

講座名（専門科目名）	連合小児発達学研究所小児発達神経学	教授氏名	下野 九理子
学生への指導方針	小児発達脳科学を中心とした研究を行います。研究室ゼミと適宜個別指導をします。		
学生に対する要望	研究に必要な幅広い知識と技術を学ぶ、意欲的な学生さんをお待ちしています。		
問合せ先	(Tel)06-6879-3863 (Email) office@kokoro.med.osaka-u.ac.jp	担当者	山口
その他出願にあたっての注意事項等			

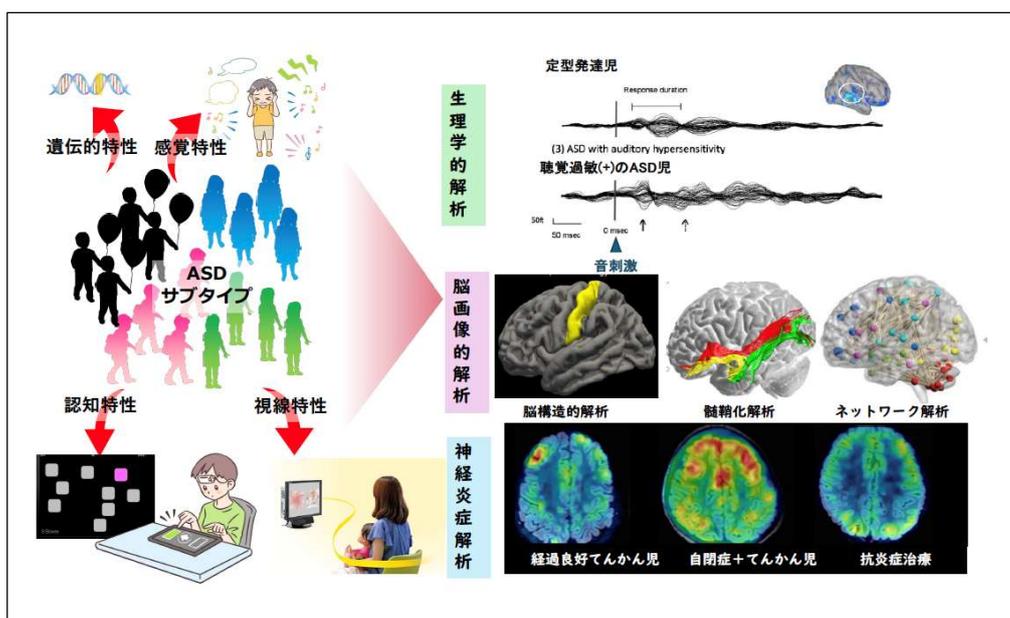
連合小児発達学研究所は子どもの脳やこころの発達と発達障害についての科学的な研究をミッションとした研究を行っています。脳科学研究はこの数十年で飛躍的に進歩しましたが、子どもの脳（未熟な状態で生まれ、ネットワークを発展させ、20歳ごろまでその成熟は続き、発達には臨界期がある）についてはまだまだ解明されていないことも多くあります。

一方で、近年先進国を中心に共通して課題となっているのが、神経発達症（発達障がい）や思春期・若年成人の精神疾患の急増です。神経発達症は先天的な脳の特異性によって社会生活に困難を抱える神経の疾患とされ、自閉スペクトラム症（ASD）や注意欠如多動症（ADHD）、限局性学習症、など様々なものがあります。米国での報告によれば ASD の診断は 20 年前には 150 人に 1 名だったものが、2020 年には 36 人に 1 名と 4 倍に増加しています。さらに近年は思春期・成人期に社会不適応となり、神経発達症と診断される例も増加し、社会問題となっています。ASD の男女比は 4:1 であり、また一卵性双生児の ASD 発症一致率が 70~90% と高いことから強い遺伝性が示唆されています。ASD の原因遺伝子の研究は活発に行われており、神経系の発達に影響を及ぼすさまざまな遺伝子異常が報告されているが、明らかになっている遺伝子異常は ASD の一部でしかなく、多因子疾患と考えられています。さらに早産児においては正期産児に比べて数倍高いという報告があり、近年の ASD の増加には胎生期の炎症や虚血などさまざまな影響が脳の発達に影響を与えている可能性も検討されています。

一方で神経発達症にはその重症度やその特性に大きなバリエーションがあることも明らかになってきており、色々な神経・精神症状との合併もあることが明らかになってきています。

そこで私たちの研究室ではそれらの特性に注目し、ASD 特性の神経基盤についてさまざまな研究を行ってきました（図）。

ASD の感覚異常を脳磁図を用いて神経機能として客観的に評価できることを示し、高率に認める感覚異常が一次感覚野および感覚統合を司る頭頂連合野の反応性の違いによって生じていることを発表しました。このような皮質反応性の違いは神経の興奮性と抑制性のアンバランスさによって生じており、ASD 児においててんかんや脳波異常の合併が多いことと一致しています。さらに ASD の言語認知機能の研究では、言葉を聞いたり、読んだりした際の脳活動が定型発達児とは異なっていることを報告しました。



また、MRI を用いた脳の構造的、および機能的イメージング研究により、ASD 児の脳は初期には過剰に大きくなり、その後のシナプスの刈り込みに異常を来していることや髄鞘化遅延があること、機能的には長い領域間連

結が低下し、近い領域間連結は亢進していることなどが報告されています。我々は定型発達児と ASD 児の髄鞘化を **diffusion tensor image (DTI)** を用いて比較し、小児期においては ASD 児の言語ネットワークに関連する領域間の髄鞘化が遅延し、その程度と言語機能には相関があることを示しました。また認知や運動の制御に関係する小脳と大脳の連結にも異常を認めることを示した。さらに研究結果のエビデンスレベルを高めるために多施設共同研究によってサンプル数を増やし、施設間・MRI 機種間の差異を軽減するために同一人物に全ての機種で撮像するデータを作成して補正するなどの工夫を行なっています。

また我々は神経炎症に関係するミクログリアに集積する放射性リガンドを用いた PET により、神経発達症の合併の多い、てんかんや結節性硬化症患者において神経炎症があることや、その範囲の広さは認知機能の低下と相関があることを示しました。

今後 MRI や脳波、視線計測、認知機能検査を組み合わせることで客観的な診断や病態解明を行うとともに、治療介入による変化を捉えること、さらに新たな診断技術として AI 診断などを研究しています。