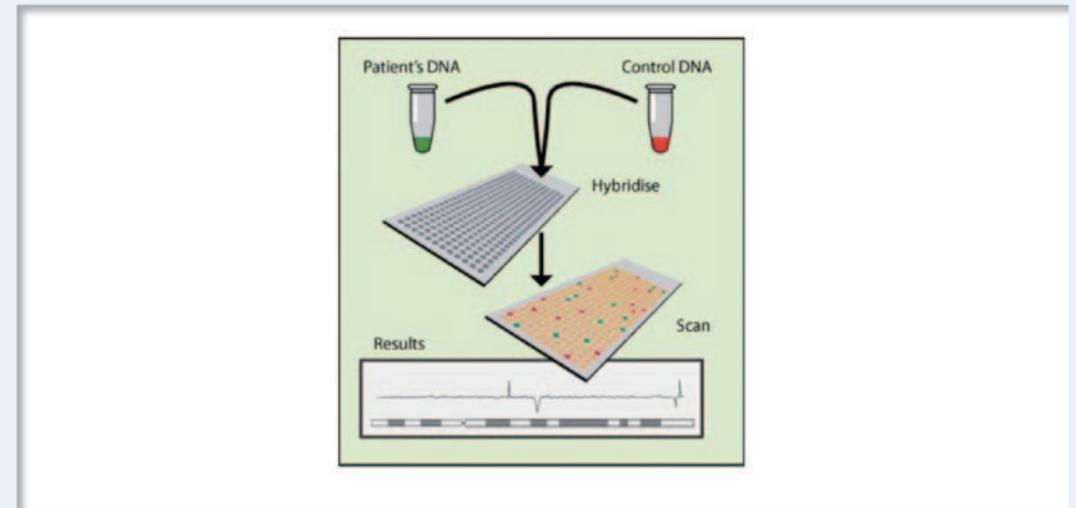
遺伝的要因は自閉症スペクトラム障害(ASD)や統合失調症の病因として大きな要素を占め、遺伝率の推定値は少なくとも80%に上るという有力な根拠がある。近年では、特にゲノムワイド関連解析(GWASs)によりASDや統合失調症におけるリスク因子およびその遺伝的重複に関して、新たな分子遺伝学的発見がなされている。以前、我々は、アフィメトリックス社5.0アレイを用いて低分解能ゲノムコピー数変異(CNV)解析を行い、日本人集団で統合失調症感受性を増幅すると想定されるCNVを同定したが、現在の研究はこれを発展させたものである。

現在行われている解析ではCNVの検出にあたり、720k probes、4,000 bps高分解能の比較ゲノムハイブリダイゼーションアレイ(aCGH)を用いている。今年度末には少なくとも、統合失調症の患者1000人、自閉症ASD 500人、対照群1000人に対するCNVの分類を完了する予定である。加えて、精神的疾患に強く関与すると想定されるCNVが検出された患者には全ゲノム次世代シーケンシングを行っている。また、我々は、既知の統合失調症に強い効果を持つとされるCNV以外にも、発達障害を持つ患者の10%以上から配列変異を攪乱させる、数百の小～中型の新型エクソンを同定している。それらの多くは機能的関連性のあるタンパク質ドメイン中にあり、疾患遺伝子産物の生理的作用に影響する可能性がある。

以上の研究成果から、統合失調症とASDの病因に関連する可能性のある染色体異常の数値は、前世代のCNVタイピング技術では検出閾値外であることが明らかになった。今後も更なる研究が必要であり、またその研究は現行の解析システムに制約されるべきではない。この研究は、現行の診断カテゴリーを超えて遺伝子と遺伝的リスク因子と病態の関係を明らかにするものである。

講演者の略歴

2002年 セルビア共和国ベオグラード大学医学部卒業(2003年 医師免許取得)
2003年 セルビア共和国ベオグラードInstitute of Mental Health勤務
2005年 文部科学省奨学生(2006年 名古屋大学大学院医学系研究科大学院研究生修了)
2007年 藤田保健衛生大学 大学院医学研究科 研究員
2009年 名古屋大学大学院医学系研究科博士課程健康社会医学専攻修了
2009年 名古屋大学大学院医学系研究科 GCOE 特任助教
2012年 名古屋大学大学院医学系研究科 G30 特任准教授



東北メディカル・メガバンクにおける 発達障害研究

東北大学 災害科学国際研究所 災害公衆衛生学分野 教授
栗山 進一



東北メディカル・メガバンク事業では、今日宮城にお住まいの皆さんの健康を守ると同時に、未来の住民(子、孫)に新しい医療を提供し、現在の問題点を解消するとともに、東北の地から日本の未来の医療を切り開く最先端拠点を形成して、東北の復興に貢献したいと考えています。

この目的のため三世代コホート、地域住民コホートを確立し、バイオバンクを形成しようとしています。三世代コホートは妊婦・生まれる子・父親・祖父母を対象とし、7万人以上のリクルートを予定しています。同コホートは遺伝要因と環境要因との関連性に家系情報を加えて評価するものです。本講演では、三世代コホートにおける広汎性発達障害の病態解明戦略、特にTDT法やPDT法などのゲノム疫学的手法の活用方法についてお話ししたいと思います。

講演者の略歴

1993年 大阪市立大学医学部医学科卒業
2003年 東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野助手
2010年 東北大学大学院医学系研究科分子疫学分野教授
2012年 東北大学災害科学国際研究所災害公衆衛生学分野教授 現在に至る



用語解説

lecture 02

※1 エコチル調査とは?

環境省が平成23年より開始した日本に在住する10万組の子どもとそのご両親に参加いただく大規模疫学調査「子どもの健康と環境に関する全国調査」(エコチル調査)のことです。この調査では赤ちゃんがお母さんのお腹にいる時から13歳になるまで定期的に健康状態を確認し、環境要因が子どもたちの成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにします。特に、「胎児期から小児期にかけての化学物質曝露をはじめとする環境因子が、妊娠・生殖、先天奇形、精神神経発達、免疫・アレルギー、代謝・内分泌系等に影響を与えていたのではないか」という中心仮説を解明するために、化学物質の曝露等の環境影響以外にも、遺伝要因、社会要因、生活習慣要因など、さまざまな要因について幅広く調べていきます。国立環境研究所がコアセンターとして実施機関となり、国立成育医療研究センターがメディカルサポートセンターとして医学的支援を行いつつ、全国15地域のユニットセンターと協力して調査を行っています。

URL: <http://www.env.go.jp/chemi/ceh/>

lecture 03

※2 脳プロトとは?

文部科学省が平成20年度より開始した「脳科学研究戦略推進プログラム」のことです。社会に貢献する脳科学の実現を目指して、特に重要な課題について、国が大学や研究機関に委託し研究を行っています。その中で、本シンポジウムの講演者の山末英典は課題D「社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発研究開発拠点整備事業」を、田中光一は課題E「心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子研究開発拠点事業」を、アレクシッヂ・ブランコは課題F「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究開発拠点事業」を分担し、発達障害の病態解明・バイオマーカーおよび新規治療法の開発を行っています。

URL: <http://brainprogram.mext.go.jp/outline/>

lecture 05

※3 東北メディカル・メガバンクとは?

東北メディカル・メガバンク機構は、未来型医療を築いて震災復興に取り組むことを目的に平成24年に設置されました。機構は、東日本大震災の被災地の地域医療再建と健康支援に取り組みながら、医療情報とゲノム情報を複合させたバイオバンクを構築します。そして、構築するバイオバンクの情報とその解析結果に基づく新しい医療の創出を目指します。

URL: <http://www.megabank.tohoku.ac.jp/index.php>