

厚生労働科学研究研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

高機能自閉症における PET を用いた脳内セロトニン・トランスポーター密度とこころの理論に関する研究

分担研究者 中村 和彦 浜松医科大学精神神経医学講座 講師
関根 吉統 浜松医科大学精神神経医学講座
尾内 康臣 県西部浜松医療センター・先端医療技術センター 医長
浜松医科大学子どもこころの発達研究センター 客員教授
辻井 正次 中京大学社会学部教授
浜松医科大学子どもこころの発達研究センター 客員教授
杉山登志朗 あいち小児保健医療総合センター 保健センター長

研究協力者 吉川 悦次 浜松ホトニクス(株)中央研究所

研究要旨

高機能自閉症とは広義の自閉性障害の中で知的障害を伴わないものである (IQ70 以上)。主な症状は、対人的相互作用の質的な障害、意思伝達の質的な障害、行動、興味、および活動の限定され反復的で常同的な様式である。自閉症スペクトラム疾患ではセロトニン系の異常が病態発生の中核に位置すると考えられている。今回の目的は、PET を用いて自閉症のコアな症状とセロトニン系の関連について明らかにすることである。特に対人的相互作用の質的な障害として Theory of mind に注目した。研究の対象は高機能自閉症、16 人、健常者 16 人で、全て男性である。ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) で自閉症の診断がついたものを対象とし、6 ヶ月以内に精神科薬物療法を受けた者は対象から除外した。臨床スコアはこころの理論 (Theory of mind) に対して Faux Pas Test [fou-pa:] を用いた。結果は faux pas test で測定した自閉症のこころの理論の障害の程度と帯状回におけるセロトニン・トランスポーターの低下は相関していた。ゆえに帯状回のセロトニン・トランスポーターはこころの理論を制御する重要なメカニズムであることが示唆された。

A.研究目的

高機能自閉症とは広義の自閉性障害の中で知的障害を伴わないものである (IQ70 以上)。主な症状は、対人的相互作用の質的な障害、意思伝達の質的な障害、行動、興味、および活動の限定され反復的で常同的な様式である。その中の 2 つのコアな症状として 1. 対人的相互作用の質的な障害、 2. こだわりなどの強迫症状がある。自閉症スペクトラム疾患においてセロトニン系の異常は病態発生の中核に位置すると考えられている。先行研究としてセロトニン・トランスポーターと自閉症スペクトラムとの関連で、セロトニン・トランスポーターのプロモータ部位 (s, l) と自閉症に有意な相関があるとの報告や (Mol Psychiatry, 2004)、血小板のセロトニン上昇との有意な相関があるとの報告がある (Mol Psychiatry, 2004)。またゲノムワイドスクランの研究でセロトニン・トランスポーターの近くの 17q11.2 に有意差が認められた (Am J Hum Genet, 2003)。さらにセロトニン合成は一般に子供では高く、成長と共に低下するが、自閉症では一般より低く、この傾向は 15 歳前後まで続くとの報告がある (Ann Neurol, 1999)。今回の研究の目的は、PET を用いて自閉症のコア症状とセロトニン系の関連について検討することである。特に対人的相互作用の質的な障害として Theory of mind に注目して検討を行った。

B.研究方法

対象は高機能自閉症 16 人、健常者 16 人で全て男性である。ADI-R (Autism Diagnostic

Interview-Revised)で自閉症の診断がついたものを対象とした。6 ヶ月以内に精神科薬物療法を受けた者は対象から除外した。なお、本研究は浜松医科大学及び浜松医療センター倫理委員会で承認を得ており、研究の詳細を説明した後、文書による同意を得た者を対象とした。臨床スコアはこころの理論 (Theory of mind) に対して Faux Pas Test [fou-pa:]を用いた。これは成人の自閉症のこころの理論の障害を計るテストとして考案されたものである (合計 20 問) (Baron-Cohen S et al, J. Autism Dev.Dis.,1999)。

I. Faux Pas Test

(例)

1. おじさんが遊びに来たときに、恵さんはお母さんに手伝ってもらって、チーズケーキを作りました。恵さんはケーキを持ってきて言いました。「おじさんのためにケーキを作ってみたの。」おじさんは、「おいしそうだね。ケーキは大好きだよ。チーズが入ってるのはダメだね。」と言いました。

質問段階：

① 「誰かが何か言うべきでなかったことを言いましたか？」

もし「はい」と答えたら…②へ 「いいえ」と答えたら…⑤へ

② 「誰が言うべきでなかったことを言いましたか？」

人物名を記録する …③へ

③ 「なぜ、そう言うべきではなかったの

すか？」

(正解の基準は「聞き手が傷ついたり、侮辱されたこと」を理解しているかどうか) …

④へ

④ 「あなたは、なぜ、彼(彼女)がそう思ったと思いますか？」

(被験者が、「話し手がわざと言ったのではないこと」を理解しているかどうか) …

⑤へ

⑤ Control question 「刺激文章を参考」

(話の重要な部分をちゃんと理解しているかどうか?)

正解

① はい

② おじさん

③ 「恵さんがおじさんのために作ってくれたケーキだったから」

④ 「チーズケーキだと知らなかったから」「おじさんはチーズケーキが嫌いだったから」という答えには

「では、なぜ彼(彼女)は言うべきでなかったことを言ったと思いますか」

という追加の質問を出すこと。

⑤ 『恵さんが作ったのは何ケーキでしたか?』 チーズケーキ

II. PET 解析

頭部専用 PET スキャナは浜松ホトニクス社製 SHR12000 を用い、トレーサはセロトニン・トランスポーターへの選択性が高い [^{11}C](+)McN-5652 である。データ収集時間はトレーサ静注後 92 分間で、セロトニン・ト

ランスポーター密度の算出は動脈血漿中の経時的なトレーサ濃度を入力関数とした 1-tissue、3-parameter 解析を行った。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権擁護上の配慮を徹底するため、各研究施設において研究内容を十分に吟味し、倫理委員会の承認を得た。研究者の守秘義務に関して、研究に関与する全員について同意書を得、記録し、文章で保管した。研究対象者に対して、十分なインフォームドコンセントを行い文書で保管した。

C. 研究結果

I. 高機能自閉症と健常者との各種臨床スケールとの比較

	健常者	高機能自閉症
ハミルトンの不安スケール	—	3.9; SD 3.3
ハミルトンの抑うつスケール	—	2.3; SD 3.9
強迫症状のスケール (Y-BOCS)	—	10.7; SD 5.2
アグレッションのスケール (AQ)	29.8;SD2.4	51.6;SD12.4*
Faux Pas Test	35.6;SD2.7	24.6;SD5.2**

*** $P < 0.01$

II. faux pas test で測定した自閉症のこころの理論の障害の程度と帯状回におけるセロ

トニン・トランスポーターの低下は相関していた（図1）。

D.考察

自閉症群は、健常者群に比し、midbrain、thalamus、anterior cingulated gyrus、insular cortex、cerebellumなどの脳部位でセロトニン・トランスポーターが有意に低下していたが、セロトニン・トランスポーターの低下は自閉症に特異的変化と考えられる。さらに本研究における自閉症群には、セロトニン・トランスポーターに影響を与えると考えられる抗うつ薬による治療歴がない。また、セロトニン・トランスポーターに影響を与えると考えられているてんかんやうつ病の既往もなかった。脳におけるセロトニン・トランスポーターの低下は、こころの理論の障害と関係していた。これは自閉症の中核症状であることから、この所見は、セロトニン・トランスポーターの低下が自閉症症状形成に必須であるという我々の考えと矛盾しない。

本研究では、faux pas testで測定した自閉症のこころの理論の障害の程度と帯状回におけるセロトニン・トランスポーターの低下は相関していた。こころの理論と帯状回の間連については、先行研究により支持されているところである。例えば、rCBF (regional cerebral blood flow)をみるSPECT研究や、¹⁸F-deoxyglucoseを用いたPET研究ではCARS (Childhood Autism Rating Scale) やADI-Rでスコア化したこころの理論に関与していると考えられるコミュニケーションや社会性の障害が、帯状回の血流量や代謝と関与していると報告されている。さらにこころ

の理論に關与する顔の情緒の認知テストについて、自閉症においてrCBFが測定され帯状回の血流増加が報告されている。そのうえ健常者を対象とした¹⁵O]H₂O PET研究においても、こころの理論タスク施行時に帯状回のactivationの上昇が報告されている。そのうえ健常者を対象とした¹⁵O]H₂O PET研究においても、こころの理論タスク施行時に帯状回のactivationの上昇が報告されている。これらと本研究の結果とから帯状回のセロトニン・トランスポーターはこころの理論を制御する重要なメカニズムであることが示唆される。

しかしながら、こころの理論に関しては、他の部位との関与の報告もある。例えば、f-MRI研究では、自閉症においてBrothers' theoryをテストした時に、amygdalaのactivationが上昇しているとの報告がある。しかし本研究ではこの部位のセロトニン・トランスポーターとこころの理論との関連性はなかった。これはこの部位はセロトニン・トランスポーター以外の伝達物質などの関与を示唆しているかもしれない。

自閉症者のこころの理論を計測するには、主なものとしてFirst-order false belief test, Second-order false belief task, Faux pas test, Reading the Mind in the eyes Testがある。Reading the Mind in the Eyes Testはこころの理論より情緒回路に影響を受けると考えられている。またFirst-order false belief test, Second-order false belief taskは子どもに用いられる。今回用いたFaux pas testは大人の自閉症のこころの理論の障害を計るテストとして考案されたものであるゆえ、本研究に適切である。ゆえにこのテストは帯状回のセ

ロトニン・トランスポーターの低下とこころの理論との関連性に関する本研究の精度を高めるものである。

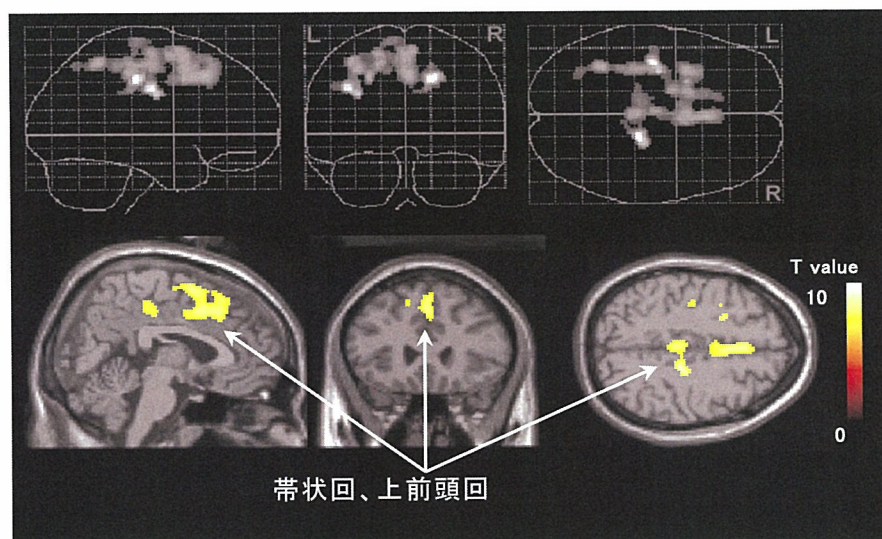
本研究では、不安、うつ、攻撃性とセロトニン・トランスポーターとの関連で有意差を示さなかった。これは、本研究における不安、うつスコアは低値でかつ distribution 幅も少なかったゆえである。また自閉症の症状については、セロトニン系のみでなく、ドーパミン系、GABA系なども関与していると考えられる。それらのニューロンが自閉症の不

安、うつ、攻撃性について関連しているかもしれない。

E.結論

faux pas test で測定した自閉症のこころの理論の障害の程度と帯状回におけるセロトニン・トランスポーターの低下は相関していた。ゆえに帯状回のセロトニン・トランスポーターはこころの理論を制御する重要なメカニズムであることが示唆された。

図1. 「こころの理論の獲得障害」は帯状回、上前頭回のセロトニン・トランスポーター密度の低下と関係していた。



F.健康危険情報

なし

G.研究発表

論文発表（欧文）

Yamada K, Ohnishi T, Hashimoto K, Ohba H, Iwayama-Shigeno Y, Toyoshima M, Okuno A, Takao H, Toyota T, Minabe Y, Nakamura K, Shimizu E, Itokawa M, Mori N, Iyo M,

Yoshikawa T. Identification of Multiple Serine Racemase (SRR) mRNA Isoforms and Genetic Analyses of SRR and DAO in Schizophrenia and D-Serine Levels Biol Psychiat 57:1493-1505, 2005

Ide M, Yamada K, Toyota T, Iwayama-Shigeno Y, Ishitsuka Y, Minabe Y, Nakamura K, Hattori N, Asada T, Mizuno Y, Mori N, Yoshikawa T. Genetic association analyses of PHOX2B

and ASCL1 in neuropsychiatric disorders:
evidence for association of ASCL1 with
Parkinson's disease
Hum Genet 117:520-527, 2005

Tsuchiya K, Takagai S, Kawai M, Matsumoto
H, Nakamura K, Minabe Y, Mori N, Takei N,
Advanced paternal age associated with an
elevated risk for schizophrenia in offspring
in a Japanese population
Schizophr Res 76:337-342, 2005

Kato T, Iwayama-Shigeno Y, Kakiuchi C,
Iwamoto K, Yamada K, Minabe Y, Nakamura
K, Mori N, Fujii K, Nanko S, Yoshikawa T.
Gene expression and association analyses of
LIM (PDLIM5) in bipolar disorder and
schizophrenia
Mol Psychiatr 10:1045-1055, 2005

Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H,
Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K,
Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T,
Yamada K, Yoshikawa T, Kato T
Functional polymorphism of HSPA5: possible
association with bipolar disorder.
Biochem Biophys Res Commun. 336:
1136-1143, 2005

Sekine Y, Takei N, Suzuki K, Nakamura K,
Tsuchiya K, Takebayashi K, Toulopoulou T,
Mori N. Effective adjunctive use of pergolide
with quetiapine for cognitive impairment
and negative symptoms in schizophrenia,
J Clin Psychopharm 25:281-283, 2005

論文発表 (邦文)

吉井光信、中本百合江、中村和彦. 末梢型ベ
ンゾジアゼピン受容体遺伝子多型と特性不安
との関連. 日本薬理学雑誌 125 巻 1 号、33-36、
2005

吉井光信、中本百合江、中村和彦. 末梢型ベ
ンゾジアゼピン受容体遺伝子解析によるスト
レス感受性の診断. BIO バイオテクノロジー
ジャーナル Vol.5 No1. 1/2,94-97、2005

中村和彦. 発達障害の生物学的精神医学の誘
い(6). 新アスペハート Vol 9 : 88-90,2005

中村和彦, 土屋賢治. 発達障害の生物学的精
神医学の誘い(7). 新アスペハート Vol 10 :
89-96,2005

中村和彦, 土屋賢治. 発達障害の生物学的精
神医学の誘い(8). 新アスペハート Vol 11 :
81-87,2005

学会発表 (海外)

Pilai A.A., Nakamura K., Yamada K.,
Iwayama-Shigeno Y., Toyota T., Takei N.,
Minabe Y., Suzuki K., Sekine Y., Iwata Y.,
Nakajima M., Moriwaki S., McGrath J.,
Miyoshi K., Honda A., Baba K., Katayama T.,
Tohyama M., Yoshikawa T., Mori N
Association of pericentrin 2 (PCNT 2) with
schizophrenia. The XX International
Congress on Schizophrenia Research.
Savannah, Georgia, US. April, 2005
Sekine Y., Ouchi Y., Takei N., Yoshikawa E.,
Nakamura N., Minabe Y., Futatsubashi M.,

Okada H., Tsukada H., Iyo M., Mori N
Serotonin transporter loss and aggression in
methamphetamine users. 11th Annual
Meeting of the Organization for Human
Brain Mapping, Toronto, Ontario, Canada,
June, 2005

Yoshii M, Nakamoto Y, Mugishima G,
Nakamura K, Miwa M, Fukunishi I, Ishiburo
M, Mitamura K, Takei M, Kitamura N,
Matsukawa Y, Murakami M, Horie T,
Sawada S.

Peripheral-type benzodiazepine receptors
(PBR) as a biological marker for stress:
implications for rheumatoid arthritis
International Society for Neurochemistry
(ISN) 20th Biennial Meeting at Innsbruck,
Austria, 2005

学会発表（国内）

Anitha A¹, Nakamura K¹, Yamada K²,
Iwayama Y², Toyota T², Takei N^{1,3},
Minabe Y¹, Suzuki K¹, Sekine Y¹, Iwata Y¹,
Nakajima M¹, Moriwaki S⁴, McGrath J⁵,
Miyoshi K⁶, Honda A⁶, Baba K⁶, Katayama
T⁶, Tohyama M⁶, Yoshikawa T², Mori N¹
Altered Pericentrin 2 (PCNT2) Expression in
Bipolar Disorder
第 48 回日本神経化学会、福岡、2005

Yoshii M, Nakamoto Y, Nakamura K
Peripheral-type benzodiazepine receptor as
a biological marker for stress disorders
the 78th Annual Meeting of the Japanese
Pharmacological Society, March, Yokohama,

2005

関根吉統, 尾内康臣, 吉川悦次, 武井教使, 三
辺義雄, 中村和彦, 伊豫雅臣, 森則夫.
覚醒剤使用者におけるセロトニン・トランス
ポーター密度の低下と攻撃性との関連に関す
る研究.

第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日
本神経精神薬理学会・合同総会, 大阪, 2005

西村克彦、関根吉統、中村和彦、磯田治夫、
尾内康臣、吉川悦次、土屋賢治、三辺義雄、
武井教使、竹林淳和、阪原晴海、杉山登
志朗、辻井正次、森 則夫
高機能自閉症 (High Functioning Autism:
HFA) の海馬及び小脳における代謝物質と臨
床症状の検討 Proton Magnetic Resonance
Spectroscopy を用いた研究
第 32 回日本脳科学会、2005、千葉

Anitha A, Nakamura K, Yamada K,
Iwayama-Shigeno Y, Toyota T, Takei N,
Minabe Y¹, Suzuki K¹, Sekine Y, Iwata Y,
Nakajima M, Moriwaki S, McGrath J, Miyoshi
K, Honda A, Baba K, Katayama T, Tohyama
M, Yoshikawa T, Mori N
Association of Pericentrin 2 (PCNT2) with
Schizophrenia
第 32 回日本脳科学会、2005、千葉

加藤忠史、垣内千尋、岩本和也、茂野佳美、
山田和男、三辺義雄、中村和彦、森則夫、藤
井久み子、南光進一郎、功刀浩、吉川武男
第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日
本神経精神薬理学会・合同総会, 大阪, 2005

橋本謙二、山田和男、大西哲生、大羽尚子、
茂野佳美、鷹雄瞳、豊田倫子、三辺義雄、中
村和彦、清水栄司、糸川昌成、森則夫、吉川
武男、伊豫雅臣

統合失調症患者におけるセリンラセマーゼ遺
伝子の解析

第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日
本神経精神薬理学会・合同総会, 大阪, 2005

Anitha A, Nakamura K, Yamada K,
Iwayama-Shigeno Y, Toyota T, Takei N,
Minabe Y¹, Suzuki K¹, Sekine Y, Iwata Y,
Nakajima M, Moriwaki S, McGrath J, Miyoshi
K, Honda A, Baba K, Katayama T, Tohyama
M, Yoshikawa T, Mori N

Association of Pericentrin 2 (PCNT2) with
Schizophrenia

第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日
本神経精神薬理学会・合同総会, 大阪, 2005

H.知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

高機能自閉症 (High Functioning Autism: HFA) の海馬及び小脳における代謝物質と臨床症状の検討: Proton Magnetic Resonance Spectroscopy を用いた研究

分担研究者	尾内 康臣	県西部浜松医療センター・先端医療技術センター	医長
		浜松医科大学子どものこころの発達研究センター	客員教授
	中村 和彦	浜松医科大学精神神経医学講座	講師
	関根 吉統	浜松医科大学精神神経医学講座	
	三辺 義雄	浜松医科大学精神神経医学講座	講師
	辻井 正次	中京大学社会学部	教授
		浜松医科大学子どものこころの発達研究センター	客員教授
研究協力者	西村 克彦	浜松医科大学精神神経医学講座	
	磯田 治夫	浜松医科大学放射線医学講座	助教授
	阪原 晴海	浜松医科大学放射線医学講座	教授
	吉川 悦次	浜松ホトニクス(株)中央研究所	

研究要旨

高機能自閉症 (High Functioning Autism) の自閉性疾患の中核症状として対人的相互作用、コミュニケーションの障害、行動・興味・活動の限定された反復的常同的な行動様式があげられる。我々は Proton magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$) 及び positron emission tomography (PET) を用いて高機能自閉症患者の小脳及び海馬の分子組成異常について検討し、得られた結果と臨床症状との関連について検討することにより、高機能自閉症者における臨床症状の成因について検討した。対象は未服薬の高機能自閉症群 8 例、健常者 8 例である。結果は小脳では、健常者と比較して Cho 濃度が有意に増加していた。海馬については、健常者と比較して Cho 及び Cr+PCr が有意に上昇していた。そして Cho の上昇と攻撃性の強度との間に有意な正の相関が認められた。さらに、Cho の上昇は、同部位におけるドパミン・トランスポーター (DAT) 密度と正の相関が認められた。ゆえに DAT 密度と攻撃性の強度との間に有意な正の相関が認められた。すなわち、高機能自閉症では、海馬の Cho が上昇するほど同部位の DAT 密度が上昇し、攻撃性が亢進していることが示された。それゆえ高機能自閉症で認められた Cho の上昇は、ドパミン神経系の機能亢進を示唆しており、高機能自閉症に認められる攻撃性の亢進に関与していることが示唆された。

A.研究目的

高機能自閉症 (High Functioning Autism) の自閉性疾患の中核症状として対人的相互作用、コミュニケーションの障害、行動・興味・活動の限定された反復的常同的な行動様式があげられる。自閉性疾患のうち、知的能力の保たれているもの (IQ >70) を高機能自閉症という。また、自閉性疾患では、健常者と比較して、抑うつ症状や、不安症状、攻撃性の亢進などを呈しやすいことが知られている (Lancet, 1997)。自閉性疾患の死後脳研究として、小脳プルキンエ細胞の減少 (Neurology, 1985)、小脳の neuroinflammatory が報告されている (Ann Neurology, 2005)。海馬では神経細胞体の縮小及び密度上昇が報告されている (Neurology, 1990)。PET 研究では線条体・前頭葉における [¹¹C]FDOPA の取り込み上昇が報告されている (Neuroreport, 2004)。これらの報告から、高機能自閉症の小脳及び海馬に異常が生じていることが推測され、その異常が高機能自閉症患者に認められる臨床症状の病態発生に関与しているのではないかと考えた。ゆえに我々は Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) 及び positron emission tomography (PET) を用いて高機能自閉症患者の小脳及び海馬の分子組成異常について検討する。また、得られた結果と臨床症状との関連について検討することにより、高機能自閉症者における臨床症状の成因について検討する。

B.研究方法

対象は未服薬の高機能自閉症群 8 例 (23.4

±3.83)、健常者 8 例 (21.8±1.51)である。両群とも、全例右利きの男性で、代謝性疾患、意識障害を伴う頭部外傷、てんかん発作の既往がない者を対象とした。健常群については、本人及びその二親等以内に精神疾患の既往のない者を対象とした。精神症状評価は Aggression Questionnaire スコア、Y-BOCS、ハミルトンうつ病評価尺度、ハミルトン不安評価尺度を用いた。

¹H-MRS は MR スキャナは GE Signa Horizon 1.5 T、データ解析は LC-model で解析し、得られたスペクトルから、N-acetylaspartate (NAA)、choline (Cho)、creatine plus phosphocreatine (Cr+PCr) の各濃度を算出した。関心領域は右小脳半球 (8.0 cm³) 及び左海馬 (6.0 cm³) である。関心領域内における脳脊髄液 (CSF) の算出は Ernst ら (Ernst et al, Magn Reson Med, 1993) の方法を用いた。

PET スキャナは浜松ホトニクス社製 SHR12000 で、トレーサは [¹¹C]WIN35,428 (ドパミン・トランスポーターを標識)である。データ収集時間はトレーサ静注後 92 分間 (38 フレーム) で、データ解析は 3-コンパートメント解析を行った。関心領域は左海馬である。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権擁護上の配慮を徹底するため、各研究施設において研究内容を十分に吟味し、倫理委員会の承認を得た。研究者の守秘義務に関して、研究に関与する全員について同意書を得、記録し、文章で保管した。研究対象者に対して、十分なインフォー

ムドコンセントを行い文書で保管した。

C.研究結果

各部位における結果は表 1 に示す。高機能自閉症では右小脳において Cho (IU) の有意な上昇が認められ、左海馬においては、Cr+PCr (IU)、Cho (IU)、Gray matter (%) に有意な上昇が認められ、White matter (%)では有意な減少が認められた。代謝物質濃度と臨床症状との関連については、左海馬の Cho 濃度と Aggression Questionnaire スコアとの間に有意な正の相関がみられた。ドパミン・トランスポーターとの相関について、高機能自閉症の左海馬領域におけるドパミン・トランスポーター密度は、健常者と比較して有意に増加していた (図 A)。さらに高機能自閉症の左海馬領域におけるドパミン・トランスポーター密度は、コリン濃度と有意な正の相関を示した (図 B)。ドパミン・トランスポーターの PET 画像においては、高機能自閉症患者は、健常者と比較してドパミン・トランスポーター密度が高いことがわかった (図 C)。また左海馬におけるドパミン・トランスポーター密度の増加と Aggression Questionnaire スコアとの間に有意な正の相関を示した (図 D)。

D.考察

小脳において高機能自閉症では、健常者と比較して Cho 濃度が有意に増加していた。Cho は膜脂質代謝を反映するとされており、neuroinflammation 下で増加することが知られている。従って、今回の所見は、自閉性疾

患の死後小脳で neuroinflammation が生じていたという結果 (Ann Neurology, 2005) を支持するかもしれない。海馬において高機能自閉症では、健常者と比較して Cho 及び Cr+PCr が有意に上昇していた。この Cho の上昇と攻撃性の強度との間に有意な正の相関が認められた。さらに、Cho の上昇は、同部位におけるドパミン・トランスポーター (DAT) 密度と正の相関が認められた。ゆえに DAT 密度と攻撃性の強度との間に有意な正の相関が認められた。すなわち、高機能自閉症では、海馬の Cho が上昇するほど同部位の DAT 密度が上昇しており、攻撃性が亢進していることが示された。Cr+PCr は細胞内エネルギーである ATP 需要の増大を反映して増加することが知られている。また、Cho は膜脂質代謝を反映する。これらの所見を勘案すると、高機能自閉症で認められた Cho の上昇は、ドパミン神経系の機能亢進を示唆しており、それが高機能自閉症に認められる攻撃性の亢進に関与していることが示唆された。

E.結論

高機能自閉症の小脳において、neuroinflammation が惹起されていることが示唆された。高機能自閉症の海馬では、ドパミン神経系の機能が亢進していることが示唆され、それが高機能自閉症に認められる攻撃性亢進の病態発生に関与していることが示唆された。

表 1

	自閉症	健常者	p value
右小脳			
NAA (IU)	9.2 ± 0.8	8.8 ± 0.6	.33
Cr+PCr (IU)	6.2 ± 0.3	6.0 ± 0.5	.43
Cho (IU)	2.2 ± 0.1 ↑	2.0 ± 0.1	.009**
Gray matter (%)	58.3 ± 2.1	58.7 ± 3.1	.75
White matter (%)	40.1 ± 2.4	39.7 ± 3.4	.79
CSF (%)	1.6 ± 0.4	1.7 ± 0.5	.82
左海馬			
NAA (IU)	7.4 ± 0.6	7.0 ± 1.1	.31
Cr+PCr (IU)	4.7 ± 0.5 ↑	3.6 ± 0.4	.001**
Cho (IU)	2.0 ± 0.2 ↑	1.6 ± 0.2	.001**
Gray matter (%)	60.6 ± 6.6 ↑	51.0 ± 7.7	.02*
White matter (%)	34.6 ± 7.4 ↓	45.6 ± 8.4	.02*
CSF (%)	4.8 ± 1.5	3.5 ± 1.2	.07

*p<0.05; **p<0.01

図 A. 高機能自閉症の左海馬領域におけるドパミン・トランスポーター密度は、健常者と比較して有意に増加していた。

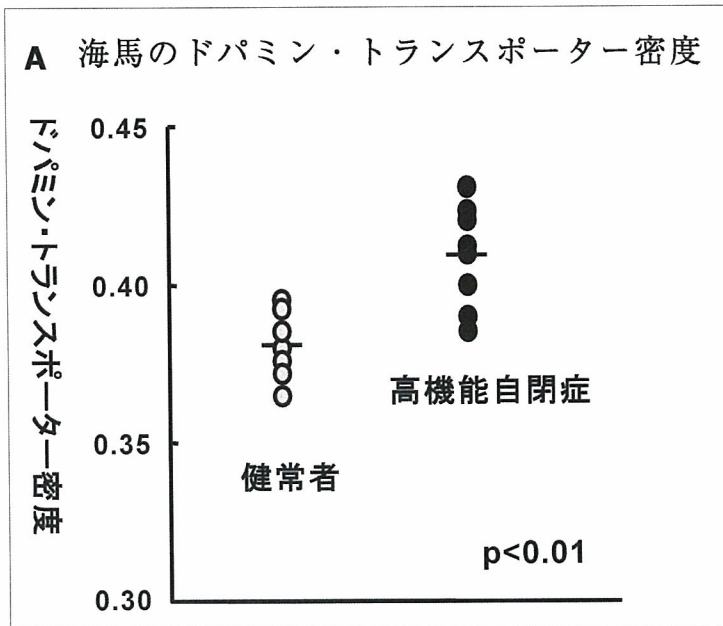


図 B. 高機能自閉症の左海馬領域におけるドパミン・トランスポーター密度は、コリン濃度と有意な正の相関を示した。

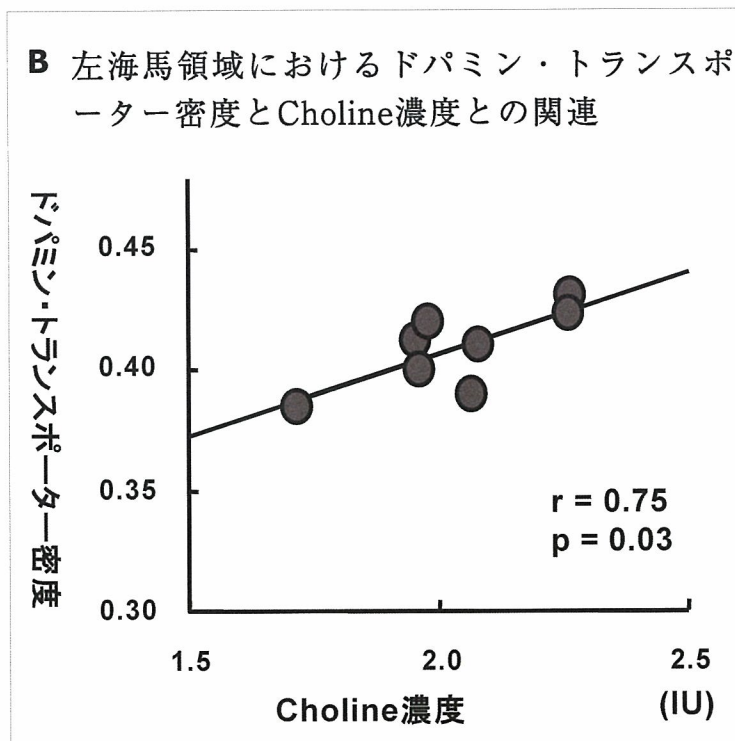


図 C. ドパミン・トランスポーターを標識した MRI に重ね合わせた PET 画像。上段は健常者、下段は自閉症患者。自閉症患者では、健常者と比較してドパミン・トランスポーター密度が高いことがわかる

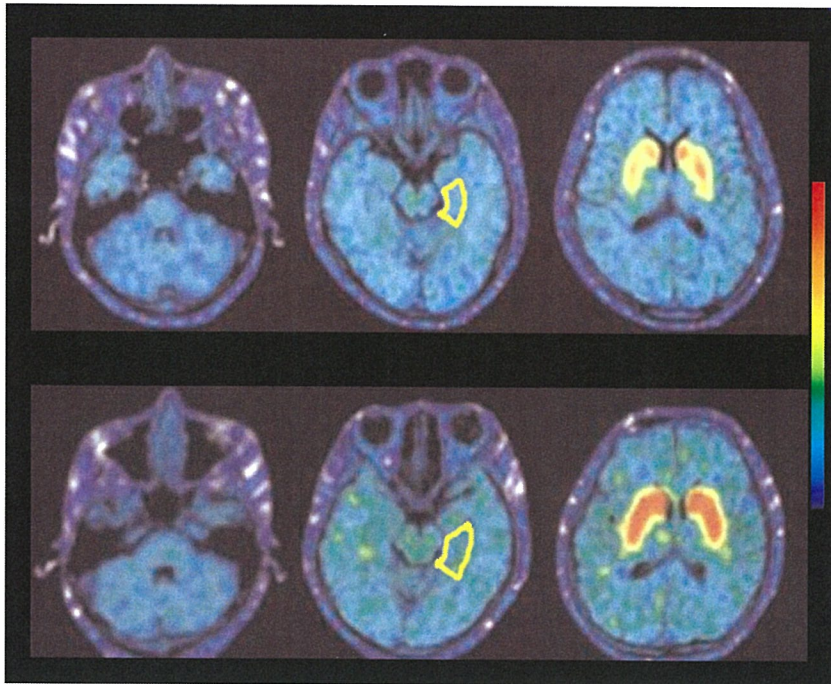
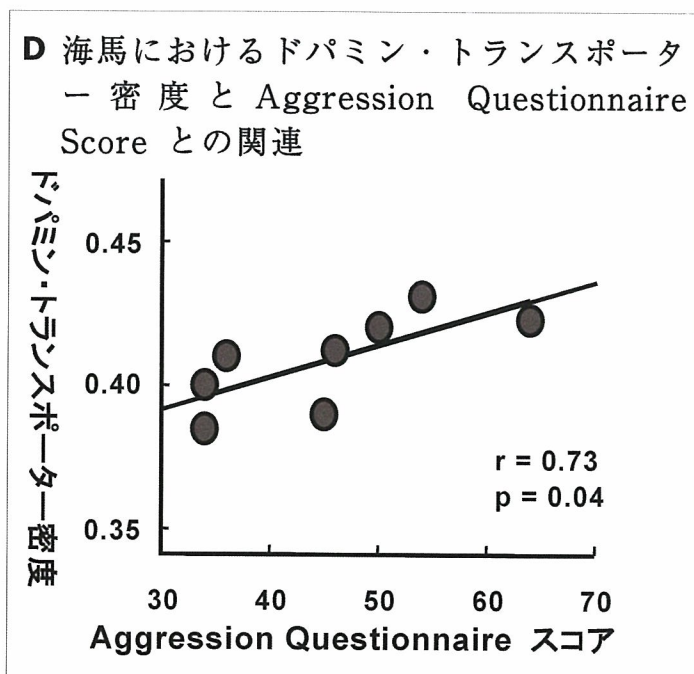


図 D. 左海馬におけるドパミン・トランスポーター密度の増加と Aggression Questionnaire スコアとの間に有意な正の相関を示した。



F.健康危険情報

なし

emission/transmission acquisition:
evaluation for clinical application]
Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi. 2005
Jun 20;61(6):826-32

G.研究発表

論文発表（欧文）

Ouchi Y, Kanno T, Yoshikawa E,
Futatsubashi M, Okada H, Torizuka T,
Kaneko M. Neural substrates in judgment
process while playing go: a comparison of
amateurs with professionals.
Brain Res Cogn Brain Res. 2005
May;23(2-3):164-70

Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y,
Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T,
Torizuka T.
Microglial activation and dopamine terminal
loss in early Parkinson's disease.
Ann Neurol. 2005 Feb;57(2):168-75.

Ouchi Y, Yoshikawa E, Kanno T,
Futatsubashi M, Sekine Y, Okada H,
Torizuka T, Tanaka K. Orthostatic posture
affects brain hemodynamics and metabolism
in cerebrovascular disease patients with and
without coronary artery disease: a positron
emission tomography study.
Neuroimage. 2005 Jan 1;24(1):70-81.

論文発表（邦文）

Nakamura F, Kanno T, Torizuka T,
Yoshikawa E, Ouchi Y. [Physical property of
emission data in simultaneous

厚生労働科学研究研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

高機能自閉症患児における産科合併症および身体発達指標について
—母子手帳と脳画像を用いた臨床研究—

分担研究者 武井 教使 浜松医科大学医学部精神医学講座 助教授
辻井 正次 中京大学社会学部 教授
土屋 賢治 浜松医科大学医学部精神医学講座

研究要旨

高機能自閉症患児とその同胞および健常発達児の母子手帳を収集し、産科合併症、乳幼児期の発達指標、および、脳容積の測定を行った。産科合併症の頻度は、女性において、高機能自閉症群で有意に高く、同胞では健常発達群とほぼ同水準であった。男性ではこの傾向は見られなかった。一方、男性の高機能自閉症群で、冬生まれが多い傾向が見られた。高機能自閉症児では、健常発達児と比較して、生後約6-12ヶ月の頭囲、身長、体重が有意に大きかった。高機能自閉症児の全脳容積は、健常発達児のそれよりも有意に大きかった。小脳容積に差は見られなかったが、高機能自閉症児の小脳容積は、その父親の出生時年齢が高いほど大きくなる傾向が認められた。高機能自閉症の発症に環境因子が関与している可能性が指摘された

A.研究目的

高機能自閉症の発症機序には、遺伝負因の関与が大きいと考えられている。しかし、一卵性双生児不一致例の存在から、遺伝負因以外の危険因子が示唆される。

産科合併症は、発達早期の脳への影響という観点から、危険因子の1つと考えられる。自閉症と産科合併症の関連は複数報告されているが、一貫した結果は得られていない。これは、先行研究において方法論の統一がなされていないことによる。さらに、産科合併症自体が多様な症候群であることから、脳の発達と高機能自閉症発症への生物学的メカニズムを想定しにくいことにもよっている。

一方、高機能自閉症の身体発達については、さまざまな報告がなされている。これまで、発達早期、特に3歳前後までの頭囲の発達が、健常発達児のそれを上回ることが知られている (Redcay & Courchesne, 2005)。頭囲と脳容積が強い相関を示すことから、頭囲は早期の脳発達の指標として繰り返し使われている。しかし、それが体重や身長など一般身体発達の異常によって説明されるのかどうかについては、分かっていない。

これに関連して、高機能自閉症児の脳容積に異常の見られることが繰り返し報告されている (Brambilla et al., 2003)。確立された知見はないものの、高機能自閉症の全脳容積や

小脳容積が、健常発達児と比べて大きいという報告は、比較的再現性のある報告として知られている。しかし、その背景にあるメカニズムについては、まだ理解されていない。もし、容積異常が産科合併症や頭囲異常と関連しているとすれば、産科合併症と頭囲異常は、高機能自閉症の危険因子として確認されるばかりでなく、発症のメカニズムを明らかにする短所となる可能性が高い。

高機能自閉症は、自閉症（自閉性障害）のうち、知的障害を合併しないものを指し、通常、知能検査において総IQ値が70以上であると定義とする。高機能自閉症と、知能障害を有する自閉症を比較すると、産科合併症の既往がより高頻度で見られるのみならず、臨床症状がより重篤であり、発達早期の脳外傷の既往が多いことが知られている（Courchesne, 2003）。したがって、高機能自閉症は、明らかな器質的要因を見いだしたい、自閉症の純型とみなすことができる。

今回、高機能自閉症と産科合併症および身体発達が、自閉症発症の危険因子または早期の指標であると仮定した。これを母子手帳を用いて疫学的に調査するとともに、一部患児の症状評価、および脳磁気共鳴画像（MRI）による脳容積測定を行った。すなわち、

1. 高機能自閉症患児は、健常発達児とくらべて、産科合併症を示唆する指標をより高頻度で有するか？一般的には産科合併症とされない、妊娠/出産関連因子では、同様の傾向が見られるか？
2. 高機能自閉症患児の体重、身長、胸囲、頭囲は、出産直後から2年のうちに、健常発達児のそれと比べて大きい

か？

3. 高機能自閉症患児の脳の各部位の容積は、健常発達児と比べて大きい/小さいか？それは産科合併症や頭囲の異常と関連しているか？
- について、調査をおこなった。

B.研究方法

特定非営利法人、アスペ・エルデの会（名古屋市）の協力のもと、知的障害を有しない自閉症、アスペルガー障害、および特定不能の広汎性発達障害患児91名（男性76名、平均年齢 14.0 ± 5.9 歳、以下自閉症スペクトラム障害群【ASD群】）、患児の非罹患同胞33名（男性19名、平均年齢 13.0 ± 5.5 歳、同胞対照群【SC群】）が自発的に研究に参加した。対照として、精神疾患を持たない、健常発達児137名（男性59名、平均年齢 15.0 ± 4.9 歳、健常発達群【TD群】）が参加した。

診断は、DSM-IVを用いて確定した。91名中45名に対し、自閉症診断インタビュー改訂版（ADI-R：Lord, Rutter, Le Couteur (1994)）を、診断確定目的で施行した。全被検者のうち、ASD群75名、SC群33名、TD群116名より母子手帳を入手し（回収率86%）、Lewis & Murray Scale（Lewis et al. 1989）を用いて産科合併症を判定した。また、妊娠/出産関連指標を特定した。

ASD群とTD群から、年齢でマッチングした男性各10名を抽出し、脳MRI検査を行った。撮像は、浜松医大病院放射線部において行った。計20名は全員右利きであった。画像解析ソフトにはSPM99を用い、全脳容積、全脳灰白質容積、全脳白質容積、左右海馬、小脳容積、小脳白質容積、小脳灰白質容積を

求め、全脳容積によって補正を行った。

解析には Stata Special Edition version 8.1 を用いた。平均値の群間比較については One-way ANOVA を行い、Scheffe 法で多重比較の検定を行った。出現頻度の群間比較では χ^2 検定を用いた。必要に応じて、ロジスティック回帰を用いて、NC 群を対照とした ASD 群、SC 群と比較を行い、種々の指標と群の関連をリスク比にて示した。この際、性別、同胞順位を潜在的交絡因子と考え、統制した(年齢の平均値に、群間の差はなかった)。また、脳容積を疾患の有無(群間効果)、産科合併症、頭囲に相関させる場合には、ANCOVA を用いた。

[倫理面への配慮]

参加者の養育者より事前に書面にてインフォームドコンセントを得た。本研究では個人情報管理に十分な配慮が必要と考えられたため、原票から氏名を抹消した。原票、電子データいずれにも、当該研究者以外がアクセスできないよう、情報セキュリティに十分な注意を払った。

C. 研究結果

1.1. 産科合併症

Lewis & Murray Scale で 2 点(産科合併症が確実)の対象者の割合は、ASD 群で 19/75 (25%)、SC 群で 7/33 (21%)、TD 群で 20/116 (17%) であり、有意な頻度の差は認められなかった($\chi^2=1.83$, $df=2$, $p=.40$, 表 1)。対象を男性に限った場合も同様の傾向であったが(表 2)、女性に限定した場合、ASD 群で 5/15 (33%)、SC 群で 2/14 (14%)、TD 群で 8/63 (13%) と、ASD 群で有意に高かった($\chi^2=6.11$, $df=2$, $p=.05$, 表 3)。産科合

併症の頻度と相関する同胞順位を統制してロジスティック回帰分析を行ったが、結果は女性のみで有意な関連を示した(ASD 群が産科合併症の既往を持つリスクは、TD 群に比べて、4.3 倍高かった。SC 群と TD 群を比較すると、有意なリスクの上昇は見られなかった)。

1.2. その他の妊娠/出産関連指標

各群の「母親の身長」「妊娠中の検診回数」「子宮底長(20, 24, 28, 32, 36 週)」「在胎週数」「出生季節性」「出産時の両親の年齢」を調査した。このうち、「母親の身長」「検診回数」「子宮底長」「在胎週数」においては、各群間に差は見られなかった。

冬生まれ(12~3 月)の頻度を各群で比較したところ、ASD 群は TD 群、SC 群よりも高い傾向が見られた($\chi^2=3.83$, $df=2$, $p=.15$, 表 1)。この傾向は女性に比べ、男性でより顕著であった。また、男性、女性いずれにも、ASD 群の出生時の母親の年齢が、TD 群よりも低い傾向が見られた。出生時の父親の年齢には、同様の傾向は見られなかった。

2. 発達指標

母子手帳に記された出生時、3 ヶ月、6 ヶ月、9 ヶ月、1 歳、1 歳半、2 歳検診時の、体重、身長、胸囲、頭囲データを利用した。在胎週数の長短による過小/過大評価、検診への不参加や遅れは、在胎週数を 40 週とし、検診日を参考にして、調整した(表 1)。

9 ヶ月目の体重では、ASD 群が TD 群よりも大きい傾向であったが、他の検診時には同様の差は見出せなかった。

6~12 ヶ月目の身長と、9 ヶ月目の頭囲では、ASD 群が TD 群および SC 群よりも有意に大きかった。

男女別の解析では、統計学的に有意な差を

見出すことはできなかった。

3.1. MRIによる脳の各部位の容積

全脳容積以外の部位は、全脳容積を用いて補正した。これらの部位の容積を ASD 群 (N=10) および、年齢でマッチした TD 群 (N=10) で比較したところ、統計学的に有意な差の見られた部位はなかった (表 5)。

ついで、各部位の容積を、疾患の有無 (群間効果 [ASD 対 TD])、年齢、産科合併症、冬季出生、高年齢の母親、高年齢の父親、出生時頭囲、3ヶ月目の頭囲、6ヶ月目の頭囲、9ヶ月目の頭囲の各因子に直線回帰させ、検定した。また、群間効果とそれ以外の因子の交互作用の検定もおこなった。全脳容積 (TBV) は年齢と強い逆相関を示したため、その後の TBV の直線回帰モデルにおいては年齢を統制した。

TBV は、群間効果と強い相関を示した。すなわち、年齢を統制すると、ASD 群の TBV は TD 群よりも有意に大きいことが明らかになった。群間効果を考慮しないと、6ヶ月および9ヶ月の頭囲が大きいほど TBV が大きくなる相関を示す傾向が見られたが、群間効果との交互作用は見られなかった。すなわち、ASD 群または TD 群の一方のみで頭囲と TBV の関連がみられるのではないことが分かった。同様に群間効果を考慮しないと、6ヶ月頭囲が大きいほど全脳灰白質の容積が大きかったが、全脳白質容積は逆に小さくなる傾向が見られた。

小脳容積は、群間効果と相関を示さなかった。一方、群間効果を考慮しないと、出生時の父親の年齢が高いほど小脳容積が有意に大きかった。さらに、群間効果と小の容積の交互作用を加えたところ、交互作用は有意とな

る傾向が見られた。すなわち、出生時の父親の年齢が高いほど小脳容積が大きくなる関連は、TD 群よりも ASD 群で強く見られることが分かった。

D. 考察

先行研究で用いられた Lewis & Murray Scale を用いて、周産期合併症を定義し、高機能自閉症との関連を調べたところ、男性には関連がなかったが、女性には有意な関連が認められた。同胞対照には同様の傾向が認められなかった。自閉症と周産期合併症の関連を支持する研究は複数あるが、知能障害を除外していないため、十分に確立した知見となっていない (Hultman, 2004)。とくに、知能障害を有する自閉症においては、先天性の知能障害と関連する中枢神経系の非特異的構造・機能異常があるものと考えられ、その原因として周産期合併症が最も高い頻度で出現することから (Tonge, 2003)、高機能自閉症だけを対象とした今回の調査の意義は大きい。自閉症は非常に偏った男女比 (約 4:1 : Fombonne, 1999) を有する疾患であり、また高度に heritable であることから (Lauritsen et al., 2001)、男女の発症メカニズムに差異があることを仮定しやすい。今回の結果は、それを間接的に支持するものである。すなわち、女性においては、高機能自閉症児にのみ周産期合併症との関連があり、その同胞に関連がなかったことから、女性における高機能自閉症発症には、環境因子としての周産期合併症が役割を果たしているかもしれないこと、この場合の周産期合併症は genetic control を受けていないこと、などが示唆される。一方で、男性の高機能自閉症児

にのみ、ごく弱い傾向ながら冬生まれが多くみられた。同様の傾向は統合失調症にも見られることが知られている (Torrey, 1997)。出生季節性が統合失調症と高機能自閉症の共通の危険因子であるのか、別のメカニズムを経ているのかは不明のままである。産科合併症、出生季節性の二つの環境因子については、高機能自閉症発症メカニズムの性差を解明する上で、今後さらに調査を進める価値があるものと考えられた。

今回、高機能自閉症児の発達早期の頭囲を調査し、健常発達児と比較した。自閉症の頭囲は発達早期にスパートを示し、1歳を過ぎて健常発達児に追いつかれることが、Redcay & Courchesne (2005) のメタアナリシスから明らかになっており、今回の結果はこれと合致するものであった。ところで、今回確認された頭囲発達のスパートは、ほぼ同時期の身長および体重増加のスパートと期を一にしている。一つには、高機能自閉症児が、健常発達児よりも早く、およそ6~12ヶ月ごろに顕著な身体発達を遂げるという見方が可能である。しかし、この見方には、胸囲がスパートを示さないという事実が矛盾している。いま一つは、高機能自閉症児が、およそ6~12ヶ月ごろに顕著な脳容積を増大させるという見方である。発達早期の頭囲が脳容積のよい指標になることを考えれば (Courchesne, 2003)、脳容積が急速に増大し、頭囲がスパートを示すとともに、脳重の増大に伴って体重が増すという説明が可能である。しかし、この見方では、身長のスパートに説明がつかない。今回の結果に一貫した解釈を与えることは困難であり、今後さらに解明を進める必要がある。

MRIを用いた脳容積の調査では、高機能自

閉症で全脳容積が有意に大きい傾向が見られた。これは先行研究に一致している。一方、小脳容積と疾患の有無には関連がみられなかった。高機能自閉症児の小脳容積を健常発達児と比べた場合、前者で幼少時のみ大きいとする報告が複数あり、その容積差は年齢とともに小さくなることが指摘されている (Palmen, 2005)。今回の対象者の平均年齢は約22歳であるため、両群間で小脳容積に差がないことは、先行研究と合致しているといえる。ところで、父親の年齢と小脳容積の相関とともに、その相関が高機能自閉症群で有意に強いことが明らかになった。出生時の父親の年齢は、統合失調症の発症リスクとの関連がよく知られているが (Tsuchiya et al., 2005; Byrne et al., 2003)、先ごろ自閉症との関連が指摘されたばかりである (Lauritsen et al., 2005)。また、母親に生ずる種々の周産期/妊娠合併症や子どもの発達の遅れと相関があることも知られている (de la Rochebrochard & Thonneau, 2002)。父親の年齢が自閉症に対する直接的な発症の危険因子となっていると考えるよりも、他の環境因子の頻度や、生物学的諸要因の多寡を決定する proxy として機能し、その結果小脳容積を変えているのかもしれない。

E. 結論

女性において、産科合併症の既往と高機能自閉症の発症に関連がみられた。高機能自閉症患者は、生後約6~12ヶ月目の頭囲、身長、体重が健常発達児より大きかった。高機能自閉症患者の全脳容積は、健常発達児よりも大きく、それは発達早期の頭囲と関連した。しかし、産科合併症とは関連しなかった。高機