

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 6 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591701

研究課題名(和文) 自閉症におけるデフォルトモードネットワークの破綻とその物質的背景

研究課題名(英文) Abnormal activation and alterations in neuron density and neurotransmitters in the default mode network in autism

研究代表者

小俣 圭(Omata, Kei)

浜松医科大学・メディカルフォトンクス研究センター・特任助教

研究者番号：20508783

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症者の病理メカニズムに関して脳活動・脳構造に着目し機能的MRIや核磁気共鳴スペクトロスコピー法を用いて検討を行った。神経細胞において化学組成の変異があれば機能的側面にも影響が現れると考えられる。そこでデフォルトモードネットワーク(DMN)と呼ばれる基礎的な脳活動や顔認知における脳活動が化学代謝物組成の異常によって影響を受けているとの仮説を立て検証を行った。現在、データの取得を終え、DMNに関する機能連関解析と顔認知課題における脳活動の検討を行っている。またMRSによる各化学物質組成の変異についても検討中である。

研究成果の概要(英文)：While autism spectrum disorder (ASD) is now the focus of public attention, the pathogenic mechanism of the disease remains elusive. Alterations in neuron density and neurotransmitters in the cerebral cortex may be ascribed to peculiar information processing developed in ASD. Since abnormal activations are shown to appear in the default mode network (DMN) that reflects basic brain activities during resting state and in the fusiform gyrus (FFG) that subserves face recognition in autism, we hypothesize that an abnormality of the DMN/FFG activation may be due to alteration in the density of neurons and the quantity of neurotransmitters in the DMN/FFG. To test this hypothesis, we investigated the brain functions of the DMN/FFG using fMRI regarding resting state and face recognition processing, and have been examining the concentration of neurotransmitters and chemicals in the DMN/FFG using magnetic resonance spectroscopy, which must allow us to measure them in the brain tissues in vivo.

研究分野：神経科学、認知科学

キーワード：自閉症 脳構造 MRS デフォルトモードネットワーク 顔認知 紡錘状回

1. 研究開始当初の背景

(1) 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神経発達障害である。自閉症の有病率は、最近の研究では一般人口では 10,000 人あたり 94 ~ 99 人とされ (Baron-Cohen et al., 2009)、隣国の韓国でも 1.89% という結果 (Kim et al., 2011) に到っている。自閉症者本人、家族の日常生活上の負担は大きく、その病態の解明が期待されている近年、脳の血流動態を視覚化する functional MRI (fMRI) の研究では、典型者の脳内で、自己への内省・思考の時に働くネットワークが見つかった。このネットワークは、デフォルトモードネットワーク (DMN; Default Mode Network) と呼ばれ (Raichle et al., 2001)、ヒトが何か目的がある時や行動する時には働かず、逆に、DMN は覚醒している状態で目的がなく、「ボーッ」とした安静時に活発に働くネットワークである。DMN は、前後部帯状回、楔前部、頭頂連合野の後半部、前頭葉内側面、中側頭回などの脳部位で活動が認められている。そして、自閉症者では、典型者と比較して DMN の働きが低下していることが報告されている。

(2) 近年、生体脳内の組織の化学的情報を MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) により知る事ができるようになった。3T の MRI を用いて、ミオイノシトール (ml)、コリン (Cho)、Cr (クレアチニン)、N-アセチルアスパラギン酸 (NAA)、グルタミン酸 (Glu)、グルタミン酸 + グルタミン (Gln) = Glx の脳代謝物質の濃度測定が可能である。これまでの MRS の研究により、自閉症者では、典型と比較して右前頭葉の NAA、Cr、Cho の濃度上昇や右扁桃体・海馬の Glx、Cr の濃度上昇が Murphy らにより報告されている (Murphy et al., 2002 & 2006)。我々も、成人の自閉症者を対象として 1.5T MRS を行った結果、典型者と比較して、左の海馬で Cho と Cr の濃度上昇を認め、また、Cho と Cr の濃度が自閉症者の攻撃性と相関性があることを示した (Suzuki et al., 2010)。これらのことから、自閉症の病態と脳内代謝物異常との関連性が示唆されている。

また、ヒトの脳の重さは体重の 2% 程度であるが、脳の神経細胞が莫大な ATP を消費しているために、脳で全身の 25% のグルコース代謝が行われている。その中でも、グルコース代謝は目的がある時や活動する時よりもむしろ、DMN が働く安静時に活発に行われ、脳グルコース代謝の約 60~80% が安静時であると報告されている (Rothman et al., 2003)。さらに神経興奮性物質であるグルタミン酸の回路とグルコース代謝は密接に関連している。そして、自閉症者では、グルコース代謝が典型者と比較して、前部後部帯状回で低下しており、自閉症脳内のグルコース代謝障

害が示唆されている (Haznedar et al., 2000)。

2. 研究の目的

本研究では、自閉症者の DMN 機能不全の要因を脳内代謝物質の生成異常が関係しているという仮説を立て、MRS 及び PET を用いて、自閉症者の DMN 内における脳内代謝物質の検討を行った。また、成人自閉症の社会性、コミュニケーションの障害を評価するために ADIR (Autistic Diagnostic Interview revised)、ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) を使用し、自閉症の症状である社会性、コミュニケーションの障害と DMN の機能不全と脳内代謝異常の関連性についても探索を行った。

3. 研究の方法

(1) 被験者のリクルート

実験は本学の倫理委員会によって承認されており、各被験者からインフォームドコンセントを得てから検査を行った。また調査対象者には研究協力に見合う謝金を支払った。同意が得られた自閉症者と典型者に対し、熟練した二名以上の精神科医により診断基準と臨床症状評価、頭部 MRI を基にスクリーニングを行った。18~30 歳の自閉症者 (16 名) と対照群には、性、年齢、IQ、社会階層を適合させた典型者 (18 名) を選定する。被験者は、以下の 4 つの条件を満たすものとした。i) 向精神薬による薬物療法を受けたことがないか、研究開始前の少なくとも 6 ヶ月間は薬物療法を受けていない。ii) IQ が 70 以上。iii) 神経疾患の罹患・既往がない。(頭部 MRI 上、透明中隔などの正常変異も除外) iv) 非喫煙者。

上記のスクリーニングを行うため、自閉症の診断は、アメリカ精神医学会が定めた診断基準である DSM-IV-TR と国際的に最も頻用されている診断面接法である ADI-R、(Lord et al., 1994) により行った。加えて WAIS- (ウエクスラー成人知能検査) を用いて IQ を評価した。更に、ADOS (自閉症観察診断スケール) を用いて症状の精査を行った。

(2) 機能的 MRI (fMRI) の撮像

a) DMN とは安静状態において脳活動が活発になる部位を指すが、その時、特定の脳部位間の活動が相関変動を示すことが知られている。安静状態を観察する方法として二つの手法が想定できる。一つは認知タスクを行い、安静時に活動が増加する部位を検討する手法 (ex. Raichle et al. 2001) であり、もう一つは安静状態の脳活動を撮像後に脳部位間の活動相関を検出する方法である (ex. Kennedy et al. 2006)。そこで前者として multi-source Interference Task (MSIT) (Bush & Shin, 2006) という認知的負荷のかかる課題を行い、課題間における安静状態時の脳活動を計測する事により DMN の検出を試みた。MSIT とは 123 の数字の内、2 つは同一、

1つは異なる数字を提示する課題である。被験者は異なる数字を見つけボタン押しにて回答する。上記のタスクはブロックデザインで行われ、タスク レストを繰り返して提示した。加えて後者の安静時脳活動における機能相関を取る手法も行った。各被験者に対して、6分間の開眼安静状態の脳活動を2回撮像した。3TのMRIスキャナ(GE社製Signa)を用いて検討を行った。頭の構造画像取得のためT1強調画像(SPGR)及び機能画像取得のためT2*強調画像(Echo Planar Imaging)を用いて検討をおこなった。解析にはSPM8および安静状態の機能連関解析ツールを用いて行った。解析に当たり、先行研究より関心領域として内側前頭前皮質と楔前部および左右の下頭頂小葉を用いて機能連関解析を行った。

b)自閉症者における顔認知課題

安静状態DMNの検討だけではなく、顔認知における機能的検討も合わせて行った。自閉症者においては他者の目を見ない、表情認知が苦手であるという観察がされている。またfMRIの検討において顔認知関連する脳部位である紡錘状回の活動低下が見られる事が知られている(Pierce et al., 2001; Humphreys et al. 2008)。DMN以外での脳活動低下部位である紡錘状回においても、代謝物組成に変化が起こっていると仮説をたて、後述するMRSを用いて紡錘状回における脳内代謝物変化の検査とfMRIを用いた顔認知時の脳活動計測を行った。

脳画像の撮像には3TのMRIスキャナ(GE社製Signa)を用いて検討を行った。頭の構造画像取得のためT1強調画像(SPGR)及び機能画像取得のためT2*強調画像(Echo Planar Imaging)を用いて検討をおこなった。fMRIの解析においてはSPM8を用いて行った。統計検定の閾値はUncorrected $p < 0.001$ を用いて行った。

実験デザインはOne-back課題を顔、家、パターン刺激に関して行った。One-back課題とは連続して同じ画像が提示された際に、ボタンを押すというタスクである。顔画像(Karolinska Directed Emotional Faces)、家画像(<http://www.vision.caltech.edu/archive.html>)はそれぞれデータベースより抽出し、それぞれ56枚の画像を楕円型にくりぬき加工したものを利用した。同様にコントロール条件として8つのパターン刺激を用いた。1ブロックは同一カテゴリ画像を9つ(内一つの画像は二回使用)含んでいる。スキャンにおいて、それぞれのカテゴリは7ブロックずつあり、各ブロックの提示順序は疑似ランダム順とした。各ブロックは9秒間あり、ブロックごとに6秒間の間隔を空けた。ブロック内の各画像は800ミリ秒提示され、画像間は200ミリ秒間とした。

(3)MRS法の撮像

MRSとは核磁気共鳴現象を利用して、非侵襲的に生体内の化学物質の情報を得る手法であり、H-MRS(プロトンMRS)が幅広く利用されている。自閉症者および典型者において、関心領域として4か所のMRS撮像を行った。DMNに関する関心領域として内側前頭前皮質、楔前部の二か所、顔認知関連として左右の後頭下部位、主に紡錘状回を含む領域を関心領域とした(図1参照)。MRS撮像にはMRSにはfMRI時と同様に3T MRIスキャナ(GE社製、Signa) Single voxelでPRESS sequenceを用いる。信号/雑音比、各代謝物質のFWHM、Cramer-Raominimum variance、撮像時間等を検討した結果、TE = 35mm、TR = 3000ms、NEX = 256と設定した。関心領域は紡錘状回では16x32x12mm、内側前頭前皮質では20x24x30mm、楔前部では16x16x20 mmのBox型のシングルボクセルを用いた。解析はLCモデル(Provencher, 2001)を用いて行った。

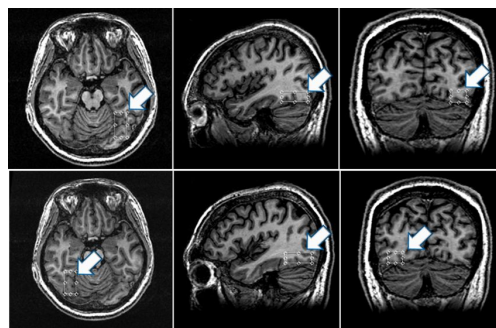


図1. MRSの関心領域(紡錘状回の例)

4. 研究成果

(1)DMNの解析結果

MSITによる安静状態時の脳活動に関して、先行研究と同様のDMNの活動が確認されてきている。これらの結果とMRS解析の結果の相関などに関しては現在解析中の段階にある。

安静状態の脳活動の解析においてはCONN(<http://web.mit.edu/swg/software.htm>)という解析ツールを用いて被験者ごとのDMNの検証を行っている。CONNにより予想された通り、安静時脳活動が検出されてきており、自閉症者及び典型者における安静時の機能連関の比較に関しては現在、解析中の段階にある。近年では安静時fMRIの解析に関して様々な方法(DPARSFなど)が開発されてきており、今後はそれら複数のツールを用いた解析との比較なども含めて大域的にデータ解析を行いまとめてゆく予定である。

(2)顔認知における機能的MRIの結果

One-back課題において自閉症者と典型者において成績に有意な差は見られなかった(平均反応時間:自閉症者群 493 ± 174 ms, 典型群 472 ± 95 ms、正答率:自閉症者群 93.2%, 典型群 98.7%)。自閉症者でやや誤答が目立ったが、主に顔画像についての誤答が多かった(図2)。脳活動の結果では、典型者におい

てコントロール条件との比較において、顔画像提示には、紡錘状回後方外側部、左右の中側頭回後部、中前頭野、左の下前頭葉の活動および補足運動野において賦活が見られた。一方自閉症者では、紡錘状回の活動は見られず、左右の中側頭回後部と中前頭回に賦活が見られた。しかしながら、紡錘状回の活動に有意な群間差はなかった。コントロール条件との比較において、家画像提示は紡錘状回、頭頂回部位および上頭頂小葉の賦活が両群において観察された(図3)。これらの事から、自閉症者において顔認知時には、典型者との比較において脳活動の不活性化傾向がある事が明らかになった。これら結果より、自閉症者においては顔認知の判断における困難さがあり、実際に顔認知に関係して賦活すると考えられる紡錘状回での活動は閾値下となった(図3の白点線枠)。ただし、直接的な群間比較において統計的有意な差はなかった事から、自閉症者においても紡錘状回の活動が惹起されていることが示唆された。

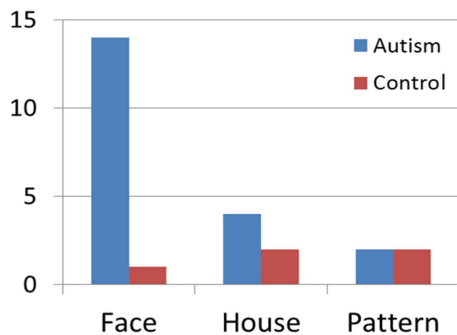


図2 各提示刺激の誤答総数

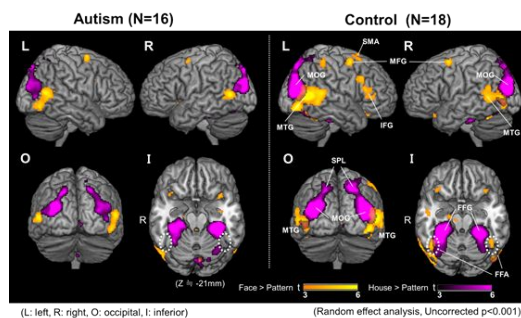


図3 コントロール条件との比較における顔提示、家提示条件における脳賦活部位(左:自閉症者、右:典型者)

また紡錘状回の脳活動(% signal change)とADI-Rの4つのファクタのスコアとの相関を計算したが、主だった相関は見られなかった。このことは、紡錘状回の機能性は必ずしもADI-Rのスコアに反映されない事を示唆している。ただしこれに関しては検討群数が少ないため、今後の詳細な検討が必要である。

(3) 典型者及び自閉症者の MRS

4つの関心領域におけるMRSの値を化学代謝物ごとに算出を行った。各群間における年齢、IQなどをそろえるため、各群より被験者の選

定を行いMRSの解析を行った。DMN計測における関心領域、内側前頭前皮質と楔前部ではMann-Whitney U testにおいてCr, Glu, ml, NAA, Choの濃度について統計的有意な群間差はなかった。また、顔認知に関連する左右の紡錘状回における化学代謝物の濃度に関しても解析の結果、統計的有意な群間差はなかった。これらの事から、今回の関心部位である内側前頭前皮質と楔前部および紡錘状回に関しては自閉症者と典型者との間で、代謝物質濃度に差がない事が示唆された。各物質の解析に注目すると、内側前頭前皮質におけるGluやNAAに関して自閉症者において分散が大きい傾向が見られた。これを受けて、今後の解析では、これらMRSの各物質の定量値と脳活動(% signal change)間の相関といった被験者間での解析を進める予定である。

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 0件)

〔学会発表〕(計 4件)

K. Omata, S. Ito, Y. Ouchi, "Voluntary stopping of ongoing behavior relates to the inferior parietal activation." 44th Society for Neuroscience, Washington, DC, US, November, (2014)

K. Omata, Yujiro Yoshihara, Noriyoshi Takei, Norio Mori, Yasuomi Ouchi. "A functional role of the fusiform area in autism." The 15th Mind Brain Science symposium, Hamamatsu, Japan, Feb 18th, (2014)

小俣圭、伊東繁、尾内康臣、"行動変換における思考の神経基盤": Neural correlates of thinking in a behavioral shift. Neuro2014, P2-271, 横浜, 9月12日, (2014)

小俣圭、吉原雄二郎、尾内康臣、森則夫、武井教使、"自閉症の顔認知における紡錘状回の活動": Abnormal activation in the fusiform gyrus during face recognition in autism: a pilot study. Neuro2013, P2-1-179, 京都, 6月, (2013)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小俣 圭 (OMATA, Kei)
浜松医科大学・メディカルフォトンクス研究
センター・特任助教
研究者番号：20508783

(2) 研究分担者

吉原雄二郎 (YOSHIHARA, Yujiro)
京都大学・医学(系)研究科(研究院)・研
究員
研究者番号：00529464

松本かおり (MATSUMOTO, Kaori)
浜松医科大学・医学部・助教
研究者番号：20447808

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

中村和彦 (NAKAMURA, Kazuhiko)
弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・教
授
研究者番号：80263911

(3) 連携研究者

辻井正次 (TSUJII, Masatugu)
浜松医科大学・子どものこころの発達研究セ
ンター・客員教授
研究者番号：20257546

伊藤 大幸 (ITO, Hiroyuki)
浜松医科大学・子どものこころの発達研究セ
ンター・特任助教