

自閉症研究のエンドフェノタイプ

Endophenotype of Autism research

高橋秀俊¹⁾、神尾陽子¹⁾

Hidetoshi Takahashi, Yoko Kamio

1. はじめに：エンドフェノタイプについて

近年、発達障害は私たちの社会の大きな課題となっており、児童に限らず、成人の発達障害に対するサービスの充実がますます求められている。発達障害のなかでも、自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorders: ASD) は生後まもなくから症状が現われる精神神経発達障害で、社会的相互作用の質的障害、コミュニケーション障害、反復的・常同的行動を伴う想像力の障害を様々な程度に伴い、社会生活や家庭生活に深刻な支障をきたす³⁰⁾。残念ながら、脳科学の進歩にもかかわらず、ASDの中核症状に有効な薬物は現段階ではなく、ASDの病態解明および治療法の開発に対する社会の要請はきわめて大きく、これまでの基礎的・臨床的研究を飛躍的に進展するための新たな方策が求められている。

ASDは強い遺伝的関与の想定のもと、遺伝子関連解析が行われており、ASDの疾患異種性が高いこともあってか、多数のASD関連遺伝子が同定されてきたが、ASDの高い有病率や遺伝率を説明するためには、遺伝子発現解析など包括的に組み合わせる複雑な遺伝・環境相互作用を検討するなど、今後新たな知見の蓄積がまたれるところである^{7, 20, 45)}。これは統合失調症などのASD以外の主要な精神障害、さらには、高血圧・糖尿病・がんなどの多くの複雑疾患に共通している²⁴⁾。ASDの遺伝子研究の難しさの一つには、精神障害・発達障害全体に共通する診断にかかわる問題点が関係している。ASDの場合、疾患異種性が高く、他の発達障害や

精神障害の合併も多く、診断をさらに複雑にさせている。最近、アメリカ精神医学会の精神障害の診断基準である Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM: 第5版 DSM-5¹⁾) が改定され、大きな注目を集めている。改定後の大きな変更点として、ASDは対人的相互作用の質的障害とコミュニケーション障害が一つの領域にまとめられ、反復的・常同的行動を伴う想像力の障害の領域の中に感覚過敏/鈍麻というこれまで診断基準に含まれていなかった項目が含まれた点などがあるが、記述的かつ主観的な症状の組み合わせに基づく操作的な診断であることには変わりはない。

以前から、このような「外的な表現型」(エクソフェノタイプ: exophenotype) の組み合わせを、遺伝的研究など生物学的な研究に用いる際に十分な客観性・妥当性を有しているかどうかという点が問題視されており^{36, 38)}、この問題点を解決すべく導入された概念が、表面上の症候としては観察できないが種々の検査によってはじめて観察できる客観的で定量可能な「内的な表現型」、すなわちエンドフェノタイプ (endophenotype) である。エンドフェノタイプという用語をはじめて用いた Gottesman ら¹³⁾ は、エンドフェノタイプの定義として、以下の5つの基準をあげている¹²⁾: ①対象とする集団においてエンドフェノタイプは疾患と関連がある。②エンドフェノタイプには遺伝性がある。③エンドフェノタイプは状態非依存性である (疾患が活動性であるかどうかにかかわらず存在する)。④家系内の罹患者はエンドフェノタイプを家系内の非罹患者よりも高率に有する。⑤家系内で罹患者が持っているエンドフェノタイプを、家系内の非罹患者は一般人口よりも高率に有する。エンドフェノタイプとほぼ同様の概念に「中間表現型 (intermediate phenotype)」^{19, 32, 42)} がある。精神障害の中間表現型が理想的に満たすべき定義^{19, 32)} は、①遺伝性があること、②量

1) 独立行政法人 国立精神・神経医療センター
精神保健研究所 児童・思春期精神保健研究部
Department of Child and Adolescent Mental Health,
National Institute of Mental Health, National Center of
Neurology and Psychiatry

的に測定可能であること、③孤発例において精神障害や症状と関連すること、④長期にわたって安定していること、⑤精神障害の家系内で精神障害をもたないものにおいても発現が認められること、⑥精神障害の家系内では精神障害をもつものではもたないものより関連が強いこと、とされている。このように両者はほぼ同義と考えられるため、本稿では、より使用頻度の多い「エンドフェノタイプ」という用語を用いることとする。

エンドフェノタイプ概念には、いくつか利点がある。エンドフェノタイプを生物学的マーカーとして定義することができれば、臨床的診断マーカーとしても有用となる可能性がある。さらに、エンドフェノタイプ概念は、動物モデル研究へ応用が可能である点でも有用である。動物は言語的な主観症状の表出がほとんど不可能であるが、その代わりに動物でも定量可能な客観的指標であるエンドフェノタイプを用いることで、動物モデルを用いた行動遺伝子解析を行うことができる²²⁾。

また、エンドフェノタイプ概念には、以下のような問題点も指摘されている²⁹⁾：①遺伝子多型とエンドフェノタイプの大規模なサンプルを解析する際に起こる偽陽性 (type I error) や出版バイアス (publication bias) の可能性、②エンドフェノタイプである脳機能・形態の特徴や遺伝子多型の民族差の問題、③エンドフェノタイプと関連する健常者の遺伝子多型の結果を、疾患のリスク上昇に関連付ける危険性、④遺伝子多型の疾患特異性の問題、⑤十分なエフェクトサイズを持ったエンドフェノタイプの選定の必要性、⑥疾患異種性の問題、⑦2つ以上の遺伝子の交互作用、付加的作用を見る必要性、⑧脳形態への遺伝子の影響を見る研究における方法論 (Voxel-Based-Morphometry: VBM) の信頼性の問題。

近年、精神障害や発達障害のエンドフェノタイプとして用いられる検査の種類は多岐に渡る。代表的なものに、脳構造画像検査・脳機能画像検査・神経心理学的指標・神経生理学的指標などがある。神経科学や分子生物学の進歩により量的に測定可能な神経生物学的指標が増え、遺伝子発現などもエンドフェノタイプとして用いられるようになってきている。しかし、実際には定義を完全に満たし理想的といえるものはほとんどない¹⁹⁾。エンドフェノタイプは、その定義から trait (特性:状態によって変化しない) であるべきであるが、このような表現型は state (状

態像) を反映することがあるという問題点がある。神経生理指標である脳波やプレパルス・インヒビションなどは、喫煙の影響を強く受け、遺伝子発現においては、死後脳では死因を強く反映する。また、統合失調症など精神障害では、精神症状と認知機能の相関が知られており、しかも精神症状が非常に悪化すると、測定すら不可能となる。比較的安定であると考えられている脳構造画像においても、精神障害発症後にさまざまな部位で進行性に脳体積の減少が起こることが知られており、これも問題とされる。このように trait だけではなく、測定時の生理的な状態、精神症状、精神障害の進行 (病期) の影響を受けるため、すべてが遺伝子で説明できるわけではないことを理解したうえで、用いていく必要がある。本稿では、このようなエンドフェノタイプ研究の有用性と限界を踏まえたうえで、ASD におけるエンドフェノタイプについて、以下に概説する。

2. 自閉症スペクトラム障害のエンドフェノタイプ

ASD においては、対人認知や言語、意思決定などの高次認知障害のみならず、より早い段階で処理される低次知覚や情動の異常など多領域における脳機能の非定型性についても指摘されている⁹⁾。知覚処理機能は乳児期に急速に発達し、前頭前野の成熟が始まると、その連絡性のもとに、後に芽生える自己意識や社会性の成立の基礎としてさらに発達する。したがって、低次の知覚処理機能と高次の対人認知や言語機能との関連を、その脳内基盤の発達の観点から明らかにすることは、ASD の病態形成メカニズムを理解する手がかりとなると考えられる。

著者らは、ASD のある児童および成人を対象に、聴覚性驚愕反応 (acoustic startle response: ASR) やそのプレパルス・インヒビション (prepulse inhibition: PPI) や脳波事象関連電位・脳磁図 (聴覚性のミスマッチ・ネガティビティや定常ガンマ律動) といった神経生理学的検査を実施している。これらの検査は、いずれも教示のほとんどいらない単純な非言語性の知覚刺激を用いて行われるので、年齢に関係なく実施可能で多数のサンプルを集めやすいという利点もあり、世界的に遺伝子または薬理学的研究に多く用いられている⁴¹⁾。実際、統合失調症研究では多施設共同研究が行われ^{14, 15)}、とくに ASR の PPI は動物でも類似のパラダイムを用いて簡便

に評価できるため、トランスレーショナル・リサーチに国内外において広く用いられている^{4, 41)}。自閉症研究においても、ある程度確立されたこれらの神経生理学的指標を包括的に評価し、自閉症特性などの様々な臨床指標との関連を検討し、多施設共同研究による遺伝子解析の結果を動物実験に応用できれば、トランスレーショナル・リサーチに展開が可能となり、ASDの病態解明や有効な治療法の開発が期待される。本稿では、以下にASRを中心にASDのエンドフェノタイプについて概説する。

2.1. 聴覚性驚愕反応検査

驚愕反応とは、突然の強い感覚刺激により瞬目や体幹・上肢を屈曲させるような動きが喚起される全身性の反射的運動反応にくわえ、恐怖や不安などの情動反応や立毛筋反射・頻脈・呼吸促進などの自律神経症状も伴う反応であり、ヒトを含む多くの動物種で観察される生理的反応である。驚愕反応はあらゆる感覚刺激で認められるが、通常、研究では、聴覚刺激が用いられることが多く、ヒトでは聴覚性驚愕反応 (acoustic startle response: ASR) の瞬目反射における眼輪筋の筋電図を用いて評価されることが多い。

プレパルス・インヒビション (prepulse inhibition: PPI) とは、驚愕反応を生じさせるような突然の強い感覚刺激の直前 (30-300msec 程度、通常 60-120msec) に比較的弱い刺激を先行させることで驚愕反応が抑制される現象をよぶ⁶⁾。PPIは、先行する小さな刺激の情報を直後の強大な刺激から保護するための自動的、不随意的な抑制システムである感覚ゲーティング機構 (sensory gating system) の指標と考えられている。ASRやPPIに関しては、すでに国内外でいくつかの総説^{11, 17, 39, 40, 41, 42)}があり、詳細はそちらも参照していただきたい。

動物を使った多数の基礎的研究から、(聴覚性) 驚愕反応ならびにそのPPIを構成する神経回路網が同定されている^{10, 40, 41)}。(聴覚性) 驚愕反応に関与する基本的な神経回路として、内耳神経→蝸牛神経核→尾側橋網様体核→脊髓運動ニューロンという経路^{10, 41)}を介して驚愕反応が誘発されると提唱されている。PPIに関しても、先行音による信号が、前頭葉から脚橋被蓋核・外背側被蓋核・黒質網様体を経て尾側橋網様体核に至る神経回路を介して後続する驚愕音刺激に対する驚愕反応を抑制すると考え

られている^{40, 41)}。

ヒトのPPIは遺伝率が32-50%と推定されている^{2, 14, 18)}。また測定毎のばらつきが少なく安定している。PPIは複数の神経系に関連した遺伝子多型との関連が報告されていることより、polygenetic traitであることが示唆されている⁴¹⁾。また男女とも8歳で成人と同レベルに達すると報告^{34, 35)}されている。一方、PPIは性別 (とくに女性の場合、月経周期) や喫煙などの影響を受ける⁴¹⁾。薬物の影響も多く研究されており、ドーパミン系・セロトニン系・グルタミン酸系・コリン系など複数の神経系がPPIに関連していることが報告されている⁵⁾。PPIを含む聴覚性驚愕反応の制御機構のプロフィールが人種によって異なるという報告もある⁴¹⁾。

驚愕反応¹⁷⁾に関連する病態としては、病的な驚愕反応の亢進がよく知られており、Glycine receptor geneの $\alpha 1$ ユニット (GLRA1) 遺伝子異常が原因とされる常染色体優性遺伝を示す疾患や、脳幹病変、あるいは脳性麻痺・外傷後・脳炎・脳膿瘍などの広汎な脳の障害などで認めることがある。また、不安神経症などの精神障害においても、種々の外的刺激に過敏になって驚愕反応の亢進を認めることがある。ASRのPPIの減弱に関しては、いくつかの精神障害 (統合失調症、強迫性障害、自閉症スペクトラム障害など) の患者において報告されており⁴¹⁾、統合失調症患者においては一貫してPPIの低下が報告されており、最近ではPPIは統合失調症の有力なエンドフェノタイプの候補と考えられている^{39, 41)}。

ASDにおいては、感覚 (聴覚) 過敏といった特性はよく知られているが、ASRに関する研究は少なく、いくつか欧米からの報告があるのみである。欧米のASD成人では、定型発達 (Typical Development: TD) 成人に比べASRのPPIが有意に低下していた^{31, 37)}が、一方で、ASD児では、PPIはTD児と変わらなかったものの、ASRの潜時はASD児ではTD児に比べ有意に延長していた⁴⁶⁾。このように、ASDのASRに関しては、あまり系統的に調べられてはいないため、著者らは、ASD児とTD児を対象に、微弱な刺激も含めた異なる音圧の聴覚刺激を用いて、Prepulseを伴わない単純なASR検査を行った (投稿準備中)。その結果、ASD児ではTD児と比較して、通常ASR検査で用いる音圧の聴覚刺激では有意差がないのに対して、通常は用いないレベルの微弱な刺激に対して有意に大き

い驚愕反応を示し、潜時も有意に延長していた。そして、これら ASR の指標は、日本語版対人応答性尺度 (Social Responsiveness scale; SRS)^{26, 27, 28)} で評価された定量的な自閉症的特性と有意な相関を示した。さらに、まだ予備的なデータであるが、これらの児童を対象に PPI を評価したところ、ASR の PPI は、ASD 児と TD 児との間に有意な差を認めず、また自閉症的特性とも有意な相関は認められず、ASD 児において ASR の PPI の非定型性を認めなかった欧米の報告と一致する結果が得られている。PPI ではなくむしろ微弱な刺激に対する ASR の反応性や潜時など ASR のより基本的なプロフィールが ASD 診断や自閉症的特性と関連する可能性が示唆された。今後、ASD における ASR の基本的プロフィールに関して、児童だけでなく青年、成人についても明らかにすることにより、エンドフェノタイプとなりうる ASR 指標の検討を続ける必要があると考えられる。

2.2. ミスマッチ・ネガティビティ

ミスマッチ・ネガティビティ (mismatch negativity: MMN) は、識別可能な 2 種類以上 (標準刺激 standard stimulus と偏奇刺激 oddball stimulus) の感覚刺激 (主に聴覚刺激) を頻度に差をつけてランダムに呈示するというオドボール課題施行中に、被験者には標的刺激に対して反応させずに注意を逸らした状況 (前注意的状況) で、130 ~ 300ms の潜時で前頭部から中心部にかけて記録される陰性電位である。MMN は、聴覚皮質における感覚記憶機能を反映するとされ、脳内神経基盤として 1 次・2 次聴覚野と両側の前頭前野背外側部が想定されており、その発生には NMDA 受容体を介するグルタミン酸神経回路が重要な役割をはたすことが報告されている²⁵⁾。MMN の遺伝率は 58% と高い遺伝性を示す^{16, 29)}。MMN をエンドフェノタイプとした研究としては、COMT を含む 22q 染色体の欠失例で MMN の減弱が起きることが報告されている³⁾。

MMN を評価するための聴覚性オドボール課題は、単純な聴覚刺激を用いた前意識的な課題であるため、国内外で古くから活発に研究されており、ASD の MMN に関して、多くの報告があるが、結果は混んとしている²³⁾。振幅については増大するという報告が多いが、一方で、低下する、あるいは変わらないという報告もある。潜時について

も、延長するという報告と短縮するという報告がある。発達に伴う変化に関しても一貫した報告はない。ASD の場合、疾患異種性が高いことに加え、最近、自閉症特性は定型発達から ASD まで連続して分布することが報告されており^{8, 26)}、このことが既報における ASD 診断特異的な MMN 特徴に関するネガティブな結果につながっている可能性が考えられる (type II error)。MMN と連続量である自閉症的特性との関連についてはまだ調べられていない。最近、脳波解析手法の進歩により、MMN の電位源を推定する研究がいくつか報告されているが、著者らの知る限り ASD についてはない。ASD の MMN に関して、定型発達群や診断閾下群を対象として、連続量である自閉症的特性との関連からの検討など、まだまだ研究すべき課題は多いと考えられる。

2.3. 脳律動活動

ヒトの脳波には、アルファ波 (8 ~ 13Hz) をはじめとしてデルタ波 (1 ~ 4Hz)、シータ波 (4 ~ 8Hz)、ベータ波 (13 ~ 30Hz)、ガンマ波 (30 ~ 60Hz) など、分布や周波数などが異なる様々な律動脳波が存在していることがよく知られている。近年これらの律動脳波成分がそれぞれ脳機能や神経伝達物質と関連し⁴³⁾、そのパワーや周波数などの成分が 80% 程度の高い遺伝率を示すという報告が相次いでいる²²⁾。

近年特に注目されているのがガンマ帯域活動 (gamma band activity : GBA) の異常である^{21, 33, 44)}。GBA は主に運動や感覚刺激による脳内の情報処理過程における局所的な神経ネットワークに関連した活動として注目され、NMDA 受容体や GABA 系の機能との関連が報告されてきた。近年ではヒトにおいて脳波・脳磁図などの方法論を用いることにより、GBA は一次感覚の情報処理だけではなく、注意・記憶などの高次の認知機能処理において脳内の異なる領域間の複雑な情報処理協調にも関連することが示唆されるようになった。

ASD においては、視覚あるいは聴覚で誘発された GBA の異常は、位相が固定された (phase-locked な) 活動が低下しているという知見が主であり、これは親族においても見られるようである²³⁾。一方、誘発された (induced な) 成分については、低下あるいは増加ともに報告があり、一貫していない。GBA のような高周波数成分の測定は、髄液・頭蓋

骨における減衰を受けない脳磁図の方が脳波よりも適しているため、今後、脳磁図による知見の蓄積が待たれるところである。

3. まとめ：今後の課題

エンドフェノタイプと遺伝子の関連解析は、異分野の研究手法を用いて多数のサンプルを必要とするため、この解析が可能な研究施設は少なく、研究推進のバリアとなっている。遺伝子とエンドフェノタイプの大規模サンプルデータが蓄積されれば、ほとんどあらゆる遺伝子についての検討が可能となるであろう。エンドフェノタイプに注目することで多数ある候補遺伝子を絞り込み、病態解明をすすめるのに成功した例として、統合失調症がモデルケースとなるであろう。統合失調症研究においては、複数のエンドフェノタイプと、多数の遺伝子多型を組み合わせた大規模な多施設共同研究を行っているコンソーシアムのグループ（Consortium on the genetics of schizophrenia: COGS）が、130家系の患者、家族を含む534人の被験者について、これまでに統合失調症と関連すると報告された候補遺伝子をはば網羅する94種の候補遺伝子に属する1536の遺伝子多型と、12種類の神経生理学的、認知神経科学的エンドフェノタイプとの関連性を報告している¹⁵⁾。この12種類のエンドフェノタイプは、抑制機能、注意、集中力、記憶、前頭葉機能、視空間認知、情報処理速度、情動認知などを評価する課題で構成されており、ASRのPPIも含まれる。個々の遺伝子とエンドフェノタイプの関連を調べるだけでなく、これらの多重比較により遺伝子と多種のエンドフェノタイプの関連を示す多面発現性の検討が可能となった。その結果、エンドフェノタイプとの関連が認められたのは94遺伝子のうち46遺伝子で、15遺伝子についてはどのエンドフェノタイプとも関連しないことがわかった。関連が認められた46遺伝子のうち8遺伝子は多面発現性を有しており、4種類以上のエンドフェノタイプと関連していた。そのうちの6遺伝子はグルタミン酸の神経伝達機構に関連するものであったことから、この破綻が統合失調症の発症に関与していることが示唆された。

ASD研究においても、近年の技術的進歩とともに、脳波・誘発電位、脳磁図、磁気刺激など、様々な神経生理学的方法論とその解析法は洗練の一

途をたどっている。また認知神経科学の進展に伴い、ASDの認知神経科学的エンドフェノタイプ候補とともに、今回紹介した神経生理学的エンドフェノタイプ候補を包括的に評価し、大規模遺伝子解析を実施できる多施設共同研究体制を整備できれば、遺伝学的均質度の高い我が国からのASD研究成果発信の貢献は高いと考えられる²⁹⁾。さらにヒトでの研究成果を動物モデル研究に応用してトランスレショナル・リサーチを強力に進めることができれば、ASDを主とする発達障害の病態解明、ひいては有効な治療法の開発が実現できるものと期待される。

文 献

- 1) American psychiatric association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2013.
- 2) Anokhin AP, Vedeniapin AB, Heath AC et al: Genetic and environmental influences on sensory gating of mid-latency auditory evoked responses: a twin study. *Schizophr Res* 89: 312-319, 2007.
- 3) Baker K, Baldeweg T, Sivagnanasundaram S et al: COMT Val108/158 Met modifies mismatch negativity and cognitive function in 22q11 deletion syndrome. *Biol Psychiatry* 58: 23-31, 2005.
- 4) Braff DL, Freedman R, Schork NJ et al: Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 33: 21-32, 2007.
- 5) Braff DL, Geyer MA: Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 47: 181-188, 1990.
- 6) Braff D, Stone C, Callaway E et al: Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 15: 339-343, 1978.
- 7) Chaste P, Leboyer M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. *Dialogues Clin Neurosci* 14: 281-

- 292, 2012.
- 8) Constantino JN, Todd RD: Autistic traits in the general population: a twin study. *Arch Gen Psychiatry* 60: 524-530, 2003.
 - 9) Dakin S, Frith U: Vagaries of visual perception in autism. *Neuron* 48: 497-507, 2005.
 - 10) Fendt M, Li L, Yeomans JS: Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychopharmacology* 156: 216-224, 2001.
 - 11) Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL et al: Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)* 156: 117-154, 2001.
 - 12) Gottesman II, Gould TD: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160: 636-645, 2003.
 - 13) Gottesman I I, Shields J: *Schizophrenia and Genetics: A Twin Study Vantage Point*. Academic Press, New York and London, 1972.
 - 14) Greenwood TA, Braff DL, Light GA et al: Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64: 1242-1250, 2007.
 - 15) Greenwood TA, Lazzeroni LC, Murray SS et al: Analysis of 94 Candidate Genes and 12 Endophenotypes for Schizophrenia From the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 168: 930-946, 2011.
 - 16) Hall MH, Schulze K, Rijsdijk F et al: Are auditory P300 and duration MMN heritable and putative endophenotypes of psychotic bipolar disorder? A Maudsley Bipolar Twin and Family Study. *Psychol Med* 39: 1277-1287, 2009.
 - 17) 花鳥律子: 驚愕反射 神経疾患での驚愕反射. *Clinical Neuroscience* 30: 776-777, 2012.
 - 18) Hasenkamp W, Epstein MP, Green A et al: Heritability of acoustic startle magnitude, prepulse inhibition, and startle latency in schizophrenia and control families. *Psychiatry Res* 178: 236-243, 2010.
 - 19) 橋本亮太, 大井一高, 安田由華他: 統合失調症の中間表現型研究の最前線. *日本生物学的精神医学会誌* 237: 9-14, 2012.
 - 20) Hu VW. From genes to environment: using integrative genomics to build a "systems-level" understanding of autism spectrum disorders. *Child Dev* 84: 89-103, 2013.
 - 21) 石井良平, 池澤浩二, カヌエト・レオニダス他: MEGの臨床応用の現状とガンマ帯域活動解析の最新知見. *脳と精神の医学* 20: 199-206, 2009.
 - 22) 石井良平, 高橋秀俊, 栗本龍他: 統合失調症のエンドフェノタイプについて 神経生理指標を中心に. *精神神経学雑誌* 114: 629-646, 2012.
 - 23) 岩瀬真生, 石井良平, 高橋秀俊他: ASDの神経生理・精神生理. *精神科* 21: 672-679, 2012.
 - 24) 岩田仲生: 統合失調症の全ゲノム解析: 当たり前?それとも... *分子精神医学* 10: 27-32, 2010.
 - 25) Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE et al: Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 11962-11967, 1996.
 - 26) Kamio Y, Inada N, Moriwaki A et al: Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22 529 Japanese schoolchildren. *Acta Psychiatr Scand* 128: 45-53, 2013.
 - 27) 神尾陽子, 荻野和雄, 高橋秀俊 (2013): 自閉症スペクトラム障害の疫学研究から. *最新医学*, 特集発達障害9月増刊号, 68, 2080-2087.
 - 28) 神尾 陽子, 辻井 弘美, 稲田 尚子他: 対人応答性尺度 (Social Responsiveness scale; SRS) 日本語版の妥当性検証 広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度 (PDD-Autism Society Japan Rating Scales; PARS) との比較. *精神医学* 51: 1101-1109, 2009.
 - 29) 笠井清登: 神経画像・生理指標を中間表現型とした統合失調症と各種遺伝子多型の関連研究. *分子精神医学* 7: 222-231, 2007.
 - 30) Levy SE, Mandell DS, Schultz RT: Autism.

- Lancet 374: 1627-1638, 2009.
- 31) McAlonan GM, Daly E, Kumari V et al: Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain* 125: 1594-1606, 2002.
 - 32) Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR: Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 7: 818-827, 2006.
 - 33) 織部直弥, 鬼塚俊明: 精神障害と脳磁図. *最新精神医学* 16: 287-291, 2011.
 - 34) Ornitz EM, Guthrie D, Kaplan AR et al: Maturation of startle modulation. *Psychophysiology* 23: 624-634, 1986.
 - 35) Ornitz EM, Guthrie D, Sadeghpour M et al: Maturation of prestimulation-induced startle modulation in girls. *Psychophysiology* 28: 11-20, 1991.
 - 36) 尾崎紀夫, 池田匡, 高橋長秀: 統合失調症の分子病態解明に向けた研究の動向. *臨床精神医学* 36: 25-31, 2007.
 - 37) Perry W, Minassian A, Lopez B et al: Sensorimotor gating deficits in adults with autism. *Biol Psychiatry* 61: 482-486, 2007.
 - 38) 鈴木竜世, 岩田伸生, 尾崎紀夫: 精神障害の遺伝医学研究における表現型同定の意義: エンドフェノタイプ概念を中心に. *分子精神医学* 5: 109-112, 2005.
 - 39) Swerdlow NR, Weber M, Qu Y et al: Realistic expectations of prepulse inhibition in translational models for schizophrenia research. *Psychopharmacology (Berl)* 199: 331-388, 2008.
 - 40) 高橋秀俊: 自律神経系の反射 驚愕反射. *Clinical Neuroscience* 31: 922-923, 2013.
 - 41) Takahashi H, Hashimoto R, Iwase M et al: Prepulse Inhibition of Startle Response: Recent Advances in Human Studies of Psychiatric Disease. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 9: 102-110, 2011.
 - 42) 高橋秀俊, 橋本亮太, 岩瀬真生他. 統合失調症の中間表現型 精神生理学的指標. *精神科* 18: 14-18, 2011.
 - 43) Uhlhaas PJ, Haenschel C, Nikolić D et al: The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 34: 927-943, 2008.
 - 44) Uhlhaas PJ, Singer W: Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 11: 100-113, 2010.
 - 45) Voineagu I. Gene expression studies in autism: moving from the genome to the transcriptome and beyond. *Neurobiol Dis* 45: 69-75, 2012.
 - 46) Yuhas J, Cordeiro L, Tassone F et al: Brief report: Sensorimotor gating in idiopathic autism and autism associated with fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 41: 248-253, 2011.