

平成 30 年 5 月 16 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09865

研究課題名(和文) 自閉スペクトラム症における感覚障害を用いた診断マーカーの開発および病態解明研究

研究課題名(英文) Development and Pathogenesis study of the diagnostic marker with sensory impairments in the autism spectrum disorders

研究代表者

安田 由華 (Yasuda, Yuka)

大阪大学・医学部附属病院・特任助教(常勤)

研究者番号：20448062

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(ASD)の感覚異常は、最新の診断基準(DSM-5)に含まれるが感覚異常を評価する標準的方法はない。我々は3種の刺激への客観的痛み感覚と、視覚アナログスケール(VAS)とMcGill Pain Questionnaire(SF-MPQ)によって評価された主観的疼痛感度と各刺激の最大疼痛耐性強度を検討した。ASDの疼痛検出閾値および耐性は障害されておらず、疼痛の身体的感覚は群間に差異がないことが示唆された。しかし、ASDは主観的疼痛強度および疼痛感受性の感情的側面に関して、対照と比較して有意に低感受性であった。以上より、ASDにおいて疼痛の認知経路が障害されていると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Sensory processing abnormalities in individuals with autism spectrum disorder (ASD) is included in the latest diagnostic criteria; DSM-5. However, there is no standard method to evaluate sensory abnormalities in individuals with ASD. We compared objective pain sensitivity for 3 different stimuli. Then, we compared both the subjective pain sensitivity assessed by the visual analogue scale (VAS) and the quality of pain assessed by the short form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) for maximum tolerable pain intensities of each stimulation. The pain detection thresholds and pain tolerances of ASD were not impaired, which suggests that differences do not exist between groups with regard to the somatic perception of pain. However, ASD were significantly hyposensitive with regard to subjective pain intensity and affective aspects of pain sensitivity compared with controls. Our results suggest that the cognitive pathways for pain processing are impaired in ASD.

研究分野：生物学的精神医学

キーワード：自閉スペクトラム症 診断マーカー 感覚障害

### 1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症は対人的コミュニケーションと相互作用の質的な障害、常同的な行動・興味を特徴とする神経発達障害である。人種を問わず人口の約1%を冒し、遺伝因子と環境因子による多因子疾患である。他の精神疾患と比較して遺伝率が高い(～90%)ことより、遺伝因子の関与が大きいと考えられている。その病態は不明で、根本的治療方法はなく、疾患概念そのものが発展途上にある。2013年には診断基準が改定され(DSM-5)、「感覚障害」の項目が新しく設けられた。しかし、感覚障害は、診断基準に採用されたにも関わらず、評価方法として定まったものがなく、メカニズムも不明である。

### 2. 研究の目的

本研究においては、自閉スペクトラム症の診断基準の一つである感覚障害の同定の為の客観的評価方法を同定し、診断マーカーを確立することを目的とする。その為、自閉スペクトラム症罹患者と健常対象者に対して、数種類の異種刺激を用いて知覚および痛みを定量化する。また、痛みの感受性の強さと痛みの質についても群間比較し、自閉スペクトラム症における痛みの特性を明らかとし、診断マーカーとして有効な、感覚障害の客観的評価方法を確立する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 被験者

年齢と性別をマッチさせた、自閉スペクトラム症罹患者と健常対照群において、異種刺激に対する痛覚閾値を定量化し、群間比較を行った(自閉スペクトラム症: 25.8 ± 9.2 歳, 健常対象者: 26.3 ± 7.5 歳,  $U = 103.0$ ,  $Z = -0.395$ ,  $p = 0.7$ , 男/女 = 12/3)。自閉スペクトラム症罹患者のデータは、日本脳表現型コンソーシアム (<http://www.sp-web.sakura.ne.jp/consortium.html>) のデータを用いた。健常対象者は、広告またはシルバーセンターよりリクルートを行い、神経疾患、精神疾患、慢性疼痛罹患者や、データ収集中に向精神薬や鎮痛薬を使用している被験者を除外した。全ての被験者から、書面によるインフォームドコンセントを取得した。本研究はヘルシンキ宣言に基づき大阪大学倫理委員会による許可を得て行った。

#### (2) 刺激

被験者は、静かで室温を 16 から 22 に保持した部屋で座位にて刺激をした。刺激には、知覚・痛覚定量化分析装置 (Pain Vision; ニプロ) と温冷痛覚刺激装置 (PTHWAY: Medoc) を用いた。痛みを感じるだけの十分な刺激量 (痛み耐性閾値) を同定し、痛み耐性閾値に

おける痛みの主観的評価を測定した。この際、痛みの測定方法として世界的に普及している、visual analogue scale (VAS) により痛みの強さを測定した。同時に、McGill Pain Questionnaire (MPQ) を測定し、痛みの質の感覚的側面と感情的側面の両方を定量化した。

#### (3) 解析方法

解析には SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows version 16.0 software (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan) を用いた。群間比較には、性別については二乗検定を用い、その他については、マンホイットニー-U 検定を用いた。両側検定で  $p$  値  $< 0.05$  を有意とした。

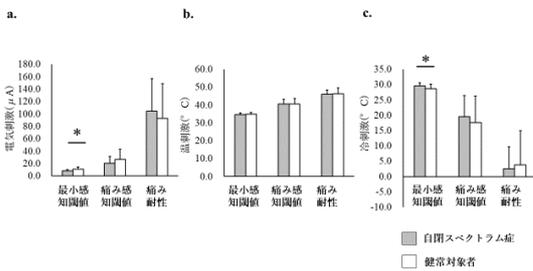
### 4. 研究成果

#### (1) 感覚閾値

最小感知閾値と痛み感知閾値と痛み耐性を測定した。電気刺激と冷刺激において、最小感知閾値は自閉スペクトラム症群において健常対照群よりも有意に早かった(電気刺激: 自閉スペクトラム症群 平均 ± 標準誤差 = 8.30 ± 1.71  $\mu A$ , 健常対照群 = 10.87 ± 3.50  $\mu A$ ,  $U = 57.50$ ,  $z = -2.28$ ,  $p = 0.023$ ; 冷刺激: 自閉スペクトラム症 = 29.64 ± 0.93 °C, 健常対照群 = 8.66 ± 1.48 °C,  $U = 54.00$ ,  $z = -2.43$ ,  $p = 0.015$ ; 図 1 a, c)。これらの結果は自閉スペクトラム症は電気と冷刺激に対して過敏であるか、ボタンを押す速度が健常対照群よりも早いという可能性を示唆している。しかし、温刺激に対する最小感知閾値は2群間で有意差を認めなかった(自閉スペクトラム症群 平均 ± 標準誤差 = 34.71 ± 0.82 °C, 健常対照群 = 4.99 ± 0.96 °C,  $U = 93.00$ ,  $z = -0.81$ ,  $p = 0.42$ ; 図 1 b)。従って、自閉スペクトラム症群においてボタンを押す速度は適切と考えられた。全ての痛み刺激に対する痛み感知閾値は2群間で有意差を認めなかった(電気刺激: 自閉スペクトラム症群 平均 ± 標準誤差 = 20.58 ± 10.72  $\mu A$ , 健常対照群 = 6.44 ± 16.48  $\mu A$ ,  $U = 94.00$ ,  $z = -0.767$ ,  $p = 0.443$ ; 温刺激: 自閉スペクトラム症群 = 40.54 ± 2.68 °C, 健常対照群 = 0.56 ± 3.07 °C,  $U = 109.00$ ,  $z = -0.15$ ,  $p = 0.89$ ; cold: 自閉スペクトラム症群 = 19.59 ± 6.92 °C, 健常対照群 = 7.60 ± 8.64 °C,  $U = 98.00$ ,  $z = -0.60$ ,  $p = 0.548$ ; 図 1)。

痛みを感知する閾値と、痛み耐性閾値において、2群間における有意な差は認めなかった。(VAS; 電気刺激:  $p = 0.044$ , 冷刺激:  $p = 0.011$ , heat:  $p = 0.042$ ) (図 1)。これらの結果は、自閉スペクトラム症において痛みの感覚閾値が障害されていないことを示唆している。

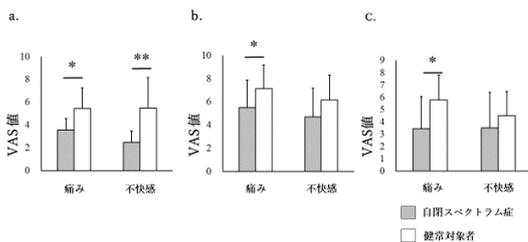
図1



(2) VAS による痛みの感覚

VAS を用いた痛みの測定によると、自閉スペクトラム症群では、健常対照群と比較して VAS 値が有意に低かった(電気刺激: 自閉スペクトラム症群 平均 ± 標準誤差 = 3.55 ± 2.43, 健常対照群 = .47 ± 2.44, U = 64.00, z = - 2.01, p = 0.044, 図 1a; 温刺激: 自閉スペクトラム症群 = 5.51 ± 2.37, 健常対照群 = .15 ± 2.06, U = 63.50, z = - 2.03, p = 0.042, Fig. 1b; 冷刺激: 自閉スペクトラム症群 = 3.44 ± 2.59, 健常対照群 = 5.77 ± 2.06, U = 51.00, z = - 2.55, p = 0.011, 図 2c)。電気刺激においては、自閉スペクトラム症群は健常対照群と比較して不快感の VAS 値が低かった(自閉スペクトラム症群 平均 ± 標準誤差 = 2.50 ± 1.82, 健常対照群 = .50 ± 2.68, U = 44.50, z = - 2.52, p = 0.0048; 図 2a)。温冷刺激に対する自閉スペクトラム症群の不快感の VAS 値は健常対照と比較して低かったが、有意ではなかった(温刺激: 自閉スペクトラム症群 平均 ± 標準誤差 = 4.69 ± 2.51, 健常対照群 = .15 ± 2.18, U = 75.50, z = - 1.54, p = 0.13, 図 2b; 冷刺激: 自閉スペクトラム症群 平均 ± 標準誤差 = 3.49 ± 2.90, 健常対照群 = .50 ± 1.97, U = 80.50, z = - 1.33, p = 0.18, 図 2c)。これらの結果は、自閉スペクトラム症は健常対照者よりも痛みを強く感じることを示唆している(図 2)。また、自閉スペクトラム症群では健常対照群と比較して、電気刺激による十分な痛み刺激に対してより強い不快感を感じていた。しかし、温冷刺激に対しては健常対照群と同様の不快感を感じていた。従って、自閉スペクトラム症においては、健常とは痛みを感じるプロセスが異なるのかもしれない。

図2

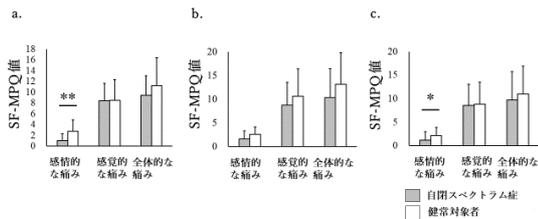


(3) SF-MPQ による痛みの感覚

電気刺激と冷刺激に対する痛みの感情的側面における感覚は、自閉スペクトラム症において、健常群よりも有意に低かった(電気刺激:

自閉スペクトラム症群 平均 ± 標準誤差 = .07 ± 1.22, 健常対照群 = 2.73 ± 2.12, U = 49.50, z = - 2.69, p = 0.0071, 図 3a; 冷刺激: 自閉スペクトラム症群 = .20 ± 1.74, 健常対照群 = .20 ± 1.66, U = 65.00, z = - 2.03, p = 0.042, 図 3c)。これらの結果は、自閉スペクトラム症では、特に電気刺激と冷刺激に対する感情的な痛みの感覚が特に障害されていることを示唆している。

図3



(4) 考察

以上の結果より、自閉スペクトラム症罹患患者では、痛みの身体的な感覚には障害がないが、痛みを認知する過程が障害されていることが示唆された。我々の知る限り、今回の報告は良くコントロールされた刺激を用いた自閉スペクトラム症における痛みの感覚異常についての初めての報告である。また、今回我々が用いた、痛みの感覚の測定方法は、自閉スペクトラム症 の感覚障害の同定において、有益である可能性が示唆された。今後更に、自閉スペクトラム症との鑑別が問題となっている統合失調症などの他の精神疾患と自閉スペクトラム症における知見とを比較検討することにより、疼痛検査の疾患異性を検証し、診断マーカーとしての有益性について明らかにしていくことが求められる。

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 18 件)

- 1) Nakazawa T, Kikuchi M, Ishikawa M, Yamamori H, Nagayasu K, Matsumoto T, Fujimoto M, Yasuda Y, et al.

Differential gene expression profiles in neurons generated from lymphoblastoid B-cell line-derived iPS cells from monozygotic twin cases with treatment-resistant schizophrenia and discordant responses to clozapine. Schizophr Res 2016 Oct 27. pii: S0920-9964(16)30456-X. doi:

- 10.1016/j.schres.2016.10.012. [Epub ahead of print]
- 2) Morita K, Miura K, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, et al. Eye movement as a biomarker of schizophrenia: Using an integrated eye movement score. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71(2):104-114, 2017.2 doi:10.1111/pcn.12460
  - 3) Sumiyoshi C, Fujino H, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, et al. Usefulness of the Wechsler Intelligence Scale short form for assessing functional outcomes in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 245:371-378, 2016.11 doi: 10.1016/j.psychres.2016.08.018.
  - 4) Fujimoto M, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, et al. Clozapine improved the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in a patient with treatment-resistant schizophrenia, *Psychiatry Clin Neurosci*, 70:469, 2016.10 doi: 10.1111/pcn.12435
  - 5) Saito T, Ikeda M, Mushiroda T, Ozeki T, Kondo K, Shimasaki A, Kawase K, Hashimoto S, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, et al. Pharmacogenomic study of clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia in a Japanese population. *Biol Psychiatry*, 80:636-642, 2016.10 doi: 10.1016/j.biopsych.2015.12.006
  - 6) Higashiyama R, Ohnuma T, Takebayashi Y, Hanzawa R, Shibata N, Yamamori H, Yasuda Y, et al. Association of copy number polymorphisms at the promoter and translated region of COMT with Japanese patients with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 171(3):447-457, 2016.4 doi: 10.1002/ajmg.b.32426
  - 7) Hashimoto R, Nakazawa T, Tsurusaki Y, Yasuda Y, Nagayasu K, Matsumura K, Kawashima H, Yamamori H, Fujimoto M, et al. Whole-exome sequencing and neurite outgrowth analysis in autism spectrum disorder. *Journal of Human Genetics*, 61(3):199-206, 2016.3 doi: 10.1038/jhg.2015.141
  - 8) Kamada Y, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, et al. Impact of plasma transaminase levels on the peripheral blood glutamate levels and memory functions in healthy subjects. *BBA Clin*, 5:101-107, 2016.3 doi:10.1016/j.bbacli.2016.02.004
  - 9) Yasuda Y, Hashimoto R, Nakae A, Kang H, Ohi K, Yamamori H, Fujimoto M, et al. Sensory cognitive abnormalities of pain in autism spectrum disorder: a case control study. *Ann Gen Psychiatry*, 15:8, 2016.3 doi:10.1186/s12991-016-0095-1
  - 10) Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, et al. Predicting employment status and subjective quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, 3:20-25, 2016. 3 doi:10.1016/j.scog.2015.10.005
  - 11) Nakazawa T, Hashimoto R, Sakoori K, Sugaya Y, Tanimura A, Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, et al. Emerging Roles of ARHGAP33 in Intracellular Trafficking of TrkB and Pathophysiology of Neuropsychiatric Disorders. *Nat Commun*, 7:10594, 2016.2 doi: 10.1038/ncomms10594
  - 12) Yamamori H, Ishima T, Yasuda Y, Fujimoto M, et al. Assessment of a multi-assay biological diagnostic test for mood disorders in a Japanese population. *Neurosci Lett*, 612:167-171, 2015.12 doi: 10.1016/j.neulet.2015.12.019.
  - 13) Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Fukunaga M, Fujino H, et al. Glutamate Networks Implicate Cognitive Impairments in Schizophrenia: Genome-Wide Association Studies of 52 Cognitive Phenotypes. *Schizophr Bull*, 41(4):909-18, 2015.7 doi: 10.1093/schbul/sbu171.
  - 14) Shirai Y, Fujita Y, Hashimoto R, Ohi K, Yamamori H, Yasuda Y, et al. Dietary intake of sulforaphane-rich broccoli sprout extracts during juvenile and adolescence can prevent phencyclidine-induced cognitive deficits at adulthood. *PLoS One*, 24;10(6):e0127244, 2015.6 doi: 10.1371/journal.pone.0127244.
  - 15) 大井一高、橋本亮太、山森英長、安田由華、藤本美智子 他、グルタミン酸ネットワークが統合失調症の認知機能障害に関

与する; 52 種類の認知機能の全ゲノム関連研究、精神医学、57(12): 1041-1054、2015.12 医学書院

- 16) 藤野陽生、安田由華、山森英長、藤本美智子 他、統合失調症の認知機能障害の神経科学基盤、臨床精神薬理、18(12):1519-1526、2015.11 星和書店

他 2 件

[学会発表](計 27 件)

- 1) Yasuda Y, Yamamori H, Kudo N, Azechi H, Fujimoto M, et al.) , The Relationship between cognitive impairment and brain volume in Schizophrenia. the 5th Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP) Congress 2017, 4.27-29(28), 2017 poster
- 2) Nakazawa T, Matsumura K, Nagayasu K, Kasai A, Hayata-Takano A, Shintani N, Takuma K, Yamamori H, Yasuda Y, et al. ASD-associated de novo mutations in POGZ impair the DNA-binding activity of POGZ. 55th American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), Florida, 12.4-8(6), 2016. Poster
- 3) Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, et al. DNA methylation changes in leukocytes by clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia. Neuroscience 2016 (SfN's 46th annual meeting), San Diego, U.S.A., 11.12-16(15), 2016. poster
- 4) Hashimoto R, Yasuda Y, Nakae A, Yamamori H, Fujimoto M, et al. Comorbidity of psychiatric disorders in chronic pain. Symposium S-41: 12th World Congress of Biological Psychiatry 2015, Athens, Greece, 6.14-18(17), 2015. invited speaker
- 5) Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yamamori H, Yasuda Y, Fujimoto M, et al. Intermediate phenotype strategy for discovering disease related gene network. Symposium S-55: 12th World Congress of Biological Psychiatry 2015, Athens, Greece, 6.14-18(18), 2015. invited speaker
- 6) Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, et al. Predicting social functioning and subjective quality of life in patients with schizophrenia. WPA regional congress, Osaka, Japan, 6.4-6(4), 2015. poster
- 7) Yoshida M, Miura K, Hashimoto R, Fujimoto M, Yamamori H, Yasuda Y, et al. Saliency-guided eye movement during free-viewing in schizophrenic patients. VCC 2015(Vision science society 2015), Florida, U.S.A., 5.15-20(16), 2015. Poster
- 8) 安田由華、福永雅喜、岡田直大、山森英長、越山太輔、工藤紀子、森田健太郎、畦地裕統、藤本美智子 他、統合失調症の認知機能障害の脳構造基盤について、第 113 回日本精神神経学会学術総会、6.22-24(22), 2017、名古屋 ポスター
- 9) 越山太輔、福永雅喜、岡田直大、山森英長、安田由華、藤本美智子、山下典生、藤野陽生 他、統合失調症の皮質下体積と認知・社会機能の相関解析、第 11 回日本統合失調症学会、群馬、3.25-26(25), 2016 ポスター
- 10) 三浦健一郎、橋本亮太、藤本美智子、山森英長、安田由華、藤野陽生 他、精神疾患における客観的な補助診断法の最前線、眼球運動を用いた統合失調症の客観的補助診断法、シンポジウム 22 : 第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日

- 本生物学的精神医学会合同年会、東京、9.24-26(26), 2015. 講演
- 11) 橋本亮太、山森英長、安田由華、藤本美智子、藤野陽生 他、精神疾患における客観的な補助診断法の最前線、精神疾患における客観的な補助診断法の今後の方向性、シンポジウム 22 : 第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、9.24-26(26), 2015. 講演
- 12) 磯村周一、橋本亮太、中村元昭、山下典生、大井一高、山森英長、藤本美智子、安田由華 他、統合失調症の前頭葉眼窩皮質における脳回パターン解析、第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、9.24-26(25), 2015. ポスター
- 13) 藤本美智子、橋本亮太、三浦健一郎、山森英長、安田由華 他、統合失調症における補助診断ツールとしての眼球運動スコアの有用性、第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、9.24-26(25), 2015. ポスター
- 14) 山森英長、橋本亮太、石間環、藤本美智子、安田由華 他、複数のバイオマーカーを用いた統合失調症の補助診断方法確立の検討、第 45 回日本神経精神薬理学会・第 37 回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、9.24-26(25), 2015. ポスター
- 15) 橋本亮太、大井一高、池田匡志、山森英長、安田由華、藤本美智子 他、Daniel R. Weinberger. 統合失調症の認知機能障害へのグルタミン酸ネットワークの関与 : 52 の認知表現型の全ゲノム関連解析、第 38 回日本神経科学大会、神戸、7.28-31(30), 2015. ポスター
- 16) 住吉チカ、藤野陽生、住吉太幹、安田由華、山森英長、大井一高、藤本美智子 他、

ウエクスラー式知能検査簡略版の開発 : 機能的転帰との関連、第 38 回日本神経科学大会、神戸、7.28-31(30), 2015. ポスター

- 17) 藤野陽生、住吉チカ、住吉太幹、安田由華、山森英長、大井一高、藤本美智子 他、社会機能は統合失調症患者の主観的QoLを予測する、第 38 回日本神経科学大会、神戸、7.28-31(30), 2015. ポスター
- 18) 松村憲佑、橋本亮太、中澤敬信、鶴崎美德、安田由華、永安一樹、川島和、山森英長、藤本美智子 他、自閉症の疾患特異的候補遺伝子の機能的スクリーニング、第 38 回日本神経科学大会、神戸、7.28-31(30), 2015. ポスター

他 9 件

〔その他〕

ホームページ等  
大阪大学大学院・医学系研究科・精神医学教室 生物学的精神医学研究グループ  
<http://www.sp-web.sakura.ne.jp/lab/index.html>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

安田 由華 (Yuka Yasuda)  
大阪大学・医学部附属病院・特任助教(常勤)  
研究者番号 : 2 0 4 4 8 0 6 2

(2) 研究分担者

山森 英長 (Hidenaga Yamamori)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号 : 9 0 5 7 0 2 5 0

(3) 研究分担者

藤本 美智子 (Michiko Fujimoto)  
大阪大学・医学部附属病院・医員  
研究者番号 : 5 0 6 4 7 6 2 5

(4) 研究分担者

藤野 陽生 (Haruo Fujino)  
大阪大学・人間科学研究科・助教  
研究者番号 : 2 0 7 0 7 3 4 3  
(平成 28 年 4 月 12 日削除 (退職の為))