

自閉症の病態解明につながる成果

—世界初 自閉症に特徴的な脳体積変化と同時期に起こる化学的变化を同定—

東京大学大学院医学系研究科精神医学分野の青木悠太大学院生・山末英典准教授らのグループは、自閉症スペクトラム障害当事者を対象とした核磁気共鳴スペクトロスコピー研究のメタ解析を世界で初めて発表し、これまで報告されていた同障害に特徴的な小児期の一過性の脳体積増加が、グリアなどのニューロン以外の組織の増加による可能性を示しました。

同障害は、相手や場の状況に合わせた振る舞いができないといった対人コミュニケーションの障害を主徴とする代表的な発達障害です。原因や治療法は未確立で、高い知能を有する人でも社会生活に困難をきたすことが多い現状にあります。これまでに体積等の脳の大きさを調べる研究が多くなされ、それらのメタ解析から、出生直後から1歳半にかけて急速に脳体積が増加するものの成人するころまでに定型発達者との差がなくなるという特有の一過性の体積増加が示され、ニューロンが一過性に増加していると言う推測もされていました。

今回、核磁気共鳴スペクトロスコピー研究のメタ解析を行うことにより、脳体積が増大している幼少期にはニューロンの密度を反映するN-アセチルアスパラギン酸のレベルが低く、脳体積が正常化する成人期にかけて同物質のレベルも徐々に定型発達者と変わらないレベルになることを示しました。この結果は、幼少期の一過性の脳体積増加はニューロン以外のグリア細胞などの増加によるものであることを間接的に示すものです。本研究は、22の先行する研究を統計学的に解析した結果で、直接的に自閉症の原因を突き止めたものではなく、当事者の方々の診療にすぐに役立つものではありませんが、幼少期にグリア細胞の一過性増加を引き起こす炎症の様な反応が自閉症の原因に関わることを支持しました。この研究成果は、主に科学技術振興機構「戦略的創造研究推進事業 CREST」による成果で、平成24年1月17日発行のTranslational Psychiatry 誌（オンライン版）に掲載されました。

【研究の背景】

■自閉症スペクトラム障害とは

自閉症やアスペルガー障害などを含めた自閉症スペクトラム障害は代表的な発達障害で、中核となる症状は、相手や場の状況に合わせた振る舞いができないといった対人交渉の質的な障害です。自閉症スペクトラム障害の治療法は未確立で、高い知能を有する人でも社会生活上の困難をきたすことが多いのが現状です。また、一般人口の100人に1-2人程度の極めて高い頻度でこの障害が認められることが世界各地から報告されています。

■幼児期の一過性の脳体積増加

これまでMRI（核磁気共鳴画像）や頭周囲径の測定によって自閉症スペクトラム障害の当事者と定型発達者の脳や頭の大きさの比較を行った研究は数多く発表されてきました。そしてこれらの結果を統合したメタ解析が行われ、当事者の脳は、生後直後は定型発達者よりも小さく、その後の1年半で急速に体積が増加し、ピークの時期には10-20%も定型発達者よりも脳体積

が大きくなり、その後は徐々に成人になるにつれて定型発達者の脳と体積の差が無くなっていくという結果が示されました。またこの傾向は、前頭葉で特に強く現れました。その後、幼少期に 2 年間程度の縦断研究もなされ、幼少期の脳体積増大が実際に確認されました。これは、通常の診断が確定する 3 歳以前に脳に変化が生じていることを示し、この変化の原因を同定することで自閉症の原因解明や治療や予防の方法を確立出来る可能性を示唆しています。しかし、何がこの一過性の脳体積増加を生じさせているのかは分かっていませんでした。

■核磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy）

MRS は通常の MRI の装置を使用し、撮像方法を変更することで生体内での代謝物の濃度を無侵襲に測定する技術です。主な測定できる代謝物には N-アセチルアスパラギン酸（NAA: N-acetylaspartate: ニューロンの密度や活動度の指標）、コリン含有物（Cho: 細胞膜を構成する膜リン脂質の指標）、クレアチン（Cre: 細胞のエネルギー代謝の指標）、ミオイノシトール（ml: 主な浸透圧形成因子で神経変性などの指標）、グルタミン/グルタミン酸（Glx: グルタミン酸系活性度の指標）などがあります。

【研究の内容】

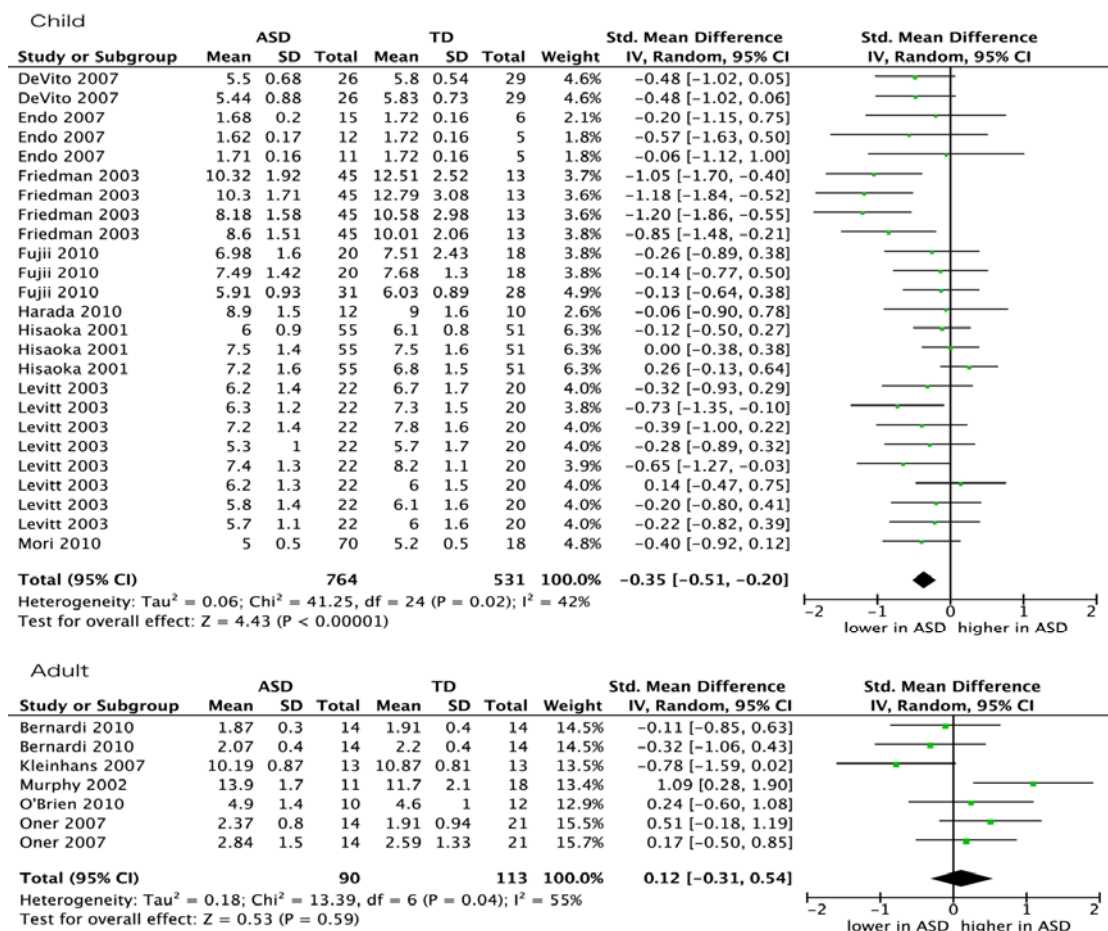
■研究の方法と結果

今回我々は、自閉症特有の幼児期の一過性の脳体積増加の細胞学的背景を調べる目的で、自閉症スペクトラム障害の当事者と定型発達者の MRS を比較した先行研究を網羅的に集めてメタ解析を行いました。主要な測定可能な代謝物である NAA, Cho, Cre, ml, Glx の値の平均及び標準偏差及び被験者数を抽出し、標準化した平均値の差を計算し、これを効果量として用いました。この効果量を前頭葉、側頭葉、頭頂葉、扁桃体海馬領域、視床、小脳の領域毎に変量効果モデルを用いて解析しました。

まず、小児期と成人期に分けて解析したところ、小児期では小脳以外の前頭葉、側頭葉、頭頂葉、扁桃体海馬領域、視床において自閉症スペクトラム障害当事者では NAA が有意に減少していました（前頭葉については図 1 参照）。これは多重比較を厳しく補正した後も統計学的に有意に認められる強固な結果でした。また、出版バイアスもなく、統合した研究の異種性も小さく、信頼性の高い結果でした。特に前頭葉での NAA 減少は、合併症の有無、服薬の有無、精神発達遅滞の有無、診断基準、MRI の磁場の強さや画像処理の方法などの異種性を統一して解析しても有意差は一貫して保たれました。一方、成人期ではいずれの領域のいずれの代謝物でも有意な差は認められませんでした。

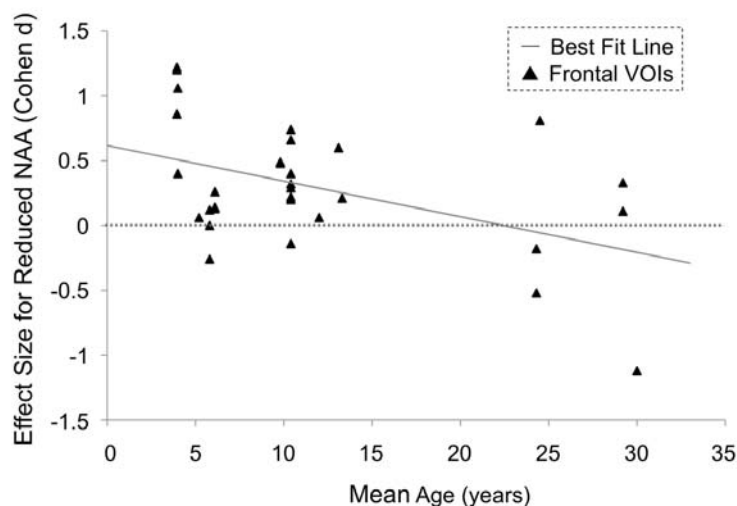
次に、最も強固な結果であった、前頭葉における NAA の減少について被験者の年齢の影響をメタ解析分析（Meta-regression）を用いて検討すると、幼少期に認める NAA の減少の程度は、年齢が進むとともに小さくなることが分かりました（図 2）。

図 1



Aoki et al. Translational Psychiatry 2012 より転載

図 2



Aoki et al. Translational Psychiatry 2012 より転載

■研究成果の意義

今回の研究は、既に発表されている研究を統合したメタ解析であり、自閉症の脳体積の一過性の増大の原因を直接説明するものではありません。しかし、生後直後から成人するまでに及ぶ変化を直接的に研究するためには膨大な時間や労力そして費用を必要とします。また、長い期間にわたる MRI 研究を実施するためには MRI の装置の経時的な変化を最小限にとどめる困難

が生じます。これらの問題を踏まえると、脳の発達過程での経時的な変化を捉える上で今回の様なメタ解析研究は貴重な方法と言えます。

今回のメタ解析の主たる結果は、自閉症スペクトラム障害の当事者では、小児期には脳の広い範囲に渡って NAA が減少しているものの成人期ではその変化が見られず、特に小児期の前頭葉の NAA の減少は成人するにつれて徐々に正常化していくというものです。NAA がニューロンの密度を反映する指標である事を踏まえると、小児期から成人期にかけて、増加していた脳体積が減少する時期に、ニューロンの密度は増加していくことになります。脳は主にニューロンとグリア細胞から構成されていますので、今回の結果は自閉症スペクトラム障害の小児期の一過性の脳体積増加がグリア細胞などのニューロン以外の細胞によることを支持しています。3 ヶ月から 2 歳までの自閉症スペクトラム障害の当事者を対象とした最近の海外での縦断研究で、脳体積が 6 ヶ月から 1 歳頃に急速に増加していると報告されたことを踏まえると、この時期にグリア細胞が増大するような変化が前頭葉で発生することが、自閉症スペクトラム障害の一因であると考えられます。本研究結果を検証する大規模な縦断研究が行われる事が待たれます。

<本件に関するお問合せ先>

東京大学医学部附属病院 精神神経科

准教授 山末 英典

電話：03-5800-9263

FAX：03-5800-6894

E-mail：yamasue-ky@umin.ac.jp