

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 3月31日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2012

課題番号：21791120

研究課題名（和文） 広汎性発達障害者の脳形態・脳機能異常と生物学的マーカー異常の関連

研究課題名（英文） A research of aberrant brain volume and function and biological marker in patients with autism spectrum disorders.

研究代表者

小坂 浩隆（KOSAKA HIROTAKA）

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命准教授

研究者番号：70401966

研究成果の概要（和文）： 広汎性発達障害（自閉症スペクトラム障害）の病態解明のため、青年期の高機能広汎性発達障害を被験者とし、脳構造、脳機能、生物学的マーカーの異常を探索した。認められた複数の脳領域が広汎性発達障害の病因として考えられた。また、経鼻オキシトシン継続投与により、広汎性発達障害の社会性障害の症状が軽減した症例報告も行った。

研究成果の概要（英文）： Much evidence indicates that patients with autism spectrum disorders (ASD) demonstrate marked social dysfunction. However, the etiology is still unknown. We have studied social dysfunctions in youth with high-functioning ASD compared with typically developing participants using voxel-based morphometry and functional MRI. These aberrant neuroimaging findings could be social brain marker in ASD. Next, I reported oxytocin effect to a patient with ASD.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：児童・思春期精神医学、自閉症スペクトラム障害、voxel based morphometry (VBM)、functional MRI (fMRI)、オキシトシン、社会性の障害、右島、右下前頭回

## 1. 研究開始当初の背景

広汎性発達障害は、社会性の障害・コミュ

ニケーションの障害・想像力の障害を三徴とし、就学時期には「いじめ」や「学級崩壊」、

成人期には「社会的引きこもり」などの問題が起こりうることが知られている。その早期診断および早期介入への関心が高まっており、病態の把握やそのメカニズムの解明は急務である。しかし、本疾患発症の基盤には多様な生物学的要素が包含されるため、診断確定に繋がる共通した見解に至っていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

青年期の高機能広汎性発達障害を被験者とし、多方面からの研究アプローチを行う。

○広汎性発達障害者の脳構造異常を、脳皮質画像から検証する

○広汎性発達障害者の表情認知・自己認知・共同注視の機能障害が、どの脳部位の機能低下から生じるか、脳機能画像として確認する

○広汎性発達障害者の生物学的マーカーの一つ、オキシトシンの治療的効果を検証する

○上記の各結果の関連性を検証する

上記目的に基づき、広汎性発達障害者の脳形態・脳機能異常、オキシトシンによる治療的アプローチを、以下の項目にて研究した。

- (1) 広汎性発達障害者の脳皮質体積比較
- (2) 広汎性発達障害者の脳機能比較
  - ① 部分顔の表情認知課題
  - ② 自己顔評価課題
  - ③ アイコンタクト・共同注視課題
- (3) 広汎性発達障害者の治療的アプローチ

## 3. 研究の方法

### (1) 広汎性発達障害者の脳皮質体積比較

男性広汎性発達障害者 32 名(23.8+/-4.2 歳、full IQ 101.8+/-16.8)と、男性定型発達者 40 名(22.5+/-4.3 歳、full IQ 110.1+/-7.4)に、3T-MR 装置にて T1 強調画像撮像を行い、VBM5.1 にて脳灰白質体積の群間比較を行った。

### (2)① 部分顔の表情認知課題

男女広汎性発達障害者 9 名(23.2+/-6.9 歳、fIQ 112.7+/-20.1)と、男女定型発達者 24 名(23.1+/-4.4 歳、fIQ 110.7+/-8.4)に、表情認知課題の fMRI 撮像を行い、SPM5 にての群間比較を行った。課題は、顔全体、目を中心とした顔上半分、口を中心とした顔下半分の提示の 3 種類とし、顔の感情価判断を行わせた。

### (2)② 自己顔評価課題

男女広汎性発達障害者 15 名(23.7+/-4.3 歳、full IQ 105.4+/-11.7)と男女定型発達者 15 名(23.3+/-3.6 歳、full IQ 110.1+/-4.3)に、提示される自己顔と未知人物顔の写真写り評価(顔評価)課題を行わせ、fMRI 撮像を行った。

### (2)③ アイコンタクト・共同注視課題

2 台の MRI を用いた 2 個人間のコミュニケーション(アイコンタクト・共同注視課題)中の神経活動を同時に測定する Dual functional MRI 課題を、青年期男女の広汎性発達障害者と定型発達者のペア 21 組にて施行した。

### (3) 広汎性発達障害者の治療的アプローチ

広汎性発達障害をもつ女兒に、保護者が個人購入したオキシトシン経鼻スプレーを、本人同意のもと継続投与して行った経過を、社会性障害の評価を中心にを観察した。

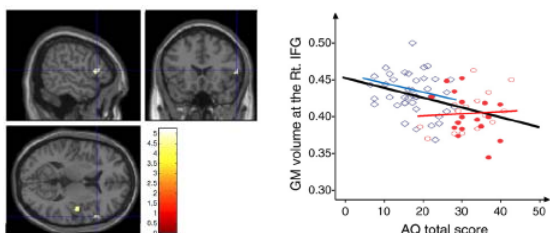
## 4. 研究成果

### (1) 広汎性発達障害者の脳皮質体積比較

広汎性発達障害群が定型発達群より脳灰白質体積が有意に増大している部位は認められなかったが、有意に減少している部位は、右島、右下前頭回(FDR-correction,  $P < 0.05$ )であった。これらの領域は、各被験者の full IQ には関連なかったが、AQ(自閉症尺度、

Autism-Spectrum Quotient)には負の相関を認めた(P=0.001)。

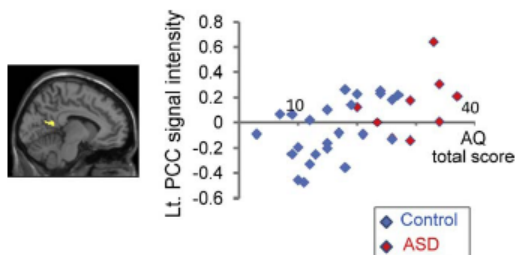
青年期男性広汎性発達障害における島、下前頭葉の脳灰白質体積の減少は、ミラーニューロンシステムと辺縁系のネットワーク異常に関与し、広汎性発達障害における症状の共感性欠如に関連すると推察された。



## (2)① 部分顔の表情認知課題

定型発達群では、顔全体提示の際に両側扁桃体の賦活を認め(corrected P<0.05)、低い統計閾値(uncorrected P<0.001)では顔上半分、下半分提示の際にも扁桃体の賦活を認めた。一方、広汎性発達障害群では、扁桃体の賦活を認めたのは顔下半分提示のみであり、顔全体または顔上半分提示の際は低い統計閾値でも認めなかった。脳賦活と AQ の相関を求めた解析では、顔下半分提示の際に後部帯状回の賦活が正の相関を認めた(corrected P<0.05)。

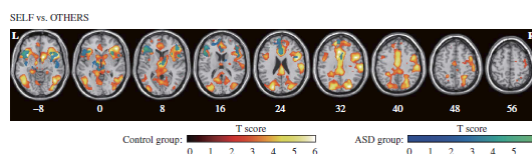
広汎性発達障害者では扁桃体の機能が廃絶しているという amygdala theory の定説を覆し、条件によれば扁桃体機能が十分認められることを示唆した。また、青年期の高機能広汎性発達障害者は、相手の視線認知を回避し、口を中心とした表情に familiarity を持つことも推測された。



## (2)② 自己顔評価課題

定型発達群では、他者顔課題と比較して自己顔認知の際に、右側島、両側前部/後部帯状回などで広範囲に賦活を認めた(corrected P<0.05)が、広汎性発達障害群では賦活が全体的に小さかった。また、それらの領域の脳賦活は、AQ 下位項目と逆相関をしている(P<0.001)ほか、認知的評価と情動的評価に解離があることも認めた。

これらの結果は、広汎性発達障害群の自己評価の認知プロセスは定型発達群と変わらない一方で、自己顔評価に伴う感情反応が異なること、またそれらの感情状態への注意が向きにくいことなどが推測された。

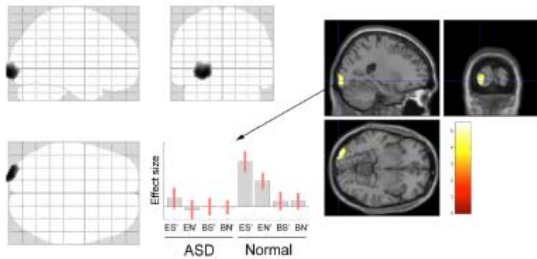


## (2)③ アイコンタクト・共同注視課題

広汎性発達障害群は共同注視課題成績が低いほか、アイコンタクト・共同注視時に視覚野の賦活低下を認めた。広汎性発達障害者とペアになった定型発達者においても課題成績は定型発達ペアと比較して低かったが、視覚野と右下前頭回の代償的過剰賦活を認めた。全ての共同注視課題関連の脳活動をモデルにより取り除いた残差時系列をペアになった2個人の coherence をとったところ、定型発達者ペアに認められたような右下前頭回の共鳴は、障害者-定型発達者ペアには認められなかった。さらに、各個人内の機能的連結を探索したところ、広汎性発達障害者ペアの定型発達者は、定型発達ペアと比較して、右下前頭回と右前方側頭溝の機能的連結が弱いことが認められた。

広汎性発達障害者はアイコンタクトや共同注視が十分にできず、広汎性発達障害のペア者は注意力を上げ意図を共有しようと努

力するも、結果的には右下前頭回の共鳴が起きにくく十分な意思疎通が起きないことは、臨床場面と一致する結果であった。



### (3) 広汎性発達障害者の治療的アプローチ

オキシトシン経鼻投与2ヶ月後より、他者に挨拶やおしゃべりをするようになり、他者に共感を示すようになり、イライラ感や自傷行為も減少した。aberrant behavior checklist (ABC) scores でも改善が確認された。

広汎性発達障害の治療薬として、オキシトシンの継続投与に期待がもてることを示した。

(まとめ) 広汎性発達障害群の脳体積減少の領域として認められた右島、右下前頭回は、社会性課題でも賦活が不十分であり、扁桃体、後部帯状回を加えたこれらの領域が、重症度と相関を示しており、自閉症スペクトラム障害の病因である可能性が高いと推察された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

1. 小坂浩隆、等 (員数3人、1番目)  
自閉症スペクトラム障害のfMRI研究  
脳 21 16(2): 45-51, 2013.04. 査読無
2. 小坂浩隆、等 (員数9人、1番目)  
「自閉症スペクトラム障害の社会性障害を  
探る: fMRI 研究」  
日本生物学的精神医学会誌、23(4):

255-61, 2013.01. 査読有

3. Morita T, Kosaka H, et al., (員数10人、2番目)  
Emotional responses associated with self-face processing in individuals with autism spectrum disorders: An fMRI study. *Social Neuroscience*, 7(3-4), 223-239, 2012. 査読有  
DOI:10.1080/17470919.2011.598945
4. Kosaka H, et al., (員数8人、1番目)  
Long-term oxytocin administration improves social behaviors in a girl with autistic disorder. *BMC Psychiatry*, 12(1):110, 2012. 査読有  
DOI:10.1186/1471-244X-12-110.
5. Tanabe HC, Kosaka H, et al., (員数13人、2番目)  
Hard to “tune in”: neural mechanisms of live face-to-face interaction in individuals with high-functioning autistic spectrum disorder. *Front Hum Neurosci* 6:268, 2012. 査読有  
DOI:10.3389/fnhum.2012.00268.
6. Ishitobi M, Kosaka H, et al., (員数11人、2番目)  
Differential amygdala response to lower face in patients with autistic spectrum disorders: an fMRI study. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5:910-9, 2011. 査読有  
DOI:10.1016/j.rasd.2010.10.005
7. Kosaka H, et al., (員数16人、1番目)  
Smaller Insula and Inferior Frontal Volumes in Young Adults with Pervasive Developmental Disorders. *Neuroimage*. 50(4):1357-1363, 2010. 査読有  
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.085.

8. Saito DN, et al., (員数 11 人、8 番目)  
“Stay tuned”: Inter-individual neural synchronization during mutual gaze and joint attention. 査読有  
Frontiers in Integrative Neuroscience. 4: 127, 2010.  
DOI: 10.3389/fnint.2010.00127.
9. 小坂浩隆、等 (員数 9 人、1 番目)  
青年期広汎性発達障害者の脳灰白質減少 -VBM 研究-  
臨床脳波 51(8): 483-489 2009.08. 査読有

[学会発表] (計 20 件)

1. Kosaka H.  
Functional MRI researches in patients with autism spectrum disorders.  
Scientific Forum for Autism Spectrum Disorder. 2013.02.16., Ishikawa, Japan, シンポジウム
2. Kosaka H, et al.,  
Social behaviors of autistic disorder are improved by long-term oxytocin administration: a case of 16-year-old girl  
The 42th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2012.10.14., New Orleans, USA, ポスター
3. Kosaka H.  
Neuroimaging and Oxytocin effect in Youth with Autism Spectrum Disorders  
The 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry / The 55th Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, 2012.10.01., Japan, シンポジウム
4. 小坂浩隆  
「社会脳科学:領域を超えた融合と発展」  
自閉症スペクトラム障害の社会性障害を採
- る: fMRI 研究  
第 34 回日本生物学的精神医学会、  
2012.09.29.、神戸、シンポジウム
5. 小坂浩隆  
自閉症スペクトラム障害の顔認知と対人同調の不全: fMRI 研究  
第 35 回日本神経科学大会、2012.09.20.、愛知、シンポジウム
6. Komeda H, Kosaka H, et al.,  
Is it easy for autistic people to think about an autistic character’s behavior in a story? The effect of similarity between readers and characters in recognition  
The 22nd Annual Meeting of the Society for Text & Discourse, 2012.07.10., Montreal, Canada
7. Komeda H, Kosaka H, et al.,  
Self-Related Representation in Individuals with High-Functioning Autism  
The 10th International Meeting for Autism Research (IMFAR), 2012.05.17., Toronto, Canada, ポスター
8. 小坂浩隆  
青年期自閉症スペクトラム障害の脳研究  
第 7 回統合失調症学会学術集会、  
2012.03.16.、名古屋、愛知、シンポジウム
9. Kosaka H, et al.,  
Oxytocin effect in young males with autism spectrum disorders: An eye-tracking study. Exploring Autism Research Collaboration Between Japan and United States Joint Academic Conference on Autism Spectrum Disorders, 2011.12.02., Tokyo, Japan, ポスター
10. Kosaka H, et al.,  
Oxytocin facilitates eye contact in young males with autism spectrum disorders

- The 41th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2011.11.12., Washington DC, USA, ポスター
11. 岡本悠子、小坂浩隆、等  
自閉症スペクトラムにおける Extrastriate body area (EBA) の機能低下—相互模倣時の自他の動作の比較にかかわる神経基盤  
第 34 回日本神経科学大会—こころの脳科学—、2011.09.14.、神奈川
  12. 米田英嗣、小坂浩隆、等  
高機能自閉症スペクトラム成人の物語読解  
第 10 回日本自閉症スペクトラム学会、2011.09.11.、愛知
  13. 岡本悠子、小坂浩隆、等  
自閉症スペクトラムにおける EBA の機能低下—相互模倣時の自他の動作の比較に関わる神経基盤  
第 13 回日本ヒト脳機能マッピング学会、2011.09.01.、京都
  14. Tanabe HC, Kosaka H, et al.,  
Neural substrates of joint attention and inter-individual functional connectivity during mutual gaze in individuals with normal and autism spectrum disorders using dual functional MRI.  
The 17th annual meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM), 2011.06.26., Québec, Canada, ポスター
  15. 守田知代、小坂浩隆、等  
広汎性発達障害における自己評価プロセス:fMRI 研究  
Nuero 2010、2010.09.02.、神戸
  16. Kosaka H, et al.,  
Correlations Between Smaller Brain Volume and Autism Spectrum Quotient or Intelligence Quotient in Young Male Adults with Pervasive Developmental Disorders.  
The 4th International Workshop on Biomedical Imaging (Fukui 2010).  
2010.01.25., Fukui, Japan、口演&ポスター
  17. Morita T, Kosaka H, et al.,  
Cingulate cortex dysfunction during self-face evaluation in pervasive developmental disorders.  
Japan-US Brain Research Workshop "Development of social brain.", 2010.01.23., Tokyo, Japan
  18. Morita T, Kosaka H, et al.,  
Abnormal self-awareness in pervasive developmental disorders.  
International Symposium: New Frontiers in Social Cognitive Neuroscience. 2009.11.27., Sendai, Miyagi, Japan
  19. Kosaka H, et al.,  
Decreased bilateral insulae volume in youth with pervasive developmental disorders.  
2009 Asian and Oceanian Congress on Clinical Neurophysiology (AOCCN), 2009.04.16., Seoul, Korea, ポスター
  20. Ishitobi M, Kosaka H, et al.,  
Differential amygdala response to lower face in patients with pervasive developmental disorder: an fMRI study.  
2009 Asian and Oceanian Congress on Clinical Neurophysiology (AOCCN), 2009.04.16., Seoul, Korea, ポスター
6. 研究組織
- (1)研究代表者  
小坂 浩隆 (KOSAKA HIROTAKA)  
福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命准教授  
研究者番号：70401966