

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17116

研究課題名（和文）自閉スペクトラム症のPTSD様症状の神経基盤に関する研究

研究課題名（英文）Investigation for neural basis of PTSD-like symptoms in autism spectrum disorder.

研究代表者

北村 聡一郎 (Soichiro, Kitamura)

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：10714389

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では自閉スペクトラム症(ASD)における心的外傷後ストレス障害（PTSD）症状に関連する脳構造異常の検索を行った。さらにPTSD症状の原因となりうる幼少期逆境体験（ACEs）とそれらの関連性の検討を行った。ASDではPTSD症状と前頭葉や頭頂葉、楔前部における灰白質容積低下や神経密度上昇が有意に相関した。さらに、ASDではこれらの灰白質構造異常はACEsの重症度と有意に相関した。これらの関連性は定型発達群ではみられなかった。本研究で、ASDに特異的なPTSD症状に関連する脳構造異常が確認され、これらは幼少期逆境体験の重症度と関連する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ASDは様々な精神症状を合併することが知られる。これら二次性精神症状はASDの日常生活や社会機能に深刻な影響を及ぼすこと、薬物療法など治療への反応性に乏しいことがしばしば認められるため、その病態基盤を解明することは重要であると考えられる。本研究ではASDにしばしば併発するPTSD症状に関連する脳領域の灰白質構造異常と、それらが幼少期逆境体験の重症度と関連することを明らかにした。今回の知見を基にした薬物療法やニューロモデュレーションのような非薬物療法的なアプローチの検討が期待される。またASDにおける幼少期からの適切な養育が青年期以降の脳構造異常や二次性精神症状を予防する可能性が考えられる。

研究成果の概要（英文）：In the current study, we investigated structural abnormality of the brain related to posttraumatic stress disorder (PTSD) symptoms in autism spectrum disorder (ASD). Then, we examined the relationships between the severity of adverse childhood experiences (ACEs) and neural abnormalities as mentioned above. In ASD, there were significant correlations between severity of PTSD symptoms and reduced gray matter volume and increased neurite density in the frontal and parietal cortices and precuneus. Additionally, these gray matter structural abnormalities were related to severity of ACEs. These findings were not shown in typically developed persons. Our results found ASD specific brain abnormalities related to PTSD symptoms, which were related to severity of ACEs.

研究分野：神経画像

キーワード：自閉スペクトラム症 PTSD 幼少期逆境体験 MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) は社会コミュニケーション障害や柔軟性の欠如、感覚過敏および鈍麻を中核症状とする神経発達障害であるが、しばしばうつ症状や不安、物質依存などの二次性精神症状を併発することが知られる。また、ASD ではその発達特性から幼少期から虐待やネグレクト、学校でのいじめといった幼少期逆境体験 (adverse childhood experiences: ACEs) を経験しやすく、青年期以降の精神症状の発症に関係することが知られる。このような ASD にみられる精神症状は日常生活や社会機能に大きな支障をきたすが、薬物療法などへの治療反応性にしばしば乏しく、治療方法が確立されていない。

2. 研究の目的

本研究では ASD にしばしば併発する二次性精神症状である心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder: PTSD) についての検討を行う。ASD の PTSD 症状に関連する脳構造異常を探索し、定型発達 (typically developed: TD) 者と比較検討する。また ACEs とこれらの脳構造異常との関連性についても検討する。

3. 研究の方法

(1) 研究対象の選択

奈良県立医科大学附属病院精神科および関連病院やクリニックに外来通院または入院加療中の ASD とボランティアの TD を以下の基準で募集、選択した。

ASD

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 5 (DSM-5)と ASD 半構造化観察・面接バッテリー (Autism Diagnostic Observation Schedule version 2: ADOS-2) で ASD と診断された者とする。

TD

DSM-5 で ASD が除外され、精神疾患簡易構造化面接法 (Mini international Neuropsychiatric Interview: MINI) で他の精神疾患が除外された者とする。

なお、両群ともウェクスラー式知能検査 (Wechsler Adult Intelligence Scale version III: WAIS III) で知能指数が 70 未満の者、頭部 MRI 検査で明らかな異常がある者は除外とした。

(2)検査方法

画像検査

奈良県立医科大学付属病院の 3T MRI 装置 (Magnetom Verio) を用いて T1 強調画像、T2 強調画像、拡散強調画像データを取得した。

神経心理検査

奈良県立医科大学付属病院で神経心理学的評価を行った。臨床評価項目は知能検査の WAIS III、ASD の評価として自閉症スペクトラム指数日本語版 (AQ-J)、PTSD 症状の評価スケールとして改定出来事インパクト尺度日本語版 (IES-R-J)、成人感覚統合プロフィール (ASSP)、ACEs の評価スケールとして Child Abuse Trauma Scale (CATS) などを行った。

データ解析

頭部 MRI で得られた T1 強調画像データと拡散強調画像データについて、Statistical Parametric Mapping 8(<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)を用いて MNI152 テンプレートに標準化を行う。得られた画像データについて、ASD、TD それぞれで IES-R-J スコアと関連のある脳領域を全脳で探索した。PTSD 症状と関連する脳領域の灰白質容積や微小構造について、CATS スコアとの関連性を検討した。

4 . 研究成果

ASD では IES-R-J の侵入思考スコアの重症度と楔前部の灰白質容積に有意な負の相関を認めた。また、ASD では楔前部の灰白質容積と ACEs の重症度は有意な負の相関を認めた。このような関連性は、TD 群にはみられなかった。さらに、重度の ACEs の既往のある ASD は、軽度の ACEs の既往のある ASD や TD 群よりも楔前部の灰白質容積の有意な低下を認めた。一方で、軽度の ACEs の既往のある ASD と TD 群の楔前部の灰白質容積に有意な差はみられなかった。

さらに、ASD では IES-R-J の侵入思考スコアの重症度と補足運動野、上前頭回、縁上回、上側頭回の灰白質神経密度に有意な正の相関を認めた。また、IES-R-J の過覚醒スコアの重症度と楔前部の灰白質神経密度に有意な正の相関を認めた。楔前部の灰白質神経密度と ACEs の重症度に有意な正の相関を認めた。

これらの結果から、ASD では TD 群と異なる疾患特異的な PTSD 症状に関連する脳領域における灰白質構造異常を認めた。このような ASD の灰白質構造異常は ACEs の重症度に関連していた。ACEs の重症度がより大きい ASD では PTSD 症状の重症度が高く、また PTSD 症状に関連する脳領域の灰白質構造異常の重症度が高くなっていった。

一方で、ACEsの重症度が低いASDでは灰白質構造異常の程度は軽度だった。ASDのPTSD症状はACEsに関連する脳構造異常を背景として発症する可能性が示唆される。今回の知見に基づいた、治療アプローチの発展や新規治療薬の開発、臨床研究への応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yoshikawa Hiroaki, Kitamura Soichiro, Matsuoka Kiwamu, Takahashi Masato, Ishida Rio, Kishimoto Naoko, Yasuno Fumihiko, Yasuda Yuka, Hashimoto Ryota, Miyasaka Toshiteru, Kichikawa Kimihiko, Kishimoto Toshifumi, Makinodan Manabu	4. 巻 12
2. 論文標題 Adverse Childhood Experience Is Associated With Disrupted White Matter Integrity in Autism Spectrum Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 823260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2021.823260	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 Kitamura Soichiro, Matsuoka Kiwamu, Takahashi Masato, Hiroaki Yoshikawa, Ishida Rio, Kishimoto Naoko, Yasuno Fumihiko, Yasuda Yuka, Hashimoto Ryota, Miyasaka Toshiteru, Kichikawa Kimihiko, Kishimoto Toshifumi, Makinodan Manabu	4. 巻 161
2. 論文標題 Association of adverse childhood experience-related increase in neurite density with sensory over-responsivity in autism spectrum disorder: A neurite orientation dispersion and density imaging study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Psychiatric Research	6. 最初と最後の頁 316 ~ 323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpsychires.2023.03.029	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 Kitamura Soichiro, Makinodan Manabu, Matsuoka Kiwamu, Takahashi Masato, Yoshikawa Hiroaki, Ishida Rio, Kishimoto Naoko, Yasuno Fumihiko, Yasuda Yuka, Hashimoto Ryota, Miyasaka Toshiteru, Kichikawa Kimihiko, Kishimoto Toshifumi	4. 巻 14
2. 論文標題 Association of adverse childhood experiences and precuneus volume with intrusive reexperiencing in autism spectrum disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autism Research	6. 最初と最後の頁 1886 ~ 1895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/aur.2558	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 Kitamura Soichiro, Matsuoka Kiwamu, Takahashi Masato, Yoshikawa Hiroaki, Minami Akihiro, Ohnishi Hiroki, Ishida Rio, Miyasaka Toshiteru, Tai Yumi, Ochi Tomoko, Tanaka Toshihiro, Makinodan Manabu	4. 巻 14
2. 論文標題 Association of adverse childhood experiences and cortical neurite density alterations with posttraumatic stress disorder symptoms in autism spectrum disorder	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 1215429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2023.1215429	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 北村聡一郎
2. 発表標題 自閉スペクトラム症におけるPTSD様症状の神経基盤に関する研究
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------