

自閉スペクトラム症における両親の高齢化と脳形態特徴の関係

山末英典¹⁾, Walid Yassin²⁾, 児島正樹²⁾

Hidenori Yamasue, Walid Yassin, Masaki Kojima

自閉スペクトラム症 (ASD) では、社会的コミュニケーションの障害や常同的反復的な行動様式などの中核症状が、精神機能の非定型発達として2~3歳から表現される。そしてこうした精神機能の非定型発達の背景には、体積レベルでの脳の非定型発達が基盤をなしていると考えられている。1990年代以降に高解像度MRIが普及し、コンピュータ技術の飛躍的な進歩とともに voxel based morphometry などの画像解析も発展したことで、ASD 当事者における脳の非定型発達について国内も含めて報告が蓄積されてきた。一方でこの脳形態の非定型発達は、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い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。そこで著者らは、ASDの早期の環境要因であることが示されている出生時の両親の高齢化とASDの脳形態所見の関係を検討した。本総説論文では、これらの研究成果について簡単に紹介した。これらの研究の結果は、ASDの脳形態特徴の形成には、両親、特に父親の高齢化などの社会的環境的要因も関与していることを示していた。今後は、早期の環境要因のASDの脳形態形成への関与について、さらに成因や形成の脳神経メカニズムに迫るためには、ハイリスク児を対象にして、妊娠期や周産期などのさまざまな環境要因の調査と出生後の脳形態学的MRIを縦断的に追跡する調査とを組み合わせる研究が必要と考えられる。

索引用語

親年齢, 環境要因, 自閉スペクトラム症, 脳形態画像解析

はじめに

1. 自閉スペクトラム症の脳形態画像研究

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) では、①社会的コミュニケーションの障害、②常同的反復的な行動様式などの中核症状が、精神機能の非定型発達として2~3歳から表現される。そしてこうした精神機能の非定型発達の背景には、体積レベルでの脳の非定型発達が基盤をなしていると考えられている⁷⁾。1990年代以降に高解像度MRIが普及し、コンピュータ技術の飛躍的な進歩とともに voxel based morphometry (VBM) などの画像解

析も発展したことで⁵⁾、近年はこのASD当事者における脳の非定型発達やその遺伝背景について国内も含めて報告が蓄積されてきた^{3,11)}。

2. ASDの脳形態所見

高解像度MRIを用いて、定型発達 (typically developed : TD) の対照とASDとの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の構成要素として模倣や共感に関連すると考えられている下前頭回や上側頭溝、他者の意図や感情の理解に関連する内側前頭前野な

著者所属 : 1) 浜松医科大学精神医学講座, Department of Psychiatry, Hamamatsu University School of Medicine

2) 東京大学大学院医学系研究科こころの発達医学講座, Department of Child Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo

本論文はPCN誌に掲載された最新の研究論文¹²⁾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。

ど、対人的情報処理の基盤をなす脳部位についての報告が多い。また、行動や運動の調整を行い認知機能への関与も指摘される小脳にも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TDの対照よりも大きいかわりに小さいかにおいて不一致が認められる。近年では発表論文数が多くなり、ASD当事者を対象としたVBM研究のメタ解析の結果だけでも10編以上の論文が発表されているが、こうしたメタ解析レベルで有意差を認める脳部位は扁桃体や前頭前野の一部などの狭い領域に比較的限局しているものが多くなっている^{6,8)}。

3. 非定型発達の時間軸

前出したような脳形態異常の報告における一貫性の乏しさについて、こうした横断面での観察による所見の不一致が、時間軸を加えて考慮することによって解決するという可能性が指摘されている。すなわち、年齢とともに対照となるTD者についても脳が発達して脳体積が変化するなかで、ASD当事者との比較による差異も変化するという理解が広い支持を得てきている。つまり、TDにおいても脳体積は時間とともに曲線を描いて増減する。例えば脳灰白質体積は、生後徐々に体積を増していき、思春期にピークを迎え、その後は体積が緩やかに減少していく⁴⁾(図1)。この曲線を描くTD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⁷⁾。これによれば、ASD当事者では生後1~2年の間にTD児よりも脳体積が急激に増大する。しかし、その後ゆるやかにTD児のレベルに近づいていき、最終的に成人ではTD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TDの対照と差は少なく、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TD児との比較を困難にしていると考えられている。

4. 脳形態異常の成因

上述してきた、TDの対照との比較から示された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い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。そこで著者ら

は、ASDの早期の環境要因であることが示されている出生時の両親年齢の高齢化¹⁾とASDの脳形態所見の関係を検討した^{2,12)}。本総説論文では、これらの研究成果について簡単に紹介した。

1. 研究の方法および結果

1. 研究方法と研究参加者

両親の高齢化とASDに特徴的な脳形態特徴の関係を検討するために、39名の高機能のASDと診断された男性と39名の年齢、知的レベル、両親の社会経済状況尺度に差のないTDの男性に研究参加していただいた。参加者からは、研究を行った東京大学医学部の倫理委員会で承認(No. 397)された方法で説明して、全員から文書で同意を得た。

これらの研究参加者から3テスラMRスキャナー(GE Signa HDxt, Waukesha, WI, USA)を用いて撮像した三次元高解像度のT1強調画像と拡散テンソル画像について、voxel-based morphometry (VBM), surface-based morphometry (SBM), tract-based spatial statistics (TBSS)を用いて脳形態解析を行い、ASD群とTD群の比較および、脳形態指標と両親年齢の関係を検討した。

2. 脳局所体積、皮質厚、および表面積についての検討

まず、VBMを用いた全脳解析の結果では、ASD当事者の群では両側後部帯状皮質と楔前部の局所灰白質体積がTD群に比較して有意に小さいことが見いだされた($P=0.014$, false discovery rate corrected; 図3)。さらに、この体積偏移の内訳を検討するためにSBMを行うと、ASD当事者では、診断と側性および診断と側性と脳部位の有意な相互作用をもって($P<0.01$)、右半球の腹側後部帯状皮質の皮質厚が菲薄であることが示された($P=0.014$)。また診断と脳部位の有意な相互作用をもって($P=0.008$)、両側楔前部の表面積が小さいことが統計学的有意に示された(左半球: $F=12.30$, $P=0.001$; 右半球: $F=4.01$, $P=0.049$)。そして、ASD当事者では、右の腹側後部帯状皮質が菲薄であるほど出生時の父親の年齢が高いという相関関係を認めた($r=-0.35$, $P=0.028$; 図4)。しかし、この右の腹側後部帯状皮質は出生時の母親の年齢とは相関せず($r=-0.059$, $P=0.72$)、母親の年齢の影響を考慮した偏相関でも、右の腹側後部帯状皮質と出生時の父親の年齢の関係は認められた($r=-0.40$, $P=0.012$)。

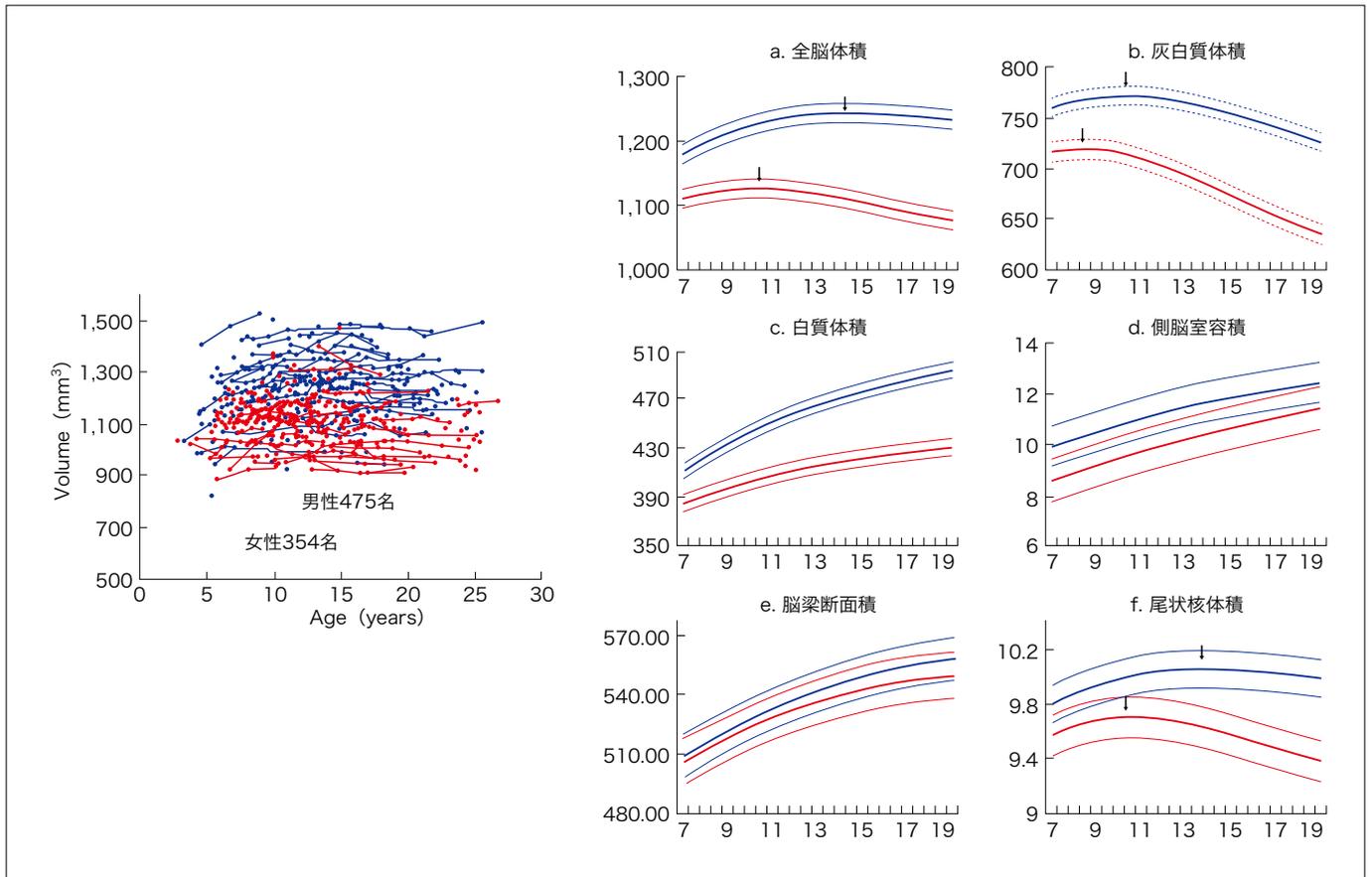


図1 脳の定型発達曲線

左の散布図は、横軸が年齢で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。(文献 4 より和訳して引用)

3. 白質微細形態についての検討

一方で、拡散テンソル画像に対する TBSS を用いた解析では、下前頭後頭束、下縦束、上縦束、鉤状束、帯状束などの連合線維や、前視床脚や皮質脊髄路などの放射線維などの広範な領域において、ASD 当事者の平均拡散係数と放射拡散係数が TD 者に比べて有意に上昇していた(図 5, 6; $P < 0.05$, family wise error corrected)。平均拡散係数(図 5)と放射拡散係数(図 6)の有意差を認めた部位はおおむね類似していた。一方で拡散異方性や軸方向拡散係数については両群で有意差を認める部位が見いだされなかった。前述の ASD と TD で有意差を認めた部位における平均拡散係数の上昇は、出生時の父親の年齢 ($F = 9.324$, $r^2 = 0.112$, $P_{adjusted} = 0.006$) および母親の年齢 ($F = 5.245$, $r^2 = 0.066$, $P_{adjusted} = 0.05$)、さらに両親の年齢の合計が ($F = 8.373$, $r^2 = 0.102$, $P_{adjusted} = 0.028$)、高いほど顕著という相関関係を認めた(図 7)。同様に放射拡散係数についても、出生時の父親の年齢 ($F = 8.635$, $r^2 = 0.104$, $P_{adjusted} =$

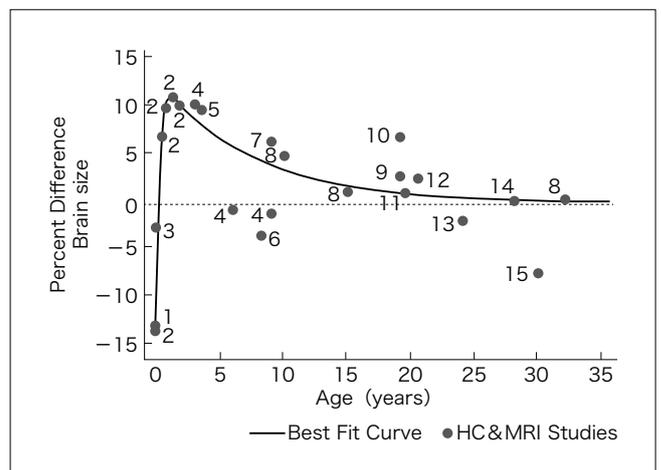


図2 自閉スペクトラム症の非定型神経発達

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、すでに発表された 15 の報告による自閉スペクトラム症当事者の脳の大きさの偏倚を示している。(文献 7 より和訳して引用)

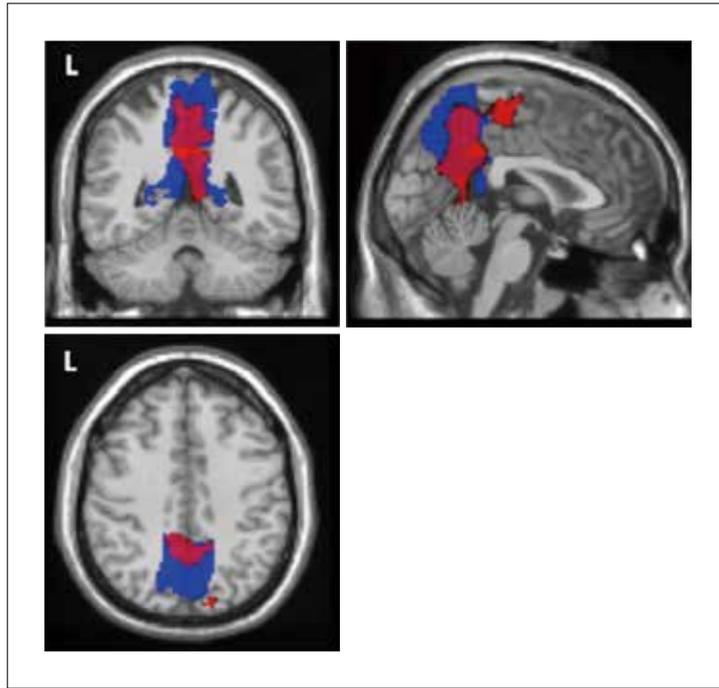


図3 自閉スペクトラム症診断の有無による脳局所灰白質体積の差異
 脳局所灰白質体積が、定型発達者の群に比べて自閉スペクトラム症当事者の群で有意に小さい部位を赤で表示している ($P < 0.05$, false discovery rate corrected). 図の左側に右半球を表示している. AAL アトラスの両側後部帯状回と楔前部を青で示し, 体積が小さい部位との位置関係を図示した. (文献2より和訳して引用)

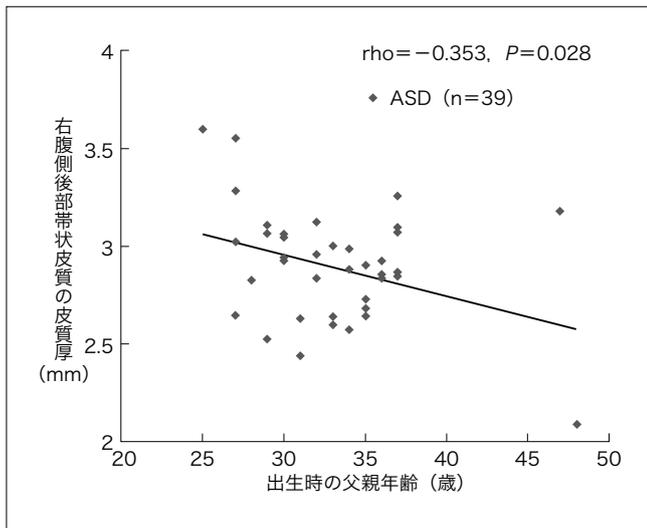


図4 右腹側後部帯状皮質の皮質厚と父親の高齢化の関係
 自閉スペクトラム症者における右腹側後部帯状皮質の皮質厚と父親の高齢化の関係を散布図で示した ($r = -0.353$, $P = 0.028$). (文献2より和訳して引用)

0.008) および両親の年齢の合計 ($F = 6.316$, $r^2 = 0.079$, $P_{adjusted} = 0.036$) との相関を示したが, 母親の年齢については ($F = 2.891$, $r^2 = 0.038$, $P_{adjusted} = 0.186$) 相関を示さなかった (図8). さらに出生時の母親の年齢の影響を制御した際の偏相関を検討すると, 平均拡散係数についても ($r = 0.234$, $n = 76$, $P = 0.023$) 放射拡散係数についても ($r = 0.273$, $n = 76$, $P = 0.009$), 母親の年齢の影響を制御しても, 出生時の父親の年齢はこれらの白質の微細な形態異常に関連することが示された.

II. 考 察

上述した研究成果は, ASD の脳形態特徴の形成には, 父親の高齢化などの非遺伝的環境要因も関与していることの一端を示したものである. 今後は, 早期の環境要因による ASD の脳病態形成への関与について, さらに成因や形成の脳神経メカニズムに迫るためには, ハイリスク児を対象にして, 妊娠期や周産期などのさまざまな環境要因の調査と出生後の脳形態学的 MRI を縦断的に追跡する調査とを組み合わせた研究などが必要と考えられる.

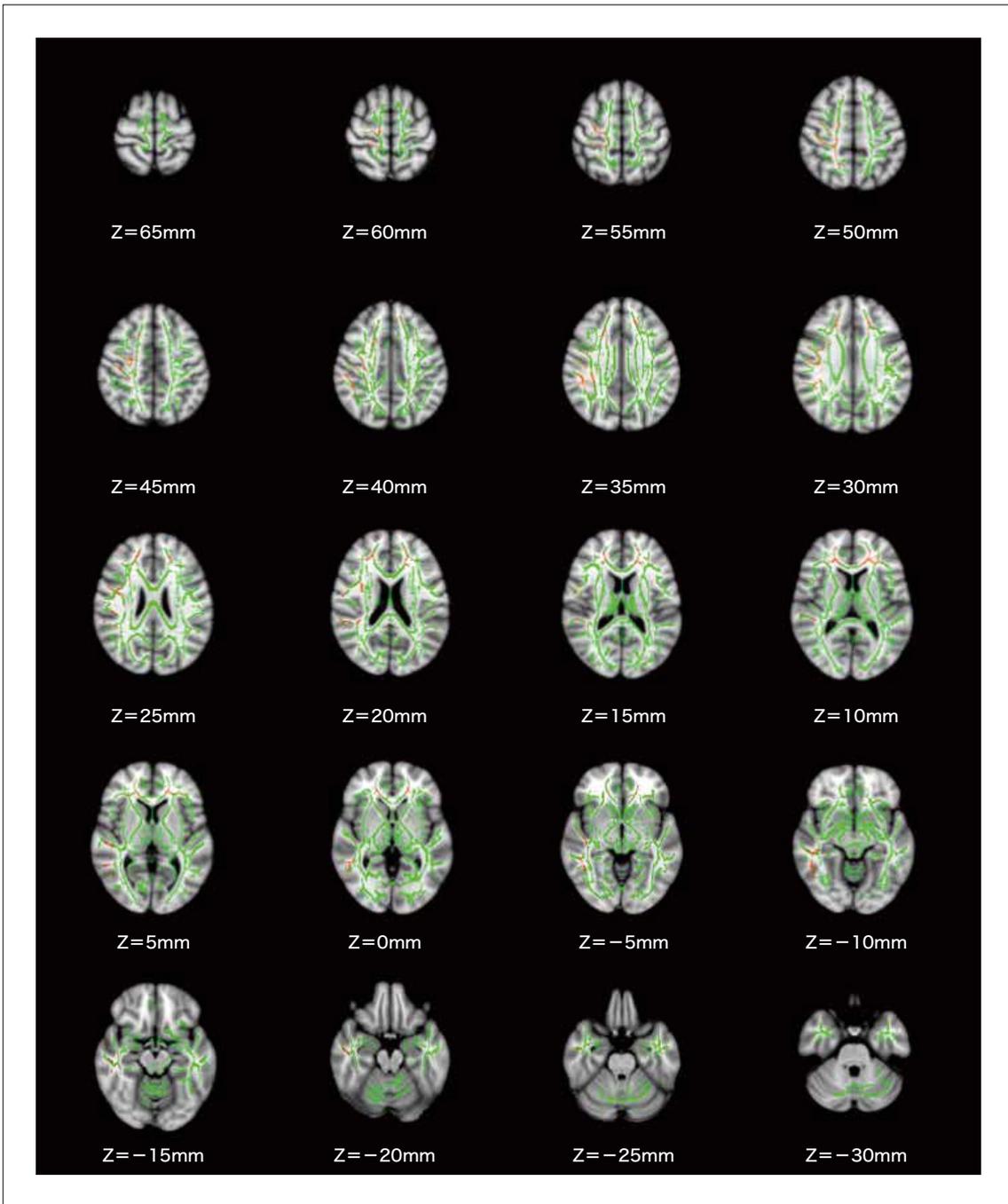


図5 自閉スペクトラム症診断の有無による平均拡散係数の差異

平均拡散係数が、定型発達者の群に比べて自閉スペクトラム症当事者の群で有意に高い部位を赤で表示している ($P < 0.05$, family wise error corrected). 図の左側に右半球を表示している。(文献 12 より和訳して引用)

おわりに

これまで著者は統合失調症や心的外傷後ストレス障害あるいはうつ病などでも VBM などの脳形態学的 MRI 研究を行ってきたが^{9,10}、ASD はこれらの精神疾患に比較する

と VBM における脳形態特徴についての結果が不明瞭で一貫性が乏しいという印象をもっている。発達段階における所見の変化という問題や併発症の問題、そして原因の多様性を含めて、生物学的異種性の高さが ASD では顕著で、VBM の結果にも影響しやすいのではないかとと思われる。そのため、今後は併発症の交絡を制御して、中核症状のな

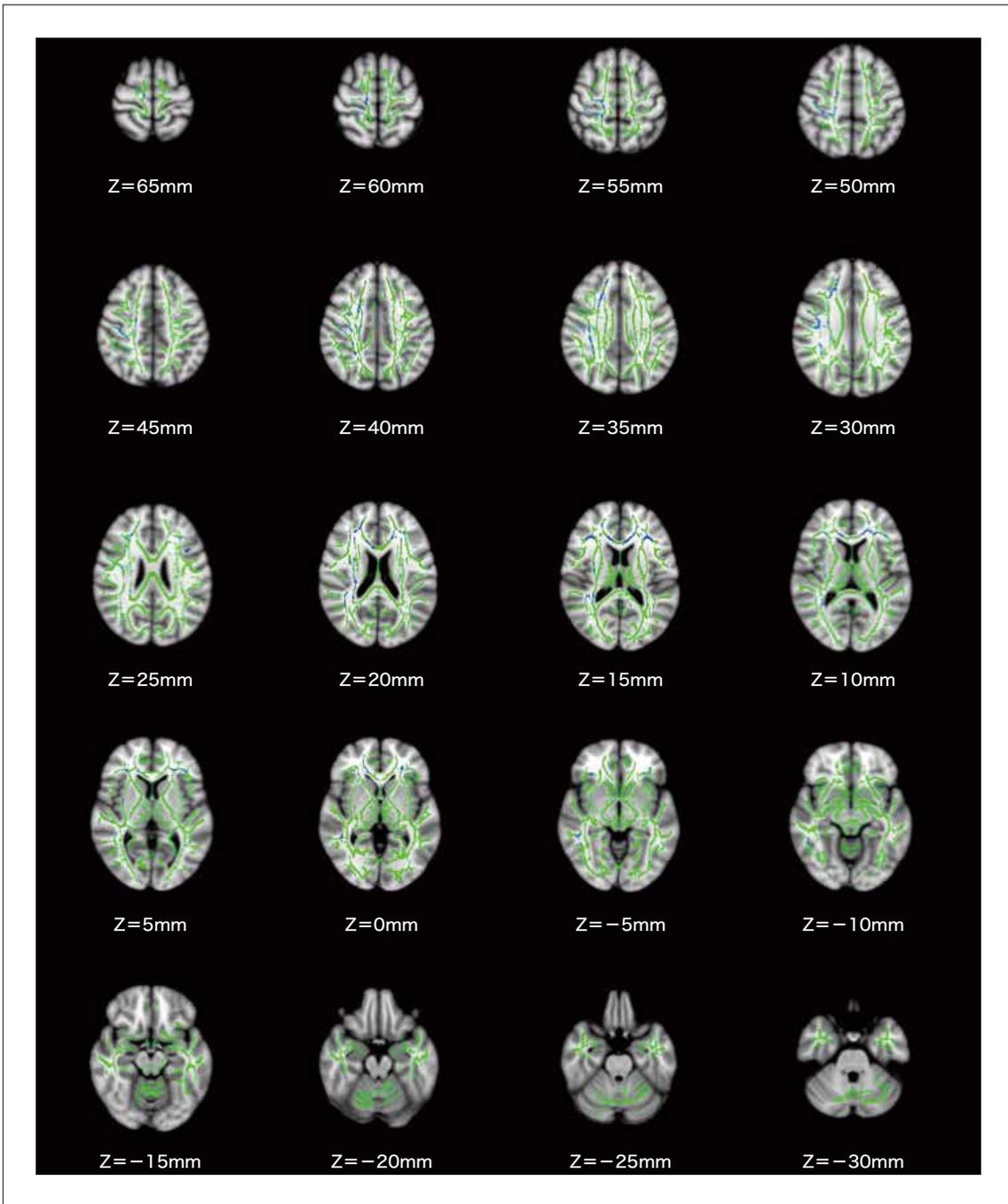


図6 自閉スペクトラム症診断の有無による放射拡散係数の差異

放射拡散係数が、定型発達者の群に比べて自閉スペクトラム症当事者の群で有意に高い部位を赤で表示している ($P < 0.05$, family wise error corrected). 図の左側に右半球を表示している。(文献12より和訳して引用)

かでも表現型を絞り込むこと、発達段階の統制を厳密にすること、遺伝要因や環境要因などとの関係を考慮することなどが重要になると思われる。また、すでにASDとTD者の比較についてのVBM研究では、メタ解析論文だけでも10編ほど発表されている段階であるため、ASDとTD者の脳局所体積の差の局在同定から、米国で行われているよ

うなハイリスク児の出生コホート研究のように脳形態所見の成因に迫るような研究など、次の段階に進んでいくべきであると考えている。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

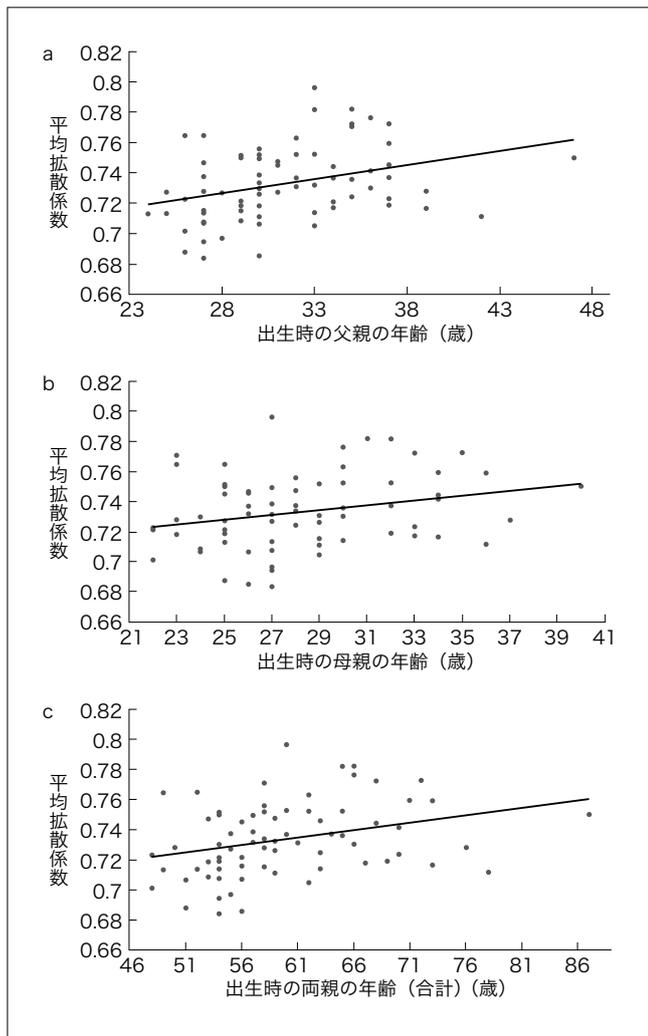


図7 出生時の両親の年齢と平均拡散係数の関係

自閉スペクトラム症者で定型発達者と有意差を認めた線維束領域から抽出した平均拡散係数と出生時の父親の年齢 (a, $P_{adjusted} = 0.006$), 母親の年齢 (b, $P_{adjusted} = 0.05$), そして両親の年齢の合計 (c, $P_{adjusted} = 0.028$) との関係を示している。(文献 12 より和訳して引用)

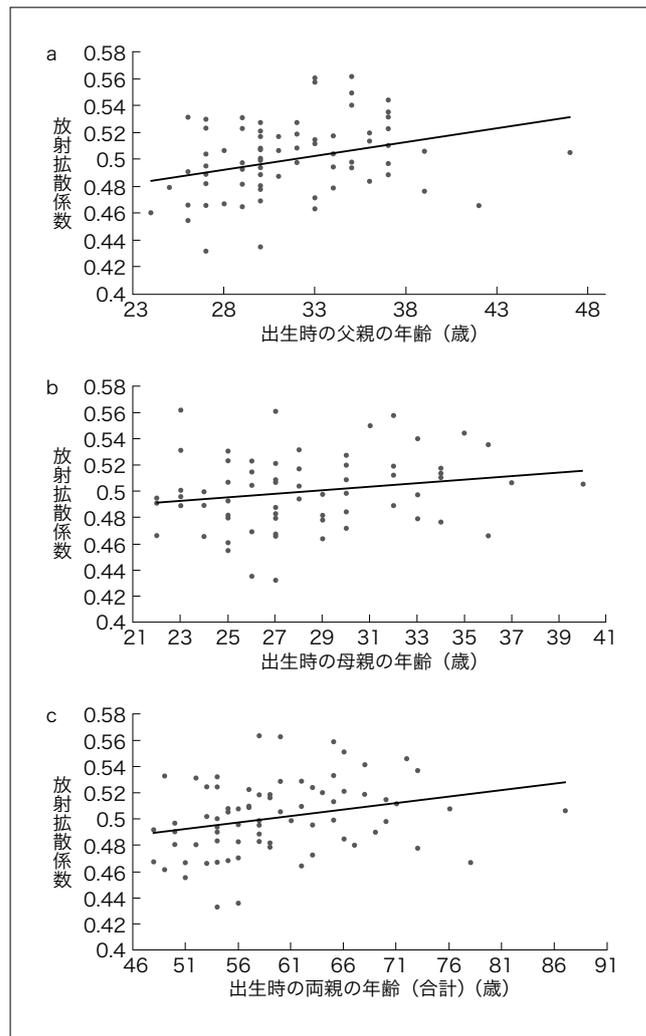


図8 出生時の両親の年齢と放射拡散係数の関係

自閉スペクトラム症者で定型発達者と有意差を認めた線維束領域から抽出した放射拡散係数と出生時の父親の年齢 (a, $P_{adjusted} = 0.008$), 母親の年齢 (b, $P_{adjusted} = 0.186$), そして出生時の両親の年齢の合計 (c, $P_{adjusted} = 0.036$) との関係を示している。(文献 12 より和訳して引用)

文献

- Gardener, H., Spiegelman, D., Buka, S. L. : Prenatal risk factors for autism : comprehensive meta-analysis. Br J Psychiatry, 195 (1) ; 7-14, 2009
- Kojima, M., Yassin, W., Owada, K., et al. : Neuroanatomical correlates of advanced paternal and maternal age at birth in autism spectrum disorder. Cereb Cortex, 29 (6) ; 2524-2532, 2019
- Kosaka, H., Omori, M., Munesue, T., et al. : Smaller insula and inferior frontal volumes in young adults with pervasive developmental disorders. Neuroimage, 50 (4) ; 1357-1363, 2010
- Lenroot, R. K., Gogtay, N., Greenstein, D. K., et al. : Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. Neuroimage, 36 (4) ; 1065-1073, 2007
- 脳科学辞典 (https://bsd.neuroinf.jp/wiki/Voxel_Based_Morphometry) (参照 2020-04-25)
- Radua, J., Via, E., Catani, M., et al. : Voxel-based meta-analysis of regional white-matter volume differences in autism spectrum disorder versus healthy controls. Psychol Med, 41 (7) ; 1539-1550, 2011
- Redcay, E., Courchesne, E. : When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. Biol Psychiatry, 58 (1) ; 1-9, 2005
- Via, E., Radua, J., Cardoner, N., et al. : Meta-analysis of gray matter abnormalities in autism spectrum disorder : should Asperger disorder be subsumed under a broader umbrella of autistic spectrum disorder? Arch Gen Psychiatry, 68 (4) ; 409-418, 2011
- Yamasue, H., Kasai, K., Iwanami, A., et al. : Voxel-based analy-

- sis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100 (15) ; 9039-9043, 2003
- 10) Yamasue, H., Yamada, H., Yumoto, M., et al. : Abnormal association between reduced magnetic mismatch field to speech sounds and smaller left planum temporale volume in schizophrenia. *Neuroimage*, 22 (2) ; 720-727, 2004
- 11) Yamasue, H., Ishijima, M., Abe, O., et al. : Neuroanatomy in monozygotic twins with Asperger disorder discordant for comorbid depression. *Neurology*, 65 (3) ; 491-492, 2005
- 12) Yassin, W., Kojima, M., Owada, K., et al. : Paternal age contribution to brain white matter aberrations in autism spectrum disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73 (10) ; 649-659, 2019