

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：87204

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07986

研究課題名(和文)成人自閉スペクトラム症における神経基盤研究：臨床応用と統合失調症との異同の検討

研究課題名(英文)Auditory steady-state response in adults with autism spectrum disorder

研究代表者

小田 祐子(Oda, Yuko)

独立行政法人国立病院機構肥前精神医療センター(臨床研究部)・臨床研究部・医師

研究者番号：70721265

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：40Hz刺激に対する位相同期性がASD患者において有意に低下していた。症状評価と位相同期性の相関では、ADOS-2のB9(対人的働きかけの質)において位相同期性と有意な負の相関を認めた。今回の結果は、SCにおいて帯域ASSRの減少の先行研究と一致した。一方でASDにおいてASSRに健常者と比較して有意差を認めないという報告も示唆されている。今回は、社会に出て働いている患者なども対象としており、症状との相関は検出されにくかったことは考察される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ASDは社会的コミュニケーションの困難さと限定された興味や常同的・反復的行動を中核症状とするがその主要な症状に対して有効な治療は確立されておらず、社会生活に支障をきたす最大の原因となっている。またさらにASDの感覚特性の問題は大きな注目を集めており、そのアセスメントの開発は重要である。今回の結果からASDの病態に神経活動の同期の低下が関与している可能性が示唆された。ASDの科学的診断方法及び客観的治療反応性評価の確立するためには、神経生理学的評価が必要であり、今回の結果がASDの病態解明や生理学的評価法の開発、そして確立されていないASDの支援に多大な貢献ができると考える。

研究成果の概要(英文)：40 Hz stimulation was significantly reduced in ASD patients. In the correlation between symptom evaluation and phase synchrony, a significant negative correlation was observed between phase synchrony and phase synchrony in ADOS-2 B9 (interpersonal interaction quality). Our results are consistent with previous studies of γ -band ASSR reduction in SC. On the other hand, some reports suggest that there is no significant difference in ASSR between ASD and healthy subjects. This time, patients who are working out of the society were also targeted, and it is considered that it was difficult to detect a correlation with symptoms. These results suggested the possibility that a decrease in synchronization of neural activity is involved in the pathogenesis of ASD.

研究分野：神経生理学

キーワード：自閉スペクトラム症 ASD 聴性定常反応 脳波 ASSR 発達障害 機能的MRI

1. 背景

自閉スペクトラム症(Autism Spectrum Disorder: ASD)は社会的コミュニケーションの困難さと限定された興味や常同的・反復的行動を中核症状とする発達障害である。しかしその主要な症状に対して有効な治療は確立されておらず、平均以上の知能を有する者でも社会生活に支障をきたす最大の原因となっている。ASDは他の精神障害の合併も多く早期から医療だけでなく教育機関や福祉施設などとの連携が必要で、障害特性を考慮した支援法や生活環境調整を行う必要がある(高橋ら, 2018)。よって ASD の 病態解明および支援法の開発に対する社会の要請は様々な領域において極めて大きい。

操作的診断基準 DSM-IV では広汎性発達障害という上位概念のもとに自閉症、アスペルガー症候群、特定不能の広汎性発達障害などの下位分類が存在したが DSM-5 では ASD という概念で統一された。改定後の大きな変更点の一つに、感覚過敏/鈍麻という項目が初めて含められたことも着目すべき点である。またさらに ASD の診断が幼児期に限定されたものから成人にも適応拡大されたことも重要なポイントである。さらにこの適応拡大の結果、ASD と診断を受けた患者において広範で多様な障害特性を示すようになっている。従って客観的な所見を基にした診断ツールを開発することの必要性が一層増している。

ASD は他の発達障害や精神障害の合併も多く、また統合失調症(SC)や気分障害圏の患者では、その自閉症特性は健常成人に比べ有意に高いという報告もある(Matsuo et al., 2015)。また、ASD の感覚特性の問題は大きな注目を集めており、この感覚特性が当事者や支援者の負担となり、社会問題にも発展することがある。感覚特性を神経生理学的に評価することで、感覚特性の病態解明の一助となる。また ASD の感覚処理の神経生理学的指標が確立されれば ASD のバイオマーカーとして新規診断方法の開発に繋がることも期待できる。

2. 目的

近年自閉スペクトラム症(Autism Spectrum Disorder: ASD)への関心と治療に対する需要が高まっている一方で十分な生物学的研究が行われておらず、神経回路異常についてはほとんど未解明である。ASD と統合失調症(SC)は、操作的診断基準により異なる疾患として区別されているが、最近の疫学研究からは両疾患の病因・病態は重複している可能性が示唆されている。SC の有用なバイオマーカーとして期待されている指標として聴性定常反応(Auditory Steady State Response: ASSR)がある。本研究の目的は、ASD を対象に、多チャンネル脳波計を用いて ASSR の測定を行い、構造 MRI と組み合わせ、ASD の神経生理学的異常の神経基盤を明らかにするとともに客観的診断方法の確立を目指すことである。

3. 方法

I) 対象者の募集

健常者群、疾患群とも 20-60 歳の者を対象者とする。肥前精神医療センターに入院中もしくは外来通院中の患者とする。診断は構造化面接を行い DSM-5 に基づき診断をする。自閉症診断観察検査 (ADOS-2)、自閉スペクトラム指数(AQ)を用いて ASD の評価を行う。本人の同意が得られた者を対象者とする。脳波計測には肥前精神医療センターに設置されている 64 チャ

ネルの脳波計(Biosemi 社製)を使用し、MRI 計測は肥前精神医療センター 内の 1.5T MRI 装置(Achieva Philips 社製)を用いる。

II) ASSR 脳波記録・MRI 撮像

検査室にて被験者は覚醒・安静開眼の状態です座位を保持する。音刺激は 20Hz, 30Hz, 40Hz 及び 80Hz の頻度で提示されるクリック音(80dB SPL、持続 1 ミリ秒)を用いる。クリック音連続再生の持続時間 500 ミリ秒、刺激間隔 500 ミリ秒とし(この組み合わせを 1 トライアル; 計 1 秒)、各周波数とも全部で 150 トライアルが提示される(図 1 参照)。これらの音刺激は刺激提示ソフト(Superlab, Cedrus Corporation 社製)で制御し、ヘッドフォンを通じて被験者に提示する。MRI 撮像は覚醒・安静開眼の状態です仰臥位を保持する。MR パラメーターは以下の通りである (Slice:34, thickness:3 mm, FOV:190 mm, Matrix:64x64, TR:3000 msec, TE:50 msec, FA=90°, Scan Time: 8 min 15sec, Total:160 runs)。



図1 Scheme of auditory stimulus

III) 統計解析

頭皮上の電極 Fz における ASSR の位相同期性を各群において、それぞれ算出した。算出した値に対して t 検定(両側)を行い、群間に有意差があるか否かを検定した。

4. 結果

被験者の背景情報を右表に示す。ASD 18 名、健常者 18 名が解析対象となった。年齢、性別に有意差はなかった。ASD のうち 11 名に抗精神病薬が投与されており、クロルプロマジン換算量は 206.25±209.99 mg/day であった。

| | ASD(n=18) | 健常群 (n=18) | p |
|------------------|---------------|------------|-------|
| 年齢 (歳) | 26.2±5.05 | 27.0±4.47 | 0.377 |
| 性別 (男/女) | 13/5 | 13/5 | 1 |
| CP換算値 | 206.25±209.99 | | |
| AQ | 31±6.31 | | |
| BPRS total score | 35.61±9.65 | | |

表1. Demographic data of subjects
全員右利き

ASSRについては、40Hz 刺激に対する位相同期性が健常者に比べ、ASD 患者において有意に低下していた($p=0.0087$) (右の図 2 参照。上段は ASD、中段は健常者の位相同期性を示している [赤い色が強いほど同期性が高いことを表している]。下段はそれぞれの時点の t 値を示している [青いほど t 値が大きく、刺激呈示中全般的に有意に ASD で同期性が低いことが分かる]。症状と位相同期性の関連では、ADOS-2 の B9 (対人的働きかけの質) において位相同期性と有意な負の相関を認めた($r=-0.539$, $p=0.031$)。(投稿準備中)

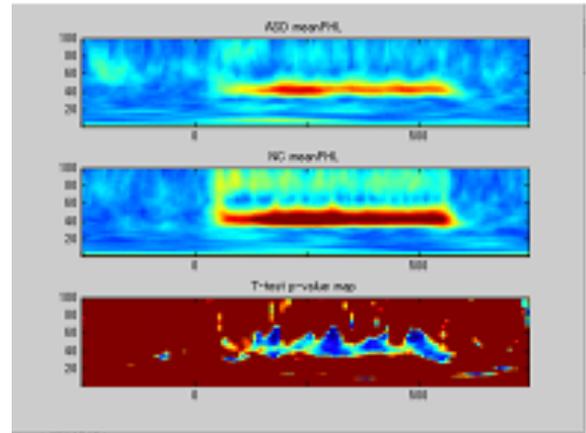


図2 ASSR PLF

5. 考察

今回の結果は、ASD において 40 Hz のクリック音に対する ASSR の位相同期性が有意に低下しており、これは過去の報告をさらに支持する結果である(例えば Seymour et al., 2020)。本研究のデータを構造 MRI を組み合わせて、ASSR の違いの基となる神経構造を調べるのが今後の課題である。

症状と脳機能の相関については、対人的働きかけが少ないケースでは神経活動の同期性が低下していた。この所見は、もっと大きなサンプルで再現性を確かめる必要がある。また、今回の対象者は就労している者も含んでおり、重症度を勘案する必要があるかもしれない。今回の研究で、ASD の病態に神経活動の同期の低下が関与している可能性が示唆された。将来的にはより条件を統一した患者群(薬物投与群と非投与群)を対象とした横断研究や、経過を縦断的に追う研究を進める必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 小田祐子、鬼塚俊明、早見武人、織部直弥、中山 菜穂、原口奈美、上野 雄文 |
| 2. 発表標題 成人自閉スペクトラム症における聴性定常反応(ASSR)に関する神経基盤研究 |
| 3. 学会等名 第76回国立病院総合医学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 小田祐子、鬼塚俊明、早見武人、織部直弥、服巻 智子、中山 菜穂、原口奈美、上野 雄文 |
| 2. 発表標題 成人自閉スペクトラム症における聴性定常反応(ASSR)に関する神経基盤研究 |
| 3. 学会等名 第44回日本生物学的精神医学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|-------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 坪井 章悟、早見 武人、小田 祐子、原口 奈美、上野 雄文、鬼塚 俊明 |
| 2. 発表標題 聴性誘発脳波のウェーブレット変換位相解析による自閉スペクトラム症の特徴抽 |
| 3. 学会等名 2021年度 日本生体医工学会九州支部学術講演会 |
| 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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|