

[PRESS RELEASE]

2010年9月14日
東京大学医学部附属病院

自閉症の新たな治療につながる成果

— 世界初 自閉症に関わる脳の体積変化および自閉症の候補遺伝子との関連を解明 —

自閉症は、相手や場の状況に合わせた振る舞いができないといった対人コミュニケーションの障害を主徴とする代表的な発達障害です。この障害の原因や治療法は未確立で、高い知能を有する人でも社会生活に困難をきたすことが多い現状にあります。

東京大学大学院医学系研究科精神医学分野の准教授 山末英典、教授 笠井清登らのグループは、ヒトの脳部位のうち他者への協調や共感に関わる下前頭回弁蓋部と他者の感情の理解に関わる扁桃体について調べ、下前頭回弁蓋部の体積減少が自閉症の対人コミュニケーションの障害に関与すること、さらに扁桃体の体積の個人差が自閉症に関わるオキシトシン受容体遺伝子のタイプに関連していることを、いずれも世界で初めて明らかにしました。今回の研究成果は、自閉症の原因や仕組みの解明に遺伝子や脳体積のレベルから貢献し、近年注目されるオキシトシンによる治療の可能性を支持するものです。

(科学技術振興機構「戦略的創造研究推進事業 CREST」および文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム —社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発—」による成果)

これらの成果は2編の論文として、日本時間 9月2日および9月11日に米国Biological Psychiatry誌オンライン版にて発表しました。

【研究の背景】

● 自閉症とは

自閉症やアスペルガー障害などを含めた自閉症スペクトラム障害（用語解説1）は代表的な発達障害で、中核となる症状は、相手や場の状況に合わせた振る舞いができないといった対人交渉の質的な障害です。自閉症スペクトラム障害の治療法は未確立で、高い知能を有する人でも社会生活上の困難をきたすことが多いのが現状です。また、一般人口の100～150人に1人程度の極めて高い頻度でこの障害が認められることが世界各地から報告されています。

● 自閉症の原因

この障害では 80~90%の高い遺伝性が認められますが、これまで原因遺伝子の特定に至っていませんでした。一方、MRI（核磁気共鳴画像）などを用いた脳画像研究によって、症状が現れるしくみについて明らかにされてきたことで、他者の模倣を通して共感や協調に関わる脳部位である下前頭回（用語解説 2）の弁蓋部や、共感により他者の感情を理解するのに重要な脳部位である扁桃体（用語解説 3）が、自閉症スペクトラム障害に関与すると推測されていました。

【研究の内容】

- 自閉症の対人コミュニケーションの障害に下前頭回弁蓋部の体積減少が関与
(Yamasaki et al., Biological Psychiatry, in press)

脳溝（脳のしわ）パターンの個人差も考慮の上、頭部 MRI から下前頭回の体積を弁蓋部と三角部に区分して測定しました（図 1）。知的には平均以上である自閉症スペクトラム障害の成年男性からなるグループでは、年齢や知能および両親の社会経済背景に差が無い定型発達男性と比べ、下前頭回の体積が左右ともに統計学的に有意に小さく（図 2）、特に右半球の弁蓋部の体積が小さい人ほど模倣等を介した対人コミュニケーションの障害が重度であることを見出しました（図 3）。この結果は、先行研究の結果（右半球の弁蓋部の働きが他者と感情を共有する際に重要で、同障害ではこの部位の働きが低下し、対人的なコミュニケーション障害の重症度と相関する）と一致します。さらに弁蓋部の障害が脳の体積の変化として現れ、対人コミュニケーションの障害と関連することを世界で初めて示しました。

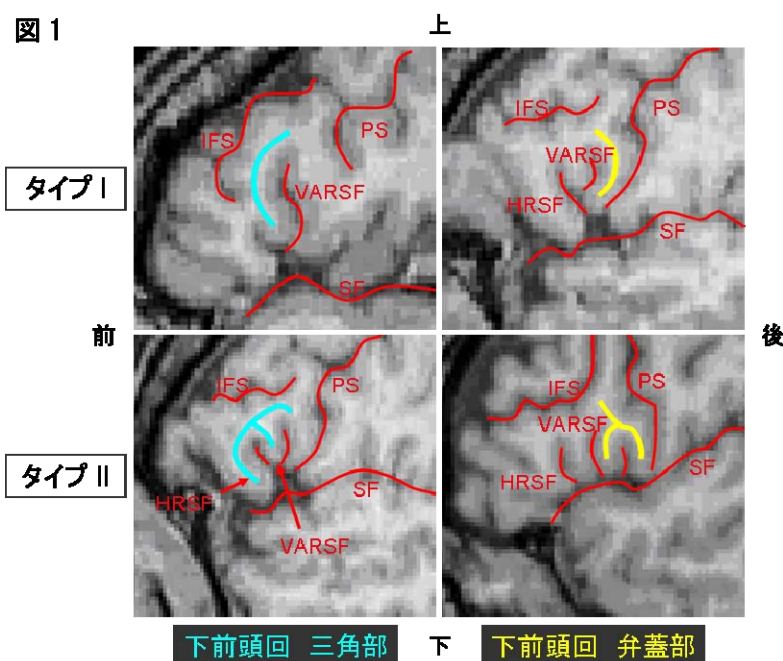


図 2

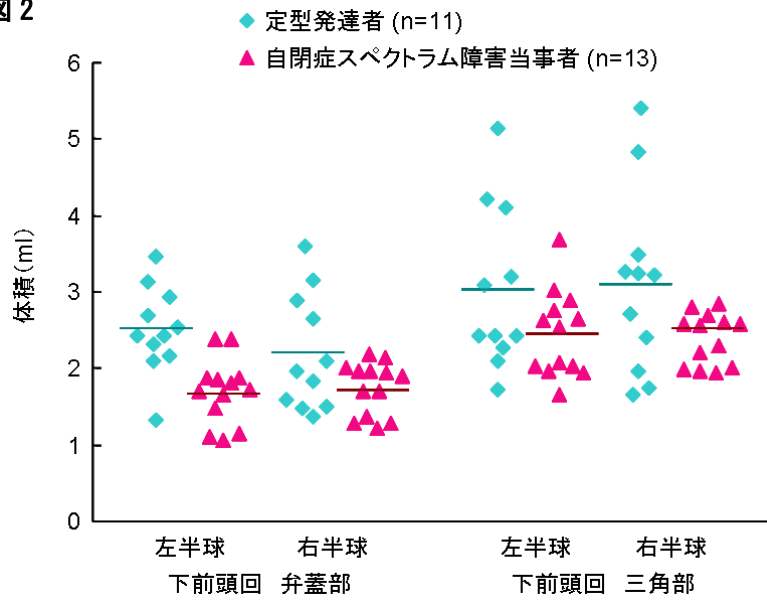
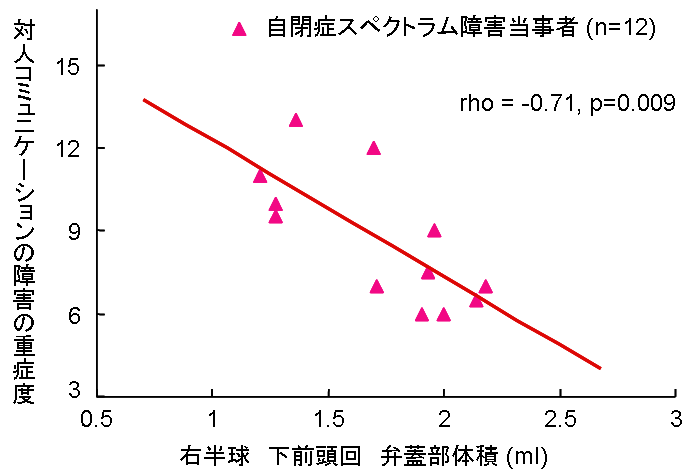


図 3



●オキシトシン受容体遺伝子のタイプがヒトの社会性に関わる扁桃体の体積差に関与 (Inoue et al., Biological Psychiatry, in press)

次に、自閉症との関連が報告されている遺伝子「オキシトシン受容体遺伝子(用語解説4・5)」とMRIから測定した脳部位の体積(図4)との関係を検討しました。自閉症の人に多く認められるタイプのオキシトシン受容体遺伝子を持つ人は、そうでないタイプの遺伝子を持つ人に比べて、他者の表情の理解や共感に関与する扁桃体の体積が統計学的に有意に大きいことを、世界で初めて見出しました(図5)。自閉症の人の扁桃体体積が定型発達の人に比べて大きいことは、以前から報告されています。また、動物実験からオキシトシン受

容体が最も多く分布する脳部位は扁桃体であることが知られています。さらに、オキシトシンは他者の感情の理解を促進したり信頼関係を形成したりする上で重要な役割を持ち、この際に扁桃体の働きの変化が関与することが示されてきました。最近では自閉症の対人コミュニケーション障害にも改善効果を示す可能性が示されています。今回の研究結果は、遺伝子や脳体積のレベルから、オキシトシンが扁桃体を介して対人行動やその障害に関与すること、および対人コミュニケーション障害の治療薬の候補であることを支持しています。我々は当院精神神経科において、オキシトシンによる対人コミュニケーション障害の治療効果を、MRI を用いて検証する臨床試験を行っています（**【関連 URL】** 参照）。

図 4

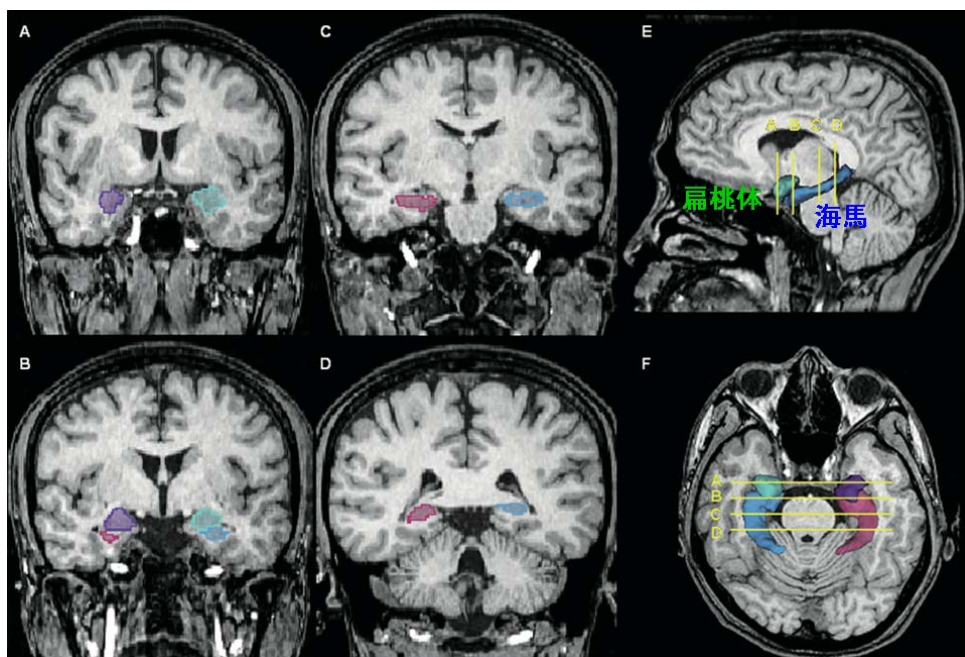
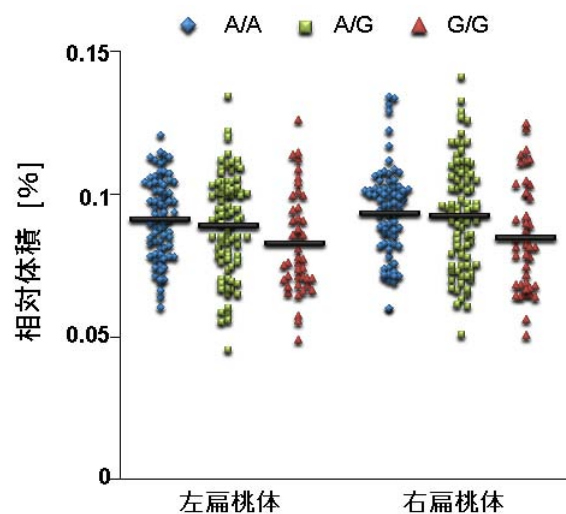


図 5 オキシトシン受容体遺伝子多型と扁桃体体積 (n=208)



【用語解説】

1) 自閉症スペクトラム障害

1) 対人交渉の質的障害、2) 言語的コミュニケーションの障害、3) 常同的・反復的行動様式という3つの中核症状全てを有する自閉症から、1)と3)だけを有するアスペルガー障害、1)だけを有する特定不能の広汎性発達障害までを含む概念。自閉症的な特性は、重度の知的障害を伴った自閉症から、知的機能の高い軽度の自閉症を経由し、対人関係上で、いわゆる変わり者と言われるような人まで続くスペクトラムを形成するという考えに基づく。

2) 下前頭回（弁蓋部・三角部）（図1）

情報を統合して行動を調節する前頭前野の最後部に位置する。下前頭回の中でもブロードマンの45野に相当する三角部と同44野に相当してその後ろに位置する弁蓋部に分かれる。左半球の弁蓋部が古くから運動性言語野として知られる一方、近年、特に右半球の弁蓋部は、自分が行動する時だけでなく他者の同様の行動を見る時にも活動し、模倣を介して社会的な学習や他者への共感や協調に関与するミラーニューロンシステムの中心部位として注目される。

3) 扁桃核（図4）

大脳の中央部で側頭葉の内側部にある記憶への関与で知られる海馬の前に位置する成人で約2ml弱のアーモンド型の構造物。不安や恐怖等の情動反応の処理に重要な役割を持ち、共感を介した他者の感情の理解にも関わる。

4) オキシトシン

脳の下垂体後葉から分泌されるホルモンで、従来は子宮平滑筋収縮作用を介した分娩促進や乳腺の筋線維を収縮させる作用を介した乳汁分泌促進作用が知られていた。しかし一方で男女を問わず脳内にも多くのオキシトシン受容体が分布している事が知られ、脳への未知の作用についても関心が持たれていた。

5) 受容体

細胞の内と外の境界を成す細胞膜上に存在していて、細胞外にある情報伝達物質と結合して細胞内へと情報を取り入れる部位。

【発表雑誌】

雑誌名： Biological Psychiatry オンライン版 (Articles in Press)

論文名および掲載日時：

Reduced gray matter volume of pars opercularis is associated with impaired social communication in high-functioning autism spectrum disorders

(日本時間 9月2日 掲載)

Association between the oxytocin receptor gene (OXTR) and amygdalar volume in healthy adults

(日本時間 9月11日 掲載)

【注意事項】

本件につきましては、報道解禁はございません。

【関連 URL】

● 東大病院オキシトシン臨床試験登録情報

<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000002743&language=J>

● Biological Psychiatry ホームページ

<http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/home>

《本件に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 精神神経科

准教授 山末 英典

電話 : 03-5800-9263

FAX : 03-5800-6894

E-mail : yamasue-tky@umin.ac.jp

《取材に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター (担当 : 小岩井、渡部)

電話 : 03-5800-9188 (直通)

E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp
