

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25380926

研究課題名(和文)筋ジストロフィーにおける自閉傾向のアセスメントと臨床心理学的援助

研究課題名(英文)Assesment of autistic tarit in patients with muscular dystrophy and clinical psychological supports

研究代表者

井村 修 (IMURA, OSAMU)

大阪大学・人間科学研究科・教授

研究者番号：20176506

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ジストロフィンの異常と自閉傾向の関連を研究した。ジストロフィン異常症患者(56名、平均年齢12.9歳)が研究に参加した。自閉傾向はPARS-SFとSRSで測定された。18名の患者(32.1%)がPARS-SFの幼児期評価で、11名(19.6%)が現在評定で自閉傾向を示した。エクソン30-44で19.6%、45-55で20%がASD傾向が見られた。エクソン30より上流では見られなかった。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the association between the location of mutations in the dystrophin gene and autistic characteristics. Patients with dystrophinopathies (n = 56; mean age = 12.9, SD = 5.2) participated in this study. Autistic characteristics were assessed using PARS-SF and SRS. Eighteen patients (32.1%) showed autistic characteristics by the PARS-SF infantile rating, while 11 patients (19.6%) also scored above the cut-off value on the PARS-SF current rating. Two of seven patients (29%) with mutations in exon 30-44 and five of 25 patients (20%) with mutations in exon 45-55 exceeded the cut-off value in both the infantile and current ratings of PARS-SF, whereas none of the patients with mutations in the exons upstream of exon 30 did so.

We found significantly higher ASD characteristics in patients with mutations in exon 45-55 compared to patients with mutations upstream of exon 30.

研究分野：臨床心理学

キーワード：筋ジストロフィー 自閉スペクトラム症(ASD) PARS-SF SRS エクソン アイソフォーム ジストロフィン遺伝子

1. 研究開始当初の背景

筋ジストロフィーは、ジストロフィン蛋白質の異常によって生じる、進行性の筋疾患である。加齢に伴い筋は壊死、萎縮し、呼吸不全や心不全を発症し、以前は 20 歳前後で死亡していた。しかし近年、呼吸管理や心不全などの治療技術の進歩により、40 歳をこえる筋ジストロフィー患者もまれではなくなった。このような余命の長期化に伴い、筋ジストロフィー患者の QOL が重要になってきた。すなわち、いかに命を伸ばすかという問題だけでなく、どのように生き、どのような療養生活送るかということも重要になってきた。その中で課題となっていることは、コミュニケーションや対人関係の問題がある。このような問題は、医療スタッフの間ではこれまで認識されていたが、運動機能の低下や社会的経験の乏しさに起因するとされていた。しかし、最近のいくつかの研究は、筋ジストロフィーにおける自閉スペクトラム症 (ASD) の高発症を報告している。ASD は神経発達症であり、中枢神経系の成熟や発達と関連している。筋ジストロフィー患者の QOL の向上を支援するためには、彼らの特性や個性を適切に把握し、より望ましいコミュニケーション方法や支援の在り方検討する必要がある。

2. 研究の目的

これまでの研究では、デュシェンヌ型筋ジストロフィーをはじめとした、ジストロフィン異常症において、社会性やコミュニケーションに問題があることが指摘されている。このような問題は、彼らの制限された社会経験や情緒的未熟さの影響と考えられてきた。しかし最近の研究では、ASD の診断基準に当てはまる患児や患者が、一般の母集団より高率であり、ジストロフィン蛋白質の異常との関連を指摘するものもある。ジストロフィン蛋白質は、いくつかの種類があり (アイソフォーム) があり、筋や網膜、中枢神経系や内臓諸器官に存在する。またジストロフィン遺伝

子の突然変異の位置により、影響を受けるジストロフィン蛋白質のアイソフォームが異なることが知られている。ジストロフィン 140 (Dp140) の発現に関連するエクソン 44 より下流の突然変異は、知的低下を引き起こすとの報告がある。したがって、ジストロフィン遺伝子の突然変異の位置は、神経発達に重大な影響を与えることが想定される。しかしながらこれまで、ジストロフィン遺伝子の突然変異の位置と、ASD 傾向の関連性を検討した研究はない。本研究の目的は、筋ジストロフィーにおける ASD 傾向のアセスメント方法の確立と、ジストロフィン遺伝子の突然変異の位置と ASD 傾向の関連性を検討することである。

3. 研究の方法

(1) 調査対象者と調査協力者

56 名のジストロフィン異常症者 (デュシェンヌ型筋ジストロフィー : DMD = 50 名、ベッカー型筋ジストロフィー : BMD = 6 名) が本研究の調査対象者として参加した。平均年齢は 12.9 歳 (SD = 5.2 ; range = 3-25) であった。これらの調査対象者は、国立病院機構刀根山病院の外来患者であった。保護者 (調査協力者) へのインフォームドコンセントが行われた。本研究は刀根山病院の倫理委員会の承認の下で実施された。

(2) アセスメント方法

PARS-SF (汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度短縮版) と SRS (対人応答性尺度) が、調査対象者の ASD 傾向をアセスメントするために使用された。調査対象者の運動能力の低下の影響を少なくするため、PARS-SF が使用された。PARS-SF は訓練を受けた臨床心理士が、保護者と面接してアセスメントを行った。SRS は保護者によって評定された。19 歳以上の患者では成人用 SRS が使用された。

(3) ジストロフィン遺伝子の突然変異
遺伝子解析は MLPA、サザンブロッティング

グ、PCR とシーケンスアナリシスで行われた。突然変異の位置と ASD 傾向を分析するために、調査対象者を 4 つの群に分けた。それは突然変異の位置により、エクソン 30 より上流、エクソン 30-44 の間、エクソン 45-55 の間、エクソン 62 より下流の 4 群であった。2 名の患児では突然変異の位置が同定できなかった。5 名の患児では突然変異のタイプが同定できなかった。4 名の患児ではジストロフィン遺伝子の突然変異の詳細な情報が得られなかった。これらの対象者は除外された。

(4) 統計解析

病型 (DMD、BMD)、突然変異の種類 (欠失、重複、点突然変異) の群間比較が PARS-SF と SRS の得点を従属変数として、t 検定と ANOVA を用いて行われた (両側検定で $p < 0.05$)。突然変異の位置と ASD 傾向の関連は、² 検定と ANOVA の事後検定を用いて分析された。

4. 研究成果

病型による PARS-SF と SRS の得点に差はみられなかった。筋ジストロフィー患児の 32.1% が PARS-SF の幼児期評定でカットオフポイントを上回っていた。また 19.6% の患児は現在評定でもカットオフポイントを上回っていた。突然変異のタイプによる ASD 傾向の差はみられなかった。エクソン 30 より上流とエクソン 62 より下流では、PARS-SF の現在評定でカットオフポイントを上回った患児はいなかった。一方、エクソン 30-44 とエクソン 45-55 では、20% と 29% の患児が、幼児期および現在評定でカットオフポイントを上回っていた。しかしながら、突然変異の位置による患児の ASD 傾向の出現率には、統計的有意差が認められなかった。エクソン 62 の下流に突然変異を有する患児は、1 名のみだったので統計的分析からは除外された。エクソン 45-55 に突然変異を有する患児は、PARS-SF の現在評定 ($p < 0.01$) および SRS のコミュニケーション ($p < 0.05$) に

おいてより高い ASD 傾向を示した。

本研究で見出された ASD 傾向の出現率は、先行研究の 19-25% に近く、筋ジストロフィーにおける ASD の高い有病率を示唆するものであった。PARS-SF の幼児期評定でカットオフポイントを上回っていた患児で、現在評定でカットオフポイントを下回る者があり、児童期の成長とともに ASD 傾向が変化する可能性も示唆された。神経筋の疾患を有さない ASD 患児では、成長とともに ASD 傾向が減少するという報告があり、本研究のデータも同様の特徴を示した。

Dp71 を含む 3' 末端側の突然変異が、重度の知的障害の表現型と関連があるという研究があるが、ASD との関連を検討したものはなかった。本研究ではジストロフィン遺伝子の突然変異の位置と ASD 傾向の関連を検討した。ASD 傾向を有する筋ジストロフィーの患児の割合が、20-29% であったことから、筋ジストロフィーという疾患と ASD 傾向の関連が示唆された。また、エクソン 45-55 に突然変異を有する患児は、エクソン 30 より上流に突然変異を有する者と比較し、ASD 傾向を示す者が多かった。エクソン 30 より上流の突然変異は、Dp427 アイソフォームを阻害するが、エクソン 30-60 の突然変異は、Dp260、Dp140、Dp116 の機能を阻害する。エクソン 62 より下流の突然変異は、Dp71 を含むすべてのジストロフィンアイソフォームの機能に障害を与える。本研究で明らかになったエクソン 45-55 における突然変異は、Dp140 アイソフォームの発現に影響を与え、ASD 傾向や社会的コミュニケーション能力の低下に関連することが示唆された。Dp140 の欠損は認知機能に影響するという先行研究があり、さらに大脳の容量の減少や DMD の情報処理のパフォーマンスの低下との関連性を指摘する研究もある。Dp427 は主に筋に発現し、その欠損はジストロフィン蛋白質の生成を阻害し、そのため筋の壊死や萎縮を

引き起こす。また Dp427 は脳にも比較的強く発現し、マウスでは GABA 作動性シナプスの後部に局在し、その欠損は精神遅滞やうつなどの中枢神経症状との関連が指摘されている。Dp140 と Dp71 は中枢神経系に発現することが知られており、これらの短いアイソフォームの欠損は、中枢神経系の発達に影響を与えている可能性がある。すなわち、ジストロフィン遺伝子の 3'末端側の突然変異は、すべてのジストロフィンアイソフォームの発現に影響を与え、より重度な中枢神経系障害を引き起こすと想定される。本研究では、Dp140 の欠損と ASD 傾向の関連性は示唆されたが、エクソン 63 より下流に突然変異を有する患児が 1 名のみで ASD 傾向との関連は明確でなかった。今後、調査対象者数を増やし、ジストロフィン遺伝子における突然変異の位置と、それによって阻害されるジストロフィンアイソフォームのタイプ、ASD との関連性を検討していく必要がある。

本研究は、心理学の研究者と医学研究者が連携して行った研究であり、ASD 傾向という社会行動的問題と、ジストロフィン遺伝子の突然変異の位置という分子生物学的問題の関連性を検討したものであり、世界的視点でも画期的研究と考えられる。しかしながら次のような限界を有することも事実である。第一に PARS-SF と SRS の得点から ASD 傾向が評価され、DSM-5 のような診断基準に基づいた小児精神科医の確定診断ではないことがあげられる。第二は、調査対象者の時間的、身体的、心理的負担を考慮して、今回の研究においては知能検査を実施しなかった。したがって知的障害が ASD の評価に影響していることは否定できない。第三はエクソン 62 より下流に突然変異を有する調査対象者が少なく、突然変異の位置を広範に検討することができなかった。

以上をまとめると、筋ジストロフィーでは ASD 傾向を有する患児・患者が多かった、

中枢神経系に発現する Dp140 と ASD 傾向の関連が示唆された、患児・患者の ASD 傾向の評価では運動機能の影響を考慮したアセスメントが必要であった。

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 3 件)

Fujino, H., Saito, T., Matsumura, T., Shibata, S., Iwata, Y., Fujimura, H., Shinno, S. & Imura, O. How Physicians Support Mothers of Children with Duchenne Muscular Dystrophy. *Journal of Child Neurology* 査読有 (2015) Vol. 30(10), pp. 1287-1294.

松井美也子, 藤野陽生, 前田直子, 船越愛絵, 上野紘子, 阪上由衣, 斎藤利雄, 松村剛, 井村修 DMD/BMD 患児における社会的認知に関する研究 脳と発達 査読有 (2014) 第 46 巻・学術集会号・S326

[学会発表](計 4 件)

井村修 筋ジストロフィーにおける発達障害についての心理学的検討、第 57 回日本小児神経学会シンポジウム、2015 年 5 月 28 日、大阪

6. 研究組織

(1)研究代表者

井村 修 (IMURA OSAMU)

大阪大学・大学院人間科学研究科・教授
研究者番号：20176506

(3)連携研究者

齊藤 利雄 (SAITO TOSHIO)

国立病院機構刀根山病院・臨床研究部・医師
研究者番号：60538776

松村 剛 (MATSUMURA TSUYOSHI)

国立病院機構刀根山病院・臨床研究部・医師
研究者番号：30549366

藤村 晴俊 (FUJIMURA HARUTOSHI)

国立病院機構刀根山病院・臨床研究部・医師
研究者番号：20263246