

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461759

研究課題名(和文) 高機能自閉症者の脳内GABA濃度と各種臨床パラメーターとの関連性

研究課題名(英文) Association between GABA concentration in the brain of and clinical parameter of individuals with high-functioning autism

研究代表者

和久田 智靖 (WAKUDA, TOMOYASU)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80444355

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

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GABA濃度を磁気共鳴スペクトル法(MRS)を用いて測定し、各種臨床パラメーターとの関連を検討することである。18歳以上の成人自閉症者、およびそれらと性別・年齢を一致させた健常者を対象に、ADI-R、ADOS、SP感覚プロファイルといった臨床症状を評価した。GABA測定に必要なMEGAPRESSは、2015年にGE社と使用許可の契約を結ぶことができ、数回試験撮像を行い、ようやくGABA濃度を測定する条件が整ったところである。そのため交付期間中のGABA濃度の解析には至らなかった。今後、例数を増やし検討することが必要と考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to measure concentrations of GABA in the brain of high-functioning autism by means of magnetic resonance spectroscopy (MRS) and to examine the association between GABA concentrations and clinical parameter. The Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) module 4, Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), and the Sensory Profile (SP) were used to evaluate current and childhood autism symptoms. We have obtained the license of the use of MEGA-PRESS spectroscopy for the detection of GABA from GE in 2015. Further evaluations with more participants will be required.

研究分野：精神医学

キーワード：高機能自閉症 GABA PET画像

1. 研究開始当初の背景

自閉症は、1)対人的相互反応の障害 2)コミュニケーションの障害 3)興味・活動の限定された反復的・常同的な行動様式によって特徴づけられる精神疾患である。自閉症の有病率は、一般人口では一万人あたり 100 人程度とされる (Baron-Cohen et al., 2009; Brugha et al., 2011)。現在、自閉症の病態生理や精神症状の形成メカニズムは不明であり、その早急な解明が求められている。

-アミノ酪酸 (GABA) は神経細胞に存在する抑制性の神経伝達物質であり、近年、シナプス間隙における詳細な GABA の代謝経路が明らかになってきている (Coghlan et al., 2012)。前シナプスでグルタミン (Gln) からグルタミン酸 (Glu) が生成され、グルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD) により、Glu から GABA が生成される。GABA の働きを阻害することや GABA の代謝異常によって、不安障害、てんかん、学習障害などが引き起こされるが、自閉症はてんかんを合併する割合が高く、GABA と自閉症との関連性が示唆されている。自閉症の死後脳研究では、GAD65 mRNA や GAD67 mRNA が小脳で減少していることや (Yip et al., 2009; 2007)、GABAA および GABAB 受容体がタンパク質レベルで低下していることが報告されている (Fatemi et al., 2009)。Positron emission tomography (PET) や Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) を用いた研究では、GABA 受容体の一つである GABAA 受容体の減少が報告されている (Mori et al. 2011, Mendez et al., 2012)。我々は、GABA の生成に欠かせない Glu と Gln に関して、血漿中と血清中の濃度を測定したところ、自閉症者では Gln の増加や Glu が減少しているという知見を得た (Shimmura et al., 2011; Shinohe et al., 2006)。また、自閉症者では血漿中の GABA 濃度が増加しているという報告や血小板における GABA 濃度が減少しているという報告がある (Dhossche et al., 2002; ElAnsary et al., 2011)。以上より、自閉症では GABA 濃度の変化や、GABA の代謝異常が予想される。しかし、Glu や GABA は、血液脳関門を通過できないことから、血漿中の所見のみではこの仮説を証明できない。

一方、脳内の GABA 濃度を直接計測できる手段として、Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) がある。従来 MRS 研究は 1.5 T (テスラ) で行われることが多かったが、1.5 T では GABA, Glu, Gln のピークが重なり、物質を特定することは困難であった。近年 MRI 装置の向上により、3T 以上の装置による GABA の定量精度が向上した。

2. 研究の目的

そこで、本研究は、脳内における GABA 濃度異常が自閉症者の生物学的要因と仮定し、MRS を用いて自閉症者の脳内の GABA

濃度と臨床症状の関係性を探索することで、脳内の GABA が自閉症の病態形成に及ぼす影響について検証することを目的とした。

死後脳研究

GAD mRNA や GABA 受容体の減少

画像研究 (PET, SPECT)

脳内 GABA_A 受容体の減少

血漿研究

GABA 濃度上昇、Glu 減少、Gln 増加



MRI 装置や撮像技術の向上

自閉症者の脳内 GABA 濃度の測定

脳内 GABA 濃度と症状との関連性の検証

本研究の目的

3. 研究の方法

(1) 対象の選定

18 ~ 30 歳の自閉症者と対照群には、性、年齢、IQ、社会階層を適合させた健常者を選定する。被験者は、以下の条件を満たすものとする。

- 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(頭部 MRI 上、透明中隔などの正常変異も除外)。
- iv) 非喫煙者

自閉症の診断は、アメリカ精神医学会が定めた診断基準である DSM-IV-TR と国際的に最も頻用されている診断面接法である Autistic Diagnostic Interview-revised (ADI-R, Lord et al, 1994) により行う。

(2) 精神症状の評価

精神症状の評価には以下の臨床評価スケールを用いる。ADI-R と ADOS とともに自閉症の社会性とコミュニケーション能力の障害を評価するために検査する。

- i) Autistic Diagnostic Interview-revised (ADI-R): 主に養育者から聴取する検査。
- ii) ウェクスラー成人知能検査 (WAIS-): IQ の評価。
- iii) Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS): 自閉症患者に用いる検査。当初の上記 3 つの指標に加え、SP 感覚プロファイルを行い、感覚刺激への反応傾向を評価した。

(3) データの取得

MRS には紘仁病院 3T MRI スキャナを使用する。RF パルスの送受信には 8 チャンネルのヘッドコイルを用いる。撮像手法は single voxel (20x20x20mm) に対して MEGA-PRESS

手法を用いる。MEGA-PRESS 手法とは、GABA からの信号精度を上げるために必要なソフトである (Meshcer et al., 1998; Harada et al., 2011)。この手法は GE 社によってライセンス化されており、同社の使用許可が必要となる。そして、信号 / 雑音比、LCModel 上の各代謝物質の FWHM、Cramer-Rao minimum variance、撮像時間等を検討した結果、TR=2500ms、TE = 68ms、NEX = 256 と設定する。また撮像場所における水のシグナルを 1% 未満に下げるために Gradient mapsimming を行う。

(4) データの解析

LCModel を用いて、MRI 装置から得られたスペクトラムを自動処理して、定量解析を行う。得られた代謝物質の濃度は関心領域内の灰白質、白質、脳脊髄液の量により影響されるため、それぞれの voxel 数に合わせて LCModel の濃度値を補正する。灰白質、白質、脳脊髄液の分離、体積計算には、SPM8 と画像解析ソフト FSL (FMRIB) を用いて行う。

4. 研究成果

成人高機能自閉症 (n=20) およびそれらと性別・年齢を一致させた健常者 (n=20) を対象に、WAIS-III と、SP 感覚プロファイルを実施した。WAIS-III の結果は、成人自閉症群では健常者と比べ、有意な差は認められなかった。

本研究の MRS による GABA 濃度測定については、平成 27 年度 GE 社との協議により MEGA-PRESS 使用許可のライセンスを得ることができた。平成 27 年中は試験撮像を数回行い、ようやく GABA 濃度の測定が可能なる条件を設定できた。

以下にその予備研究の結果を示す。

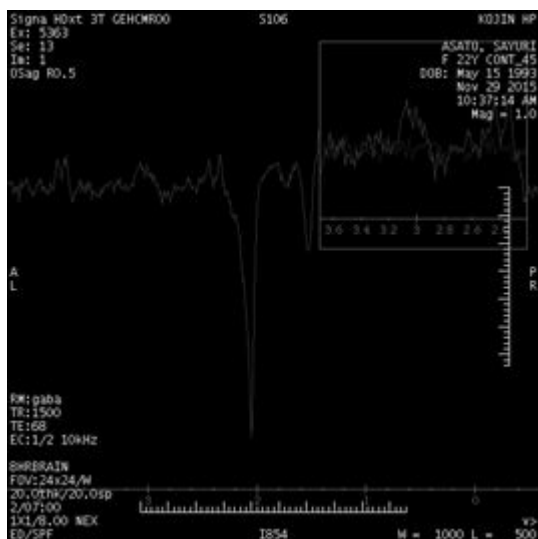


図 1. MRS のローデータの一例

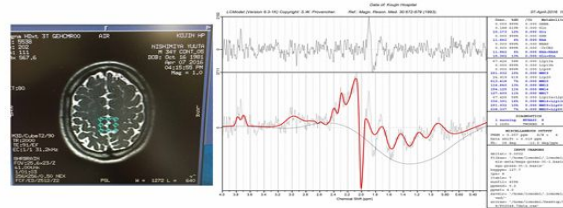


図 2. 体性感覚における LC Model で解析した後のスペクトラム結果の一例

図 1、図 2 に示す通り、MRS を用いた GABA 濃度を測定した。図 2 は、SP 感覚プロファイルで感覚過敏・過鈍があることから、頭頂葉にある体性感覚野に関心領域を当てた、MRS の LC Model で解析した後のスペクトラムの一例である。試験撮像を繰り返すことで、GABA 濃度が測定可能な条件を設定することができた。

このような条件設定のための予備研究に時間を費やすこととなり、交付期間中に成人自閉症の GABA 濃度測定の解析には至らなかったが、今後、例数を増やし検討することが必要と考えられる。

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 1 件)

梅田 亜沙子, 惠藤 絢香, 岩永 竜一郎, 鈴木 勝昭, 辻井 正次, 広汎性発達障害児における感覚刺激への反応異常 日本語版 Sensory Profile による評定、小児の精神と神経、査読有、57 巻、2014、353-365

〔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

和久田智靖 (WAKUDA, Tomoyasu)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 80444355

(2) 研究分担者

鈴木勝昭 (SUZUKI, Katsuaki)

浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 00285040

小俣圭 (OMATA, Kei)
浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・助教
研究者番号：20508783

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