

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791047

研究課題名(和文)学童期自閉症スペクトラムにおけるオキシトシン関与の解明

研究課題名(英文) Investigating the involvement of oxytocin in autism spectrum disorder

研究代表者

八ツ賀 千穂 (YATSUGA, CHIHO)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命助教

研究者番号：80368919

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症(ASD)主症状として社会性が挙げられる。社会性に関わるとされるオキシトシンホルモン(OXT)投与でASD症状の改善が報告され始めた。しかし、機序が不明であるためASD及び定型発達と診断された学童で、ASD重症度、OXT血中濃度、頭部MRIによる脳容量の測定を行い関連性の解明を試みた。

結果、ASD群で自我認知(process of self)を司る脳右楔前部の小ささが見られ、ASD重症度と相関を認めた。OXT濃度は、ASDの有無・重症度と関連なかったが、情動を司る扁桃体容量と正の相関がみられた。OXTはASDにおける社会性の問題から起因する不安を改善する間接的関与があることが推測される。

研究成果の概要(英文)：Autism Spectrum Disorder(ASD) has symptoms in social skills. Recently, there are reports of ASD symptom reduction following Oxytocin(OXT) administration. However, the mechanism is yet unknown. Therefore, we conducted a study conducting the following in ASD and typically developed children; ASD symptom severity, OXT serum concentration, and brain MRI volumetrics.

From this, we found that, 1. ASD had a smaller volume in the right precuneus, which has an important role in the processing of self. This volume reduction had a positive correlation with ASD severity. 2. OXT concentration had no correlation with ASD, however, there was a positive correlation with the amygdala volume, which has a key role in emotional activity such as anxiety. Therefore, we presume that OXT administration plays an indirect role by reducing the anxiety of social situations in ASD, consequently relieving core symptoms of social skill 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・小児科学

キーワード：自閉症スペクトラム障害

1. 研究開始当初の背景

近年、子どもの発達障害が注目されている。発達障害として挙げられる疾患の一つが自閉症である。自閉症の症状として、社会性やコミュニケーションの問題が挙げられる。最近の研究では、オキシトシン(OXT)ホルモンが社会性に関わることが報告されており、オキシトシン受容体における遺伝子多型との関連性も注目されている。また、情動に関わる脳の扁桃体容積とオキシトシン受容体の関連性も指摘されている。そのことを受けて、自閉症と診断された患者にオキシトシン鼻腔内投与を行い、自閉症の症状改善があるかを確認する治験が海外で開始されている。しかし、オキシトシンと自閉症の関係性がまだ十分に理解されていないこともあり、子どもにおけるこのような治験は日本ではまだ行われていない。

2. 研究の目的

本研究では、自閉症スペクトラム(ASD)と診断された学童において、

- (1) 血中オキシトシン濃度やオキシトシン受容体遺伝子多型を解析
- (2) 頭部MRIによる脳容積の測定、
- (3) 質問紙による自閉症や社会性の定量的計測、知能検査

を行い、定型発達群と比較することにより、以下を明らかにすることを目的とした。

- (1) 自閉症とオキシトシンホルモン血中濃度・オキシトシンホルモン遺伝子多型の分布に関連があるか
- (2) 自閉症において定型と比較して脳容積に違いはあるか、あるとすればどこにあり、オキシトシン血中濃度と関連性はあるか

以上を解析することで、自閉症への解明に貢献することを目的としている。

3. 研究の方法

対象は、自閉症スペクトラムの診断を受けている7~15歳の男児(ASD群)及び定型発達児(TD群)を対照として被験者とする。目標人数としては60名を目標とし、以下の検査を施行し、関連性を解析する。

- (1) 血液におけるオキシトシン濃度測定とオキシトシン受容体遺伝子多型の測定。オキシトシン受容体遺伝子多型は以下の12項目を測定(rs237885, rs237887, rs918316, rs2268491, rs2268493, rs2254298, rs1113114, rs53576, rs2268495, rs2301261, rs1488467, rs1042778)。
- (2) 頭部MRIによる脳容積の測定。T1強調画像・T2強調画像・FLAIR画像等の通常の検査用撮像法より得られた画像から、Voxel Based Morphometry (VBM)法を使用し、脳領域の体積を算出する。

- (3) 質問紙による自閉症症状や社会性の定量的計測ならびに知能の評価。質問紙としてはASSQ(Autism Spectrum Screening Questionnaire;自閉症スペクトラムスクリーニング質問紙)及びSRS(Social Responsiveness Scale;社会性応答尺度)を保護者に記入してもらう。知能検査としてはWechsler Intelligence Scale for Children (WISC-)を行う。
- (4) 身長・体重及びこれらから得られる体格指数(BMI)の測定。保護者の年収を5段階に分けた社会経済地位(SES)の評価。

4. 研究成果

研究参加同意は42名より得られたが、データ欠損などがみられた被験者を除外し、最終的には自閉症群14例定型発達群13例で解析を行った。

自閉症群と定型発達群の2群比較では、平均年齢・知能指数・BMI及びSESに有意差は見られなかった(表1)。自閉症症状や社会性定量化においては、ASSQ質問紙・SRS質問紙及びSRS下位項目ではすべてにおいて有意差がみられた。

また、オキシトシン血中濃度では2群に有意差はなく(定型群:103.8±45.8pg/ml、自閉症群:113.7±66.1pg/ml p=0.65)、オキシトシン遺伝子多型においても分布差がみられなかった。

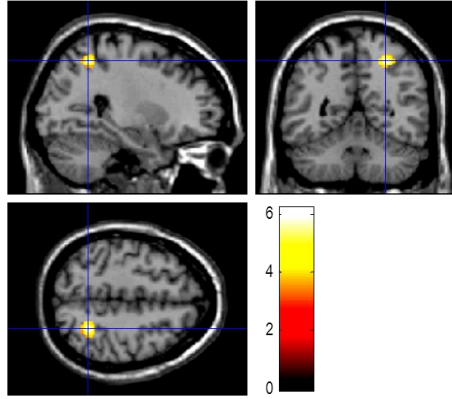
<表1>

	定型群	ASD群	P値
年齢	12.4 ±1.6	12.0 ±2.2	0.57
WISC	109.2 ±10.3	98.2 ±16.5	0.05
BMI	19.5 ±4.6	20.7 ±5.2	0.55
SES	3.2 ±0.6	2.9 ±0.8	0.76
ASSQ	4.5 ±4.5	25.5 ±11.6	<0.001*
SRS	25.6 ±15.0	72.0 ±39.0	<0.001*
SRS 対人的 気づき	6.1 ±3.2	10.1 ±4.3	0.01*
SRS 対人 認知	4.9 ±3.5	17.2 ±9.3	<0.001*
SRS 対人 コミュニケーション	7.5 ±5.4	24.9 ±11.8	<0.001*
SRS 対人的 動機付け	5.2 ±3.1	9.9 ±5.7	0.01*
SRS 自閉的 常同症	1.9 ±2.2	13.1 ±8.3	<0.001*

* p<0.05

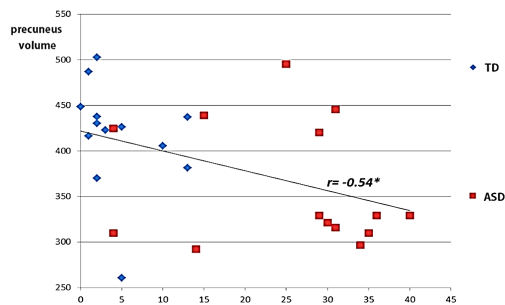
脳灰白質容量を比較したところ、総灰白質容量において有意差は見られなかった（定型群：867.1 ± 10.3、自閉症群：861.5 ± 48.7、 $p=0.79$ ）。しかし、部位比較を行ったところ、ASD 群において右楔前部の小ささ（図 1）と左下前頭回の大きさが有意に見られた。

<図 1：右楔前部>

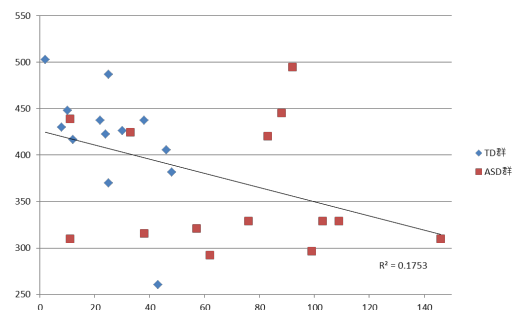


またその程度は自閉症症状や社会性定量化である ASSQ 質問紙及び SRS 質問紙と相関を認めた。つまり、自閉症症状が強いほど右楔前部の容量の小ささが確認された（グラフ 1、グラフ 2）。

<グラフ 1：右楔前部と ASSQ の相関関係>



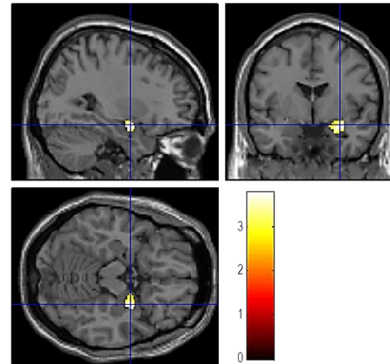
<グラフ 2：右楔前部と SRS の相関関係>



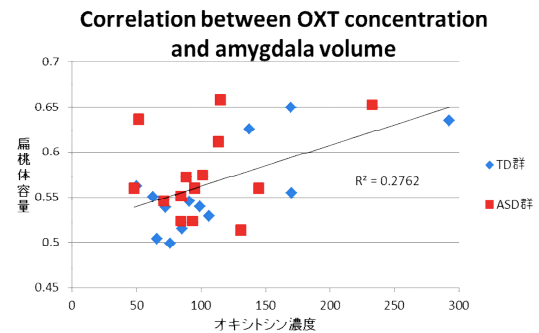
しかし、有意差が見られたこの上記脳部位 2カ所と OXT 濃度において、関連性は見られなかった。

一方で、OXT 濃度と右扁桃容量に相関はみられ、濃度が高いほど容量が大きいという結果がみられた（図 2、グラフ 3）。

<図 2：右扁桃体>



<グラフ 3：扁桃体とオキシトシン濃度の相関関係>



右楔前部と左下前頭回の 2 部位は、自閉症と関連がある部位として、近年度々報告されている部位である。Via らは 2011 年に 24 の論文のメタアナリシスを行い、両側楔前部の容量低下と下前頭回の容量増加を認めている (Via et al、2011)。また、扁桃体とオキシトシンの関係も以前から知られているものであり、今回の研究において、それぞれの関係性が再確認された。楔前部は、他者の意図・目的・志向などを推測する『心の理論』に密接に関わる部位とされる。この楔前部がどのような過程を経て容量が確定していくかをさらに研究する必要があると考える。

一方、今回の研究においては、自閉症とオキシトシン濃度における関係性は認められなかった。Modahl らは自閉症においては有意にオキシトシン血中濃度が低いと報告したが (Modahl et al、1998)、自閉症においてはオキシトシン血中濃度が高いとする報告もされており (Jacobson et al、2014)、一致した意見はない。今回の研究において、オキシトシン濃度と扁桃容量の相関は明確に示されたことより、オキシトシン濃度の結果は相応の信頼性が推測される。このことより、血中オキシトシン濃度と自閉症には直接

の関係性はないことが今回の研究で示唆された。扁桃体は情動の中でも不安と強く関連しているとされており、オキシトシンと不安・抑うつも密接に関連していると報告されている。Scantamburloらはうつ病患者においてオキシトシン血中濃度と抑うつ度合いの有意な相関を認め(Scantamburlo et al, 2007)、Cyranskiらもうつ病患者においてオキシトシン血中濃度の高さを明確にした(Cyranski et al, 2012)。

今回の研究により、自閉症に対してオキシトシン投与は直接的には関与せず、不安を低下させることにより自閉症における社会性を改善させることが推測される。自閉症においては、血中オキシトシン濃度とセロトニン濃度が反比例を示すことも示唆されており(Hamcock et al, 2012)、今後は不安尺度やセロトニン・コルチゾール濃度の評価も含めて解析を行うことが望ましいと考える。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)(投稿準備中)

〔学会発表〕(計 0 件)(発表準備中)

〔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〕

(所属機関ホームページに記載予定、更新待ち)

6．研究組織

(1)研究代表者

八ッ賀千穂(Yatsuga, Chiho)

福井大学

子どものこころの発達研究センター

特命助教

研究者番号：80368919

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし