

第 104 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

広汎性発達障害の脳形態異常とその起源について

山 末 英 典 (東京大学医学部附属病院精神神経科)

自閉症スペクトラム障害、特にアスペルガー障害では、共感能力の障害などに基づく対人相互作用などの社会性の障害がその中核をなし、当事者や家族の生活に深刻な制限をもたらす。しかし、その社会性の障害の脳基盤は未解明で、治療法も確立されていない。また、一卵性双生児での一致度が非常に高く、遺伝疫学的研究から算出された遺伝要因の関与は 90 % と報告されているにもかかわらず、多因子疾患のためか未だ責任遺伝子の同定にいたっていない。

その一方で、遺伝子などの病因研究と独立して、近年技術進歩の著しい脳画像を用いた病態研究も行われ、自閉症スペクトラム障害当事者の精神機能障害の背景を成すと考えられる脳の機能的・形態的な異常が報告されてきている。さらに健常ヒトにおける近年の研究では、表情認知から他者の意図の理解に至るまで、対人コミュニケーションや社会性の基盤をなすと考えられるきわめて高次の精神機能を司る脳神経基盤も明らかにされつつある。

われわれは、この社会性の障害の脳基盤の解明、さらには治療法の開発を目指して、東京大学での倫理審査による承認を受けた上で MRI などの脳画像を中心とした臨床研究を行ってきた。そして、アスペルガー障害当事者における社会脳領域を中心とした脳形態レベルでの異常所見、さらにはその遺伝背景等についての知見を得た (Yamasue, et al., *Neurology*, 2005)。また、社会脳領域の男女差と社会性の男女差の関連や (Yamasue, et al., *Cerebral Cortex*, 2008)、そのアスペルガー障害との関連についても興味深い知見を得た (投稿準備中)。本シンポジウムでは、これら近年の研究成果を示した上で、今後の研究の展望について述べた。

<索引用語：自閉症，社会性の障害，脳画像，男女差，オキシトシン>

Neuroanatomical Basis of Pervasive Developmental Disorders and Its Pathogenesis

Since recent literature has argued to give up a single explanation covering diverse symptom defining autism-spectrum disorder (ASD), our study focuses on deficits in social cognition as the target of phenotype in searching cause for ASD. First study revealed that the gray matter volume reductions in several regions important for social cognition were common to monozygotic twins with Asperger's syndrome as compared with healthy matched controls. The findings suggest a contribution of shared genetic factors to underlying the structural abnormalities in ASD. Second study showed that the young healthy females showed greater cooperativeness as well as larger relative global and regional gray matter volumes than the matched males, particularly in the social-brain regions including posterior inferior frontal and anterior medial prefrontal cortices. Moreover, specifically in females, higher cooperativeness was tightly coupled with the larger relative total gray matter volume and more specifically with the regional gray matter volume in most of the regions revealing larger in female sex-dimorphism. These results suggest that sexually-dimorphic factors may affect the neurodevelopment of these "social-brain" regions, leading to higher cooperativeness in females. The findings may also have an implication for the pathophysiology of autism; characterized by severe dysfunction in social

reciprocity, abnormalities in social-brain, and disproportionately low probability in females. Third study showed a gender specific relationship between a polymorphism of oxytocin-receptor gene and regional gray matter volume of inferior frontal gyrus in healthy young adults. Fourth study demonstrates the correlation between smaller-than normal volume of posterior inferior frontal gyrus and worse function of social communication in the males with ASD compared with matched controls. Furthermore, we would like to discuss the possibility of future study examining the relationship between oxytocin-induced enhancement of social cognition and polymorphisms of genes encoding oxytocin-related molecules using neuroimaging as endophenotypes.

<Key words: autism, social dysfunction, neuroimaging, sex difference, oxytocin>

はじめに

広汎性発達障害は、1) 言語的コミュニケーションの障害、2) 対人相互作用の障害、3) 常同的・反復的な行動様式が、精神機能の非定型発達として表現される。そして、こうした精神機能の非定型発達の背景には、脳の非定型発達が基盤を成していると考えられる。1990年代以降に高空間解像度MRIが普及し、コンピューター技術の飛躍的な進歩と共に画像解析方法も発展したことで、近年はこの脳の非定型発達についての研究報告が蓄積されてきた。そして、現在では広汎性発達障害の臨床像の背景をなす脳基盤が徐々に明らかにされつつある。自閉症スペクトラム障害(ASD)、特に高機能自閉症もしくはアスペルガー障害を対象とした構造画像研究の知見をまとめた。

ASDの脳形態所見

高解像度MRIを用いて、健常対照と脳体積の比較を行う研究が多数行われている。脳局所の所見としては、表情認知などに関連する扁桃体、顔の認知や視線処理などに関連する紡錘状回、ヒトミラーニューロンシステムとして模倣や共感に関連するとして近年注目されている下前頭回や上側頭溝、他者の意図の理解に関与する内側前頭前野などの対人的情報処理の基盤を成す脳部位や、行動や運動の調整を行う小脳に体積異常の報告が多い。しかしながら、報告によって体積が大きい小さいかかのレベルで不一致が認められる。

非定型発達

前出したような横断面での観察による脳形態異

常の不一致について、時間軸を考慮すると解決するという指摘がされている。すなわち、年齢と共に脳が発達し、所見も変化するという理解が広い支持を得てきている。定型発達においても脳形態は図1のように時間と共に曲線を描いて増減する。脳灰白質体積は、生後徐々に体積を増すが、思春期にピークを迎え、その後は体積が緩やかに減少する²⁾。この曲線を描く定型発達を基準として、ASD当事者での脳体積の相対的な変化を時系列で描いたのが図2である³⁾。これによれば、ASD当事者では生後1~2年の間に定型発達児よりも脳体積が急激に増大し、その後緩やかに定型発達児のレベルに近づいていき、最終的に成人では定型発達と差がなくなっていく。そして成人後には、脳全体としては健常対照と差は少なく、局所的にはむしろ体積減少の報告が多い。こうした年齢による相対的な脳形態所見の増減が、発達途上におけるASD当事者と定型発達児との比較を困難にしていると考えられている。

脳形態異常の成因

上述してきたASDにおける脳形態異常は、その成因については明らかでない。健常成人においては脳灰白質体積の個人差の8割以上は遺伝的に規定されていると報告されているため、ASDの脳形態所見も、少なくともその一部はASDの遺伝要因の中間表現型である可能性がある。またその一方で、胎生期から幼年期ぐらまでを中心とした環境要因を反映している部分も少なからず存在しているはずである。こうしたある表現型における遺伝の寄与程度を導くためには、ほぼ100%

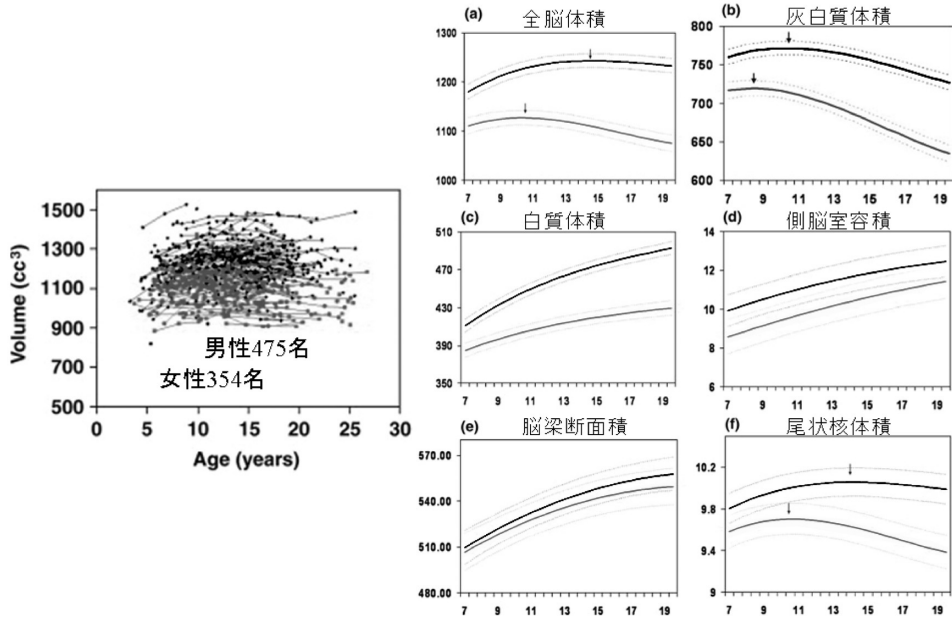


図1 脳の定型発達曲線（文献2）より一部改変して転載）

左の散布図は、横軸が年齢縦軸が全脳体積で男性 475 名、女性 374 名の健常者データを示している。
(a)～(f) はそれぞれの脳形態指標の近似曲線。

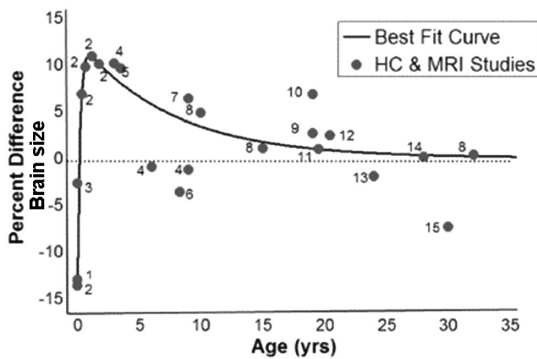


図2 自閉症スペクトラム障害の非定型神経発達
（文献3）より一部改変して転載）

横軸に年齢、縦軸に脳の大きさが表されている。破線で記された定型発達者の平均と比較した、既に発表された15の報告による自閉症スペクトラム障害当事者の脳の大きさの偏倚を示している。

遺伝背景を共有している一卵性双生児などを対象とした双生児研究が有用である。すなわち、一卵性双生児で相異なる表現型があれば、それは環境要因を反映している可能性が高く、共有される表現型は遺伝要因を反映する可能性が高い。

われわれは、アスペルガー障害と診断された一卵性双生児一致例の脳形態を定量的に評価するため、82名の健常対照群との比較を、voxel-based morphometry (VBM) という、細かな画素の単位で脳全体から体積減少や増加を検出できる方法によって行った⁶⁾。この2例は、遺伝子解析により一卵性と診断された。また、アスペルガー障害の診断が一致している一方で、うつ病の併発は一方の産科的合併症がより重度であった双生児対でのみ認め、双生児間で不一致だった。VBMの結果、健常対照82名と比べて(2名×82名)、アスペルガー障害と診断された双生児対では、右前頭前野、左上側頭回、紡錘状回および右扁桃体の灰白質濃度が低下していた。この低下は、全脳の

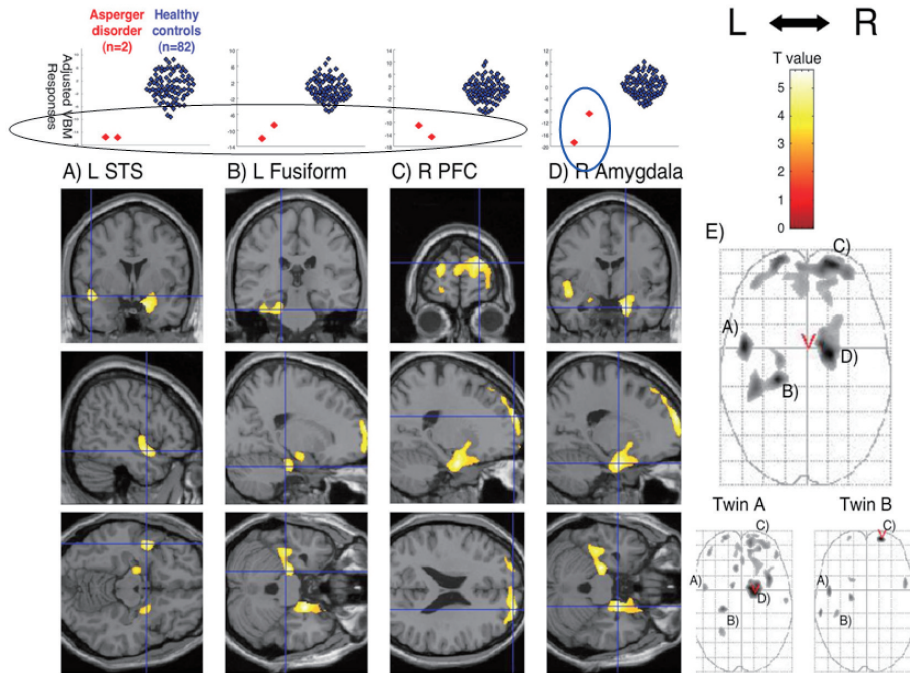


図3 アスペルガー障害と遺伝的な脳形態異常 (文献6) より一部改変して転載)

一卵性双生児のアスペルガー障害一致例の2人が、82名の健常対照と比較して、上側頭溝、紡錘状回、前頭前野では2人に共通して体積減少が認められ、これらの体積減少の遺伝性を示唆した。一方で、扁桃体体積減少はうつ病を合併した双生児対でのみ認められた。STS: superior temporal sulcus, L: left, R: right, PFC: prefrontal cortex

ボクセルによる多重検定であることからボンフェローニタイプの補正を行っても、統計学的に有意なものであった (図3)。さらに、それぞれの双生児対を別個に健常対照と比較すると (1名 x 82名)、右前頭前野、左上側頭回、紡錘状回の灰白質濃度低下は双生児間で一致して認められたものの、右扁桃体の灰白質濃度低下は、うつ病を併発した双生児対でのみ認められることがわかった。図3の左上に記した灰白質濃度の散布図からは、右前頭前野、左上側頭回、紡錘状回におけるアスペルガー障害患者の健常対照からの偏倚と、双生児対同士の類似、右扁桃体における相違が認められる。これらの結果から、右扁桃体の灰白質濃度低下はアスペルガー障害よりうつ病との関連が強いことが示唆された。このことは、うつ病患者における扁桃体体積減少の報告と一致している。

さらに、動物実験の結果から、ASDで認められる扁桃体病変が、同障害に高率に合併する気分障害や不安障害の関連であると結論する海外の研究グループの見解とも一貫している。一方で、前頭前野、上側頭回、紡錘状回などの脳部位は、心の理論や対人関係能力の脳基盤として再三機能的関連を指摘され、脳形態上の異常も繰り返し報告されている部位である。この双生児対のVBM解析が、これらの脳部位の脳形態異常の追試のみならず、これらの所見への遺伝要因の関与を支持していることが考えられた。この見解は、米国の別のグループから報告されている、ASDの脳皮質体積減少には遺伝要因の関与が強いという研究結果とも一致している⁴⁾。

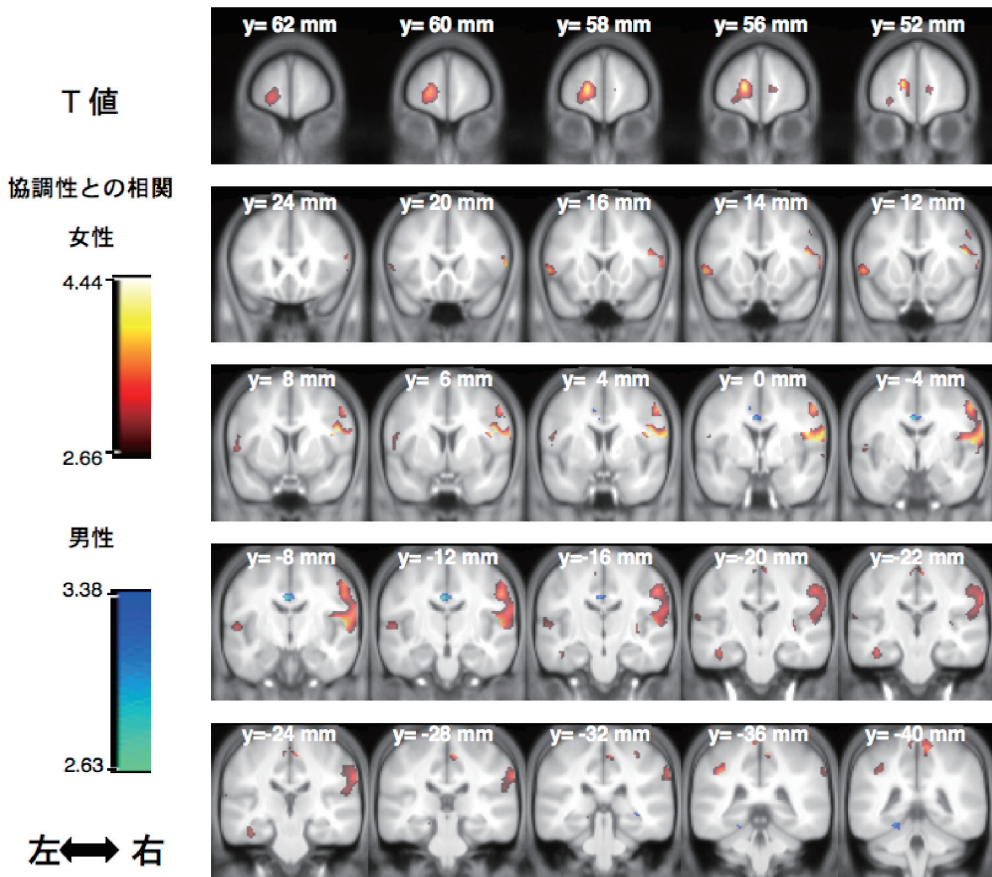


図4 女性に特有な協調性と灰白質体積の社会脳領域における相関（文献5）より一部改変して転載）
下前頭回の後部や内側前頭前野の前部など，対人相互作用などに関わる脳部位の灰白質体積が大きいほど協調性が高いという相関関係が女性特有に認められた。

対人相互作用の障害の脳神経基盤

最近，ASDの臨床的3主徴は，3つ共に説明できる遺伝要因はないと結論付けられた。すなわち言い換えれば，それぞれが別々の遺伝要因によって規定されている可能性が高い。従って，脳画像研究のような中間表現型研究でも，これらの3主徴全てと関連した脳画像所見を求めて成功する期待は低く，それぞれが別個の脳画像所見と関連している可能性を検証する方法に期待が持てることになる。

ASDの3主徴のうち，近年，対人相互作用の障害の背景をなすような脳神経基盤が注目を集めている。以下では，まず健常ヒトにおける対人相

互作用の基盤をなす，協調性の脳基盤を報告する研究を紹介し，その後にASDにおける社会的コミュニケーションの障害の脳基盤を報告した研究を紹介する。

協調性の脳基盤

最近の研究で，健常ヒトの対人相互作用の個人差は，脳形態レベルでも規定されていることが示唆された⁵⁾。すなわち，下前頭回後部などのヒトミラーニューロンシステムをなす脳部位の灰白質体積が大きいほど協調性が高いという結果を見出した（図4）。さらに，脳全体で見ても脳灰白質体積が大きい者ほど協調性が高いという，弱い

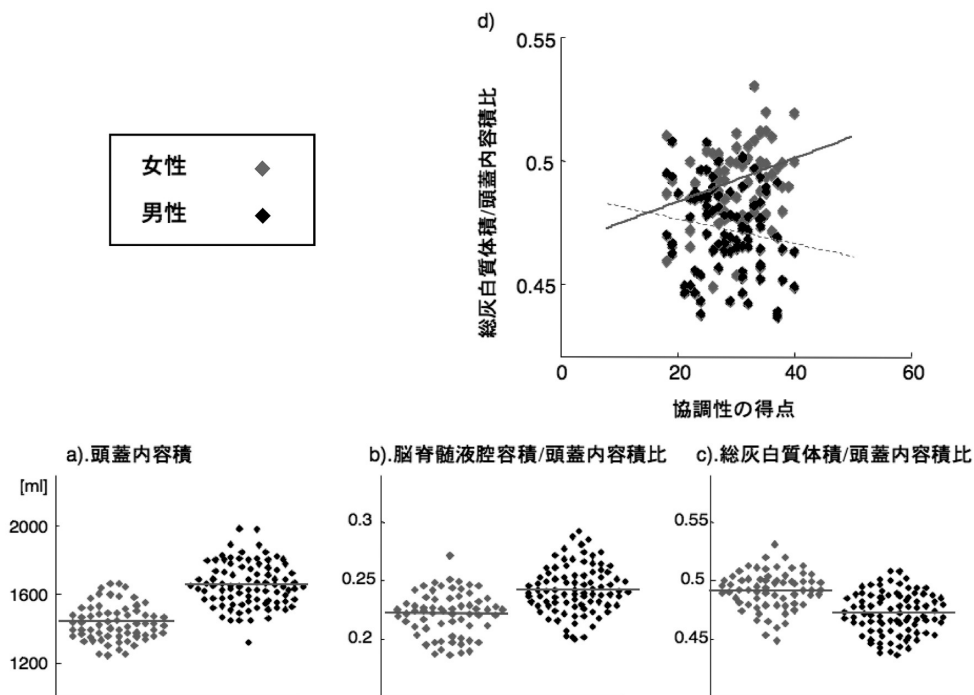


図5 女性に特有な協調性と総灰白質体積の相関（文献5）より一部改変して転載）
脳全体で見た場合でも、灰白質体積が大きいほど協調性が高いという相関関係が女性特有に認められた。

統計的に有意な相関を見出した（図5）。そしてこれらの相関は、女性に特異的なものであった。また、協調性自体も女性でより高く、総灰白質体積やミラーニューロンシステムの体積も女性でより大きいことを示した。これらの結果から、女性でより強く作用する要因が、こうした部位を女性でより大きく発達させ、女性の高い協調性も形成していると考えた。さらに、こうした要因は女性で ASD が少ないことにも関連している可能性がある。

自閉症スペクトラム障害での 社会性の障害の脳基盤

さらにわれわれの研究グループでは、健常者内で男女の協調性の差と関連するヒトミラーニューロンシステムの形態が、ASD の社会性の障害にどのように関与しているかを検討した（投稿準備中）。健常成人男性 11 名と高機能自閉症またはア

スペルガー障害と診断された 14 名の成人男性のブロードマン 44 野と 45 野の体積を、空間正規化を行わない本来の空間上で用手的に測定した。その結果、両群に頭蓋内容積や全脳体積の差はないものの、左右両側の 44 野と 45 野の体積が有意に小さいことを見出した。さらに、右半球の 45 野の体積が小さいほど社会的コミュニケーションの障害が重篤であることを示した。

男女差と ASD

上述してきたように、生物学的な男女差を形成する因子が、神経発達や社会性の形成においても重要な役割を果たすことが示唆された⁵⁾。そして、社会機能には男女差が存在し、さらには社会性の障害を中核とする代表的な発達障害である自閉症や ASD の有病率にも約 4 倍から 10 倍といった顕著な男女差が存在する。

Baron-Cohen らは、健常女性に比べて健常男

性は、共感性や友好性が低い、その一方で理論的に体系だてて物事を理解したり推論したりする能力が高いこと、そしてさらに、健常男性に比べてアスペルガー障害や高機能自閉症の当事者が同様の偏りを示すことから、“extreme male brain theory of autism”を提唱した¹⁾。男女差を形成する因子と自閉症スペクトラム障害の社会性の障害を形成する因子が全て重なることはないにしても、これらの一部が重複すると推論するのは妥当であろうと考えられる。そのため、男女の社会機能の違いを形成する因子を明らかにしていくことが、自閉症の社会性の障害の解明に貢献すると考えられ、今後はそうした研究が待たれる。社会性の促進や発達、男女差、ASDのいずれにも関与している物質としてオキシトシン等があり、病態解明・病因解明・治療法開発の鍵となりうる物質として注目を浴びている。

おわりに

上述したように、近年報告が蓄積されてきたMRI画像解析研究の結果から、ASD当事者の精神機能の非定型発達の背景には、脳の非定型発達が形態レベルでも存在していると示されている。また、こうした非定型発達には、少なくともある部分には、遺伝要因の関与が確認されていること、そして複数の遺伝要因の関与が想定されており、対人相互性の障害のような特定の臨床症状に

絞り込んで関連する脳画像所見を同定する試みが始まっていることを述べた。こうした脳画像研究から、ASDの病態解明のみならず、客観的な臨床評価指標の確立へと役立てられていくことが今後の目標である。

文 献

- 1) Baron-Cohen, S.: The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci*, 6; 248-254, 2002
- 2) Lenroot, R.K., Gogtay, N., Greenstein, D.K., et al.: Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage*, 36; 1065-1073, 2007
- 3) Redcay, E., Courchesne, E.: When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry*, 58; 1-9, 2005
- 4) Rojas, D.C., Smith, J.A., Benkers, T.L., et al.: Hippocampus and amygdala volumes in parents of children with autistic disorder. *Am J Psychiatry*, 161: 2038-2044, 2004
- 5) Yamasue, H., Abe, O., Suga, M., et al.: Sex-linked neuroanatomical basis of human altruistic cooperativeness. *Cerebral Cortex*, in press
- 6) Yamasue, H., Ishijima, M., Abe, O., et al.: Neuroanatomy in monozygotic twins with Asperger disorder discordant for comorbid depression. *Neurology*, 65; 491-492, 2005