

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 3月31日現在

機関番号： 13802
 研究種目： 基盤研究（C）
 研究期間： 2010～2012
 課題番号： 22591280
 研究課題名（和文） 自閉症における記憶再構築障害とドパミン放出との関連の脳画像的解明
 研究課題名（英文） Molecular imaging study on dopaminergic system in autism:
 in relation to deficits in memory reconstruction.
 研究代表者
 高貝 就（TAKAGAI SHU）
 浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・准教授
 研究者番号： 10447807

研究成果の概要（和文）： 高機能自閉症者にみられる「タイムスリップ現象」に代表される記憶再構築障害に果たすドパミン系の役割を、ポジトロン断層法（PET）を用いて検討した。すなわち、定常状態とタイムスリップ現象を誘発するような cue を負荷した状態とにおいて、ドパミン D1 受容体密度を特異的トレーサー $[^{11}\text{C}]$ SCH23390 と PET で計測した。現在、その結果について解析中である。

研究成果の概要（英文）： Using positron emission tomography (PET), we measured the binding of brain dopamine D1 receptors in fifteen men with high-functioning autism and 15 age- and IQ-matched control subjects with the radioligand $[^{11}\text{C}]$ SCH23390. Statistical parametric mapping was used for between-subject analysis and within-subject correlation analysis with respect to clinical variables. Analyses are still ongoing.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード： 児童・思春期精神医学、分子イメージング、ドパミン系、PET、自閉症

1. 研究開始当初の背景

アスペルガー障害や高機能自閉症（高機能自閉症と総称する）は、最近重大な事件の加害者となり社会的に大きな問題となった。例えば寝屋川事件による教師殺害、タリウム事件における母親殺害未遂、奈良の医師自宅放火による母親、兄弟の焼死などである。なぜ彼らが反社会的行動を来すかは全く解っていない。この研究では「高機能自閉症には記憶の誤った想起がある」ことに着目する。具体的には、寝屋川事件で殺された教師は加害者に対して殺される理由となることを何もしていない。それにもかかわらず加害者は中学時代の過去の古い記憶を思い起こすたびに憎い教師という像を身勝手に作り出し

殺害した。つまり高機能自閉症には記憶の想起または記憶再構築に障害がありそれが犯罪に結びついている。この自閉症に特異的な記憶想起を、杉山はタイムスリップ現象と呼んだ（精神神経学雑誌，1994）。これは自閉症児・者が突然、数年から十数年以上前の出来事を想起し、それをあたかもつい先ほどのことのように感じ、苦痛として訴えることである。本研究において、我々は、この未解明な分野に焦点を当て「高機能自閉症の記憶の再構築の障害」という仮説を立て、PETによる画像解析などの生物学的な視点からこれを検証することとした。

我々は、その予備的研究として、記憶に関して重要な部位である海馬について、記憶の

強化や調整に関係するドーパミン系に注目してPET研究を行なった。具体的には高機能自閉症12名、健康健常者12名に対して、ドーパミン系のマーカーであるドーパミン・トランスポーターをPETで計測した。その結果、高機能自閉症では健常者と比較して、海馬におけるドーパミン・トランスポーター密度が有意に高かった。この結果は、海馬におけるドーパミン系投射の亢進が、高機能自閉症者の記憶再構築の障害と関係している可能性を示唆している。

2. 研究の目的

そこで、以下の3つを本研究の目的とした。

(1) 高機能自閉症には記憶の想起または記憶再構築の障害が海馬におけるドーパミン系機能障害が原因であることを明らかにする。そして健常者との記憶再構築メカニズムの違いを明らかにする。

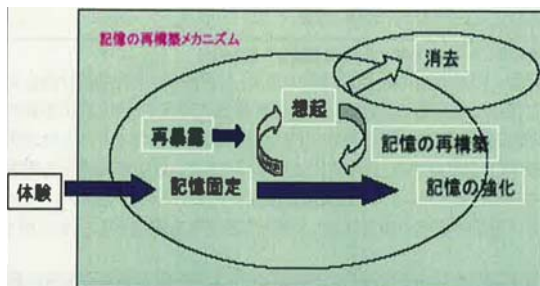
(2) 高機能自閉症のタイムスリップやフラッシュバック(悪い記憶、イメージが突然浮かんでくる)の記憶再構築の障害に対して新たな治療法を開発する。

(3) 高機能自閉症に記憶再構築に対して治療を行い、歪められた記憶を修正することによって、辺縁系を含むドーパミン神経機能の改善の有無を評価する。

ここで、(1)、(2)、(3)の記憶再構築に関して、以下に具体的に説明する(下図は井ノロらの図を改変)。まず本人にとって辛い体験(叱られたなど)が、海馬に一時的に記憶固定される。そして何かのきっかけで、軽度の再暴露すなわち出来事のある側面に類似した、またはそれを象徴している出来事がおこると、体験が想起される。そして強い心理的苦痛、生理的反応やフラッシュバックが出現する。

従来、辛い体験は記憶固定されると修正できないと考えられてきた。しかし想起することで、固定されていた記憶が一時的に書き換え可能な状態になることがある。これを記憶の不安定化とよび、記憶が再構築される。自閉症児・者はここに障害があると我々は推測した。

例えば体験が想起され、フラッシュバックした時の周りの適切な対応は非常に重要である。子どもの診療の臨床場面では、著名な治療者が、自閉症児が過去に大人に殴られた



ことを想起してフラッシュバックを起こしている時に、「それは過去のことであり、殴るような大人が悪い。それにこだわらないで、見返すような立派な大人になるのです。」と対応し、子どもがしばらくすると落ち着くことがある。このように恐怖体験を想起した時やフラッシュバックした時の対応を適切にすることで恐怖体験を消去したり、正しい形で記憶を再構築したりできると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 対象者の選定

対象は男性自閉症者で、薬物治療を受けたことがないこと、IQが85以上(高機能)であること、てんかん、その他の神経疾患の既往がないことを選定の条件とした。対照には年齢とIQをマッチさせた男性健常者をあてた。自閉症の診断は、自閉症研究の国際標準となっているADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised) と ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule)により行った。さらに、タイムスリップ現象の既往をもつ高機能自閉症者を選定した。

(2) Autographical Task の開発

まず、すべての被検者本人と、その主たる養育者に対し、個人の生活歴 (autography) について幼児期、小児期、中学、高校、大学、社会人など経時的に個別に聴取した。次いで家族、友人、同僚など周りの人のことを中心に対人的な関係を詳しく聴取した。さらに、主なライフイベントとして運動会、修学旅行、入学式、卒業式、入社式などについて尋ねた。これらの個人史の中で楽しかったこと、うれしかったこと、つらかったこと、悲しかったことなどを聴取した。

高機能自閉症者については現病歴の中でタイムスリップ現象を確認しその状況を明確に把握し、家族、主治医に対して詳細に聴取を行なった。そして各被検者に対して、彼らから聴取した内容を元として、うれしく、楽しかった場面を想起しリラックスできるような story を10分ほど作成し、声優に録音させた (relaxation cue)。次に、不快な記憶を想起させ、再暴露させるための cue を音、画像、におい、触感などで再現し、タイムスリップした状況に近くなるような story を10分ほどで作成した (disgusting cue)。健常者に対しては、個人史の中で一番つらかった、または、苦しかった場面を想起させるため、再暴露するような cue を音、画像、におい、触感などで再現する story を10分ほど作成し、声優に録音させた。

(3) ドーパミン系のPET計測

PET計測には浜松ホトニクス社製頭部専用PETスキャナSHR12000を用い、トレーサー

にはドパミン D2 受容体に選択性の高い^[14C] Raclopride を用いた。トレーサー静注後、62 分間のスキャンを施行し、この間、10 秒から 15 分の間隔で動脈血を採取し、血漿中の未代謝トレーサーのレベルを thin-layer chromatography および storage phosphor screen bioimaging analyzer を用いて測定した。その後、関心領域 (ROI) を基底核、扁桃核、海馬、前頭皮質におき、各 ROI の時間放射能曲線を得た。さらに、PET 画像解析プログラム PMOD を用いて被検者全員の ^[14C]Raclopride 結合のパラメトリック画像を作成し、標準化・平滑化の後に、SPM によるボクセルレベルの全脳解析に供した。

PET は午前と午後の 2 回撮像した。午前中 (1 回目) は relaxation cue を聴かせながら、午後 (2 回目) は disgusting cue を聴かせながら、それぞれ撮像した。^[14C] Raclopride の結合の変化率から、各 ROI における内在性のドパミン放出量を測定し、各 ROI における 1 回目と 2 回目のドパミン放出量を比較した。

(4) 高機能自閉症者の記憶再構築の障害に対する治療

以下の治療的介入が自閉症者脳内のドパミン放出にいかなる影響を与えるかを検討した。

① エクスポジチャー療法

高機能自閉症者に対して、不快な記憶を想起させるような音、画像、におい、触感などの cue に暴露させ、タイムスリップ現象の状態に置く。それによって記憶は不安定化させられるが、そこで、「その体験は過去の出来事であり、今は恐れる必要がない。今は起こらない」などと修正を加えて再構築させる。これを毎日、2 週間行なう。

② エクスポジチャー療法と薬物療法

高機能自閉症者を 4 群に分け、第 1 群にはドパミン D2 受容体遮断薬を、第 2 群にはドパミン作動薬 (メチルフェニデートなど)、第 3 群には選択的セロトニン再取り込み阻害剤を、第 4 群にはプラセボを投与する。エクスポジチャー療法を①と同様に毎日、2 週間行なう。

③ PET 計測

上記①、②とも、最後のエクスポジチャー療法終了後、2 週間の観察期間をおく (薬物の影響を除外するため)。その後、(3) で述べたのと同様の PET 検査を行い、ドパミン放出量を計測し、治療効果と関連してドパミン放出量が増加する部位とその変化の程度とを明らかにする。

4. 研究成果

(1) 対象者の選定

高機能自閉症者 15 名、および、それらと性別・年齢・IQ を適合させた健常者 15 名を

選定した。

(2) Autographical Task の作成

全ての被検者に対し、詳細に生活歴を聴取し、高機能自閉症者、本人と主な養育者に対して別々に聴取した。このタスク開発こそ、事実上の本研究の要であるため、その設定には慎重を期さざるを得ず、試行と失敗が繰り返された。しかし、最終的には個々の生活歴をふまえ、relaxation cue と disgusting cue を個別に作成できた。

(3) ドパミン系の PET 計測

本研究計画を立案した時点では ^[14C] Raclopride によりドパミン D2 受容体を計測することとしていたが、以下の理由からトレーサーを ^[14C] SCH23390 に変更した。

① 我々のドパミン・トランスポーターに関する予備的な PET 研究の結果、高機能自閉症者では、辺縁系や眼窩前頭皮質においてドパミン・トランスポーターが増加していることが明らかとなったこと。この結果はシナプス前の変化を反映すると考えられるが、シナプス後については不明であること。

② ^[14C] Raclopride はシナプス前後の両部位に存在する D2-like 受容体すべてに結合するので、シナプス後の状態を評価するのに適さないこと。

③ ^[14C] SCH23390 はシナプス後の D1 受容体に選択的と考えられており、自閉症ではいまだ検討されていないこと。

そこで、(1) で選定した高機能自閉症者 15 名、および、それらと性別・年齢・IQ を適合させた健常者 15 名を対象に、^[14C] SCH23390 をトレーサーとする PET を施行し、脳内 D1 受容体の分布密度を計測した。PET 計測には頭部専用 PET カメラ SHR12000 を用いた。ダイナミック PET 画像を PMOD ソフトウェアによる解析に供し、脳内ドパミン D1 受容体の distribution volume を計測し、パラメトリックマップ画像を作成し、標準化、平滑化の後に SPM によるボクセルレベルの統計解析に供した。現在、この結果について論文を作成中である。

(4) 高機能自閉症者の記憶再構築の障害に対する治療

① エクスポジチャー療法

選定した高機能自閉症成人 15 名を対象とした。対象者の生活歴を詳細に聴取し、タイムスリップ現象として想起される対人関係における不快なライフイベント、および、この不快な記憶を惹起させる感覚的 cue (聴覚、視覚、触覚、嗅覚のいずれか) を同定した。各対象者に、cue を与えタイムスリップ現象を誘発した後、この不安定化した記憶に修正を加える操作 (その体験は過去の出来事であ

り、今は恐れる必要がないし、今は起こらない)を行った。このエクスポージャー療法を2週間、毎日施行した。

② エクスポージャー療法と薬物療法
この検討は研究期間中には行われなかった。

② PET 計測
エクスポージャー療法の終了から2週間後、 ^{18}F SCH23390 をトレーサーとする PET を施行した。現在、結果を解析中である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsuji M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 70(1):49-58, 2013.
2. Takagai S, Nakasato K, Suzuki K, Kasai E, Isogai S, Morimoto S, Mori N. Improvement in intractable tardive dystonia in bipolar disorder after aripiprazole treatment: a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 32(4):563-4, 2012.
3. Takahashi S, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Suzuki K, Mori N, Takei N; HBC Study Team. Psychosocial determinants of mistimed and unwanted pregnancy: the Hamamatsu Birth Cohort (HBC) study. *Matern Child Health J*. 16(5):947-55, 2012.

[学会発表] (計 2 件)

4. Nakamura K: "Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with autism." 9th Annual International Meeting For Autism Research. (20100520). Philadelphia (USA)
5. Nakamura K: "Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with autism." 40th annual meeting of the Society for Neuroscience. (20101116). San Diego (USA)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高貝 就 (TAKAGAI SHU)
浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・准教授
研究者番号：10447807

(2) 研究分担者

中村 和彦 (NAKAMURA KAZUHIKO)
弘前大学・医学系研究科・教授
研究者番号：80263911
鈴木 勝昭 (SUZUKI KATSUAKI)
浜松医科大学・医学部・准教授
研究者番号：00285040
岩田 泰秀 (IWATA YASUhide)
浜松医科大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：10285025
尾内 康臣 (OUSHI YASUOMI)
浜松医科大学・メディカルフォトリクス研究センター・教授
研究者番号：40436978
竹林 淳和 (TAKEBAYASHI KIYOKAZU)
浜松医科大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：50397428
森 則夫 (MORI NORIO)
浜松医科大学・医学部・教授
研究者番号：00174376