

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター  
精神・神経疾患研究開発費研究事業実績報告書

令和 4 年 5 月 31 日

国立研究開発法人

国立精神・神経医療研究センター理事長 殿

(主任研究者)

所属施設 国立精神・神経医療研究センター

氏 名 一戸 紀孝



令和 3 年 4 月 1 日付で採択された下記研究課題  
について、取扱細則第 6 条のとおり報告いたします。

記

課題番号 2 - 7

研究課題名 発達障害の治療法の確立をめざすトランスレーショ  
ナルリサーチ

1. 総括研究報告 (別添)
2. 分担研究報告 (別添)
3. 英文概要 (別添)

## 2-7 発達障害の治療法の確立をめざすトランスレーショナルリサーチ

主任研究者 国立精神・神経医療研究センター

一戸紀孝

### 総括研究報告

#### 1. 研究目的

自閉スペクトラム症(ASD)は、人口の1%以上を占める発達障害で、人生早期より認められる対人相互作用と限局した興味、関心、活動によって特徴付けられる。しかし ASD は極めて異質性が大きく、ASD の治療のためには、ヒトの発達軸に沿った診断法およびその診断にともなう適切な治療法の開発が望まれる。

当研究は、遺伝学的・行動学的・構造的にヒトに近い霊長類マウセットの ASD モデルによる研究と、ヒトの ASD の研究を並行して行い、それぞれのメリットを活かして、ASD の病因・病態・機能障害に関する理解を深め、診断法・バイオマーカー・治療法の開発とその病態生理に迫ろうとするものである。

1995年に初めて ASD のマウスモデルが作成されて以来、げっ歯類モデルによる精力的な研究が行われてきたが、ASD の治療法の開発は遅々として進んでいない。その理由の一つとして、げっ歯類がヒト ASD をうまく再現できないからではないかと考えられるようになった。霊長類のマウセットは進化的にヒトに近く、高度な社会的スキルを持ち、それを支える前頭前野がヒトと同様に高度に発達している。また、マウセットは脳内の遺伝子発現パターンもヒトと類似しており、ASD のモデル動物として高いポテンシャルを持つと近年期待されてきた。

我々は10年前より、バルプロ酸(VPA)の母体投与による ASD モデルマウセットの開発を続けてきた。2021年、我々はこの ASD モデルマウセットの発達過程における遺伝子発現パターンの探索を行いヒト ASD と極めて近いフェノタイプを示すことがわかり、*Nat Communication* にて発表をおこなった(Watanabe et al., 2021)。この先進的な ASD マウセットモデルを生物学的レベルでの表現型やその背景にある病因・病態を包括的に探求し、臨床グループの得意とするヒトに近い非侵襲的な手法によるトランスレータブルな多面的・縦断的研究を展開し、ASD のバイオマーカーや治療法を開発を目指す。

臨床グループは、ASD の異質性に着目する。臨床グループはこれまで ASD の異質性の問題を解決するために、操作的診断基準で診断された自閉症スペクトラムの表現型(対人反応性、注意欠陥・多動性障害の特性)、社会適応(内面化・外面化症状)、その背景にある認知特性、電気生理的手法やバイオイメージングに

より得られた遺伝子型に関するデータを蓄積してきた。ASD の表現型(対人反応性の特性)と社会適応(内面化・外面化症状)、その背景にある認知特性、電気生理的手法やバイオイメージングで得られる遺伝子型についてデータを蓄積し、その関係を明らかにする。この過程において、VPA 誘導 ASD モデルマウセットの多面的な情報との統合を行う。

上記の様に臨床研究班と動物研究班は緊密に情報交換を行いトランスレーショナル・リバーstransレーショナルリサーチを展開する。

#### 2. 研究組織

主任研究者  
一戸紀孝 国立精神・神経医療研究センター

#### 分担研究者

岡田 俊 国立精神・神経医療研究センター  
中川栄二 国立精神・神経医療研究センター  
熊崎博一 国立精神・神経医療研究センター  
井上 健 国立精神・神経医療研究センター  
川合伸幸 名古屋大学  
郷 康広 自然科学研究機構・生命創成探求センター  
山末英典 浜松医科大学  
高橋英彦 東京医科歯科大学  
高橋秀俊 高知大学

#### 3. 研究成果

ASD モデルのマウセットグループ：モデルマウセットを用いて、大脳皮質の発達に沿った遺伝子発現異常を調べた。調べた時期は新生児期、ASD 症状の現れる小児期、思春期であった。これらのデータを、米国の Orphan ASD Genetic Aberration Bank の ASD の死後脳皮質の遺伝子発現異常と比較した。その結果、小児期と思春期の発現異常遺伝子は、ヒトの孤発性 ASD の異常遺伝子とよく相関していた。異常遺伝子をさらに 25 個の共発現モジュールによって解析すると、モデルマウセットの遺伝子発現異常は神経細胞、アストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドロサイトそれぞれの細胞種に関連するモジュールにおいてヒト ASD と類似の遺伝子発現異常がみられることがわかった。これは、これまで開発された ASD モデルラット・マウス (Fmr1 KO, MeCP2 KO, BTBR mouse など) のどれも 4 つの細胞種に関するモジュ

ルでヒトと類似したケースがなかったことと対照をなし、モデルマーモセットが孤発性 ASD のトランスレーショナル・リサーチに有用な動物であることが示唆された (Watanabe et al, 2021, Nat Commun)。

新生児期に発現異常を示す遺伝子は、シナプス形成関連遺伝子が多く、それらの遺伝子は down-regulation していた。これと一致して、モデルマーモセットのシナプスの形成異常が新生児で起っていることを見出した。また、新生児期に down-regulation していた遺伝子は、思春期には up-regulation しており、これはモデル動物の思春期でシナプスが過形成していることと一致する。小児期は ASD の症状が発達し診断される時期であり、この時期またはその前からの治療が効果的であることが知られており重要である。この時期にモデルマーモセットで異常を示す遺伝子は臨界期関連遺伝子が多く含まれており、脳の可塑性に関する小児期 ASD 脳の異常があることを示唆していると思われる。ASD の症状は初期の注意や認知の障害が経験依存的な脳回路の異常をきたし社会性・言語発達に影響を与えると考えられているが、この回路形成発達異常における臨界期の重要性が示唆された。

班員の郷とともに、モデル動物の皮質の遺伝子異常を single cell level で調べている。班員の川合は、モデル動物への oxytocin の投与による行動異常の改善効果を探った。班員の高橋 (秀俊) との協力で 92ch マーモセット用の ECoG をモデルマーモセットに装着し、多様な音刺激パラダイムを用いて脳活動を記録し、他個体の行動を認識する電気活動の減弱が起っていることが分かった。また、聴覚反応において、高次脳から来る予測信号が、実際の感覚応答を予測する程度が大きいことが分かった。これは、班員の高橋 (秀俊) のヒトでの結果と矛盾しない。

臨床グループでは：脳波 (中川、高橋秀俊)、fMRI (高橋英彦、山末)、PET (山末)、ゲノム解析 (井上)、認知機能検査 (岡田)、ロボットを用いた ASD 治療法の評価 (熊崎) と多様な手法を用いてヒト ASD の検討をおこなった。これと並行して、動物グループは ASD モデルマーモセットの脳波 (ECoG)、構造 MRI の研究をおこなった。現在、PET 研究を始めている。脳波研究は高橋 (秀俊) が、小さな聴覚刺激に対する聴覚驚愕反応 (ASR) の大きさや ASR のピークの潜時などの指標を発見した。中川は、ASD における入眠時脳波異常と睡眠障害に対する少量バルプロ酸 (VPA) の治療効果について検討した。脳波異常を認める ASD に VPA 少量投与を行うことで、睡眠障害の改善と昼間の指示の入りやすさ、興奮性、衝動性の軽減などの行動面での改善が認められた。高橋秀彦は ASD 群では TD 群と比較して、損得勘定に関する意思決定を行っている最中の左下前頭回の脳活動が低下していることを示した。山末はドパミン D2/3 受容体へのリ

ガンドを用いた PET 実験によって、広い領野における D2/D3 のバインディングの低下を観察した。とりわけ、扁桃核、前部帯状皮質において中等度以上、視床枕で、効果量が最大であることを示した。また、D2/3 受容体密度低下は ASD 者に特異的に視床・上側頭溝の安静時機能結合性と関連していることを示した。井上健はゲノムの解析から ACTR2 と言語発達障害との関連性について新たな知見を見出した。これらの知見は将来 ASD モデルマーモセットのデータと比較・統合されていく予定である。

#### 4. 研究成果刊行一覧

1. Satoshi Watanabe , Tohru Kurotani, Tomofumi Oga , Jun Noguchi, Risa Isoda, Akiko Nakagami, Kazuhisa Sakai, Keiko Nakagaki, Kayo Sumida, Kohei Hoshino , Koichi Saito, Izuru Miyawaki, Masayuki Sekiguchi, Keiji Wada, Takafumi Minamimoto & Noritaka Ichinohe: Functional and molecular characterization of a non-human primate model of autism spectrum disorder shows similarity with the human disease. Nature Communications 12, 5388 (2021)
2. Yamasue H\* (Corresponding author), Kojima M, Kuwabara H, Kuroda M, Matsumoto K, Kanai C, Inada N, Owada K, Ochi K, Ono N, Benner S, Wakuda T, Kamenno Y, Inoue J, Harada T, Tsuchiya K, Umemura K, Yamauchi A, Ogawa N, Kushima I, Ozaki N, Suyama S, Saito T, Uemura Y, Hamada J, Kano Y, Honda N, Kikuchi S, Seto M, Tomita H, Miyoshi N, Matsumoto M, Kawaguchi Y, Kanai K, Ikeda M, Nakamura I, Isomura S, Hirano Y, Onitsuka T, Kosaka H, Okada T. Effect of a novel nasal oxytocin spray with enhanced bioavailability on autism: A randomised trial. Brain, 145(2):490-499(2022)
3. Ueda R, Okada T, Kita Y, Ukezono M, Takada M, Ozawa Y, Inoue H, Shioda M, Kono Y, Kono C, Nakamura Y, Amemiya K, Ito A, Sugiura N, Matsuoka Y, Kaiga C, Shiraki Y, Kubota M, Ozawa H: Quality of life of children with neurodevelopmental disorders and their parents during the COVID-19 pandemic: A one-year follow-up study. Scientific Reports 12:4298(2022)
4. Murayama C,... (途中 12 名), Yamasue H\* Extrastriatal dopamine D2/3 receptor binding, functional connectivity, and autism socio-communicational deficits: a PET and fMRI study. Molecular Psychiatry 2022 Feb 18. doi: 10.1038/s41380-022-01464-3. Online ahead of print.

## マーモセット自閉症モデルを用いたトランスレーショナルリサーチ

分担研究者 一戸 紀孝

国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所 微細構造研究部

### 緒言

1995年に初めてASDのマウスモデルが作成されて以来、げっ歯類モデルによる精力的な研究が行われてきたが、ASDの治療法の開発は遅々として進んでいない。その理由の一つとして、げっ歯類がヒトASDをうまく再現できないからではないかと考えられるようになった。霊長類のマーモセットは進化的にヒトに近く、高度な社会的スキルを持ち、それを支える前頭前野がヒトと同様に高度に発達している。また、マーモセットは脳内の遺伝子発現パターンもヒトと類似しており、ASDのモデル動物として高いポテンシャルを持つと近年期待されてきた。我々は昨年度までの開発費研究により、妊娠中のマーモセットにバルプロ酸を投与することによりASD様の行動を示すマーモセットの子供を得ることができると世界で初めて示した。今年度は、このASDモデルマーモセットの発生過程における遺伝子発現パターンの探索を行い、ヒトASDと極めて近いフェノタイプを示すことがわかり、*Nat Communication*にて発表した。二光子によるシナプス動態の観察、行動解析、ECoGによる電気生理学的解析などを行った。また、血液バイオマーカーを探索する研究も行った。

### 方法・結果・考察

1) マーモセットモデル動物の脳内遺伝子発現の検討  
ASDの発症メカニズムとして、遺伝子の異常と母性環境因子が考えられている。我々のASDモデルは、遺伝子発現に影響を与えるHDAC阻害剤であるバルプロ酸を用いたエピジェネティックなアプローチで作成されたものである。この動物モデルにおける遺伝子発現の異常を調べ、ヒトの孤発性ASDのデータと比較した。ヒト孤発性ASDは全ASDの85%を占め、臨床上重要である。遺伝子発現解析のための試料は、P0、2、3、6ヶ月、成人（1歳6ヶ月以降）の発達軌道に沿って大脳皮質の6箇所から採取した。P0はヒトの新生児、2、3ヶ月はヒトの児童期、6ヶ月はヒト思春期初期である。検体からマイクロアレイを用いて遺伝子発現データを取得した。解析の結果、モデルマーモセットはヒトASDの遺伝子発現異常と高い相関( $r=0.63$ )を示した。一方、バルプロ酸モ

デルラットでは、ヒトASDとの相関はほとんど見られなかった( $r=0.12$ )。WGCNA解析の結果、マーモセットモデルでは、脳の主要な細胞種であるニューロン、ミクログリア、アストロサイト、オリゴデンドロサイト関連モジュールについて、ヒトASDと一致した発現パターンを示した。一方、トランスジェニックマウスを含む齧歯類ASDモデルとヒトASDと比較すると、齧歯類モデルは最大2つの細胞関連モジュールでのみ一致したパターンを示した。この結果は予測された様に霊長類ASDモデルはげっ歯類モデルよりもヒトASDを優れて再現することが示された世界で初めてのケースである。この結果は、*Nat Commun*に掲載され、プレスリリースが行われた。

### 2) 二光子顕微鏡による生体モデルマーモセットの樹状突起スパインの出現・消失の観察

ASDにおいては学習の障害があるとされている。樹状突起スパインは興奮性入力を受ける小さな構造であり、生体においても出現・消失というダイナミックな構造変化を繰り返しており、学習による回路の変化を表していると考えられている。我々は、生きたASDモデルマーモセットの大脳皮質においてスパインのダイナミックな構造変化を観察した。その結果、モデルマーモセットでは、スパインの出現と消失の速度が速くなることがわかった。また、同時に出現したスパインは近傍に集まる（クラスタリング）傾向がASDモデルマーモセットには見られた。このことはモデルマーモセットで新たに形成された神経回路が冗長性を持っている可能性を示している。さらに、ASDモデルマーモセットにおいて一度出現したスパインは長期に残存することが示された。この傾向は、特にクラスター状に出現するスパインで顕著であった。これは、モデルマーモセットやヒトの自閉症で観察される高い記憶力や固執的な行動と関係があると推定された。オキシトシンは、このクラスター化傾向をなくす方向に働くことがわかった。このことは、オキシトシンがヒトのASDにおける固執性の症状を軽減させるという報告と一致する。現在、投稿の準備中である。

### 3) 自閉症様マーモセットの作出と高次社会認知機能解明に向けた行動テストの開発と評価

これまでの研究で、VPAマーモセットでは互惠性の認識の障害などの高次社会性が損なわれていること、日中の活動量が非暴露群に比べ有意に高いことが示されており、この動物モデルはASDに見られる社会的特性や生体機能リズムの異常を再現していることが示唆されてきた。本年度の研究において、唾液中のコルチゾール濃度の上

昇や、仲間から離れたときに発する Phee コールの頻発が VPA モデルマーモセットに観察された。これは、VPA モデルマーモセットがヒト ASD と同様のストレス状態にさらされている可能性を示しており、VPA モデルマーモセットのヒト ASD のストレス研究においても有用であるということを示した。ヒトの臨床試験で自閉症の治療に有効であることが報告されているオキシトシンは、この動物モデルにおける社会性障害の治療に有効である可能性が示された。今後、オキシトシンの VPA マーモセットにおける治療効果の検証を進めるとともに、AI を用いた 2 頭のマーモセットの視線計測の自動化手法を開発する予定である。2 頭同時の視線計測は、視線逸脱という ASD の特徴を検出するために重要であり、治療効果のアクセス系として重要であると考えられる。

#### 4) 社会性などの高次脳機能が生成される神経メカニズムの解明

我々はこれまで霊長類の ASD マーモセットモデルを用いて、ASD に関連する皮質領域の機能と構造を研究してきた。用いてきた手法は、in vivo 神経結合イメージング、多細胞同時記録、 ECoG、 MRI という多様なもので、それらを用いてシステムレベルの研究を展開してきた。今年度は、ASD モデルマーモセットの ECoG 記録実験を行い、広範囲の皮質領域で脳機能を測定した。定型発達群と ASD モデル群を比較したところ、他者の行動を視覚的に認識する際の神経反応に変化があることがわかった。また、Diffusion Tensor Imaging によりモデルマーモセットの白質の FA 値の減少が見られ、これはヒト自閉症と同様にミエリンの減少と関連していることが示される。

#### 結論

本研究は、VPA ASD モデルマーモセットがヒト孤発性 ASD と極めて似た病態を持っていることを示唆している。この事実は本モデルマーモセットはバイオマーカーの探索や、病態の解明、治療法の開発にとってこれまでにないパワフルなツールであることを示している。動物モデルにおける遺伝子発現とそれに対応する分子・細胞・システム構造・生理学・行動の研究によって、最適な治療薬開発のための新たな道を開くと考えている。

#### 参考文献

1. Takaaki Kaneko, Misako Komatsu, Tetsuo Yamamori, Noritaka Ichinohe & Hideyuki Okano : Cortical neural dynamics unveil the

rhythm of natural visual behavior in marmosets. *Communications Biologi*, 108 (2022)

2. Satoshi Watanabe , Tohru Kurotani, Tomofumi Oga , Jun Noguchi, Risa Isoda, Akiko Nakagami, Kazuhisa Sakai, Keiko Nakagaki, Kayo Sumida, Kohei Hoshino , Koichi Saito, Izuru Miyawaki, Masayuki Sekiguchi, Keiji Wada, Takafumi Minamimoto & Noritaka Ichinohe : Functional and molecular characterization of a non-human primate model of autism spectrum disorder shows similarity with the human disease. *Nature Communications* 12, 5388 (2021)
3. Uyeda A, Quan L, Kato Y, Muramatsu N, Tanabe S, Sakai K, Ichinohe N, Kawahara Y, Suzuki T, Muramatsu R : Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 as a novel regulator of oligodendrocyte differentiation in the central nervous system remyelination. *Glia*. 69(11) : 2591-2604(2021)
4. Komatsu H, Nishio A, Ichinohe N, Goda N : Structure and function of neural circuit related to gloss perception in the macaque inferior temporal cortex: a case report.. *Brain Struct Funct*. 226(9):3023-3030(2021)

発達障害の認知神経科学的アプローチに基づく病態解明

国立精神・神経医療研究センター  
精神保健研究所 知的・発達障害研究部  
岡田 俊

緒言

発達障害（神経発達症）は、生得的な脳機能の障害を基盤とした認知と行動の偏りにより日常生活に支障を来す状態であり、個々の発達障害に応じた神経心理学的機能の障害が示唆される。たとえば、自閉スペクトラム症では、視線や表情、身振り、他者の思考内容の表象化などの対人認知、注意欠如・多動症では、実行機能、報酬系、時間感覚、デフォルトモードネットワークの障害、学習症では文字認識、語認識、聴覚系のフィードバックの障害など、多様な障害が存在する。しかしながら、個々の神経発達症は異質性が大きく、他方、複数の神経発達症あるいは閾値下の発達障害特性を合わせもつことも多い。

そのため、個々の障害カテゴリーを超えて、神経発達症のある児童青年・成人の認知機能により中間表現型を確立するとともに、介入効果との関係についても検討する。また、齧歯類モデルマウスについても検討を実施し、新規行動指標を確立することを目的とした。

方法

社会性課題として情動的表情の認識、各種の表情と視線方向を同時呈示する視線手がかり課題、実行機能系課題として報酬系を絡めた Go/No-Go タスク、時間知覚課題（時間識別課題、時間再生課題）を作成し、対人反応尺度、Conners 等の発達障害症状尺度との関連を調べる。その際、ウェク

スラー知能検査、不安、抑うつを交絡因子とする。

また、齧歯類モデルでは、バルプロ酸自閉症モデル動物を用いてリーチング行動が社会性のモデルとなり得るかを検討した。

結果

実行機能と報酬系の相互作用、表情と視線認知の相互作用、多様な時間知覚に焦点を当ててデータ取得を進めた。本年度は 219 例の定型発達ならびに神経発達症のデータを取得でき、現在、一部の知見を解析し、投稿中である。さらに、国立国際医療研究センター国府台病院との連携で併存障害との関連を、また脳病対統合イメージングセンターとの連携でバイオマーカーを取得する基盤を整備した。

また、請園らは、リーチング行動試験にて、健常個体は、リーチング行動を行っている他個体に対して注視することを報告した。バルプロ酸（VPA）自閉症モデル動物に対して、リーチング行動試験を実施しており、本モデルの妥当性を示す複数の有用な知見を得た。

COVID-19 感染拡大という想定外の事態が生じたことから、神経発達症を持つ児童と家族の不安、抑うつと生活の質についても調べた。島田療育センターはちおうじと共同して 2020 年 5 月よりコホートを確立し、1 年ごとの評価を実施している。本年度の調査では、子どもの生活の質は改善傾向にあるが、親の生活の質は悪化していること、特に子どもの生活の質の改善は親の育児ストレスの改善、抑うつ傾向の軽減とかかわることを明らかにした。

考察

従前の研究では、対照群と個別の発達障

害群を比較し、その際を検討した研究が多いが、発達障害の当事者の実態は、その特性や発達障害、他の精神疾患の併存においても多様性のある一群である。一連の研究において、障害カテゴリーを超えた発達障害特性とその神経基盤を明らかにしつつあり、このような検討は、発達障害の病態の多様性の理解に資する地券と思われる。

また、齧歯類においてはバルプロ酸による実験動物は頻用されている。しかしながら、治療薬開発に支障となっているのが、齧歯類における行動指標が確立していないことである。請園らのリーチング行動を用いた検討は、この状況に突破口を与えることになると思われる。

#### 結論

神経心理学的指標を用いた発達障害病態解明を進めていくことは、病態の細分化とその病態の解明を可能にして、今後の個別化治療に道を開くものと考えられる。さらに前方視的検討や脳画像との連携により、病態解明をさらに進めることが可能になる。

また、齧歯類の行動指標を確立し、今後の治療薬開発に資する成果とする予定である。

#### 参考文献

[口頭発表]

- 1) Egashira Y, Hayashi S, Ukezono M, Uono S, Kaga Y, Kitamura Y, Kita Y, Yamashita Y, Okada T, Inagaki M: A closer look at impairments of time perception function in individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder. Neuroscience 2021, 2021.11.9.
- 2) 林 小百合, 江頭優佳, 魚野翔太, 岡田 俊: 社会的報酬を用いたフィードバック

の確実性が行動抑制に与える影響. 日本心理学会第 85 回大会, 2021.9.1-8.

- 3) 江頭優佳, 林 小百合, 魚野翔太, 高田美希, 請園正敏, 岡田 俊: 複数の時間知覚課題を用いた注意欠如・多動症の時間知覚機能の検討. 日本生理人類学会第 82 回大会, 2021.10.31.
- 4) 林 小百合, 江頭優佳, 魚野翔太, 高田美希, 請園正敏, 岡田 俊: 注意欠如・多動症の成人では実行機能に対する社会的報酬の効果が減弱している. 日本 ADHD 学会第 13 回総会, 2022.3.5.

[英文論文]

- 1) Ukezono M, Takano Y: Dataset of reaching behavior for reward in social situations in mice. Data in Brief 35(2021)106773
- 2) Ueda R, Okada T, Kita Y, Ozawa Y, Inoue H, Shioda M, Kono Y, Kono C, Nakamura Y, Amemiya K, Ito A, Sugiura N, Matsuoka Y, Kaiga C, Kubota M, Ozawa H: Psychological status associated with low quality of life in school-age children with neurodevelopmental disorders during COVID-19 stay-at-home period. Frontiers in Psychiatry 12(2021)676493
- 3) Ueda R, Okada T, Kita Y, Ukezono M, Takada M, Ozawa Y, Inoue H, Shioda M, Kono Y, Kono C, Nakamura Y, Amemiya K, Ito A, Sugiura N, Matsuoka Y, Kaiga C, Shiraki Y, Kubota M, Ozawa H: Quality of life of children with neurodevelopmental disorders and their parents during the COVID-19 pandemic: A one-year follow-up study. Scientific Reports 12-4298(2022)

## 研究課題

自閉スペクトラム症における入眠時脳波評価と治療法の開発

## 分担研究者

国立精神・神経医療研究センター病院

てんかん診療部、小児神経診療部

中川栄二

## 研究協力者

国立精神・神経医療研究センター病院

てんかん診療部、小児神経診療部

渡辺詩絵奈、住友典子

## 1. 研究の概要

自閉スペクトラム症 (ASD) に伴う睡眠障害の臨床病態の解明を目的として、内科的治療前後における脳機能の変化を長時間ビデオ脳波や睡眠ポリソムノグラフィ検査 (PSG) を用いて客観的所見に基づいた治療介入を行い、治療薬剤の解析 (抗てんかん薬、抗精神病薬) と長期治療効果について検討を行う。研究の最終目的は、睡眠障害をともなう ASD に対する新たな診断と治療法を提案し、その効果を脳科学知見から検討することである。ASD に伴う情緒・行動上の問題、多動、興奮、衝動性ならびに睡眠障害の改善を目指した安全で有効な発達障害に対する診断と薬物治療指針を提示する。

## 2. 研究の目的、必要性及び期待される成果

ASD の小児が示す情緒・行動上の問題、不安、興奮、抑うつ症状ならびに睡眠障害の問題に対して、抗精神病薬をはじめとして様々な薬物治療が行われている。ASD に付随する精神神経症状に対する小児への他の向精神薬の投与は高頻度で認められ、投与されている薬剤も抗精神病薬、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬、抗てんかん薬など多岐にわたっている。このため、本研究では、長時間ビデオ脳波や PSG を用いて客観的所見に基づいた診断と治療指針を構築することで、有効で安全な薬物治療が行われることが期待される。

## 3. この研究に関する国内・国外における研究状況及びこの研究の特色・独創的な点

睡眠障害をともなう発達障害患者への向精神薬によ

る薬物療法については、欧米では 1980 年代から薬物療法に関する有効性を実証する臨床研究が行われてきた。近年では、新規抗精神病薬が導入され、発達障害への情緒、行動上の問題に対する有効性が積極的に検証されてきている。しかしながら、わが国では欧米諸国と同様に発達障害の小児に薬物療法が行われているにもかかわらず、有効性や安全性に関する客観的指標に基づく臨床研究にいたっては皆無に等しい状況である。そこで本研究班では、長時間ビデオ脳波や PSG 等を用いた脳機能解析を行い、わが国における客観的評価に基づいた睡眠障害をともなう発達障害の新たな治療方法の提案を行う。

## 4. 今年度の研究報告

自閉スペクトラム症の睡眠障害における少量バルプロ酸の効果

(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および相互関係における持続的障害と限定された反復する様式の行動、興味、活動を特徴とし、これらの症状は発達早期の段階で必ず出現するが、後になって明らかになるものもある。睡眠は脳の成熟にも重要な因子として知られており、ASD、睡眠障害、睡眠時脳波異常は密接に関係していると想定される。神経発達症では、てんかんの合併を認めることが多く脳波異常を認める割合はさらに高い。入眠時の脳機能の評価について脳波を用いて定量的な評価を行い、客観的所見に基づいた診断と治療指針を構築することで、有効で安全な薬物治療が行われることが期待される。

(方法と対象)

ASD における入眠時脳波異常と睡眠障害に対する少量バルプロ酸 (VPA) (5-10 mg/kg/日 夕食後) の治療効果について検討した。当院てんかん・神経発達症外来通院中の神経発達症患者 608 人を対象として、入眠時脳波異常と VPA の内服状況と睡眠障害に対する薬物治療の検討を行った。睡眠障害の判定は、本人又は養育者が睡眠障害に対する問題意識を持っており、入眠時刻が 8 歳未満で 22:00 以降、9-11 歳で 22:30 以降、12 歳以上で 23:30 以降である入眠潜時が 30 分以上の状態が週 3 日以上、3 か月以上継続している患者を対象とした。薬物治療効果判定は、臨床全般改善度 (Clinical Global Impression-Improvement : CGI-I)



の家族による評価を指標として CGI-I の中等度改善以上を効果ありと判定した。

#### (結果)

神経発達症患者 608 人のうち ASD 患者数は 261 人で、ASD 患者に VPA を投与している総数は 216 人(男性 178 人、女性 38 人、平均年齢 13.2 歳 (3-33 歳))であった。てんかんと ASD 併存例 71 人 (27.2%)、てんかんと ASD、ADHD 併存例 29 人 (11.1%) であった。ASD 患者に対する VPA を投与している割合は 82.8%であった。少量 VPA 投与により 193 人 (89.4%) で睡眠障害と生活の質の改善が認められた。中止は 39 例で副作用として易興奮性、夜尿、下痢が認められた。VPA 血中濃度の検討では、生活の質が改善した患者での血中濃度平均は、43.4  $\mu\text{g/ml}$  で、てんかんが併存している患者では、56.5  $\mu\text{g/ml}$ 、てんかんの併存のない患者では 29.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。脳波異常を認める ASD に VPA 少量投与を行うことで、睡眠障害の改善と昼間の指示の入りやすさ、興奮性、衝動性の軽減などの行動面での改善が認められた。特に、幼児期からの VPA 内服は ASD における睡眠障害を改善させる可能性が認められた。

#### (考察)

入眠時脳波異常を認める ASD に対する少量バルプロ酸の投与が、睡眠障害の改善と指示の入りやすさ、興奮性、衝動性の軽減など昼間の行動面での改善が認められた。また、入眠時脳波による神経機能評価を行うことで、客観的な評価指標に乏しい ASD 診断のバイオマーカーになる可能性が示唆された

### 5. 今後の研究の進め方について

ASD の睡眠時脳波を解析し、年齢を合わせた定型発達、ASD を伴わない ADHD やてんかんの睡眠時脳波と比較することで、ASD に特有の所見を探索的に調査する。神経発達症外来に通院・入院中の患者の中から、診断基準に基づき、被験者の候補患者の選定が行われる。脳波が実施済みの対象患者については、stage II の最低 10 分の脳波データから各種脳波成分 ( $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  波) の強度およびコヒーレンスの解析を行い、ASD の児に特有な脳波を探索的に調査する。ASD とそのほかの群 (ADHD のみ、てんかんのみ、ADHD+てんかん、定型発達群) で強度解析を行い、ASD で特有な所見を探索する。群ごとの特徴として、年齢分布、性別、

眠剤の影響がないかを統計学的に検討する。ASD で有意な所見が得られれば、ASD 群の中で年齢ごとに変化があるか、PARS の結果、合併症などに相関があるかどうかを探索する。解析には、Matlab (Mathworks 社) を用い、強度の解析には pwelch 関数、コヒーレンス解析には mscohere 関数を用いて計算する。各種脳波成分の強度とコヒーレンスは周波数帯域範囲の平均値として算出する。また、ASD 児に関して各種脳波成分の強度もしくはコヒーレンスと PARS 得点の間の Pearson の相関係数の算出および回帰分析により相関性を評価する。

### 6. 倫理面における配慮の状況 (生命倫理・安全対策等の遵守)

当センター倫理委員会 (A2020-104 神経発達症に関する脳波研究) で承認を得た。

### 7. その他希望事項

特になし

### 8. 研究成果の発表 (原著論文、学会発表他)

【論文】英文 (22) 編、

(1) 英文論文 すべて査読有

1. Tabata K, Iida A, Takeshita E, Nakagawa E, Sato N, Sasaki M, Inoue K, Goto Y. A novel pathogenic NFIX variant in a Malan syndrome patient associated with hindbrain overcrowding. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020 May 15;412:116758. doi: 10.1016/j.jns.2020.116758. Epub 2020 Feb 22.
2. Ozaki A, Sasaki M, Hiraide T, Sumitomo N, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sato N, Nakashima M, Saitsu H. A case of CLCN2-related leukoencephalopathy with bright tree appearance during aseptic meningitis. *Brain Dev*. 2020 Jun;42(6):462-467. doi: 10.1016/j.braindev.2020.02.008.
3. Miura M, Ishiyama A, Nakagawa E, Sasaki M, Kurosawa K, Inoue K, Goto Y. 13q13.3 Microdeletion Associated With Apparently Balanced Translocation of 46,XX,t(7;13) Suggests NBEA Involvement. *Brain Dev*. 2020

- Jun 4;S0387-7604(20)30147-9. doi: 10.1016/j.braindev.2020.05.006. Online ahead of print.
4. Ishikawa M, Omachi Y, Sato N, Nakagawa E. Bipolar disorder in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts: a case report. *BMC Psychiatry*. 2020 3;20(1):349. doi: 10.1186/s12888-020-02750-6.
  5. Kaga Y, Ueda R, Tanaka M, Kita Y, Suzuki K, Okumura Y, Egashira Y, Shirakawa Y, Mitsuhashi S, Kitamura Y, Nakagawa E, Yamashita Y, Inagaki M. Executive dysfunction in medication-naïve children with ADHD : A multi-modal fNIRS and EEG study. *Brain & Development* 2020 Sep;42(8):555-563. doi: 10.1016/j.braindev.2020.05.007. Epub 2020 Jun 10.
  6. Ueda R, Kaga Y, Kita Y, Tanaka M, Iwasaki M, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Okada T, Inagaki M. Postoperative improvement of executive function and adaptive behavior in children with intractable epilepsy. *Brain Dev*. 2020 Aug 29;S0387-7604(20)30218-7. doi: 10.1016/j.braindev.2020.08.005. Online ahead of print.
  7. Ogasawara M, Nakagawa E, Takeshita E, Hamanaka K, Miyatake S, Matsumoto N, Sasaki M. Clonazepam as an Effective Treatment for Epilepsy in a Female Patient with NEXMIF Mutation: Case Report. *Molecular Syndromology*. 2020 Nov;11(4):232-237. doi: 10.1159/000510172. Epub 2020 Sep 1.
  8. Ikegaya N, Iwasaki M, Kaneko Y, Kaido T, Kimura Y, Yamamoto T, Sumitomo N, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Takahashi A, Otsuki T. Cognitive and developmental outcomes after pediatric insular epilepsy surgery for focal cortical dysplasia. *J Neurosurg Pediatr*. 2020 Aug 7;1-9. doi: 10.3171/2020.5.PEDS2058. Online ahead of print.
  9. Hayase Y, Amano S, Hashizume K, Tominaga T, Miyamoto H, Kanno Y, Ueno-Inoue Y, Inoue T, Yamada M, Ogata S, Balan Shabeesh, Hayashi K, Miura Y, Tokudome K, Ohno Y, Nishijo T, Momiyama T, Yanagawa Y, Takizawa A, Mashimo T, Serikawa T, Sekine A, Nakagawa E, Takeshita E, Yoshikawa T, Waga C, Inoue K, Goto Y, Nabeshima Y, Ihara N, Yamakawa K, Taya S, Hoshino M. Down Syndrome Cell Adhesion Molecule Like-1 (DSCAML1) links the GABA system and seizure susceptibility. *Acta Neuropathologica Communications*. 2020 8:206. doi.org/10.1186/s40478-020-01082-6
  10. Ueda R, Kaga Y, Takeichi H, Iwasaki M, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Inagaki M. Association of lack of functional connectivity between fronto-parietal pairs in children with frontal lobe epilepsy and poor executive function. *Epilepsy & Behavior*. 10.1016/j.braindev.2020.08.005
  11. Ishihara S, Okamoto Y, Tanabe H, Yoshimura A, Higuchi Y, Yuan JH, Hashiguchi A, Ishiura H, Mitsui J, Suwazono S, Oya Y, Sasaki M, Nakagawa M, Tsuji S, Ohya Y, Takashima H. Clinical features of inherited neuropathy with *BSCL2* mutations in Japan. *J Peripher Nerv Syst*. 2020 Jun;25(2):125-131.
  12. Toki T, Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Takeshita E, Ishiyama A, Saito T, Mori-Yoshimura M, Sumitomo N, Hirasawa-Inoue A, Nakagawa E, Nishino I, Goto YI, Sasaki M. Hyperglycemic crisis in patients with mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Pediatr Neurol*. 2021 Jan;114:1-4.
  13. Ueda R, Iwasaki M, Kita Y, Takeichi H, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Okada T, Sasaki M. Improvement of brain function after surgery in infants with posterior quadrant cortical dysplasia. *Clin Neurophysiol*. 2021

- Feb;132(2):332-337.
14. Ueda R, Kaga Y, Kita Y, Iwasaki M, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Inagaki M. Adaptive behavior and its related factors in children with focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020 Apr 19;108:107092. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107092. Epub ahead of print. PMID: 32320922.
  15. Abe-Hatano C, Iida A, Kosugi S, Momozawa Y, Terao C, Ishikawa K, Okubo M, Hachiya Y, Nishida H, Nakamura K, Miyata R, Murakami C, Takahashi K, Segawa K, Sakamoto H, Ohta S, Kubota M, Takeshita E, Ishiyama A, Nakagawa E, Sasaki M, Kato M, Matsumoto N, Kamatani Y, Kubo M, Takahashi Y, Natsume J, Inoue K, Goto Y. Whole genome sequencing for 45 Japanese patients with intellectual disability. *American Journal of Medical Genetics Part A.* DOI: 10.1002/ajmg.a.62138
  16. Yokosako S, Muraoka N, Watanabe S, Kosugi K, Takayama Y, Iijima K, Kimura Y, Kaneko Y, Sumitomo N, Saito T, Nakagawa E, Iwasaki M. Corpus callosotomy in pediatric patients with non-lesional epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep: experience with three cases. *Epilepsy Behav Rep.* 2021 Jun 8;16:100463. doi: 10.1016/j.ebr.2021.100463.
  17. Ueda R, Kaga Y, Kita Y, Iwasaki M, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Inagaki M. Adaptive behavior and its related factors in children with focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020 Jul;108:107092. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107092. Epub 2020 Apr 19.
  18. Ikegaya N, Iwasaki M, Kaneko Y, Kaido T, Kimura Y, Yamamoto T, Sumitomo N, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Takahashi A, Otsuki T. Cognitive and developmental outcomes after pediatric insular epilepsy surgery for focal cortical dysplasia. *J Neurosurg Pediatr.* 2020 Aug 7;1-9. Online ahead of print.
  19. Abe-Hatano C, Iida A, Kosugi S, Momozawa Y, Terao C, Ishikawa K, Okubo M, Hachiya Y, Nishida H, Nakamura K, Miyata R, Murakami C, Takahashi K, Segawa K, Sakamoto H, Ohta S, Kubota M, Takeshita E, Ishiyama A, Nakagawa E, Sasaki M, Kato M, Matsumoto N, Kamatani Y, Kubo M, Takahashi Y, Natsume J, Inoue K, Goto Y. Whole genome sequencing for 45 Japanese patients with intellectual disability. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2021 May;185(5):1468-1480. doi: 10.1002/ajmg.a.62138. Epub 2021 Feb 24.
  20. Iwasaki M, Iijima K, Kawashima T, Tachimori H, Takayama Y, Kimura Y, Kaneko Y, Ikegaya N, Sumitomo N, Saito T, Nakagawa E, Takahashi A, Sugai K, Otsuki T. Epilepsy surgery in children under 3 years of age: surgical and developmental outcomes. *J Neurosurg Pediatr* August 13, 2021.
  21. Ueda R, Kaga Y, Kita Y, Nakagawa E, Okada T, Inagaki M. Clinical profile of reading ability and reading and writing achievement of children with borderline full-scale intellectual quotient: a prospective study. *BMC Pediatr.* 2021 Sep 7;21(1):389. doi: 10.1186/s12887-021-02865-z.
  22. Yamamoto H, Nakagawa E, Kita Y, Kaga Y, Inagaki M. Effect of anti-attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) medication on clinical seizures and sleep EEG: A retrospective study of Japanese children with ADHD. received: 15 July 2021 | Revised: 23 September 2021 | Accepted: 4 October 2021 DOI: 10.1002/npr2.12215
- 【学会発表】 国際学会 (12) 回  
国際学会
1. Iwasaki M, Iijima K, Takayama Y, Kimura Y, Muraoka N, Yokosako S, Sumitomo N, Saito T,

- Nakagawa E, Sasaki M. Seizure Outcome and Complications in Surgical Treatment of Infantile Epilepsy. The 21st Annual Meeting of the ISS, the International Symposium on Pathophysiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy (ISDEE2020). Tokyo, Japan, June 19-21, 2020.
2. Watanabe S, Ming Lei, Nakagawa E, Takeshita E, Mitsunashi S, Matsumoto N, Takahashi Y, Mizusawa H, Sasaki M. ST3GAL5 mutation in two Chinese sisters with epilepsy, developmental delay, and involuntary movements. The 21st Annual Meeting of the ISS, the International Symposium on Pathophysiology of Developmental and Epileptic Encephalopathy (ISDEE2020). Tokyo, Japan, June 19-21, 2020.
  3. Yamamoto A, Komaki H, Segawa K, Shimizu-Motohashi Y, Takeshita E, Ishiyama A, Sumitomo N, Saito T, Nakagawa E, Sasaki M. Variability of cardiac function in patients with Duchenne muscular dystrophy experiencing sudden onset of chest pain and electrocardiographic changes. The 25th International Annual Congress of the World Muscle Society. 28. Sep-2. Oct, 2020. <https://www.wms2020.com/>
  4. Tabata K, Ishiyama A, Sugai K, Iwasaki M, Sumitomo N, Takeshita E, Shimizu-Motohashi Y, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M. A predictor for developmental and epileptic postsurgery prognosis in patients with hemimegalencephaly; A pre- and postsurgery study with N20 at non-HME side of median nerve short latency somatosensory evoked potentials. 13th Asian & Oceania Epilepsy Congress (AOEC) 第13回アジアオセアニアてんかん学会. WEB形式, June 10-13, 2021.
  5. Ikegaya N, Iwasaki M, Kaneko Y, Kimura Y, Iijima K, Takayama Y, Yamamoto T, Sumitomo N, Saito T, Nakagawa E, Sasaki M. Neuropsychological and neurological sequelae after pediatric insular epilepsy surgery. 13th Asian & Oceania Epilepsy Congress (AOEC), June 10-13, 2021.
  6. Watanabe S, Nakagawa E, Saito T, Iwasaki M. The analysis of suppression-burst pattern in hemimegalencephaly patients who underwent hemispherotomy. 13th Asian & Oceania Epilepsy Congress (AOEC), June 10-13, 2021.
  7. Nakagawa E, Yamamoto H. Effect of methylphenidate and atomoxetine on electroencephalogram sleep studies in children with attention deficit hyperactivity disorder. 13th Asian & Oceania Epilepsy Congress (AOEC), June 10-13, 2021.
  8. Nakagawa E, Fukumura S, T. Language dominance in Children with epilepsy using near-infrared spectroscopy. 34th International Epilepsy Congress, Virtual Congress, 28 August-1 September, 2021.
  9. Sugai K, Otsuki T, Saito T, Nakagawa E, Sasaki M, Iwasaki M, Takumi I. Outcome of medical treatment of postsurgical residual or relapsing seizures. 75th American Epilepsy Society Annual Meeting (AES) 第75回米国てんかん学会. WEB形式, Dec 3-7, 2021.
  10. Ueda R, Iwasaki M, Kita Y, Takeichi H, Saito T, Nakagawa E, Sugai K, Okada T, Sasaki M. Improvement of brain function after surgery in infants with posterior quadrant cortical dysplasia. 75th American Epilepsy Society Annual Meeting (AES)., Dec 3-7, 2021.
  11. Watanabe S, Nakagawa E, Saito T, Iwasaki M. A clinical report on the pathogenesis of suppression-burst by analyzing EEG from hemimegalencephaly patients who underwent hemispherotomy. The Lancet Summit: Presymptomatic Prevention and Treatment of Neurodegenerative Diseases. WEB形式, Dec 14-16, 2021.
  12. Sugai K, Arai N, Saito T, Nakagawa E, Sasaki M, Yamamoto H. Medical treatment of focal epileptic spasms. 34th International Epilepsy Congress., 34th International Epilepsy

Congress. Aug 28-Sep 1, 2021.

9. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況  
特になし

10. 受賞

(1) 2020年度日本小児神経学会 令和2年度福山  
幸夫アワード (上田理誉)

小児医学研究振興財団 優秀論文賞 (上田理誉)  
表彰論文

Ueda R, Kaga Y, Kita Y, Iwasaki M, Takeshita  
E, Shimizu-Motohashi Y, Ishiyama A, Saito T,  
Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Inagaki M.

Adaptive behavior and its related factors in  
children with focal epilepsy. *Epilepsy*

*Behav.* 2020 Apr19;108: 107092. doi:

10.1016/j.yebeh.2020.107092. Epub ahead of  
print. PMID: 32320922.

(2) 2021年乳幼児けいれん研究会国際シンポジウム  
JCSN 2021 Young Investigator Award Infantile  
Seizure Society (10月22~24日)にて、JCSN Young  
Investigator Award (橋本和彦)。

Secretariat of the International Symposium on  
Genetic Role of Neurometabolic Diseases with  
Infantile Epilepsy (ISGNIE). The 22nd Annual  
Meeting of the Infantile Seizure Society (ISS)

The overtime changes of electroencephalogram  
findings in a girl with a nonsense variant in  
*SMCIA*: A case report

Kazuhiko Hashimoto , Shimpei Baba , Eiji Nakagawa ,  
Noriko Sumitomo , Eri Takeshita , Yuko Shimizu-  
Motohashi , Takashi Saito , Chihiro Abe-Hatan,  
Ken Inoue , Aritoshi Iida, Masayuki Sasaki ,  
Yu-ichi Goto

## 自閉スペクトラム症者への会話補助ロボットの開発

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 熊崎博一

### 緒言

外見がヒトに酷似したヒト型ロボットであるアンドロイドは、眉寄せ、頬引き、呼吸といった自律動作の他に喜び、驚き、悲しみといった表情を呈することが可能である。声の音量・高さ・声質を調整することで感情的要素を軽減でき、状況・場面・体調・感情によって対応がぶれることもなく、不安が強く変化に敏感な自閉スペクトラム症(ASD)者にとっても安心して関わることを期待できる。一方で ASD 者は多様性が大きいのも事実である。本研究では、多くの ASD 者にとって心地の良いアンドロイドのノンバーバルコミュニケーションを設定し、面接練習に用いることを目的とする。

### 方法

ASD 者とアンドロイドが対面し、予め設定されたスクリプトに基づいてインタラクションした。アンドロイドのノンバーバルな表出は、そのパラメータを調整可能な形で事前にプログラミングして行った。被験者の対人恐怖症状評価、認知機能・言語能力・感覚特性及び当日の精神状態評価といった患者情報を収集した。対人恐怖症患者にアンドロイドとインタラクションしていただき、1)インタラ



クションの際の安心感に関する自己記入質問紙、2)ビデオカメラによるインタラクションの質の分析を行った。ビデオカメラデータについては 2 名のトレーニングを受けた心理士が収集したデータを総合的に分析し、収集したデータに対し被験者の状態(集中度合い (Arousal))、快・不快度合い (Valence)、興味度合い (Engagement))を表すラベル付けを行いデータから被験者の状態を推定できるモデルを作成した。また、アンドロイドの振る舞い方の違いによって、ASD 者の話やすさや心地よさはどのように変化するか、収集したデータをもとに分析し、考察を行った。

### 結果

18 名の ASD 者が参加した。IQ については、IQ が高いほど、アンドロイドとの親和性が高くなる傾向が見られた。感覚プロフィールの低登録指標については、その特性が特に弱い群で、アンドロイドへの評価が低い傾向が見られた。PANAS (NA) については、その特性が特に強い群とアンドロイドの親和性の高さの相関が明らかになった。

また Arousal (AUC 値 0.82), Valence (AUC 値 0.70), Engagement (AUC 値 0.87) の分類精度を示す SVM モデルが実現できた。

### 考察

ASD 者の個人特性を考慮したロボット支援の重要性を改めて示すことができた。Arousal (AUC 値 0.82), Valence (AUC 値 0.70), Engagement (AUC 値 0.87) の分類精度は何れも高値であった。本結果は

今後 SVM モデルにより、ASD 者の状態に合わせて自動で振る舞い方を調整できるアンドロイドの構築につながると考えている。

## 発達障害を伴う知的障害児の遺伝学的多様性に関する研究

分担研究者：

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部 井上 健

研究協力者：

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部 後藤雄一

国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科 田畑健士郎、竹下絵里、中川栄二

### 【緒言】

発達障害の原因と病態には遺伝学的な因子が大きな要因となっている。しかし、発達障害の臨床的多様性と遺伝的異質性や多因子遺伝に伴う複雑性から、分子レベルでの解明を進めることが困難となっている。発達障害者の多くに知的障害を合併することが知られている。知的障害は遺伝的異質性が高いが、単一遺伝子異常が原因であることが多く、分子レベルでの病態解明へのアプローチが比較的容易であることから、知的障害を合併する発達障害を対象とする遺伝学的解析により、発達障害の病態に解明に関する重要な知見を見いだすことができる可能性が高い。そこで本研究では、知的障害の遺伝学的解析研究の一環として実施しているアレイ CGH を用いたゲノム構造異常解析や全エクソーム/全ゲノム解析を用いた SNV 解析の結果から、知的障害を発達障害の症例を抽出し、発達障害に関連する遺伝子異常に関する分子遺伝学的知見を明らかにする。

### 【方法】

NCNP 知的障害バイオバンクに登録されている症例のうち、発達障害を合併する症例が本研究の対象となる。バイオバンクにはこれまで 600 家系以上の症例が蓄積されており、これらの約 3 割に発達障害が合併することが知られている。これらの症例の多くは、遺伝学的診断のための解析として、バイオバンクに登録された後にアレイ CGH 解析、全エクソーム/全ゲノム解析による網羅的ゲノム解析を実施し、疾患原因遺伝子のゲノム構造異常や塩基配列置換の探索を行う。本年度はアレイ CGH 解析により、言語発達障害を呈する 3 世代 1 家系におい

て、疾患原因と思われる欠失を同定し、特に *ACTR2* と言語発達障害との関連性について新たな知見を見出した。発端者に対しアレイ CGH を実施した後、Q-PCR を用いた家系解析、STS マッピング、サンガーシーケンスを用いた欠失断点の同定を実施した。家族は精神科医または小児科医による診察で知的機能を評価し、WISC、K-ABCなどで小児の知能および言語発達評価を行った。

### 【結果】

本家系の発端者は 5 歳男児で、言語発達遅滞を認めていたが運動発達に遅れなし。生後 7 か月時に焦点てんかんを発症し、抗てんかん薬治療が開始されたが、難治に経過。1 歳頃から自傷行為、睡眠障害が目立つようになった。家系内に 5 名の知的発達症（患児、母方祖父母、母、母方伯父）、特異的言語発達障害（姉、兄）を認め、ICのもと、9 名（患児、母方祖父母、母、母方伯父、母方叔母、姉、兄、妹）の臨床的・遺伝学解析を行った。発端者で 2p14 に多型登録がない新規の 144Kb の欠失を認め、*ACTR2* と *RAB1A* の 2 つの遺伝子のみが部分欠損していた。同欠失は家族 9 名中 6 名（母方祖父、母方伯父、母、姉、兄、患児）に認め、6 名全てに軽度知的発達症または特異的言語発達障害を認めた。欠失の組換え断点は、近位遠位端とも *Alu* 配列内であり、30 塩基の完全一致配列内で生じた相同性組換えと判明した。

【結論】 3 世代に渡る特異的言語発達障害を伴う知的発達症の 1 家系に新規の 2p14 欠失を同定した。

【考察】 本家系において、144kb の欠失と言語発達障害の表現型が相関していることから、本欠失に含まれる *ACTR2* と *RAB1A* のいずれかが本領域の疾患の候補責任遺伝子であると推測した。過去の同領域を含む症例において *ACTR2* が minimal overlapping interval に含まれる唯一の遺伝子であること、*ACTR2* は強い LoF 不耐性を呈することから、我々は *ACTR2* が本家系の言語発達障害における責任遺伝子であると推測した。*ACTR2* は Arp2/3 complex の主要なコンポーネントである。Arp2/3 complex は actin filament の polymerization における分岐構成の起点となることが知られているが、神経系においては corticogenesis、growth cone structure、



synapse formation など多岐にわたる事象において必須である。神経細胞の発達ステージに関連した「動き」に必須の機能を有する Arp2/3 complex の主要コンポーネントをコードする *ACTR2* と言語発達障害との関連性は興味深い。発達性言語障害に関連する既知の遺伝子の中には、Arp2/3 complex の機能と関連するものも存在することから、今後、発達性言語障害と Arp2/3 complex を結びつける神経機能の解明が望まれる。

#### 【参考文献】

1. Tabata K, Ishiyama A, Nakamura Y, Sasaki M, Inoue K, Goto YI. A familial 2p14 microdeletion disrupting actin-related protein 2 and Ras-related protein Rab-1A genes with intellectual disability and language impairment. *Eur J Med Genet.*2022; 65(3):104446. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104446. Epub 2022 Feb 5. PMID:35134569.

自閉症様マーモセットの高次社会認知機能解明に向けた行動評価系の開発

川合伸幸・佐藤知子・中村月香  
名古屋大学大学院 情報学研究科

## 緒言

自閉症は 1000 人に 1-2 人の割合で生じる先天性の脳機能発達障害と考えられているが、脳機能上の異常から行動の問題へと至る具体的なメカニズムは未だ解明されていない。これまで多くのげっ歯類モデルと候補遺伝子は提案されているが、いずれも症候群のある一面を再現・説明しようとするものであり、ヒト自閉症モデルとして確立しているとは言いがたい。そのため、ヒト高次機能のモデル動物は、ヒトに近縁な動物で、かつ高次な知能と高い社会性を有する動物で検討する必要がある。コモン・マーモセットを用いた本研究による行動評価系の確立は、ヒト実症例に近いモデルの開発に繋がる研究を目指した。

## 方法

### ①オキシトシン投与による高次社会認識の行動変容評価

ある個体が別の個体と同じ課題をしたときに、別の個体の方がより価値の高い餌を得るのを見ると、それを見た個体が従来と同じ餌がもらえるのに課題を遂行しなくなる（あるいは餌の受け取りを拒否する）ことを「不公平忌避」という。我々は平成 29 年度に世界ではじめてマーモセットが雌雄ともに不公平忌避を示すことを証明し、同時に自閉症モデル動物である、胎児期バルプロ酸曝露群（VPA 群）は不公平忌避を示さない（他個体への関心が弱い）という社会認知機能障害を明らかにした。近年、ヒトの臨床治験などから自閉スペクトラム症のコミュニケーション障害に対する治療薬として効果を示すことが示唆されているオキシトシン（脳下垂体後葉から分泌されるホルモンの一種）を、社会認知機能障害をもつ VPA 群に投与することで、オキシトシンが VPA 群の自閉症様行動（他個体への関心が弱く不公平忌避を示さないこと）に対して治療効果を発揮するのかが検討する。初年度（令和 2 年度）は VPA 群 3 例の実験を実施し、オキシトシンが他個体に対する関心を高めるために有効である可能性が示唆されたため、本年度（令和 3 年度）は VPA 群 2 例、UE 群 1 例、計 3 例の実験を実施し、現在は VPA 群 1 例の実験前トレーニングを実施中である。

### ②ストレス事象に対する応答性の検証

軽度のヒト自閉症者においても認められる症状の一つに、ストレスへの脆弱性が挙げられる。自閉症をはじめとする発達障害では、その障害特性がストレス脆弱性を高めていることも報告されている。初年度では、マーモセットのストレス事象となり得る映像（天敵であるヘビが動く様子）とコントロール

映像を同時呈示しながら他個体の警戒音声を再生し、各映像への注視時間を調べた。そのために、ヘビのオモチャを提示し警戒音声の記録・切り出しを行った。

### ③他個体の脅威状況の認識テスト

警戒音声は、他個体に脅威が差し迫っていることを伝える役割を担う。マーモセットは他個体の側にヘビ（のオモチャ）があるときに警戒音声を発するか、またその頻度に定型発達マーモセット（UE 群）個体と VPA 個体で違いがあるかを調べた。まず実験(1)として、被験個体にゴム製のヘビを模した玩具を呈示し 2 分間の録画・録音を行った。次に実験(2)として、非血縁個体が入った装置の上に(1)で呈示したゴム製のヘビ玩具を設置し、被験個体と非血縁個体が互いに向かい合わせになる位置で 2 分間の録画・録音を行った。

### ④過活動抑制効果の検証

マーモセットに首輪型の加速度センサーを装着し、ホームケージでの活動量を 3 週間測定し、UE 群と VPA 群に分け活動量の解析を行った。また、加速度センサー装着期間外に起床直後と就寝直前に採取した唾液からコルチゾール値を計測し、コルチゾール分泌と過活動性との関連を調べた。

### ⑤VR 映像を用いたパーソナルスペースの比較検証

パーソナルスペースとは、ヒトが他者と接する際にとる対人距離の範囲のことである。先行研究から、自閉スペクトラム症者はそうでない人と比較して、対人距離が短いことが明らかになっている。本年度は、我々が作出した VPA 群も UE 群と比較してパーソナルスペースの範囲が狭くなっているのかどうかを検証した。被験個体がチューブから放出される液体報酬（10%ブドウ糖液）を舐めている間、チューブの目先にマーモセットを模した 2 種類（静止または前進）の二次元 VR 映像を呈示した。

## 結果

### ①オキシトシン投与による高次社会認識の行動変容評価

被験個体（ターゲット）と、目の前で同じ課題を行う個体（パートナー）が、同等の報酬を得られる条件を 2 日間（ET session）、パートナーだけが高価値な報酬を得られる条件を 2 日間（IT session）実施し、計 4 日間は投与前に生理食塩水を投与した。その後パートナーを交代しオキシトシン投与後に同様の流れ（ET→IT）で行動試験を 4 日間実施したところ、VPA 群では生理食塩水投与時と比較して、オキシトシン投与時に IT session での不公平忌避を示す傾向が認められたが有意な差は認められなかった。

### ②ストレス事象に対する応答性の検証

初年度（令和 2 年度）の実験結果から、ヘビとキ

リン（ゾウ）を同時に提示しているときにコンタクトコールか警戒音声を提示すると、UE 群ではストレス事象の映像が再生されると画面とは体を背け視線を外す時間が長くなったが、VPA 群では各映像への注視時間に差が見られなかった。このことから VPA 群では他個体の発する警戒音声とストレス事象との連合に障害があることが示唆された。ただし統計的に有意な差ではなかった。本年度はストレス事象に関する追試等を実施せず、関連のある③の脅威状況の認識テストの実施へと移行した。

### ③他個体の脅威状況の認識テスト

28 個体に 3 種類のヘビ玩具を見せた結果、1 度でも警戒音声を発したのはオス 6 個体、メス 1 個体であった。これらの 7 個体が発した警戒音整数は、1) 単独・ヘビあり (385)、2) 単独・ヘビなし (38)、3) 非血縁個体・ヘビあり (310)、4) 血縁個体・ヘビあり (432)、と血縁個体がいるときに警戒音声がもっとも多く発せられた ( $F(3, 15) = 3.64, p < .05$ )。しかし個別の条件間では有意な差は見られなかった。

### ④過活動抑制効果の検証

VPA 群では、UE 群と比較して日中の活動量が有意に高いことは昨年度までに明らかにした。今年度は詳細な活動量解析から、VPA 群のオスにおいて、間欠性の増大（休息が一定時間続いた後に急激な過活動が出現すること）が認められ、行動ダイナミクスに変化が出ていることが明らかとなった。また、エントロピーを指標にした活動量の解析では、VPA 群のオスにおいて、他の 3 群（VPA メス、UE オス、UE メス）と比較して複雑性の増大が認められた。さらに、VPA 群のオスでは起床時のコルチゾール値と日中（7時-19時）の活動量に有意な相関がみられた。このことから、過活動性活動量には性差（オスにおいて有意な差）が認められた。今後は過活動性の抑制効果の検証に向けて、候補治療薬の投与などを試行する予定である。

### ⑤VR 映像を用いたパーソナルスペースの比較検証

UE 群では、マーモセットが静止している VR 画像呈示中は液体報酬を止めることなく舐め続けたが、前進（被験個体の方へ近づいてくる）映像を呈示すると呈示中に舐めるのを止めた。一方、VPA 群では前進映像呈示時も止めることなく舐め続けた。このことから、UE 群では、二次元映像による個体接近に応じて行動を変化させたが、VPA 群ではそれが生じなかったため、ヒトでの先行研究と同様に VPA 群は対個体の距離が短いことが示唆された。

### 考察

上記の結果から、ヒトの臨床治験において自閉スペクトラム症の治療薬として効果を示すと報告されているオキシトシンが、自閉症モデルマーモセット

である VPA 群に対しても、コミュニケーション障害に対して有効な治療薬である可能性が示唆された。また、VPA 群では警戒音声とストレス事象との連合に障害が認められる可能性が示唆された。どちらの実験においても例数が十分でないため、次年度には更なる追加実験を行い、十分な統計結果が得られるかを確認する予定である。

### 今後の研究の進め方

今後の研究の進め方として、先述した①オキシトシン投与による行動変容評価と、⑥他個体の行動を見て、みずからの行動を調整できるかを UE および VPA 個体で検討する。この研究は、他個体への注意が弱いとみられる VPA 個体に、他個体の行動に注意を払わなければ、自身の報酬が得られないという状況を設定することで他個体への注意が向きやすくなるか、また薬効効果が得られるかを検討するものである。

①については、現状、自閉症の治療薬として用いられている医薬品はいずれもコミュニケーションの障害を根本的に改善する効果は明らかとなっていない。そのため、コミュニケーション障害の治療に貢献する薬の開発は急務であり、ヒトの臨床治験に加えて、コミュニケーション障害を示す自閉スペクトラム症動物モデルを用いた治療薬の検証が必要である。よって、令和 3 年度内にオキシトシンの経鼻投与実験を継続して行い、治療効果があるかを検証するために複数の行動試験を実施した上で、オキシトシン以外の治療候補薬の検討も行う予定である。⑥については、まずは 1 個体で位置弁別を習得させ、その後、対面での実験を実施する。

### 参考文献

- [1] Kawai, N., Yasue, M., Banno, T., & Ichinohe, N. (2014). Marmoset monkeys evaluate third-party reciprocity. *Biology letters*, 10(5), 20140058.
- [2] Yasue, M., Nakagami, A., Banno, T., Nakagaki, K., Ichinohe, N., & Kawai, N. (2015). Indifference of marmosets with prenatal valproate exposure to third-party non-reciprocal interactions with otherwise avoided non-reciprocal individuals. *Behavioural Brain Research*, 292, 323-326.
- [3] Yasue, M., Nakagami, A., Nakagaki, K., Ichinohe, N., & Kawai, N. (2018). Inequity aversion is observed in common marmosets but not in marmoset models of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. *Behavioural Brain Research*, 343, 36-40.
- [4] Kawai, N., Nakagami, A., Yasue, M., Koda, H., & Ichinohe, N. (2019). Common marmosets (*Callithrix jacchus*) evaluate third-party social interactions of human actors but Japanese monkeys (*Macaca fuscata*) do not. *Journal of Comparative Psychology*.

自閉症様モデルマーマーモセットを用いた遺伝子解析によるトランスレータブル指標の開発

郷康広

自然科学研究機構

## 緒言

ヒトの疾患、特に高次認知機能に関わる病態機序の解明を目的とした研究においては、ヒト脳との形態や機能分化に大きな差異があるマウス脳で得られた結果を、ヒトに外挿する方法論の限界も指摘されている。一方、ヒトにおいては、実験的な操作や侵襲的な実験が不可能なため、病態と遺伝子・分子の因果律の解明まで踏み込むことが極めて難しい現状にある。そこで本研究では、ヒトにより近縁で、高度の社会性・認知機能をもつマーマーモセットを対象とし、ヒト自閉症スペクトラム症の分子基盤解明およびトランスレータブル分子マーカーの開発を行うことを目的とした。国立精神・神経医療研究センター・微細構造研究部の一戸研究室においては、世界に先駆けてバルプロ酸曝露マーマーモセットの作出に成功しており、作出されたマーマーモセットは自閉症様行動を示すことが明らかになっている。また、自閉症スペクトラム症の一つの中間表現型と考えられるシナプスの刈り込み不全によるシナプス形成異常がバルプロ酸曝露マーマーモセットでは観察されており、マウスではこのシナプス形成異常は観察されないため、その点においても本研究で用いるマーマーモセットの有用性は非常に高いものと考えられる。本研究では、それらの利点を最大限に活かし、薬理的に作出された自閉症様マーマーモセット脳におけるトランスクリプトーム・エピゲノムの動態変化を次世代シーケンサーを用いたオミックス解析により明らかにするとともにヒト自閉症スペクトラム症を含む発達障害へのトランスレータブル分子マーカーの開発を行うことを目的とした。

## 方法

国立精神・神経医療研究センター・微細構造研究部において薬理的に作出された自閉症様行動を示す胎生期バルプロ酸曝露マーマーモセット (VPA 個体) の脳を用いた単一細胞核遺伝子発現解析を行った。定型発達群 (バルプロ酸非曝露マーマーモセット:UE 個体) との比較解析により、霊長類疾患モデルとしてのマーマーモセット脳内における遺伝子動態を単一細胞レベルで明らかにし、ヒト自閉症スペクトラム症を含む発達障害の治療法の基盤となるトランスレータブル分子マーカーの開発を行った。

バルプロ酸を母体投与した 3 ヶ月齢のマーマーモセット脳の前頭前野 (area12) と前部帯状皮質 (area24) を対象とし、それぞれの脳領域から調整した細胞核を用いた解析を行った。

## 結果

胎生期バルプロ酸曝露マーマーモセット (以後、VPA マーマーモセット) と定型発達・バルプロ酸非曝露マーマーモセット (以後、UE マーマーモセット) を比較対象とし、最もシナプス形成が盛んな 3 ヶ月齢の 2 脳領域 (内側前頭前野、前帯状皮質) の脳試料 (合計 8 サンプル) を用いた 1 細胞遺伝子発現解析を行った。各サンプルから 1900~29000 個の 1 細胞発現データと平均 4500 遺伝子の発現データを取得した。取得した発現データをもとに、UMAP 法による次元圧縮・グラフクラスタリングによる細胞のクラスタリングを行った。その結果、13 種類の興奮性ニューロン、10 種類の抑制性ニューロン、3 種類のアストロサイト、2 種類のミクログリアに加えてそれぞれ 1 種類のオリゴデンドロサイト前駆細胞、オリゴデンドロサイト、内皮細胞、周皮細胞に分類されるクラスターを同定することができた。興奮性・抑制性ニューロンに関しては皮質層構造や発生過程を反映したクラスタリン

グパターンを同定することができた。同定した細胞タイプごとに、VPA マーモセットと UE マーモセットの発現比較を行った結果、興奮性ニューロンにおいては 224~554 遺伝子、抑制性ニューロンにおいては 59~243 遺伝子、アストロサイトにおいては 147 遺伝子、オリゴデンドロサイト前駆細胞においては 117 遺伝子、オリゴデンドロサイトにおいては 444 遺伝子、ミクログリアにおいては 85 遺伝子においてそれぞれ有意な発現変動を認めた。特に VPA マーモセットにおいては、興奮性ニューロンでの発現低下、逆に抑制性ニューロンにおいて発現亢進が認められた。このことは、興奮性・抑制性ニューロンの適切なバランスの乱れがヒト自閉症の要因の一旦として考えられている点と類似した現象を捉えていると考えられた。

また、先行研究によりデータが公開されているヒト自閉症患者の死後脳から得られた 1 細胞発現データとの比較統合解析を行った結果、ヒト自閉症患者脳とバルプロ酸暴露マーモセット脳で細胞タイプごとに共通して認められる発現変動遺伝子を多数同定することができた。同定された遺伝子には、自閉症関連遺伝子が多数含まれていた。

多今後は、自閉症と関連が多く報告されている、抑制性ニューロンやミクログリアなどを中心とした解析をさらに進める。

## 考察

胎生期バルプロ酸暴露による自閉症マーモセットモデルの 1 細胞発現解析を行ったところ、各細胞タイプにおいて定型発達群と比較して数十から数百の発現差を示す遺伝子が同定できた。これらの遺伝子オントロジー、生物学的パスウェイは自閉症スペクトラムを含む多くの精神疾患との関連が示されているため、今回の作出されたマーモセットモデルは、自

閉症スペクトラム症のモデル動物となる可能性を示唆する。また、ヒト自閉症患者死後脳からの 1 細胞発現データとの統合解析を行うことで、細胞タイプかつ遺伝子特異的なトランスレータブルな分子マーカー候補の発見が可能となった。これらの分子マーカー候補の発見は今後の核酸医療に向けた大きな一歩である。

過去 5 年間の研究開発費により行ったトランスクリプトーム解析において興味深い遺伝子候補が同定できた。今後は、1 細胞レベルの遺伝子発現解析に加えて、1 細胞レベルのクロマチン動態解析を加えたマルチオミックス解析を展開し、より精度の高いトランスレータブル分子マーカーの同定をさらに推進する。

## 結論

本研究では、シナプス刈り込み不全、およびヒト自閉症スペクトラム症様の行動を示すバルプロ酸暴露マーモセットの発達に応じた脳内遺伝子発現変動を明らかにし、その分子基盤とトランスレータブル指標の開発を目的とした。定型発達個体群とバルプロ酸暴露個体群との発現変動を示す遺伝子がシングルセルレベルで同定することが可能となった。その多くがシナプス機能と関連し、また自閉症スペクトラム症との関連が示唆される遺伝子であったことは特筆すべき点である。これらの研究結果から、今回作出された自閉症様マーモセット個体群は自閉スペクトラム様のモデルとなり、精度の高いトランスレータブル分子マーカーの開発につながる可能性を示すことができた。

発達障害の治療法の確立に向けたトランスレーショナルリサーチ

山末英典 浜松医科大学 精神医学講座

**緒言** 自閉スペクトラム症 (ASD) 中核症状に対する初の治療薬としてオキシトシンは大きな期待を集めているが、その治療効果発現のメカニズムは十分に解明されていない (1,2)。セロトニン系やドパミン系の神経伝達は ASD の病態にもオキシトシンの中枢作用にも関与していると考えられており、動物研究から側坐核のセロトニン 1B 受容体やドパミン D2 受容体が媒介メカニズムとして注目されている。本研究では、ヒト ASD 当事者を対象に、セロトニン/ドパミンなどの分子系とオキシトシンの相互作用と ASD 中核症状改善の関連を明らかにし、MRI 測定を含む多角的な生理情報から ASD 中核症状に対する新たな治療シーズの創出を図ることをねらいとしている。

**方法** ASD 当事者 20 名と定型発達者 20 名を対象に、セロトニン 1B 受容体やドパミン D2/3 受容体に対するトレーサーによる頭部 PET 測定を行い、ASD 当事者と定型発達者で結合能の差異及

び、ASD 中核症状、トリプトファン代謝物、脳内のグルタミン酸・GABA 濃度、内側前頭前野をシースとした安静時機能的結合性 (rsFC) と関連する脳部位を明らかにする。

**結果** 令和 3 年度は、方法に記載した症例対照研究のデータ収集を行なった。そして、セロトニン 1B 受容体の PET については年度内で ASD 当事者 13 名と定型発達者 13 名までの研究参加について書面での説明同意を得て、臨床評価と MRI および PET 撮像を行なった。ドパミン D2/3 受容体の PET については 22 名の ASD 当事者と 24 名の定型発達者のデータを収集して解析し、ASD 者ではドパミン受容体が豊富な領域全般で D2/3 受容体密度が低下しており、中でも効果量が中等度以上であった扁桃核や前部帯状皮質よりも効果量が最大であった視床枕では、その D2/3 受容体密度低下は社会的コミュニケーションの障害が顕著であることと関連していた。また、この D2/3 受容体密度低下は ASD 者に特異的に視床-上側頭溝の安静時機能結合性と関連していた (3)。

**考察** 視床枕は、扁桃核や上丘と視覚的社会選好

を形成する高速調節路を形成し、この障害によって ASD の社会的コミュニケーションの障害が形成されると提唱されている。今回の D2/3 受容体 PET による研究成果は、この仮説を支持すると共に、さらにドパミンの関与を示唆した。ドパミン系特に D2/3 受容体は比較的創薬標的としやすく、今後の治療薬開発への発展が期待される。

communicational deficits: a PET and fMRI study. *Molecular Psychiatry* 2022 Feb 18. doi: 10.1038/s41380-022-01464-3. Online ahead of print.

#### 参考文献 (\*Corresponding author)

1. Yamasue H\* et al. Effect of a novel nasal oxytocin spray with enhanced bioavailability on autism: a randomized trial. *Brain* 2022 Jan 24;awab291. doi: 10.1093/brain/awab291. Online ahead of print.
2. Benner S, (途中 12 名), Yamasue H\*. Neurochemical evidence for differential effects of acute and repeated oxytocin administration. *Molecular Psychiatry* 2021 Feb;26(2):710-720.
3. Murayama C, (途中 12 名), Yamasue H\* Extrastriatal dopamine D2/3 receptor binding, functional connectivity, and autism socio-

## 2-7 発達障害の社会的行動障害に関するマルチモーダル MRI 研究

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
精神行動医科学分野  
高橋英彦

【緒言】自閉スペクトラム症 (ASD) などの発達障害では、共感性や意思決定などの障害が広く認められる[1]。こうした社会行動には、道徳観・曖昧性・公平性などの葛藤を引き起こす要素が影響する。これまで、このような要素を質問紙で評価することに留まっていることが多く、質問紙法では様々なバイアスの他、実際の行動を予測しきれないという問題を指摘されてきた[2]。

近年、経済数理モデルを用い、このような意思決定や行動選択を実証的に評価する行動経済学、その神経基盤を検証する神経経済学が興隆した。これに伴い、同手法を用いて、精神疾患の意思決定を検証する研究が急増している。申請者らも、行動経済学アプローチを応用し、ASD における柔軟性や文脈感受性の低下を明らかにしてきた[2-4]。しかし、その背景にある神経メカニズムに関しては十分に明らかになっていない。

【方法】申請者らは、ASD における柔軟性や文脈感受性の低下に関する神経基盤を検証することを目的に、成人男性の ASD 当事者と定型発達 (TD) 者を対象に、機能的 MRI (fMRI) 実験を行ってきた。

fMRI 課題では、道徳的葛藤を伴う場面で、損得勘定と情状酌量を考慮して柔軟な意思決定を行う際の脳活動を、認知的および情動的側面から検証した。

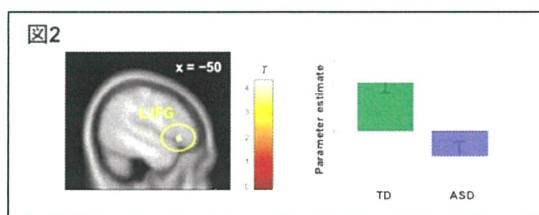
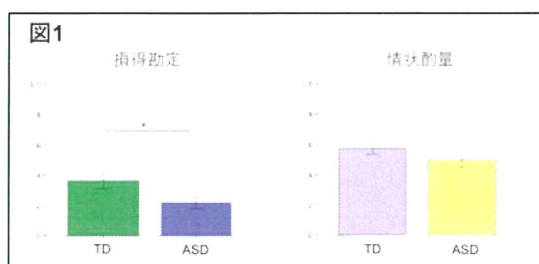
損得勘定に関するセッションでは、例示された行動が道徳的に正しいか正しくないか判断する条件と、現実的な問題を考慮したうえで道徳的に正しくなくてもその行動を起こすか起こさないか、選択する条件を評価した。情状酌量に関するセッションでは、例示された行動が道徳的に許されるか許されないか判断する条件と、道徳的に許されなくてもそうせざるを得ない心情を考慮したうえで、例示された行動が許されるか許されないか、判断する条件を評価した。

両群の年齢、利き手、知能指数 (IQ) をマッチし、fMRI の解析には SPM12 (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK) を用いた。

【結果】TD ( $n = 28$ ,  $29.4 \pm 6.9$  歳), ASD ( $n = 22$ ,  $30.4 \pm 6.2$  歳) が解析対象となった。

行動解析より、ASD において、損得勘定に関する柔軟性が低下していることが示された ( $p < 0.05$ ) (図 1)。情状酌量に関する意思決定に関しては、TD 群と ASD 群で有意な差を認めなかった。

また、ASD 群では TD 群と比較して、損得勘定に関する意思決定を行なっている最中の左下前頭回の脳活動が低下していた (図 2)



### 【考察および今後の展望】

ASD では、特に、損得勘定を考慮した意思決定に変調があり、その神経基盤に左下前頭回を中心とした神経ネットワークの関与が示唆された。今後、課題 fMRI のみならず、安静時脳活動・灰白質体積および白質線維の統合性との関連についても調べることで、同疾患群の心理社会的介入、新規治療法開発の基盤としたい。

### 【参考文献】

1. Farmer GD, Baron-Cohen S, Skylark WJ (2017) People with autism spectrum conditions make more consistent decisions. *Psychol Sci* 28:1067–1076.
2. Fujino J, Tei S, Hashimoto RI et al (2017) Attitudes toward risk and ambiguity in patients with autism spectrum disorder. *Mol Autism* 8:45.
3. Tei S, Fujino J, Itahashi T et al (2019) Egocentric biases and atypical generosity in autistic individuals. *Autism Res* 12:1598–1608.
4. Fujino J, Tei S, Itahashi T et al (2020) Impact of past experiences on decision-making in autism spectrum disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 270:1063–1071.



## 分担研究課題名

発達障害の聴覚情報処理特性に応じた治療法の確立をめざす臨床的基盤研究

分担研究者：高橋秀俊<sup>1,2,3)</sup>

- 1) 高知大学医学部寄附講座児童青年期精神医学
- 2) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部
- 3) 国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター 先進脳画像研究部

## 緒言

本研究の目的は、発達障害や併存精神障害に関わる聴覚情報処理特性に応じた治療法の開発である。近年、都市化の進展やインターネットの普及などにより聴覚情報処理に関する環境的負荷はますます増している。発達障害や精神障害における聴覚情報処理の脆弱性は古くから報告されているが、ともに病因の異種性が大きいこと、発達障害における思春期・成人期発症精神障害の高い併存率のため、治療には個々の特性に応じたアプローチが必要である。そのため聴覚情報処理特性の簡便な生理学的評価法と、それを基に動物実験でも応用可能な神経生理学的マーカーを特定し、治療法の開発につなげる必要性は高く、このような成果は社会実装にもつなげやすい。

## 方法および結果

本分担研究課題では、これまで分担研究者らが主に多摩地域で行ってきたコホート研究の参加児童（ASD・定型発達）を対象として取得した、発達障害や併存精神障害に関連する臨床指標（精神医学的診断、定量的自閉症特性、精神症状、社会機能）、神経生理学的指標（聴覚性驚愕反応検査・ミスマッチ陰性電位・聴覚誘発脳磁界反応等）、アクチグラフを用いた行動動態指標、腸内・唾液内細菌などのデータをもとに、発達過程におけるASDの病態メカニズムの変遷を検討し、ASDや併存精神障害の発症や介入に有用な神経生理学的マーカーの同定を行う。有力なマーカーに関しては、マーモセットで皮質脳波やアクチグラフなどを用いて類似の指標を検証し、聴覚情報処理特性に関する神経生理学的指標や音環境調整法の確立に向けた研究に着手する。なお、本研究課題で行った研究は全て臨床研究に関する倫理指針及びヘルシンキ宣言の指針に基づく手続きを遵守し、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得ている。全ての被験者およびその保護者に対して研究の目的及び内容を十分に説明し書面によるインフォームド・コンセントを得て行われた。これまで倫理的な問題は特に生じていない。

2年度である令和3年度は、初年度にひき続きこれまでのコホート研究で得たデータを中心に英文論文発表にむけて解析を進めながら、マーモセットにおける脳皮質電位や行動動態に関するデータを主任研究者の一戸らと検討した。

これまで分担研究者らは、小さな聴覚刺激に対する聴

覚性驚愕反応（ASR）の大きさやASRのピークの潜時などのASRの指標が、ASD特性や情緒・行動上の問題などの臨床指標<sup>1)</sup>やアクチグラフで評価した身体活動動態<sup>2)</sup>と関連することを報告してきたが、糞便・唾液内の様々な細菌叢と関連する結果も得つつある。

安静開眼時脳波において、 $\alpha$ 帯域の電位源は、右縁上回を中心とする右側頭頭頂接合部（心の理論などと関連）において、定型発達児に比べASD児で亢進していたが、1年後に有意差は認めなかった、そして、安静開眼時脳波において、ASD児は定型発達児に比べ、右側頭葉から前頭葉にかけて connectivity (coherence)が有意に低下していたが、1年後に有意差は認めなかった。

音環境調整法の確立に向け、廊下側に壁のないオープンプラン教室を採用している小学校や僻地の小学校および児童精神科入院病棟などの視察を行い、建築音響工学に関する知見の応用について検討し、教職員のヒアリングなどを行った。

## 考察および結論

ASD児に認める聴覚過敏性など低次知覚処理の非定型性を反映するASRの指標は、ASDの重要な臨床指標と関連するエンドフェノタイプ候補と考えられ<sup>1)</sup>、開眼時脳波やアクチグラフで評価された身体活動動態、腸内・口腔内細菌叢の菌種など基礎研究に応用しやすい指標も同様にASDの有用な生物学的マーカーの候補と考えられた。特に安静開眼時脳波の活動源や connectivity が、ASD児において非定型的な発達過程をたどる可能性が考えられ、感覚情報処理特性の発達状況に関連して簡便に測定できる指標の候補と考えられた。さらに、聴覚過敏のある子どもには、生活環境の中の音環境保全が簡便に実施でき有用である可能性が考えられた。今後、これらの神経生理学的指標の発達的变化を多次的・総合的に評価しながら、マーモセットにおける類似の指標を用いて、発達過程におけるASDの病態メカニズムの変遷や、併存精神障害の発症や介入時期の予測への応用について主任研究者らと検討することで、非定型的なASDの臨床特性の発達に影響する脳内神経ネットワークを解明し、生活環境調整など、ASDの聴覚特性や併存精神障害への有効な支援法の開発につながると考えられる。

## 参考文献

- 1) Takahashi H, Kamio Y. Acoustic startle response and its modulation in schizophrenia and autism spectrum disorder in Asian subjects. *Schizophr Res.* 2017; in press. doi: 10.1016/j.schres.2017.05.034.
- 2) Takahashi H, Nakamura T, Kim J, et al. Acoustic Hyper-Reactivity and Negatively Skewed Locomotor Activity in Children With Autism Spectrum Disorders: An Exploratory Study. *Front Psychiatry.* 9, 355, 2018.

**Translational Research for developing of therapy of developmental disorder**

Noritaka Ichinohe

National Institute of Neurological and Psychiatry

In 2021, we explored gene expression patterns during the development of a VPA-maternally administered ASD model marmoset and found that it showed a phenotype very close to that of human ASD, which was published in *Nat Communication* (Watanabe et al., 2021). In particular, analysis of 25 co-expression modules of aberrant genes revealed that differentially expressed genes in the model marmoset were similar to that of human ASD in modules associated with neurons, astrocytes, microglia, and oligodendrocytes. As opposed to previously developed rat and mouse models (e.g., *Fmr1* KO, *MeCP2* KO, and *BTBR* mice), only modules associated with at most two cell types are related to humans, suggesting that VPA-exposed marmosets are powerful translational research models for idiopathic ASD. In collaboration with group member Dr. Takahashi, we attached a 92-channel ECoG to a model marmoset and recorded brain activity under various sound stimulation paradigms. The results showed that the strength of predictive signals coming from the higher brain predominated actual sensory responses. In addition, based on discussions with the clinical group, we analyzed model animals using DTI and found that FA values, which indicate a decrease in myelin, were reduced. The ECoG data and DTI data were consistent well with human data. In order to develop ASD therapeutics further and to understand ASD pathophysiology, we will continue to compare and integrate studies of ASD model marmosets and human ASD.