

	えんどう たろう
氏 名	遠藤 太郎
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大院博(医)第212号
学位授与の日付	平成20年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博 士 論 文 名	Altered Chemical Metabolites in the Amygdala-Hippocampus Region Contribute to Autistic Symptoms of Autism Spectrum Disorders (自閉症スペクトラムの臨床症状と扁桃体・海馬領域における神経発達障害の関係)
論文審査委員	主査 教授 西澤正豊 副査 教授 染矢俊幸 副査 教授 高橋均

博士論文の要旨

【はじめに】 自閉症スペクトラムは、対人的相互反応およびコミュニケーション能力の質的な障害、および常同反復的で強迫的な興味・行動を中核症状とする、乳幼児期に顕在化する発達障害の一群であり、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などのサブタイプが含まれる。最近の脳画像研究により、前頭前野、扁桃体、海馬、小脳などの解剖学的異常が指摘されているが、自閉症スペクトラムおよびそのサブタイプを規定する生物学的指標はいまのところ解明されていない。<sup>1</sup>H-Magnetic Resonance Spectroscopy(<sup>1</sup>H-MRS)は、核磁気共鳴現象に基礎をおく化学分析法の生体応用であり、生体内の生化学代謝情報を非侵襲的に測定できる唯一の検査法であり、自閉症スペクトラムを対象にした先行<sup>1</sup>H-MRS研究により、内側側頭葉や小脳のN-アセチルアスパラギン酸(NAA)の低下が報告されているが、いずれの研究もサンプル数が少なく、自閉症スペクトラム・サブタイプ間での比較を行った研究は存在しない。我々は、自閉症スペクトラム者と定型発達者を区別し、さらに自閉症スペクトラム・サブタイプを分類する生物学的指標を見出すことを目的として、<sup>1</sup>H-MRSを用いて自閉症スペクトラム者の右内側前頭前野、右内側側頭葉(扁桃体-海馬領域)、小脳虫部の生化学代謝を測定し、定型発達者および自閉症スペクトラム・サブタイプ群間での比較や臨床症状との関連についての検討を行った。

【方法】 本研究の対象者は、自閉症スペクトラム者 38 名(平均年齢 12.9 ± 3.8 歳)、および、年齢、性別、利き手、知能指数をマッチングさせた定型発達者 16 人(平均年齢 11.5 ± 4.2 歳)である。自閉症スペクトラムの診断は米国精神医学会の公式診断基準である DSM-IV-TR に基づいて行い、その内訳は、自閉症 12 名(平均年齢 13.1 ± 4.3 歳)、アスペルガー障害 15 名(平均年齢 13.3 ± 2.8 歳)、特定不能の広汎性発達障害 11 名(平均年齢 12.0 ± 4.5 歳)であった。自閉症スペクトラムの症状評価には小児自閉症評価尺度東京版(CARS-TV)を用いた。<sup>1</sup>H-MRS スキャンは、新潟脳外科病院にて General Electric 社製の MRI を用いて行い、右内側前頭前野、右内側側頭葉、小脳虫部領域に 8ml のボクセル(2 × 2 × 2cm)を設定し、ボクセル内の生体内基準物質であるクレアチン(Cr)に対する NAA およびコリン含有物(Cho)の比を測定した。

【結果】 自閉症スペクトラム群の右内側側頭葉ボクセルにおける NAA/Cr 比は、定型発達群に比して有意に低下していた( $p < 0.001$ )。さらに同領域の NAA/Cr 比は、自閉症、アスペルガー障害、特定不能の広汎性発達障害、定型発達の 4 群比較でも有意な群間差が示された( $p < 0.001$ )。多重比較では、自閉症群の右内側側頭葉における NAA/Cr 比は、特定不能の広汎性発達障害、定型発達群に比し有意に低く(いずれも  $p < 0.001$ )、アスペルガー障害群の右内側側頭葉における NAA/Cr 比は定型発達群に比し有意に低かった( $p = 0.001$ )。他の領域の NAA/Cr 比や Cho/Cr 比は自閉症スペクトラム群と定型発達群で有意差を認めず、自閉症スペクトラム・サブタイプ群間比較でも有意差を認めなかった。臨床症状との関係では、自閉症スペクトラム群の右内側側頭葉の NAA/Cr 比は、CARS-TV 総得点との間に負の相関を認め( $r = -0.44, p = 0.01$ )、臨床症状が重篤であるほど、右内側側頭葉の NAA/Cr 比が低いことが示された。CARS-TV の下位項目では、感情の表出や理解に関連した「情緒反応」の項目や、呼びかけや音に対する反応に関連した「聴覚反応」の項目の得点と、自閉症スペクトラム群の右内側側頭葉の NAA/Cr 比との間に負の相関を認めた(それぞれ  $r = -0.38, p = 0.02, r = -0.54, p = 0.001$ )。

【考察】 我々は本研究により、自閉症スペクトラム者の右内側側頭葉における NAA/Cr 比は定型発達者に比し低下し、自閉症スペクトラム・サブタイプ群間でも差を認めることを世界で初めて報告した。NAA は成熟神経細胞のマーカーと考えられていることから、本研究の結果は、自閉症スペクトラム者は扁桃体や海馬を含む右内側側頭葉領域における神経発達障害を認め、この領域の神経発達がサブタイプを規定する生物学的指標になる可能性を示唆している。さらに自閉症スペクトラム者における右内側側頭葉の神経発達障害は、自閉症スペクトラムの重症度や「情緒反応」、「聴覚反応」などの中核症状に寄与している可能性を示唆するものである。

#### (論文審査の要旨)

自閉症スペクトラム者と定型発達者を区別し、自閉症スペクトラム・サブタイプを分類し得る生物学的指標を見出すことを目的として、自閉症スペクトラム者の右内側前頭前野、右内側側頭葉、小脳虫部の  $^1\text{H-MRS}$  を測定し、定型発達者および自閉症スペクトラム・サブタイプ群間での比較と臨床症状との関連について検討した。その結果、自閉症スペクトラム群の右内側側頭葉ボクセルにおける NAA/Cr 比は、定型発達群に比して有意な低下を認め、さらに同領域の NAA/Cr 比は、自閉症スペクトラム・サブタイプ群間でも有意差を認めた。臨床症状との関係では、自閉症スペクトラム群の右内側側頭葉の NAA/Cr 比は、自閉症の重症度、情緒反応、および聴覚反応との間に負の相関を認めた。

NAA/Cr 比は成熟神経細胞のマーカーと考えられることから、本論文は、自閉症スペクトラム者は扁桃体や海馬を含む右内側側頭葉領域における神経発達障害を認め、この領域の神経発達がサブタイプや重症度を規定する生物学的指標になる可能性を初めて明らかにした点に、学位論文としての価値を認める。