

自閉スペクトラム症のエンドフェノタイプと臨床診断に関与する皮質表面構造

山縣 文¹⁾, 青木悠太²⁾

Bun Yamagata, Yuta Aoki

【背景】自閉スペクトラム症 (ASD) はその発症に遺伝要因が大きく関与しており, その同胞の発症リスクは一般人口より高く, 非罹患同胞においても臨床水準以下の特徴を有している. 過去の脳画像研究では ASD とその非罹患同胞が共有する異常所見を ASD の遺伝要因に関与する生物学的所見 (エンドフェノタイプ) としている. しかしながら, エンドフェノタイプを有する群 (ASD とその非罹患同胞) において, 一方は ASD と診断され, 片方は健常であることを考慮すると, ASD 診断に関与する生物学的所見についてはほとんど検討されていない. 【方法】30名の ASD エンドフェノタイプをもつ群 (ASD とその生物学的な非罹患同胞 15 ペア) と 30名の ASD エンドフェノタイプをもたない群 [生物学的な定型発達 (TD) 同胞 15 ペア] を対象とした. 頭部 MRI を撮像し, 皮質体積, 皮質の厚さ (CT), フラクタル次元 (FD), 脳溝の深さ (SD) を皮質構造パラメータとした. まず, これら4つのパラメータのうち ASD エンドフェノタイプを反映する多変量パターンを同定した. さらに, TD 同胞間の差を考慮したうえで, ASD とその非罹患同胞の差をブートストラップ法を用いて検討し, ASD 診断に関与する脳領域を同定した. 【結果】スパースロジスティック回帰分析と交差検証の結果, SD が他のパラメータと比較し高い精度 (73.3%) で ASD エンドフェノタイプを同定した. さらにブートストラップ法にて6つの脳領域の SD が ASD 診断に関与していることが示された. これらの多くは社会脳であったが, ASD エンドフェノタイプと ASD 診断に関与する領域はほとんど重複がなかった. 【考察】SD が ASD エンドフェノタイプを最も鋭敏に反映する皮質構造パラメータであり, SD を用いて ASD 診断の神経基盤も同定できることが明らかとなった. 従来の2群比較の研究デザインでは検出できなかったが, ASD のエンドフェノタイプと診断に関与する脳領域がそれぞれ異なっている可能性が示唆され, 今後の脳画像研究手法の一助となることが期待される.

<索引用語: 自閉スペクトラム症, エンドフェノタイプ, 同胞, 脳構造>

はじめに

自閉スペクトラム症 (ASD) は, 社会的コミュニケーションの障害と反復的常同行動を特徴とする神経発達障害である. 過去の脳画像研究の多くは, ASD における非定型な皮質構造を報告して

いる^{2,17)}. それらは社会脳に関与する脳領域において非定型な特徴を示した.

皮質構造のなかでも, 折り畳み構造は, 微小な細胞の構造や局所の構造的結合を反映している. そのため, 皮質の厚さ (CT), フラクタル次元

著者所属: 1) 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

2) 昭和大学発達障害医療研究所

本論文は PCN 誌に掲載された最新の研究論文²⁷⁾を編集委員会の依頼により, 著者の1人が日本語で書き改め, その意義と展望などにつき加筆したものである.

(FD, 皮質構造の複雑さを示す指標), 脳溝の深さ (SD) といった折り畳み構造の指標を用いると病態生理を多面的に評価できる。さらには, これらの指標は遺伝的には異なる特性を反映していると考えられている。そのため, 遺伝子を上流として表現系を下流, 脳構造を中流とする複数の流れのなかで, 非定型的な局所的構造的結合を形成する病因の推測につながる可能性があるということも折り畳み構造の複数の指標を同時に扱ううえでの強みとなる。

ASD は遺伝要因の寄与が高いことが知られ, 実際に家族内集積を認める。一卵性双生児において, ASD の診断一致率は 100% ではない。しかし, ASD の生物学的な同胞は一般人口と比べ ASD を発症するリスクが 10~20 倍高い^{6,21)}。さらに, ASD の第一度近親者で, ASD の診断基準を満たさない者でさえ, 臨床的水準以下の ASD 特性を有していることがしばしばある。このような報告は, ASD の遺伝的形質は複雑であり, ASD の非罹患同胞は, 臨床的には診断されなくても ASD に関する遺伝的形質を受け継いでいることを示唆している。

エンドフェノタイプは, 疾病に対する遺伝的な易罹患性を反映した測定可能な生物学的特性であり, 罹患者と非罹患家族の両者において, 遺伝子と臨床表現型の間に存在するものと定義される¹⁰⁾。遺伝的形質は脳構造に寄与するため, ASD とその非罹患同胞が共有する脳構造の非定型性は, エンドフェノタイプといえる。実際, ASD エンドフェノタイプを同定するために過去の脳画像研究では 3 つの群 [つまり, ASD 群, その非罹患同胞群, 定型発達 (typical development: TD) 群] を対象としている^{4,12,16)}。これらの研究では, 磁気共鳴画像法 (MRI) パラメータを 3 群で取得し, TD 群と比較して, ASD 群とその非罹患同胞群が共有する非定型所見を ASD エンドフェノタイプとして報告している。

このように, ASD エンドフェノタイプを同定することは重要であるが, 過去の研究にはいくつかの限界点がある。第一に, いくつかの研究では

単変量解析を行っている。しかし, ASD では複雑で広範な脳内ネットワークの非定型性を病態生理と想定しており, それを検証する手法としては単純すぎる。さらに, 先行研究の多くは, 灰白質の 1 つのパラメータのみに焦点をあてている。これも, 遺伝から臨床表現型までの流れの中間表現型としての脳画像の強みを活かしきっていないといえない。第二に, エンドフェノタイプは疾患発症の遺伝的脆弱性に関する効果だが, この効果だけでは発症しないため, ASD エンドフェノタイプをもつ者が常に ASD と臨床診断されるとは限らない。よって, ASD エンドフェノタイプ内から ASD 診断にかかわる神経基盤を分離することが可能かもしれない。しかしながら, 前述の 3 群を対象とした過去の研究では, TD 同胞間に存在する定型的な兄弟間での類似性について十分に検討されていない。言い換えると, ASD とその非罹患同胞間にみられる類似性は ASD エンドフェノタイプだけでなく, 通常の同胞間にみられる類似性も含んでおり, ASD 診断の有無による同胞の違いが過小評価されている可能性がある。

これらの限界点を克服するために, われわれは 60 名の成人男性 (= 同胞 30 ペア: ASD エンドフェノタイプをもつ同胞 15 ペアともたない同胞 15 ペア) を登録した。本研究の目的は以下の 2 つである。まず, ASD エンドフェノタイプを抽出するために ASD エンドフェノタイプをもつ同胞ペア (すなわち, ASD とその非罹患同胞) と, エンドフェノタイプをもたない同胞ペア (TD 同胞) を多変量パターン解析を用いて判別した。皮質体積 (CV) と皮質表面構造パラメータである CT, FD, SD を測定し評価した。次に, これらのパラメータを比較して, どのパラメータが ASD エンドフェノタイプを最も説明しうるか検討した。さらに, ASD の臨床診断に関する神経基盤 (= ASD と非罹患同胞で異なる神経基盤) を ASD エンドフェノタイプ (= ASD と非罹患同胞で共通する神経基盤) から分離するために, ブートストラップ法を実施した。具体的には, TD 同胞間にみられる脳構造の差と比較し, ASD と非罹患同胞間の

表1 被験者情報

	エンドフェノタイプを もつ群 (n=30)				Statistics ^a			エンドフェノタイプを もたない群 (n=30)				Statistics ^b		
	ASD (n=15)		非罹患同胞 (n=15)		df	t value	P value	TD ^c (n=15)		TD ^d (n=15)		df	t value	P value
	平均	SD	平均	SD				平均	SD	平均	SD			
年齢 (歳)	28	6.1	28	7.3	14	0.5	0.66	28	6.5	25	5.3	14	5.62	<0.001
利き手	62	68	99	2.9	14	2.1	0.05	89	26	80.7	51.4	14	0.55	0.594
全検査IQ	112	16	107	13	14	0.8	0.45	116	16	114.9	12.1	14	0.24	0.815
言語性IQ	106	31	107	17	14	0.1	0.94	117	16	116.7	12.5	14	0.18	0.859
動作性IQ	108	16	105	9.8	14	0.6	0.55	109	14	107.7	7.9	14	0.42	0.678
SES ^e	5.5	1.1	5.5	1.1	14	0.2	0.84	5.9	1.2	5.7	1.1	13	0.46	0.655

a: ASD 成人男性とその非罹患同胞間の比較結果

b: 定型発達成人男性の同胞間の比較結果

c: 年長同胞

d: 年少同胞

e: 高値は SES が低いことを示している

ASD: 自閉スペクトラム症, IQ: 知能指数, SD: 標準偏差, SES: 社会経済状況, TD: 定型発達 (文献 27 より和訳して引用)

差のほうを実質的に大きいかどうかを調べた。

I. 方 法

1. 対 象

30名のASDエンドフェノタイプをもつ群 (ASDとその生物学的な非罹患同胞15ペア)と30名のASDエンドフェノタイプをもたない群 (生物学的なTD同胞15ペア),計60名の男性を対象とした(表1,2)。ASDの臨床診断はDSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision)とADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule)をもとに行った。エジンバラ利き手テストにて利き手を判定した。WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale)にて知能検査を実施した。自閉症特性は自閉症スペクトラム指数 (Autism-Spectrum Quotient: AQ)を用いて評価した。MRI撮像時に5名の被験者が向精神薬を服用していた。具体的には,3名がベンゾジアゼピン系薬剤,3名が抗うつ薬,1名が中枢神経刺激薬を服用していた。被験者に対し本研究の目的と内容について説明を行い,文書による同意を得た。なお,

本研究は,昭和大学の倫理委員会によって承認され,ヘルシンキ宣言の倫理基準に従って実施された。

2. 画像の取得と前処理

MRI画像は,12チャンネルのヘッドコイルを用いて,3.0テスラのMRI scanner (MAGNETOM Verio, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany)で撮像された。高解像度T1強調画像はMPRAGE sequence (repetition time: 2.3 s; echo time: 2.98 ms; flip angle: 9°; field of view: 256 mm; matrix size: 256×256; slice thickness: 1 mm; 240 sagittal slices; voxel size: 1×1×1 mm)を用いて撮像された。脳局所の体積データを得るために,構造MRIデータはSPM12 (Institute of Neurology, London, UK)上で走るCAT12 toolbox (Structural Brain Mapping, Jena University Hospital, Jena, Germany)を用いて前処理を行った。すべてのT1強調画像は,バイアスフィールドの不均一性を補正した後,灰白質,白質,および脳脊髄に分割され,DARTELアルゴリズムを用いて空間的に正規化された。最終的

表 2 ASD エンドフェノタイプをもつ群内における ASD 症状

	ASD (n=15)		非罹患同胞 (n=15)		df	Statistics ^a	
	平均	SD	平均	SD		t value	P value
AQ							
AS	7.4	1.6	3.9	1.8	12	6.3	<0.001
ATD	5.4	1.9	3.2	1.9	12	2.67	0.02
COM	7.6	1.6	3.6	2.6	12	4.16	0.001
IMG	6	2	4.1	1.4	12	2.31	0.04
SS	7.9	2	4.5	2.7	12	4.26	0.001
Total	34.2	6.2	19.4	6.9	12	6.27	<0.001
ADI-R [*]							
Social interaction	20.7	6.3	0.8	1.4	13	11.56	<0.001
Communication	12.6	5	0.4	1.1	13	8.83	<0.001
RRB	3.9	2	0	0	13	7.02	<0.001
ADOS-2 ^{**}							
Communication	4.45	1.13	—	—	—	—	—
Social interaction	7.91	2.12	—	—	—	—	—
Communication+Social interaction	12.36	2.73	—	—	—	—	—
RRB	0.18	0.4	—	—	—	—	—

a: ASD 成人男性とその非罹患同胞間の比較結果

* ADI-R スコアは 1 名の被験者のデータが欠損している

** ADOS-2 スコアは 4 名の被験者のデータが欠損している

ADI-R: 自閉症診断面接改訂版, ADOS-2: 自閉症診断観察検査第 2 版, AQ: 自閉症スペクトラム指数, AS: 注意の切り替え, ATD: 細部への注意, COM: コミュニケーション, IMG: イマジネーション, RRB: 限定された反復行動, SD: 標準偏差, SS: 社会的スキル (文献 27 より和訳して引用)

なボクセルサイズは $1.5 \times 1.5 \times 1.5$ mm であった。分割化および正規化されたデータは、8 mm のガウシアンカーネル [半値全幅 (FWHM)] で平滑化された。各被験者の頭蓋内総容積は CV データの解析に共変量として使用された。皮質表面構造については、CAT12 toolbox の surface-preprocessing pipeline を用いて、CT, FD, SD を算出した。CV データには Hammer の脳アトラスを、CT, FD, SD データでは Desikan の脳アトラスを用いて、半球ごとに 34 の関心領域 (ROI) に分割した。その後、各被験者の各 ROI から抽出されたデータを平均化したものを解析に用いた。

3. 皮質構造のエンドフェノタイプパターンの同定

本研究で得られた皮質構造のデータセットから

エンドフェノタイプを抽出することを目標とした。われわれは、ASD とその非罹患同胞は非定型な脳構造パターンを共有していると仮定し、エンドフェノタイプについて以下の 2 つをその条件とした。

- ① エンドフェノタイプをもつ個人は、もたない個人よりも高い値を有する (つまり、 $ASD > TD$, 非罹患同胞 $> TD$)。
- ② TD 同胞ペアは、同等の値を有する (つまり、 $TD \cong TD$ 同胞)。

皮質構造データから ASD エンドフェノタイプを識別するためのアプローチとして、スパースロジスティック回帰 (sparse logistic regression: SLR) を使用した。次に、分類器 (classifier) の精度を評価するために、leave-one-pair-out cross-validation (LOPOCV) を実行した。この解

析では、「ペア」は生物学的な同胞ペアを示す。各フォールドでは、1つを除くすべてのペアが分類器のトレーニングに使用され、残りのペアは分類器の精度の評価に使用された。CVについては、年齢、全検査IQ、および頭蓋内総容積を共変量とした。皮質表面構造パラメータについては、年齢と全検査IQを共変量とした。

分類精度が統計的に有意であるか調べるために、並べ替え検定を実施した。各反復において、ペア情報を保持しながら、エンドフェノタイプのラベルをシャッフルすることにより、並べ替えられたデータセットを作成し、LOPOCVを実行し、その都度、分類精度を計算した。帰無分布を作成するために、この作業を10,000回繰り返した。 $P < 0.05$ で統計的に有意であるとした。

4. 二項検定

選択カウントの統計的な有意性を調べるために二項検定を使用した。各反復において、分類器は68個のROIから平均 8.9 ± 0.6 個を選択した。したがって、二項分布 $Bi(n, P)$ が仮定される。この式では、 n は検証フォールドの数（つまり、 $n = 30$ ）を示し、 P はROIのセットから選択される確率（つまり、 $P = 9/68$ ）を示す。

5. ASDの臨床診断に関与する神経基盤の同定

SLRにて、ASDエンドフェノタイプを特徴づける皮質表面構造パラメータが特定された後、臨床診断に関与する神経基盤を抽出するためにブートストラップ法を実施した。この解析手法では、TD同胞ペア間の皮質構造の違いの分布の影響を考慮したうえで、ASDとその非罹患同胞の皮質構造の違いを評価した。最初に、TD同胞ペアのそれぞれをランダムに2つのグループに割り当てグループ間の平均差を算出した。この手順を10万回繰り返すことで、特定のROIにおけるTD同胞間の脳構造パラメータの差の分布を取得することができる。次に、TD同胞間のこれらの測定値の分布に、ASDとその非罹患同胞間のパラメータの平均差を重ねた。有意性の統計的閾値は、

99.964パーセントイル以上または0.036パーセントイル以下に設定した。これらの閾値は、 $P < 0.001$ ($=0.025/68$)、両側検定に相当する。

6. ASD診断の神経基盤と臨床表現型との関係

ASDの神経基盤として表現される脳構造パラメータが臨床症状と関連しているかどうかを調べるために相関分析を実施した。ASD群において、ASD診断に関与するROIの平均SDとAQサブスコアの間で解析を実施した（結果を参照）。SD以外の皮質構造パラメータとAQとの関係性についても調査した。

II. 結果

1. ASDエンドフェノタイプの同定

SDでは、ASDエンドフェノタイプ群とASDエンドフェノタイプをもたない群を73.3%の精度（感度=76.7%，特異度=70.0%）で判別することに成功した〔曲線下面積（Area Under the Curve：AUC）=0.75， $P < 0.001$ 〕。他の皮質構造パラメータにおける判別の精度は、CVは48.3%（AUC=0.53）、CTは58.3%（AUC=0.61）、FDは61.7%（AUC=0.62）であった。これらの結果より、他の皮質表面構造パラメータやCVよりもSDがASDエンドフェノタイプにより特徴的なパラメータであることが示唆された。そのため、この後の解析はSDを中心に行われた。

SD値に重み（係数）を掛け合わせ足し合わせた、重み付き和（weighted linear summation：WLS）は、ASDエンドフェノタイプ群とASDエンドフェノタイプをもたない群で統計学的に有意な差を認めた（ $P < 0.001$ ）。一方で、ASD群と非罹患同胞群の間ではWLSに有意な差は認めず（ $P = 0.89$ ）、TD同胞間でも同様の結果であった（ $P = 0.37$ ）（図1）。

2. SDにおける二項検定

ASDエンドフェノタイプを特徴づけるSDは、68個のROIのなかからわずか 8.9 ± 0.6 個の脳領域だけであることが明らかになった。二項検定を用

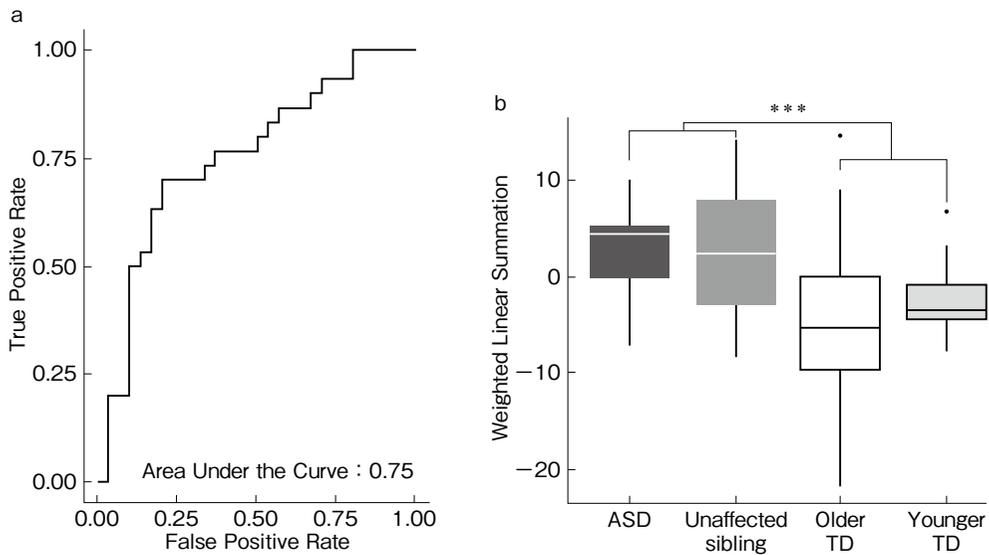


図1 分類の結果と事後検定

a: Receiver-operator curve (ROC) 曲線. Leave-one-pair-out cross-validation を用いたスパースロジスティック回帰は, 大きな ROC 曲線下面積 (AUC) を示した (AUC: 0.75). b: 事後 t 検定は, 脳溝の深さの重み付き和において, 自閉スペクトラム症 (ASD) 群と非罹患同胞群間で有意な差は認めず (t value = -0.15 , $df=14$, $P=0.89$), 定型発達 (TD) 同胞群間でも同様の結果だった (t value = -0.93 , $df=14$, $P=0.37$). ASD エンドフェノタイプ群は ASD エンドフェノタイプをもたない群と比較し, 統計学的に有意に高い値を示した (t value = 3.7 , $df=58$, $P<0.001$). (文献 27 より和訳して引用)

いることで, 9 個の脳領域が統計学的に明らかに高頻度選ばれていることが示された ($P<0.05$, 68 個の ROI の多重比較補正を Bonferroni 法で行った). この 9 個の ROI は平均で 26.4 ± 2.5 回選択されている一方で, 残りの ROI は, 0.5 ± 1.1 回しか選ばれなかった.

3. ASD 診断に関与する脳領域

SD に着目しブートストラップ法を行ったところ, 6 個の ROI で ASD 群と非罹患同胞群の間に有意差を認めた. 具体的には, 左右の上側頭溝, 右尾側中前頭回, 下前頭回三角部, 内側眼窩前頭皮質, 中心前回であった (図 2, 表 3).

4. ASD 診断と臨床表現型と皮質表面構造パラメータの関係

ASD 群において, ブートストラップ法で抽出された 6 個の ROI の SD 値と AQ の 5 個のサブス

ケールとの間の相関関係を検討した. 右側の上側頭溝の平均 SD 値は, AQ の注意の切り替え/変化の許容スコアと相関を認めた ($r = -0.655$, $P = 0.015$). さらに, 左尾側中前頭回の平均 SD 値は, AQ の社会スキルスコアと相関があった ($r = -0.562$, $P = 0.045$).

III. 考 察

SD が他の皮質表面構造パラメータと比較して, ASD エンドフェノタイプを最も鋭敏に反映するパラメータであることが示された. 具体的には, 機械学習を用いて, 他のパラメータの分類精度が比較的 low だった一方で, SD については, 73.3% の精度 (感度 = 76.7%, 特異度 = 70.0%) で ASD エンドフェノタイプをもつ群ともたない群を分類することができた. さらに, SLR の WLS による分別は困難であったが, ブートストラップ法を用いることで, ASD エンドフェノタイプ内から ASD

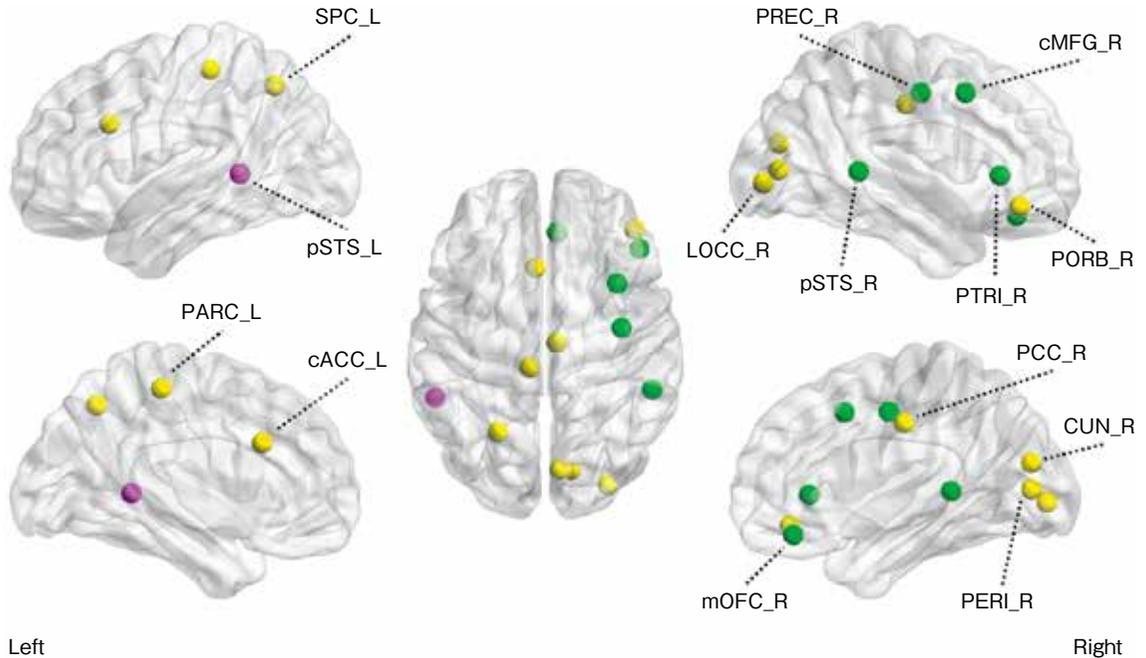


図2 多変量機械学習アプローチとブートストラップ法の結果

黄色の円は、脳溝の深さが自閉スペクトラム症 (ASD) のエンドフェノタイプに関与している脳領域を示す。緑の円は、脳溝の深さが ASD 診断の神経基盤を示す。ピンク色の円は、ASD エンドフェノタイプと ASD 診断の両方に関与する神経基盤を示している。cACC_L：左前尾部帯状回、CUN_R：右楔部、LOCC_R：右外側眼窩面皮質、cMFG_R：右尾側中前頭回、mOFC_R：右内側眼窩前頭皮質、PARC_L：左中心傍小葉、PCC_R：右後部帯状回、PERI_R：右鳥距溝、PORB_R：右眼窩面、PREC_R：右中心前回、PTRI_R：右下前頭回三角部、SPC_L：左上頭頂葉、pSTS_L：左上側頭溝後部、pSTS_R：右上側頭溝後部。(文献 27 より和訳して引用)

診断にかかわる神経基盤を分離することに成功した。

本研究にて ASD エンドフェノタイプありなしの判別のために選ばれた ROI の多くは、社会脳と呼ばれる脳領域に位置していた^{1,9)}。非罹患同胞群は臨床的には TD 群と見分けがつかない。しかし、エンドフェノタイプとなった ROI が社会脳に集中したことは、非罹患同胞も ASD の臨床診断に関する生物学的要因を有している可能性が示唆された。ASD において社会脳領域における異常所見は、過去の研究では一貫して報告されている^{3,8,19)}。本研究の結果である、他の皮質表面構造パラメータよりも SD がより特異的に関与していたことは、ASD の皮質構造における病態生理の理解につながると思われる。事実、皮質の折り畳

みパターンは、比較的長い軸索に沿った機械的張力理論に基づいた、発生中の脳における皮質間結合の初期のパターンを反映していると考えられている^{23~25)}。したがって、非定型な皮質の折り畳みパターンは、ASD を発症する遺伝的リスクの高い人々の間で非定型な SD 値として発現し、発達段階の脳における社会脳での局所的構造的結合の変化を反映していると推測する。

CT は、灰白質の樹状突起の分枝および刈り込み、および灰白質と白質組織の境界における髄鞘形成の変化を示している^{11,22)}。ASD における CT の発達曲線に関しては、3つのフェーズで構成される二次曲線が想定されている (幼児期の加速された CT の拡大、小児期後期および思春期の加速された菲薄化と成人期初期の菲薄化の減速)^{26,28)}。

表 3 ASD エンドフェノタイプと ASD 臨床診断に関与する神経基盤に関する脳領域 (皮質溝の深さ)

ASD エンドフェノタイプに関与する脳領域 脳領域 (多変量分類解析)		ASD 臨床診断に関与する神経基盤 脳領域 (ブートストラップ法)	
	平均重み付き値		パーセンタイル
左上側頭溝	-6.4	左上側頭溝	<0.01
左前尾部帯状回	-5.8		
左中心傍小葉	3.1		
左上頭頂葉	-5.0		
右楔部	4.9		
右外側後頭葉	-7.6		
右眼窩面	-5.2		
右鳥距溝	-4.5		
右後部帯状回	4.4		
		右上側頭溝	<0.01
		右尾側中前頭回	0.01
		右下前頭回三角部	<0.01
		右内側眼窩前頭皮質	<0.01
		右中心前回	<0.01

ASD: 自閉スペクトラム症
(文献 27 より和訳して引用)

特に、最近の大規模研究は、皮質の広範な領域で ASD 児と TD 児間で異なる CT のパターンを認めたが、思春期を経て若年成人になると、幼少期に認めたこれらの CT の差が減少していくと報告している^{13,15)}。さらに、Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE) の大規模データセットを用いた多変量解析研究は、CV, CT, および表面積といった皮質表面構造パラメータの解剖学的差異は、ASD の診断的価値としては限定的であると結論づけている⁷⁾。以上より、成人期のサンプルのみに限定した場合、これらの過去の結果は、SD が ASD エンドフェノタイプを最も鋭敏に反映する皮質構造パラメータであるという結果と矛盾はない。一卵性双生児を対象とした過去の研究では、SD は他の皮質表面構造パラメータと比較し同胞間での類似性が高いと報告されている。つまり、TD において SD が最も遺伝的影響力が強いことを示している¹⁴⁾。本研究の結果は、TD を対象とした先行研究の結果である SD における強い遺伝的寄与が ASD エンドフェノタイプとして確認されるまで発展させるとも解釈できる。

本研究では、社会脳領域にて ASD 群と非罹患同胞群間で SD に有意な差を認めた。その領域は、

両側の上側頭溝の後方側面 (pSTS)、右尾側中前頭回、下前頭回の三角部、および内側眼窩前頭皮質を含んだ。興味深いことに、左側 pSTS の SD の異常は ASD エンドフェノタイプと ASD 臨床診断の両者でみられたが、右側 pSTS の SD の異常は ASD 臨床診断でのみ観察された。さらに、右側の pSTS では、SD の平均値と AQ の注意切り替え/変化の許容スコアの間に関連のある負の相関がみられ、pSTS が浅いほど ASD 特性が強くなる可能性が示唆された。pSTS (多くの場合、右側 pSTS) は、ASD の社会認知障害において、生物学的運動の認識、動作から意図の読み取り、視聴覚の統合、音声認識、注視の認識、および顔の処理などにおいて中心的な役割を果たす^{5,18,20)}。本研究は、ASD エンドフェノタイプを有する同胞ペア (ASD とその非罹患同胞) と有しない同胞 (TD) ペアをリクルートすることで、右側の pSTS の SD の異常は、遺伝的脆弱性よりも ASD を臨床的に発症する効果に関与する、より特徴的な所見である可能性が示唆された。

本研究の結果は注意して解釈する必要がある。はじめに、現実的な問題として一卵性双生児を集積することは困難であった。遺伝的特徴だけでな

く、出生前、周産期、および出生後の生育環境を共有していることを考慮すると、一卵性双生児を対象とすることは、通常の生物学的な同胞ペアよりも本研究の目的に合致する。さらに、グループごとの被験者数が比較的少なかったことが挙げられる。サンプル数が少ないとオーバーフィッティングを引き起こす可能性があり、この問題を克服するために本研究ではSLRを採用した。結果として、本研究にて実施した解析結果は統計学的な有意水準に達しており、われわれの懸念とは裏腹に本研究の統計的検出力は十分に大きかったと考える。第二に、3人の被験者がMRI撮像時に投薬を受けていた。ただし、本研究が灰白質の構造に焦点をあてていることを考えると、投薬を中止したとしても、結果にはほとんど影響がなかったと考える。将来は、多くのサンプルを集積することで、オーバーフィッティングの問題を克服し、発達障害の不均一性と投薬の影響を最小にするためにサブグループ分析も実施されることが期待される。

まとめると、社会脳領域内のSDに代表される皮質の折り畳み構造の異常は、ASDエンドフェノタイプに関連する中核的な特徴として同定された。SDを用いることで、ASDエンドフェノタイプからASDの臨床診断に関与する神経基盤を分離することに成功した。

おわりに

—本研究の意義と今後の展望—

本研究の独自性は、ASDとその非罹患同胞ペアだけでなく、TD群においても同胞ペアを対象とした研究デザインを採用したところにある。疾患と健常との間には、疾患発症に関与する効果と疾患発症の遺伝的脆弱性に関する効果（エンドフェノタイプという。ただし、この効果だけでは発症しない）が存在することが想定される。つまり、従来の疾患ありなしの二分法の研究デザインでは、この両者を合わせた効果として検出されるため、個々の効果についての検討が困難であった。そこで、われわれは疾患群と健常群それぞれにおいて同胞ペアを対象とすることで両者を分離

できるのではないかという着想に至った。実際、本研究において右側のpSTSのSD値が低くなるのがASD発症に関与する神経基盤であることが見いだされた。各群15ペアという比較的少ないサンプル数ながら、過去の研究と矛盾しない結果と新たな知見が同時に得られたことは、この研究デザインの妥当性・検定力の十分さを支持するものとする。今後の展望としては、多施設大規模研究を実施することで、本研究デザインの妥当性を検証する必要がある。さらに、統合失調症や双極性障害といった内因性精神疾患においても家族内集積の高さがASD同様に報告されており、これらの疾患においても本研究デザインを用いることで、疾患発症に関与する神経基盤を抽出することができ、他疾患の脳画像研究への応用も期待される。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Adolphs, R. : The social brain : neural basis of social knowledge. *Annu Rev Psychol*, 60 ; 693-716, 2009
- 2) Amaral, D. G., Schumann, C. M., Nordahl, C. W. : Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*, 31 (3) ; 137-145, 2008
- 3) Bachevalier, J., Loveland, K. A. : The orbitofrontal-amygdala circuit and self-regulation of social-emotional behavior in autism. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(1) ; 97-117, 2006
- 4) Barnea-Goraly, N., Lotspeich, L. J., Reiss, A. L. : Similar white matter aberrations in children with autism and their unaffected siblings : a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *Arch Gen Psychiatry*, 67 (10) ; 1052-1060, 2010
- 5) Carrington, S. J., Bailey, A. J. : Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Hum Brain Mapp*, 30 (8) ; 2313-2335, 2009
- 6) Constantino, J. N., Zhang, Y., Frazier, T., et al. : Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *Am J Psychiatry*, 167 (11) ; 1349-1356, 2010
- 7) Di Martino, A., Yan, C. G., Li, Q., et al. : The Autism Brain Imaging Data Exchange : towards a large-

scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Mol Psychiatry*, 19 (6) ; 659-667, 2014

8) Frith, C. D. : The social brain? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 362 (1480) ; 671-678, 2007

9) Frith, C. D., Frith, U. : Social cognition in humans. *Curr Biol*, 17 (16) ; R724-732, 2007

10) Gottesman, I. I., Gould, T. D. : The endophenotype concept in psychiatry : etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160 (4) ; 636-645, 2003

11) Huttenlocher, P. R. : Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia*, 28 (6) ; 517-527, 1990

12) Jou, R. J., Reed, H. E., Kaiser, M. D., et al. : White matter abnormalities in autism and unaffected siblings. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 28 (1) ; 49-55, 2016

13) Khundrakpam, B. S., Lewis, J. D., Kostopoulos, P., et al. : Cortical thickness abnormalities in autism spectrum disorders through late childhood, adolescence, and adulthood : a large-scale MRI study. *Cereb Cortex*, 27 (3) ; 1721-1731, 2017

14) Lohmann, G., von Cramon, D. Y., Steinmetz, H. : Sulcal variability of twins. *Cereb Cortex*, 9 (7) ; 754-763, 1999

15) Mensen, V. T., Wierenga, L. M., van Dijk, S., et al. : Development of cortical thickness and surface area in autism spectrum disorder. *Neuroimage Clin*, 13 ; 215-222, 2016

16) Moseley, R. L., Ypma, R. J., Holt, R. J., et al. : Whole-brain functional hypoconnectivity as an endophenotype of autism in adolescents. *Neuroimage Clin*, 9 ; 140-152, 2015

17) Nickl-Jockschat, T., Habel, U., Michel, T. M., et al. : Brain structure anomalies in autism spectrum disorder : a meta-analysis of VBM studies using anatomic likelihood estimation. *Hum Brain Mapp*, 33 (6) ; 1470-1489, 2012

18) Pelphrey, K. A., Morris, J. P., McCarthy, G. : Grasping the intentions of others : the perceived intentionality of an action influences activity in the superior

temporal sulcus during social perception. *J Cogn Neurosci*, 16 (10) ; 1706-1716, 2004

19) Pelphrey, K. A., Carter, E. J. : Brain mechanisms for social perception : lessons from autism and typical development. *Ann N Y Acad Sci*, 1145 ; 283-299, 2008

20) Redcay, E. : The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception : implications for the emergence of autism. *Neurosci Biobehav Rev*, 32 (1) ; 123-142, 2008

21) Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., et al. : The familial risk of autism. *JAMA*, 311 (17) ; 1770-1777, 2014

22) Sowell, E. R., Thompson, P. M., Leonard, C. M., et al. : Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J Neurosci*, 24 (38) ; 8223-8231, 2004

23) Van Essen, D. C. : A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature*, 385 (6614) ; 313-318, 1997

24) Van Essen, D. C., Dierker, D., Snyder, A. Z., et al. : Symmetry of cortical folding abnormalities in Williams syndrome revealed by surface-based analyses. *J Neurosci*, 26 (20) ; 5470-5483, 2006

25) Van Essen, D. C., Dierker, D. : On navigating the human cerebral cortex : Response to 'in praise of tedious anatomy'. *Neuroimage*, 37 (4) ; 1050-1054, 2007

26) van Rooij, D., Anagnostou, E., Arango, C., et al. : Cortical and subcortical brain morphometry differences between patients with autism spectrum disorder and healthy individuals across the lifespan : results from the ENIGMA ASD Working Group. *Am J Psychiatry*, 175 (4) ; 359-369, 2018

27) Yamagata, B., Itahashi, T., Fujino, J., et al. : Cortical surface architecture endophenotype and correlates of clinical diagnosis of autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73 (7) ; 409-415, 2019

28) Zielinski, B. A., Prigge, M. B., Nielsen, J. A., et al. : Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development. *Brain*, 137 (6) ; 1799-1812, 2014