

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 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22791133

研究課題名（和文） 脳機能の性差に着目した広汎性発達障害の病態解明と診断補助ツールの開発

研究課題名（英文） A study on the pathophysiology of pervasive developmental disorder and development of diagnostic support tool from a viewpoint of gender difference

研究代表者

館農 勝 (TATENO MASARU)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：60464492

研究成果の概要（和文）：広汎性発達障害(PDD)を対象に、二者間で生じうる葛藤状態であるジレンマを再現した囚人のジレンマ型ゲームを行い、PDD では対照群に比べ他者への意識が相対的に低いことを示し、その臨床診断補助ツールとしての可能性を示した。社会的行動の減少という PDD 様の行動を呈する胎生期高濃度アルコール暴露ラットを用いて、経静脈的な神経幹細胞移植による神経ネットワークの修復が、その行動を改善することを観察した。PDD の病態基盤に、神経ネットワークの障害が関連している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The Prisoner's Dilemma illustrates the paradoxical disposition of interaction between two individuals with opposing interests. We investigated the cognitive characteristics of Pervasive Developmental Disorder (PDD) by using a game based on this dilemma and demonstrated that the subjects with PDD had lower awareness to the others compared to the controls. Prenatal exposure to high dose ethanol causes various sequelae in the child including decreased social interaction. We performed transvenous transplantation of neural stem cells to the Fetal Alcohol Spectrum Disorders model rat and observed the improvement of the results of social interaction test. These results suggest that repair of neural network damage could be related to clinical symptoms in PDD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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

1. 研究開始当初の背景

(1) 自閉性障害、アスペルガー障害、特定不能の広汎性発達障害 (PDD-NOS)を含む広義の障害単位である広汎性発達障害 (Pervasive Developmental Disorders: PDD) は、①社会性の障害、②コミュニケーションの障害、③興味・関心の限定および常同的・反復的な行動様式 (こだわり症状) を三徴とする。最近の我が国の大規模な調査で、PDD の発生率は1.81%とこれまで考えられていたよりもはるかに高い事がわかった (Kawamura Y, et al. 2008)。近年、精神科外来において、各種精神症状の背景に PDD を有すると診断される者や自ら発達障害の可能性を訴え受診する者の割合が増えている。また、NEET と称される未就労・未就学青年が急増し、ひきこもりや不登校も増加の一途を辿っているが、その中には PDD と診断されるものも少なくない。つまり、PDD の診断は、精神科医療において最も重要な課題の一つであるといえるが、幼少期に特徴的な症状が目立たず、思春期以降に精神科外来を初診した症例において、その診断は困難な場合が多い。

(2) PDD の発生率は、男性では女性よりも3~5 倍多いと言われる。しかし、様々な訴えで精神科を受診し、思春期以降に PDD と診断される症例において、女性の割合は決して少なくない。また、自閉症の女性における PDD の同胞内発生率は対照群に比べ有意に高く、自閉症の遺伝要因は女性においてより大きいとの報告もある。従来の PDD に関する研究は、男性のみ、あるいは、対象の多くが男性であった。しかし、PDD の認知・行動上の特性は、女性でより顕在化しやすく、社会生活上の困難は女性においてより大きいと考えられる。

2. 研究の目的

(1) 幼少期に PDD 特有の症状が目立たず、思春期以降に何らかの精神症状を呈し精神科を受診した症例では PDD の診断が困難な場合も少なくない。近年、臨床において、PDD に特徴的な症状の評価を目的に、各種質問紙や構造化面接などが用いられているが、その診断精度を向上するためには、様々な視点で PDD に関連した症状を評価するための診断補助ツールの開発が求められている。本研究では、客観的に他者への意識を評価するため、二者間で生じる葛藤状況を反映した囚人のジレンマをもとにしたゲームを作成し、PDD の認知について検討を行った。

(2) 近年、PDD の病態解明を目的に、遺伝学を中心に生物学的研究が活発に行われているが、依然として、その発症要因は解明されていない。しかし、PDD は先天性の障害で、脳機能を形成する上で重要な役割を果たす神経回路網の障害が関与していると考えられている。そこで本研究では、行動学的に PDD 様の症状を呈する胎生期高濃度アルコール暴露ラットを用いて、神経ネットワークの障害と PDD の病態基盤との関連について検討を行った。

(3) PDD の発生頻度には、明らかな性差がある。PDD の認知様式は、英国の Baron-Cohen が提唱する“自閉症の極端な男性脳論”で論じられているように、本来女性でより高いとされる共感化傾向が低い一方で、男性的認知とされるシステム化傾向が高いという特徴を有する。また、女性自閉症の同胞内発生率が高いなど、PDD においては様々な性差が認められる。従来の自閉症研究では、対象者数において男性が優位であったが、今回、より PDD の障害特性が顕在化しやすく、健常群との差異が観察されやすいと考えられる女性 PDD 症例を多く対象に含み研究を行った。

3. 研究の方法

(1) ジレンマ状態が二者間で認められる場合、2 人の囚人を例えに引用したことから囚人のジレンマと呼ぶ。この囚人のジレンマをゲームにしたものが囚人のジレンマ型ゲームである。2 人がそれぞれ「協力的」「非協力的」2 つの選択肢を持つことから、その組み合わせは4通りとなり、2×2 の得点表 (利得行列) が出来上がる。今回、両者の協力行動の有無により獲得点数が変化するという動的要素を加えた囚人のジレンマ型ゲームを用いて、PDD における他者への意識や相手との協力行動、認知特性について検討した。

対象は、精神遅滞を認めない PDD 31 名 (平均年齢 15.9±3.1 歳) で、対照群は年齢をマッチさせた 27 名 (16.1±4.2 歳) とした。検者の違いによる影響を排除するため、担当者一名が全例に対し検者を務め、初回は協力的な選択を行い、それ以降は直前に相手が出した選択をまねるという tit for tat (TFT) 戦略を徹底した。2×2 の得点表のうち、両者が非協力的な選択を行った際の得点を P 値とし、開始時の値は-4 とした。被験者に伝えない形で、P 値が、+25、あるいは、-25 になった場合、または、試行回数が 100 回に達した場合をゲームの終了条件とし、終了時の P 値、合

計得点、協力的選択の割合等を比較検討した。

(2) 妊娠中の母体の過度のアルコール摂取により、その子どもには、様々な障害が発生しうる。外表奇形から行動上の障害に至るまで、その多岐にわたる障害を胎児性アルコールスペクトラム障害(FASD)と総称する。今回、外表奇形は認めないものの、多動、衝動性が見られ、パートナーラットへの関心低下など、PDD 様の症状を認める FASD モデルラットを作成し行動学的検討を行った。FASD モデルラットは、Wistar 系妊娠ラットに対し、胎生 10 日目から 4 日間、6g/kg/日のアルコールを強制経口投与し作成した。脳における神経ネットワークの障害と、PDD 様症状との関連を検討するため、我々の先行研究に従い(Yoshinaga et al., 2007)、妊娠 13.5 日目の Wistar ラット胎仔終脳から、単層培養法により神経幹細胞を得て、尾静脈から移植することにより神経ネットワークの修復を行い、行動の変化を観察した。社会性を評価するため、90cm×90cm のオープンフィールドでパートナーラットとの接触回数と時間を計測し、対照ラットと比較した。

(3) 男性ホルモンであるテストステロンは、最近、攻撃性などに影響を与える一方、他者への信頼を減じ、警戒心を増すことにより用心深くさせる効果もあると報告された。胎生期に分泌されたテストステロンは、ホメオボックス遺伝子に作用し、様々な形態学的変化を生じさせるといわれる。ヒトの第 4 手指(薬指)には、テストステロン受容体が多く密集していることが知られており、胎生期のテストステロンへの暴露の程度を反映するとされる第 2・第 4 手指長比(2D:4D ratio)を計測することで、性格傾向や認知特性を知ることが出来ると報告されている。本研究では、PDD 男性群、PDD 女性群、非 PDD 男性群、非 PDD 女性群において、2D:4D ratio を計測した。さらに、“自閉症の極端な男性脳論”を提唱した Simon Baron-Cohen が作成した女性的思考である共感化(empathizing)、男性的思考形態であるシステム化(systemizing)の傾向を見るための、それぞれ 60 の質問から成る質問紙を用い、2D:4D ratio と共感化指数、システム化指数との相関について検討した。

4. 研究成果

(1) 四人のジレンマゲーム終了時の P 値、合計得点、協力的選択の割合、n 回目の選択が n-1 回目の相手の選択と同じであった割合(TFT)、n-1 回目に相手が非協力的な選択をしたものの n 回目に協力的な選択をした割合

(歩み寄り)、n-1 回目に相手が協力的な選択をしたにもかかわらず n 回目に非協力的な選択をした割合(裏切り)について、PDD 群と対照群とで比較した。その結果、PDD 群では、ゲーム終了時の P 値 (9.42 ± 14.0 vs -0.19 ± 16.3 , $p=0.009$) と合計得点 (209.7 ± 168.5 vs 66.6 ± 214.6 , $p=0.003$) で、対照群よりも有意に高かった。また、協力的選択の割合は、PDD 群で $53.0 \pm 20.5\%$ 、対照群で $48.7 \pm 14.1\%$ と有意差は認められなかったものの($p=0.185$)、歩み寄りの割合は、PDD 群で $13.9 \pm 6.45\%$ と、対照群の $19.9 \pm 8.2\%$ よりも低く($p=0.001$)、相手の行動に対する協調意識の低さがうかがわれた。

P 値の変動をグラフ化した解析では、一般に、相手を意識しゲームに勝とうとする気持ちが強くなるとジレンマが生じ、下降傾向を示す。対照群では、この傾向が認められたが、一方、PDD 群では、特定の数字へのこだわりなど、PDD 症状に影響された選択を行った場合に下降型が見られ、ジレンマの影響が少ないと考えられる早期上昇型のほか、選択行動に一定の反復性が見られる反復型が、特徴的に認められた。

(2) PDD 様症状を呈する FASD モデルラットを用いて、神経ネットワークの障害と PDD に見られる臨床症状との関連について検討した。

新規対象認識試験として、90cm 四方のオープンフィールドで、初日に 2 つの対象物をおき 10 分間自由探索させた後、その 24 時間後に、一方の対象物を新たな物に置換した上で 5 分間の自由探索行動を行わせ、新規対象物、既存対象物、それぞれに対する探索時間を比較した。その結果、FASD モデルラットでは、初日の Training phase における探索時間では、対照群との間に有意差を認めなかったものの、翌日の Testing phase では、探索時間に有意な差を認めた。また、生後一ヶ月時に経静脈的に神経幹細胞を移植し、同様に新規対象物の探索時間を比較したところ、幹細胞移植により新規対象探索時間の延長を認めた。

FASD モデルラットを別のケージで飼育されたパートナーラットとともにオープンフィールドに入れ、能動的な社会行動とされる sniffing, following, climbing over or under the partner が観察された時間と接触回数を比較した。これらの Social interaction test に関して、FASD モデルラットでは、対照群に比較し、接触時間、接触回数とも有意に低く、能動的な社会的行動が減少していることが示された。生後一ヶ月時の経静脈的な神経幹細胞移植により、対照群に比較した社会行動の減少は改善傾向を示した。

我々はすでに、複数の動物実験で、経静脈

的移植により、神経幹細胞が脳に到達し、神経ネットワークの修復や形成に寄与することを観察している。これらの結果から、神経ネットワークの障害が、PDDの臨床症状と関係している可能性、および、その治療可能性が示唆された。

(3) 胎生期のテストステロンへの暴露の程度を表すとされる 2D:4D ration に関して、PDD 男性群、PDD 女性群、非 PDD 男性群、非 PDD 女性群の各群で比較した。

PDD 男性群 21 名 (平均 16.8 ± 3.0 歳) では 0.950 ± 0.02 、非 PDD 男性群 15 例 (平均 15.3 ± 1.2 歳) では 0.955 ± 0.04 であった。また、PDD 女性群 22 名 (平均 16.4 ± 3.8 歳) では 0.968 ± 0.02 、非 PDD 女性群 20 名 (平均 16.3 ± 1.6 歳) では 0.980 ± 0.04 であった。両性別において、PDD 群と非 PDD 群の 2 群間で、統計学的に有意な差は認められなかった。同様に、各群において、共感化指数、システム化指数との相関についても検討したが、やはり、統計学的に有意な結果は得られなかった。今後、更に症例を増やし詳細な検討を行っていきたいと考える。

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)

[雑誌論文] (計 15 件)

- ① Tateno M, Kikuchi S, Uehara K, et al. (全 7 人) Pervasive developmental disorders and autism spectrum disorders: are these disorders one and the same? *Psychiatry Investig.* 査読有 8:67-70 (2011)
- ② Kato TA, Tateno M, Shinfuku N, et al. (全 20 人中 2 人目) Does the 'hikikomori' syndrome of social withdrawal exist outside Japan?: A preliminary international investigation *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 査読有 2011 (in press)
- ③ Kato TA, Shinfuku N, Fujisawa D, Tateno M, et al. (全 22 人中 4 人目) Introducing the concept of modern depression in Japan; an international case vignette survey. *J Affect Disord.* 査読有 135:66-76 (2011)
- ④ Kobayashi S, Tateno M, Park TW, et al. (全 8 人中 2 人目) Apolipoprotein E4 frequencies in a Japanese population with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *PLoS One.* 査読有 6:e18569 (2011)
- ⑤ 館農勝, 池田官司, 齋藤利和. 広汎性発達障害における性別違和に関する検討. *精神*

神経学雑誌 査読有 113: 1173-1183 (2011)

- ⑥ 館農勝, 佐々木竜二, 中野和歌子 他 (全 8 人) アンケート調査に基づくひきこもりの精神医学的背景に関する検討. *精神科* 査読有 18: 600-606 (2011)
- ⑦ 白坂知彦, 鶴飼渉... 館農勝 他 (全 10 人中 8 人目) FASD モデルに対する神経幹細胞移植療法の可能性 神経回路再生と行動学的変化の解析. *日本アルコール・薬物医学会雑誌* 査読有 46: 576-584 (2011)
- ⑧ 鶴飼渉, 橋本恵理... 館農勝 他 (全 10 人中 8 人目) ストレスによる脳神経回路網変異~障害と修復の分子メカニズム~ *ストレス科学* 査読有 25: 167-177 (2010)
- ⑨ 田山真矢, 館農勝, 須見よし乃 他 (全 7 人中 2 人目) 囚人のジレンマ型ゲームを用いた広汎性発達障害の認知特性の検討. *精神科* 査読有 18: 464-469 (2010)
- ⑩ Watanabe K, Hashimoto E, ...Tateno M, et al. (全 11 人中 7 人目) Effect of antidepressants on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) release from platelets in the rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 査読有 34:1450-1454 (2010)

[学会発表] (計 21 件)

- ① 田山真矢, 館農勝, 須見よし乃 他 (全 5 人中 2 番目) 青年期アスペルガー障害のジレンマ状況における意思決定過程に関する検討. 第 52 回日本児童青年精神医学会総会. 2011 年 11 月 12 日, 徳島
- ② 白坂知彦, 鶴飼渉... 館農勝 他 (全 10 人中 8 人目) 神経幹細胞移植を用いた社会認識行動の再生~FASD モデルラットを用いた考察~アルコール・薬物依存関連学会合同学術総会. 2011 年 10 月 14 日, 名古屋
- ③ Hashimoto E, Ukai W...Tateno M, et al. (全 10 人中 9 人目) Potential regulation of neurogenesis by antidepressant/stem cell transplantation in alcohol-induced brain damage. 10th World Congress of Biological Psychiatry. May 30, 2011, Prague, Czech Republic
- ④ 白坂知彦, 鶴飼渉... 館農勝 他 (全 10 人中 8 人目) 神経幹細胞移植による FASD モデルラット「社会脳」再生の試み. 第 10 回日

本再生医療学会総会. 2011年3月1日, 東京

⑤ 田山真矢, 館農勝, 須見よし乃 他 (全5人中2人目) ゲーム理論を用いた自閉症スペクトラムの協力行動に関する検討. 第51回日本児童青年精神医学会総会. 2010年10月30日, 前橋

⑥ Saito T, Hashimoto E, ...Tateno M, et al. (全10人中6人目) Stem cell regulation as a new treatment strategy for alcoholism and other psychiatric disorders. The 15th International Society for Biomedical Research on Alcoholism, September 15, 2010, Paris, France

[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：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

館農 勝 (TATENO MASARU)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号：60464492