

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月31日現在

機関番号： 13802

研究種目： 基盤研究（C）

研究期間： 2010～2012

課題番号： 22591281

研究課題名（和文） 成人自閉症の脳内グルタミン酸研究－3T MRSを用いた検討

研究課題名（英文） Glutamate concentration in the brain of individuals with autism:
A proton magnetic resonance spectroscopy study.

研究代表者

吉原 雄二郎（YOSHIHARA YUJIRO）

浜松医科大学・医学部・特任研究員

研究者番号： 00529464

研究成果の概要（和文）：本研究課題の目的は、自閉症者の脳内グルタミン酸神経伝達系における異常の有無について、磁気共鳴スペクトル法（MRS）を用いて検討することである。20歳以上の成人自閉症者(n=35)、および、それらと性別・年齢を一致させた健常者(n=35)を対象に、3T MR装置を用い小脳虫部、内側前頭皮質、基底核、海馬+扁桃体の各関心領域の代謝物(Nアセチルアスパラギン酸、コリン、クレアチン、ミオイノシトール、グルタミン酸、グルタミン)の濃度を求め、関心領域内の灰白質体積で補正後、自閉症群と健常対照群とで比較した。その結果、いずれの関心領域においても、各代謝物濃度に両群間に有意差はなかった。本研究の結果は、先行研究が示唆する自閉症脳内グルタミン酸神経伝達系の異常を支持しなかった。

研究成果の概要（英文）： The aim of the present study was to examine possible alterations in the glutamatergic neurotransmitter system in the autistic brain by means of magnetic resonance spectroscopy (MRS). We measured concentrations of glutamate and glutamine as well as major metabolites such as N-acetylaspartate, choline, and creatine by MRS using 3-T scanner in 35 non-medicated subjects with autism and 35 age- and sex-matched controls. Regions of interest were placed over the cerebellar vermis, medial frontal cortices, basal ganglia, and amygdala-hippocampal complex. As a result, there was no significant difference in concentrations of any of metabolites throughout regions of interest measured between subjects with autism and controls. The current MRS study failed to support alterations in the glutamatergic neurotransmission in autism reported by some previous studies.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	200,000	60,000	260,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

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： 児童・思春期精神医学, 分子イメージング

1. 研究開始当初の背景

グルタミン酸は脳内における主要な興奮性アミノ酸であり、神経の発達、可塑性、生存、および認知機能の維持に重要な役割を果たしている。一方で、過剰な濃度の細胞外グ

ルタミン酸は興奮性神経細胞死をもたらし、グルタミン酸神経伝達系の異常は神経変性疾患や精神疾患の病態に寄与すると考えられている。自閉症の死後脳研究において、小脳のグルタミン酸神経伝達系を検討した報

告によると、興奮性アミノ酸トランスポーターと AMPA 受容体サブユニット GluR1 が、mRNA とタンパク質の両レベルで増加していること、しかし、同部位の AMPA 受容体結合能は減少していることが示されている。この所見は、自閉症の興奮性アミノ酸シナプスにおいて、細胞外グルタミン酸濃度が過剰となっていることを示しているのかもしれない (図 1)。しかし、同様のことが自閉症者の全ての脳部位で起きているかどうかは不明である。

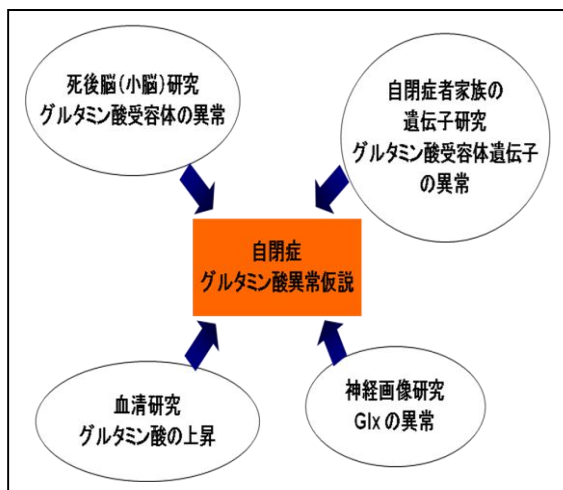


図 1 自閉症グルタミン酸異常仮説

磁気共鳴スペクトル法 (MRS) によれば、生きた脳内でのグルタミン酸量を計測することができる。Murphy ら(2006)は、成人自閉症では健常者と比較して扁桃体・海馬のグルタミン酸+グルタミン(Glx) 濃度が上昇していることを示した。一方、DeVito ら(2007)は、同様に Glx を測定し、小児自閉症では大脳と小脳の灰白質における Glx 低下を報告した。両者の結果が一致しない理由は不明だが、これらの先行研究は自閉症脳内のグルタミン酸神経伝達系の異常を示唆している。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、自閉症をもつ成人を対象に、3T の高磁場 MR スキャナを用いて、低磁場の MRI では不可能であったグルタミンとグルタミン酸の信号を区別し測定することを目的とした。

3. 研究の方法

① 対象の選定

18~30歳の自閉症者(35名)、および、性、年齢、IQ、社会階層を適合させた健常者(35名)を選定した。被験者はいずれも、以下の条件を満たしていた。i) 向精神薬による薬物療法を受けたことがないか、研究開始前の少なくとも6ヶ月間は薬物療法を受けていない。ii) IQが70以上。iii) 神経疾患の罹患・既往がない。iv) 非喫煙者。自閉症の診断は

DSM-IV に準じ、国際的に標準とされる診断面接法である ADI-R と ADOS により行った。

② データ取得

MRSには3T スキャナ(SIGNA EXCITE HD, GE Medical Systems, USA)と quadrature radio-frequency (RF) 型ヘッドコイルを用いた。撮像には STEAM シークエンスにより行い、水成分を抑制するために CHESS パルスを用いて TE = 18mm、TR = 5000ms、acquisition = 64 times と設定した。関心領域は、小脳虫部、内側前頭皮質、基底核、海馬+扁桃体(2×2×2 cm³) とした。

図 2. 小脳中部に設定した関心領域。

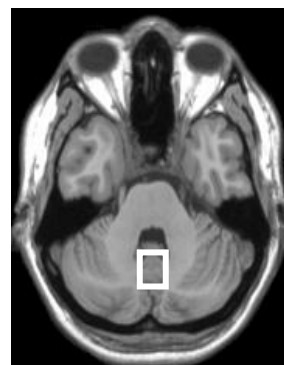


図 3. 内側前頭皮質と基底核に設定した関心領域。

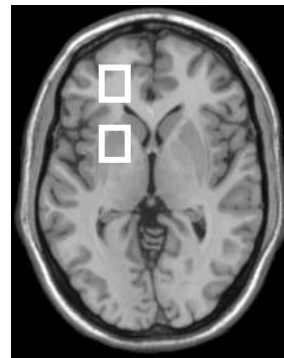
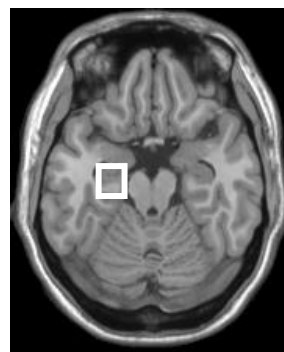


図 4. 海馬+扁桃体に設定した関心領域。



③ MRS データ解析

MRS の関心領域を全脳の FSPGR 画像上に置き、関心領域内の灰白質、白質、脳脊髄液の比率をヒストグラム解析で算出する。得られた MRS データは、解析プログラム LC-Model により処理し、得られたスペクトルよりグルタミン酸とグルタミン濃度、および、N アセチルアスパラギン酸、コリン、クレアチン、ミオイノシトールの各代謝物の濃度を算出した。

4. 研究成果

成人自閉症者(n=35)、および、それらと性別・年齢を一致させた健常者(n=35)を対象に、3T MR 装置を用い小脳虫部、内側前頭皮質、基底核、海馬+扁桃体の各関心領域の代謝物(Nアセチルアスパラギン酸、コリン、クレアチン、グルタミン酸)の濃度を求め、関心領域内の灰白質体積で補正後、自閉症群と健常対照群とで比較した。その結果、いずれの関心領域においても、各代謝物濃度に両群間に有意差はなかった。全ての関心領域の灰白質における平均の結果を図5-8に示す。

図 5.

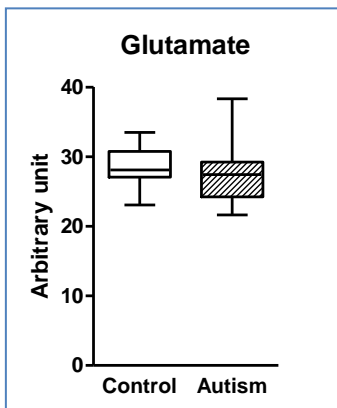


図 6.

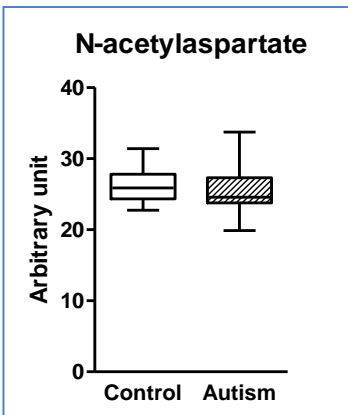


図 7.

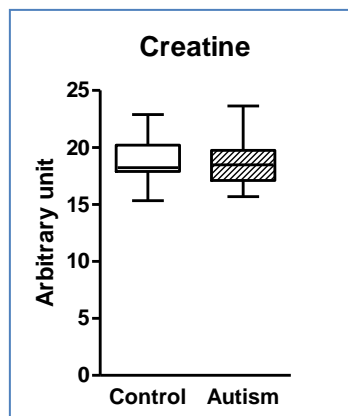
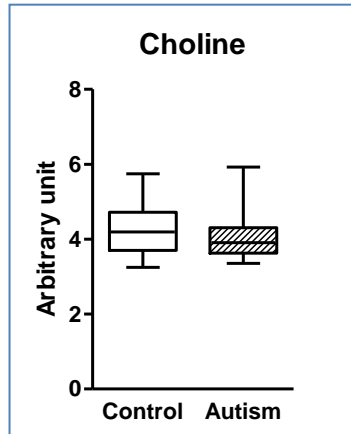
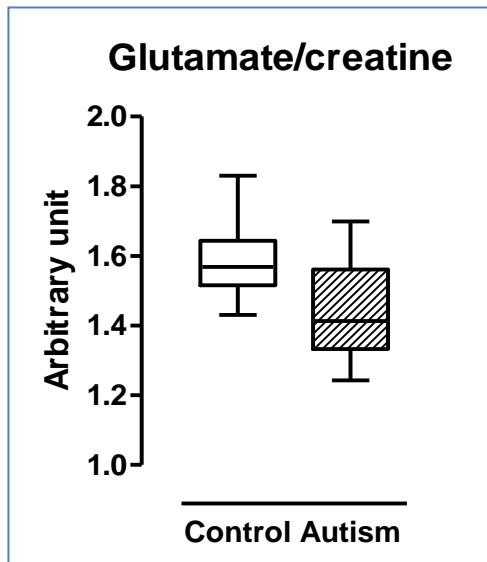


図 8.



しかし、グルタミン酸とクレアチンとの比(細胞あたりのグルタミン酸濃度の指標)をみると、自閉症で低下する傾向が認められた(図9)。

図 9.



本研究の結果は、先行研究が示唆する自閉症脳内グルタミン酸神経伝達系に異常があるとの仮説を強く支持するものではなかった。むしろ、本研究の結果から、自閉症者の脳内、特に大脳皮質や辺縁系においては、グルタミン酸神経伝達系の機能不全が存在することが示唆される。これらの結果について、さらなる検討が必要と考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- 1) [Suzuki K](#), [Nishimura K](#), [Sugihara G](#), [Nakamura K](#), [Tsuchiya KJ](#), [Matsumoto K](#), [Takebayashi K](#), [Isoda H](#), [Sakahara H](#),

Sugiyama T, Tsujii M, Takei N, Mori N.
Metabolite alterations in the hippocampus
of high-functioning adult subjects with
autism. Int J Neuropsychopharmacol.
13:529-534, 2010.

〔学会発表〕（計0件）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

○取得状況（計0件）

〔その他〕 なし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉原 雄二郎 (YOSHIHARA YUJIRO)

浜松医科大学・医学部・特任研究員

研究者番号：00529464

(2) 研究分担者

鈴木 勝昭 (SUZUKI KATUAKI)

浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00285040

岩田 泰秀 (IWATA YASUhide)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10285025

土屋 賢治 (TSUCHIYA KENJI)

浜松医科大学・子どものこころの発達研
究センター・准教授

研究者番号：20362189

松本 かおり (MATSUMOTO KAORI)

浜松医科大学・子どものこころの発達研
究センター・助教

研究者番号：40432207

竹林 淳和 (TAKEBAYASHI KIYOKAZU)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50397428