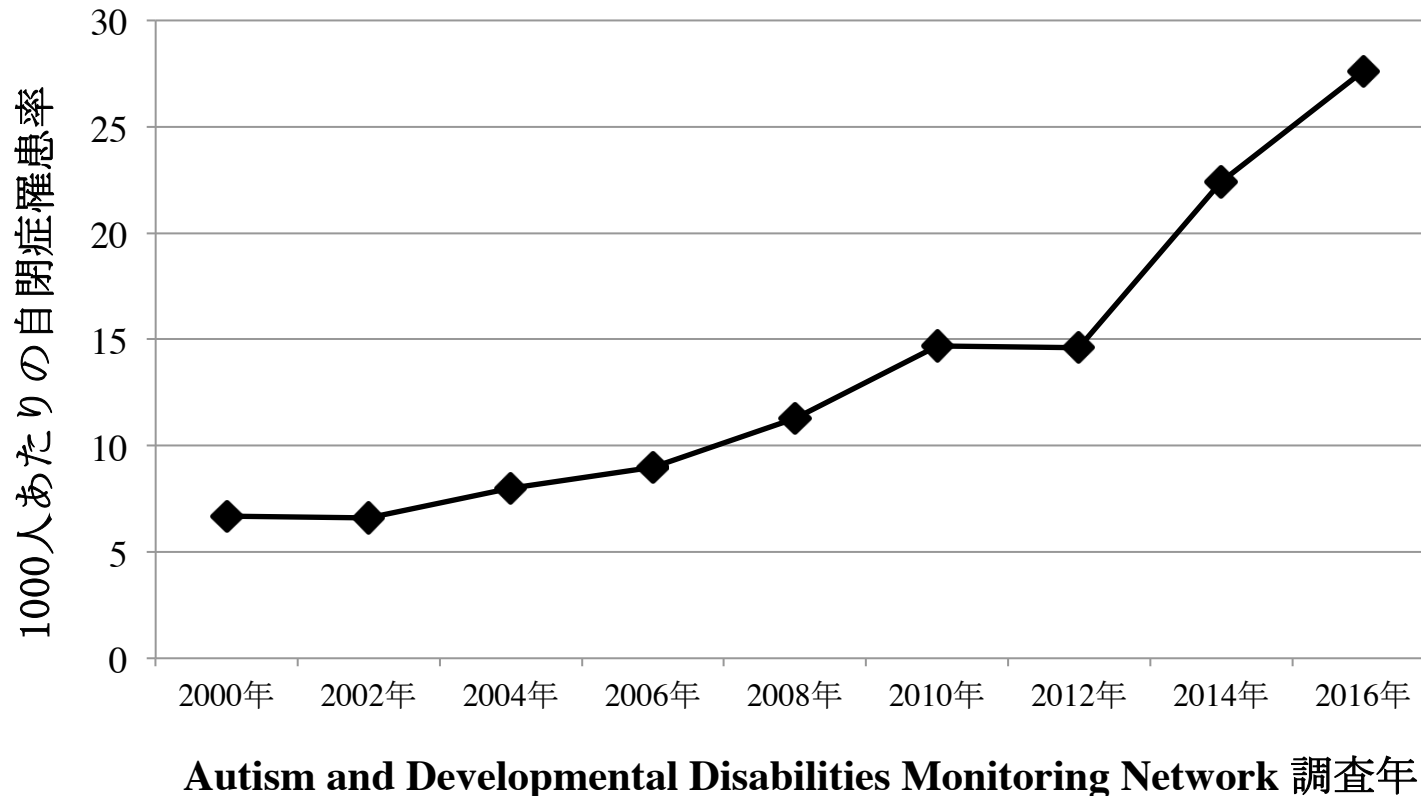


注意欠如・多動性障害（ADHD）合併 自閉症の新しい発症メカニズムの解明

和歌山県立医科大学・医学部
解剖学第2講座
森川吉博

自閉症（自閉症スペクトラム障害）とは

頻度の高い精神疾患（発達障害）の一つで、罹患率は年々増加しており、最近の報告では全人口の約2%（50人に1人）が発症すると言われている。



自閉症の主症状

① 社会的コミュニケーションの障害

(他の子供と遊ばない、視線をあわせるのが苦手、言葉の発達の遅れ、その場の空気が読めないなど)

②-1 繰り返し行動

(おもちゃを一行に並べたり、物を叩いたりする行動を繰り返すなど)

②-2 こだわりの強さ

(毎日決まった行動をし、予定外の行動がとれない、興味のあるものに執着するなど)

②-3 感覚過敏や感覚鈍麻

(小さな物音が大きく聞こえる[聴覚過敏]など)

乳幼児期（3歳以前）に発症する。

自閉症の治療

① **療育**（専門家による各患者の症状にあわせた
トレーニング・教育支援）

***療育の理念 (SPELL)** (英国自閉症協会より)

- **Structure (構造化)**: 自閉症の人たちに周囲の環境の意味をわかりやすく整理し伝える。時間や空間、意図の視覚化をする。
- **Positive (肯定)**: 子供を肯定しほめる（自己肯定感を高める）。
- **Empathy (共感)**: 自閉症の特性を深く理解し、共感する。
- **Low arousal (低刺激)**: おだやかな刺激や環境にする（過激な刺激や興奮を避ける）。
- **Links (連携)**: 地域と連携し協力する。

② 原因や病態が不明であり、**根本的な薬物療法はまだ開発されていない。**

自閉症の合併症状（合併精神疾患）

- 自閉症患者の約70%が合併精神疾患をもつ

- 合併症状

注意欠如・多動性障害（ADHD）

不安神経症

知的障害

うつ病

睡眠障害

てんかん

注意欠如・多動性障害（ADHD）

- ・発達障害の1つで、乳幼児期から児童期（7歳以前）に発症。
- ・罹患率は高く、4～17歳の約11%がADHD。

・主症状

① 不注意

（落とし物や忘れ物が多い、長時間集中できないなど）

②-1 多動性

（教室で着席を守れない、黙っていられないなど）

②-2 衝動性

（列に並んでいる時に順番を守れない、怒ると乱暴になって手をだすなど）

注意欠如・多動性障害（ADHD）の治療

① 療育

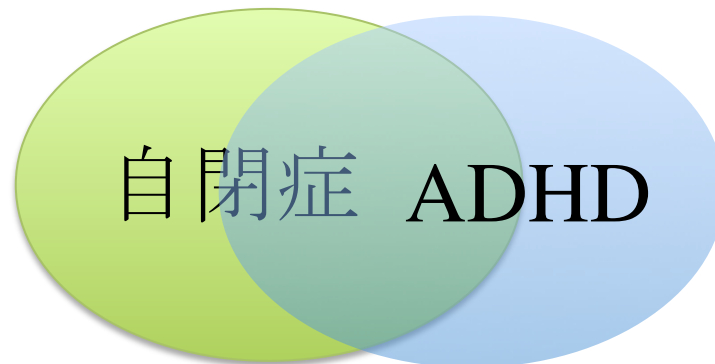
- ・ **環境調整**：教育現場や家庭の環境を整える（集中が困難な子のまわりには刺激となる物をおかないなど）
- ・ **社会生活技能訓練**（ソーシャルスキルトレーニング）：絵カードや遊びを用いたロールプレイを通して、対人関係をよくするための訓練。
- ・ **ペアレントトレーニング**：患者の保護者のための子供の育て方のトレーニング

② 薬物療法：不注意、多動性／衝動性を改善

- ・ 中枢刺激薬（メチルフェニデート）
- ・ ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（アトモキセチン）

自閉症とADHDの合併

- 自閉症患者の41~78%がADHDを合併。
- 合併すると**自閉症の症状**（**社会性の障害、日常生活機能低下**）がより**重篤**になり、**治療**（療育）も**困難**となる。
- **ADHD単独**の**薬物療法**に比べて、**治療が困難**（効果が低い、副作用による中止が多い）。



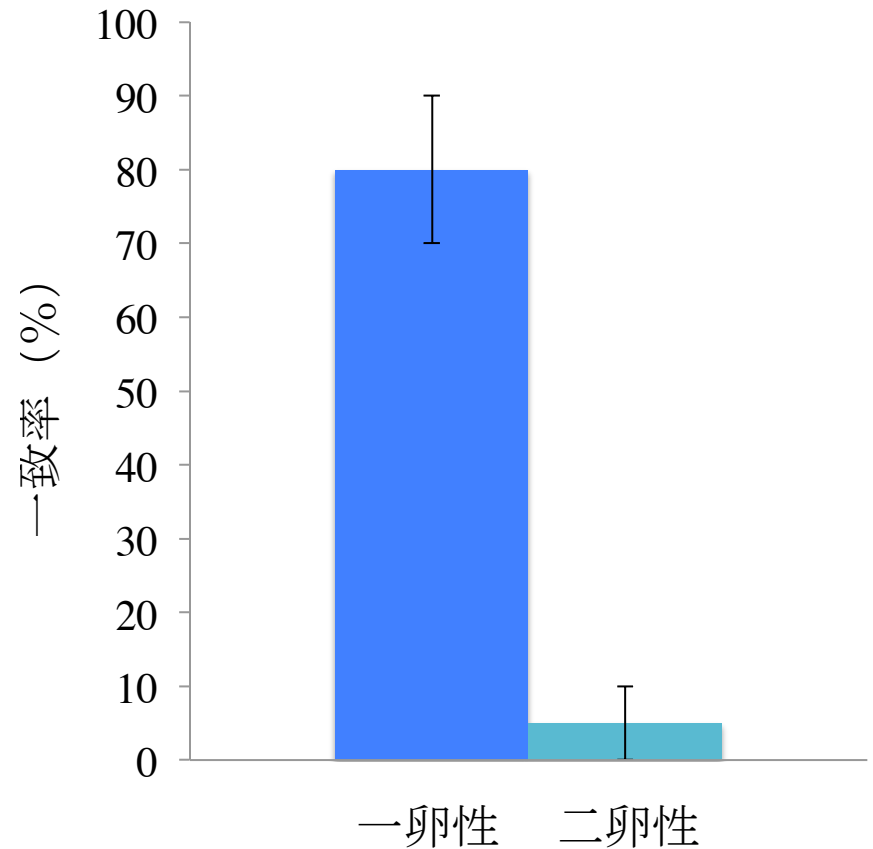
自閉症の原因-遺伝的要因が関与

双生児研究から

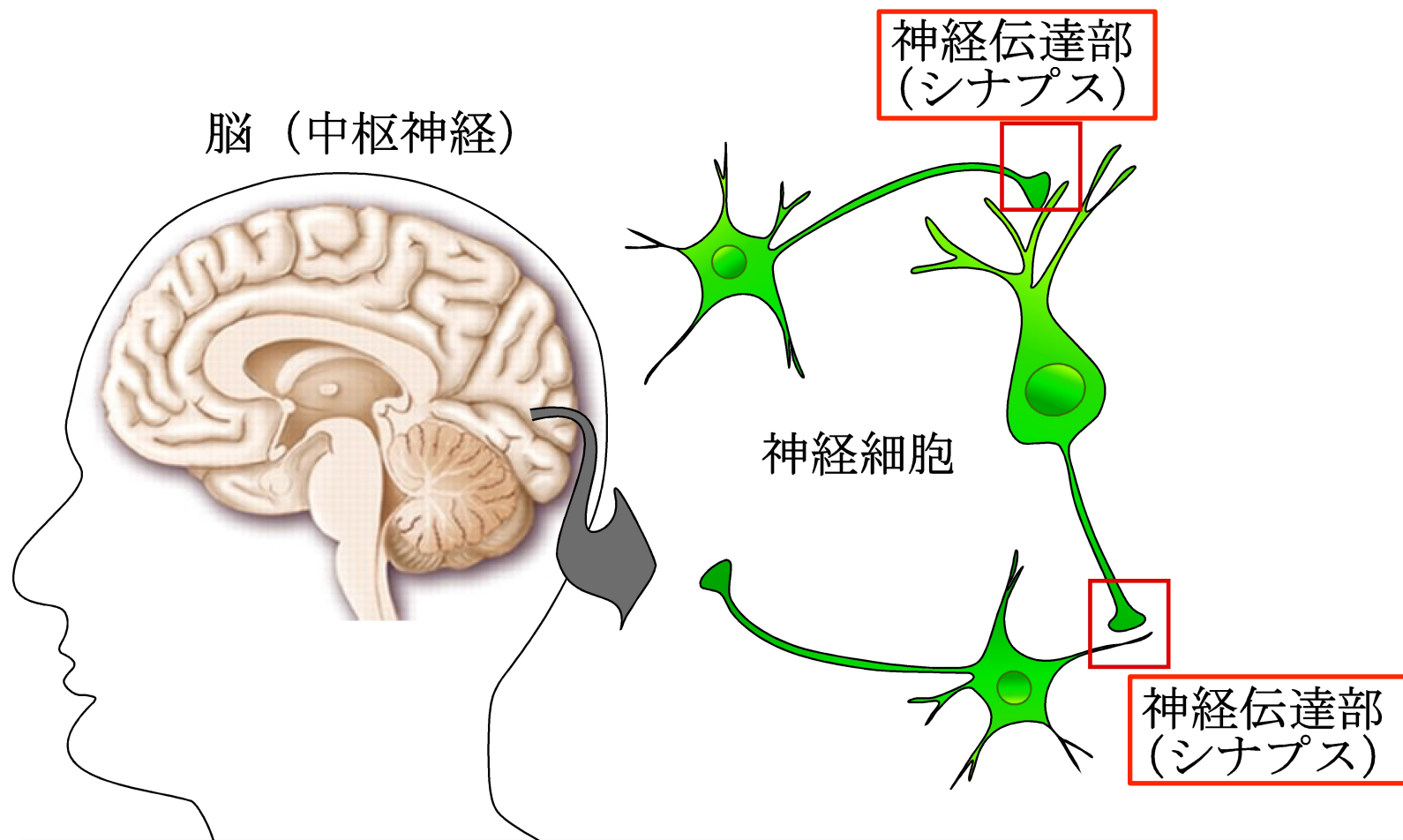
一人が自閉症の場合に、もう一人も自閉症である割合
(一致率) は、

一卵性双生児で70-90%

二卵性双生児で0-10%

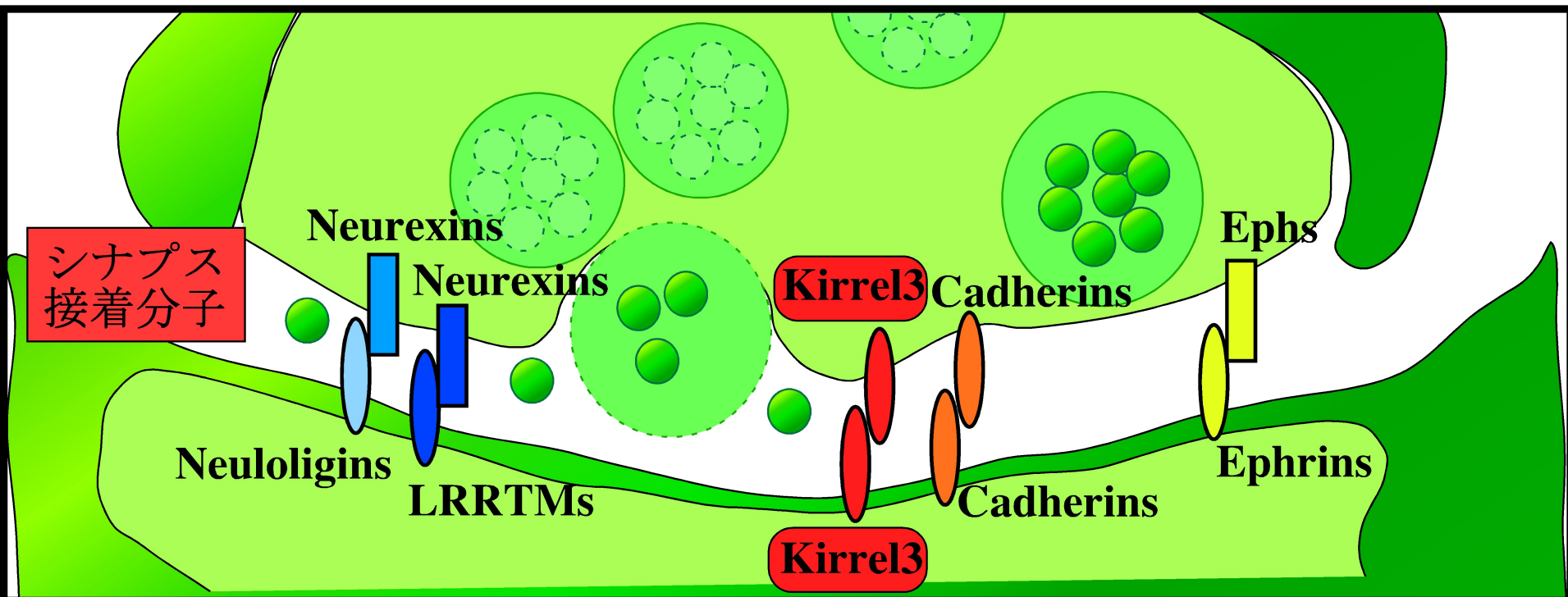
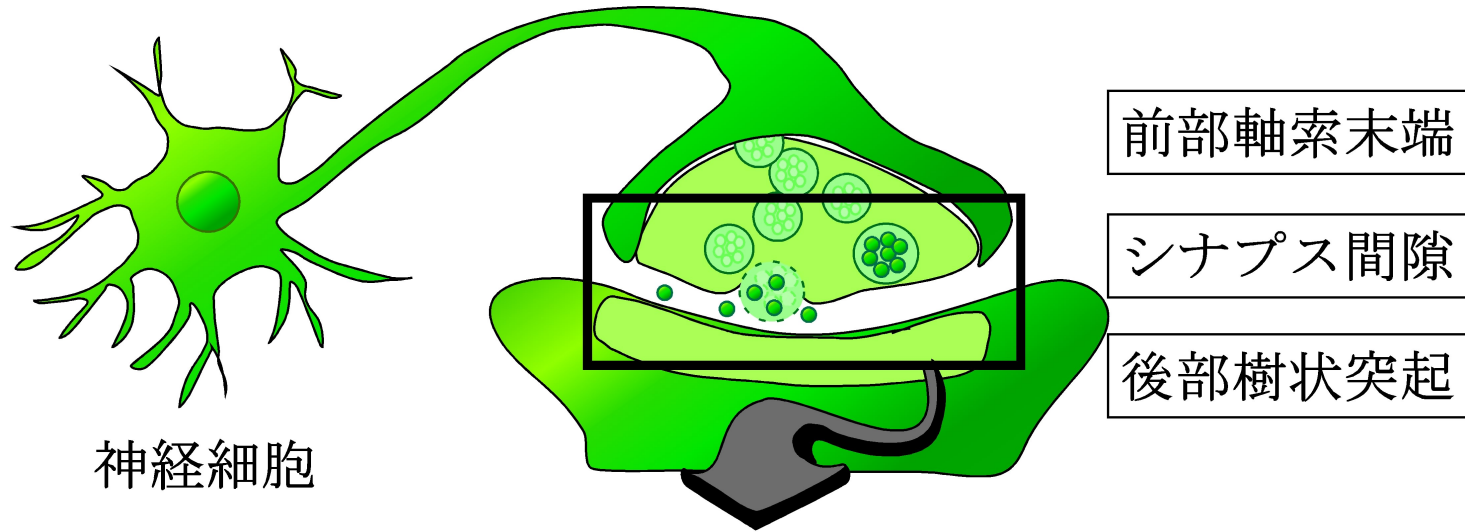


自閉症の原因-脳の神経細胞間の 情報伝達（シナプス伝達）異常



自閉症患者では、脳の神経細胞同士の情報伝達の場所である
シナプスに関連する遺伝子の異常が多く同定されている。

自閉症の原因-シナプス関連遺伝子異常



自閉症患者におけるKirrel3遺伝子異常

①一卵性双生児自閉症患者とその親の全遺伝子解析



Kirrel3遺伝子に異常（突然変異）部位

(Michaelson et al., Cell 151: 1431, 2012)

②染色体異常をもつ自閉症患者の遺伝子解析



Kirrel3遺伝子の異常によるKirrel3 蛋白発現量の低下

(Talkowski et al., Cell 149: 525, 2012)

Kirrel3は自閉症リスク遺伝子

ヒト疾患のモデルマウス

- ・ 表面的妥当性 (**Face validity**) : ヒトの疾患の症状と類似する
- ・ 構成概念妥当性 (**Construct validity**) : 遺伝子変異や解剖学的異常などヒトの疾患をひき起こす病態と同じ
- ・ 予測妥当性 (**Predictive validity**) : 治療に対する反応性が類似している

自閉症モデルマウス

自閉症スペクトラム障害



主症状

- ・コミュニケーションの障害
- ・社会的な障害
- ・反復行動／常同行動
- ・感覚過敏／感覚鈍麻

合併症状（合併精神疾患）

- ・注意欠如・多動性障害(ADHD)
- ・不安神経症
- ・知的障害

自閉症モデルマウス



行動異常

- ・音声コミュニケーションの障害
- ・社会性行動の障害
- ・反復行動／常同行動
- ・感覚過敏／感覚鈍麻

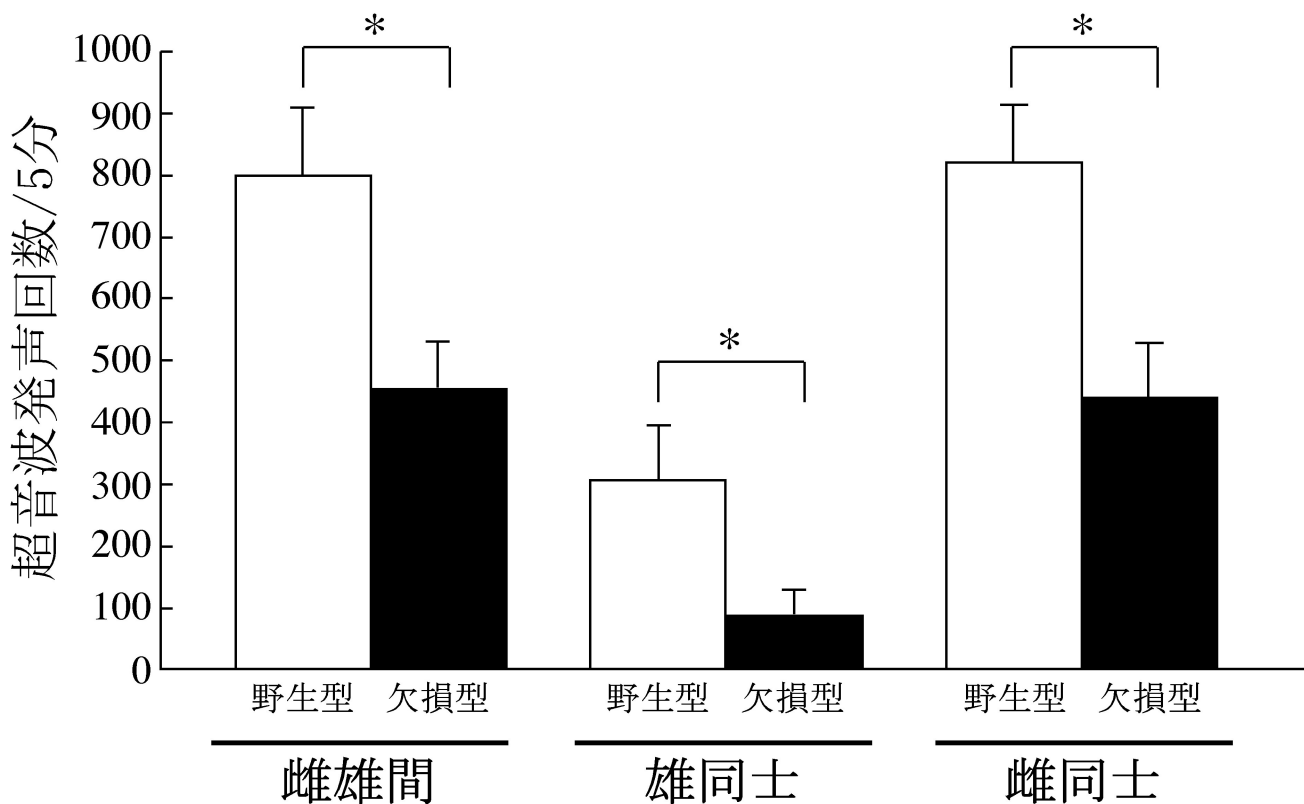
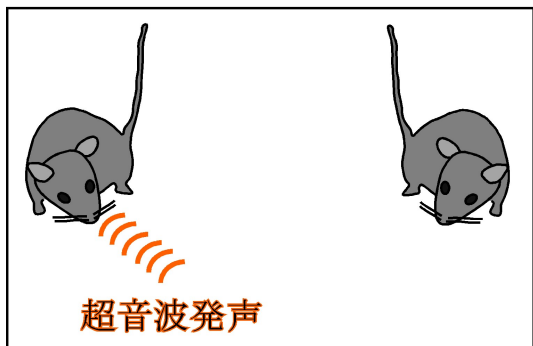
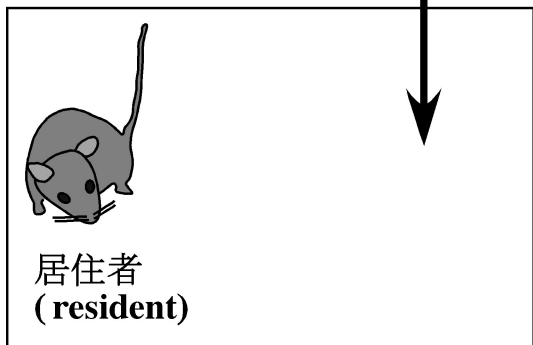
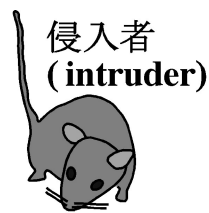
行動異常

- ・多動
- ・不安傾向
- ・学習・記憶障害

自閉症モデルマウスを用いた治療薬の開発

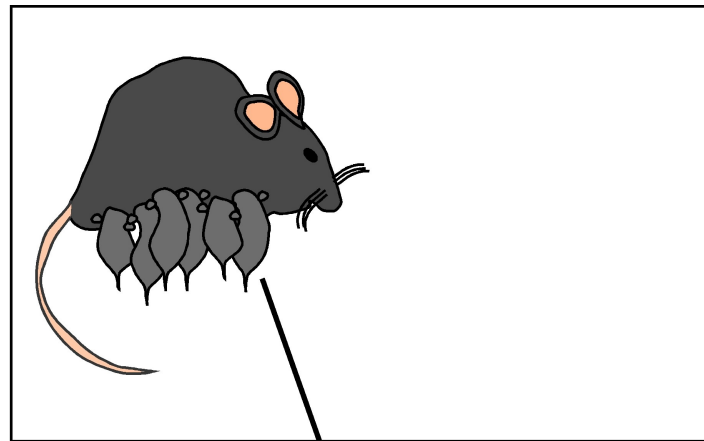
薬剤	遺伝子欠損 モデルマウス	モデルマウスでの治療効果	臨床試験 (フェーズ)
グルタミン酸レセプター (mGluR5)調節薬 (CDPPB)	<i>Shank2</i>	社会性行動の改善	
mTOR阻害薬 (ラパマイシン)	<i>Tsc1</i> <i>Pten</i>	社会性行動の改善 社会性行動の改善	1-3
グルタミン酸レセプター (NMDAR)調節薬 (D-サイクロセリン)	<i>Shank2</i>	社会性行動の改善	3
非定型抗精神病薬 (リスペリドン)	<i>Cntnap2</i>	反復行動の減少 多動の減少	2-4
オキシトシン	<i>Oxytocin</i>	社会性行動の改善	2, 3

成獣間での音声コミュニケーション

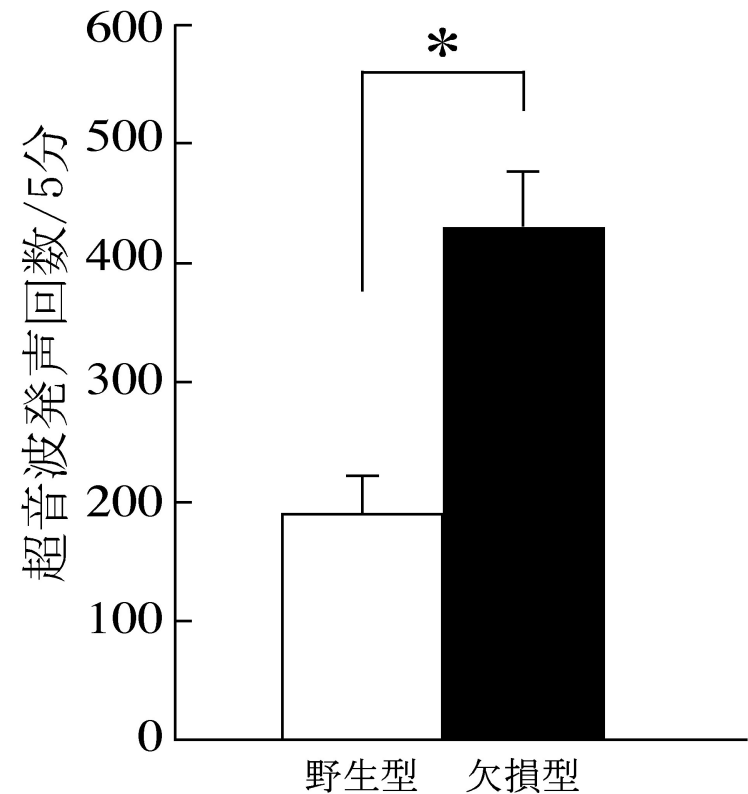
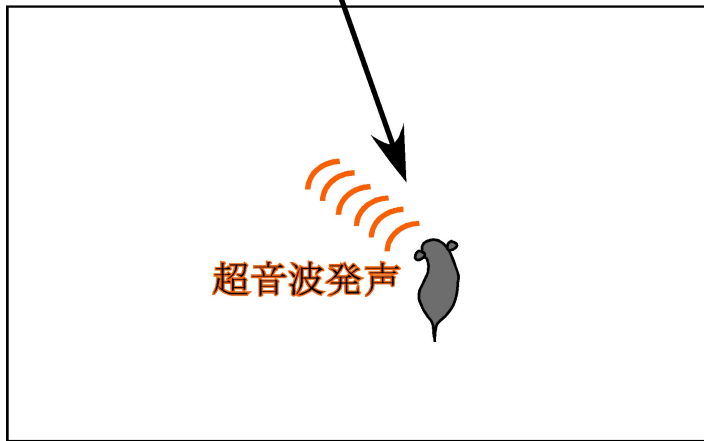


Kirrel3 遺伝子欠損マウスで超音波発声回数が減少
(成獣間の音声コミュニケーションの障害)

母仔間での音声コミュニケーション

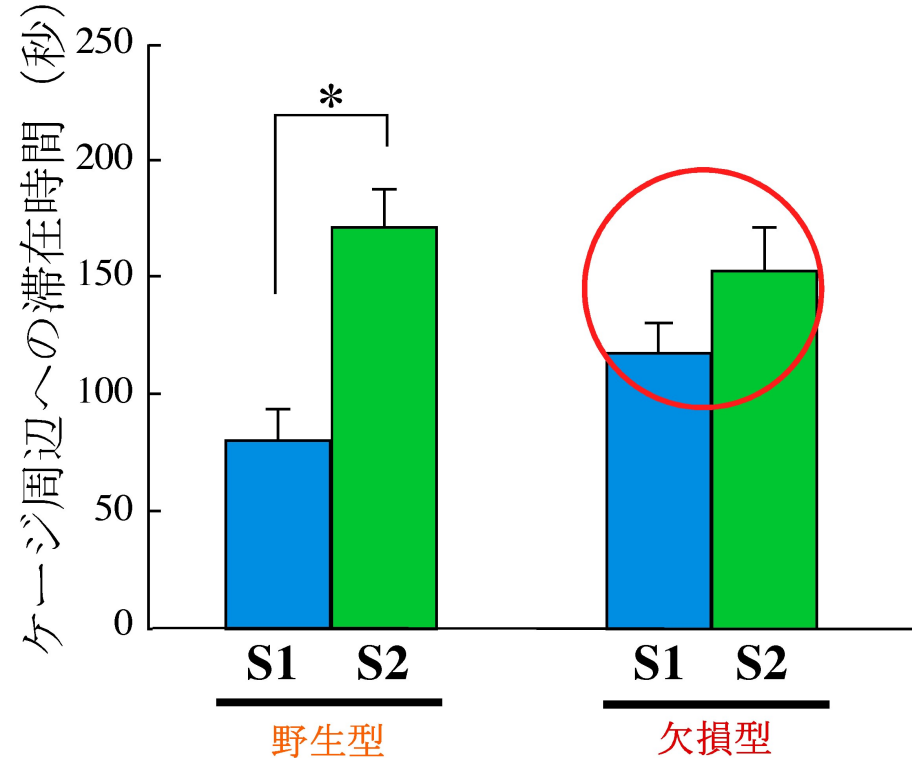
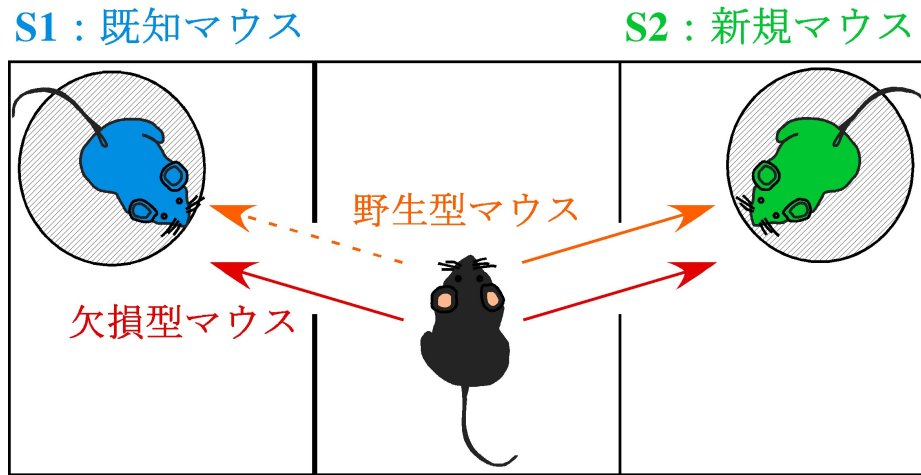


仔を母から分離



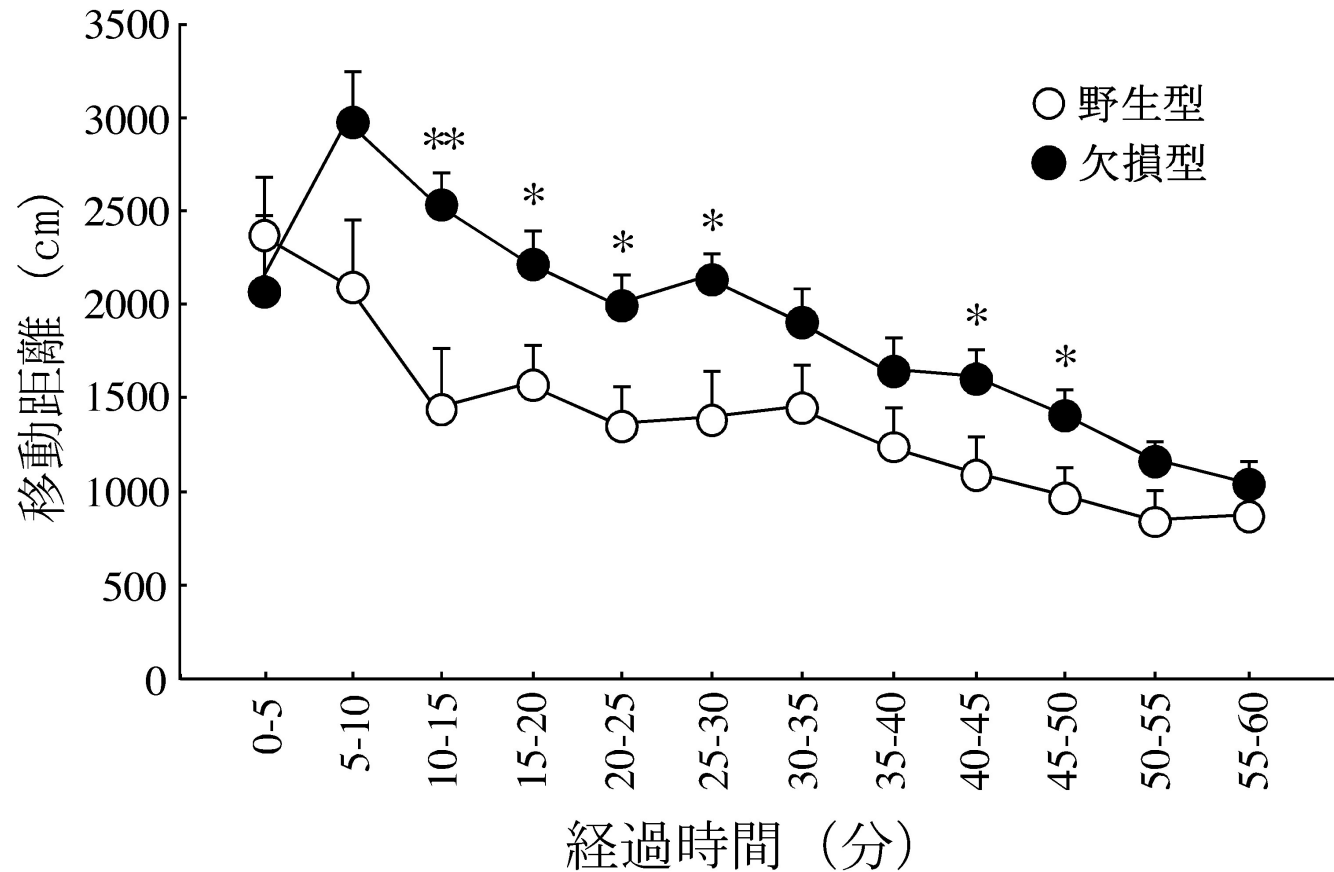
Kirrel3 遺伝子欠損マウスで超音波発声回数が増加
(発達期の音声コミュニケーションの障害)

社会性行動（社会的新規探索性テスト）



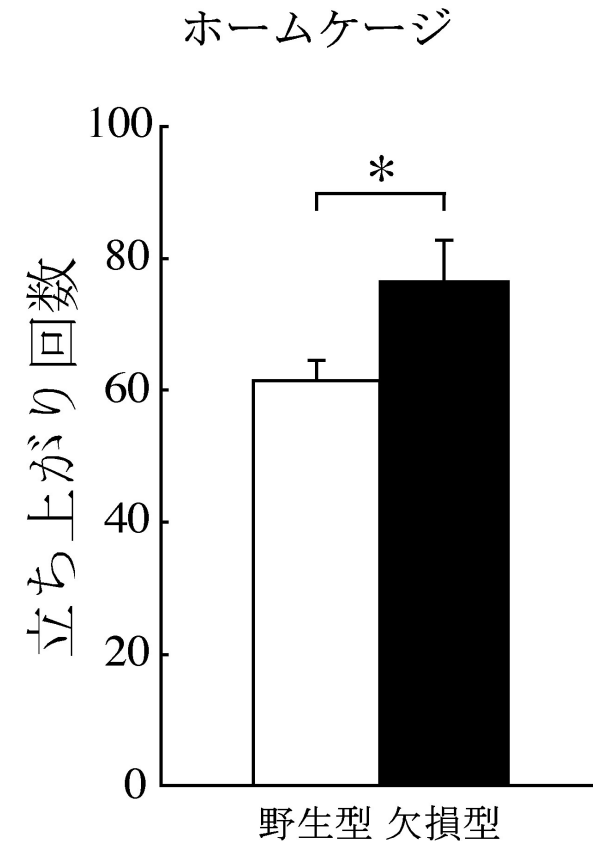
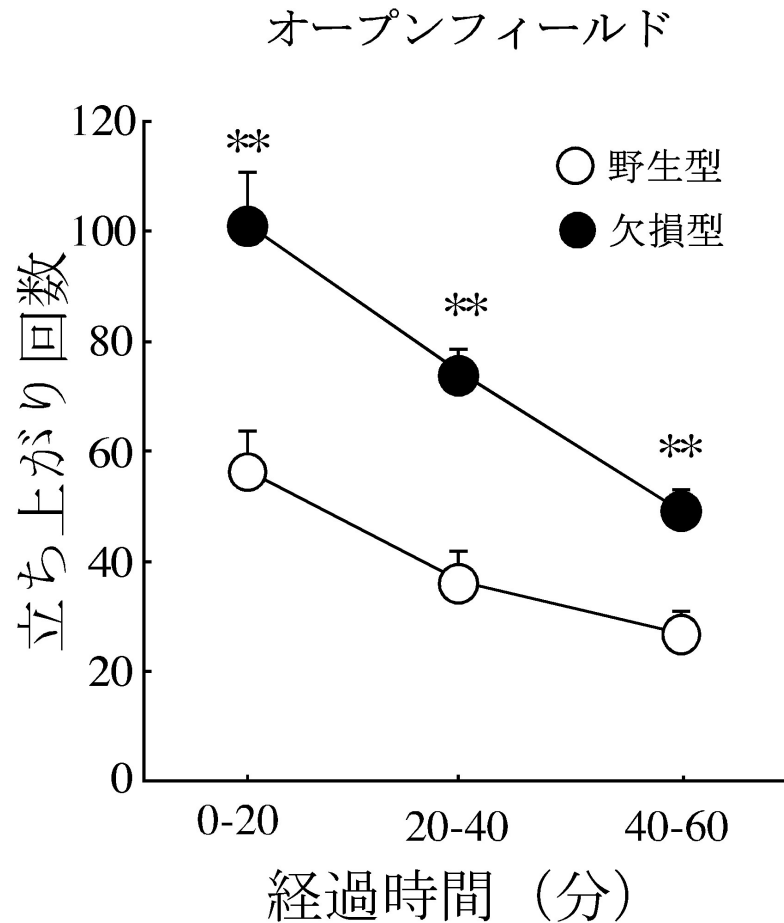
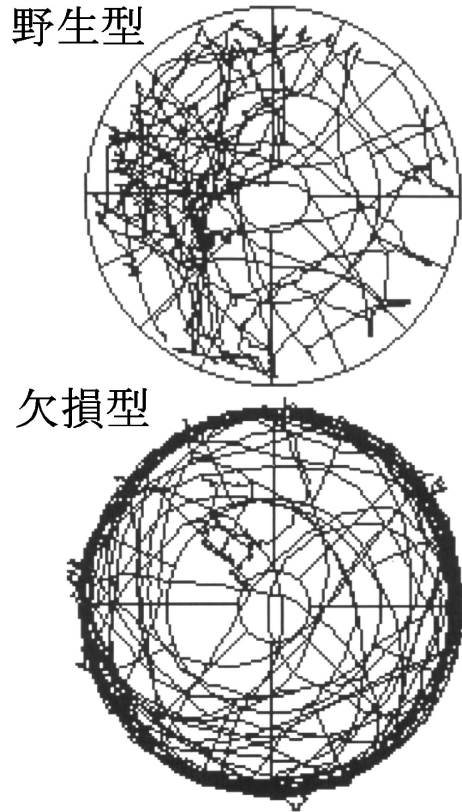
Kirrel3 遺伝子欠損マウスは
社会（新規個体）認識行動が低下

新規環境での活動性 (オープンフィールドテスト)



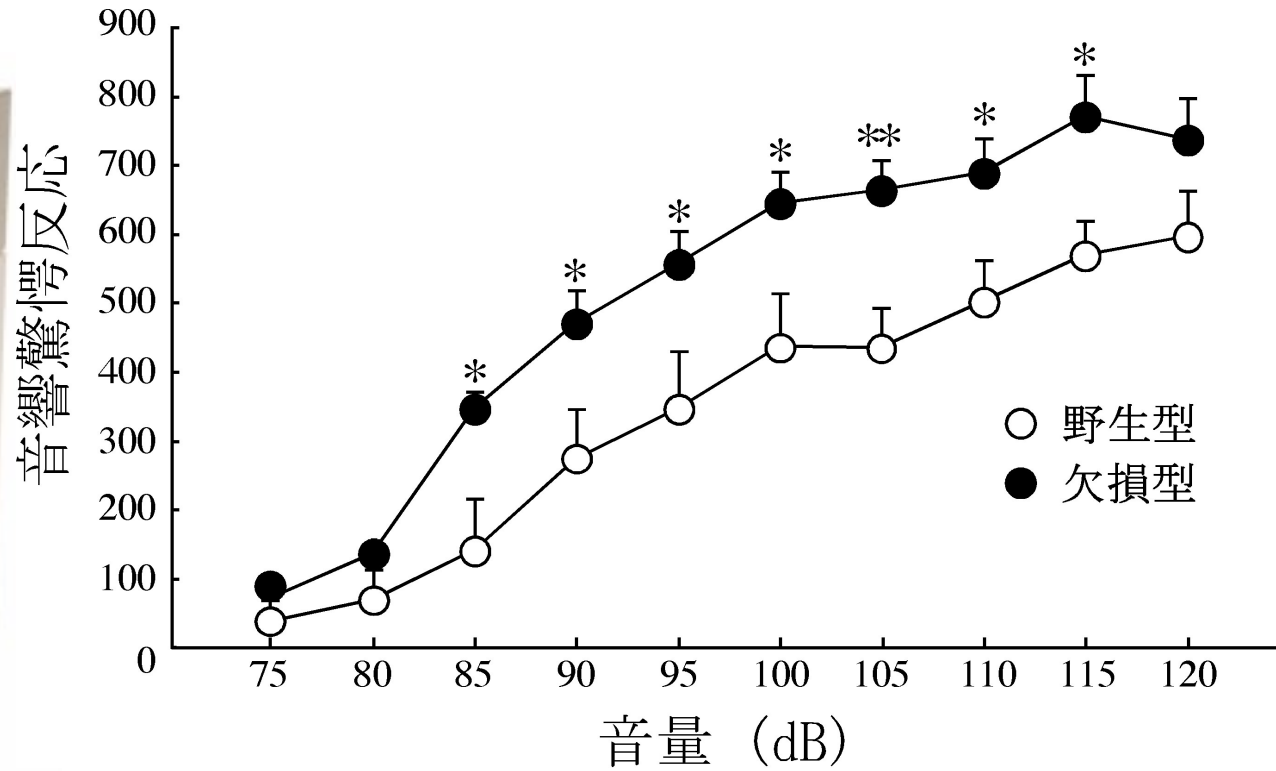
Kirrel3 遺伝子欠損マウスは新規環境において多動

常同・反復行動（立ち上がり行動）



Kirrel3 遺伝子欠損マウスは常同・反復行動亢進

知覚（聴覚） 行動（音響驚愕反射）



Kirrel3 遺伝子欠損マウスは聴覚過敏

Kirrel3遺伝子欠損マウスの行動解析結果

自閉症スペクトラム障害

主症状

- ・コミュニケーションの障害
- ・社会的な障害
- ・反復行動／常同行動
- ・感覚過敏／感覚鈍麻



合併症状（合併精神疾患）

- ・注意欠如・多動性障害 (ADHD)
- ・不安神経症
- ・知的障害

Kirrel3遺伝子欠損マウス

行動異常

- ・音声コミュニケーションの障害
- ・社会性行動の障害
- ・反復行動／常同行動
- ・聴覚過敏



- ・多動
- ・不安傾向（なし）
- ・学習・記憶障害（なし）

ADHDと自閉症の合併

- ・自閉症患者の41～78%がADHDを合併
- ・ADHD、自閉症単独に比べ治療抵抗性
- ・病態不明

ADHDを合併した
自閉症モデルマウス

本研究のまとめと今後の展望



Kirrel3遺伝子欠損マウス

自閉症患者で**Kirrel3**遺伝子異常

ADHD合併自閉症モデルマウス

ADHDと自閉症の合併

行動異常と関連するシナプス形成
や伝達異常部位と病態の同定

ADHDを合併した自閉症
病態の解明

病態解明に基づいた新規治療法
の開発と効果の判定

ADHDを合併した自閉症の治療

本研究の成果

SCIENTIFIC REPORTS



OPEN

Abnormal behaviours relevant to neurodevelopmental disorders in Kirrel3-knockout mice

Tomoko Hisaoka¹, Tadasuke Komori¹, Toshio Kitamura² & Yoshihiro Morikawa¹

In the nervous system, Kirrel3 is involved in neuronal migration, axonal fasciculation, and synapse formation. Recently, genetic links have been reported between mutations in the KIRREL3 gene

Received: 22 August 2017

Accepted: 9 January 2018

Published online: 23 January 2018

<https://www.nature.com/articles/s41598-018-19844-7>

謝辞

和歌山県立医科大学 解剖学第2講座
久岡朋子、小森忠祐

東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 細胞療法分野
北村俊雄

本成果は、以下の事業・研究種目・研究課題によって得られました。

- ・ 科学研究費補助金・基盤研究 (B)

研究課題名：「**kirrel**ファミリーによる神経回路網形成の制御と高次脳機能」

課題番号：JSPS科研費 JP22390036

研究代表者：森川吉博（和歌山県立医科大学、解剖学第2講座、教授）

研究期間：平成22年4月～平成25年3月

- ・ 科学研究費補助金・基盤研究 (C)

研究課題名：「**ADHD**を伴う治療抵抗性自閉症モデルマウスの確立とその
分子病態の解明」

課題番号：JSPS科研費 JP15K09873

研究代表者：久岡朋子（和歌山県立医科大学、解剖学第2講座、助教）

研究期間：平成27年4月～平成30年3月