

令和元年6月25日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10206

研究課題名(和文) 神経ネットワーク障害仮説に着目した自閉性障害におけるオキシトシン作用機序の解明

研究課題名(英文) Neural correlates of the oxytocin in the treatment of autism spectrum disorder based on aberrant neural network hypothesis

研究代表者

高橋 哲也 (Takahashi, Tetsuya)

福井大学・学術研究院医学系部門・客員准教授

研究者番号：00377459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：GABA神経伝達の障害は、自閉症スペクトラム障害(ASD)における神経ネットワーク障害仮説の神経基盤として重要な役割を担う。周産期にオキシトシンはGABA神経を興奮性から抑制性にシフトし、その欠如がASDの発症に関連するとされ、近年オキシトシンはASDの治療薬として注目されている。一方、帯域律動はGABA神経活動を、また複雑ネットワーク理論は神経ネットワーク活動を探る手段として注目されている。本研究では、新規複雑ネットワーク解析を開発し、それらを駆使した脳磁図解析によってASDにおけるGABA神経活動および神経ネットワークの障害を浮き彫りにし、さらにオキシトシンの治療効果を踏まえて検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題で開発した、dynamical phase synchronization analysis (Nobukawa et al., 2018) は動的な位相同期現象を複雑性理論によって定量化するものであり、またtemporal-scale-specific fractal analysis (Nobukawa et al., 2019) は複数の時間軸を用いて、時系列上の複雑性を定量化するものである。これらの解析法は、神経ネットワーク特性に新たな視点をもたらす先駆的な解析法であり、今後精神疾患における神経ネットワーク異常を理解する上で重要な役割を果たすと考えられる。

研究成果の概要(英文)：GABAergic dysfunction plays a crucial role in the pathogenesis of aberrant neural network hypothesis in autism spectrum disorder (ASD). The perinatal excitatory-to-inhibitory shift of GABA is mediated by oxytocin. The deficit of this oxytocin-mediated GABA inhibition reportedly associates with the prevalence of ASD. Therefore, oxytocin has been receiving great attention as a neuroprotective agent of ASD. Gamma-band oscillatory activity is reportedly involved in mediating GABAergic activity. Additionally, complex network theory is a useful approach in understanding brain network. This research aimed to elucidate therapeutic mechanisms of oxytocin in ASD using MEG with newly developed analysis methods.

研究分野：神経生理学

キーワード：自閉症スペクトラム障害 神経ネットワーク GABA神経活動 脳磁図 オキシトシン ネットワーク解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム障害 (ASD) は社会的相互作用・意思伝達の障害、常同的・反復的行動などによって特徴づけられ、幼児期に発症する神経発達障害である。ASD の神経基盤に神経ネットワーク障害仮説が支持されており、その背景として抑制性神経である GABA 神経伝達の障害が明らかになっている。一方、オキシトシンは胎児期に GABA 神経活動を興奮性から抑制性にシフトさせ、その欠如が ASD の発症に関連する可能性が示唆されている。近年オキシトシンの ASD 治療薬として期待されているが、その治療効果メカニズムは十分に理解されていないのが現状である。

脳磁図は高度の時間・空間分解能を有し、非侵襲的に脳機能を把握する脳機能イメージング法であり、様々な解析法が提唱されている。中でも 帯域律動波は GABA 神経活動を反映し、様々な認知機能と関連している。また非線形理論に基づく複雑性解析や同期性解析に基づくグラフ解析の脳磁図への適用は、機能的神経ネットワークを探る有用な手段として注目されている。申請者は神経生理の分野において独創的な研究を世界に先駆けて進めてきた。

2. 研究の目的

本研究では、ASD 患者および健常者を対象に安静時および 40Hz 定常的聴覚刺激時の脳磁図を計測し、帯域律動波解析および神経ネットワーク解析を用いて ASD における GABA 神経伝達障害および神経ネットワーク障害をそれぞれ浮き彫りにし、ASD の発症機構や病態生理を解明する。さらにオキシトシン投与による脳磁図変化を臨床的背景や臨床の治療効果を踏まえて統合的に検討することで、オキシトシンの治療効果メカニズムを明らかにする (図 1)。

この試みは、ASD における実践的な生物学的指標を確立し、さらにはオキシトシンの治療効果判定や治療効果の予測に大きく貢献すると考えられる生理の分野において、以下の如く独創的な研究を世界に先駆けて進めている。

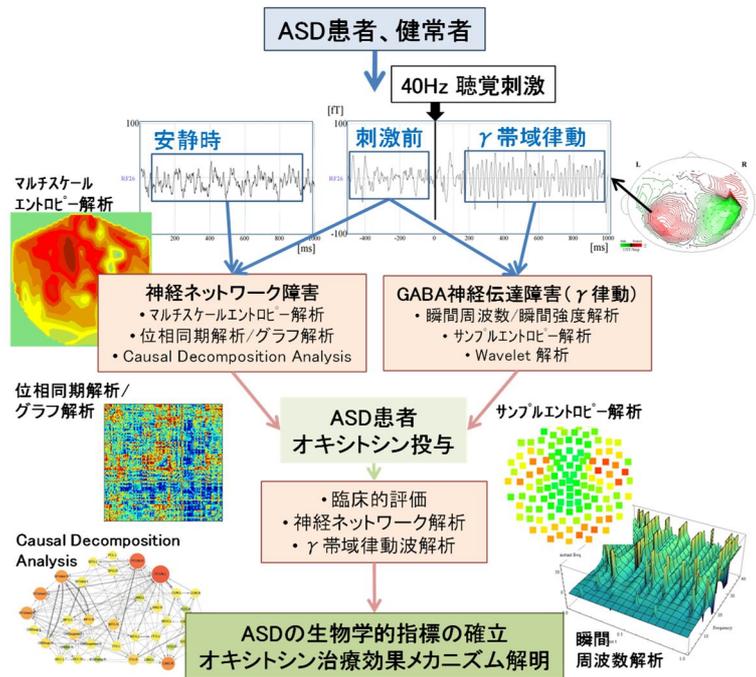


図 1 本研究の流れ

3. 研究の方法

申請者が所属する機関および研究協力機関でリクルートされた ASD 患者および年齢・性別を一致させた健常者を対象とする。各群において安静時および聴性定常反応の脳磁図を計測し、ネットワーク解析および 律動波解析を行なう。ASD 群においてはオキシトシン投与に伴う脳磁図変化も同解析法によって捉え、臨床症状の変化を含めて比較検討する。上記によって ASD に特徴的な GABA 神経活動異常や神経ネットワーク異常を浮き彫りにし、その病態生理を解明する。さらにオキシトシンの脳神経生理機能および臨床症状に与える影響を踏まえて検討することで、その治療効果メカニズムを解明し、ASD の治療戦略の構築に貢献する。

4. 研究成果

(1) 臨床研究結果

小児 ASD を対象として行ったグラフ解析を用いた脳磁図研究において、GABA 神経活動を反映するガンマ帯域律動におけるスモールワールド性 (情報伝達の効率性) が ASD 児で増強していることを明らかにした (Takahashi et al., 2017) (図 2)。さらに ASD との病態生理的類似性 (GABA 神経活動の異常) が示唆されている統合失調症においても、脳波の脳内でトップダウン機能を担うベータおよびボトムアップ機能を担うガンマ帯域律動における機能的結合性の異常を明らかにした (Takahashi et al., 2018) (図 3)。

これらの結果は、精神疾患における GABA 神経活動の異常を神経ネットワークレベルにおいて明らかにしたものであり、今後本解析法が精神疾患における GABA 神経活動異常を特徴づける有用なバイオマーカーとなる可能性を示すものである。

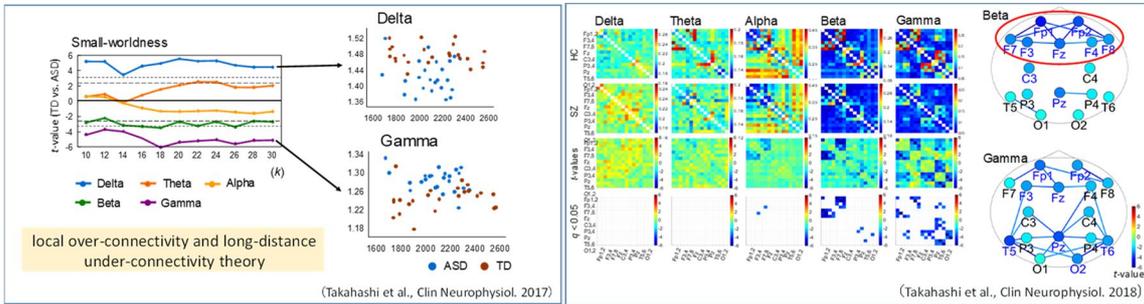


図2 自閉症スペクトラム障害のグラフ解析 図3 統合失調症のネットワーク解析

(2) 新規脳波解析アルゴリズム開発

スケール依存性フラクタル解析 (temporal-scale-specific fractal analysis) : 脳波に含まれるフラクタル性(自己相似構造)を、様々な時間軸で捉えることを可能にした新技術である。アルツハイマー型認知症における脳波特性の抽出に成功し、本解析法の実臨床における実装性を確認した。

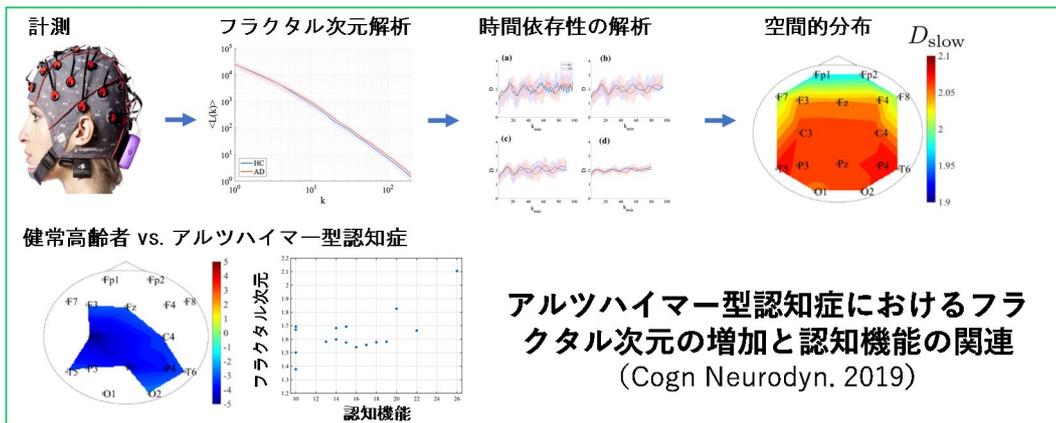


図4 スケール依存性フラクタル解析

動的位相変動解析 (dynamical phase synchronization analysis) : 脳波の位相変動に着目することで、各脳部位間に生じる位相変動の差を連続的に捉え、その振る舞いを複雑性解析などによって抽出する方法である。位相同期現象の時空間的ダイナミクスを定量化する画期的な解析手法の提案である。本解析技術を用いることで、加齢による動的ネットワーク構造の変化を捉えることに世界で初めて成功した。

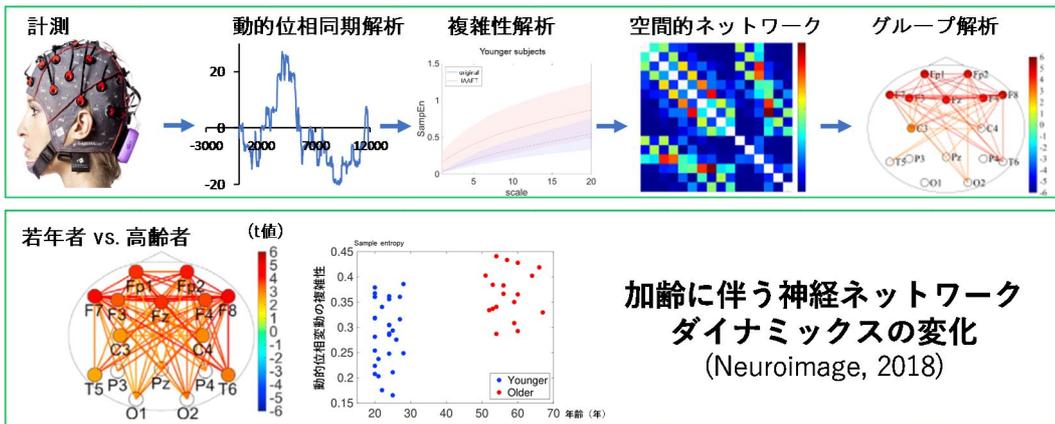


図5 動的位相変動解析

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

1. Nobukawa S, Yamanishi T, Nishimura H, Wada Y, Kikuchi M, Takahashi T. Atypical temporal-scale-specific fractal changes in Alzheimer's disease EEG and their relevance to cognitive decline. *Cogn Neurodyn*. 2019;13:1-11. doi: 10.1007/s11571-018-9509-x. 査読有
2. Nobukawa S, Kikuchi M, Takahashi T. Changes in functional connectivity dynamics with aging: A dynamical phase synchronization approach. *Neuroimage*. 2018;188:357-368. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.12.008. 査読有

3. Takahashi T, Goto T, Nobukawa S, Tanaka Y, Kikuchi M, Higashima M, Wada Y. Abnormal functional connectivity of high-frequency rhythms in drug-naïve schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(1):222-231. doi: 10.1016/j.clinph.2017.11.004. 査読有
4. Takahashi T, Yamanishi T, Nobukawa S, Kasakawa S, Yoshimura Y, Hiraishi H, Hasegawa C, Ikeda T, Hirose T, Munetake T, Higashida H, Minabe Y, Kikuchi M. Band-specific atypical functional connectivity pattern in childhood autism spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(8):1457-1465. doi: 10.1016/j.clinph.2017.05.010. 査読有

〔学会発表〕(計5件)

1. Tetsuya Takahashi 脳と心のメカニズム第19回冬のワークショップ 招待講演「How to characterize complex brain networks」2019.1. 北海道
2. Tetsuya Takahashi The 21st International Conference on Biomagnetism. 「Childhood Brain Signal Complexity and Connectivity」2018.8.
3. Tetsuya Takahashi World Federation of Societies of Biological Psychiatry. 「Increasing Signal Symptom Variability During Development and Its Relevance to Autism Spectrum Disorders」2017.6.
4. Tetsuya Takahashi Germany-Hong Kong Joint Workshop at the Hong Kong Baptist University. Invited speaker「The Emerging Field of E/MEG Analyses on Neural Network-Complexity and Connectivity-」2017.8
5. 高橋哲也 第17回Kフォーラム 招待講演 「神経ネットワークダイナミクスから探る精神疾患のメカニズム」2017.8.

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称：生体信号処理装置，生体信号処理システム，および制御プログラム

発明者：高橋哲也，信川 創，山西輝也

権利者：同上

種類：特願

番号：2017-24485

出願年：2017

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：菊知 充

ローマ字氏名：Kikuchi Mitsuru

所属研究機関名：金沢大学

部局名：子どものこころの発達研究センター

職名：教授

研究者番号(8桁)：00377384

(2)研究分担者

研究分担者氏名：平石 博敏

ローマ字氏名：Hiraishi Hirotoshi

所属研究機関名：浜松医科大学

部局名：光先端医学教育研究センター

職名：特任研究員

研究者番号(8桁)：40643789

(2)研究分担者

研究分担者氏名：山西 輝也

ローマ字氏名：Yamanishi Teruya

所属研究機関名：福井工業大学

部局名：環境情報学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：50298387

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。