

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：13101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2016

課題番号：25670511

研究課題名（和文）自閉症スペクトラム障害の脳内ネットワークによる類型化および療育のオーダーメイド化

研究課題名（英文）Grouping by brain network for tailor-made intervention of autism spectrum disorders

研究代表者

染矢 俊幸（Someya, Toshiyuki）

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：50187902

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：就学前児童2,937名を対象に疫学調査を行い、自閉スペクトラム症（ASD）疑い群は45名（2.0%）であり、精神疾患の家族歴があることをASDリスク因子として同定した。ASD群33名、定型発達（NT）群8名を対象に拡散テンソル画像を撮像し、異方性比率（FA値）を算出した。その結果、NT群に比しASD群のFA値が左中小脳脚領域で増加、視床-脳弓領域で減少していた。ASD群において自閉症スペクトラム指数（AQ）とFA値との相関を調べ、AQ下位項目スコアの「注意の切り替え」と視床脳弓領域のFA値と負の相関を認めた。また、稀なASDリスク候補遺伝子を複数罹患家系のエクソーム解析より同定した。

研究成果の概要（英文）：Rates of children with doubt of Autism spectrum disorder (ASD), in medical examination at the time of entering school, were 2.0% (45/2937) in Niigata city. As a risk factor of ASD, we identified a family history of mental disorders. In our imaging study using diffusion tensor imaging, we found a significant Fractional anisotropy (FA) decrease in thalamus-fornix region and increase in left middle cerebellar peduncle in the ASD group. "Switching of attention" score, which is a subscale score of Autism-spectrum Quotient (AQ), was correlated negatively with FA. In our molecular genetic study, to investigate the role of rare variations, we performed whole-exome sequencing (WES) with affected siblings. We identified rare risk candidate genes for ASD (2015 PLoS One; 2015 Psychiatry Res) .

研究分野：精神医学

キーワード：自閉スペクトラム症 疫学研究 分子遺伝研究 脳イメージング 拡散テンソル画像

1. 研究開始当初の背景

少年犯罪・学級崩壊・いじめなどの多様な社会問題の共通項として自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorders; ASD) の疾患概念が浮かび上がってきた。ASD 罹患者はコミュニケーションや社会的スキルの獲得に困難を示し、様々な二次的障害を引き起こす (杉山, 2008)。さらに年々有病率が増加しており、一般人口の 1~2% を占め、教育や就労の現場で大きな問題となっている。そのため、ASD の病態解明とそれに基づく治療法の開発は喫緊の課題である。ASD の有力な病態仮説として脳神経ネットワーク不全仮説が提唱されている (Baron-Cohen et al., 2005) が、特定領域の異常の報告のみでネットワークレベルでの知見が極めて不十分である。

2. 研究の目的

(1) 疫学研究: ASD の有病率および関連する要因、(2) 脳イメージング研究: ASD の病態に神経線維の連絡を拡散テンソル画像 (Diffuse Tensor Imaging; DTI) を用いて ASD に関連する脳ネットワーク、(3) 遺伝研究: ASD に発症に強く影響する遺伝子変異を同定する。明らかになった臨床症状、脳神経ネットワークおよび遺伝子多型データから ASD のサブグループ化を試みる。ASD は生物学的不均一な診断カテゴリーであるため、脳イメージングや遺伝子型のような科学的根拠に裏付けられた生物学的データに基づいてサブグループ化を行うことにより、ASD の病態解明および病態に即した治療を行うことができるようになると思われる。

3. 研究の方法

(1) 疫学調査:

新潟県新潟市において平成 24-27 年度小学校入学予定児童 2,937 名を対象とし、両親・教師の情報を元に作成される自己記入式の評価尺度である自閉症スクリーニング質問紙 (ASQ) (Berument et al., 1999) を用いてスクリーニングを行った。ASQ 15 点以上の児童を ASD グループとし、また全児童に対して、胎生期・周産期異常 (妊娠中の母の喫煙歴、投薬歴、早産、出産時合併症など)、第 3 親等までの遺伝負因の有無、生活環境因子 (親の喫煙・飲酒歴、児の養育歴など) についての情報を収集した。ASD グループについては自閉症スペクトラム指数 (AQ) を用いて、さらに詳細な臨床症状の情報を収集した。上記調査で明らかとなった ASD の児童および新潟県内の発達専門外来に通院する ASD 罹患者のうち、同意を得られた者を対象に以下の研究を行った。

(2) 脳イメージング研究:

ASD 罹患者 33 名および定型発達 (Neuro Typical; NT) 者 8 名に対して国立病院機構西新潟中央病院に設置されている 1.5 テスラ MRI 装置 (General Electric 社製) を用いて 15 軸の拡散テンソル画像 (diffusion tensor

image; DTI) 撮影を行った。画像データから FMRIB Software Library を用いて異方性比率 (Fractional Anisotropy; FA 値) を算出し、ASD 群と NT 群を比較した。さらに ASD 群において自閉スペクトラム指数 (AQ) の総スコアおよび 5 つの下位項目スコアと FA 値との相関を調べた。

(3) 分子遺伝研究:

ASD の稀なりリスク遺伝子変異を同定するために「3 名の同胞がすべて ASD である 2 家系」および「一卵性双生児 2 名とも ASD に罹患している 1 家系」についてエクソーム解析を行った。同定した変異とで計測した FA 値との相関を調べた。

4. 研究成果

(1) 疫学調査:

ASQ 総得点 15 点以上の ASD 疑い群は 45 名 (2.0%) であった。精神疾患の家族歴があることが ASD リスク因子として同定した ($p < 0.05$ 、オッズ比: 3.55 倍、95% 信頼区間: 1.25- 9.01)。

(2) 脳イメージング研究:

DTI 画像から算出した FA 値の NT 群と ASD 群の比較において、ASD 群において FA 値が左中小脳脚領域で増加 (ASD: 0.2137 ± 0.0213 , NT: 0.1896 ± 0.0192)、視床-脳弓領域で減少 (ASD: 0.3091 ± 0.0285 , NT: 0.3528 ± 0.0328) を認めた。ASD 群において AQ スコアと FA 値との相関を調べ、AQ 下位項目スコアの「注意の切り替え」と視床-脳弓領域の FA 値と負の相関を認めた (スピアマン順位相関係数; $\rho = -0.56$, $p < 0.001$; 図 1)。

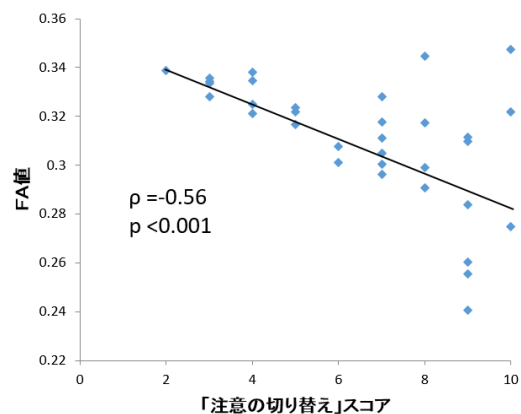


図1 視床-脳弓領域のFA値と「注意の切り替え」との関連

以上より視床-脳弓領域の結合性減弱が「注意の切り替え」機能の不全と関連している可能性を示した。

(3) 分子遺伝研究

・3名の同胞がすべてASDである2家系における解析では、6つの稀な新規ミスセンス変異が同定された。これらの中でCLN8 R24Hは一つの家系で疾患と共分離していた (Egawa et al., 2015 PLoS One; 図 2)。

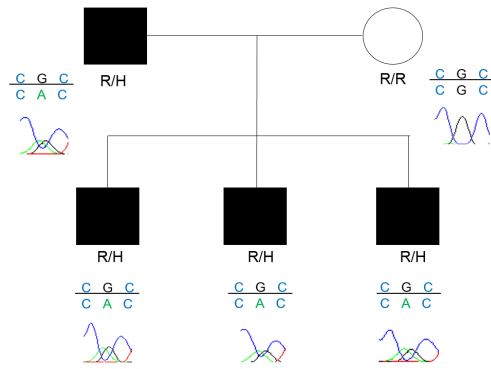


図2 CLN8 R24Hが疾患と共分離していた家系

・一卵性双生児2名ともASDに罹患している1家系における解析では罹患者のみに共分離する変異は存在しなかった。そこで、ASDの診断はつかないがAQスコアが罹患者以外でカットオフ値を超えた父親と罹患一卵性双生児が共有する6つの変異を同定した。それらの変異について、家系全員のサンガーシークエンスにて確認したところ4つは疑陽性であり、WDR90 M1125fs、FCAB5 L1210fsの2つのフレームシフト変異のみが父親と罹患同胞のみに存在していた (Egawa et al., 2015 *Psychiatry Res*; 図3, 表1)。

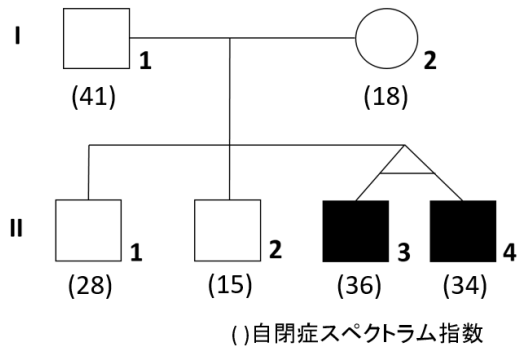


図3 ASD罹患一卵性双生児を有する家系

家系サンプル	I-1 (41)	I-2 (18)	II-1 (28)	II-2 (15)	II-3* (36)	II-4* (34)
選定された変異						
UBIAD1_Q5X	Q/Q	Q/X	Q/Q	Q/X	Q/X	Q/X
VWDE_L1101X	L/X	L/L	L/L	L/X	L/X	L/X
RITA1_L38fs	L/L	L/fs	L/fs	L/fs	L/fs	L/fs
PCDHA9_L840fs	L/L	L/L	L/L	L/L	L/L	L/L
WDR90_V1125fs	V/fs	V/V	V/V	V/V	V/fs	V/fs
EFCAB5_L1210fs	L/fs	L/L	L/L	L/L	L/fs	L/fs

表1 選定されたASDリスク変異

上記家系以外にこれらの候補リスク変異を有するサンプルはCLN8 R24Hを持つ1例のみであり、脳イメージング研究データとの関連を解析することはできなかった。

本研究のようなデータを今後も積み重ねていくことによりASDを生物学的にサブグループ化することが可能となると考えられる。

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13件)

・英文論文(11件すべて査読有)

Takasaki Y, Koide T, Wang C, Kimura H, Xing J, Kushima I, Ishizuka K, Mori D, Sekiguchi M, Ikeda M, Aizawa M, Tsurumaru N, Iwayama Y, Yoshimi A, Arioka Y, Yoshida M, Noma H, Oya-Ito T, Nakamura Y, Kunimoto S, Aleksic B, Uno Y, Okada T, Ujike H, Egawa J, Kuwabara H, Someya T, Yoshikawa T, Iwata N, Ozaki N. Mutation screening of GRIN2B in schizophrenia and autism spectrum disorder in a Japanese population. *Sci Rep*. 2016 Sep 12;6:33311.

Inoue E, Watanabe Y, Xing J, Kushima I, Egawa J, Okuda S, Hoya S, Okada T, Uno Y, Ishizuka K, Sugimoto A, Igeta H, Nunokawa A, Sugiyama T, Ozaki N, Someya T. Resequencing and Association Analysis of CLN8 with Autism Spectrum Disorder in a Japanese Population. *PLoS One*. 2015 Dec 14;10(12):e0144624.

Egawa J, Watanabe Y, Sugimoto A, Nunokawa A, Shibuya M, Igeta H, Inoue E, Hoya S, Orime N, Hayashi T, Sugiyama T, Someya T. Whole-exome sequencing in a family with a monozygotic twin pair concordant for autism spectrum disorder and a follow-up study. *Psychiatry Res*. 2015 Sep 30;229(1-2):599-601.

Inoue E, Watanabe Y, Egawa J, Sugimoto A, Nunokawa A, Shibuya M, Igeta H, Someya T. Rare heterozygous truncating variations and risk of autism spectrum disorder: Whole-exome sequencing of a multiplex family and follow-up study in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Aug;69(8):472-6.

Egawa J, Watanabe Y, Wang C, Inoue E, Sugimoto A, Sugiyama T, Igeta H, Nunokawa A, Shibuya M, Kushima I, Orime N, Hayashi T, Okada T, Uno Y, Ozaki N, Someya T. Novel rare missense variations and risk of autism spectrum disorder: whole-exome sequencing in two families with affected siblings and a two-stage follow-up study in a Japanese population. *PLoS One*. 2015 Mar 25;10(3):e0119413.

Egawa J, Watanabe Y, Shibuya M, Endo

T, Sugimoto A, Igeta H, Nunokawa A, Inoue E, **Someya T**. Resequencing and association analysis of OXTR with autism spectrum disorder in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Mar;69(3):131-5.

Egawa J, Watanabe Y, Endo T, Kitamura H, **Someya T**. Possible association between the oxytocin receptor gene and N-acetylaspartate of the right medial temporal lobe in autism spectrum disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Jan;68(1):83.

Egawa J, Watanabe Y, Endo T, **Someya T**. Association of rs2129575 in the tryptophan hydroxylase 2 gene with clinical phenotypes of autism spectrum disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Sep;67(6):457-8.

Hasegawa N, Kitamura H, Murakami H, Kameyama S, Sasagawa M, Egawa J, Endo T, **Someya T**. Neural activity in the posterior superior temporal region during eye contact perception correlates with autistic traits. *Neurosci Lett*. 2013 Aug 9;549:45-50.

Egawa J, Watanabe Y, Endo T, Tamura R, Masuzawa N, **Someya T**. Association between OXTR and clinical phenotypes of autism spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2013 Jun 30;208(1):99-100.

Hasegawa N, Kitamura H, Murakami H, Kameyama S, Sasagawa M, Egawa J, Tamura R, Endo T, **Someya T**. Altered activity of the primary visual area during gaze processing in individuals with high-functioning autistic spectrum disorder: a magnetoencephalography study. *Neuropsychobiology*. 2013;68(3):181-8.

・邦文論文(2件すべて査読無)

井上絵美子, 渡部雄一郎, 江川純, 杉本篤言, 布川綾子, 澁谷雅子, 井桁裕文, **染矢俊幸**: 自閉スペクトラム症多発罹患家系の全エクソームシーケンスおよびフォローアップ研究. *精神神経学雑誌* 119: 3-8, 2017.

井上絵美子, 江川純, 渡部雄一郎, **染矢俊幸**: 自閉スペクトラム症多発罹患家系のエクソーム解析を起点としたリスク遺伝子の追究. *新潟県医師会報* 790: 10-11, 2016.

[学会発表](計14件)

・国際学会(4件)

<22nd World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2016.9.21. Calgary

(Canada)> Egawa J, Watanabe Y, Inoue E, Xing J, Kushima I, Okuda S, Hoya S, Okada T, Uno Y, Ishizuka K, Sugimoto A, Igeta H, Nunokawa A, Sugiyama T, Ozaki N, **Someya T**: Resequencing and association analysis of CLN8 with autism spectrum disorder in a Japanese population.

<8th Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2015.8.19-8.22. Kuala Lumpur (Malaysia)> Egawa J, Watanabe J, Wang C, Inoue E, Sugimoto A, Sugiyama T, Igeta H, Nunokawa A, Shibuya M, Kushima I, Orime N, Hayashi T, Okada T, Uno Y, Ozaki N, **Someya T**: Novel rare missense variations and risk of autism spectrum disorder: whole-exome sequencing in two families with affected siblings and a two-stage follow-up study in a Japanese population.

<11th World Congress of Biological Psychiatry 2013.6.24. Kyoto (Japan)> Egawa J, Watanabe Y, Endo T, Tamura R, Masuzawa N, **Someya T**: Association between OXTR and clinical phenotypes of autism spectrum disorders.

<11th World Congress of Biological Psychiatry 2013.6.26. Kyoto (Japan)> Hasegawa N, Kitamura H, Murakami H, Kameyama S, Sasagawa M, Egawa J, Endo T, **Someya T**: Neural activity in the posterior superior temporal region during eye contact perception is correlated with autistic traits.

・国内学会(10件)

<第36回日本精神科診断学会 2016.8.5. 順天堂大学本郷・御茶ノ水キャンパス(東京都文京区)> 江川純, 林剛丞, 井桁裕史, 新藤雅延, 橘輝, 北村秀明, **染矢俊幸**: 自閉スペクトラム症(DSM-5)診断における自閉症スペクトラム指数の有用性.

<第38回日本生物学的精神医学会・第59回日本神経化学学会大会 2016.9.8. 福岡国際会議場(福岡県福岡市)> 江川純, 渡部雄一郎, **染矢俊幸**: シンポジウム: Rare missense variations and risk of autism: Whole-exome sequencing in affected sib-pair families.

<第38回日本生物学的精神医学会・第59回日本神経化学学会大会 2016.9.8. 福岡国際会議場(福岡県福岡市)> 井上絵美子, 渡部雄一郎, Jingrui Xing, 久島周, 江川純, 奥田修二郎, 保谷智史, 岡田俊, 宇野洋太, 石塚佳奈子, 杉本篤言, 井桁裕文, 布川綾子, 杉山登志郎, 尾崎紀夫, **染矢俊幸**: 自閉スペクトラム症における

CLN8 遺伝子のリシークエンスおよび関連解析.

<第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学学会大会 2016.9.10. 福岡国際会議場(福岡県福岡市)> 江川純, 渡部雄一郎, 杉本篤言, 布川綾子, 澁谷雅子, 井桁裕文, 井上絵美子, 保谷智史, 折目直樹, 林剛丞, 杉山登志郎, **染矢俊幸**: 自閉スペクトラム症罹患一卵性双生児を含む家系におけるエクソームシークエンスおよびフォローアップ解析.

<第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会 2015.9.25. タワーホール船堀(東京都江戸川区)> 江川純, 渡部雄一郎, 王晨堯, 井上絵美子, 杉本篤言, 杉山登志郎, 井桁裕文, 布川綾子, 澁谷雅子, 久島周, 折目直樹, 林剛丞, 岡田俊, 宇野洋太, 尾崎紀夫, **染矢俊幸**: 自閉スペクトラム症罹患同胞2家系のエクソーム解析および2段階フォローアップ解析.

<第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会 2015.9.25. タワーホール船堀(東京都江戸川区)> 井上絵美子, 渡部雄一郎, 江川純, 杉本篤言, 布川綾子, 澁谷雅子, 井桁裕文, **染矢俊幸**: 自閉スペクトラム症多発罹患家系の全エクソームシークエンスおよびフォローアップ研究.

<第 55 回日本児童青年精神医学会 2014.10.13. アクトシティ浜松(静岡県浜松市)> 折目直樹, 江川純, 杉本篤言, 林剛丞, 遠藤太郎, **染矢俊幸**: 小児自閉症評定尺度東京版(CARS-TV)の因子構造.

<第 54 回日本児童青年精神医学会 2013.10.11. 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)> 江川純, 遠藤太郎, 杉本篤言, **染矢俊幸**: 自閉症スペクトラム障害におけるオキシトシン受容体遺伝子と右内側側頭葉 N-アセチルアスパラギン酸との関連研究.

<第 54 回日本児童青年精神医学会 2013.10.11. 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)> 林剛丞, 江川純, 遠藤太郎, 田村立, 杉本篤言, **染矢俊幸**: トリプトファン水酸化酵素2遺伝子多型 rs2129575 の自閉症スペクトラム障害の臨床表現型への影響について.

<第 33 回日本精神科診断学会 2013.11.7. ピアザ淡海(滋賀県大津市)> 江川純, 北村秀明, 林剛丞, **染矢俊幸**: スクリーニング尺度としての自閉症スペクトラム指数の再検討.

6. 研究組織

(1)研究代表者

染矢 俊幸 (SOMEYA TOSHIYUKI)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号: 50187902