



文部科学省「社会に貢献する脳科学」の実現を目指して
脳科学研究戦略推進プログラム
Strategic Research Program for Brain Sciences
Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology - Japan

安静状態の脳活動パターンが自閉症スペクトラム傾向に關与している

本研究成果のポイント：

- ◆ MRI (magnetic resonance imaging) を用いて、安静状態での脳活動（デフォルトモードネットワーク：default mode network、DMN）を自閉症スペクトラム障害（Autism spectrum disorder：ASD）をもつ青年期男性の方々にて探求したところ、健康な青年期群（定型発達群）と比べて、DMN の脳領域間（内側前頭前野と後部帯状回など）の機能的連結が弱いことが明らかになりました。
- ◆ DMN の脳領域間の機能的連結の強さは自閉症スペクトラム傾向と相関を示し、ASD 群や定型発達群のみにおいても相関する脳領域がいくつか認められました。DMN の脳活動パターンが、ASD 診断にかかわらず自閉症スペクトラム傾向のバイオマーカーになる可能性が示唆されました。
- ◆ 安静状態で脳活動を調べられるこの簡便な手法が、幼少児の年齢層にも普及し早期発見・早期治療となる手がかりを得ることや、治療的アプローチの効果判定に応用できることが期待されます。

自閉症スペクトラム障害（ASD）をもつ青年期男性の方々は、健康な青年期群（定型発達群）と比べて安静状態での脳活動（DMN）の機能的連結が弱いことを、MRI を用いた研究にて報告しました。自閉症スペクトラム傾向と相関を示す領域が ASD 群だけでなく定型発達群にもいくつか認められました。DMN における機能的連結の強さが ASD 診断にかかわらず自閉症スペクトラム傾向のバイオマーカーになる可能性が示唆されました。

本研究は、文部科学省「脳機能研究戦略推進プログラム」、ならびに、科学研究費助成事業の一環として行われ、福井大学、大阪大学大学院 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学 連合小児発達学研究科、名古屋大学、金沢大学の共同研究として、福井大学子どものこころの発達研究センター 小坂 浩隆准教授、ジョン ミンヨン院生（大阪大学大学院 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学 連合小児発達学研究科 福井校）、名古屋大学大学院医学系研究科精神生物学 飯高 哲也准教授、金沢大学子どものこころの発達研究センター 棟居 俊夫特任教授らを中心として行われました。

今回の研究成果は、電子版科学雑誌「Molecular Autism」（6月11日）に掲載されました。

〈研究の背景と経緯〉

自閉症スペクトラム障害（autism spectrum disorder: ASD、注1）は、社会性の障害が主症状であり、ASDの病態を探究するために社会性課題を用いた脳画像研究が盛んに行われてきました。社会的行動には、脳の正中部に位置する内側前頭前野（medial prefrontal cortex: MPFC）と後部帯状回（posterior cingulate cortex: PCC）などの脳領域が関与しています。しかし、社会性課題遂行には、知的能力や集中力維持などの別の要因も必要であり、どの被検者にも行える簡便なものではありませんでした。近年、デフォルトモードネットワーク（default mode network: DMN、注2）と呼ばれる安静状態での脳活動をMR撮影によりとらえる脳機能研究（resting-state functional magnetic resonance imaging: rs-fMRI）が行われるようになりました。この簡便な撮影により、社会的行動に關与するDMNの脳領域間の機能的連結を探究することができます。

一方、DMN研究においても、ASDをもつ方々と健常と呼ばれる定型発達の方々との比較のみが注目されていましたが、自閉症スペクトラム傾向（注1）は、重度の自閉症の方から定型発達の方まで、連続して存在しています。その連続体の視点で議論された脳画像研究は、いまだに少ないのが現状です。自閉症スペクトラム傾向を表すものとして「自閉症スペクトラム指数（autism spectrum quotient: AQ）」と呼ばれるものがあり、心理行動学研究や脳科学研究において、社会的行動の能力にAQが関連していることが報告されてきました。DMN研究においては、ASDをもつ方々のDMNの脳領域間の機能的連結が弱い、または、ASD群内で自閉症スペクトラム傾向と負の相関関係がある、という報告にとどまり、今回のように定型発達群を含めて、自閉症スペクトラム傾向を吟味した研究はありませんでした。

よって、本研究では、ASDをもつ方々と定型発達の方々の安静状態での脳機能をrs-fMRIにて撮影し、DMNの脳領域間の機能的連結を群間比較するほか、診断の有無にかかわらず被検者のDMNの機能的連結の強さと自閉症スペクトラム傾向を示すAQとの関連を探究しました。

〈研究の内容〉

知的障害を有さないASDをもつ青年期男性被検者19名（年齢16歳～40歳）と、年齢と知能指数を一致させた定型発達被検者21名に、安静状態での機能的脳活動をMR撮影にて測定しました。各被検者のMR画像を専用のコンピュータソフトにて解析し、DMNの中核領域であるMPFCとPCCが機能的連結している脳領域の大きさと連結の強さを調べました。

ASD群のほうが、定型発達群と比較して、MPFCとPCCが機能的連結している脳領域は小さく（図1）、連結が弱いことがわかりました。その両群の違いが見られた脳領域での脳活動とAQは負の相関関係が認められました（図2）。また、ASD群、定型発達群の各群においても、AQと負の相関関係を示す領域がいくつか認められました。

以上の結果より、ASD群は、社会的行動に關与するDMNの脳領域間の機能的連結が弱いこと、また、DMNの脳領域間の機能的連結の強さは診断の有無にかかわらず自閉症スペクトラム傾向と関連していることが確認されました。よって、DMNの脳活動パターンがASD診断にかかわらず自閉症スペクトラム傾向のバイオマーカーになる可能性が示唆されました。

〈今後の展開〉

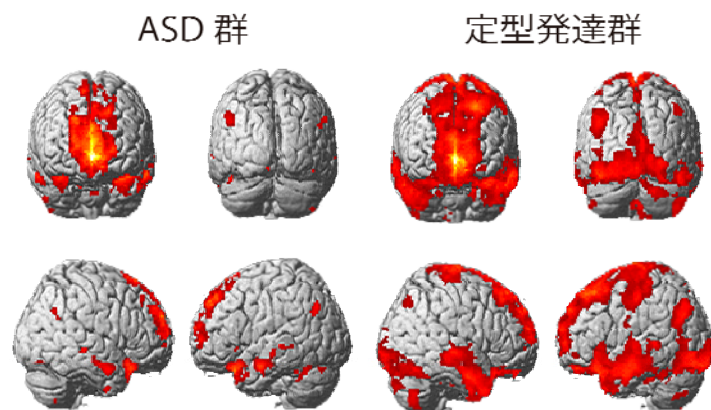
本研究の参加者は、知的障害を有さない青年期男性の方々に限定しました。今後は、女性や幼少児、知的障害を有する方など、別の参加者の条件下でも同じような結果になるのか検討が必要です。特定の課題遂行が不要であるこの検査手法は、あらゆる被検者層に行うことが出来るため、今後、普及してくると思われれます。

〈波及効果〉

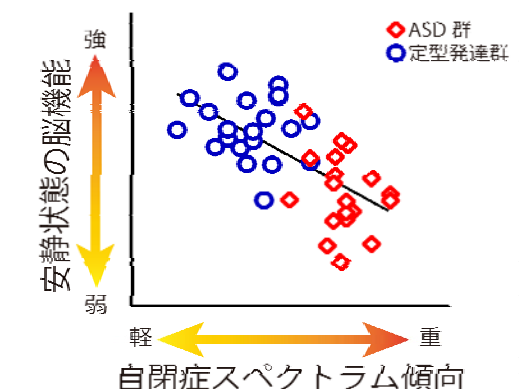
この安静状態での MR 撮影という簡便な手法により、今まで集中が困難で脳機能を探る課題が十分に実施できなかった方や、幼少児の被検者でも、脳機能活動を検討することができ、自閉症スペクトラム傾向を探求することができるようになるかもしれません。その結果から、早期発見・早期治療となる手がかりを得ることが期待されます。さらに、薬剤投与等の治療的アプローチを行ったあとの脳科学的指標（効果判定）に役立つことも期待されます。

ただ、現在の研究手法ではある人数の集団の中での比較や傾向の検討であるため、ある一人の被験者を MR 撮影して脳科学的に ASD と診断ができるようにすることが今後の課題です。

〈参考図〉



（図 1）MPFC と機能的連結している脳領域



（図 2）DMN と自閉症スペクトラム傾向の相関関係

〈用語解説〉

（注 1）自閉症スペクトラム傾向、自閉症スペクトラム障害（ASD）

「精神障害の診断と統計マニュアル」（DSM）（注 3）の第 5 版において、ASD は、下記の 2 つの特徴で定義されます。DSM の第 4 版では「自閉性障害（自閉症）」、「アスペルガー障害」、「特定不能の広汎性発達障害」と呼ばれていたものが、若干の診断基準変更とともに「自閉症スペクトラム障害」に統合されました。

なお、自閉症スペクトラム障害は、注意欠陥多動性障害などとともに「発達障害」として分類されます。

「社会的コミュニケーションおよび社会的相互作用の障害」

視線が合わない、独り遊びが多い、友人関係が作れない、
他者の表情や気持ちが理解できない、他者への共感が乏しい、
言葉の発達に遅れがある、会話が続かない、冗談や嫌味が通じない、など。

「限定した興味と反復行動ならびに感覚異常」

興味範囲が狭い、特殊な才能をもつことがある、
意味のない習慣に執着、環境変化に順応できない、
常同的で反復的な言語の使用、常同的で反復的な衝動的運動、
感覚刺激への過敏または鈍麻、限定された感覚への探究心、など。

これらの特徴から「障害があるか、ないか」という二分法的なものではなく、自閉症の傾向が強い方から社会的な困難がほとんどない方までの連続体（スペクトラ

ム)で表されます。その「自閉症スペクトラム傾向」は、「障害」という診断に関わらず、各自がもつ性格・認知機能の傾向を表します。ASD と診断された方の中でも自閉症スペクトラムの傾向が弱い方もいれば、ASD と診断されていない方でも自閉症スペクトラムの傾向が強い方もいるという概念です。

(注2) デフォルトモードネットワーク (default mode network : DMN)

ある目標をもって行動しているときや、認知機能をしているときだけに脳が活発に動いているのではなく、安静状態でも脳は活動しています。その安静状態での脳活動は、いくつかの脳領域間のネットワークで構成され、「デフォルトモードネットワーク (DMN)」と呼ばれます。このネットワークの中心的役割の脳部位が、内側前頭前野 (medial prefrontal cortex: MPFC) や後部帯状回 (posterior cingulate cortex: PCC) などです。これらの脳部位は、自己内省や他人の考えを推測するとき活動する社会脳を司る脳部位でもあり、DMN の脳領域が社会的行動に関与していると言われています。

(注3) 「精神障害の診断と統計マニュアル」 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM)

アメリカ精神医学会によって出版され、精神障害の分類のための共通言語と標準的な基準を提示するものです。2013年に第5版が出版され、診断名やその基準に変更が見られました。

〈論文タイトル〉

“Default mode network in young male adults with autism spectrum disorder: relationship with autism spectrum traits”

(日本語タイトル : 「安静状態の脳活動パターンが自閉症スペクトラム傾向に関与している」)

〈著者〉

Minyoung Jung, Hirotaka Kosaka, Daisuke N. Saito, Makoto Ishitobi, Tomoyo Morita, Keisuke Inohara, Mizuki Asano, Sumiyoshi Arai, Toshio Munesue, Akemi Tomoda, Yuji Wada, Norihiro Sadato, Hidehiko Okazawa, Tetsuya Iidaka.
ジョン ミンヨン (大阪大学大学院 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学 連合小児発達学研究科 福井校 大学院生)

小坂 浩隆 (福井大学 子どものこころの発達研究センター 特命准教授)

斎藤 大輔 (福井大学 子どものこころの発達研究センター 特命准教授)

石飛 信 (国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 室長)

守田 知代 (大阪大学 工学研究科 特任講師)

猪原 敬介 (福井大学 医学部精神医学領域 学術研究員)

浅野 みずき (福井大学 子どものこころの発達研究センター 特命助教)

新井 清義 (大阪大学大学院 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学 連合小児発達学研究科 福井校 大学院生)

棟居 俊夫 (金沢大学 子どものこころの発達研究センター 特任教授)

友田 明美 (福井大学 子どものこころの発達研究センター 教授)

和田 有司 (福井大学 医学部精神医学領域 教授)

定藤 規弘 (生理学研究所 大脳皮質機能研究系 教授)

岡沢 秀彦 (福井大学 高エネルギー医学研究センター 教授)

飯高 哲也 (名古屋大学大学院医学系研究科 精神生物学 准教授)

〈発表雑誌〉

「Molecular Autism」(電子版：2014 年 6 月 11 日に掲載)

DOI 番号：10.1186/2040-2392-5-35

Molecular Autism ホームページ (<http://www.molecularautism.com/content>)

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/_material/_nu_medical_en/_res/ResearchTopics/ASD_20140620en.pdf