様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ５ 月 ２１ 日現在

機関番号：１３９０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2016～2019
課題番号：１６Ｋ１０２４８

研究課題名（和文）社会的刺激への反射的応答に着目した自閉スペクトラム症の生物学的病態解明

研究課題名（英文）Neurobiological basis of autism spectrum disorders focuslng of reflexive responses to social stimuli

研究代表者
岡田　俊（Okada, Takashi）

名古屋大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：８０３３５２４９

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）：自閉スペクトラム症における表情認識障害は、社会行動の障害と関連する最も中核的な障害であると考えられる一方、統合失調症など、他の障害でも認められることから、その障害特異性が問題となっていた。我々は、病因・病態との関連を明らかにしえる障害特異的なパターンを同定しようと考えた。自閉スペクトラム症成人男性における表情認知パターンを調べたところ、怒り、嫌悪、恐怖といったネガティブ情動の認知低下が認められるが、オキシトシンの投与により対人関係障害の改善と呼応して怒りと嫌悪の誤認（取り違え）が減少していた。我々は、発症に関連する稀なゲノムコピー数変異を同定するとともに、脳画像、fMRIのデータを蓄積した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究の結果から、自閉スペクトラム症では恐怖と怒りの誤認が認められ、それが社会における不適応行動とも関連する障害特異的な表情認識障害である可能性が示唆された。この結果は中間表現型としての有用性と関連しており、今回明らかにしえた稀なゲノムコピー数変異や集積中の脳画像所見とともに併せて解析することで、診断の細分化、診断基準の明確化、病態と関連した個別医療の可能性に道を開くものと思われる。

研究成果の概要（英文）：Impaired facial expression recognition disorder is considered to be the most core deficits associated with social disturbances in autism spectrum disorders, but it is also recognized in other disorders such as schizophrenia. We sought to identify a specific pattern of facial affect recognition in autism spectrum disorders, which could clarify the relationship between etiology and pathology. Examination of facial expression recognition patterns in adult men with autism spectrum disorder showed cognitive decline of negative emotions such as anger, disgust, and fear. Adninistration of oxytocin reduced misrecognition between anger and disgust. In addition, we identified rare genomic copy number mutations associated with onset of autism spectrum disorders and accumulated brain imaging and fMRI data.

研究分野：児童精神医学

キーワード：自閉スペクトラム症　情動的表情認知　社会性障害　中間表現型　ゲノムコピー数変異　アイカメラ　脳画像

※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。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

自閉スペトラム症は、人生早期より対人相互作用の障害、興味、関心、活動の限局が認められ、日常生活上に支障を来す神経発達症である。アイコンタクトや共同注視の障害、顔表情への注目の少なさなどは、自閉スペクトラム症の最早期指標とされており、病因・病態との関連が示唆されることから、数多くの先行研究において視線や表情などの数多くの社会認知の障害が検討されてきた。しかし、その一方では、表情認識の障害は、統合失調症などの精神障害においても認められ障害特異的とはいえない。

自閉スペクトラム症の診断は、疫学研究をもとに、対人相互作用とコミュニケーションの障害、興味、関心、活動の限局が抽出され、今日に至るまで診断に求められる中核的特性とされてきた。しかしながら、同じ自閉スペクトラム症においてもその臨床表現型に差違があり、特性や併存症のパターン、知的能力障害の有無など、異質性を有している。また、自閉スペクトラム症は、その障害群の中において加えて、遺伝子異常に伴う自閉スペクトラム症特性など、遺伝と環境によって決定される生物学的要因と障害特性のあいだには結びつきが見いだされる。一方、自閉スペクトラム症と定型発達において、明確な境界は経験的に定められているに過ぎない。病因・病態との関係において、診断の細分化、診断の境界を明確化することで個別性に応じた対応が可能になると考えられるが、大きなサンプルサイズを要することからその試みは十分でない。そのため、まずは小規模なサンプルの中で、指標となる中間表現型を見いだし、病因・病態、臨床表現型との関係を明確化することが求められる。

２．研究の目的

本研究においては、我々は短時間の表情写真の提示に対する反応を中間表現型候補として採用し、障害特異的で、行動特徴との関連性を有するパターンを明確化し、病因、病態との関連性を明らかにする基盤を確立することである。病因・病態探索については、自閉スペクトラム症の発症に関連が示唆される稀なゲノムコピー数変異を用い、その他の中間表現型候補としては、アイカメラに基づく眼球運動、安静時 fMRI、脳構造画像を採用した。また、表情認識障害については、Ekman, P.の基本 6 情動の表情認識と、各表情間のモーフィング画像の認知から、表情認識の関係について調べることとし、同時に、ADI-R、ADOS、不安、抑うつによる臨床表現型の同定を行う。同時にオキシトシン経鼻製剤の医師主導治験が並行で進行したことから、オキシトシン反応性を追加することも可能であった。これらの検査結果がすべてそろったデータサンプリングを継続することにより、これらのパラメータ間の関係を調べ、同障害の中核病態、他方では細分化を行う基盤を構築する。

３．研究の方法

（１）検査セットの作成

表情認識課題：未知相貌の認知を調べる Benton Facial Recognition Test (13-item short form)とともに、Ekman and Friesen の基本６表情（男女２名ずつ、24 刺激）の言語ラベルマッチングを行った。

モーフィング課題：代表的な陰性表情である怒りと幸福、怒りと悲しみ、怒りと恐怖のモーフィング画像（0,10，20，30，40，50，60，70，80，90，100%）を男女 2 名ずつの 4 人のモデルについて実施した。

（２）被験者の評価

信頼性、妥当性の高い自閉スペクトラム症の診断、評価を可能にするため、ADI-R、ADOS の臨床ならびに研究者ライセンス研修を受講し、操作的診断で確認された自閉スペクトラム症診断の確認に用いた。そのほかにも、研究者評価の SRS、質問紙を用いた不安や抑うつの評価、ウェクスラー知能検査を実施した。

（３）被験者のリクルート

本研究は、名古屋大学医学部附属病院において実施し、18 歳以上 55 歳未満の自閉スペクトラム症の男性で、知的能力障害ならびに他の精神疾患を有しない患者のうち本研究への参加に自由意志に基づく書面同意を示した者を対象とした。

４．研究成果

自閉スペクトラム症における表情認知障害は、幸福、悲しみ、驚きに比べて、怒り、嫌悪、恐怖において低成績であった。陰性情動を中心とした表情認識の低下は、先行研究の結果と一致しており、統合失調症における表情認識障害とも類似した結果であった。モーフィング画像の認識においては、有意な結果を得るには至らなかった。

オキシトシン自主臨床試験に参加した患者では、サンプルサイズの少なさもあり実薬群と偽薬群のあいだに有意差はなかったが、非盲検期間の終了時における表情認識成績と、ベースラインにおける表情認識を調べたところ、怒り、嫌悪、恐怖の認識が改善していた。誤答パターンの分析によれば、怒りと嫌悪の誤認が減少していることが成績の向上と関係していることが明らかになった。怒りは、fight or fleet の反応を要求するのに対し、嫌悪は fight or fleet は過剰で不適切な反応といえる。同様の認知パターンが、少年院における非行少年においても報告されており（Sato ら）、不適切な社会行動と関連する可能性がある。そのため、さらに本研究を発展させて、Uono らとの共同のもと、動的表情認識、それに対する自律神経反射についてもサン

プリングを行っている。
　加えて、自閉スペクトラム症における血液または唾液検体からゲノムを抽出し、発症に関連する稀なゲノムコピー数変異を同定し、Kushima らとともに論文にまとめた。また、アイカメラ、安静時 fMRI、脳構造画像のデータ蓄積を行っており、十分な数に至った時点で、これらを通した病因・病態理解が得られると考えられる。本研究においては、自閉スペクトラム症に特異的な表情認知パターンを解明し、中間表現型としての位置づけを明確にし得た。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計10件（うち査読付論文　8件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　7件）

１．著者名 Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Okada T, et al.	４．巻 24(11)
２．論文標題 Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Cell Reports	６．最初と最後の頁 2838-2856
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2018.08.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Yamasue H, Okada T, Munesue T, Kuroda M, Fujioka T, Uno Y, Matsumoto K, Kuwabara H, Mori D, Okamoto Y, Yoshimura Y, Kawakubo Y, Arioka Y, Kojima M, Yuhi T, Owada K, Yassin W, Kushima I, Benner S, Ogawa N, Eriguchi Y, Kawano N, Uemura Y, Yamamoto M, Kano Y, Kasai K, Higashida H, Ozaki N, Kosaka H	４．巻 Jan
２．論文標題 Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder: a randomized clinical trial	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Molecular Psychiatry	６．最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41380-018-0097-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Ishizuka K, Tabata H, Ito H, Kushima I, Noda M, Yoshimi A, Usami M, Watanabe K, Mako Morikawa, Yota Uno, Okada T, Mori D, Aleksic B, Ozaki N , Nagata K	４．巻 96
２．論文標題 Possible involvement of a cell adhesion molecule, Migfilin, in brain development and pathogenesis of autism spectrum disorders	５．発行年 2017年
３．雑誌名 Journal of Neuroscience	６．最初と最後の頁 789-802
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1002/jnr.24194	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Takata A, Miyake N, Tsurusaki Y, Fukai R, Miyatake S, Koshimizu E, Kushima I, Okada T, ...Matsumoto N.	４．巻 22(3)
２．論文標題 Integrative Analyses of De Novo Mutations Provide Deeper Biological Insights into Autism Spectrum Disorder	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Cell Reports	６．最初と最後の頁 734-747
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.12.074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, Ono H, Usuki C, Tadori Y	4．巻 48(5)
2．論文標題 Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder in Japan: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Child Psychiatry & Human Development	6．最初と最後の頁 796-806
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1007/s10578-016-0704-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Ishizuka K, Fujita Y, Kawabata T, Kimura H, Iwayama Y, Inada T, Okahisa Y, Egawa J, Usami M, Kushima I, Uno Y, Okada T, Ikeda M, Aleksic B, Mori D, Someya T, Yoshikawa T, Iwata N, Nakamura H, Yamashita T, Ozaki N	4．巻 7(8)
2．論文標題 Rare genetic variants in CX3CR1 and their contribution to the increased risk of schizophrenia and autism spectrum disorders	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Transl Psychiatry	6．最初と最後の頁 e1184
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1038/tp.2017.173.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 岡田俊	4．巻 32(1)
2．論文標題 強迫、常同、反復ー強迫症と自閉スペクトラム症ー	5．発行年 2017年
3．雑誌名 精神科治療学	6．最初と最後の頁 103-106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 岡田俊	4．巻 29(5)
2．論文標題 自閉スペクトラム症の薬物療法	5．発行年 2016年
3．雑誌名 精神科	6．最初と最後の頁 400-405
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Ishizuka K, Kimura H, Yoshimi A, Banno M, Kushima I, Uno Y, Okada T, Mor D, Aleksic B, Ozaki N	4．巻 78
2．論文標題 Investigation of single-nucleotide variants in MBD5 associated with autism spectrum disorders and schizophrenia phenotypes	5．発行年 2016年
3．雑誌名 Nagoya Journal of Medical Science	6．最初と最後の頁 465-474
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18999/nagjms.78.4.465	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Ishizuka K, Kimura H, Wang C, Xing J, Kushima I, Arioka Y, Oya-Ito T, Uno Y, Okada T, Mori D, Aleksic B, Ozaki N	4．巻 11(4)
2．論文標題 Investigation of Rare Single-Nucleotide PCDH15 Variants in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders	5．発行年 2016年
3．雑誌名 PLoS ONE	6．最初と最後の頁 e0153224
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0153224	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

〔学会発表〕　計5件（うち招待講演　4件／うち国際学会　0件）

1．発表者名 岡田俊
2．発表標題 発達障害と不安、強迫、トラウマ：そのかさなるとつらなり
3．学会等名 第11回日本不安症学会（招待講演）
4．発表年 2019年

1．発表者名 岡田俊
2．発表標題 発達障害のある子の育ちと育みを支えるということ
3．学会等名 第177回東海精神神経学会総会（招待講演）
4．発表年 2019年

１．発表者名 岡田　俊
２．発表標題 神経発達症の子どもの育ちのあゆみと育み
３．学会等名 第１１３回日本精神神経学会学術総会
４．発表年 2017年

１．発表者名 岡田俊
２．発表標題 自閉症スペクトラムと薬物療法
３．学会等名 第51回日本発達障害学会（招待講演）
４．発表年 2016年

１．発表者名 岡田俊
２．発表標題 自閉スペクトラム症の易刺激性と薬物療法
３．学会等名 第26回日本臨床精神神経薬理学会（招待講演）
４．発表年 2016年

〔図書〕　計9件

１．著者名 木平健治、山田清文、天正雅美、岡田俊ほか	４．発行年 2018年
２．出版社 南山堂	５．総ページ数 326
３．書名 精神科薬物療法マニュアル	

１．著者名 會田千重、朝日雅也、阿部達也、岡田俊ほか	４．発行年 2018年
２．出版社 明石書店	５．総ページ数 200
３．書名 発達障害白書2019年版	

１．著者名 中村和彦、飯田順三、石飛信、岡田俊ほか	４．発行年 2018年
２．出版社 じほう	５．総ページ数 380
３．書名 児童・青年期精神疾患の薬物治療ガイドライン	

１．著者名 近藤直司、田中康雄、本田秀夫、岡田俊ほか	４．発行年 2017年
２．出版社 中央法規	５．総ページ数 330
３．書名 こころの医学入門	

１．著者名 熊谷晋一郎、田中哲、平田勝政、岡田俊ほか	４．発行年 2017年
２．出版社 明石書店	５．総ページ数 200
３．書名 発達障害白書２０１８年度版	

１．著者名 福井次矢、高木誠、小室一成、岡田俊ほか	４．発行年 2018年
２．出版社 医学書院	５．総ページ数 2066
３．書名 今日の治療指針Vol.60	

１．著者名 内山登紀夫、宇野洋太、蜂矢百合子、岡田俊ほか	４．発行年 2018年
２．出版社 中山書店	５．総ページ数 314
３．書名 子ども・大人の発達障害診療ハンドブック	

１．著者名 本城秀次、野邑健二、岡田俊（編）	４．発行年 2016年
２．出版社 西村書店	５．総ページ数 544
３．書名 臨床児童精神医学ハンドブック	

１．著者名 日本発達障害連盟（編）岡田俊ほか	４．発行年 2016年
２．出版社 発達障害白書2017年版	５．総ページ数 216
３．書名 明石書店	

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	鈴木　太 (Suzuki Futoshi) (30542683)	福井大学・子どものこころの発達研究センター・准教授 (13401)	
研究分担者	宇野　洋太 (Uno Yota) (40539681)	名古屋大学・医学部附属病院・助教 (13901)	
研究分担者	森川　真子 (Morikawa Mako) (60783305)	名古屋大学・医学系研究科・寄附講座助教 (13901)	
研究分担者	小川　しおり (Ogawa Shiori) (60814150)	名古屋大学・医学部附属病院・助教 (13901)	