

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 14 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390275

研究課題名(和文) G蛋白結合型受容体とシナプスを標的とした共通病態基盤同定と自閉性障害治療法開発

研究課題名(英文) Analysis for the pathogenesis and the target molecules of treatment for autism focusing on G-protein coupled receptors and synaptic molecules

研究代表者

山形 崇倫 (Yamagata, Takanori)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：00239857

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円、(間接経費) 4,440,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症スペクトラム障害(ASD)と、関連する知的障害の病因・病態解明と治療法開発を目的に、aCGH解析を行い、13例に病因CNVを検出した。病因遺伝子にSHANK3やLIN7A/Bなどの足場蛋白が挙げられた。胎児期にLin7a/b発現抑制した結果、神経細胞移動と軸索伸長が障害され、神経発達に重要な機能を有する事が示唆された。ASD患者でセクレチン受容体に塩基変異を検出した。セクレチンの脳室内投与により、海馬でオキシトシンとバゾプレシンの分泌が増加した。足場蛋白、セクレチン-オキシトシン系などのG蛋白結合型受容体関連分子がASDの発症と治療に重要であることを示した。

研究成果の概要(英文)：To detect the relating genes and the treatment of autism spectrum disorder (ASD), we analyzed ASD and intellectual disability patients for copy number variation and candidate gene mutation. Scaffolding proteins such as SHANK3 and LIN7A/B were detected as responsible gene. Lin7a/b were considered to have important role on neuronal development because neuronal cell movement and axon elongation were disturbed by blocking the expression of Lin7a/b in fetal brain. We previously detected gene mutations on the G-protein coupled receptors (GPCRs). Addition to them, mutations on secretin receptor gene that is one of the GPCR were detected. Expression of oxytocin and vasopressin were increased after intra-ventricular injection of secretin. These results indicated that scaffolding proteins and GPCRs closely related to ASD and the molecules relating to them were the targets for the treatment research.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：自閉症スペクトラム障害 コピー数多型 遺伝子変異 足場蛋白 LIN7 セクレチン シナプス G蛋白結合型受容体

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害(以下、ASD)の大半の患者で病因は不明だが、一部の患者でシナプス結合や機能に關与する遺伝子変異が同定されている。また、array complementary genomic hybridization (aCGH)法で、ASDの約10%に染色体の多数の領域に、小さな欠失や重複などの copy number variation (CNV)が検出され、その領域には、シナプス・神経關連遺伝子が多く局在している。よって、ASDの主要神経病態は、シナプス形成と情報伝達機構の異常であり、遺伝学的背景として、CNVが主要な位置を占めると考えられる。

申請者らは、ASD患者にaCGH解析を開始し、dopamine、serotoninを代謝するMAOA、Bが欠失している患者を検出し、神経伝達物質が病因に關与することを示した。また、シナプス結合分子 *CADM1* や神経細胞膜上で機能するG蛋白結合型受容体(GPCR)の3つの遺伝子で変異を検出した。さらに、*Cadm1* KOマウスやGPCRであるセクレチン受容体(*Sctr*)のKOマウスを作成、解析し、社会行動異常やシナプス形成・機能異常を示した。

これらの結果から、シナプス構造異常、神経伝達の異常に加え、神経細胞膜上で機能するGPCRの異常も重要な要因であることが示唆された。GPCRには、グルタミン酸受容体(mGluR)などの神経伝達物質受容体や、oxytocin受容体なども含まれる。

治療法開発として、ASD症状を伴う脆弱X症候群でmGluR拮抗薬の有効性が報告され、高機能ASD患者でoxytocinが社会行動を改善した報告があるが、諸症状に著効する治療法はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ASDの病因、病態を解明し、治療法開発に繋げることである。そのために、CNV検出し患者個々の病因を解明すると共に、ASDの病因病態に關連する分子を抽出する。各病因遺伝子KOマウス解析でASDに共通する分子機構を同定し、それらを治療ターゲットとして、治療法開発のための介入研究を行う。

aCGH解析で約10%にCNV検出し候補遺伝子抽出が見込まれる。よって、aCGH解析をさらに継続して実施する。また、ASDとIDの原因遺伝子にはoverlapが見られるため、ID患者に対するaCGH解析も平行して実施する。検出された領域のシナプス關連遺伝子を患者全体で変異解析し、病因確定する。ASD患者で検出されるCNV部位は多彩である。病因遺伝子変異検出も1%以下の頻度で、発症に關与する遺伝子は非常に多い。新たなCNV領域から新たな病因遺伝子が検出されると考えられる。同定された病因遺伝子と關連する分子はKOマウスで変化解析し、あるいは治療ターゲット候補とする。病因同定により、治療目標設定、治療対象検体の収集できる。

3. 研究の方法

(1) ASD患者に対するaCGH解析および候補遺伝子変異解析

(対象)DSM-IVで診断したASDおよびIDで、親権者殻インフォームドコンセントが得られた患者を対象とし、aCGH解析を行った。aCGHで検出された候補遺伝子の変異解析は、ASD日本人と、The Autism Genetic Resource Exchange (AGRE) (CA, USA)から購入した白人サンプルを使用した。正常コントロールは、同意を得て採血した日本人およびCoriell Institute for Medical Research (NJ, USA)から購入した白人DNAを使用した。

(方法)末梢血リンパ球を分離し、Epstein-Barr virus (EBV)で芽球化して培養し、genomic DNAを抽出した。

Array comparative genomic hybridization (aCGH)

ASD患者Genomic DNAと性別を一致させた正常対照検体を蛍光標識し、Human Genome CGH Microarray 4×180K (Agilent technologies)とハイブリダイズさせ、Agilent G2365BAマイクロアレイスキャナで読み取り、画像ファイルを作成した。画像ファイルはソフトFeature Extractionで数値化し、数値化したデータを解析ソフト(Agilent genomic workbench)で解析した。

DNA変異解析

リンパ芽球から抽出した患者genomic DNAを用い、候補遺伝子の全エクソンとその近傍をPCRで増幅し、直接シーケンス法にて塩基配列を決定した。疾患との關連が推定された変異に關しては、対照群で同様に塩基配列を解析した。

研究にあたり自治医科大学の倫理委員会の許可を得た。

(2) 培養細胞、マウス・ラットを用いた候補遺伝子の機能解析

ラット、マウス脳におけるLin7発現解析
成ラット(SD)の大脳皮質をhomogenizeしsubcellular fractionationした。また、マウス(ICR)発達期脳(胎生13.5, 15.5, 17.5日、生後0, 15, 30日)の大脳皮質から溶解液を用いて蛋白抽出した。それぞれにおけるLin7発現を、一次抗体にpolyclonal rabbit anti-Lin7A, Lin7B/C antibody、mouse monoclonal glial fibrillary acidic protein (GFAP) antibody (Chemicon, CA, USA)を用いたWestern blot法により解析した。

子宮内エレクトロポレーション法

子宮内で胎生14.5日マウスの側脳室にLin7AのsiRNAおよびEGFP発現プラスミドをCUY21 electroporator (NEPA Gene, Chiba, Japan)、50ms、30V electronic pulseを950ms間隔、6回で導入し、生後2日に神経細胞局在について共焦点顕微鏡で観察した。大脳皮質における神経細胞移動について

は生後 2 日において n=3 で解析した。Lin7A における axon 伸長障害については、同じく子宮内で胎生 14.5 日マウスの側脳室に Lin7A の siRNA および EGFP 発現プラスミドを導入し、生後 7 日における axon 伸長について冠状断で検討した (n=3)。

セクレチンの脳室内投与によるセクレチン系を対象とした治療対象分子同定

セクレチン受容体 (*Sctr*) ノックアウトマウスと野生型マウスの脳室内にセクレチン 10 μ g、および対照として生理食塩水を投与後、海馬を摘出して RNA 抽出。Agilent Expression Array (Agilent 社)を用いて遺伝子発現を定量。各グループでの発現量を比較し、セクレチンにより発現が調節されている分子を同定した。

4. 研究成果

(1) 発達障害患者(ASD 患者および ID 患者)における aCGH 解析

ASD 49 例、ID 40 例の aCGH を解析した。ASD では重複 5 例 (10.2%)、欠失 11 例 (22.4%) であった。このうち 3 例が *de novo*、1 例が母親由来の CNV (X 染色体)で、この 4 例 (8.2%) については ASD の病因と考えられた。ID 40 例では重複 7 例 (25.0%)、欠失 9 例 (22.5%) であった。このうち、1 例が *de novo*、3 例が母親由来 (X 染色体)であった。また 5 例は既知の遺伝子や症候群または欠失領域が広く、これら 9 例 (22.5%) は病因 CNV と考えられた。

ASD 患者で検出された CNV のうち 1q21、1q22 の重複、1q25 の欠失、および 7q31.1 の欠失は Yang らの連鎖解析の review で ASD との関連が示されている遺伝子座 1q21-q44、7q21.2-q36.2 に局在していた。ASD、ID とも、検出した遺伝子の機能としては、シナプス関連遺伝子の他、中枢神経の発達に関連する遺伝子、細胞接着に関連する遺伝子、シグナル伝達に関連する遺伝子、神経細胞移動、投射、増殖、細胞骨格に関連する遺伝子等が検出された。

本研究において、ASD、ID 患者に高頻度に CNV が検出され、ASD、ID の遺伝学的背景として、CNV が重要な位置を占めることが確認された。重複例も多く検出された。一般に、遺伝子欠失より重複は軽度な症状になることも言われており、発達障害の病因として、重複にも注目する必要がある。ASD では、症状がスペクトラムであること、多因子遺伝、浸透率の問題等、複雑な遺伝学的機序が関与している。家系内で非罹患患者に変異が検出された報告もあり、非罹患の家族が変異を共有していたとしても、候補遺伝子として機能を詳細に検討する必要がある。

これらの遺伝子の中で、候補遺伝子として有望で、機能的に興味を持たれる遺伝子に関して解析した。

(2) aCGH 解析で検出されたシナプス足場蛋

白遺伝子の解析

足場蛋白 *SHANK3* 欠失の同定

ASD の 6 歳男児例で 22q13.33 に局在する *SHANK3* の約 54 Kb の *de novo* の欠失を検出した。Exon4 から 22 が欠失していると推定される。この患児は、社会性の障害、コミュニケーション障害とこだわり行動などの自閉症の主要症状を満たし、中等度の ID である。発語が出た後に一時消失し、現在は単語と非常に簡単な二語文を話している。

足場蛋白 LIN7A および LIN7B 解析

ID、痙性麻痺、脳梁低形成の男児例で 12q21 に 46,XY,del(12)(q21.2q21.33)inv(12)(q13.1q21.2)の約 14 Mb の欠失を検出した。欠失部位にはシナプスの足場蛋白である *LIN7A* が局在していた。また、ASD の男児例で 19q31.33 の約 73 Kb の重複を検出した。検出部位に同じくシナプスの足場蛋白である *LIN7B* が含まれていた。*LIN7B* は *GRIN2B* と蛋白結合することから、*LIN7B* および *LIN7A* を ASD、ID の候補遺伝子と考え、次に変異解析、機能解析を行った。

ASD 166 例について *LIN7B* のシーケンズ解析を行い、1 例に c. 602+1G>C、Exon5 のドナーサイトの変異を検出した。cDNA を用い、Exon4 および Exon6 に primer を設計し、RT-PCR を行った結果、非罹患例では 300 bp に 1 本のバンドが濃く見られたのに対し、変異例では 300 bp と 150bp の 2 本のバンドが検出された。クローニングの後、バンドをシーケンズすると非罹患例では、Exon4、Exon5、Exon6 と順に連結しているのに対して、変異例では Exon4 と Exon6 が連結し、Exon6 が frame shift していた。これら Exon5 の欠失は蛋白レベルでは PDZ domain の C 端側から約 1/3 に相当していた。

マウス胎仔の発達過程における脳での Lin7 蛋白の発現を解析した結果、Lin7A は胎生 13.5 日から発現し、その後徐々に増加して、生後 15 日から劇的に増加した。Lin7B/C は胎生 13.5 日から発現し、その後徐々に増加した。成ラットにおけるシナプスでの Lin7 の局在に関しては、Lin7A はシナプス前膜のマーカーである synaptophysin が多く含まれる P2、Synaptosome の分画に比較的多く発現していた。Lin7B はシナプス後膜のマーカーである PSD95 が多く含まれる PSD-I、PSD-II の分画に比較的多く発現していた。

胎生期の脳形成過程に Lin7A/7B が機能を有しているかどうか確認するために、子宮内胎児エレクトロポレーション法で Lin7A の発現を抑制する *mLin7ARNai* を胎生 14.5 日マウス脳に導入し、生後 2 日で大脳皮質構造を解析した。その結果、コントロール例では神経細胞が大脳皮質第 II から IV 層に約 9 割が局在して見られたのに対し、ノックダウン例では 2 割のみで、約 8 割が II から IV 層以下に見られた。次に、この *mLin7A RNAi* でノックダウンに対し、*hLin7A* を導入すると、神経細胞は II から IV 層に約 8 割が局在し、

移動障害が改善した。

同様に、子宮内胎児エレクトロポレーション法で *mLin7B* RNAi を導入して、胎生 14.5 日に *Lin7B* の発現を抑制した結果、コントロール例では神経細胞が脳皮質第 II から IV 層に約 9 割が局在して見られたのに対し、ノックダウン例では神経細胞が II から IV 層以下に 4 割が存在していた。次に、この *mLin7B* RNAi でのノックダウンに対し、*hLin7B* を導入すると、神経細胞は II から IV 層に約 8 割が局在し、移動障害が改善した。

さらに、神経細胞の axon の伸長について調べるために、同様に E14.5 に pSUPER-*mLin7A*#1 を用い *Lin7A* をノックダウンした神経細胞において脳梁からの対側への axon の伸長を P7 で観察した。ノックダウンした axon の対側半球への伸長は、コントロールと比べ半分に障害されていた。*hLin7A* の導入により、axon の伸長障害は改善した。

SHANK3 は、代表的な足場蛋白の一つであり、Neurologine、mGluR、NMDAR や AMPAR 等とシナプスで蛋白結合しており遺伝子発現量に敏感で欠失、重複、変異において ASD の病因となる。今回の解析で同じ足場蛋白として機能している、*LIN7A*、*LIN7B* も、神経発達に重要な作用を有しており、発達障害の病因となる事が示された。

足場蛋白は、ASD の発症に関連する重要な分子であると考えられ、*LIN7* に加え、他の足場蛋白に関しても ASD との関連および機能解析は有用である。足場蛋白の解析により、治療候補分子が抽出される可能性がある。

(3) その他の遺伝子と発達障害との関連解析

RPS6KA3 と発達障害

軽度 ID の 1 家系において、境界知能から軽度 ID の男児 3 名、母親を含む女性同胞の計 3 名に ChrXp22.12 に約 584 Kb の重複を検出した。重複部位に *RPS6KA3* が含まれていた。

RPS6KA3 の発現量と症状との関連性の有無を確認するために、Western Blot 法による発端者、母、弟 2 名、妹 1 名について、リンパ芽球で *RPS6KA3* 発現を解析した。非罹患者コントロールの *RPS6KA3* を Tubulin で補正した値の平均を 1 とした場合の fold change では、発端者 2.12-fold、母 1.77-fold、弟 1.91-fold、妹 2.14-fold、弟 1.53-fold であった。

RPS6KA3 は cAMP response element-binding protein (*CREB*) をリン酸化する遺伝子で、機能喪失により Coffin-Lowry syndrome (CLS)、あるいは非症候性の X-linked ID の原因遺伝子となっている。*RPS6KA3* 変異が関与する CLS 群において *RPS6KA3*-*CREB* 系に関わる PKC (protein kinase C) のアゴニスト刺激により *CREB* の上昇率が IQ と相関したとの報告があり、*CREB* は知能と深く関わる遺伝子とされて

いる。また、*RPS6KA3* 遺伝子の重複例はこれまで 2 家系報告されている。他の遺伝子で、重複により ID を示す例も報告されており、重複コピー数および発現量が多いほど臨床症状が重く、過剰発現が神経毒性になっている可能性が示唆されている。本家系では *RPS6KA3* 重複による発現増加が *CREB* 関連分子の量的変化をもたらす軽度から境界の知的障害を示したと考えられた。

遺伝子重複と発症との関連を明らかにする事は困難な事も多いが、本例は、発達障害の病因として重複を解析する事の重要性を示している。

G 蛋白結合型受容体 (GPCR) - セクレチン受容体 (*SCTR*) と ASD

SCTR 遺伝子の変異を、ASD 患者 197 人 (日本人 69 人、白人 128 人) で解析した結果、アミノ酸変異を伴う塩基変異を 3 種類の検出した。日本人患者から P90L 変異、白人患者から R2C および A245T 変異を検出した。これらは、コントロール群からは検出されておらず、ASD 関連遺伝子変異である可能性が高い。特に、P90L は、セクレチン結合部位に局在しており、セクレチンの結合阻害によるシグナル伝達の低下が示唆される。また、ASD 患者から同定されたそれぞれの R2C、P90L、A245T について、家系内での遺伝子変異解析を行った結果、R2C 変異では母に変異が検出され、P90L 変異でも母に変異が検出された。A245T 変異では、ASD を発症している双子の兄弟および父に遺伝子変異が検出された。

セクレチンは、ASD の症状改善効果も報告されており *Sctr* ノックアウトマウスは社会性の障害を示している。本研究で ASD 患者に *SCTR* 変異が検出された事は、セクレチンが ASD と関連しており、治療標的分子の同定に貴重な結果である。

(4) セクレチン系を対象とした治療標的分子同定研究

正常マウス脳室内セクレチン投与により、海馬でオキシトシンおよびバゾプレシンの発現が誘導された。

オキシトシンとバゾプレシンは、社会行動に作用しており、オキシトシンが自閉症患者の社会行動を改善したと報告され、自閉症の病態に関与していると考えられている。我々は、セクレチン受容体のノックアウトマウスが社会行動の障害などの自閉症状を示すことや、シナプス形成や伝導が低下していることを示し、セクレチンが自閉症の病態に関与することを示してきた。その、セクレチンの社会性に対する作用は、オキシトシン、バゾプレシンを介している可能性が示唆され、ASD の社会性にはオキシトシン、バゾプレシンに係る系が共通する分子の一つと考えられ、治療ターゲットであると考えられる。

他にも、セクレチンにより発現が増加する遺伝子があり、関連を解析中である。また、

Sctr ノックアウトマウスの海馬では、ドーパミン受容体 *DRD1A* や *preproenkephalin 1* の発現が増加していた。これらの分子やドーパミン系の分子も、治療ターゲットとなる共通分子の候補である。

今後、これらの分子の治療効果を、モデルマウスの行動解析等により、解明予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

1. Matsumoto A, Mizuno M, Hamada N, Nozaki Y, Jimbo EF, Momoi MY, Nagata K, Yamagata T. LIN7A depletion disrupts cerebral cortex development contributing to intellectual disability in 12q21-deletion syndrome. *PLoS One* 2014;9:e92695. doi: 10.1371/journal.pone.0092695. 査読あり
2. Okamoto N, Yamagata T, Yada Y, Ichihashi K, Matsumoto N, Momoi MY, Mizuguchi T. Williams-Beuren syndrome with brain malformation and hypertrophic cardiomyopathy. *Brain Dev* 2014;36:523-527. doi: 10.1016/j.braindev.2013.07.002. 査読あり
3. Saito M, Yamagata T, Shiba Y, Nagashima M, Taniguchi S, Jimbo E, Momoi MY: MAOA/B deletion syndrome in male siblings with severe developmental delay and sudden loss of muscle tonus. *Brain Dev* 2014;36:64-69. doi: 10.1016/j.braindev.2013.01.004. 査読あり
4. Matsumoto A, Kuwajima M, Miyake K, Kojima K, Nakashima N, Jimbo EF, Kubota T, Momoi MY, Yamagata T. An Xp22.12 microduplication including RPS6KA3 identified in a family with variably affected intellectual and behavioral disabilities. *J Hum Genet* 2013;58:755-757. doi: 10.1038/jhg.2013.88. 査読あり
5. Kosho T, Okamoto N, Ohashi H, Yamagata T, Matsumoto N(27人中11番目): Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: Detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A* 2013;161:1221-1237. doi: 10.1002/ajmg.a.35933. 査読あり
6. Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Saito H(27人中2番目): Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia* 2013;54:1282-7. doi: 10.1111/epi.12200. 査読あり
7. Monden Y, Mori M, Kuwajima M, Goto T, Yamagata T, Momoi MY: Late-onset Leigh

syndrome with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers. *Brain Dev* 2013;35:582-585. doi: 10.1016/j.braindev.2012.08.006. 査読あり

8. Iwasa M, Yamagata T, Mizuguchi M, Itoh M, Matsumoto A, Hironaka M, Honda A, Momoi MY, Shimozawa N: Contiguous ABCD1 DXS1357E deletion syndrome: Report of an autopsy case. *Neuropathology* 2013;33:292-298. doi: 10.1111/j.1440-1789.2012.01348.x. 査読あり
9. Fujita-Jimbo E, Yu ZL, Li H, Yamagata T, Mori M, Momoi T, Momoi MY. Mutation in Parkinson disease-associated, G-protein coupled receptor 37 (GPR37/PaeIR) is related to Autism spectrum disorder. *PLoS One* 2012;7:e51155. doi: 10.1371/journal.pone.0051155. 査読あり
10. Monden Y, Dan I, Dan H, Nagashima M, Tsuzuki D, Kyutoku Y, Gunji Y, Yamagata T, Watanabe E, Momoi MY: Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: an fNIRS study. *NeuroImage Clinical* 2012;1:131-40. doi: 10.1016/j.nicl.2012.10.001. 査読あり
11. Shimojima K, Okamoto N, Suzuki Y, Saito M, Mori M, Yamagata T, Momoi MY, Hattori H, Okano Y, Hisata K, Okumura A, Yamamoto T: Subtelomeric deletions of 1q43q44 and severe brain impairment associated with delayed myelination. *J Hum Genet* 2012;57:593-600. doi: 10.1038/jhg.2012.77. 査読あり
12. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Yamagata T, Matsumoto N(31人中15番目): Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet* 2012;44:376-378. doi: 10.1038/ng.2219. 査読あり
13. Monden Y, Dan H, Nagashima M, Dan I, Kyutoku Y, Okamoto M, Yamagata T, Momoi MY, Watanabe E: Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS. *Clin Neurophysiol* 2012;123:1147-1157. doi: 10.1016/j.clinph.2011.10.006. 査読あり

[学会発表](計 13 件)

1. 山形崇倫、小島華林、門田行史: 自閉症スペクトラム障害の評価: 統一した評価法の必要性. 第56回日本小児神経学会シンポジウム 2014.5.29-2014.5.31 浜松
2. 小島華林、神保恵理子、松本歩、山形崇倫、桃井隆、桃井真里子: 自閉性障害原因遺伝子変異と小胞体ストレスの関与. 第56回日本小児神経学会 2014.5.29 -2014.5.31 浜松
3. 松本歩、楊志亮、小島華林、中山一大、神

- 保恵理子、岩本禎彦、永田浩一、山形崇倫 自閉性障害患者における時計関連遺伝子の変異解析. 第 56 回日本小児神経学会 2014.5.29 -2014.5.31 浜松
4. 楊志亮、小島華林、神保恵理子、山形崇倫、桃井隆、桃井真里子：自閉性障害原因遺伝子 *CADM1* に結合する足場タンパク *MUPP1* の遺伝子変異解析. 第 56 回日本小児神経学会 2014.5.29 -2014.5.31 浜松
 5. Matsumoto A, Mizuno M, Hamada N, Jimbo EF, Kojima K, Momoi MY, Nagata K, Yamagata T. Contribution of Scaffold proteins to developmental disorder. The 63rd Annual Meeting for the American Society of Human Genetics. 2013.10.22-26. Boston.
 6. Kojima K, Yamagata T, Matsumoto A, Jimbo EF, Momoi MY. Mutations in Secretin receptor may be related to autism spectrum disorder. The 63rd Annual Meeting for the American Society of Human Genetics. 2013.10.22-26. Boston.
 7. 山形崇倫、松本歩、永田浩一：発達障害患者 CNV 領域におけるシナプス関連分子の解析. 第 55 回日本小児神経学会シンポジウム 2013.5.29-2013.6.1 大分
 8. 松本歩、山形崇倫、野崎靖之、神保恵理子、永田浩一、桃井真里子：発達障害患者 CNV 領域におけるシナプス関連分子の解析. 第 55 回日本小児神経学会 2013.5.29-2013.6.1 大分
 9. 松本歩、山形崇倫、桑島真理、神保恵理子、桃井真里子：*RPS6KA3* の重複を認めた軽度知的障害男児例. 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27.東京
 10. 小島華林、松本歩、楊志亮、神保恵理子、山形崇倫、桃井真里子：*Cadm1* 変異を持つ自閉性障害患者のリンパ芽球を用いた小胞体ストレス感受性についての検討. 第 57 回日本人類遺伝学会 2012.10.24-27.東京
 11. Kojima K, Yamagata T, Matsumoto A, Saito M, Jimbo EF, Momoi MY.: Mutation in Secretin receptor gene in Autism spectrum disorder and genes regulated by secretin in the brain. The 62rd Annual Meeting for the American Society of Human Genetics. 2012.11.6-9. San Francisco.
 12. Matsumoto A, Yamagata T, Nozaki Y, Jimbo EF, Momoi MY.: Interstitial Deletion 12(q21.2-q21.33) in a Boy with Facial Dysmorphism and Mental Retardation. The 62rd Annual Meeting for the American Society of Human Genetics. 2012.11.6-9. San Francisco.
 13. Saito M, Yamagata T, Shiba Y, Nakashima N, Nagashima M, Jimbo E, Momoi MY.: Deletion of MAOA and MAOB in male siblings with severe mental retardation and autistic phenotype. The 62rd Annual Meeting for the American Society of Human Genetics. 2011.10.11-15. Montreal.

6. 研究組織

(1)研究代表者

山形 崇倫 (YAMAGATA Takanori)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号：00239857

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

永田 浩一 (NAGATA Kouichi)
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・部長
研究者番号：50252143

森 雅人 (MIRI Masato)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号：10337347

野崎 靖之 (NOZAKI Yasuyuki)
自治医科大学・医学部・助教
研究者番号：90281295

中島 尚美 (NAKASHIMA Naomi)
自治医科大学・医学部・助教
研究者番号：20337330

門田 行史 (MONDEN Yukifumi)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号：80382951

長嶋 雅子 (NAGASHIMA Masako)
自治医科大学・医学部・助教
研究者番号：70438662

神保 恵理子 (JINBO Eriko)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号：20291651