

広汎性発達障害者の脳形態・機能学的異常、生物学的異常に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2010-11-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小坂, 浩隆, 石飛, 信, 村田, 哲人, 和田, 有司, 齋藤, 大輔, 岡沢, 秀彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/2786

広汎性発達障害者の脳形態・機能学的異常、生物学的異常に関する研究

研究代表者：小坂 浩隆（医学部、助教）

電話：0776-61-8363、メールアドレス：hirotaka@u-fukui.ac.jp

研究分担者：石飛 信（医学部、助教）、村田 哲人（医学部、准教授）

和田 有司（医学部、教授）、齋藤 大輔（生命科学複合研究教育センター、特命講師）、岡沢 秀彦（高エネルギー医学研究センター、教授）

概 要	<p>高機能広汎性発達障害者(PDD)を被験者とし、脳賦活検査、脳体積比較、血液生化学検査を実施した。自己顔評価課題の脳賦活検査では、PDD群では、定型発達者群で認めた右側島、両側前部/後部帯状回などの賦活が全体的に小さかった。脳体積比較では、PDD 群の右側の島、下前頭葉で灰白質の体積減少を認め、自閉症尺度(AQ)と有意に負の相関を認めた。血液生化学検査では、BDNF における PDD 群の有意な低値を認めたが、オキシトシン、GABA などでは明確な有意差は認められなかった。性や年齢や IQ の問題を加味し、さらなる追試が必要であると考えられた。</p> <p>今後、各検査の解析を詳細に吟味し、またそれらの結果の相関性についても解析し、さらなる高機能広汎性発達障害者の脳メカニズムの解明につなげていきたい。</p>
関連キーワード	<p>広汎性発達障害 (PDD)、Voxel Based Morphometry (VBM)、functional MRI (fMRI)、オキシトシン</p>

研究の背景

自閉症やアスペルガー障害を含む「広汎性発達障害：PDD, pervasive developmental disorders」は、社会性の障害・コミュニケーションの障害・想像力の障害を三徴とし、就学時期には「いじめ」や「学級崩壊」、成人期には「社会的引きこもり」などの問題が起こることが知られている。また、幼少期は家族に守られていたが、成人になり「社会適応能力の発達不全」のため社会との不適応が起こり PDD と初めて気づかれる高

機能群がいる。よって、その早期診断および早期介入への関心が高まっており、病態の把握やそのメカニズムの解明は急務である。しかし、本疾患発症の基盤には多様な生物学的要素が含まれるため、診断確定に繋がる共通した見解に至っていないのが現状である。現在、主に青年期の高機能 PDD に焦点を当てて、多方面からの研究を継続中である。

研究の目的

研究代表者らは、これまでに非侵襲的な高磁場 3T-MR 装置を用いて脳形態・機能学的異常の検証を繰り返してきた。それら脳画像解析法を用いて、今回、PDD の脳メカニズムを定型発達者群と比較検討を以下のように検証することを目標とした。

両群の脳形態比較として、3T-MR 装置で T1 強調画像の水平断撮像を行い、VBM5.1 にて脳灰白質体積の群間比較を行う。

両群の自己顔認知時の脳機能を検討するため fMRI 検査試行前に、あらかじめ被験者をビデオ撮影し、その画像から各被験者のいろんな表情(写真写りがよいものから白目を向いているなど写真写りが悪い

もの)を得る。fMRI 検査時に自己顔写真と未知人物の顔写真のそれぞれの写真写り評価(顔評価)をする。

近年、PDD のオキシトシン低値が目ざされている。オキシトシンは他者への愛情や親近感にも関与していると言われて、コミュニケーション障害が主症状の PDD にとって興味深い結果である。さらに神経成長因子 BDNF や抑制性神経伝達物質 GABA などのアミノ酸を測定し、脳機能や脳構造との相関を確認する。

尚、本研究は本学倫理委員会の承認を得ており、被験者(もしくは保護者)には文書で検査の同意を得た。

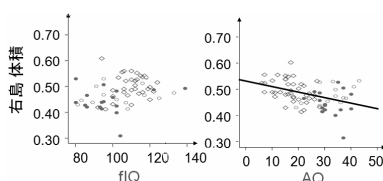
研究の成果

VBMによる脳形態比較

【対象】男性 PDD 32 名 (23.8±4.2 歳、fIQ 101.8±16.8) と、男性定型発達者 40 名 (22.5±4.3 歳、fIQ 110.1±7.4)。【結果】PDD 群が定型発達者群より脳灰白質体積が有意に増大している部位は認められなかった。一方、PDD 群が有意に減少している部位は、右側島、右側下頭頂葉などであった

(FDR-correction, $P < 0.05$)。これらの領域は、各被験者の full IQ

(全知能指数)には相関なかったが、AQ(自閉症尺度)には負



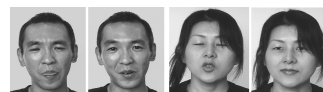
の相関を認めた ($P = 0.001$) (図参照)。【考察】青年期 PDD における島、下前頭葉の脳灰白質体積の減少は、ミラーニューロンシステムと辺縁系のネットワーク異常に関与し、PDD における症状の共感性欠如に関連すると推察された。なお、この内容は NeuroImage 2010, 50(4) に掲載された。

自己顔認知の fMRI

【対象】男女 PDD15 名 (23.7±4.3 歳、fIQ 105.4±11.7) と男女定型発達者 15 名 (23.3±3.6 歳、fIQ 110.1±4.3)。【結果】定型発達者群では、他者顔課題と比較して自己顔認知の際に、右側島、両側前部/後部帯状回などで広範囲に賦活を認めたが、PDD 群では賦活が全体的に小さかった。また、それらの領域の脳賦活は、AQ(自閉症尺度)下位項目と負

の相関を認めた。【考察】PDD は自己評価の認知プロセスは健常群と

変わらない一方で、自己顔評価に伴う



感情反応が異なること、またそれらの感情状態への注意が向きにくいことなどが推測された。

血液生化学検査

【対象】男性 PDD 36 名 (24.3±4.7 歳、fIQ 96.9±18.3) と男性定型発達者 32 名 (23.2±4.5 歳、fIQ 110.3±7.6)。

	健常者群		PDD群		t-test p
	mean	SD	mean	SD	
Oxytocin	7.2	12.7	7.6	12.0	0.871
BDNF	1672.3	1271.9	1535.5	1854.6	0.727
Vit. B6	16.2	20.3	14.3	27.7	0.745
Vit. B12	295.3	119.2	402.7	199.5	<u>0.009</u>
Folic Acid	4.0	1.2	4.9	3.0	<u>0.115</u>
Lactate	10.1	3.7	9.6	3.5	0.516
Pyruvic Acid	0.45	0.25	0.31	0.22	<u>0.023</u>
Arachidonic acid (AA)	118.1	21.9	112.3	28.0	0.352
Eicosapentaenoic acid (EPA)	31.5	23.4	36.2	26.2	0.428
AA/EPA	5.3	2.9	4.2	2.1	0.068
linoleic acid	708.1	152.8	708.6	188.4	0.989
α-linolenic acid	15.6	9.7	21.4	14.6	0.058
linoleic acid / α-linolenic acid	54.5	20.1	41.6	16.5	<u>0.005</u>
GABA	143.7	24.7	125.8	24.1	<u>0.003</u>

【結果】主な結果は下記。

【考察】PDD 群において、GABA の低値がみられたが、過去の報告のようにオキシトシンや BDNF の低値は認められなかった。被験者の年齢や fIQ の影響が考えられた。他のアミノ酸や脂肪酸などについては、さらなる被験者増加にて検討が必要と考えられた。

PDD の診断・評価ツールの獲得

PDD の世界基準の診断・評価ツールである The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO) の資格を獲得し、研究成果を国際発表しやすくなった。

特記事項・発表論文など

「特記事項」本研究は、福井県立大学看護福祉学部社会福祉学科大森晶夫先生、金沢大学子どものこころの発達研究センター棟居俊夫先生、生理学研究所守田知代先生、定藤規弘先生の多大なご教授を受けており、諸先生方に感謝の意を表します。

「本研究に関わる発表論文」<雑誌論文>

Kosaka H, Omori M, Munesue T, Ishitobi M, Matsumura Y, Takahashi T, Narita K, Murata T, Saito DN, Uchiyama H, Morita T, Kikuchi M, Mizukami K, Okazawa H, Sadato N, Wada Y.

Smaller insula and inferior frontal volumes in young adults with pervasive developmental disorders. NeuroImage, 2010, 50(4):1357-1363.

小坂浩隆、大森晶夫、棟居俊夫、石飛信、高橋哲也、村田哲人、岡沢秀彦、定藤規弘、和田有司

青年期広汎性発達障害者の脳灰白質減少—VBM 研究—臨床脳波 51(8):483-489 2009 年 8 月

「本研究に関わる発表論文」<学会発表>

Kosaka H, Omori M, Munesue T, Ishitobi M, Matsumura Y, Takahashi T, Narita K, Murata T, Okazawa H, Sadato N, Wada Y.

Decreased bilateral insulae volume in youth with pervasive developmental disorders. AOCCN 2009. 2009 年 4 月、Seoul, Korea, Travel Award 受賞

Morita T, Kosaka H, Saito DN, Ishitobi M, Munesue T, Itakura S, Omori M, Okazawa H, Wada Y, Sadato N Abnormal self-awareness in pervasive developmental disorders. International Symposium: New Frontiers in Social Cognitive Neuroscience. 2009 年 11 月、Sendai, Miyagi, Japan

Kosaka H, Omori M, Munesue T, Ishitobi M, Matsumura Y, Takahashi T, Narita K, Murata T, Saito DN, Uchiyama H, Morita T, Kikuchi M, Mizukami K, Okazawa H, Sadato N, Wada Y.

Correlations between smaller brain volume and autism spectrum quotient or intelligence quotient in Young Male Adults with Pervasive Developmental Disorders. Fukui 2010. 2010 年 1 月、Fukui, Japan