

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 29 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461760

研究課題名(和文) 自閉症のドーパミンD1受容体の機能変化に関するPET研究

研究課題名(英文) Brain dopamine D1 receptor bindings in young adults with autism: a PET study

研究代表者

藤田 梓 (Fujita, Azusa)

浜松医科大学・医学部・特任研究員

研究者番号：50444352

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症によくみられる多動性・衝動性の基盤には、脳内ドーパミン系が重要な役割を果たしていると考えられている。例えば、自閉症ではこれらの症状に関係の深い眼窩前頭皮質(OFC)においてドーパミン・トランスポーター結合が増加していることが分かっている。本研究では、自閉症のOFCにおけるドーパミン系機能をさらに調べるために、成人自閉症者を対象にドーパミンD1受容体結合をPETで計測した。その結果、自閉症ではOFCのドーパミンD1受容体結合が有意に増加していたが、その増加は臨床症状と関連しなかった。この結果から、自閉症ではドーパミン系が機能不全に陥っており、それを代償すべく受容体が増加しているものと推測された。

研究成果の概要(英文)：Our previous neuroimaging study using positron emission tomography (PET) indicated that dopamine transporter bindings were significantly higher in the orbitofrontal cortex (OFC) of adults with autism. In this study, we measured the binding of postsynaptic dopamine D1-like receptors with 11C-SCH23390 in the brain of twenty subjects with autism and twenty age- and sex-matched control subjects. Whole-brain voxel-based analyses as well as regions of interest-based methods for between-subject analysis and for within-subject correlation analysis with respect to clinical variables were examined. Both voxel- and region of interest-based analyses revealed significantly higher 11C-SCH23390 binding potentials in the OFC in autism (corrected $P < .05$). There was no significant correlation between 11C-SCH23390 binding in the OFC and any of autistic symptoms evaluated. Results support the contention that the dopaminergic dysregulation in the OFC can be observed in autism.

研究分野：精神医学

キーワード：自閉症 ポジトロン断層法 ドーパミン系

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。これらの中核症状に加え、自閉症者では、予期せぬ事態に直面すると容易に癇癢を起こし興奮、自傷、攻撃性等を示す情動面の障害、および、多動性・衝動性が高率に合併することは臨床的に良く知られている。このような、自閉症の情動の障害と多動性・衝動性の基盤はいまだ明らかではないが、少なくともその一部にドパミン系の果たす役割が示唆される。ドパミン受容体遮断作用を持ついわゆる抗精神病薬は、自閉症者にみられる過活動、自傷、攻撃性などの緩和に有効である (Anderson et al, *Am J Psychiatry* 1984; Anderson et al, *J Autism Dev Disord* 1989)。自閉症者の脳脊髄液では、ドパミンの代謝産物であるホモバニリン酸濃度の上昇も報告されている (Gillberg & Svennerholm, *Br J Psychiatry* 1987; Narayan et al, *Biol Psychiatry* 1993)。自閉症児 6 人 (年齢 3 ~ 5 歳) を対象とし、N^[11C]methylspiperone をトレーサーとして用いたポジトロン断層法 (PET) 研究 (Fernell et al., 1997) では、尾状核・被殻におけるドパミン D2 受容体結合部位の増加が報告されている。また、6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA ([¹⁸F]FDOPA) をトレーサーとして用いた PET 研究 (Ernst et al, *Lancet* 1997) では、自閉症児 14 人と健常対照児 10 人との比較において、内側前頭前皮質における [¹⁸F]FDOPA 集積が自閉症群において約 39% 減少していた。しかし、同じ [¹⁸F]FDOPA を用いてアスペルガー障害成人 8 人と健常対照成人 5 人を比較した PET 研究では、線条体と前頭皮質における [¹⁸F]FDOPA 集積の上昇が報告されている (Nieminen-von Wendt et al, *Neuroreport* 2004)。これらの結果の不一致は、被検者の年齢や診断の精度によると考えられたことから、我々は成人高機能自閉症者を対象に、脳内セロトニン系とドパミン系との両者を PET により調査した (Nakamura et al, *Arch Gen Psychiatry* 2010)。その結果、自閉症脳内の広汎な脳部位におけるセロトニン・トランスポーター結合の低下と、眼窩前頭皮質のみにおけるドパミン・トランスポーター結合の有意な上昇が明らかになった。さらに、自閉症の眼窩前頭皮質においてはセロトニン・トランスポーター密度と逆相関してドパミン・トランスポーター密度が増加していることが示唆された。この眼窩前頭皮質におけるドパミン系投射の機能異常が、自閉症でみられる情動の障害と多動性・衝動性の基盤にあることが示唆されるが、この点を明らかにするには同部位においてドパミンの投射を受けるシナプス後の神経の状態を調べる必要がある。しかし、先に述べた N^[11C]methylspiperone を用いた PET 研究 (Fernell et al., 1997) では、眼窩前頭皮質におけるドパミン D2 受容体結合については変化なしとされていたが、D2 受容体はシナプスの前後に存在することから、厳密にはシナプス後の状態はいまだ不明である。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、シナプス後にのみ存在するドパミン D1 様受容体の特異的リガンドである [¹¹C]SCH23390 と PET により自閉症者の眼窩前頭皮質におけるドパミン系シナプス後の状態を調べ、その異常の有無、および、情動の障害と多動性・衝動性との関係を明らかにすることにした。

3. 研究の方法

対象の選定

次の条件を満たす 18 ~ 25 歳の自閉症者 20 名を選定した。

- ◆ 薬物療法を受けたことがない又は研究開始前の 6 ヶ月間薬物療法を受けていない。
- ◆ てんかんを含め、神経疾患の罹患がない。
- ◆ 頭部外傷の既往がない。
- ◆ 喫煙および薬物乱用 (アルコールを含む) の既往がない。

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法である Autism Diagnostic Interview-revised (ADI-R, Lord et al, 1994) 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。

臨床評価

DSM-IV-TR の第 1 軸診断構造化面接 (SCID) により、並存する精神疾患の有無を確認した。Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd edition (WAIS-III) を施行し、全 IQ が 70 未満 (知的障害) の者は除外した。

自閉症の中核的障害の評価には Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS, Lord et al, 2000) を用い、(1) 対人的相互作用の質的な障害、(2) コミュニケーションの障害、(3) 興味・関心における障害と常同行動を評価した。

多動性・衝動性の評価には、Conners' Adult ADHD Rating Scale (66 項目の質問により注意欠如・多動の症状と行動を領域横断的にアセスメントする尺度) を用い、注意不足 / 記憶障害、多動性 / 落ち着きのなさ、衝動性 / 情緒不安定、自己概念問題の 4 領域を評価した。

攻撃性の評価には、Buss-Perry Aggression Questionnaire を用いた。

MRI・PET 検査

MRI 測定: PET 測定前に 3 テスラ (T) MRI 装置 (Philips 社製 Ingenia) を用いて T1 強調 MRI を撮像した。撮像時の頭部の動きを最小限にする為に、放射線治療時に用いる熱可塑性プラスチックによるフェイスマスクを被験者毎に最初に作成して使用した。撮像は 1-mm slice thickness; 256 × 256 matrices でボリューム撮像とした。

PET 測定: 浜松 PET 診断センター内設置の浜松ホトニクス社製頭部専用 PET スキャナ SHR12000 を用いた。MRI 撮像時の情報をもとに、PET ガントリーを AC-PC ラインを中心に平行になるようセッティングした (この処置により、MRI と PET を superimpose する際に image reslicing

が不要となり、厳密かつ正確な関心領域の設定が可能となる)。MRI 測定時に作成したフェイスマスクにより頭部を固定し、10 分間の吸収補正用撮像後に ^{11}C SCH23390 トレーサーを 3 MBq/kg [体重] の用量で静脈内投与し 62 分間の連続撮像を施行した。

画像解析: あらかじめ撮像した MRI 画像において脳形態を評価して脳局所の萎縮を補正した上で、ドパミン系投射のある部位(尾状核、被殻、前部帯状回、眼窩前頭皮質)を中心に関心領域を設定した。各ダイナミック・スキャンデータにおいて関心領域毎の時間放射能曲線を求め、各個人の小脳あるいは半卵円中心白質領域を参照領域として、関心領域毎の ^{11}C SCH23390 の結合能を Simplified Reference Tissue Model 法を用いて算出し、これをドパミン D1 受容体密度の指標とした。PET 画像解析ソフトウェア PMOD により ^{11}C SCH23390 結合能値の 3 次元パラメトリック画像を作成し、Structural Parametric Mapping (SPM8)を用いた統計解析に供した。

SPM8 を用いた探索的全脳解析により、まず自閉症者の脳内ドパミン D1 受容体密度が健常者に比べて変化があるのか、あるとすればそれはどの脳部位に局在しているのかを明らかにする。さらに、このドパミン D1 受容体密度の変化と年齢、IQ、自閉症の臨床症状の重症度、Conners' Adult ADHD Rating Scale と Buss-Perry Aggression Questionnaire のとの間に、有意な相関があるか否かを統計学的手法により検討した。

4. 研究成果

本研究の対象者の属性を表1に示す。自閉症群 (ASD) と対照群 (Control) との間に、性比、年齢、IQ の有意な差はなかった。

表 1. 研究対象者の属性

	Control	ASD
N (male/female)	20 (17/3)	20 (17/3)
Age, years	29.9 ± 4.8 (21-36)	29.3 ± 5.3 (19-36)
WAIS-III, full IQ	96.4 ± 15.5 (70-126)	95.9 ± 16.7 (70-130)
Aggression Questionnaire	N.A.	45.3 ± 9.4 (34-64)
ADOS (current)		
Social	N.A.	7.9 ± 2.9 (2-13)
Communication	N.A.	4.3 ± 1.9 (1-8)
Stereotype	N.A.	0.8 ± 0.9 (0-3)
ADI-R (childhood)		
Domain A (social)	N.A.	19.5 ± 5.1 (11-29)
Domain B (communication)	N.A.	13.7 ± 6.6 (9-22)
Domain C (stereotype)	N.A.	4.3 ± 2.3 (4-10)

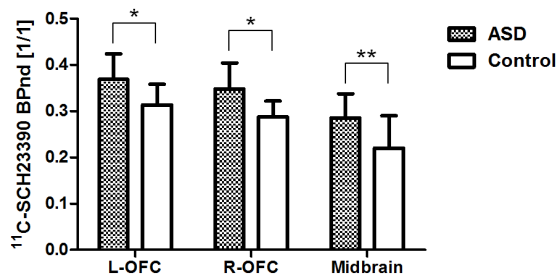
N.A., not applicable

^{11}C SCH23390 結合を SPM8 により全脳のボクセルレベルで比較し、ASD 群で有意に結合が高い部位を探索したところ、眼窩前頭皮質と中脳を含むクラスターが認められた。

そこで、両側の眼窩前頭皮質と中脳に関心領域を設定し、 ^{11}C SCH23390 結合を定量し、あらためて比較したところ、図 1 に示すように、いずれの部位でも ASD 群において ^{11}C SCH23390 結合が有意に高いという所見が確認された。この結果から、自閉症の眼窩前頭皮質と中脳ではドパミン D1 様受容体結合が増加していることが

示唆された。

図 1. 自閉症群と対照群における ^{11}C SCH23390 結合の比較: 眼窩前頭皮質 (OFC) と中脳



Data are presented as the mean + standard deviation.

* $P < 0.01$; ** $P < 0.001$ by 2-way ANOVA followed by Bonferroni test.

本研究の結果と先の研究結果とを勘案すると、自閉症では眼窩前頭皮質においてセロトニン・トランスポーターの減少に対し代償的にドパミン・トランスポーターが増加しており、そのために同部位でのドパミン系シナプスにおけるドパミン放出量が低下するために、シナプス後のドパミン受容体は増加している可能性が示唆された。

以上の結果は、国内外の学会において発表したほか、論文として英文専門誌に投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 0 件)

(学会発表) (計 2 件)

- 鈴木勝昭, 尾内康臣, 竹林淳和, 横倉正倫, 中泉享子, 杉山登志郎, 辻井正次, 中村和彦, 森則夫. 成人自閉スペクトラム症者脳内のドパミン D1 受容体. 第 58 回日本神経化学会(埼玉), 2015/9/11.
- Suzuki K, Nakamura K, Ouchi Y, Takebayashi K, Yokokura M, Nakaizumi K, Sugiyama T, Tsujii M, and Mori N. Brain Dopamine D1 Receptor Binding in Young Adults with Autism Spectrum Disorder. International Meeting for Autism Research (IMFAR) 2016, (Baltimore, USA), 2016/5/12.

(図書) (計 0 件)

(産業財産権)
なし

(その他)
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤田 梓 (FUJITA, Azusa)
浜松医科大学・医学部・特任研究員
研究者番号: 50444352

(2) 研究分担者

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

横倉 正倫 (YOKOKURA, Masamichi)
浜松医科大学・医学部・助教
研究者番号: 00529399