

機関番号：13802

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791124

研究課題名（和文）MRIとPETによる自閉症の脳内軸索走行とミクログリアの活性化に関する脳画像研究

研究課題名（英文）Microglial activation and white matter abnormality in autism: MRI and PET study

研究代表者

竹林 淳和 (TAKEBAYASHI KIYOKAZU)

浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任助教

研究者番号：50397428

研究成果の概要（和文）：

自閉症者では、脳幹、小脳、視床、前頭葉、側頭葉、頭頂葉において、健常者に比べ、有意に高い[11C]PK11195の結合能（BP）が見られた。このことは、自閉症者において、脳内の複数の部位でミクログリアの活性化が起こっており、自閉症の病態に神経炎症が関係していることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Patients with autism had significantly higher [11C] (R)-PK11195 BPs than control subjects in the ROIs; brain stem, cerebellum, thalamus, frontal, temporal, and occipital lobe, compared to healthy comparison subjects. This results suggests that there are microglial activation in those brain areas in autism, which indicates that neuroinflammation underlies the pathology of autism.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：自閉症 軸索 ミクログリア 脳画像

1. 研究開始当初の背景

自閉症の死後脳研究で大脳皮質、白質、小脳において macrophage chemoattractant protein (MCP)-1 and tumor growth factor-beta1 など種々の神経傷害因子が増加しており、活発な免疫反応が起きていることが示された (Vargas et al. Ann Neurol 2005)。また、拡散テンソル画像においては前頭葉白質 (Sundaram et al. 2008)、側頭葉白質 (Lee et al. 2007)、脳梁 (Alexander et al. 2007) における FA 値の低下が報告されている。これらから、自閉症者の脳内では、大脳白質にお

ける神経炎症から白質傷害へ至る病態カスケードが予測される。

2. 研究の目的

自閉症者の脳内における軸索走行を拡散テンソル画像 (DTI) により調べ、検出された軸索走行の異常がどのような臨床症状や認知機能障害と関係しているのかを明らかにする。更に、同一の自閉症者において脳内の活性化型ミクログリアをポジトロン断層法 (PET) により計測し、脳内炎症免疫反応過程が自閉症の軸索走行異常に、どの脳部位で、どの程度の係わりを持っているのかを調べ、

自閉症の病態発生における脳内炎症と白質走行異常との関係について明らかにする。

3. 研究の方法

<対象者>男性自閉症者 20 名と健常対象者 20 名

<心理検査>(1) WAIS-III、(2) 社会認知 (こころの理論) : Faux pas Test、Reading the Mind in the Eyes Test、Advanced Theory of Mind Test、Facial Expression Test、(3) 認知機能 : 『Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) 』 (<http://www.camcog.com/>) を用いる。

<PET >

PET スキャンには、浜松医療センター・先端医療技術センター内設置の浜松ホトニクス社製頭部専用 PET スキャナ SHR12000 を用いる。トレーサーは、[11C]PK11195 (活性型ミクログリアを標識) を用いる。トレーサー静注後、ダイナミックスキャンを開始する。健常者の脳各部位の時間放射能曲線のピークと自閉性障害の対象者の同部位の時間放射能曲線のピークを一致させる。そして、健常者の時間放射能曲線を入力関数として、2-compartment tissue-input 解析を行う。これにより算出された binding potential を活性型ミクログリアの密度の指標とする。

<DTI >

撮像パラメータ : TE=78.7ms、TR=17000ms、b-value=1000sec/mm²、FOV=26cm、slice thickness=3.0mm、Number of slices=52、gradient directions=25、T2 image=3、NEX=1、Matrix=128x128 とした。撮像したデータもとに FMRIB Software Library (FSL; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) を用いて、FA 値の算出、FA マップを作成する。

4. 研究成果

自閉症者では、脳幹、小脳、視床、前頭葉、側頭葉、頭頂葉において、健常者に比べ、有意に高い[11C]PK11195 の結合能 (BP) が見られた。このことは、自閉症者において、脳内の複数の部位でミクログリアの活性化が起こっており、同部位の炎症免疫反応の存在が示唆された。

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 2 件)

Arch Gen Psychiatry. 2011 Mar;68(3):306-13. Reduced acetylcholinesterase activity in the fusiform gyrus in adults with autism spectrum disorders.

Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Tsujii M, Futatsubashi M, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takebayashi K, Wakuda T,

Yoshihara Y, Suda S, Kikuchi M, Takei N, Sugiyama T, Irie T, Mori N.

PLoS One. 2011;6(5):e20470. Epub 2011 May 27.

Plasma cytokine profiles in subjects with high-functioning autism spectrum disorders. Suzuki K, Matsuzaki H, Iwata K, Kamenno Y, Shimmura C, Kawai S, Yoshihara Y, Wakuda T, Takebayashi K, Takagai S, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計◇件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

竹林 淳和 (TAKEBAYASHI KIYOKAZU)

浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任助教

研究者番号 : 50397428

(2)研究分担者

()

研究者番号 :

(3)連携研究者

()

研究者番号 :