

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03601

研究課題名(和文) セロトニン-オキシトシン相互作用の多角的検討: 自閉症中核症状の治療シーズ創出

研究課題名(英文) Exploration of serotonin-oxytocin interaction: Development of novel therapy on autism.

研究代表者

桑原 斉 (Kuwabara, Hitoshi)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：50456117

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では最終的にASD当事者20名(24.9±6.9歳)、定型発達者21名(28.5±7.7歳)に対してMRI検査(MRSによるGABAやグルタミン酸の測定と、rsfMRIによる機能的結合性の測定)、PET検査([11C]AZ10419369によるセロトニン1B受容体と[11C]UCB-Jによるシナプス密度の測定)、血液検体のデータが取得された。研究目的に対する必要症例数を推定するためにASD当事者15名(平均年齢24.2±6.3歳)と定型発達者14名(平均年齢25.4±6.9歳)に対して検定力80%、両側有意水準5%で必要症例数を推定したところ94名が必要と算出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通してMRI撮像体制に加えて、国内で使用報告が無い[11C]AZ10419369と[11C]UCB-JのPET撮像の方法や体制が構築できた。更に被験者のリクルート体制も構築できたことから、近くCOVID-19の感染状況の落ち着きも見通せることで今まで感染を危惧して参加を躊躇していた対象者の参加も見込めるので、本研究の成果を基にして、更なる競争的研究資金を獲得して被験者リクルートの速度を速めることで本研究の目的を遂行する素地ができたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have conducted positron emission tomography (PET), utilizing [11C]AZ10419369 to measure serotonin 1B receptor function and [11C]UCB-J to measure synaptic density. And we have conducted magnetic resonance imaging (MRI) including the measurements of GABA and glutamate concentration by magnetic resonance spectroscopy. Additionally we have collected plasma samples from these participants. Final participants in the research team was 20 participants with autism spectrum disorder (ASD) (mean age±SD: 24.9±6.9), and 21 typically developing participants (mean age±SD: 28.5±7.7).

研究分野：精神医学

キーワード：自閉スペクトラム症 セロトニン PET オキシトシン

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) は、持続する社会的コミュニケーションや対人的相互作用の障害、および限定された反復的な行動、興味、または活動の様式を中核症状とする神経発達障害の 1 つであり、幼少期から症状が認められて日常生活に支障が生じる。現在 ASD 当事者は 100 人に 1 人以上と報告され、男性で女性の 4-8 倍認められている。病因は未解明で中核症状に対する有効な治療薬も無く、ASD 当事者への対応が追いついておらず、医療機関にも受け皿が乏しい。

セロトニン神経系は、ASD 当事者で異常が報告されている GABA 系やグルタミン酸系、機能的結合性と関連することに加えて、社会的コミュニケーションの制御にも関わることが示唆され、ASD モデルマウスにおいて側坐核のセロトニン 1B 受容体を刺激することで社会行動が改善したとの報告がある。また ASD では脳委縮や神経線維走行の変化が報告され、神経可塑性の影響が報告されており、シナプス変化が病態に影響していると示唆されている。しかし ASD 当事者の脳内のセロトニン 1B 受容体とシナプス密度を直接検討した研究は無い。そこで本研究では、ASD 当事者において Magnetic resonance imaging (MRI) を用いて脳内の GABA 系やグルタミン酸系、機能的結合性を測定しながら、Positron emission tomography (PET) でセロトニン 1B 受容体とシナプス密度を測定し、それぞれの変化と症状との関連を検討することとした。

2. 研究の目的

ASD 当事者と定型発達者に対して MRI 検査で GABA 系やグルタミン酸系、機能的結合性変化を測定し、更に PET 検査でセロトニン 1B 受容体とシナプス密度を測定し、それぞれの定型発達者との違いや症状との関連を検討する。

3. 研究の方法

当科と関連病院から、18 歳以上の ASD 当事者と定型発達者をリクルートし、頭蓋内占拠性病変や脳梗塞などの血管病変を有する者、てんかんなどの神経疾患を有する者、AN 以外の精神障害を有する者、向精神薬を服用中の者は除外する。

症状評価として、ASD の評価 : Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)、Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)、Autism-Spectrum Quotient (AQ)、知的能力の評価 : Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)、うつ状態の評価 : The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)、ストレス・不安の評価 : State-Trait Anxiety Inventory (STAI)、社会適応度の評価 : Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS)、社会状況・経済状況の評価 : Socio-economic state (SES)、利き手の評価 : エディンバラ利き手テストを行う。

MRI 検査 (MRS と resting-state functional MRI (rsfMRI)) で GABA 系やグルタミン酸系、機能的結合性変化を測定し、更に PET 検査で ^{11}C AZ10419369 を用いてセロトニン 1B 受容体を、 ^{11}C UCB-J を用いてシナプス密度を測定し、ASD 当事者と定型発達者との違いや各症状評価尺度との関連を検討する。

4. 研究成果

本研究では最終的に ASD 当事者 20 名 (24.9 ± 6.9 歳)、定型発達者 21 名 (28.5 ± 7.7 歳) に対

して MRI 検査（MRS による GABA やグルタミン酸の測定と、rsfMRI による機能的結合性の測定）、PET 検査（ ^{11}C AZ10419369 によるセロトニン 1B 受容体と ^{11}C UCB-J によるシナプス密度の測定）、血液検体のデータが取得された。研究目的に対する必要症例数を推定するために ASD 当事者 15 名（平均年齢 24.2 ± 6.3 歳）と定型発達者 14 名（平均年齢 25.4 ± 6.9 歳）に対して検定力 80%、両側有意水準 5% で必要症例数を推定したところ 94 名が必要と算出された。

本研究を通して MRI 撮像体制に加えて、国内で使用報告が無い ^{11}C AZ10419369 と ^{11}C UCB-J の PET 撮像の方法や体制が構築できた。更に被験者のリクルート体制も構築できたことから、近く COVID-19 の感染状況の落ち着きも見通せることで今まで感染を危惧して参加を躊躇していた対象者の参加も見込めるので、本研究の成果を基にして、更なる競争的研究資金を獲得して被験者リクルートの速度を速めることで本研究の目的を遂行する素地ができたと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 桑原 斉
2. 発表標題 エビデンスにもとづく児童精神科診療
3. 学会等名 第63回日本児童青年精神医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022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
研究分担者	横倉 正倫 (Yokokura Masamichi) (00529399)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	
研究分担者	間賀田 泰寛 (Magata Yasuhiro) (20209399)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授 (13802)	
研究分担者	尾内 康臣 (Ouchi Yasuomi) (40436978)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授 (13802)	
研究分担者	亀野 陽亮 (Kameno Yousuke) (40537255)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	山末 英典 (Yamasue Hidenori) (80436493)	浜松医科大学・医学部・教授 (13802)	
研究分担者	和久田 智靖 (Wakuda Tomoyasu) (80444355)	浜松医科大学・医学部附属病院・講師 (13802)	

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