



広汎性発達障害の脳機能障害と脳内生化学代謝異常

遠藤 太郎¹⁾, 塩入 俊樹²⁾, 染矢 俊幸^{1,3)}

1) 新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野, 2) 岐阜大学医学部精神病理学分野,

3) 新潟大学こころの発達医学センター

広汎性発達障害 (PDD) を対象にしたこれまでの neuroimaging 研究により, 扁桃体, 海馬, 小脳の形態異常, および扁桃体, 内側前頭前野, 紡錘状回, 上側頭溝の機能異常とこころの理論の障害や表情認知の障害などの PDD の認知機能障害との関連が示されている。

我々は, proton magnetic resonance spectroscopy を用いて, PDD 者 38 名 (12.9 歳), および, 年齢, 性別, 利き手, 知能指数をマッチングさせた定型発達者 16 人 (11.5 歳) の脳内生化学代謝を調査した。研究の結果, PDD 群は, 扁桃体と海馬の一部を含む右内側側頭葉のボクセルにおいて, クレアチンに対する N-アセチルアスパラギン酸の比率 (NAA/Cr 比) が定型発達群に比して有意に低下しており, PDD 群ではこの領域における神経発達障害を認める可能性が示唆された。同領域の NAA/Cr 比は, 自閉症, アスペルガー障害, 特定不能の広汎性発達障害, 定型発達の 4 群比較でも有意な群間差が示され, さらに PDD 群の右内側側頭葉の NAA/Cr 比は, 重症度との間に負の相関を認め, 右内側側頭葉領域の神経発達障害が PDD の重症度や中核症状に寄与している可能性を示唆された。また, セロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域における S アレルをホモで持つ PDD 者は前頭前野における NAA/Cr 比が低下していることも示された。今後, これらの疾患感受性遺伝子と中間表現型としての脳画像所見との関連を解明し, 多角的な視点から PDD の病態解明が進むことを期待したい。

はじめに

広汎性発達障害 (PDD) は, 対人的相互反応およびコミュニケーション能力の質的な障害, および常同反復的で強迫的な興味・行動を中核症状とする, 乳幼児期早期に顕在化する発達障害の一群であり, 自閉性障害 (自閉症), アスペルガー障害, レット障害, 小児崩壊性障害, および特定不能の広汎性発達障害が含まれる。自閉症を頂点として, アスペルガー障害, 特定不能の広汎性発達障害, 定型発達を一つの連続体として捉え,

自閉症スペクトラムと表現される場合もある。

自閉症の病因としては, 自閉症患者の約 20% が何らかの生物学的要因 (ヘルペス脳炎, 結節性硬化症, 脆弱 X 症候群など) に起因するものと考えられている¹⁸⁾ が, 残りの 80% については, 自閉症を説明できるような生物学的要因はいまのところ解明されていない。しかしながら, PDD の双生児研究で, 一卵性双生児の一致率が 90% 以上に上ると報告されていることから, 遺伝的な要因が非常に大きいと考えられている⁸⁾。さらに

最近の neuroimaging 技術の進歩により, *in vivo* で PDD の病態を解明しようという試みがなされ, PDD の病態と関連する脳の領域が徐々に明らかにされている. 本稿では, これまでの neuroimaging 研究で明らかとなってきた PDD の脳機能障害と我々の研究成果を紹介し, 今後の研究の方向性についての考察を行う.

I. PDD の脳形態画像研究

Kanner による自閉症の最初の症例報告¹²⁾で既に, 自閉症児の頭囲拡大が指摘されていた. その後もこの所見は繰り返し報告され, 特に生後1年間で定型発達児に比し急激な頭囲の増加を来し, その後はゆるやかな増加を認め, 学童期にはほとんど定型発達児と差がなくなるといわれている⁵⁾. MRI 研究においても, 発達早期における自閉症児の総脳体積の増加が報告され, 定型発達児に比し, 2~4歳の自閉症群では脳体積の有意な増大を認め, 5~16歳の自閉症群では有意な減少を認めると報告されている⁶⁾.

局所的な脳体積では, 扁桃体, 海馬, 小脳が比較的よく研究されている領域である. 扁桃体と海馬に関しては, Schumann ら²¹⁾の報告で, 学童期の自閉症児では両側の扁桃体が定型発達児に比して増大していたのに対し, 思春期の自閉症児では有意差を認めなかったが, 両側の海馬は学童期・思春期ともに, 定型発達児に比して増大していたことが示されている. さらに Sparks ら²²⁾は, PDD サブタイプ群間で扁桃体体積の比較を行い, PDD 群の両側扁桃体体積は, 精神遅滞群, 定型発達群に比し有意に大きく, さらに自閉性障害群の扁桃体は, 特定不能の広汎性発達障害群に比し有意に増大していたと報告している. 彼らはこの結果から, 扁桃体の体積は自閉症の重症度と関連するかもしれないと考察している.

小脳に関しては, 複数の MRI 研究で, 小脳虫部の低形成が報告されている^{6,11,13)}. しかし, 他の報告では否定的な意見もあり¹⁷⁾, 剖検研究では, 小脳半球における発達性細胞異常 (Purkinje 細胞の減少, 顆粒細胞の軽度減少) が報告されてい

る¹⁴⁾.

また, PDD を対象とした VBM (voxel-based morphometry) 研究¹⁹⁾では, 両側紡錘状回, 両側小脳, 両側腹外側前頭前野皮質, 両側海馬周囲皮質の灰白質の増加を認め, さらに扁桃体-海馬-内嗅皮核接合部の灰白質密度と Autism Behavioral Checklist との間に相関を認めたと報告されている. 前述の Sparks らの報告²²⁾同様, 扁桃体-海馬領域の体積が PDD の症状に寄与している可能性を示唆している.

II. PDD の脳機能画像研究

過去の PDD の認知心理学研究で, こころの理論, 表情認知などにおける認知機能障害が報告されており, PET (positron emission tomography) や fMRI (functional MRI) を用いた脳機能画像研究で, これら認知機能障害と関連する脳領域が確認されている.

Castelli ら³⁾の PET 研究では, こころの理論課題を課した際に, 成人の PDD 者では, 通常賦活される右側の扁桃体, 内側前頭前野, 上側頭溝の賦活を認めなかったと報告されている. また, Baron-Cohen ら¹⁾によるこころの理論課題を用いた fMRI 研究でも, 同様に扁桃体の賦活を認めなかったと報告されている.

表情認知課題を用いた fMRI 研究では, Schultz ら²⁰⁾が, 定型発達群は表情認識を行っている間に, 右紡錘状回の賦活を示し, 顔以外の物を認識している間は右下側頭回の賦活を示したのに対し, 成人の自閉症およびアスペルガー障害群では, 表情認識を行っている間に右下側頭回が賦活され, 紡錘状回の賦活は認められなかったと報告している. この結果は, 自閉症者では, 物を見るように人の表情を認識している可能性を示唆している. また, Pierce ら¹⁶⁾も同様の研究を行い, 表情認識の際に, 成人の自閉症群の紡錘状回および扁桃体の賦活を認めず, 前頭葉, 視覚野, 小脳の賦活を認めたと報告している.

また, 他の注目されている認知機能として, 自閉症のミラーニューロン障害説がある. ミラーニ

ューロンとは、他の人の行動を見たときにあたかも自分が同一の行動をしているかのように脳内で働く一連の神経細胞群を指しており、模倣や共感などに関係する脳機能である。Dapretto ら⁷⁾のfMRI 研究では、模倣課題の際に定型発達群では下前頭回の賦活を認めたが、自閉症群では課題の成績は変わらないにもかかわらず、下前頭回の賦活は認められなかったと報告されている。

III. PDD の脳内局所生化学代謝研究

核磁気共鳴現象に基礎をおく化学分析法の生体応用である MRS (magnetic resonance spectroscopy) は、生体内の代謝や生化学情報を非侵襲的に得ることのできる唯一の検査法であり、PDD に対しては、これまでに主に ¹H を核種として用いた研究が繰り返行われている。

先行研究では、自閉症者の右内側側頭葉¹⁵⁾、小脳半球^{4,15)}、両側帯状回、右視床、上側頭回¹⁰⁾における N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) の低下が報告されており、PDD のこれら脳領域における神経発達障害が示唆される。

これまでの脳形態・脳機能画像研究の流れを受けて、我々は、PDD の扁桃体-海馬、小脳虫部、内側前頭前野領域の生化学代謝と PDD の臨床症状の関連についての検討を、¹H-MRS を用いて行った⁹⁾。研究の対象者は、PDD 者 38 名 (12.9 歳)、および、年齢、性別、利き手、知能指数をマッチングさせた定型発達者 16 人 (11.5 歳) である。PDD の症状評価には小児自閉症評価尺度東京版 (CARS-TV) を用いた。研究の結果、PDD 群は、扁桃体と海馬の一部を含む右内側側頭葉のボクセルにおいて、生体内の基準物質として用いたクレアチンに対する NAA の比率 (NAA/Cr 比) が定型発達群に比して有意に低下していた ($p < 0.001$)。NAA は成熟神経細胞のマーカーと考えられていることから、PDD 群ではこの領域における神経発達障害を認める可能性が示唆された。さらに同領域の NAA/Cr 比は、自閉症、アスペルガー障害、特定不能の広汎性発達障害、定型発達の 4 群比較でも有意な群間差が

示され (図 1, $p < 0.001$)、多重比較で、右内側側頭葉における自閉症群の NAA/Cr 比は、特定不能の広汎性発達障害、定型発達群に比し有意に低く (いずれも $p < 0.001$)、アスペルガー障害群は定型発達群に比し有意に低かった ($p = 0.001$)。PDD の臨床症状との関係では、PDD 群の右内側側頭葉の NAA/Cr 比は、CARS-TV 総得点との間に負の相関を認め (図 2, $r = -0.44$, $p = 0.01$)、自閉症症状が重篤であるほど、右内側側頭葉の NAA/Cr 比が低いことが示された。さらに、重回帰分析を用いた解析では、CARS-TV の下位項目のうち、情緒反応と聴覚による反応が有意な関連を持つ因子として検出された ($R^2 = 0.50$, それぞれ $\beta = -0.29$, $p = 0.03$, $\beta = -0.55$, $p < 0.001$)。本研究の結果は、PDD では扁桃体と海馬の一部を含む右内側側頭葉領域の神経発達障害を認め、これらの障害が自閉症 PDD の重症度や中核症状に寄与している可能性を示唆するものである。この結果は、扁桃体が PDD の病態に深く関与しているという先行研究を裏付けるものであり、また、臨床的に連続体であると考えられていた PDD サブタイプが、右の扁桃体を中心とした領域の神経発達障害を基盤に持つ生物学的にも連続体の病態である可能性を示している。

IV. PDD の脳画像研究の展望

これまでの脳画像研究により、PDD における扁桃体、海馬、内側前頭前野、上側頭溝および小脳の形態的・機能的異常が示された。しかしながら、この領域の研究は、いわゆる中間表現型をどのように捉え、その先の病因解明や治療へ発展させていくかが重要であると考えられるが、残念ながら、これまでのところ疾患候補遺伝子と PDD の脳形態・脳機能との関連を直接調べた研究は数少ない。今後、PDD の脳病態に関与する遺伝子を解明することが、PDD の脳画像研究を飛躍させる鍵となるものと思われる。

セロトニントランスポーター遺伝子のプロモーター領域 (5-HTTLPR) における遺伝子多型が、

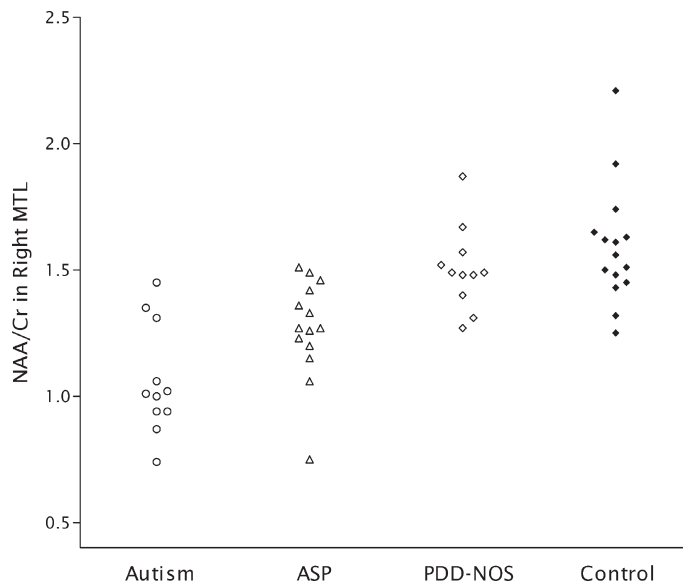


図1 PDDサブタイプおよび定型発達群の右内側側頭葉におけるN-アセチルアスパラギン酸/クレアチン比
 Autism: 自閉性障害 (自閉症), ASP: アスペルガー障害, PDD-NOS: 特定不能の広汎性発達障害, Control: 定型発達, NAA/Cr: N-アセチルアスパラギン酸/クレアチン比, MTL: 内側側頭葉

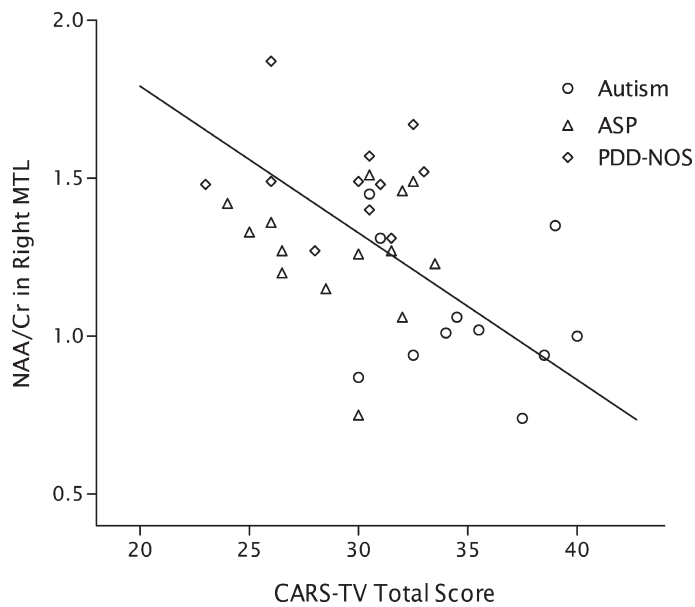


図2 PDD群の右内側側頭葉におけるN-アセチルアスパラギン酸/クレアチン比と小児自閉症評価尺度東京版 (CARS-TV) 総得点との関係

自閉症の臨床症状のプロフィールに関係することが報告されている²⁾。5-HTTLPRのSアレル(S/SおよびS/L)を持つ自閉症群は、自閉症の評価尺度であるAutism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)の「社会的相互性における非言語的コミュニケーションの使用の失敗」の項目が重症であり、Lアレル(L/L)を持つ群では「常同・反復的な運動」の項目が重症であったという。さらに、5-HTTLPRのSアレルを持つ自閉症者はLアレルを持つものに比し前頭葉の灰白質体積が有意に増大していると報告されている²³⁾。そこで我々は、PDD者の脳内生化学代謝における5-HTTLPR遺伝子の関与を検討した。その結果、Sアレルをホモで持つPDD者は前頭前野におけるNAA/Cr比の有意な低下を認めた($p < 0.05$)。このような疾患感受性遺伝子と脳画像研究で示された中間表現型との関連を検討することは、疾患の病態解明のために非常に意義のあるものと思われる。

このような取り組みを実現するために、新潟大学では2007年に「こころの発達医学センター」を設立した。本センターは、臨床系・基礎系教室の枠組みを超えて、精神科、小児科、生化学分野のスタッフにより構成され、臨床発達医学分野、脳画像研究分野、分子遺伝学分野、分子神経生物学分野の部門からなる、発達科学から発達障害の病因解明を目指した包括的ユニットである。本稿で取り上げた我々の研究も、こころの発達医学センターの取り組みの一環であり、現在も多岐にわたる研究が進行中である。

おわりに

本稿では、これまでの脳画像研究の総括と今後の展望についての考察を行った。これまで欧米に立ち遅れていた本研究領域も、近年、わが国でも注目を集めるようになり、積極的に研究が行われるようになってきている。本稿の展望で述べたような、画一的な視点ではなく、包括的な視点での研究が推進されることに期待したい。

文 献

- 1) Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., et al.: Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *Eur J Neurosci*, 11; 1891-1898, 1999
- 2) Brune, C. W., Kim, S. J., Salt, J., et al.: 5-HTTLPR Genotype-Specific Phenotype in Children and Adolescents With Autism. *Am J Psychiatry*, 163; 2148-2156, 2006
- 3) Castelli, F., Frith, C., Happe, F., et al.: Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, 125; 1839-1849, 2002
- 4) Chugani, D. C., Sundram, B. S., Behen, M., et al.: Evidence of altered energy metabolism in autistic children. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23; 635-641, 1999
- 5) Courchesne, E., Carper, R., Akshoomoff, N.: Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*, 290; 337-344, 2003
- 6) Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., et al.: Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*, 57; 245-254, 2001
- 7) Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., et al.: Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*, 9; 28-30, 2006
- 8) DiCicco-Bloom, E., Lord, C., Zwaigenbaum, L., et al.: The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *J Neurosci*, 26; 6897-6906, 2006
- 9) Endo, T., Shioiri, T., Kitamura, H., et al.: Altered chemical metabolites in the amygdala-hippocampus region contribute to autistic symptoms of autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 62; 1030-1037, 2007
- 10) Friedman, S. D., Shaw, D. W., Artru, A. A., et al.: Regional brain chemical alterations in young children with autism spectrum disorder. *Neurology*, 60; 100-107, 2003
- 11) Hashimoto, T., Tayama, M., Murakawa, K., et al.: Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *J Autism Dev Disorder*, 25; 1-18, 1995
- 12) Kanner, L.: Autistic disturbances of affective

contact. *Nervous Child*, 2: 217-250, 1943

13) Kaufmann, W. E., Cooper, K. L., Mostofsky, S. H., et al.: Specificity of cerebellar vermian abnormalities in autism: a quantitative magnetic resonance imaging study. *J Child Neurol*, 18; 463-470, 2003

14) Kemper, T. L., Bauman, M.: Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol*, 57; 645-652, 1998

15) Otsuka, H., Harada, M., Mori, K., et al.: Brain metabolites in the hippocampus-amygdala region and cerebellum in autism: An 1H-MR spectroscopy study. *Neuroradiology*, 41; 517-519, 1999

16) Pierce, K., Muller, R. A., Ambrose, J., et al.: Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. *Brain*, 124; 2059-2073, 2001

17) Piven, J., Saliba, K., Bailey, J., et al.: An MRI study of autism: the cerebellum revisited. *Neurology*, 49; 546-551, 1997

18) Rapin, I.: Autism in search of a home in the brain. *Neurology*, 52; 902-904, 1999

19) Salmond, C. H., Ashburner, J., Connelly, A., et al.: The role of the medial temporal lobe in autistic spectrum disorders. *Eur J Neurosci*, 22; 764-772, 2005

20) Schultz, R. T., Gauthier, I., Klin, A., et al.: Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 57; 331-340, 2000

21) Schumann, C. M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B. L., et al.: The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci*, 24; 6392-6401, 2004

22) Sparks, B. F., Friedman, S. D., Shaw, D. W., et al.: Brain structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology*, 59; 184-192, 2002

23) Wassink, T. H., Hazlett, H. C., Epping, E. A., et al.: Cerebral cortical gray matter overgrowth and functional variation of the serotonin transporter gene in autism. *Arch Gen Psychiatry*, 64; 709-717, 2007
