

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659541

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム障害と双極性障害の類似症状に着目した脳科学的研究

研究課題名(英文) A clinical and neuroimaging study of adolescents with autism spectrum disorder or bipolar disorders

研究代表者

棟居 俊夫 (MUNESUE, Toshio)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任教授

研究者番号：50293353

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：16歳から29歳までの青年期を対象とし、双極性障害46名、自閉スペクトラム症52名、定型発達64名を対象にAutism-spectrum Quotient、ロールシャッハテスト、Dimensional Yale-Brown Obsessive Scaleを行った。結果は双極性障害と自閉症が何らかの共通した病態を有していることを示唆していた。

研究成果の概要(英文)：We performed psychological assessments including Autism-spectrum Quotient, Rorschach test and Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale to subjects with bipolar disorder or autism spectrum disorder, and typically developing individuals. Results suggested that there may be common pathological bases between bipolar disorder and autism spectrum disorder.

研究分野：児童青年精神医学

キーワード：双極性障害 自閉症

1. 研究開始当初の背景

病院にて青年期患者の診療にあたっていると、自閉スペクトラム症(自閉症)者が双極性障害を高頻度に発症するを経験する。これは以前、報告したことがある(Munesue T et al. High prevalence of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: a preliminary study of 44 outpatients. J Affect Disord. 2008; 111: 170-5.)。一方、自閉症者の第1度親族に双極性障害に罹患している者が多い印象を受けていた。また自閉症者が過去の不快体験をその当時のままに想起する体験(杉山登志郎: 自閉症に見られる特異な記憶想起現象: 自閉症の time slip 現象. 精神経誌、1994; 96: 281-97)は、双極性障害に見られる racing thoughts に症候学的に類似している印象もを受けていた。そこで両疾患は共通した病態を有している可能性を考えた。

2. 研究の目的

自閉症者、双極性障害の症候学および脳の形態画像的な類似性を検討する。

3. 研究の方法

16歳から29歳の自閉症者、双極性障害者および健康成人(定型発達者)を対象に、心理学的評価(Autism-spectrum quotient (AQ)、Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (DY-BOCS)、知能検査、Beck Depression Inventory II、State-Trait Anxiety Inventory、ロールシャッハ・テスト)を行い、また頭部MRI撮像を施行する。

4. 研究成果

- 1) 自閉症52名、双極性障害46名、定型発達64名から、研究の説明の後、書面による同意を得た。
- 2) 自閉症傾向を示すAQ値は自閉症が平均 $34.4 \pm SD6.7$ 、双極性障害が 24.1 ± 7.2 、定型発達が 16.0 ± 5.7 であり、3群間に有意差を認めた。
- 3) ロールシャッハテスト反応にて得られた142の変数のうち、2つの変数のみに有意差が見られた(有意水準は0.0042)。動物運動反応の数は定型発達に比べ、自閉症と双極性障害が有意に少なく、かつこの反応は全体としてAQ値と有意な正の相関を示した。純粹形態反応の数は定型発達に比べ、自閉症と双極性障害において有意に多く、かつこの反応は全体としてAQ値と有意な負の相関を示した。
- 4) 双極性障害と定型発達の2群に行ったDY-BOCSについて、定型発達に比べ双極性障害では強迫症状の頻度が有意に多く、程度が有意に重篤であった。また合計得点はAQ値と有意な正の相関を示した。
- 5) MRIの解析は今後行う予定である。

- 6) 得られた結果より、自閉症と双極性障害は何らかの共通した病態の存在することが示唆され、今後、両者に注目した研究を実施することの意義が示された。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計32件)

1. Hirosawa T, Kikuchi M, Okumura E, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Takesaki N, Furutani N, Ono Y, Higashida H, Minabe Y. Attentional control and interpretation of facial expression after oxytocin administration to typically developed male adults. PLoS One. 2015; 10: e0116918. doi: 10.1371/journal.pone.0116918. (査読有)
2. Hiraishi H, Kikuchi M, Yoshimura Y, Kitagawa S, Hasegawa C, Munesue T, Takesaki N, Ono Y, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Asada M, Minabe Y. Unusual developmental pattern of brain lateralization in young boys with autism spectrum disorder: Power analysis with child-sized magnetoencephalography. Psychiatry Clin Neurosci. 2015; 69: 153-60. (査読有)
3. Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Hashimoto T, Tsubokawa T, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. Reduced long-range functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. Soc Cogn Affect Neurosci. 2015; 10: 248-54. (査読有)
4. Hasegawa C, Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Nakatani H, Higashida H, Asada M, Oi M, Minabe Y. Broader autism phenotype in mothers predicts social responsiveness in young children with autism spectrum disorders. Psychiatry Clin Neurosci. 2015; 69: 136-44. (査読有)
5. Komeda H, Kosaka H, Saito DN, Mano Y, Jung M, Fujii T, Yanaka HT, Munesue T, Ishitobi M, Sato M, Okazawa H. Autistic empathy toward autistic others. Soc Cogn Affect Neurosci. 2015; 10: 145-52. (査読有)
6. Yoshimura Y, Kikuchi M, Ueno S, Shitamichi K, Remijn GB, Hiraishi H, Hasegawa C, Furutani N, Oi M, Munesue T, Tsubokawa T, Higashida H, Minabe Y. A longitudinal study of auditory evoked field and language development in young children. Neuroimage. 2014; 101: 440-7. (査読有)

7. Okamoto Y, Kitada R, Tanabe HC, Hayashi MJ, Kochiyama T, Munesue T, Ishitobi M, Saito DN, Yanaka HT, Omori M, Wada Y, Okazawa H, Sasaki AT, Morita T, Itakura S, Kosaka H, Sadato N. Attenuation of the contingency detection effect in the extrastriate body area in autism spectrum disorder. *Neurosci Res*. 2014; 87: 66-76. (査読有)
8. Jung M, Kosaka H, Saito DN, Ishitobi M, Morita T, Inohara K, Asano M, Arai S, Munesue T, Tomoda A, Wada Y, Sadato N, Okazawa H, Iidaka T. Default mode network in young male adults with autism spectrum disorder: relationship with autism spectrum traits. *Mol Autism*. 2014; 5: 35. doi: 10.1186/2040-2392-5-35. (査読有)
9. 棟居俊夫. 自閉症のオキシトシンによる臨床試験の難しさ: その背景にあること. *コミュニケーション障害学*, 2014; 31: 176-81. (査読無)
10. 東田陽博、横山茂、棟居俊夫、菊知充、三邊義雄. 自閉症スペクトラム障害とオキシトシン. *分子精神医学*. 2014; 14: 74-80. (査読無)
11. Muramatsu T, Nakatani H, Kikuchi M, Munesue T. Visual perception of unstructured figures in patients with autism spectrum disorder: A preliminary study. *J Brain Sci*. 2013; 40: 5-27. (査読無)
12. Yoshimura Y, Kikuchi M, Ueno S, Okumura E, Hiraishi H, Hasegawa C, Remijn GB, Shitamichi K, Munesue T, Tsubokawa T, Higashida H, Minabe Y. The brain's response to the human voice depends on the incidence of autistic traits in the general population. *PLoS One*. 2013; 8: e80126. doi: 10.1016/j.pone.2013.03.003. (査読有)
13. Higashida H, Munesue T. CD38 and autism spectrum disorders. *No To Hattatsu*. 2013; 45: 431-5. (査読無)
14. Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, Ueno S, Hiraishi H, Hirosawa T, Munesue T, Nakatani H, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. Altered brain connectivity in 3-to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *Neuroimage Clin*. 2013; 2: 394-401. (査読有)
15. Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. Atypical brain lateralisation in the auditory cortex and language performance in 3- to 7-year-old children with high-functioning autism spectrum disorder: a child-customised magnetoencephalography (MEG) study. *Mol Autism*. 2013; 4: 38. doi: 10.1186/2040-2392-4-38. (査読有)
16. Ma WJ, Hashii M, Munesue T, Hayashi K, Yagi K, Yamagishi M, Higashida H, Yokoyama S. Non-synonymous single-nucleotide variations of the human oxytocin receptor gene and autism spectrum disorders: a case-control study in a Japanese population and functional analysis. *Mol Autism*. 2013; 4: 22. doi: 10.1186/2040-2392-4-22. (査読有)
17. Komeda H, Kosaka H, Saito DN, Inohara K, Munesue T, Ishitobi M, Sato M, Okazawa H. Episodic memory retrieval for story characters in high-functioning autism. *Mol Autism*. 2013; 4: 20. doi: 10.1186/2040-2392-4-20. (査読有)
18. Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hiraishi H, Munesue T, Hirosawa T, Ono Y, Tsubokawa T, Inoue Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. Anterior prefrontal hemodynamic connectivity in conscious 3- to 7-year-old children with typical development and autism spectrum disorder. *PLoS One*. 2013; 8: e56087. doi: 10.1371/journal.pone.0056087. (査読有)
19. Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hirosawa T, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism. *Sci Rep*. 2013; 3: 1139. doi: 10.1038/srep01139. (査読有)
20. 小坂浩隆、棟居俊夫. 経鼻オキシトシン継続投与による自閉症スペクトラム障害者の治療の効果と安全性の探究. *精神薬療研究年報*. 2013; 45: 83-4. (査読無)
21. 棟居俊夫. 自閉症スペクトラム障害の社会性の障害をオキシトシンは変容しうるか. *臨床精神薬理*, 2013; 16: 319-24. (査読無)
22. Tanabe HC, Kosaka H, Saito DN, Koike T, Hayashi MJ, Izuma K, Komeda H, Ishitobi M, Omori M, Munesue T, Okazawa H, Wada Y, Sadato N. Hard to "tune in": neural mechanisms of live face-to-face interaction with high-functioning

- autistic spectrum disorder. *Front Hum Neurosci.* 2012; 6: 268. doi: 10.3389/fnhum.2012.00268. (査読有)
23. Kosaka H, Munesue T, Ishitobi M, Asano M, Omori M, Sato M, Tomoda A, Wada Y. Long-term oxytocin administration improves social behaviors in a girl with autistic disorder. *BMC Psychiatry.* 2012; 12: 110. doi: 10.1186/1471-244X-12-110. (査読有)
 24. Hirose T, Kikuchi M, Higashida H, Okumura E, Ueno S, Shitamichi K, Yoshimura Y, Munesue T, Tsubokawa T, Haruta Y, Nakatani H, Hashimoto T, Minabe Y. Oxytocin attenuates feelings of hostility depending on emotional context and individuals' characteristics. *Sci Rep.* 2012; 2: 384. doi: 10.1038/srep00384. (査読有)
 25. Ueno S, Okumura E, Remijn GB, Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Nagao K, Mochiduki M, Haruta Y, Hayashi N, Munesue T, Tsubokawa T, Oi M, Nakatani H, Higashida H, Minabe Y. Spatiotemporal frequency characteristics of cerebral oscillations during the perception of fundamental frequency contour changes in one-syllable intonation. *Neurosci Lett.* 2012; 515: 141-6. (査読有)
 26. Higashida H, Yokoyama S, Huang JJ, Liu L, Ma WJ, Akther S, Higashida C, Kikuchi M, Minabe Y, Munesue T. Social memory, amnesia, and autism: brain oxytocin secretion is regulated by NAD⁺ metabolites and single nucleotide polymorphisms of CD38. *Neurochem Int.* 2012; 61: 828-38. (査読有)
 27. 棟居俊夫. 自閉症への支援活動. *小児内科.* 2012; 44: 764-6. (査読無)
 28. 棟居俊夫. 不安障害. *小児.* 2012; 53: 575-80. (査読無)
 29. 棟居俊夫. 双極性障害の特徴を示す自閉症スペクトラム障害の青年と成人例. *精神科治療学.* 2012; 27: 599-603. (査読無)
 30. 棟居俊夫. 子どもの双極性障害の治療. *精神科診断学.* 2012; 5: 57-61. (査読無)
 31. 東田陽博, 棟居俊夫. CD38 の SNP 解析とオキシトシンによる自閉症スペクトラム障害の症状改善. *小児の精神と神経.* 2012; 52: 125-31. (査読無)
 32. 小坂浩隆, 田邊宏樹, 守田知代, 岡本悠子, 齋藤大輔, 石飛信, 棟居俊夫, 和田有司, 定藤規弘. 自閉症スペクトラム障害の社会性障害を調べる: fMRI 研究. *日本生物学的精神医学会誌.* 2012; 23: 255-61. (査読無)
- 〔学会発表〕(計10件)
1. 棟居俊夫. 自閉スペクトラム症のオキシトシンの臨床研究に携わって得たもの. 第187回北陸精神神経学会, 金沢大学附属病院宝ホール, 金沢市, 石川県, 2015.1.25.
 2. 熊谷有紀子, 棟居俊夫, 大井学. 通常学級に在籍する中学生の友人関係について. 第41回日本脳科学学会, 福井県県民ホール, 福井市, 福井県, 2014.11.22.
 3. 米田英嗣, 小坂浩隆, 齋藤大輔, 間野陽子, 藤井猛, 谷中久和, 石飛信, 棟居俊夫, 岡沢秀彦. 自閉症スペクトラム成人による自閉症スペクトラムをもつ他者に対する共感: fMRI 研究. 日本発達心理学会第25回大会, 京都大学100周年記念館, 京都市, 京都府, 2014.3.21-23.
 4. 守田知代, 小坂浩隆, 齋藤大輔, 藤井猛, 石飛信, 棟居俊夫, 猪原敬介, 岡沢秀彦, 柿木隆介, 定藤規弘. 自閉症スペクトラム障害における自己意識情動. 平成25年度生理研研究会第3回社会神経科学研究会. 自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター・大会議室, 岡崎市, 愛知県, 2013.11.28.
 5. 棟居俊夫, 菊知充, 三邊義雄. 青年期双極性障害における強迫症状の自閉症傾向との関連. 第40回日本脳科学学会, アクティシティ浜松コンgresセンター, 浜松市, 静岡県, 2013.9.29.
 6. 棟居俊夫. シンポジウム「児童青年期の気分障害」: 青年期気分障害を双極性障害から考える. 第10回日本うつ病学会, 福岡国際会議場, 小倉市, 福岡県, 2013.7.19.
 7. 菊知充, 吉村優子, 上野沙奈絵, 平石博敏, 山田千秋, 棟居俊夫, 三邊義雄. 未就学広汎性発達障害児の認知機能および脳機能結合の特性. 第21回海馬と高次脳機能学会, 湯涌創作の森「交流研修棟」, 金沢市, 石川県, 2012.10.7.
 8. 東田陽博, 棟居俊夫. APSN/JSN-JSBP Joint Symposium: 広汎性発達障害の過去, 現在, 未来: CD38 と自閉症スペクトラム障害. 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸コンベンションセンター, 神戸市, 兵庫県, 2012.9.30.
 9. Komeda H, Kosaka H, Saito DN, Mano Y, Fujii T, Yanaka H, Munesue T, Okazawa H. Self-Related Representation in Individuals with High-Functioning Autism. International Meeting for Autism Research 2012, Sheraton Centre Toronto, Canada, 2012.5.17-19.
 10. Yokoyama S, Ma WJ, Hashii M, Munesue T, Higashida H. Amino acid polymorphism of the human oxytocin receptor, R376G/C alter receptor

recycling and phospholipase C-mediated Ca²⁺ signaling. Roche – Nature Medicine Translational Neuroscience Symposium 2012, Bounas, Switzerland, 2012.4.23-25.

〔図書〕(計3件)

1. 棟居俊夫. こころの病気を学ぶ. シナジ-出版, 2013. 全 268 頁.
2. 棟居俊夫. 自閉症は治るか: 精神医学からのアプローチ. 金沢大学子どものこころの発達研究センター監修: 自閉症という謎に迫る: 研究最前線報告. 小学館新書, 2013. 全 202 頁, 57-88 頁.
3. 棟居俊夫. 子どものトラウマに関連する抑うつ症状と精神病症状. 友田明美, 杉山登志郎, 谷池雅子編: 子どもの PTSD: 診断と治療. 診断と治療社, 2014. 全 292 頁, 149-154 頁.

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

1. 名称: 自閉症スペクトラムの検査方法及びオキシトシン投与による自閉症スペクトラムの治療効果を予測する方法
発明者: 横山茂、棟居俊夫
権利者: 金沢大学
種類: 特許
番号: 2013-043586
出願年月日: 2013 年 03 月 05 日
国内外の別: 国内
2. 名称: 自閉症スペクトラムの検査方法
発明者: 横山茂、東田博陽、棟居俊夫
権利者: 金沢大学
種類: 特許
番号: 特願 2015-29837
出願年月日: 2015 年 03 月 05 日
国内外の別: 国内

〔その他〕

<http://kodomokokoro.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金沢大学
子どものこころの発達研究センター・特任教授
棟居 俊夫 (MUNESUE, Toshio)
研究者番号: 5 0 2 9 3 3 5 3

(2) 研究分担者

金沢大学
子どものこころの発達研究センター・特任教授
菊知 充 (KIKUCHI, Mitsuru)
研究者番号: 0 0 3 7 7 3 8 4
金沢大学
子どものこころの発達研究センター

ー・協力研究員

吉村優子 (YOSHIMURA, Yuko)
研究者番号: 7 0 5 9 7 0 7 0

金沢大学

子どものこころの発達研究センター

ー・協力研究員

下道喜代美 (SHITAMICHI, Kiyomi)
研究者番号: 7 0 5 6 9 4 7 5

金沢大学

子どものこころの発達研究センター

ー・協力研究員

上野沙奈絵 (UENO, Sanae)
研究者番号: 8 0 5 6 9 4 7 6