

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：13802

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659543

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム障害者の感覚過敏に果たす脳幹のミクログリア活性化の役割

研究課題名(英文) Deficits in sensory processing and microglial activation in autism spectrum disorder

研究代表者

豊田 志保 (Toyoda, Shiho)

浜松医科大学・医学部附属病院・精神保健福祉士

研究者番号：60588771

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症スペクトラム障害(ASD)の重要な特性として感覚刺激への反応異常がある。この特性の基盤に想定される感覚処理障害の責任脳部位として、脳幹をその候補と考え本研究を実施した。成人ASD者20名を対象に感覚処理障害をSensory Profileによって評価するとともに脳内ミクログリア活性をPETにより計測し、両者の関係について検討した。その結果、脳幹ではそうではなかったが、前部帯状回におけるミクログリア活性が高いASD者ほど感覚刺激への反応異常が重度という相関関係が認められた。本研究から、前部帯状回を中心とするネットワークの異常がASDの感覚処理障害に関与していることが示唆される。

研究成果の概要(英文)：Sensory processing abnormalities, characterized by hyper- or hypo-reactivity to multimodal sensory stimuli, are common in autism spectrum disorders (ASDs). Although brain region(s) responsible to the sensory processing abnormalities is unclear, evidence suggests that the brain stem is a likely candidate region. In this study, we recruited adults (n = 20) with ASD and administered the Sensory Profile to assess their abnormal sensory responsivity. In addition, microglial activation in the brain was measured by means of positron emission tomography and a tracer ^{11}C -PK11195 in all the participants. As a result, there was a significant positive correlation between the severity of sensory processing abnormalities and ^{11}C -PK11195 binding potential in the anterior cingulate cortex, but not brainstem. Further study is warranted to clarify a role played by the region in sensory problems in ASD.

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：児童精神医学 ポジトロン断層法

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害(ASD)は、社会性の障害と限定され反復的・常同的な行動様式によって特徴づけられる発達障害である。ASD に特徴的でありながら、2013年のDSM-5まで国際的診断基準に含まれていなかった臨床症状として、感覚処理における反応異常がある。例えば、ASDを有する児は定型発達児に比べ、大きな音に驚く、色彩ショックを受ける、特定の臭いや味に敏感、痛みや寒さに鈍感、などの傾向が顕著である。

広汎な感覚領域にわたるASDの情報処理障害の生物学的基盤は明らかでないが、少なくともその一部には脳幹の異常が関与していると推測される。ASDの死後脳研究から、脳幹全体の短縮、顔面神経核におけるニューロン数の減少、および、下オリーブ核における奇形が指摘されている。また、MRIによる計測では、ASD児の脳幹の灰白質容積は定型発達児に比べ減少している。さらに、電気生理学的手法による聴覚伝導路の検討からも、ASD児の脳幹の機能低下が示唆されている。脳幹が感覚情報の入力部位であることを考慮すると、ASDにおける感覚処理異常は脳幹の障害によることが示唆される。

最近、我々は、活性化マイクログリアに特異的に結合するトレーサー $^{[11C]}(R)$ -PK11195を用い、ASD成人20名と年齢・性を一致させた健常成人20名とを対象にPET研究を行った。その結果、ASDでは脳の広汎な部位で活性化マイクログリアが有意に増加しており、脳幹で最も顕著だった(Suzuki et al, JAMA Psychiatry 2013)。この脳幹におけるマイクログリア活性化がいつから起きているのかは不明だが、マイクログリアは卵黄囊幼若マクロファージに由来し、ヒトでは妊娠中期(12~24週)に脳内に定着し、生涯存在することが知られている。したがって、ASDでは、胎生期にマイクログリアの過剰な活性化が起き、脳幹部の感覚処理系の正常な発達が妨げられることが、感覚刺激に対する反応異常の基盤として存在する可能性が示唆された。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、脳幹のマイクログリア活性化と感覚処理障害の関係について検討した。具体的には、成人ASD者を対象に脳幹の異常をMRIとPETで計測するとともに、感覚処理異常の有無と程度を標準的評価尺度であるSensory Profileを用いて評価し、両者の関係について解析した。

3. 研究の方法

【対象と臨床評価】18歳以上のASD成人20名、および、それらと性・年齢・IQ・社会階層を適合させた健常者20名を対象とした。ASDの診断はDSM-IV-TRに基づき、国際標準の診断面接法であるADI-RとADOSとのいずれか、または両者によった。何らかの薬物療法を受けている者、他の精神・神経疾患を有する者、喫煙者は除外した。

感覚処理異常の評価には、Sensory Profile日本語版(SP)を用いた。SPは養育者が子どもの様子を観察して評定する尺度である。各被検者の親に親評価版SPを記入してもらい、感覚処理異常の指標として以後の統計解析に供した。

【画像検査】MRIとPETを施行した。まず、MRI撮像時にサーモプラスチック製のマスクで頭部を固定しておき、頭部の位置情報をもとに、PETガントリーの角度をAC-PCラインを中心にMR画像とPET画像とが平行になるよう設定し、同じマスクで頭部を固定した。つまり、厳密かつ正確な関心領域(ROI)の設定が可能となるよう配慮した。次いで、活性化マイクログリア特異的トレーサー $^{[11C]}(R)$ -PK11195を静脈内投与し、62分間のPET撮像を施行した。

【統計学的解析】MR画像は脳画像統計ソフトウェアSPM8上でT1テンプレート画像をもとに正規化・平滑化の後にvoxel-based morphometry (VBM)によりASD群と対照群とで比較した。 $^{[11C]}(R)$ -PK11195のPET画像については、脳局所における結合能(BP)を算出し、これを活性化マイクログリアの指標とした。PET画像解析ソフトウェアPMODにより

$[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ BP の 3 次元パラメトリック画像を作成し、SPM8 上で ASD 群と対照群とで比較した。また、活性化マイクログリアと脳構造異常との関係を明らかにするために、VBM 画像と $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ BP 画像との相関解析を行った。さらに、活性化マイクログリアと感覚処理異常との関係を調べるために、 $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ BP 画像と自己評価版および親評価版 SP の各感覚領域の評定スコアとの間に相関が有るか否か、あるとすればその部位はどこかを全脳レベルで SPM8 を用いて探索した。P < 0.05 を統計学的有意水準とした。全脳レベルの探索において有意差が認められた脳部位については、正規化前の PET 画像上であらためて ROI を設定し、 $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ BP を求めて SP のスコアとの相関関係を調べ、確認した。

4. 研究成果

本研究への参加について同意が得られ、撮像を完了したのは ASD 者 20 例(男:女比= 17:3、平均年齢 29.6 ± 5.4 歳)、および、同数の健常成人 20 例(男:女比= 17:3、平均年齢 29.5 ± 5.5 歳)であった(表 1)。

表1. 対象者のDemographic data と Sensory Profile の各スコア

	ASD (N = 20)	Control (N = 20)
男:女	17:3	17:3
年齢(歳)	29.6 ± 5.4	29.5 ± 5.5
感覚処理(6領域)		
聴覚	31.7 ± 5.0	36.8 ± 3.6
視覚	37.4 ± 7.1	42.0 ± 4.0
前庭感覚	48.7 ± 4.6	53.1 ± 2.6
触覚	75.2 ± 10.0	87.1 ± 4.8
複合感覚	30.2 ± 4.9	33.4 ± 2.8
口腔感覚	53.2 ± 7.9	58.0 ± 4.1
調整機能(5領域)		
耐久性・筋肉の張りに関する感覚処理	32.9 ± 9.3	43.0 ± 4.2
身体の位置や動きに関する調整機能	44.7 ± 6.0	48.2 ± 3.0
活動レベルに影響する運動の調整機能	25.1 ± 6.9	30.5 ± 4.2
感情的反応に影響する感覚入力調整機能	15.5 ± 3.5	19.3 ± 1.8
感情的反応や活動レベルに影響する視覚調整機能	14.6 ± 4.3	19.2 ± 1.6
行為と感情(3領域)		
感情的・社会的反応	55.6 ± 12.5	76.2 ± 9.1
感覚処理による行動のあらわれ	17.5 ± 6.3	26.8 ± 4.1
応答の遅延を示す項目	13.5 ± 2.1	14.6 ± 1.2

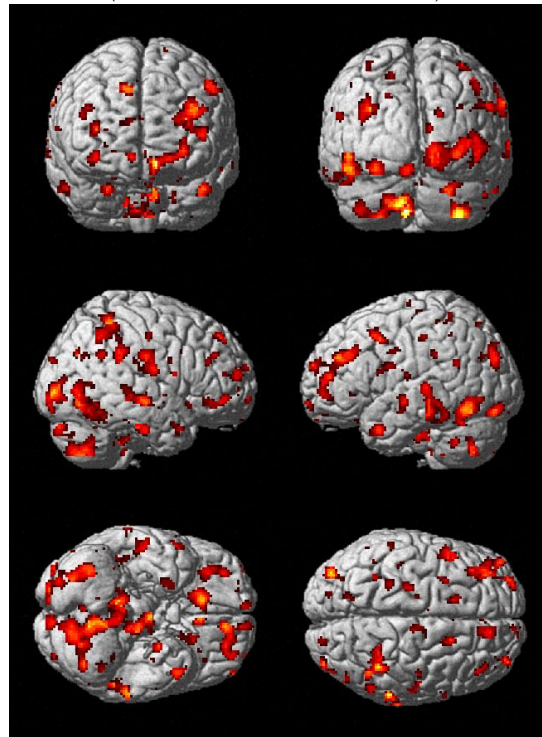
親評価版 SP による感覚処理異常の評定を ASD 群と対照群で比較すると、全ての項目で ASD 群が有意に低く、すなわち、感覚処理異常が有意に多かった。

MR 画像の VBM による比較では、両群間で有意な差を示すボクセルは、脳幹を含め検出されなかった。

$[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ BP パラメトリック画像、すなわち、活性化マイクログリア数をみると、ASD 群で

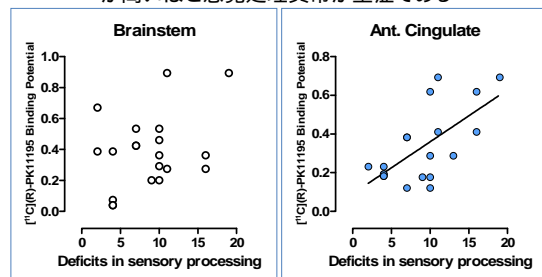
は脳の広汎な部位で増加しており、先の我々の結果が確認された(図 1)。

図 1. ASD における $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ BP の増加(赤から黄へのグラデーションで提示)



ASD 者において、脳局所の $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ BP と親評価版 SP による感覚処理異常との相関がみられる部位を探索したところ、帯状回を含むいくつかの脳部位で正相関するボクセル集団が認められた。ROI 解析の結果、脳幹ではそうではなかったが、前部帯状回においては、 $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ BP と感覚処理異常との間に正相関が認められ、この部位でのマイクログリア活性化が感覚処理異常と関係している可能性が示唆された(図 2)。

図 2. ASD では前部帯状回における $[^{11}\text{C}](\text{R})\text{-PK11195}$ BP が高いほど感覚処理異常が重症である



本研究の結果から、ASD の感覚刺激への反応異常の基盤に帯状回が関与すること、および、マイクログリアがその症状発現に寄与していることが示唆される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

1. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, et al.,
Microglial activation in young adults with
autism spectrum disorders. *JAMA
Psychiatry*. 70:49-58, 2013.
2. 鈴木勝昭, 杉山登志郎. 自閉症スペクトラム
と脳. *Brain Medical*. 24: 309-316, 2012.
3. 伊熊正光, 鈴木勝昭, 土屋賢治, 中村和彦,
辻井正次, 森則夫. 高機能自閉症スペクトラ
ム障害者における脳内コリン系の異常. *子ども
のこころと脳の発達*. 3:17-22, 2012.
4. 鈴木勝昭. 自閉症スペクトラム障害の脳病
態の分子イメージング PET 研究. *脳* 21. 16:
186-192, 2013.
5. 梅田亜沙子, 恵藤絢香, 岩永竜一郎, 鈴木
勝昭, 辻井正次. 発達障害児・者の感覚刺
激への反応異常の評定 Sensory Profile に
ついて. *子どものこころと脳の発達*. 4: 53-61,
2013.

[学会発表] (計 3 件)

1. 鈴木勝昭. 自閉症スペクトラム障害の脳病
態の神経生化学的側面. (シンポジウム)
第35回日本神経科学大会 (名古屋, 2012
年9月18-21日).
2. 鈴木勝昭. ミクログリア活性のPETによる画
像化: 精神疾患への応用. トピックフォーラ
ム10 『酸化ストレス・炎症から解く精神神経
疾患』 (シンポジウム) 第109回日本精神
神経学会学術総会 (福岡, 2013年5月
23-25日).
3. 鈴木勝昭. 自閉症スペクトラム障害の病態
基盤 - 子どものこころの発達研究センター
による知見から -. イブニングセミナー『自
閉症スペクトラム障害の研究と支援の最前
線』 (シンポジウム) 第110回小児精神神
経学会 (名古屋, 2013年11月8-9日).

[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

豊田志保 (TOYODA, SHIHO)

浜松医科大学・医学部附属病院・精神保健
福祉士

研究者番号: 60588771

(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