

令和元年6月17日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19756

研究課題名(和文) オキシトシン長期投与による社会性の変化 脳磁図を用いた検討

研究課題名(英文) Longitudinal changes in sociality after long-term administration of oxytocin - MEG study

研究代表者

廣澤 徹 (Tetsu, Hirose)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：80645127

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症スペクトラム障害(ASD)は社会性の障害を主とする発達障害である。共感とは他者と内面を分かち合う事であるが、ASDでは共感性に欠ける。Mismatch field(MMF)は話者が聞き手の注意を促すために発する声に対する脳の反応を脳磁図で計測したものであり社会性の指標となる。我々は今回10名のASD者にオキシトシン(OT)を8-10週間にわたり、MMFの変化を測定するとともに質問紙法(EQ)により行動面から共感性の変化を評価した。結果、OT長期投与中にはMMFの振幅の変化と、EQのスコアの変化に有意な正の相関が認められた。一方、長期投与終了後の評価にはこのような関係は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オキシトシン長期投与によるASDの社会性の障害に対する治療効果は実証できなかった。一方、我々の結果は、社会的な刺激(話者が聞き手の注意を促すために発する声)により誘導されるMMFが、男性成人のASD者において共感性の神経生理的かつState dependentな指標になりうることを示す事ができた。今回はOTの社会性の障害の治療としての効果量が想定より小さく、予定した被験者数では有意な効果を示す事が出来なかったが、より大きなサンプルサイズで臨床試験を行う際の、社会性の改善の生理的な指標として、MMFが有用となる可能性を示す事ができた。

研究成果の概要(英文)：Autism spectrum disorders (ASDs) are neurodevelopmental conditions with impairments in social communication and interaction. Empathy is the ability to understand and share another person's inner life, and it is an essential process in social cognition, which is deficient in ASD. The mismatch field (MMF) has been used as a neurophysiological marker for the automatic detection of changes in auditory stimuli. In the present study, we focused on long-term changes in MMF evoked by an empathic voice and changes in the empathy quotient (EQ) in ASD during an 8-week clinical trial using oxytocin (OT). Ten males with ASD without intellectual disability participated in this pilot study. The results demonstrated a significant positive correlation between the change in the MMF amplitude in the auditory cortex and the change in the EQ score during the 8-week clinical trial, whereas no significant change was observed in the MMF amplitude or EQ score after the administration period of OT.

研究分野：精神神経医学

キーワード：自閉スペクトラム症 Magnetic mismatch field Empathy quotients

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

1. 研究開始当初の背景

① 研究の学術的背景

自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder, ASD) は、代表的な広汎性発達障害であり、(1) 他者との社会的相互性の障害、(2) 言語的コミュニケーションの障害、(3) 常同的で反復的な行動様式を、幼児期から認めることで診断され、その有病率は68人に1人と報告されており (MMWR Surveill Summ, 2014) まれな疾患ではないが、その中核症状である社会性の障害に対する治療法はこれまで確立されていない。

オキシトシン (OT) は古くから生殖に関連するホルモンとして知られていたが、近年になり社会行動に影響を与える事が明らかになった。本大学における CD38KO マウスを用いた研究はその先駆けである (Jin ら、Nature, 2007)。分担研究者 (棟居) らはこの研究において、CD38 の遺伝子欠損マウスでは OT の分泌低下と養育行動の異常がみられ、その行動の異常が OT 投与で修復可能だったことから、CD38 がオキシトシンの分泌制御を介して社会認識行動に深く関与していると結論した。その後、OT が他者への信頼を増す事、他者との協力を促進する事、表情から相手の感情を読み取る能力を強化する事などが相次いで示された (Simone et al., Biol Psychiatry; 2015 (review))。この流れの中で当研究代表者 (廣澤) らは、OT による表情認知の変化には注意機能の変化が伴う事を確認している (Hirosawa et al., PLoS one; 2015)。

このように OT が社会行動を促進する事が明らかになったため、当然の流れとして OT が ASD 患者における社会性の障害の治療薬となる事が期待され (Guastella et al., Biol Psychiatry; 2015)、実際に OT の単回経鼻投与により、少なくとも短期的には ASD 者の社会性が改善する事が確認されている (Andari et al., PNAS; 2010, Hollander et al., Biol Psychiatry; 2007)。次の段階として、研究者の関心は OT の長期投与に移りつつある。

ASD 者に対する OT の長期投与試験としては、これまでに4つの無作為化プラセボ対照試験が行われている。最初の試験では6週間の OT 投与により QOL が改善したものの中核症状である社会的相互性の障害や常同行動は改善せず (Anagnostou et al., Mol Autism; 2012)、第二の試験では8週間の長期投与 (Guastella et al., J Child Psychol Psychiatry; 2015)、第三の試験 (Dadds et al., J Autism Dev Disord; 2014) では5日間の投与で社会行動は改善しなかったと報告されている。一方、もっとも新しい試験では ASD の中核症状に改善を認めた事と報告されている (Watanabe et al, 2015; Brain)。このように現時点では、OT 長期投与試験においては一貫した結果が得られていない。加えて OT 長期投与によりおこる生理学的、生物学的変化については全く分かっていない。OT 単回投与で得られた治療効果が長期投与でも持続するか否か、またどのような生理学的、生物学的な変化が起きるのか、議論に決着をつけるためさらなる研究が必要とされている。

今回の研究では脳磁図 (Magnetoencephalography, MEG) を用いて脳の生理学的変化を検討する。MEG は錐体細胞の電気的な活動を磁場として計測する事ができる。磁場は電場と違い骨や筋肉などの生態構造により減衰しないことから、高い空間分解能が得られる事が MEG の利点である。また血流のような間接的な指標でなく神経細胞の活動を直接計測できるため、fMRI のような測定様式と比べ時間分解能が高い事も利点である。本研究ではこの MEG を用いて、安静時の機能的脳内ネットワークの状態的变化を、OT 投与前後で経時的に観察する。MEG は脳波より限局した神経活動を評価できるため脳内のネットワークの解析には適した手法であることを協力関係にある研究者 (菊知) らが確認している (Kikuchi et al., 2011; J Neurosci)。さらに、情動反応にともなう扁桃体における神経活動の変化を、MEG 信号の空間フィルター法で γ 帯域の事象関連同期現象 (Event-related synchronization, ERS) としてとらえることも可能であり、オキシトシン治療に伴う情動反応の変化の生理学的メカニズムを解明する。当研究代表者らは実際にこの γ 帯域の事象関連同期現象を指標とし、健常成人に対し OT を単回投与すると、ASD 者に近い性格傾向を持った者において他者の怒った表情に対する嫌悪感が低下し、同時に扁桃体における ERS が低下する事を報告し (Hirosawa ら、Sci Rep, 2012) ている。

本研究では ASD 成人 20 人に対し OT またはプラセボを 8 週間投与し、その効果が減衰するか、あるいは保持/増強するかを、ASD の社会性の障害を治療効果の指標とし、また社会的な刺激に対する脳の反応を MEG を用いて測定、定量化し、これを生理学的な変化の指標として評価、検討する。

2. 研究の目的

② 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

1 20 歳以上の知的障害のない男性 ASD 患者 (10 人) に対する OT の経鼻長期投与 (8 週間) の効果判定を医師主導のプラセボコントロール二重盲検臨床薬理試験として進める。

2 OT の経鼻長期投与が患者に引き起こす心理行動学的変化を明らかにする。即ち治療前後に、被験者の共感性に変化が生じるかを検討する。被験者の共感性は Empathy Quotient (EQ) を用いて定量化する。EQ は他者へ共感する度合いを数値化したものであり、質問紙法により評価される。

3 OT の経鼻投与の症状変化に関連する客観的指標となりえる画像を検討する。生理学的な指標には Mismatch field (MMF) を用いる。MMF は話者が聞き手の注意を促すために発する声に対する脳の反応を MEG を用いて計測したものであり、典型的には社会性の指標となる (専門的認知機能課題を行っている最中の反応を計測する)。

4 これらの指標を用い、OT 長期投与により被験者の共感性が増すか否か、また、被験者の共感性の変化が MMF の振幅と関連するかを統計的に検定する。

3 . 研究の方法

(対象者の選定および同意の取得) 研究対象として金沢大学附属病院神経科精神科あるいは子どものこころ診療科に受診した ASD 患者 10 名 (20 歳以上 60 歳未満の男性、知的障害のないもの) に限定する) を公募する。診断は Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) に基づいて行う。対象者および、その実父母に本研究の主旨を文書により十分に説明し、文書による同意を得る。金沢大学の医学倫理委員会の承認のもと、本人および保護者に研究の内容を文書にて十分に説明した後に、文書にて同意を得る。なお、対象者が ASD 以外の精神神経疾患を有している場合は、対象から除外する。

(OT 点鼻薬について)

OT 投与群には Syntocinon Nasal Spray を投与する。投与量は一律で、左右の鼻腔に 3 プッシュずつ (4 IU/1 プッシュ)、計 24 IU 投与する。投与時間は朝食前、8 週間継続的に投与する。

(症候学的、および心理行動学的治療効果の評価方法について)

治療効果については、各薬剤投与期間の前後に前述の EQ を用いて評価する。

(脳機能画像の評価方法)

前述の MMF を MEG を用いて計測し評価する。

4 . 研究成果

自閉症スペクトラム障害 (ASD) は社会性の障害を主とする発達障害である。共感とは他者と内面を分かち合う事であるが、ASD では共感性に欠ける。Mismatch field (MMF) は話者が聞き手の注意を促すために発する声に対する脳の反応を脳磁図で計測したものであり社会性の指標となる。我々は今回 10 名の ASD 者にオキシトシン (OT) を 8-10 週間にわたり、MMF の変化を測定するとともに質問紙法 (EQ) により行動面から共感性の変化を評価した。結果、OT 長期投与中には MMF の振幅の変化と、EQ のスコアの変化に有意な正の相関が認められた。一方、長期投与終了後の評価にはこのような関係は認められなかった。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

Yoshimura Y, Kikuchi M, Hiraishi H, Hasegawa C, Hirosawa T, Takahashi T, Munesue T, Kosaka H, Higashida H, Minabe Y

Longitudinal changes in the mismatch field evoked by an empathic voice reflect changes in the empathy quotient in autism spectrum disorder

Psychiatry Research: Neuroimaging 2018 DOI 10.1016/j.psychres.2018.05.003

(査読あり)

Hirosawa T, Kikuchi M, Ouchi Y, Takahashi T, Yoshimura Y, Kosaka H, Furutani N, Hiraishi H, Fukai M, Yokokura M, Yoshikawa E, Bunai T, Minabe Y. A pilot study of serotonergic modulation after long-term administration of oxytocin in autism spectrum disorder. Autism Research. 2017 DOI 10.1002/aur.1761

(査読あり)

Kurita T, Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Hasegawa C, Takahashi T, Hirosawa T, Furutani N, Higashida H, Ikeda T, Mutou K, Asada M, Minabe Y.

Atypical Bilateral Brain Synchronization in the Early Stage of Human Voice Auditory Processing in Young Children with Autism. PLoS One 2016 DOI 10.1371/journal.pone.0153077

(査読あり)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし
研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者 なし
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

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。