

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390311

研究課題名（和文）自閉症関連障害のオキシトシン関連遺伝子 CD38 の変異とオキシトシン補充療法

研究課題名（英文）Mutations of CD38 in autism spectrum disorder and oxytocin treatment.

研究代表者

三辺 義雄（Minabe Yoshio）

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：60181947

研究成果の概要（和文）：①CD38 の SNP を有する自閉症スペクトラム障害とそれを有さない者との間の臨床精神医学的、神経生理学的観点から検討した。②患者への治療の事前調査として、健常者20人でオキシトシンの影響について生理食塩水をコントロールとするクロスオーバー盲検試験を行った。その結果、表情認知の傾向や、葛藤課題に対する反応速度に対する影響は、個人の素質によって異なることを確かめた。今回有害な副作用が生じなかった。③自主的にオキシトシン点鼻薬を輸入し治療を開始しはじめた例から病状改善が顕著であるケースの特徴を検討した。

研究成果の概要（英文）：①We investigated the genetic variants of CD38 in subjects with autism spectrum disorder in association with symptomatology and Oxytocin plasma levels. ②Single-blind, placebo-controlled study with 20 healthy male subjects demonstrated that oxytocin treatment results in considerable individual variability. There was no adverse event with this treatment. ③In Japan, we followed up some patients whose family voluntary started to treat them with oxytocin nasal spray. Some patients who have some specific clinical feature showed the apparent improvement.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2009年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2010年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：精神医学

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：自閉症、オキシトシン、CD38、遺伝子研究、脳画像研究

1. 研究開始当初の背景

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よりなる自閉症スペクトラム障害に関する研究の要請がますます盛んになりつつある。この要因には、近年のマスメディアにて報道される、一般人の常識を

はずれる反社会的行為の一部が、この障害により引き起こされている可能性があり、その解明が緊急の課題であるという社会的要請もあるが、100人に1人という有病率の高さ（Baird et al, Lancet, 2006）、一卵性双生児の一致率が二卵性双生児の一致率よりも

はるかに高いという遺伝的要因の強さ (Folstein et al, Nature Review Genetics, 2001)、そして根本的な治療法の欠如のために、医学的要請が高いことにもある。

さて、膜貫通型糖蛋白 CD38 がオキシトシンの分泌に必須であり、CD38 ノックアウトマウスが社会的記憶を欠損していることから、われわれは CD38 およびオキシトシンが自閉症スペクトラム障害の病態に関与している可能性を示した (Jin et al, Nature, 2007)。そこで金沢大学医学部附属病院神経科精神科へ通院中の自閉症スペクトラム障害患者 29 名の同意を得て、CD38 の遺伝子解析を行ったところ、3 名に R140W という変異 single nucleotide polymorphism (SNP) を見出し、彼らの血中オキシトシン濃度が SNP を有さない者に比べ有意に低いという結果を得た。さらに 3 名の親族の解析を行ったところ、同じ SNP が家系内に集積していること、彼らの多くが自閉症スペクトラム障害の trait を有していることを見出した。これらは世界で初めて得られた所見である。

2. 研究の目的

われわれの今回の目的は従来の遺伝子研究と異なり、オキシトシンによる治療の可能性を含めた研究に発展させることにある。われわれは安全性評価を含めたオキシトシンの臨床試験を準備する必要性を感じている。

ところで自閉症スペクトラム障害において CD38 の SNP を有する者の割合は多数例の解析を行わなければ分らない。また遺伝子研究は民族間、同じ民族であっても地域間において結果の異なる可能性がある。さらに家族内相関解析を行うために、発端者およびその実父母の DNA を得る必要がある (トリオサンプル)。つまり自閉症スペクトラム障害のローカルな遺伝子バンクを設置しておくことは、CD38 に限らず今後の遺伝子研究のためにも重要である。

3. 研究の方法

①自閉症スペクトラム障害のトリオサンプルによる遺伝子バンクの設立および同時並行的に行われる CD38 の遺伝子変異 (SNP) の検討について：金沢大学医学部附属病院神経科精神科および小児科に通院中の患者、石川県内の療育医療施設および精神科病院に入院あるいは通院中の患者、知的障害者通所および入所授産施設の利用者、自閉症者入所施設の入所者、養護学校在籍者、患者団体の会員に、施設等関係者の同意を得た上で、研究の目的の説明を行い、自閉症スペクトラム障害に該当すると思われる者を抽出する。この時、プライバシーの保護には細心の注意を払う。次に、抽出された者の実父母と面接し、研究の説明を十分に行い、まず自閉症スペク

トラム障害を正確に診断するための評価に参加する同意を得る。対象者および実父母に面接し、出身地、出生時状況 (対象者の頭囲など)、生活史など一定の書式に基づいた個人情報を得る。この際もプライバシーの保護には細心の注意を払う。同意が得られた場合、対象者およびその実父母から採血を行う。採血量は 7ml×2 本。検体は個人情報を一切抜きにした番号付けを行い、また連結可能匿名化の状態に置く。

②CD38 の SNP を有する自閉症スペクトラム障害とそれを有さない者との間の臨床精神医学的、神経化学的観点からの検討について：-80℃にて保存された上清検体を用いて、oxytocin 濃度、および BDNF、GSK-3β という biological marker となりうる物質の濃度をキットにより測定し、群間で比較する。

③オキシトシンの効果を検討する臨床試験について：まずは治療研究を行う準備として、健常成人男性 20 名に対して、オキシトシン経鼻単発投与についての安全性評価、薬物行動学的な評価を、single-blind placebo control design で施行した。

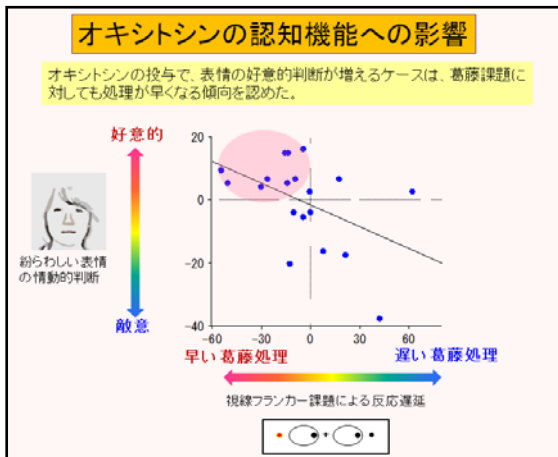
④自閉症スペクトラム障害へのオキシトシン治療効果の検討：患者群への薬物投与についての臨床試験の実施以前に、すでに全国で自主的にオキシトシン点鼻薬を輸入し自主的に治療を開始しはじめる例が多くなった事実と直面した。そのために、まずは自主試験を行った患者の情報を収集し、その効果について聞き取り調査を行う。

4. 研究成果

①-②大家系を中心とした自閉症スペクトラム障害のサンプルによる CD38 の遺伝子変異の検討：確実に自閉症と考えられる患者計 98 名に CD38 の genotyping を行った。その結果 SNP を有するものは 11 名 (11.2%) にのぼり、一般健常人ではありえない高い割合を認めた。さらに、CD38 の SNP が特定された自閉症で、自主的にオキシトシン治療を行い効果的であった例を報告した (Munesue et al., Neurosci Res 2010)。この事は遺伝子学的根拠に基づいたオキシトシン経鼻投与治療が効果的である例を世界で初めて報告することになった。さらに CD38 の SNP を有する自閉症スペクトラム障害とそれを有さない者との間の臨床精神医学的、神経化学的観点からの検討し、論文にまとめた。

③オキシトシンの効果を検討する臨床試験について：まず健常成人にたいするオキシトシンの影響について倫理委員会の認可を受

け、まず健常者20人での生理食塩水をコントロールとするクロスオーバー盲検試験を行った。その結果、表情認知の傾向や、葛藤課題に対する反応速度に対する影響は、個人の素質によって異なることを確かめた。すなわち被験者の System Quotient が高いほど、曖昧な表情をよりよく認知し、葛藤課題に対する反応も早くなることが判明した（現在論文作成中）。今回の健常人を対象とした試験で、有害な副作用が生じなかったことから、自閉症患者にたいする治療研究についても倫理委員会の理解が得られる段階となった。



④自閉症スペクトラム障害へのオキシトシン治療効果の検討：オキシトシンの治療可能性について、全国的に報道されたことを期に、全国で自主的にオキシトシン点鼻薬を輸入し自主的に治療を開始しはじめる例が多くなった。この事態を受けて、分担研究者（棟居）らは、家族が自主的にオキシトシン経鼻投与を続け、症状が改善している4例について追跡調査を行っている。その結果興味深い特徴が浮かび上がっている。（1）知的障害のある男性の自閉症、（2）衝動統制が問題であり、興奮などの問題行動がある、（3）オキシトシン投与により相手の目を見るようになった。（4）オキシトシン投与により興奮が少なくなった。（5）いずれもオキシトシン経鼻的投与継続約一か月で効果が現れた、といった特徴が認められた（未発表：論文作成中）。そしてこの4例についてはCD38のSNPの有るケースも、無いケースも含まれていたことから、オキシトシン治療の対象はCD38のSNPがある場合に限定する必要がないことも示唆された。

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12件）

- ① Tochimoto S, Kurata K, Munesue T. 'Time slip' phenomenon in adolescents and adults with autism spectrum disorders: Case series. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011 Apr 14. 査読有
- ② Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Tsujii M, Futatsubashi M, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takebayashi K, Wakuda T, Yoshihara Y, Suda S, Kikuchi M, Takei N, Sugiyama T, Irie T, Mori N. Reduced acetylcholinesterase activity in the fusiform gyrus in adults with autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Mar;68(3):306-13. 査読有
- ③ Remijn GB, Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Nagao K, Munesue T, Kojima H, Minabe Y. Hemodynamic responses to visual stimuli in cortex of adults and 3- to 4-year-old children. *Brain Res.* 2011 Feb 2. 査読有
- ④ Munesue T, Yokoyama S, Nakamura K, Anitha A, Yamada K, Hayashi K, Asaka T, Liu HX, Jin D, Koizumi K, Islam M S, Huang JJ, Ma WJ, Kim UH, Kim SJ, Park K, Kim D, Kikuchi M, Ono Y, Nakatani H, Suda S, Miyachi T, Hirai H, Salmina A, Pichugina YA, Soumarokov AA, Takei N, Mori N, Tsujii M, Sugiyama T, Yagi K, Yamagishi M, Sasaki T, Yamasue H, Kato N, Hashimoto R, Taniike M, Hayashi Y, Hamada J, Suzuki S, Ooi A, Noda M, Kamiyama Y, Kido MA, Lopatina O, Hashii M, Amina S, Malavasi F, Huang EJ, Zhang J, Shimizu N, Yoshikawa T, Matsushima A, Minabe Y, Higashida H. Two genetic variants of CD38 in subjects with autism spectrum disorder and controls. *Neurosci Res.* 2010 Jun;67(2):181-91. 査読有
- ⑤ Higashida H, Lopatina O, Yoshihara T, Pichugina YA, Soumarokov AA, Munesue T, Minabe Y, Kikuchi M, Ono Y, Korshunova N, Salmina AB. Oxytocin signal and social behaviour: comparison among adult and infant oxytocin, oxytocin receptor and CD38 gene knockout mice. *J Neuroendocrinol.* 2010 May

- ⑥ Kosaka H, Omori M, Munesue T, Ishitobi M, Matsumura Y, Takahashi T, Narita K, Murata T, Saito DN, Uchiyama H, Morita T, Kikuchi M, Mizukami K, Okazawa H, Sadato N, Wada Y. Smaller insula and inferior frontal volumes in young adults with pervasive developmental disorders. *Neuroimage*. 2010 May 1;50(4):1357-63. 査読有
- ⑦ 棟居俊夫, 青年期双極性障害と自閉症スペクトラム障害との併存、そしてその薬物療法, 臨床精神薬理, 2010年13巻910-919. 査読無
- ⑧ Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Yoshimura Y, Remijn BG, Nagao K, Munesue T, Iiyama K, Tsubokawa T, Haruta Y, Inoue Y, Watanabe K, Hashimoto T, Higashida H, Minabe Y, Neurovascular coupling in the human somatosensory cortex: a single trial study. *NeuroReport* 2010 21: 1106-1110. 査読有
- ⑨ Kikuchi M, Hanaoka A, Kidani T, Remijn GB, Minabe Y, Munesue T, Koshino Y. Heart rate variability in drug-naïve patients with panic disorder and major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Nov 13;33(8):1474-8. 査読有
- ⑩ Takahashi T, Cho RY, Murata T, Mizuno T, Kikuchi M, Mizukami K, Kosaka H, Takahashi K, Wada Y. Age-related variation in EEG complexity to photic stimulation: a multiscale entropy analysis. *Clin Neurophysiol*. 2009 Mar; 120:476-83. 査読有
- ⑪ 中村和彦、菊知充、自閉症の脳イメージング。精神科14巻2009年112-120. 査読無
- ⑫ Munesue T, Ono Y, Mutoh K, Shimoda K, Nakatani H, Kikuchi M. High prevalence of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: a preliminary study of 44 outpatients. *J Affect Disord*. 2008 Dec

[学会発表] (計 11 件)

- ① Hayashi, N Sanada, S Miyati T, Suzuki M, Kikuchi M, Matsui O, Minabe Y, Yamamoto T, Minehiro K, Sakuta K, Takanaga M, Kawashima H, Advantages and pitfalls of segmentation methods using texture, anatomical features, and VBM on brain MR images. Radiological Society of North America 2010 96th Scientific Assembly and Annual Meeting 平成 22 年 11 月 30 日 Chicago(USA)
- ② 三辺 義雄, バンビプラン-広汎性発達障害の早期診断にむけて- 第一回金沢大学子どものこころサミット平成 22 年 11 月 27 日金沢大学病院「宝ホール」金沢市(石川県)
- ③ 菊知充、渡邊克巳、鈴木道雄、春田康博、井上芳浩、三辺義雄 子どもに優しい脳発達研究プロジェクト: バンビプラン、第 19 回海馬と高次脳機能学会、平成 22 年 11 月 20 日金沢市(石川県)
- ④ Yoshimura Y. Kikuchi, M., Shitamichi, K., Ueno, S., Nagao, K. Minabe, Y. Auditory evoked response of speech stimuli in 3- to 4-year-old children: a magnetoencephalography study. International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN2010) 平成 22 年 11 月 1 日神戸国際会議場 神戸市(兵庫県)
- ⑤ Nagao, K. Kikuchi, M., Yoshimura Y. Shitamichi, K., Ueno, S. Minabe, Y. Correlations between the development of cognitive functions and spontaneous MEG responses of healthy 3- to 4-year-old infants. International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN2010) 平成 22 年 11 月 1 日神戸国際会議場 神戸市(兵庫県)
- ⑥ Remijn, G. B., Kikuchi, M., Yoshimura, Y., Shitamichi, K., Ueno, S., Nagao, K., Kojima, H., Minabe, Y. NIRS-measurements of cortical hemodynamic activity in adults and preschool infants in response to static and motion stimuli. International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN2010) 平成 22 年 10 月 29 日神戸国際会議場 神戸市(兵庫県)
- ⑦ 三辺 義雄, Bambi Plan: project with NIRS/MEG integrated device for the early detection of autism spectrum disorder in preschool children.

2010Kanazawa-Chonbuk Symposium
Speakers. 平成 22 年 10 月 28 日
Symposium in Chonbuk University
(Chonbuk, Korea).

- ⑧ 三辺 義雄、Bambi plan: Project with NIRS/MEG integrated device for the early detection of autism spectrum disorder in preschool children. 第 37 回日本脳科学会、平成 22 年 10 月 17 日天津医科大学 国際会議センター(中国)
- ⑨ 棟居俊夫、東田陽博、オキシトシン放出を制御する CD38 と自閉症との関係: Syntocinon の個人使用を含めて. 第 3 回発達障害の病態と治療研究ネットワーク 平成 22 年 10 月 9 日小倉
- ⑩ 菊知 充。バンビプランの紹介 —広汎性発達障害の診断・治療・経過観察総合システムの開発—、第 173 回北陸精神神経学会、H21 年 6 月 21 日、金沢都ホテル (石川県)
- ⑪ 菊知 充、三辺義雄。シンポジウム『子どものこころの脳科学—大阪大学・浜松医科大学・金沢大学連合大学院発足を記念して—』: バンビプランの紹介 第 36 回日本脳科学会、平成 21 年 6 月 12 日、金沢大学医学部記念館 (石川県)

[図書] (計 2 件)

- ① 棟居俊夫、中山書店。双極性障害: 齊藤万比古総編集、松本英夫、飯田順三責任編集: 子どもの心の診療シリーズ 4: 子どもの不安障害と抑うつ。2010 年 280-290
- ② 棟居俊夫、シナジー出版、脳とこころのプライマリ・ケア 第 4 巻: 子どもの発達と行動: 双極性障害。2010 年 541-547

[その他] ホームページ

<http://kokorosummit.w3.kanazawa-u.ac.jp/program.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三辺 義雄 (Minabe Yoshio)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号: 60181947

(2) 研究分担者

棟居 俊夫 (Munesue Toshio)
金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任准教授
研究者番号: 50293353
(H20→21: 連携研究者)

菊知 充 (Kikuchi Mitsuru)
金沢大学・医学系・特任助教

研究者番号: 00377384
(H20→21: 連携研究者)

中谷 英夫 (Nakatani Hideo)
金沢大学・附属病院・助教
研究者番号: 10452103
(H20→21: 連携研究者)