

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861013

研究課題名(和文) 自閉症のイメージングジェネティクスによる病態解明の試み

研究課題名(英文) Imaging genetics analysis in autism spectrum disorder

研究代表者

伊藤 弘道 (ITO, Hiromichi)

徳島大学・大学病院・特任助教

研究者番号：10398018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)： 自閉症児の1H-MRS所見:100名超の自閉症児を対象に頭部MRI、1H-MRSを施行している。まず自閉症児での1H-MRSでの異常所見がどの程度あるかをコントロール群(頭痛などでMRIを施行したが正常であった定型発達児や軽度知的障害児)との比較で判定した。主要所見は次の2点である。(1)自閉症児では前部帯状回のGABA/Crが有意に低値であった。(2)自閉症児では左小脳半球のGlu/Crが有意に高値でGABA/Crが有意に低値であった。 自閉症遺伝子解析:約30例での既知自閉症関連遺伝子群のターゲットリシーケンスでは、リダンダントな変異が検出されず、多型や変異による病態分類が困難であった。

研究成果の概要(英文)： Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) findings in autism spectrum disorder (ASD): We used 1H-MRS to investigate metabolite concentration ratios (adjusted by creatine/phosphocreatine (Cr)) in the anterior cingulate cortex (ACC) and left cerebellum in no less than 100 ASD. The control group included non-autistic below-normal intelligence quotient (IQ) and typically developed children. Typically developed children were investigated by brain MRI and 1H-MRS due to mild headache and no abnormalities were found. In the ASD group, Gamma-aminobutyric acid (GABA) + /Cr was decreased in the ACC, and glutamate (Glu)/Cr was increased and GABA + /Cr was decreased in the left cerebellum compared to those in the control. Genetic analysis in ASD: Approximately 30 subjects in ASD were analyzed. Target re-sequence in known ASD associated genes revealed no redundant mutations. It was difficult to classify pathophysiology in ASD by the genetic polymorphism or variation.

研究分野：小児神経学

キーワード：自閉症スペクトラム障害 イメージング MRI 1H-MRS ゲノム解析

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害 (ASD) は、社会性の質的障害、コミュニケーションの質的障害、こだわり行動 (想像力の障害) を3主徴とする何らかの中枢神経機能異常による発達障害である。特に社会性の質的障害は本質的で、社会適応予後は不良であり、その病態解明および治療法の確立が切望されている。ASDでは他者の意図を類推する能力「心の理論」に障害を認めるが、この高度な脳機能の発現には、前部帯状回等が重要な役割を果たしている。小脳は巧緻運動や協調運動に重要な役割を果たしているが、それ以外にも高次脳機能にも影響を及ぼしていることが想定されてきており、ASDへの関与が考えられている。

近年ASDなどの多因子遺伝疾患において、遺伝的要因と精神機能や行動といった臨床症状の中間をなす脳形態や機能などの表現型 (中間表現型) を明らかにすることで、その複雑な生物学的異種性を整理し解明しようとする研究が考えられている (イメージングジェネティクス)。

ASD においてはこれまでに中間表現型と臨床症状との関連はある程度報告されているものの、遺伝的要因と中間表現型との関連はほとんど明らかにされていない。また、中間表現型に関しても種々の所見が報告されてはいるもののその結果は必ずしも一致していない。そのため、ASD における生物学的異種性はほとんど明らかにされていないのが現状である。

2. 研究の目的

ASD は社会性・コミュニケーションの障害、こだわり行動を特徴とする発達障害であるが、臨床症状で診断される症候群であり、生物学的異種性が高いためその遺伝的要因を含めて発症機序の解明は困難でほとんどわかっていない。ASD における社会性の障害といってもその程度は個人間で異なっているが、前頭葉や小脳の体積や proton magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$) における所見などが関係していることが想定されている。本研究は、社会性の障害に着目して、遺伝的変異・多型と中間表現型である前部帯状回、小脳の N-アセチルアスパラギン酸、グルタミン酸 (Glu)、 γ -aminobutyric acid (GABA) レベル等との関係を解明することにより、臨床的表現型における複雑な生物学的異種性のサブグループ化を図り、予後予測や療育の個別化・最適化に資することを目的とする。

3. 研究の方法

徳島大学小児科に通院中の ASD 児を対象に、中間表現型としての頭部 MRI での前部帯状回・小脳などの脳体積、同部位を関心領域とした $^1\text{H-MRS}$ と、臨床症状 (WISC-III-R、CARS、PARS、SM 社会生活能力検査、AD/HD-RS、CBCL などによる発達行動評価)、そして父母の年齢、家族歴、既往歴、発達歴などの相互の関連性を調べ、社会性の障害が重度で前部帯状回ないし小脳が小さく $^1\text{H-MRS}$ での異常所見の強いグループと同障害が軽度で同部が普通の大きさで $^1\text{H-MRS}$ での異常所見の小さいグループの 2 群を中間表現型-臨床症状の対応サブグループとして設定する。2 群間で既知の ASD 感受性遺伝子を含めた遺伝子変異・多型リシークエンスとゲノムワイドなコピー数多型 (CNV) 検出を行い、サブグループ間で異なる遺伝的要因を抽出する。イメージングジェネティクス情報の統合により、ASD の社会性の障害に関する生物学的異種性のサブグループ化とその病態形成の分子機序の推定を行う。

4. 研究成果

(1) ASD の $^1\text{H-MRS}$ 所見

100 名超の ASD 児を対象に頭部 MRI、 $^1\text{H-MRS}$ を施行している。まず ASD での $^1\text{H-MRS}$ での異常所見がどの程度あるかをコントロール群 (頭痛などで MRI を施行したが正常であった定型発達児や軽度知的障害児) との比較で判定した。主要所見は次の 2 点である。ASD では前部帯状回の GABA/Cr が有意に低値であった。左小脳半球では Glu/Cr が有意に高値で GABA/Cr が有意に低値であった。

次に異常所見を認めた前部帯状回と左小脳半球での Glu/Cr、GABA/Cr に関してその相関関係をサブ解析した。その結果は以下の通りである。左小脳半球において Glu/Cr と GABA/Cr の間に有意な強い負の相関を認めた。前部帯状回においては Glu/Cr と GABA/Cr の間に有意な相関関係を認めなかった。前部帯状回における GABA/Cr と左小脳半球における GABA/Cr の間には有意な正の相関関係を認めた。前部帯状回における Glu/Cr と左小脳半球における Glu/Cr の間には有意な相関関係を認めなかった。

また、年齢との相関関係も解析した。GABA/Cr は前部帯状回においてコントロール群では有意な正の相関関係を示したが ASD 群では有意な相関関係を認めなかった。GABA/Cr は左小脳半球においては ASD 群において有意な弱い正の相関関係を認めたがコントロール群の正の相関関係よりも弱い相関であった。Glu/Cr は前部帯状回、左小脳半球それぞれにおいて年齢との間に有意な相関関係を認めなかった。

ASDにおいてGABAの測定はこれまで殆ど行われておらず、特に小脳においては皆無である。ASDにおける前部帯状回・小脳のグルタミン酸・GABA神経系の異常を見出した本結果は大変意義深いものと考えられる。

(2) ASDの遺伝子解析

約30例の典型的なKanner typeのASDについて、次世代シーケンサーを用いて自閉症関連遺伝子を含む約4800遺伝子の疾患関連遺伝子のターゲットリシーケンスを行い、変異・多型の検出ならびにコピー数推定によるゲノム解析を行った。しかし、リダンダントな配列並びにコピー数変化を遺伝子レベルで検出しなかった。このことは、典型例を対象とした場合でも、特定の遺伝要因との関連は乏しく、さらに遺伝要因による病態の層別化も困難であることを示していた。今後さらに全ゲノム領域での高密度アレイによるコピー数解析ならびに、両親との比較によるde novoのアレル頻度の比較的高い多型も検討する必要があると考えられた。

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7件)

1. Mori K, Toda Y, Ito H, Mori T, Mori K, Goji A, Hashimoto H, Tani H, Miyazaki M, Harada M, Kagami S. Neuroimaging in autism spectrum disorders: 1H-MRS and NIRS study. J Med Invest. 2015;62(1-2):29-36. 査読有 doi:10.2152/jmi.62.29.
2. Ito H, Mori K, Mori T, Goji A, Kagami S. Case of early childhood-onset narcolepsy with cataplexy: comparison with a monozygotic co-twin. Pediatr Int 2014;56(5):789-793. 査読有 doi: 10.1111/ped.12377.
3. Mori T, Mori K, Ito H, Goji A, Miyazaki M, Harada M, Kurosawa K, Kagami S. Age-related changes in a patient with Pelizaeus-Merzbacher disease determined by repeated ¹H-magnetic resonance spectroscopy. J Child Neurol 2014;29(2):283-288. 査読有 doi: 10.1177/0883073813499635.
4. 宮崎雅仁, 伊藤弘道, 東田好広, 森健治, 香美祥二. 簡易版就学前幼児(4-6歳)用発達障害チェック・リスト(BCD46) -5歳

児検診での有用性の検討-. 外来小児科 17巻3号 Page293-300 (2014) 査読有 <http://www.jamas.or.jp/>

5. 森健治, 森達夫, 郷司彩, 伊藤弘道, 東田好広, 藤井笑子, 宮崎雅仁, 原田雅史, 香美祥二. 自閉症における表情模倣時の脳血流変化 -NIRSによる検討-. 脳と発達 46巻4号 Page281-286 (2014) 査読有 <http://www.jamas.or.jp/>
6. 森健治, 伊藤弘道, 東田好広. [扁桃体-up to date] 扁桃体とその病態 自閉症スペクトラムにおける扁桃体. Clinical Neuroscience 32巻6号 Page690-692(2014) 査読無 <http://www.jamas.or.jp/>
7. 森健治, 伊藤弘道, 東田好広. [けいれん・意識障害] ピンポイント小児医療 てんかん、脳の機能的疾患 憤怒けいれん. 小児内科 46巻9号 Page1342-1344(2014) 査読無 <http://www.jamas.or.jp/>

[学会発表](計6件)

1. 伊藤弘道, 森健治, 原田雅史, 東田好広, 森達夫, 郷司彩, 宮崎雅仁, 香美祥二, 注意欠如・多動性障害(AD/HD)における頭部1H-MRS所見 左小脳半球について、第57回日本小児神経学会学術集会、平成27年5月28-30日、帝国ホテル大阪(大阪府・大阪市)
2. 森健治, 伊藤弘道, 東田好広, 宮崎雅仁, 近赤外線スペクトロスコーピーを用いた表情処理過程の評価、第57回日本小児神経学会学術集会、平成27年5月28-30日、帝国ホテル大阪(大阪府・大阪市)
3. 伊藤弘道, 森健治, 東田好広, 森達夫, 郷司彩, 宮崎雅仁, 香美祥二, 注意欠如・多動性障害(AD/HD)における頭部1H-MRS所見 前部帯状回について、第118回日本小児科学会学術集会、平成27年4月17-19日、大阪国際会議場およびリーガロイヤルホテル大阪(大阪府・大阪市)
4. 伊藤弘道, 森健治, 東田好広, 宮崎雅仁, 香美祥二, 注意欠如・多動性障害における前頭葉抑制機能不全 近赤外線スペクトロスコーピーによる検討、第56回日本小児神経学会学術集会、平成26年5月29-31日、アクトシティ浜松(静岡県・浜松市)

5. 森健治、伊藤弘道、東田好広、宮崎雅仁、橋本浩子、谷洋江、香美祥二、注意欠如・多動性障害における近赤外線スペクトロスコープを用いた前頭葉機能評価、第 56 回日本小児神経学会学術集会、平成 26 年 5 月 29-31 日、アクトシティ浜松 (静岡県・浜松市)
6. 河井ちひろ、伊藤弘道、東田好広、森健治、注意欠如・多動性障害における近赤外線スペクトロスコープを用いた前頭葉機能評価、第 110 回日本小児精神神経学会、平成 25 年 11 月 8-9 日、テレビアホール (愛知県名古屋市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 弘道 (ITO, Hiromichi)
徳島大学・大学病院・特任助教
研究者番号：10398018

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

井本 逸勢 (IMOTO, Issei)
森 健治 (MORI, Kenji)
東田 好広 (TODA, Yoshihiro)
香美 祥二 (KAGAMI, Shoji)