

平成 22 年 5 月 24 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20790831

研究課題名(和文)：オキシトシンによる社会性の障害の改善の脳基盤解明と、脳画像使用による改善効果の予測

研究課題名(英文)：Exploring neural correlates of improvement of disrupted social behavior induced by oxytocin administration and its application to predict clinical outcome

研究代表者

山末 英典 (Hidenori Yamasue)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：80436493

研究成果の概要(和文)：恐怖、悲しみ、喜びの表情を観察する条件と模倣して一緒に演技する条件、そして相当する表情筋の運動のみの条件を含む課題を健常成人 34 名(男 17 名/女 17 名)に用いた functional MRI での検討を行った。その結果、後部下前頭回、後部上側頭溝などの領域は模倣の際に運動よりも有意に強く活動した。また、観察する際にも模倣と類似した脳活動が多く得られたが、扁桃体、前部島皮質など情動処理に関与する部位は模倣で観察よりも有意に強く活動していた。さらに、女性では男性よりも左半球の後部上側頭溝などの賦活が有意に強かった。これらの対人知覚や情動に関与する脳領域の賦活によって共感という高次の感情が成立し、こうした脳活動には男女差があると考えられた。

ダブルブラインドでオキシトシン噴霧剤と偽薬をクロスオーバーで無作為割付した臨床試験でも、これまでに 10 症例を対象に同様の fMRI 実験を行った。実薬投与時には偽薬投与時に比べ、上側頭溝や下前頭回後部および島皮質などの脳部位で脳活動をより強く広範囲に認めた。一方で扁桃体については先行研究での表情刺激課題と同様に活動が低下していた。これらの結果から、オキシトシン投与が共感や他者の意図の理解を生み出す脳活動の賦活増強と関連することが示唆された。今後、更に対象を増やして結果を確定させる。

研究成果の概要(英文)：First, brain activations were examined during observing and imitating emotional faces movies and just moving facial muscles employing functional magnetic resonance imaging (f-MRI) in 34 healthy adults (17 male / 17 female). The significantly stronger activations were observed in the posterior inferior frontal gyrus and posterior superior temporal sulcus in the imitation condition than in the just moving condition. While the common activations were observed during imitation and observation conditions, the amygdala and anterior insular cortex were activated more robustly in imitation conditions than in observation conditions. The most of these results well replicated the previous literature (Carr et al., 2003). The present study further showed a significant sexually-dimorphic feature in brain activations especially in left posterior superior temporal sulcus: The females showed a significantly strong activation in this region compared with the males. These findings suggest that activations in brain regions associated with interpersonal perceptions and emotions allow us to empathize the other's emotion in at least partially sexually-dimorphic manner.

Then, the changes in brain activation induced by intranasal oxytocin administration were examined in 10 high functional individuals with autism-spectrum disorders. The clinical trial, which was designed as double-blind, randomized, and crossover, was approved by the institutional review board of the University of Tokyo hospital. The oxytocin administration enhanced the extensive brain activations including superior temporal sulcus, inferior frontal, and anterior insular cortices compared with the placebo, while the activation in amygdala was reduced by oxytocin administration. These preliminary

results suggest that oxytocin enhances the ability to understanding other's emotion through these enhancements of brain activations, although the further study will be needed in a larger sample.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

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：精神生理学・神経画像

1. 研究開始当初の背景

共感や道徳性さらには愛他性などの高次の感情は人間特有で、高度に組織化された人間社会の基盤をなすと考えられてきた (Fehr and Fischbacher, Nature, 2003)。進化生物学では、他者に関する時系列をもった情報、及び、他者と自己との関係性の把握といった、社会的文脈における複雑で膨大な情報の処理こそが、人間の脳が他の霊長類と比べて高度に進化した要因だとする社会脳仮説が提唱された (Dunbar, 2003)。しかし従来の脳科学では、对人的な要素を排除した純粋な知覚処理などの脳神経基盤の解明に焦点が当てられ、社会・对人的な情報の脳神経基盤については近年ようやく関心が向けられてきた。

自閉症スペクトラム障害 (高機能自閉症やアスペルガー障害を含む) は代表的かつ深刻な広汎性発達障害である。最近の米国の報告では自閉症スペクトラム障害は 150 人に一人の割合で認められ、一人当たりのケアに年間 3 万ドルを要し、全米では年間 350 億ドルの費用がかかっている。自閉症スペクトラム障害、特にアスペルガー障害では、共感能力の障害などに基づく対人相互作用などの社会性の障害がその中核をなし、当事者や家族の生活に深刻な制限をもたらす。しかし、その社会性の障害に効果を持つ薬物療法は皆無であった。また、一卵性双生児での一致度が非常に高く、遺伝疫学的研究から算出された遺伝要因の関与は 90% と報告されているが (Bailey et al., Psychol Med, 1995)、多因子疾

患のためか未だ責任遺伝子の同定にいたっていない。

その一方で、遺伝子などの病因研究と独立して、近年技術進歩の著しい脳画像を用いた病態研究も行われ、自閉症スペクトラム障害当事者の精神機能障害の背景を成すと考えられる脳の機能的・形態的な異常が報告されてきている。さらに健常ヒトにおける近年の研究では、表情認知から他者の意図の理解に至るまで、対人コミュニケーションや社会性の基盤をなすと考えられるきわめて高次の精神機能を司る脳神経基盤も明らかにされつつ有る。そして近年、オキシトシン投与による健常成人における他者の意図の理解の向上や、自閉症スペクトラム障害当事者における臨床症状改善が報告された (Kosfeld et al., Nature, 2005; Domes et al., Biol Psychiatry, 2007)。またさらには、健常成年男子においてオキシトシン投与による恐怖刺激に対する扁桃体の反応減少が報告された。

申請者らは、これまでに MRI による体積測定や VBM, ¹H-MRS, DTI などを用いた脳機能と脳形態の解析方法を確立し、世界に先駆けた研究成果をあげてきた (Yamasue et al., PNAS, 2003; Annals of Neurology, 2007)。これらの脳画像モダリティを個々に用いるだけでなく、複数のモダリティを組み合わせることで、精神疾患における脳形態異常の機能的関連についての新たな知見を提供してきた (Yamasue et al., Neuroreport, 2002; NeuroImage, 2004; Annals of Neurology, 2007)。

アスペルガー障害についても、画像データおよび行動指標の収集を、東京大学医学部付属病院精神神経科およびこころの発達診療部において開始し、少数例の予備的検討では、すでに国際的な学術雑誌に掲載される成果を挙げた (Yamasue et al., *Neurology*, 2005)。さらに最近、健常ヒトの社会性の脳基盤についても新たな知見を報告した (Yamasue et al., *Cerebral Cortex*, 2008)。

これらの成果を通して、本研究計画に必要な、脳画像のデータ収集・解析技術、自閉症スペクトラム障害当事者の臨床評価方法を確立し、本研究計画を着想した。

2. 研究の目的

共感性や他者の意図の理解のような、ヒトが社会性を形成するために基礎を成す脳基盤やその障害について、精神医学のみならず神経科学の領域でも関心が高まってきているが、その大部分は未解明である。

本研究は、脳機能画像解析 (functional-MRI (f-MRI), ¹H-MRS)、脳形態画像解析 (Voxel-based morphometry (VBM), volumetric MRI, Diffusion tensor imaging (DTI)) を用いて、健常ヒトおよびアスペルガー障害当事者を対象に、共感性や他者の意図の理解等の社会性およびその障害の基盤を成す脳内ネットワークを、機能と形態の両面から明らかにする。さらに、オキシトシン投与による社会性の障害の改善の背景をなす脳機能変化を同定する。そして、オキシトシン投与による社会性の改善効果の個体差と関連する脳画像指標を探索する。最終的には、本研究で得られた知見を活用して、社会性の障害の治療方法と、脳画像指標を用いた客観的な治療効果予測方法を、提案することがねらいである。

3. 研究の方法

男女1名ずつの俳優が演技する、恐怖、悲しみ、喜びの表情を観察する条件と模倣して一緒に演技する条件、そして相当する表情筋の運動のみの条件を含む課題を健常成人34名 (男17名/女17名) に用いた functional MRI での予備的検討を行った。

さらに俳優20名 (男10名/女10名) の表情の撮影を追加し、心理課題を改良した。

成人で高機能の自閉症スペクトラム障害患者の専門外来を立ち上げた。

国際的に妥当とされる診断面接 (Autism Diagnostic Interview revised : ADI-R) の診断トレーニングを渡米して受講した。

急増する当該領域論文を概観し (Yamasue et al., 2009)、仮説とデザインの細部を洗練させ、東京大学医学部附属病院内でオキシトシン噴霧剤を用いた臨床試験として申請し承認を受けた。

オキシトシン噴霧剤を用いたダブルブラインドで実薬と偽薬をクロスオーバーで無作為割付した臨床試験では、精神科医師が毎回投与前後にブラインドでの診察を行った。これまでに成人で高機能の自閉症スペクトラム障害当事者10症例で実施した。

臨床試験での f-MRI では、俳優が幸福または恐怖の感情を演技する表情の映像を被験者に提示した。その際に、被験者にその表情を鑑賞する様に指示する条件 (鑑賞) と俳優の表情を模倣して一緒に演技を行なう様に指示する条件 (模倣)、および表情の一部分の表情筋の運動のみを指示する (運動) の条件を設定した。

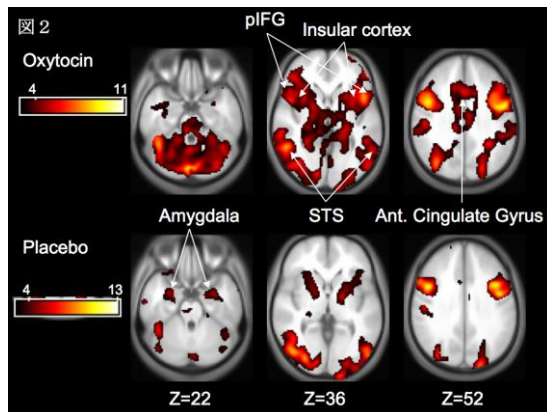
4. 研究成果

男女1名ずつの俳優が演技する、恐怖、悲しみ、喜びの表情を観察する条件と模倣して一緒に演技する条件、そして相当する表情筋の運動のみの条件を含む課題を健常成人34名 (男17名/女17名) に用いた functional MRI での予備的検討を行った結果、後部下前頭回、後部上側頭溝などの領域は模倣の際に運動よりも有意に強く活動した。また、観察する際にも模倣と類似した脳活動が多く得られたが、扁桃体、前部島皮質など情動処理に関与する部位は模倣で観察よりも有意に強く活動していた。さらに、女性では男性よりもこれらの扁桃体や前部島皮質などの賦活が有意に強かった。これらの対人知覚や情動に関与する脳領域の賦活によって共感という高次の感情が成立し、こうした脳活動には男女差があると考えられた。” Extreme male brain theory of autism” に即して、男女差のある対人相互性の脳基盤を明らかにするために有効なこの表情模倣課題は、自閉症スペクトラム障害の対人相互性の障害やオキシトシンによる改善効果を検討する上で適していると考え、さらに俳優20名 (男10名/女10名) の表情の撮影を追加し、心理課題を改良した。

一方で、成人で高機能の自閉症スペクトラム障害患者の専門外来を立ち上げ、男性だけで40名程度の当事者が定期通院するまでに発展させた。

オキシトシン噴霧剤を用いた臨床試験では、いずれの症例でも有害事象は認めなかったが、実薬を偽薬の回と比較すると、MRIの騒音への不快感の訴えや検査の長さへの苦痛や疲労の訴えが半数の例で著明に減少した。こうした例の中には、心理課題で提示される俳優の表情も全体に好意的に友好的に感じられたという訴えも認められた。

f-MRIでは、表情の模倣から運動の条件の差分を求めると、表情の模倣に要する表情筋の運動以外の脳活動成分が、上側頭溝や下前頭回後部および島皮質や扁桃体などの賦活として残った。類似の課題を用いた先行研究からこの成分は共感の成立に役立つと考えられている。今回、オキシトシン投与時にはプラセボ投与時に比べてこれらの脳部位のうち扁桃体以外では脳活動がより強くそして広範囲に拡大して認められた。一方で扁桃体については先行研究での表情刺激課題と同様に活動が低下していた(典型例を図示：pIFG: posterior inferior frontal gyrus, STS: superior temporal sulcus)。



これらの結果から、オキシトシン投与が共感や他者の意図の理解を生み出す脳活動の賦活増強と関連することが示唆された。今後、更に対象を増やして結果を確定させる。

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12件)

(1)英語論文

- 1) Abe O, Yamasue H, Yamada H, Masutani Y, Kabasawa H, Sasaki H, Takei K, Suga M,

Kasai K, Aoki S, Ohtomo K. Sex dimorphism in gray/white matter volume and diffusion tensor during normal aging. *NMR in Biomedicine*, 2010 Mar 23. [Epub ahead of print].

- 2) Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Takei K, Suga M, Abe O, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Sasaki T, Kasai K. Effect of tryptophan hydroxylase-2 gene variants on amygdalar and hippocampal volumes. *Brain Research*, 1331: 51-57, 2010.
- 3) Gono W, Abe O, Yamasue H, Yamada H, Masutani Y, Takao H, Kasai K, Aoki S, Ohtomo K. Age-related changes in regional brain volume evaluated by atlas-based method. *Neuroradiology*. 2009 Dec 23.
- 4) Takao H, Abe O, Yamasue H, Aoki S, Kasai K, Sasaki H, Ohtomo K. Aging effects on cerebral asymmetry: a voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Magnetic Resonance Imaging*. 28: 128-34, 2009.
- 5) Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Suga M, Iwayama Y, Abe O, Yamada H, Rogers M, Aoki S, Kato T, Sasaki T, Yoshikawa T, Kasai K. Functional (GT)n polymorphisms in promoter region of N-methyl-D-aspartate receptor 2A subunit (GRIN2A) gene affect hippocampal and amygdala volumes. *Genes, Brain and Behavior* 2009 Nov 24.
- 6) Yamasue H, Kuwabara H, Kawakubo Y, Kasai K. Oxytocin, sexually dimorphic features of the social brain, and autism. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 63: 129-40, 2009.
- 7) Yamasue H, Abe O, Suga M, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Kato N, Kasai K. Sex-Linked neuroanatomical basis of human altruistic cooperativeness. *Cerebral Cortex* 18: 2331-40, 2008.

(2)和文論文

- 1) 山末英典「社会行動の障害の脳解剖学的基盤」*実験医学* 28: 713-719, 2010.
- 2) 山末英典「自閉症スペクトラム障害の脳形態異常とその起源」*医学のあゆみ* 231: 1066-1071, 2009.
- 3) 山末英典「自閉症スペクトラム障害のMRI研究：自閉症研究の最近の話題」*脳と精神の医学* 20: 287-294, 2009.
- 4) 山末英典「自閉症に認められる社会相互性の障害の脳病態解明と治療法創出へ」*実践障害児教育* 430: 22-24, 2009.
- 5) 山末英典「発達障害の病態と治療 広汎性発達障害と注意欠陥多動性障害を中心に 広汎性発達障害における社会性の障害の脳基盤」*精神神経学雑誌* 2008 特別: S-131, 2008.

〔学会発表〕(計 15 件)

(1)国際

- 1) Yamasue H., “Neuroimage of autism: Neural basis of oxytocin”, Symposium “The possible role of Oxytocin as a key molecule in the new treatment and in the pathogenesis of autism-spectrum disorder”, 10th WFSBP Congress, Paris, France, June, 28, 2009
- 2) Yamasue H., “Neural basis of social dysfunction in autism-spectrum disorder”: Symposia “Advances in Psychiatric Neuroimaging”, 13th PRCP, Tokyo, Japan, Oct, 31, 2008

(2)国内

- 1) 山末英典「対人交渉の困難さを生み出す神経基盤と脳の男女差」、慶應義塾大学先端生命医科学シンポジウム兼 第 4 回人間知性研究センターシンポジウム「こころを生み出す神経基盤の解明」、2010 年 1 月 26 日、東京
- 2) 山末英典「対人コミュニケーションの障害について ～最新の脳科学からの理解」、日本発達障害ネットワーク(JDD ネット)第 5 回年次大会、2009 年 12 月 13 日、東京
- 3) 山末英典「発達障害と社会脳 - 脳画像の観点から」: 日本学術会議神経関係 3 分科会合同市民公開シンポジウム「社会性の脳科学」、2009 年 10 月 31 日、東京
- 4) 山末英典「広汎性発達障害成人の脳画像研究からわかること」: 国立精神・神経センター「第 2 回発達障害精神医療研修」、2009 年 10 月 29 日、東京
- 5) 山末英典「社会行動の障害の脳解剖学的基盤」: 第 32 回日本神経科学大会シンポジウム: 自閉症と関連疾患研究の最前線、2009 年 9 月 18 日、名古屋
- 6) 山末英典「こころの発達」: 臨床教育センター A-コース講義 発達障害の脳画像研究、2009 年 7 月 15 日、東京
- 7) 山末英典「自閉症スペクトラム障害における対人相互性の障害の脳画像研究」: 浜松医科大学精神科セミナー、2009 年 6 月 1 日、浜松
- 8) 山末英典「社会性の男女差と自閉症における社会性障害の脳画像研究」: 第 52 回日本神経化学学会大会: 日本神経化学学会-日本生物学的精神医学会 合同シンポジウム、2009 年 6 月 23 日、伊香保
- 9) 山末英典「こころの発達」: 臨床教育センター A-コース講義 発達障害の脳画像研究、2009 年 1 月 21 日、東京
- 10) 山末英典「発達障害の脳科学」、藍野大学・東北文化学園大学・健康科学大学医療福祉フォーラム 2008、2008 年 11 月 1 日、東京
- 11) 山末英典「社会性の障害の脳神経基

盤」: 明治安田こころの健康財団、2008 年 10 月 12 日、大阪

- 12) 山末英典“Oxytocin and social brain development: its implication to sexually-dimorphic feature of Autism”: 昭和大学国際シンポジウム、2008 年 9 月 2 日、東京
- 13) 山末英典「社会性の障害の脳神経基盤」: 第 104 回精神神経学会学術総会シンポジウム、2008 年 5 月 29 日、東京

〔図書〕(計 6 件)

- 1) 山末英典: 『専門医のための精神科臨床リュミエール』19 巻 広汎性発達障害-自閉症へのアプローチ、5. 広汎性発達障害の画像研究、中山書店、2010、pp40-46.
- 2) 山末英典: 「Rutter’s Child and Adolescent Psychiatry」Chapter 11 What Can We Learn from Structural and Functional Brain Imaging?, 邦題「(仮) 児童青年精神医学」、明石書店、印刷中
- 3) 山末英典、桑原斉、川久保友紀、笠井清登: 「自閉症」幼児期精神病から発達障害へ、脳研究について、星和書店、2009、pp101-120.
- 4) 山末英典、加藤進昌: 「発達障害の脳画像所見」、日常診療で出合う発達障害の診かた、中外医学社、2009、pp26-34.
- 5) 山末英典: 「自閉症」精神疾患の脳画像解析・診断学、南山堂、2008、pp109-110.
- 6) Yamasue H., Kato N.: Sexually dimorphism and social brain circuit: its implication to Autism, In: Transmitters and Modulators in Health and Disease. Springer, in press.

6. 研究組織

(1)研究代表者

山末 英典 (Hidenori Yamasue)
東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 80436493

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし