

非ターゲット刺激に対しても、同様に頭頂領域で優位な陽性成分（P350 成分）が出現することがある<sup>4)</sup>。本研究においても、非ターゲット画像に対する P300 成分が出現しており、成人群では、自分の顔を見ているときに最も振幅が大きく、次いで親しい人の顔、見知らぬ人の顔の順で減衰し、画像の種類によって変動する傾向にあった。先に述べたように、自己顔の検出や既知性の判断に関連するとされる右半球の下前頭葉領域や下頭頂葉から下後頭葉にかけての領域<sup>22, 23, 40, 41)</sup>が、P300 成分の直接の発生源である可能性も否むことはできない。しかし、本研究で認められた P300 成分は左右差のない頭頂部優位の分布を示したため、解剖学、電気生理学の見地から、上記の領域由来のものとは考えにくい。したがって、非ターゲット画像に対して出現する P300 様成分の振幅相違が、課題の複雑性に依存することを考慮し、本研究で得られた P300 成分は、顔のパターン検出や顔情報のもつ個体認知に続いて生じる理解と判断に関わるもので、これまでに報告された非ターゲット画像に対する P300 様成分と同じ脳領域が関係すると思われる。

この P300 成分は、小児群では、自分の顔を見ているときでも親しいヒトの顔を見ている時でも振幅に差はなかった。先行研究<sup>4)</sup>において、P300 振幅は、刺激をターゲットとして判断した時には非ターゲットとして受容した時よりも大きいことから、本研究の P300 には、自他や既知性の識別は反映されるが、発達や注意の影響があるかもしれない。また、後側頭—後頭葉（T5、T6）で出現した自己顔に特異的な差分波形の出現潜時が、小児では P300 の頂点潜時よりも

遅いことがこれに影響している可能性も考えられた。

すなわち、成人においては、後側頭葉—後頭葉における自他、既知性の認知を通して、それらの判断の過程を P300 成分として捉えることが可能だが、小児においてはこれに沿って説明するのは容易でない。したがって、小児では、①既知性のみの判断が先行して P300 として出現し、その後自他の識別や認知が続く、②N170 や、それ以降の後側頭葉—後頭葉の活動以外の領域、時間帯において、初期の自他、既知性識別がおこなわれており、本研究で得られた成分は、これに続く認知、判断の処理過程に相当するものである、という二つの可能性がある。以上の課題は、被検対象の数と年齢幅、検査手段の追加によって解決され得るだろう。

一方で、自閉症群では、顔画像の違いによって P300 成分の振幅に相違はなく、N170 以降の後側頭—後頭領域の活動にも、自他識別の優位性は認められなかった。Dawson ら<sup>15)</sup>は、定型発達を遂げた幼児が親しい人の顔を見ている時には、顔が提示されてからおよそ 400ms で前頭部と頭頂部に大きな ERP 成分が出現するが、自閉症をもつ幼児では親しい顔を見ているときでも見知らぬ顔を見ているときでも成分の振幅に差がないことを報告した。顔の認知に際しては、知覚された情報の構造的符号化、顔認識ユニット内の表象との照合、既知性判断から、個人の意味情報へのアクセス、個人の同定という過程を経て、名前の生成がされると考えられている<sup>18)</sup>。このとき、顔情報に対する解析と様々な認知システムは相互に影響しあっており、本研究で焦点化した自他

や既知性の認知はまさにこの認知システムに含まれるものであろう。自他や既知性の識別に関わる脳活動が P300 成分にまで影響するとすれば、自閉症群では関連脳領域の活動低下が考えられる。実際には、自分の顔、親しい人の顔、知らない人の顔との間に存在するプロセスは、自他や既知性の識別にとどまらず、学習度や親密度、それにともなう情動などの要素を一様に含んでおり、認知と脳活動の特徴とを単純に対応づけてはいけない。しかし、少なくとも、顔情報から展開する様々な認知過程と脳活動との特異的な関係として評価することは可能であり、このことは、自閉症におけるコミュニケーション障害の理解を深めるとともに、支援の手がかりへと結びつけていけるのではないかと期待している。

#### E. 結論

自分の顔、親しい人の顔、未知顔を見ているとき出現する後側頭一後頭領域の N170 成分は、頂点潜時や振幅に顔の種類による相違がなかったことから、自他の識別や既知性はこの成分に反映されないと思われた。

一方、P300 成分の振幅は顔の種類で出現様相が異なり、健常成人群では、未知顔、既知顔、自己顔の順に増大したことから、P300 には顔の自他、既知性識別が関与すると思われた。健常小児群では、自己顔と既知顔の振幅に有意差はないものの、同時帯の右後側頭一後頭領域においては、自己顔と既知顔の ERP 振幅に顕著な差が認められたことから、自他の識別に関わる脳機能には年齢による変化があると思われた。また、自閉症群では、自分の顔、親しい人、未知顔のいずれの顔に対しても P300 振幅

に差がなかったことから、自他や既知性の認知から理解や判断へと展開する過程に特異的な脳のプロセスが生じていることが示唆された。

#### 謝辞

本研究に当たりましては、自然科学研究機構 生理学研究所 統合生理研究系技術係 竹島康行氏のご協力を頂きました。深謝いたします。

#### 参考文献

- 1) Frith, U. *Autism-Explaining the enigma*. Oxford, Basil Blackwell. 1989.
- 2) Baily, A.J. The biology of autism. *Psychological Medicine*. 1993; 23: 7-11.
- 3) Volkmar, F.R. and Pauls, D. Autism. *Lancet*. 2003 362:1133-1141. Erratum in: *Lancet*. 2004; 363: 250.
- 4) Courchesne, E., Kilman, B.A., Galambos, R., Lincoln, J. Autism: processing of novel auditory information assessed by event-related brain potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984; 59: 238-48.
- 5) 羽鳥誉之, 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子. 広汎性発達障害における聴覚性 P300 の検討. 第 106 回日本小児科学学術集会プログラム・予稿集. 2003.
- 6) 稲垣真澄, 白根聖子, 羽鳥誉之. 自閉症の臨床神経生理学的研究—誘発電位と事象関連電位を中心に—. *発達障害研究*. 2003; 25: 17-23.
- 7) 加我牧子. 認知発達障害に関する病態解明研究—意味カテゴリー一致判断課題施行時の発達障害児における N400 等電位

- 分布図一. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「発達期における高次脳機能障害の病態解明に関する研究」. 2003; pp.7-14.
- 8) Gage, N.M., Siegel, B., Callen, M. and Roberts, T.P. Cortical sound processing in children with autism disorder: an MEG investigation. *Neuroreport*. 2003; 14: 2047-2051.
- 9) Senju, A., Tojo, Y., Dairoku, H. and Hasegawa, T. Reflexive orienting in response to eye gaze and an arrow in children with and without autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004; 45: 445-458.
- 10) Senju, A., Yaguchi, K., Tojo, Y. and Hasegawa, T. Eye contact does not facilitate detection in children with autism. *Cognition*. 2003; 89: B43-51.
- 11) Boddaert, N., Chabane, N., Belin, P., Bourgeois, M., Royer, V., Barthelemy, C., Mouren-Simeoni, M.C., Philippe, A., Brunelle, F., Samson, Y., Zilbovicius, M. Perception of complex sounds in autism: abnormal auditory cortical processing in children. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(11): 2117-20.
- 12) Gervais, H., Belin, P., Boddaert, N., Leboyer, M., Coez, A., Sfaello, I., Barthelemy, C., Brunelle, F., Samson, Y. and Zilbovicius, M. Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat Neurosci*. 2004; 7: 801-802.
- 13) 諸富 隆, 岡本 繁. 自閉症児の顔刺激に対する大脳誘発電位. 度文部科学省科学研究費補助金, 基盤研究 B(1)研究報告書「発達障害児の注意・認知機能の診断, 評価とその指導に関する実験的・実践的研究」. 1997. pp.14-25.
- 14) 諸富 隆. 顔知覚と視角誘発電位(1). *臨床脳波*. 2001; 43: 255-262.
- 15) Dawson, G., Carver, L., Meltzoff, A.N., Panagiotides, H., McPartland, J., Webb, S.J. Neural correlates of face and object recognition in young children with autism spectrum disorder, developmental delay, and typical development. *Child Dev*. 2002; 73: 700-717.
- 16) McPartland, J., Dawson, G., Webb, S.J., Panagiotides, H., Carver, L.J. Event-related brain potentials reveal anomalies in temporal processing of faces in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004; 45: 1235-1245.
- 17) Pierce, K., Haist, F., Sedaghat, F., Courchesne, E. The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain*. 2004; 127(Pt 12):2703-2716. Epub 2004 Aug 19.
- 18) Bruce, V., Young, A. Understanding face recognition. *Br J Psychol*. 1986; 77 (Pt 3): 305-327.
- 19) Gallup, G.G. Chimpanzees: self-recognition. *Science*. 1970; 167: 86-87.
- 20) Lethmate, J., Ducker, G. [Studies on self-recognition in a mirror in orang-utans, chimpanzees, gibbons and various other monkey species] *Z Tierpsychol*. 1973; 33: 248-69. in German.
- 21) Povinelli, D. and Eddy, . Chimpanzees recognize themselves in mirrors. *Anim Behav*. 1997; 53: 1083-1088
- 22) Uddin, L.Q., Rayman, J., Zaidel, E.

- Split-brain reveals separate but equal self-recognition in the two cerebral hemispheres. *Conscious Cogn.* 2005; 14: 633-640.
- 23) Platek SM, Keenan JP, Gallup GG Jr, Mohamed FB. Where am I? The neurological correlates of self and other. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2004; 19(2): 114-22.
- 24) Platek SM, Keenan JP, Mohamed FB. Sex differences in the neural correlates of child facial resemblance: an event-related fMRI study. *Neuroimage.* 2005; 25(4): 1336-44.
- 25) Platek SM, Loughhead JW, Gur RC, Busch S, Ruparel K, Phend N, Panyavin IS, Langleben DD. Neural substrates for functionally discriminating self-face from personally familiar faces. *Hum Brain Mapp.* 2006; 27(2): 91-8.
- 26) Irani, F., Platek, S.M., Panyavin, I.S., Calkins, M.E., Kohler, C., Siegel, S.J., Schachter, M, Gur, R.E., Gur, R.C. Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophr Res.* 2006; 88: 151-160.
- 27) Bentin, S., Allison, T., McCarthy, G. Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans. *J Cogn Neuroscience.* 1996; 8: 551-565.
- 28) Taylor, M.J., Batty, M., Itier, R.J. The faces of development: a review of early face processing over childhood. *J Cogn Neurosci.* 2004; 16: 1426-1442. Review.
- 29) Halit, H., Csibra, G., Volein, A., Johnson, M.H. Face-sensitive cortical processing in early infancy. *J Child Psychol Psychiatry.* 2004; 45: 1228-1234.
- 30) Allison, T., Puce, A., Spencer, D.D., McCarthy, G. Electrophysiological studies of human face perception. I: Potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. *Cereb Cortex.* 1999; 9: 415-430.
- 31) McCarthy, G., Puce, A., Belger, A., Allison, T. Electrophysiological studies of human face perception. II: Response properties of face-specific potentials generated in occipitotemporal cortex. *Cereb Cortex.* 1999; 9: 431-44.
- 32) Puce, A., Allison, T., McCarthy, G. Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cereb Cortex.* 1999; 9: 445-458.
- 33) Watanabe, S., Kakigi, R., Koyama, S., Kirino, E. Human face perception traced by magneto- and electro-encephalography. *Brain Res Cogn Brain Res.* 1999; 8: 125-142.
- 34) Watanabe, S., Kakigi, R., Koyama, S., Kirino, E. It takes longer to recognize the eyes than the whole face in humans. *Neuroreport.* 1999; 10: 2193-2198.
- 35) Watanabe, S., Kakigi, R., Puce, A. Occipitotemporal activity elicited by viewing eye movements: a magnetoencephalographic study. *Neuroimage.* 2001; 13: 351-363.
- 36) Watanabe, S., Miki, K., Kakigi, R. Gaze direction affects face perception in humans. *Neurosci Lett.* 2002; 325: 163-166.
- 37) Watanabe, S., Kakigi, R., Puce, A. The spatiotemporal dynamics of the face inversion effect: a magneto- and electro-encephalographic study. *Neuroscience.*

- 2003; 116: 879-895.
- 38) Watanabe, S., Miki, K., Kakigi, R. Mechanisms of face perception in humans: a magneto- and electro-encephalographic study. *Neuropathology*. 2005. 25:8-20. Review.
- 39) Haxby, J.V., Hoffman, E.A., Gobbini, M.I. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*. 2000; 4: 223-233.
- 40) Keenan, J.P., Wheeler, M.A., Gallup, G.G. Jr. and Pascual-Leone, A. Self-recognition and the right prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*. 2000; 4(9): 338-344.
- 41) Keenan, J., Nelson, A., O'Connor, M., Pascual-Leone, A. Self-recognition and the right hemisphere. *Nature*. 2001. 409: 305.
- 42) Sugiura, M., Sassa, Y., Watanabe, J., Akitsuki, Y., Maeda, Y., Matsue, Y., Fukuda, H. and Kawashima, R. Cortical mechanisms of person representation: Recognition of famous and personally familiar names. *NeuroImage*. 2006; 31: 853-860.
- 43) Zhu, Y., Zhang, L., Fan, J. and Han, S. Neural basis of cultural influence on self-representation. *Neuroimage*. 2007; 34: 1310-1316.
- 44) Geday, J., Ostergaard, K. and Gjeddea, A. Stimulation of subthalamic nucleus inhibits emotional activation of fusiform gyrus. *NeuroImage*. 2006; 33: 706-714.
- 45) 佐田佳美. 認知機能と事象関連電位—P300の発達と小児への臨床応用—. *浜松赤十字病院医学雑誌*. 2002; 3: 26-37.
- 46) Sangal, R.B., Sangal, J.M. Topography of auditory and visual P300 in normal children. *Clin Electroencephalogr*. 1996; 27: 46-51.
- 47) 白根聖子, 稲垣真澄, 佐田佳美, 加我牧子. 漢字および図形に対する認知機能評価. 第3報 注意欠陥多動性障害児の視覚性単一波形 P300 の特徴. *脳と発達*. 2004; 36: 296-303.
- F. 研究発表
- 論文発表
- 1) Atsuko Gunji, Masumi Inagaki, Yuki Inoue, Naomi Kokubo, Akio Ishiguro, Makiko Kaga. Event related potentials (ERPs) of self-face recognition in children with autism. *Clinical Neurophysiology* 2006; 117, suppl.1: pp.S313.
- 学会発表
- 1) 軍司敦子, 稲垣真澄, 加我牧子. 発達障害児の顔認知における事象関連電位の検討 (シンポジウム4: 顔の認知と記憶の神経生理学的アプローチ). 第35回日本臨床神経生理学会・学術大会, 福岡, 2005年11月30日~12月2日.
- 2) 軍司敦子, 稲垣真澄, 井上祐紀, 小久保奈緒美, 石黒秋生, 加我牧子. 発達障害児の顔認知における事象関連電位の検討. 第48回日本小児神経学会総会. 舞浜. 2006年6月1-3日.
- 知的財産権の出願・登録状況
- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |
- 研究協力者  
軍司敦子、稲垣真澄、井上祐紀、小久保奈緒美、石黒秋生

国立精神・神経センター精神保健研究所

表1 刺激画像の条件

条件	要素		
	自己認知	既知性	顔認知
自己顔	○	○	○
既知顔	×	○	○
未知顔	×	×	○
ノイズ画像	×	×	×
物画像	—	—	—

表2 N170 成分の頂点潜時と頂点振幅

Condition	頂点潜時					
	T5 (左)			T6 (右)		
	成人群	小児群	自閉症群	成人群	小児群	自閉症群
<i>顔画像</i>						
自己顔	151.3±12.8	197.0±33.8	179.5±17.9	152.7±9.8	200.0±34.7	171.±8.5
既知顔	150.2±10.2	203.0±27.5	185.5±22.9	150.9±10.3	200.5±33.4	175.5±14.4
未知顔	152.0±16.1	191.0±26.9	176.5±10.1	149.5±15.6	195.0±31.3	173.5±15.1
<i>顔以外の画像</i>						
ノイズ	158.5±27.6	228.0±41.3	223.0±27.2	167.3±20.5	220.5±27.7	198.5±24.3
Condition	頂点振幅					
	T5 (左)			T6 (右)		
	成人群	小児群	自閉症群	成人群	小児群	自閉症群
<i>顔画像</i>						
自己顔	-5.3±3.8	-2.7±4.7	-6.5±3.6	-5.6±2.3	-2.2±4.9	-7.6±3.9
既知顔	-5.1±3.4	-3.3±2.3	-7.0±3.3	-5.5±2.1	-2.1±3.7	-7.7±3.6
未知顔	-5.4±3.3	-1.9±2.3	-7.0±2.4	-5.3±1.8	-0.8±5.2	-9.4±2.9
<i>顔以外の画像</i>						
ノイズ	-0.5±3.6	0.3±4.7	-2.1±3.5	0.1±3.1	0.2±4.5	-2.5±3.8

図1 検査の様子

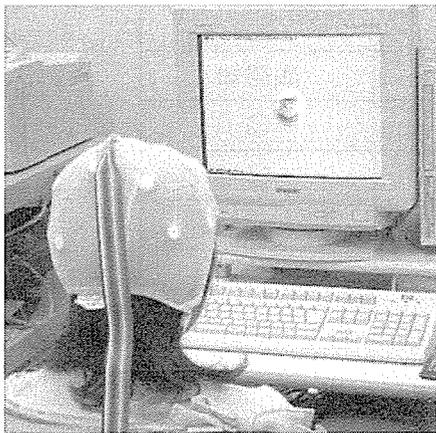


図2 T5, T6における顔や物画像に対するERPの総加算平均波形

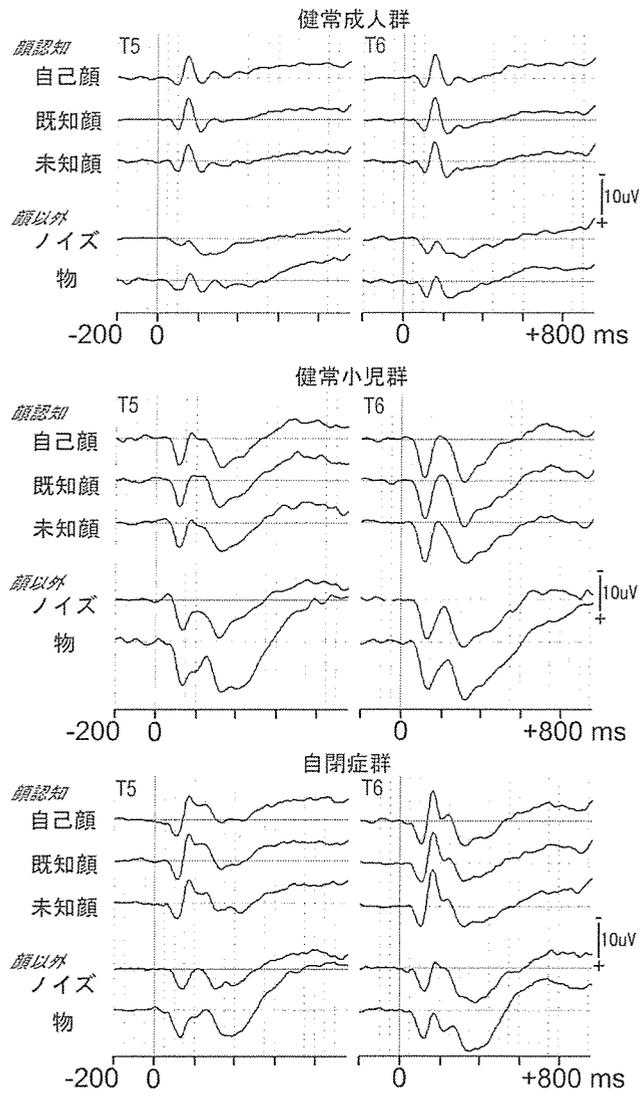


図3 T5, T6における差分成分の振幅積算値

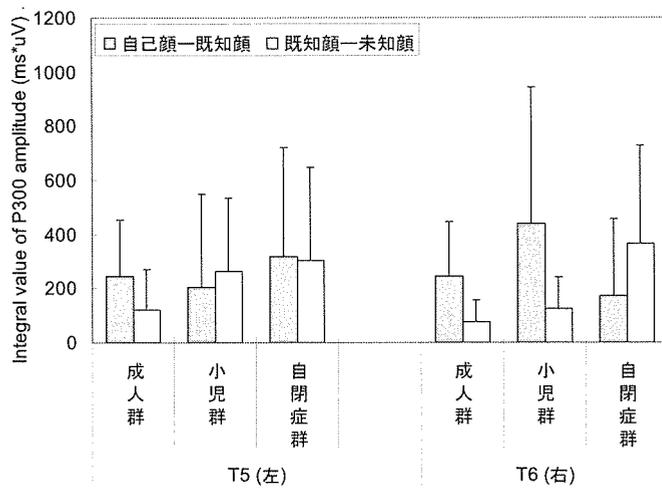
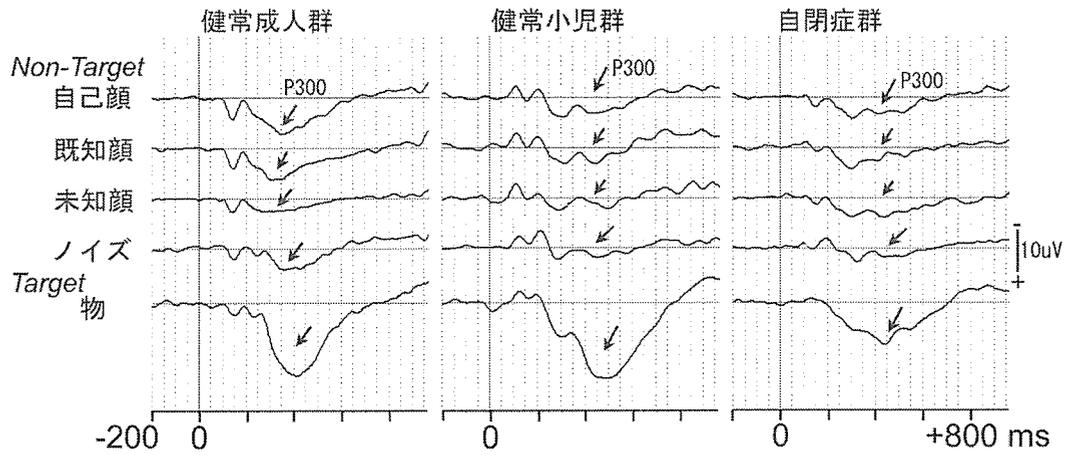


図4 Pzにおける顔や物画像に対するERPの総加算平均波形



## II. 分担研究報告

### 2. 自閉症の早期診断に関する研究

広汎性発達障害の脳 GABA ニューロンに関する研究

橋本俊顕

自閉症の早期診断に関する研究

広汎性発達障害の脳 GABA ニューロンに関する研究

分担研究者 橋本俊顕 鳴門教育大学教授

研究要旨：自閉性障害 10 例とアスペルガー障害 14 例の計 24 例について 123I-IMZ-SPECT を行った。123I-IMZ-SPECT で集積低下が前頭部 19 例、側頭部 10 例、頭頂部 5 例、後頭部 1 例、小脳 7 例であり、前頭部の集積低下例が多かった。次いで側頭部、小脳であった。側性について検討したところ、前頭部、側頭部では左側において集積低下を示すものが多く、前頭部では  $L>R : L<R=11 : 2$ 、側頭部では  $L>R : L<R=9 : 4$  であった。頭頂部、小脳では逆に両者とも  $L>R : L<R=1 : 4$  で右に多かった。

52 例の自閉症について 1H-MRS を記録した。1H-MRS では N-アセチルアスパラギン酸濃度は前頭部、基底核共に対照に比し自閉症では差を認めなかった。ミオイノシトール、クレアチン、コリンも差を認めなかった。GABA 濃度について、基底核では自閉症と対照の間に差はなかった。前頭部において GABA 濃度は自閉症では対照に比し有意に低値であった。発達レベルで検討したところ、IQ (DQ) が 70 以上の高機能自閉症、70 未満の非高機能自閉症共に低値であり、発達レベルと相関がみられなかった。

以上の結果から、自閉症では GABA 神経系の機能異常があることが推測された。

A. 研究目的

広汎性発達障害は社会性の障害、コミュニケーションの障害、こだわり行動を主な症状とする症候群で、近年増加の傾向にありその頻度は数%になるとの報告<sup>1)</sup>もある。原因は不明であるが大部分は遺伝性の要因が考えられている。神経化学的背景としてセロトニン神経系やドパミン神経系の異常があるとの報告がある<sup>2,3)</sup>。PET での前頭葉皮質、視床のセロトニン合成能の低下、前頭葉ドパミン活性の低下、トリプトファン渴望状態での症状の悪化、ドパミン神経系に作用する向精神薬の有効性などがある。一方、自閉症にはてんかんの合併が高率で

ある 15 番染色体 15q11-13 の異常からくる Prader-Willi 症候群<sup>4)</sup>、Angelman 症候群<sup>5)</sup> と自閉症の合併、血中 GABA 濃度の増加<sup>6)</sup> などの報告から脳 GABA 神経系の異常も想定されている。そこで、広汎性発達障害の GABA 神経系の機能について検索するために IMZ-SPECT、1H-MRS について検討した。

B. 研究方法

研究 1：対象は非高機能自閉性障害 3 例 (4-6 歳、男児、IQ:57-68)、高機能自閉症 21 例 (4-21 歳、M:F=18:3、IQ:77-117) うち自閉性障害 7 例、アスペルガー障害 14 例

の計 24 例である。123 I -IMZ SPECT は静脈ラインを確保の後、123 I -IMZ (111-167 MBq) を覚醒状態で静注し、投与後 3 時間に睡眠に導入し後期画像の撮像を行った。所見の判定は放射線科医と小児神経科医の意見が一致したものを陽性所見と判定した。

研究 2 : 対象は自閉症児が 52 名 (2~17 歳) で、うち男児が 42 名、女児が 10 名であった。発達指数 (津守・稲毛式) または知能指数 (WISC-III) は 50 以上 40 名、50 未満 12 名と対照児 16 名 (2~14 歳、男児 9 名、女児 7 名) の計 68 名である。1H-MRS は GE 社製 Signa Vhi3Tesla を用い 2×2×3cm の関心領域を左前頭葉、左基底核に置いた。GABA 測定には MEGA-PRESS 法 (TR=1500ms、TE=68ms) を、NAA 測定には STEAM 法 (TR=5000ms、TE=15ms) を用い、それぞれの濃度定量には LCModel を用いた。

123 I -IMZ SPECT 及び 1H-MRS の測定には保護者に検査の意義について説明し、納得と了解を得た。

## C. 結果

### 1. 症例

#### 【5 歳、男児 : AS】 (図 1)

主訴 : いらいら。

乳児期の発達は異常なく、始語の遅れもない。3 歳頃から疝積が増加し、治まり難いとの事で 3 歳 7 ヶ月時発達相談を受診。発達の遅れはないが認知面のバラツキ、不器用などを指摘され、療育をしていたが 5 歳時児童相談所を経て紹介された。集団遊びは苦手な共感性に乏しく、目線が合いにくい。話し言葉の理解が悪く質問に答えられない、話しはするが一方向的である。融通が利かず、マイペースの行動をし、思い通

りにならないと疝積を起こす。

IQ は田中ビネー式で 116 であった。DSM-IV の診断基準によりアスペルガー障害と診断した。123 I -IMZ SPECT では両側前頭葉背側および側頭葉外側の集積低下がみられた。右側小脳半球でも集積低下が見られた。

#### 【5 歳、男児 : HFA】 (図 2)

主訴 : 疝積

家族歴では、5 歳の兄が自閉症と診断されている。正常満期産、乳児期の発達に遅れはなかったが、言葉の遅れがあり、片言は 2 歳過ぎであった。3 歳児健診で言葉の遅れ、衝動的行動などから発達障害が疑われた。3 歳以降言葉が増加し、現在は文章を喋ることができる。3 歳 11 ヶ月時に知能テストで IQ は 94 であったが、下位能力のアンバランス、こだわり傾向、集団でのパニック、コミュニケーションの困難等から発達障害を疑われ、徳島大学病院小児科を受診した。対人関係、コミュニケーションの障害、こだわり、協調運動障害などがあり、DSM-IV の診断基準に準拠し、自閉性障害 (高機能群) と診断した。

123 I -IMZ SPECT では両側前頭葉背側 (左>右)、左前頭葉外側、両側側頭腰外側及び左小脳半球に集積の低下がみられた。

#### 【5 歳、男児、NHFA】 (図 3)

主訴 : 言葉の遅れ

満期、正常産で、乳児期の運動発達は正常であった。意味のある言葉が 1 歳半に出かけたが 2 歳頃にはまったく喋らなくなった。保健センターに相談したところ言語発達遅滞で言語訓練をすることになった。その後、多動性、こだわり、場面変換の困難

などが見られることから精査のために紹介され受診した。

現在、2～3語文を話せるが聴覚性の言語理解は悪く、会話ができない、視線が合いにくい、集団遊びができない。特定のTVのシーンを嫌がる、物を口に入れる、物を並べる、融通が利かない、多動、クレーン現象等があり、自閉症と診断された。

DQ=67、文字は読め、数唱は100まで可能である。123I-IMZ SPECTでは左前頭葉外側、右側頭葉後部底部に集積低下が見られた。

## 2. 123I-IMZ SPECT

自閉症全体で見ると、123I-IMZ-SPECTで集積低下が前頭部19例、側頭部10例、頭頂部5例、後頭部1例、小脳7例であり、前頭部の集積低下例が多かった(表1)。次いで側頭部、小脳であった。側性について検討したところ、前頭部、側頭部では左側において集積低下を示すものが多く、前頭部ではL>R:L<R=11:2、側頭部ではL>R:L<R=9:4であった。頭頂部、小脳では逆に両者ともL>R:L<R=1:4で右に多かった(表2)。

## 3. 1H-MRS

1H-MRSではN-アセチルアスパラギン酸濃度は前頭部、基底核共に対照に比し自閉症では差を認めなかった(図4)。ミオイノシトール、クレアチン、コリンも差を認めなかった。GABA濃度について、基底核では自閉症と対照の間に差はなかった。前頭部においてGABA濃度は自閉症では対照に比し有意に低値であった。発達レベルで検討したところ、IQ(DQ)が70以上の高

機能自閉症、70未満の非高機能自閉症共に低値であり(図5)、発達レベルと相関が見られなかった。

## D. 考察

### 1. 123I-IMZ SPECTについて

自閉症では脳血流SPECTやPETの検査において前頭葉、側頭葉に局在する脳血流の低下や皮質ニューロンの活動性の低下が見られ、これらの部位の機能異常が想定されている。Hashimotoら<sup>7)</sup>は99mTc-ECD SPECTによる脳血流検査を行い、自閉症で前頭部、側頭部の血流低下があり、言語のない群、知的レベルの低い群に血流低下が著明であることを明らかにした。Haznedarら<sup>8)</sup>はカリフォルニア言語学習試験中の18F-FDG PETにおいて、自閉症では対照に比し前部帯状回でのBA24, 24'のブドウ糖代謝の低下を報告している。MRIではこの部の容積の減少が見られたとしている。Mullerら<sup>9)</sup>は文章を聴く、復唱する、話す課題中にH2/15O PET検査を行い、自閉症では文章を聴く、話す課題で右小脳歯状核、左前頭葉(BA46)の血流低下が見られたとしている。本研究における123I-IMZ SPECTによる結果も前頭部集積低下を示すものが大多数であり、次いで側頭部のものが多かったことからECD SPECTやPETの前頭葉や側頭葉に異常が見られる所見に一致しこれらの部位のGABA神経系の異常を示唆するものと考えられる。

123I-IMZ SPECTは脳のGABA受容体とリンクしているベンゾジアセピン受容体を描出する。てんかんの焦点では低集積を示すことから局在関連てんかんの焦点の検索に利用される。てんかん焦点ではGABA介

在ニューロンの GABA-A 受容体濃度の低下が見られることが報告されている<sup>10)</sup>。GABAA 受容体の  $\beta 3$  サブユニットは 15 番染色体長腕 15q11-13 にエンコードされているが、この部位の部分欠失により Angelman 症候群が生じる。Odano ら<sup>11)</sup>は Angelman 症候群の 123 I -IMZ SPECT を行い、対照に比し脳血流を示す早期像は小脳、橋でそれぞれ -41.5%、-31.1% の低下、前頭部で -13.1% の低下であったが、GABA 受容体との結合を示す後期像は小脳では -59.5%、前頭部は -22.1%、側頭部は -27.9% の低下を示したと報告し Angelman 症候群に見られる失調、笑い、発達の遅れなどは抑制性の GABA ニューロンの障害によるとしている。この所見は  $\beta 3$  サブユニットのノックアウトマウスにおける脳 GABAA 受容体密度の低下所見<sup>12)</sup>と一致する。

Yamashita ら<sup>13)</sup>は自閉症状を示す Rett 症候群 3 例の 123 I -IMZ SPECT を行い、3 例共に前頭部の著名な集積低下及び側頭部の中等度の集積低下が見られたと報告し、Rett 症候群ではモノアミン系の異常と共に GABA 神経系の異常が存在することが示唆されるとしている。本研究の自閉症の 123 I -IMZ SPECT の結果も前頭部、側頭部に集積低下を示すものが多くあり、自閉症においても前頭葉や側頭葉の GABA 受容体の減少が示唆される。

## 2. 1H-MRS について

Minshew ら<sup>14)</sup>は 31P-MRS による研究において、自閉症では前頭前野の Pcr 及び  $\alpha$ ATP が低下していたことからニューロンの膜エネルギー代謝の異常があることを報告し、前頭前野の機能障害を示唆した。1H-MRS による研究では、森ら<sup>15,16)</sup>は前頭葉、

海馬、扁桃核、小脳の NAA/Cho 比、NAA 濃度の低下が自閉症で見られ、特に前頭葉の NAA の低下は知的レベル、社会性のレベルと関係することを報告した。Hisaoaka ら<sup>17)</sup>は側頭葉 (BA41、42) の NAA 低下を報告した。これらの結果は、自閉症では前頭葉、側頭葉、海馬、扁桃核、小脳のニューロンに機能障害があるか、ニューロンやシナプス数の減少等が示唆される。

今回の研究では自閉症脳の前頭葉 GABA 濃度の低下がみられたが、これは介在ニューロンの異常を示唆するものであると考えられ、123 I -IMZ SPECT による GABA 受容体の減少と合わせて、自閉症では GABA 神経系の異常が示唆される。GABA 濃度の低下は知的レベルとは関係なく低下していたことから、痙攣や脳波異常の有無、衝動性・多動性など他の症状との関連性を今後検討することが必要である。

## E. 結論

以上の 123 I -IMZ SPECT 及び 1H-MRS の結果から自閉症脳、特に前頭部、側頭部では GABA 神経系の異常が示唆される。自閉症脳の前頭部 GABA 濃度の減少が知的レベルと関係なく生じていたこと、GABA 受容体の変化が前頭～側頭部左側に顕著であったことは大変興味深いものであり、今後症状との関係について検討することが求められる。GABA 神経系は抑制性の機能を持つことから、自閉症でてんかんの合併が多いことにも関与していることが推測される。

## 参考文献

- 1) Posserud MB, Lundervold AJ, Gillberg C: Autistic features in a total population of

- 7-9-year-old children assessed by the ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire). *J Child Psychol Psychiatry* 2006; 47: 167-75.
- 2) Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, et al: Altered serotonin synthesis in the dentatothalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol* 1997; 42: 666-669.
  - 3) Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, Pascualvaca D: Low medial prefrontal dopaminergic activity in autistic children. *Lancet* 1997; 350: 638.
  - 4) Descheemaeker MJ, Govers V, Vermeulen P, et al.: Pervasive developmental disorders in Prader-Willi syndrome: The Leuven experience in 59 subjects and controls. *Am J Med Genet* 2006 Apr 27; [Epub ahead of print].
  - 5) Trillingsgaard A, Ostergaard JR: Autism in Angelman syndrome: an exploration of comorbidity. *Autism* 2004 Jun; 8(2): 163-74.
  - 6) Dhossche D, Applegate H, Abraham A, et al.: Elevated plasma gammaaminobutyric acid (GABA) levels in autistic youngsters: stimulus for a GABA hypothesis of autism. *Med Sci Monit* 2002; 8: PR1-PR6.
  - 7) Hashimoto T, Sasaki M, Fukumizu M, et al.: Single-photon emission computed tomography of the brain in autism: effect of the developmental level. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 416-420.
  - 8) Haznedar MM, Buchsbaum MS, Metzger M, et al.: Anterior cingulate gyrus volume and glucose metabolism in autistic disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1047-1050.
  - 9) Muller R-A, Chugani DC, Behen ME, et al.: Impairment of dentato-thalamo-cortical pathway in autistic men: language activation data from positron emission tomography. *Neurosci Letters* 1998; 245: 1-4.
  - 10) Johnson EW, de Lanerolle NC, Kim JH, et al.: "Central" and "Peripheral" benzodiazepine receptors: opposite changes in human epileptogenic tissue. *Neurology* 1992; 42: 811-815.
  - 11) Odano I, Anezaki T, Ohkubo M, et al.: Decreased benzodiazepine receptor binding in a patient with Angelman syndrome detected by iodine-123 iomazenil and single-photon emission tomography. *Eur J Nuc Med* 1996; 23: 598-604.
  - 12) DeLorey TM, Handforth A, Anagnostaras SG, et al.: mice lacking the  $\beta 3$  subunit of the GABAA receptor have the epilepsy phenotype and many of the behavioral characteristics of Angelman syndrome. *J Neurosci* 1998; 18: 8505-8514.
  - 13) Yamashita Y, Matsuishi T, Ishibashi M, et al.: Decrease in benzodiazepine receptor binding in the brains of adult patients with Rett syndrome. *J Neurol Sci* 1998; 154: 146-150.
  - 14) Minshew NJ, Goldstein G, Dombrowski SM, Panchalingam K, Pettegrew JW: A preliminary  $^{31}\text{P}$  MRS study of autism: evidence for undersynthesis and increased degradation of brain membranes. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 762-773.
  - 15) 森健治, 橋本俊顕, 東田好広他 : 自閉症の前頭葉機能— in vivo  $^1\text{H}$ -MRS による検討— . *脳と発達* 2000; 32: S154.
  - 16) 森健治, 橋本俊顕, 原田雅史他 : 自閉症脳の in vivo  $^1\text{H}$ -MRS による検討—扁桃

体・海馬領域および小脳半球について－  
*脳と発達* 2001; 33: 329-335.

- 17) Hisaoka SH, Harada M, Nishitani H, Mori K:  
Regional magnetic resonance spectroscopy of  
the brain in autistic individuals.  
*Neuroradiology* 2001; 43: 496-498.

#### F. 研究発表

##### 論文発表

- 1) F Toda Y, Mori K, Hashimoto T, Miyazaki M,  
Nozaki S, Watanabe Y, Kuroda Y, Kagami S:  
Administration of secretin alters dopamine  
metabolism in the central nervous system.  
*Brain Dev* 2006; 28: 99-103.
- 2) 橋本俊顕. 思春期の行動の問題－軽度発  
達障害について－. *LD研究* 2006; 15:  
52-56.
- 3) 橋本俊顕. 軽度発達障害の理解と特別支  
援教育：高機能自閉症を中心に. *日児誌*  
2006; 110: 1208-1213.
- 4) 橋本俊顕. てんかん診療 ABC 学校生活  
上の留意点、とくに学習・行動面の問題.  
*小児科診療* 2007; 70: 136-142.

##### 学会発表

- 1) 橋本俊顕, 津田芳見, 森健治, 宮崎雅仁,  
藤井笑子, 西村美緒, 福本礼：自閉症の  
GABA 受容体機能：123I-IMZ SPECT による  
検討. 第 48 回日本小児神経学会 浦安  
市 平成 18 年 6 月 1-3 日
- 2) 宮崎雅仁, 藤井笑子, 森健治, 橋本俊顕,  
香美祥二：軽度発達障害児の体性感覚誘  
発電位：特に注意欠陥／多動性障害と高  
機能広汎性発達障害の比較. 第 48 回日本  
小児神経学会 浦安 平成 18 年 6 月 1-3  
日

- 3) 津田芳見, 橋本俊顕, 森健治, 藤井笑子,  
西村美緒, 福本礼：高機能自閉症児にお  
ける認知行動発達に関する検討. 第 48 回  
日本小児神経学会 浦安 平成 18 年 6 月  
1-3 日
- 4) 藤井笑子, 森健治, 宮崎雅仁, 橋本俊顕,  
原田雅史, 香美祥二：自閉症児の in vivo  
1H-MRS による検討－基底核の GABA 濃  
度について－. 第 48 回日本小児神経学会  
浦安市 平成 18 年 6 月 1-3 日
- 5) 村川和義, 平山菜穂, 井上雅彦, 橋本俊  
顕：総合病院における応用行動分析によ  
る自閉症児・家族に対する個別指導（第 2  
報）. 第 48 回日本小児神経学会 浦安 平  
成 18 年 6 月 1-3 日
- 6) 橋本俊顕：シンポジウム 小児科疾患へ  
の応用はどこまで進んだか（その 2）：小  
児の発達障害とてんかんへの応用はどこ  
まで進んだか「自閉症スペクトラムにみ  
られるてんかんの病態解明アプローチ」.  
第 36 回日本臨床神経生理学会 横浜市  
平成 18 年 11 月 29 日-12 月 1 日
- 7) 宮崎雅仁, 藤井笑子, 森健治, 橋本俊顕,  
香美祥二：軽度発達障害児（注意欠陥多  
動性障害（ADHD）／高機能広汎性発達  
障害（HFPDD））の体性感覚機能. 第 36  
回日本臨床神経生理学会 横浜 平成 18  
年 11 月 29 日-12 月 1 日
- 8) 藤井笑子, 森健治, 宮崎雅仁, 西村美緒,  
福本礼, 津田芳見, 橋本俊顕：自閉症に  
おける GABA 神経系の評価：  
123I-iomazenil SPECT, 1H-MRS による検  
討. 第 36 回日本臨床神経生理学会 横浜  
市 平成 18 年 11 月 29 日-12 月 1 日
- 9) 教育講演 橋本俊顕：軽度発達障害の理  
解と特別支援教育：高機能自閉症を中心

に. 第 109 回日本小児科学会 金沢 平  
成 18 年 4 月 21-23 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得           なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他            なし

研究協力者

津田芳見<sup>1)</sup>, 森 建治<sup>2)</sup>, 藤井笑子<sup>2)</sup>, 宮崎  
雅仁<sup>2)</sup>, 原田雅史<sup>3)</sup>

- 1) 鳴門教育大学障害児教育講座
- 2) 徳島大学病院小児科
- 3) 徳島大学医学部臨床放射線医学

☒ 1 123I-IMZ SPECT

