

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860929

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム児の社会性障害と前頭葉機能に関するイメージングジェネティクス

研究課題名(英文) Social deficits and prefrontal activation in autism spectrum disorders; neuroimaging and genetics study.

研究代表者

梶梅 あい子(山崎あい子)(Kajime, Aiko)

広島大学・大学病院・医科診療医

研究者番号：00448250

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症スペクトラム障害児(Autism spectrum disorder: ASD)における社会性障害の基盤を解明するため、近赤外分光法による脳機能計測と神経伝達物質関連遺伝子多型の同定を組み合わせた検討を行った。結果、表情認知課題における脳活動は、健常発達児群よりもASD児群において乏しかった。遺伝子多型の検索については、前頭葉活動や疾患群との有意な関連は認めなかった。しかし、被験者数を増やすことで有意差が得られる可能性があり、今後も検討を継続して行きたい。

研究成果の概要(英文)：We conducted a NIRS study to explore social dysfunction in children with autism spectrum disorder during facial expression task. Furthermore, we explored gene polymorphisms in ASD and relationship between gene polymorphisms and brain activations. The oxygenated hemoglobin concentration changes during facial expression task were significantly smaller in the ASD group than in the control group. Gene polymorphisms were not related to brain activations. We intend to continue this study with larger participants.

研究分野：児童精神医学

キーワード：イメージングジェネティクス

1. 研究開始当初の背景

(1) 自閉症スペクトラム障害(ASD; Autism spectrum disorder)児者数の増加は、医療・教育・福祉・司法と多方面において社会的な問題となっている。ASDの病態解明に関する研究は近年多方面から行われているが、特に最近では分子生物学的なアプローチとニューロイメージングを用いたアプローチを組み合わせた「ニューロイメージングジェネティクス」と言われる分野が活発に行われるようになり、様々な知見が報告されている。

(2) ニューロイメージングの手法の一つである近赤外分光法 (NIRS; Near Infrared Spectroscopy)は、頭表に照射した近赤外光の減衰率に基づいて脳表層部の相対的な血流変化量を計測し、脳機能を測定する方法である。装置が小型で可搬性が高く、身体に害のない近赤外線を用いており、さらに被験者はある程度動くことが可能という点で優れている。特殊な環境に不安や緊張を抱きやすい小児の ASD における脳機能画像研究に最も適していると考えている。

(3) ASDの主要な兆候の一つである社会性障害の根本には、先行研究の結果 (Reduced brain activation during imitation and observation of others in children with pervasive developmental disorder: a pilot study. Kajiume A et al, Behavioral and Brain Functions. 9:21,2013) から「他者への興味・関心の乏しさ」があると考えている。そのため今回は、他者の表情を認知する際の前頭葉活動について検討し、ASDの社会性障害の基盤について解明を進めることとした。

(4) 近年 ASDの発症に関する遺伝学的要因についても検討が進められている。ASDの非言語的コミュニケーション能力との関連が報告されているセロトニン輸送蛋白遺伝子 (5-HTTLPR) のプロモーター領域 (Camille et al., 2006)、社会性との関連が示唆されているオキシトシン受容体遺伝子 (OXTR) (Lui et al., 2010)、ドーパミン系の異常との関連が想定されるカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) (Arbelle et al., 2003) の3つについて、それぞれの多型を同定することとした。

2. 研究の目的

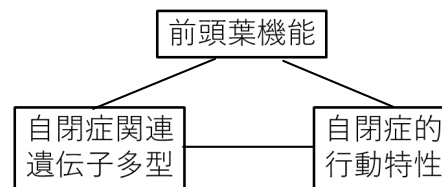
ASD 児における社会性障害の基盤を解明

するため、近赤外分光法による脳機能計測と神経伝達物質関連遺伝子多型の同定を組み合わせたイメージングジェネティクスによる検討を行う。

社会性障害の根底には他者への興味・関心の乏しさがあると考え、表情モーフィング課題の際の前頭葉活動について、ASD群と健常群の差を検討する。前頭葉活動の測定方法としては、身体に侵襲性のないNIRSの手法を用いる。表現型としては、児童用自閉症スペクトラム指数 (児童用AQ) を用いる。

また、各種神経伝達物質関連遺伝子多型を同定し、臨床像や脳機能計測結果との関連を検討する。

中間表現型としてのNIRS測定、そして遺伝子多型、表現型の3つの結果より、それらの関係性に着目し解析を行い、臨床像に客観的な生物学的指標を裏付けること、そしてそれらがASD児への療育的対応や薬物療法の方針に示唆を与えることが可能となることを目指す。



3. 研究の方法

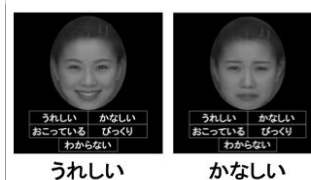
(1) 参加児の募集

ASD 児：広島大学病院小児科子どものこころ外来にてフォローを行っている5歳から15歳までの自閉症スペクトラム障害児。
 健常発達児：広島大学病院小児科ホームページに募集の概要を掲載し、広く一般より募集する。

(2) NIRSによる脳機能計測

測定には浜松ホトニクス社製 NIRO-200NXを用いる。測定部位は前頭部とする。

課題は表情モーフィング課題 (75%, 50%, 25%) とし、順序は各課題をランダムイズして行う。



2. 研究の目的

ASD 児における社会性障害の基盤を解明



課題遂行時の酸素化ヘモグロビン変化量を解析対象とする。

(3) 表現型の評価

表情モーフィング課題の正答数と反応時間を点数化し、課題成績とする。また、保護者記入による「児童用 AQ」の結果より、参加児の社会性を評価する。

(4) 神経伝達物質関連遺伝子多型の同定

スワブを用いて口腔粘膜より細胞を採取する。得られた細胞を処理し DNA を抽出する。PCR 法またはリアルタイム PCR 法を用いて、5-HTTLPR, OXTR, COMT について各遺伝型を同定する。

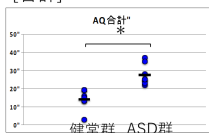
4. 研究成果

(1) 表現型

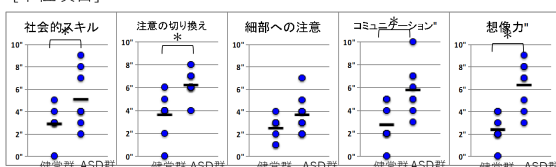
課題成績には有意な差を認めなかった。児童用 AQ の総得点、各下位項目の全てにおいては、ASD 児群の方が健常発達児群に比し有意に得点が高いという結果であった。

	AQ合計	社会的スキル	注意の切り換え	細部への注意	コミュニケーション	想像力
ASD群	29.0	5.5	4.9	6.4	5.9	6.4
健常群	11.5	2.1	2.3	1.3	3.5	2.3

[合計]



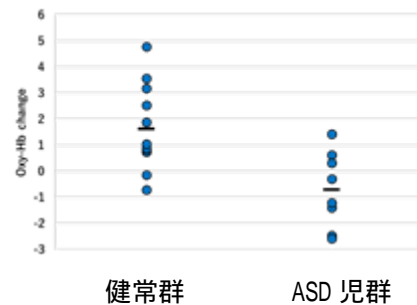
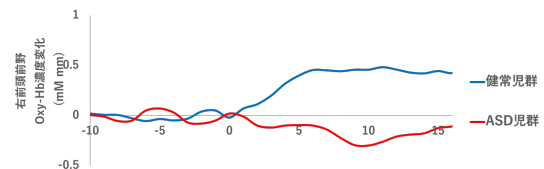
[下位項目]



(2) NIRS による前頭葉機能測定

被験者ごとのデータを各チャンネルごとに z-score 化し、表情ラベリング課題開始後 0 秒～15 秒の平均値を前頭葉活動の指標とした。

結果、下記のように、課題中の前頭前野酸素化ヘモグロビン濃度変化量は、ASD 児群よりも健常発達児群において有意に大きかった。

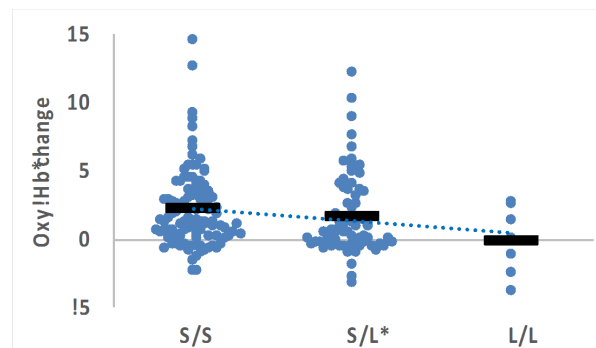


(3) 神経伝達物質関連遺伝子多型の同定

健常発達児群と ASD 児群において、5-HTTLPR, OXTR, COMT の各遺伝型の出現については、有意な差は認められなかった。また、前頭葉活動と各遺伝型についても、有意な関連は認められなかった。

しかし、我々が健常成人を対象に行った研究では、前頭葉活動と 5-HTTLPR 多型に関連を認めている。

◆SERT 遺伝子 L アレル数と前頭葉機能の関連 (NIRS)



ASD を対象とした脳機能画像研究や遺伝子

多型の解析に関する研究は活発になりつつあるが、小児を対象とし、それらの手法を組み合わせた研究は未だ少ない。本研究は、小児を対象とした脳機能画像と遺伝子多型を組み合わせた研究（ニューロイメージングジェネティクス）と言う点で貴重であり、今後さらなる検討が期待される。我々が成人対象に行った研究では、小児では認められなかった遺伝子多型と前頭葉活動の関連を認めており、今後被験者数を増やすことでさらなる結果が得られることは十分期待できると考えている。

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)

[学会発表](計 1 件)

川本明子, 梶梅あい子, 自閉症的行動特性における遺伝子多型と前頭葉機能の関連について～近赤外分光法を用いて～, 第 17 回広島発達障害研究会, 2016 年 4 月 16 日, 広島県広島市.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梶梅 あい子 (KAJIUME, Aiko)
広島大学・大学病院・医科診療医
研究者番号: 00448250

(2) 研究協力者

川本 明子 (KAWAMOTO, Akiko)