

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 5月30日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22390221

研究課題名（和文） 自閉症の脳内コリン系-PETによる検討ー

研究課題名（英文） Molecular imaging of cholinergic system in the brain of autism:
A positron emission tomography study.

研究代表者

鈴木 勝昭 (SUZUKI KATSUAKI)

浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00285040

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、自閉症の病態において脳内コリン系の果たす役割を明らかにすることにある。自閉症者脳内のアセチルコリンエステラーゼ活性を陽電子断層法（PET）により計測したところ、顔認知に重要な紡錘状回において有意に低下していた。さらに、この低下は社会性の障害の重症度と逆相関していた。すなわち、紡錘状回におけるコリン系の障害が強いほど、社会性の障害が強いという相関関係が示唆された。この結果は、自閉症のコリン系の障害は発達の早期に既に起こっており、顔認知の障害がもたらされ、もって社会性の障害の基盤となっていることを示唆している。そこで、認知の障害を注視点分布によって検出し、早期診断に役立てるために、乳幼児でもストレスなく注視点を測定可能な機器の開発を産学連携で行い、現在も継続中である。

研究成果の概要（英文）： Aim of this study was to determine whether central acetylcholinesterase activity, a marker for the cholinergic system, is altered in subjects with autism spectrum disorder (ASD). Using positron emission tomography and a radiotracer [¹¹C]MP4A, regional cerebrocortical acetylcholinesterase (AChE) activities were estimated by reference tissue-based linear least-squares analysis in 20 adult subjects with ASD (14 male and 6 female; age range, 18-33 years) and 20 age-, sex-, and IQ-matched healthy controls. Both voxel- and region of interest-based analyses revealed significantly lower AChE activities in the bilateral fusiform gyri of subjects with ASD than in those of controls ($P < .05$, corrected). The fusiform AChE activities in subjects with ASD were negatively correlated with their social disabilities as assessed by ADOS as well as ADI-R. These results suggest that a deficit in cholinergic innervations of the fusiform gyrus, which can be observed in adults with ASD, may be related to not only current but also childhood impairment of social functioning.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	6,700,000	2,010,000	8,710,000
2011年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2012年度	2,000,000	600,000	2,600,000
総計	10,700,000	3,210,000	13,910,000

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，分子イメージング

1. 研究開始当初の背景

自閉症は、対人的相互反応の障害、コミュニケーションの障害、および、興味・活動の

限定された反復的・常同的な行動様式によって特徴づけられる広汎性発達障害である。自閉症者はまた、顔認知における顕著な障害を

もつことが知られている。ヒトの社会的機能において、他者の顔の認知は必須の機能であることから、脳内の顔認知に関わる脳部位の障害が自閉症における対人的相互作用の障害の基盤に存在することが推測される。近年の機能的磁気共鳴画像 (fMRI) 研究において、健常者が人物の顔を見たとき紡錘状回の一部が特異的に活性化することが知られている (fusiform face area, FFA)。近年、自閉症者において顔認知における FFA の活性化に異常がみられるとする fMRI 研究結果が、相次いで報告された。その知見を総合すると、自閉症児・者においては、見知らぬ人の顔を見た際に FFA において健常者にみられる活性化がみられないというのが一致した見解である。最近の死後脳研究により、自閉症者の紡錘状回において大脳皮質第 3、5、6 層における神経細胞数の減少がみられることが報告されており、自閉症者の顔認知の障害はこのような紡錘状回の神経病理に起因するのかもしれない。

さて、大脳皮質ニューロンの発達と活動性には、セロトニン、ドパミン、アセチルコリンが調節系として機能している。特に、紡錘状回を含む視覚野では、コリン系による調節が重要な役割を果たしていることが知られている。例えば、アセチルコリン受容体遮断薬であるスコポラミンは視覚記憶タスク時の紡錘状回の活性を低下させ、コリンエステラーゼ阻害薬であるフィゾスチグミンは視覚情動刺激時の紡錘状回の活性を増大させる。一方、死後脳研究から自閉症者の前頭・頭頂皮質におけるニコチン様アセチルコリン受容体特異的結合部位の減少、および、 $\alpha 4\beta 2$ 型ニコチン様受容体 mRNA 発現の低下が報告されている。これらの知見を勘案すると、自閉症の顔認知における障害には、紡錘状回の活動の制御に与るコリン系の機能不全が存在する可能性がある。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、自閉症の脳内コリン系機能をポジトロン断層法 (positron emission tomography, PET) により計測し、自閉症の社会性の障害との関連を明らかにし、コリン系をターゲットとした新規治療法開発のための基礎データを得ることを目的に、以下の実験を遂行した。

3. 研究の方法

(1) PET 研究

対象は、18~25 歳の自閉症者 20 名である。いずれも薬物療法を受けたことがないか、または研究開始前の少なくとも 6 ヶ月間は薬物療法を受けておらず、てんかんを含め神経疾患の罹患・既往がないことを確認した。自閉症の診断は、DSM-IV-TR、および、自閉症研

究において国際的に最も頻用されている診断面接法である Autistic Diagnostic Interview-revised (ADI-R) により行った。対照には、性、年齢、IQ、社会階層を適合させた健常者 20 名をあてた。全ての対象者に本研究の目的、方法、研究の危険性等について説明文書をもとに説明し、本人と保護者から文書による同意を得た。

PET スキャンには、頭部専用 PET スキャナ SHR12000 (浜松ホトニクス社製) を用いた。PET トレーサーとしてアセチルコリンのアナログ [11C]MP4A を使い、5 MBq/kg [体重] の用量で静脈内に投与し、62 分間連続撮像した。得られた PET 画像より、小脳を参照領域とした Reference tissue-based linear least-squares 法に従い全脳における [11C]MP4A の分解速度 (k3 値) を算出し、これをコリンエステラーゼ活性の指標とした。PET 画像解析ソフトウェア PMOD により k3 値の 3 次元パラメトリック画像を作成し、ソフトウェア Structural Parametric Mapping (SPM) による統計学的解析に供した。

(2) 顔認知における注視点分布の解析

定型発達児・者が他者の顔を見るとき、その注視点は主に目に集中するのに対し、自閉症児・者はほとんど目を見ない。そこで、(1) の PET 研究の被検者を対象に、人物の顔を含む一連の画像をディスプレイ上に提示した時の注視点の分布を計測した。計測には、(株)タイカ製の注視点検出装置 (本学と静岡大工学部が開発に協力) を用いた。

(3) 顔認知課題負荷による fMRI 検査

上記 (2) の注視点分布の解析で用いたのと同様の、人物の顔を含む一連の画像を課題として提示した際に賦活する脳部位を明らかにする目的で、fMRI 実験を行った。紘仁病院 (名古屋市) との共同研究として、同院が有する 3 テスラ・スキャナ (GE 社製 Signa EXCITE) を用い撮像プロトコルを作成した。

4. 研究成果

(1) PET 研究

自閉症者と対照との [11C]MP4A の k3 値を全脳で比較したところ、両側側頭葉の下面、とりわけ「顔」認知に重要な紡錘状回において、自閉症者で有意に低下しており、同部位におけるコリンエステラーゼ活性の低下が示唆された。この紡錘状回におけるコリンエステラーゼ活性の低下は、ADI-R により示される社会的相互反応の質的障害の重症度と逆相関していた。すなわち、紡錘状回におけるコリン系の障害が強いほど、社会性の障害が強いという相関関係があることが明らかになった。(Suzuki et al, Arch Gen Psychiatry 2011)

(2) 顔認知における注視点分布の解析

(株)タイカ製の注視点検出装置プロトタイプ機を用いて、先のPET研究の被験者を対象に、顔を見たときの注視点の分布を測定した。その結果、自閉症者では目とその周囲をほとんど見ないという注視点分布異常が認められた。この予備的データについては、論文として公表していく予定である。しかし、この注視点検出装置は、乳幼児での早期診断支援装置として開発が進められており、現在、市販開始を見すえた市場調査の段階に進んでいる。論文については、発売にあわせて投稿していく方針である。

(3) 顔認知課題負荷によるfMRI検査

PET研究の被験者を対象に撮像と解析を進め、これまでに10例についてデータ取得を完了した。今後も、撮像と解析を継続していく予定である。

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)

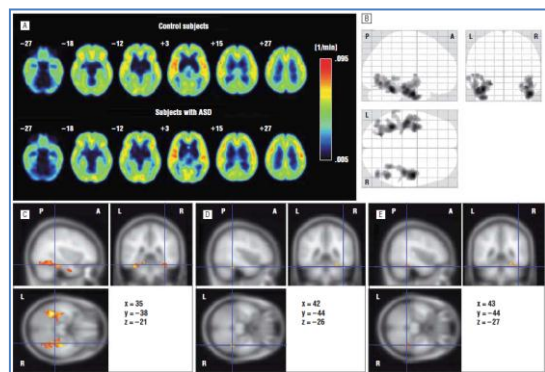
[雑誌論文] (計9件)

- 1) 伊熊正光, 鈴木勝昭, 土屋賢治, 中村和彦, 辻井正次, 森則夫. 高機能スペクトラム障害者における脳内コリン系の異常. 子どものこころと脳の発達. 3:17-22, 2012.
- 2) 鈴木勝昭, 杉山登志郎. 自閉症スペクトラムと脳. Brain Medical. 24:309-316, 2012.
- 3) 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. 68:306-313, 2011.
- 4) 鈴木勝昭. アスペルガー症候群の生物学的知見. そだちの科学. 17:12-20, 2011.
- 5) 鈴木勝昭, 中村和彦, 森則夫. 自閉症における脳内アセチルコリンエステラーゼ活性の低下. 分子精神医学. 11:211-213, 2011.
- 6) 鈴木勝昭. バイオマーカーからみた自閉症スペクトラム障害. 小児の精神と神経. 51:133-142, 2011.
- 7) Suzuki K, Nishimura K, Sugihara G, Nakamura K, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takebayashi K, Isoda H, Sakahara H, Sugiyama T, Tsujii M, Takei N, Mori N. Metabolite alterations in the hippocampus

of high-functioning adult subjects with autism. Int J Neuropsychopharmacol. 13:529-534, 2010.

- 8) Fujita-Shimizu A, Suzuki K, Nakamura K, Miyachi T, Matsuzaki H, Kajizuka M, Shinmura C, Iwata Y, Suda S, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Sugihara G, Iwata K, Yamamoto S, Tsujii M, Sugiyama T, Takei N, Mori N. Decreased serum levels of adiponectin in subjects with autism. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 34:455-458, 2010.
- 9) 鈴木勝昭, 中村和彦, 尾内康臣, 辻井正次, 森則夫. 自閉症の脳画像研究について. 脳 21. 13:25-28, 2010.

[学会発表] (計4件)



- 1) Suzuki K, Mori N. Positron Emission Tomography in Autism Spectrum Disorders. The 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry (Kobe, Japan), 2012.
- 2) 鈴木勝昭. 自閉症スペクトラム障害の脳病態の神経生化学的側面: PET研究. 第35回日本神経科学大会(名古屋), 2012.
- 3) 鈴木勝昭. 自閉症脳科学の最前線. 第29回日本感覚統合学会研究大会(長崎), 2011.
- 4) 鈴木勝昭, 森則夫. 自閉症スペクトラム障害の分子イメージング. 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会(仙台), 2010.

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 自閉症診断支援方法およびシステム並びに自閉症診断支援装置

発明者: 森則夫, 鈴木勝昭, 土屋賢治, 新村千江, 桜井敬久, 徳谷恵樹

権利者: 国立大学法人浜松医科大学、株式会社タイカ

番号: 特願 2011-192387

出願年月日: 2011年9月5日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 勝昭 (SUZUKI KATUAKI)
浜松医科大学・医学部・准教授
研究者番号：00285040

(2) 研究分担者

武井 教使 (TAKEI NORIYOSHI)
浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・教授
研究者番号：80206937

土屋 賢治 (TSUCHIYA KENJI)
浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・准教授
研究者番号：20362189

宮地 泰士 (MIYACHI TAISHI)
浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・助教
研究者番号：60444345

中村 和彦 (NAKAMURA KAZUHIKO)
弘前大学・医学系研究科・教授
研究者番号：80263911

岩田 泰秀 (IWATA YASUhide)
浜松医科大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：10285025

竹林 淳和 (TAKEBAYASHI KIYOKAZU)
浜松医科大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：50397428

吉原 雄二郎 (YOSHIHARA YUJIRO)
浜松医科大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：00529464

須田 史朗 (SUDA SHIRO)
浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・助教
研究者番号：40432207

(3) 連携研究者

尾内 康臣 (OUCHI YASUOMI)
浜松医科大学・メディカルフォトンクス研究センター・教授
研究者番号：40436978

辻井 正次 (TUJII MASATUGU)
中京大学・現代社会学部・教授
研究者番号：20257546