

## 総説 (教授就任記念講演)

### 自閉症の脳画像研究

森 健 治

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部子どもの保健・看護学分野

(平成26年3月24日受付) (平成26年3月25日受理)

#### はじめに

自閉症は、対人的コミュニケーションおよび対人的相互交流の障害、行動、興味および活動の限局された反復的な様式を主徴とする乳幼児期に発現する発達の障害である。その症状の程度としてごく軽度のレベルから重度のものまでを含み、最近、改訂されたDSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)-Vでは、自閉性障害、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カテゴリーが自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder: ASD) というひとつの診断名に統合された<sup>1)</sup>。ASDは、現在、遺伝子レベルから何らかの異常があり、脳画像のレベルでとらえることのできる生物学的な背景をもつ中枢神経系の発達障害であると考えられている。神経系の発生発達に関与する種々の遺伝子異常がその発症に関与していると考えられており、ASDの感受性遺伝子としては、これまで数百以上に及ぶ遺伝子が候補としてあげられている<sup>2)</sup>。そして、ASDは遺伝的に異種性の高い疾患であると想定されており、複数遺伝子の組み合わせによる多因子遺伝の可能性が強いこと、さらに、環境因子と遺伝子の相互作用がありうることも示唆されている。本稿では、脳画像研究より明らかになってきたASDの脳内機序について扁桃体を中心に概説する。

#### 機能的MRIによる研究

社会脳あるいは社会的認知に関わる脳内ネットワークの研究は急速な進展をみせており、次第にコアとなる脳構造が明らかにされてきている。共感や社会性の認知機能に関与する主な領域 (社会脳) を簡略化して図1に示

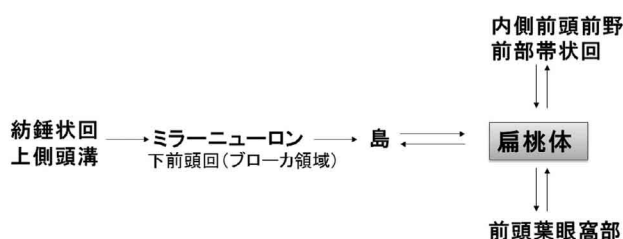


図1. 共感および「心の理論」の脳内メカニズム (社会脳)

す。複数の脳領域から形成される神経ネットワークの活動によって、情動的な対人コミュニケーションが実現されるのであるがASDではこれらの全ての領域においてさまざまな障害が報告されている。

紡錘状回は顔の知覚や個人情報処理に関与し、上側頭溝は顔の動きや視線方向の処理に関わっている。下前頭回のミラーニューロンは他者の表情を見たときに活動し、自身の表情表出でも活動する。ヒトはミラーニューロンにより、観察された顔の表情などをあたかも自分がしているかのようにシミュレーションをすると同時に、島を通じて大脳辺縁系、特に扁桃体に信号を送り、他者の感じていることを感じさせるのではないかと考えられている<sup>3)</sup>。

近年、ミラーニューロンは模倣、共感、他者の感情や意図を類推する能力「心の理論」などコミュニケーションの発達の基盤となる神経機構と考えられ、ASDにおいてこのシステムの活動低下を示唆する研究が報告されつつある。Daprettoら<sup>3)</sup>は、ASD児を対象に表情を模倣させる課題を行い、その間の脳活動を機能的MRIを用い計測した。健常児ではミラーニューロンが位置する下前頭回の賦活が認められた一方、ASD児では同部位および扁桃体周囲の賦活は乏しかった。さらに、下前頭

回の賦活低下は ASD 児の社会性の障害の重症度と関連していた。

大脳辺縁系の中核をなす扁桃体は、あらゆる外的刺激の価値評価および意味認知に重要であり、それに基づく情動の発現に中心的な役割を果たしている。扁桃体障害により外的刺激の価値評価が障害され、接近—回避判断がうまくいかない場合、回避傾向が優位になると、人への関心の障害の領域としては、「愛着の不全」といったことが起きてくると考えられる（図2）。ASD の方々は人よりも物に興味関心を示すことがよくみられるが、これは人よりも物のほうが分かりやすく安心しやすい存在であるため、ASD にみられるこだわりは安心感を得るための適応的行動と考えることもできる。Dalton らは、ASD では他者の目を見る時間が長くなるほど扁桃体がより強く活性化されることを報告した<sup>4)</sup>。すなわち ASD は視線に対し恐怖を感じやすく、視線を避けやすいと考えられるが、これにより他者の表情や意図が理解しにくくなり社会性の障害の増悪がもたらされるのである<sup>5)</sup>。

ASD における、他者の感情や意図を類推する能力「心の理論」の獲得障害の神経基盤を探るため、多くの機能的 MRI を用いた研究がなされてきた。異なる課題が用いられたものの多くの研究に共通する所見は、ASD における「心の理論」の獲得障害は、内側前頭前野、上側頭溝および扁桃体の活動低下と関連している、ということである<sup>6-9)</sup>。前頭葉眼窩皮質は扁桃体と相互に豊富な神経連絡をもち、扁桃体からの信号入力が高まるとこれを調節、抑制し、過剰な情動反応が発現しないように働いている。この前頭葉眼窩部が障害されると、倫理的、道徳的な行動の学習が困難になり、反社会的、衝動的、短絡的行動が出現しやすくなる。

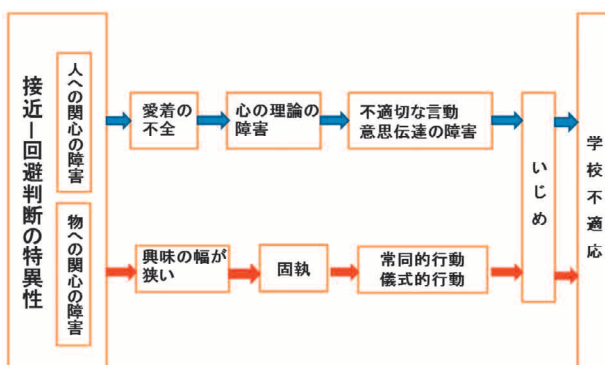


図2. 扁桃体障害と自閉症の症状発現

## 扁桃体の形態学的研究

頭囲は脳体積の臨床的な有用な指標であり、幼小児期にあつては脳重量・体積と頭囲は平行して変化する。ASD において大頭を示唆する頭囲の増大は諸家の報告によりまちまちであり、年長小児から成人例で10~30%に大頭がみられている。生後の変化について、頭囲は対照に比較して2~4、5歳まで急速に増大し、それと平行して大頭の頻度も増加してくる。しかし、その後増大の傾向は鈍化し、逆に対照の増大速度が勝るようになり、大頭の頻度は減少し差が少なくなってくるといわれている。著者らは ASD 児の母子手帳の記録を分析した。ASD の頭囲は出産時に対照と差がないが、その後急速に増大し6ヵ月で差がピークとなり、その後、差が少なくなる傾向であった<sup>10)</sup>。Courchesne ら<sup>11)</sup>は MRI 研究より、2歳から3歳の ASD 児においては大脳皮質および白質共に正常対照と比べ大きいのが、年長児および思春期においてはそのような差は認めなくなると報告した。脳体積の各報告を対象とした症例の年齢を指標としてメタ分析してみても、幼小児期の ASD では増大しているが思春期以降は対照と差がなくなっていくとされている<sup>12)</sup>。上記のような神経系の早期過剰発育と早期の発育鈍化の発生機序として、生理的な神経細胞死（アポトーシス）の異常、シナプスの刈り込み過程の異常、神経成長因子の異常等が推測されている<sup>13-16)</sup>。

MRI 上の扁桃体体積の変化についても、年齢が重要な因子となっている。幼児期の ASD では扁桃体体積は増大しているとする報告<sup>17)</sup>が多い。思春期以降、正常対照と差がみられなくなり、ASD 成人ではむしろ減少しているとの報告<sup>18,19)</sup>がある。扁桃体体積が幼児期に増大している生物学的原因はやはり不明であるが、ASD 児における扁桃体の過活動を反映しているのかもしれない。扁桃体の過活動は、ASD 児の不安、恐怖および慢性的なストレス反応を高めると考えられる。この慢性的なストレスが時間とともに扁桃体の神経細胞を障害し、神経細胞の減少および扁桃体の萎縮をもたらす可能性がある。Nacewicz らは、ASD では思春期以降、扁桃体体積が正常対照に比べ小さく、その程度が強いほど他者の目を見る時間が短く、さらに社会性の障害が重いと報告している<sup>19)</sup>。ASD の脳病理所見の中で最も特徴的だと考えられているのは大脳辺縁系の異常である。Kemper と Bauman は、扁桃体、海馬等でニューロンの小細胞化、海馬の CA1, CA4 の錐体ニューロンではゴルジ染色で樹状突起

に矮小化の異常を報告した<sup>20)</sup>。さらに、最近、Schumannら<sup>21)</sup>は扁桃体の神経細胞数を定量的に解析し、その減少を報告している。

プロトン MRS による研究

プロトン MRS (magnetic resonance spectroscopy) は、生体内の神経細胞における神経化学的動態を調べる非侵襲的な手段である。MRS は、MRI で異常が見いだされない脳領域の異常を検出したり、MRI でも検出可能な異常の背後にある病態を明らかにするために用いられる。プロトン MRS を用いて、脳組織における分子量の小さな化学物質の濃度の測定が可能である。そのような物質として N-acetylaspartate (NAA), creatine/phosphocreatine (Cr), choline (Cho), myoinositol (Ins), lactate (Lac) 等があげられる。NAA はプロトン MRS の最も際立ったピークを作る物質であるが、この物質は神経細胞に特異的に存在するアミノ酸であり、神経細胞のマーカーとされている。NAA ピークの低下は神経細胞の脱落や神経細胞の機能低下を反映すると考えられている。著者らは扁桃体に関心領域を置いてプロトン MRS の測定を行った<sup>22)</sup> (図3)。その結果、Cho, Cr 濃度に対照と比べ差は認められなかったが、NAA 濃度は ASD 群 (年齢3～8歳) において対照と比べ有意に低下していた (図4)。さらに NAA 濃度は S-M 社会生活能力検査でもとめた社会生活指数 (SQ) とよく相関することを見出した (図5)。扁桃体と相互に豊富な神経連絡をもち、扁桃体の活動を調節している前頭葉眼窩皮質においても ASD 群で NAA 濃度の低下を認めた<sup>22)</sup>。そして

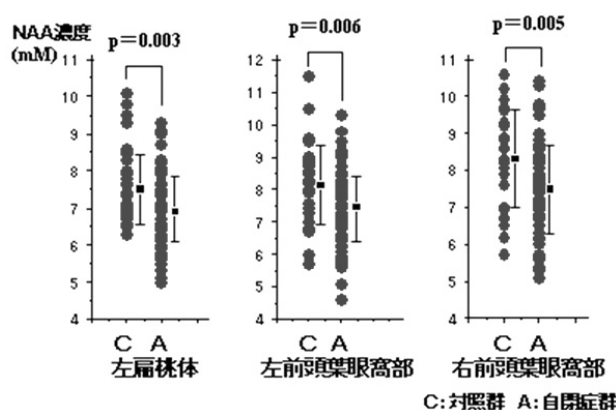


図4. 左扁桃体, 左右前頭葉眼窩部の NAA 濃度

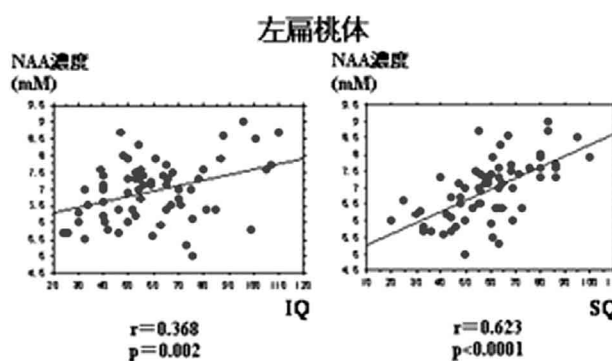


図5. 左扁桃体における NAA 濃度と知能指数 (IQ), 社会生活指数 (SQ) との相関

前頭葉眼窩皮質の NAA 濃度は S-M 社会生活能力検査でもとめた社会生活指数とよく相関していた。以上のことから、扁桃体および前頭葉眼窩皮質は ASD の責任脳部位として重要な役割を果たしていると推測された。さらに、プロトン MRS は ASD の重症度を予測する生物学的マーカーとなる可能性が示唆された。

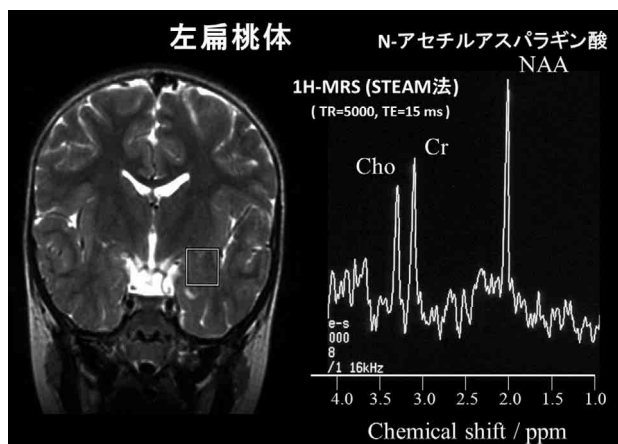


図3. 左扁桃体における<sup>1</sup>H-MRS

おわりに

以上、ASD と扁桃体の関係に注目しながら神経画像研究の知見を紹介し、扁桃体の障害により ASD の主要な症状が説明可能であることについて論じた。今後は、中間表現型である脳形態および脳機能画像所見より比較的均質な ASD 集団を抽出し、それらの所見と遺伝子解析を組み合わせることにより、ASD の病態が解明され治療法が発展することが期待される (図6)。

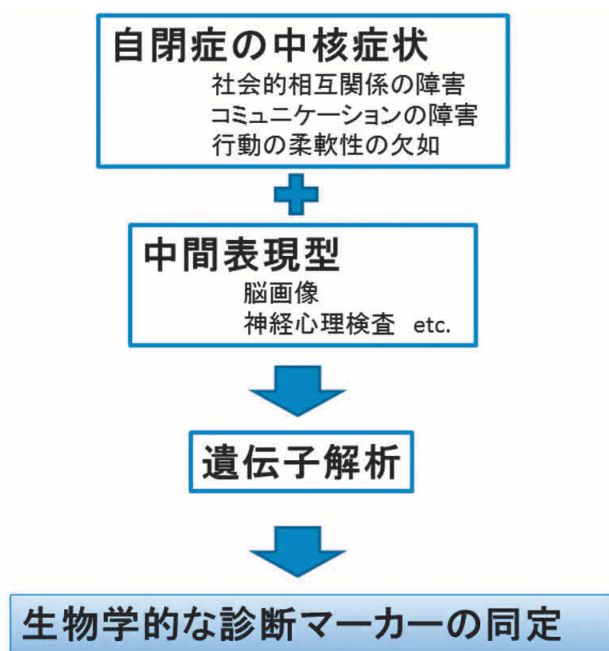


図6. 自閉症の病態解明

## 謝 辞

これまでご指導賜りました香美祥二教授をはじめとする徳島大学大学院 HBS 研究部小児医学分野の先生方および徳島大学大学院 HBS 研究部放射線科学分野の原田雅史教授，このような機会をいただきました徳島医学会関係の皆様は厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. Arlington, VA : American Psychiatric Association ; 2013.
- 2) 桑原 齊, 江里口陽介, 音羽健司, 佐々木司 : 自閉症スペクトラム障害とゲノムとのかかわり. JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION, 21 : 1210-7, 2012
- 3) Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., *et al.* : Understanding emotions in others : mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. Nat. Neurosci., 9 : 28-30, 2006
- 4) Dalton, K. M., Nacewicz, B. M., Johnstone, T., Schaefer, H. S., *et al.* : Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. Nat. Neurosci., 8 : 519-26, 2005
- 5) Tanaka, J. W., Sung, A. : The “Eye Avoidance” Hypothesis of Autism Face Processing. J Autism Dev. Disord., 2013[Epub ahead of print].
- 6) Happe, F., Ehlers, S., Fletcher, P., Frith, U., *et al.* : Theory of mind in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. Neuroreport, 8 : 197-201, 1996
- 7) Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., *et al.* : Social intelligence in the normal and autistic brain : an fMRI study. Eur. J. Neurosci., 11 : 1891-8, 1999
- 8) Castelli, E., Frith, C., Happe, F., Frith, U. : Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. Brain, 125 : 1839-49, 2002
- 9) Wang, A. T., Lee, S. S., Sigman, M., Dapretto, M. : Reading affect in the face and voice : neural correlates of interpreting communicative intent in children and adolescents with autism spectrum disorders. Arch. Gen. Psychiatry, 64 : 698-708, 2007
- 10) Fukumoto, A., Hashimoto, T., Ito, H., Nishimura, M., *et al.* : Growth of head circumference in autistic infants during the first year of life. J. Autism Dev. Disord., 38 : 411-8, 2008
- 11) Courchesne, F., Karns, C. M., Davis, H. R., Ziccardi, R., *et al.* : Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder : an MRI study. Neurology, 57 : 245-54, 2001
- 12) Amaral, D. G., Schumann, C. M., Nordahl, C. W. : Neuroanatomy of autism. Trends Neurosci., 31 : 137-45, 2008
- 13) Nelson, K. B., Grether, J. K., Croen, L. A., Dambrosia, J. M., *et al.* : Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. Ann. Neurol., 49 : 597-606, 2001
- 14) Fatemi, S. H., Stary, J. M., Halt, A. R., Realmuto, G. R. : Dysregulation of Reelin and Bcl-2 proteins in autistic cerebellum. J. Autism Dev. Disord., 31 : 529-35, 2001
- 15) Fatemi, S. H., Halt, A. R., Stary, J. M., Realmuto, G. R., *et al.* : Reduction in anti-apoptotic protein Bcl-2 in autistic cerebellum. NeuroReport, 12 : 929-33, 2001
- 16) Conciatori, M., Stodgell, C. J., Hyman, S. L., O’Bara, M.,

- et al.* : Association between the HOXA1A218G polymorphism and increased head circumference in patients with autism. *Biological Psychiatry*, **55** : 413-9, 2004
- 17) Schumann, C. M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B. L., Lotspeich, L. J., *et al.* : The amygdale is enlarged in children but not adolescents with autism ; the hippocampus is enlarged at all ages. *J. Neurosci.*, **24** : 6392-401, 2004
- 18) Aylward, E. H., Minshew, N. J., Goldstein, G., Honeycutt, N. A., *et al.* : MRI volumes of amygdale and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology*, **53** : 2145-50, 1999
- 19) Nacewicz, B. M., Dalton, K. M., Johnstone, T., Long, M. T., *et al.* : Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent and adult males with autism. *Arch. Gen. Psychiatry*, **63** : 1417-28, 2006
- 20) Kemper, T. L., Bauman, M. : Neuropathology of infantile autism. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **57** : 645-52, 1998
- 21) Schumann, C. M., Amaral, D. G. : Stereological analysis of amygdale neuron number in autism. *J. Neurosci.*, **26** : 7674-9, 2006
- 22) Mori, K., Toda, Y., Ito, H., Mori, T., *et al.* : A proton magnetic resonance spectroscopic study in autism spectrum disorders : amygdala and orbito-frontal cortex. *Brain Dev.*, **35** : 139-45, 2013

## Neuroimaging study of autism

Kenji Mori

Department of Child Health & Nursing, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

### SUMMARY

Brothers proposed a network of neural regions that comprise the “social brain”, which includes the amygdala, the orbito-frontal cortex, and the superior temporal sulcus and gyrus. Since the psychiatric condition of autism involves deficits in “social intelligence”, it is plausible that autism may be caused by an abnormality of these regions.

We measured chemical metabolites in the left amygdala and the bilateral orbito-frontal cortex, which are the main components of the social brain. We also examined the association between these metabolic findings and social abilities in subjects with autism. The study group included 77 autistic patients and age-matched 31 normal children. Conventional proton magnetic resonance spectra were obtained using the STEAM sequence with parameters of TR= 5 sec and TE=15 msec by a 1.5-tesla clinical MRI system. We analyzed the concentrations of N-acetylaspartate (NAA), creatine/phosphocreatine (Cr), and choline-containing compounds (Cho) using LCModel (Ver. 6.1). The concentrations of NAA in the left amygdala and the bilateral orbito-frontal cortex in autistic patients were significantly decreased compared to those in the control group. In the autistic patients, the NAA concentrations in these regions correlated with their social quotient. These findings suggest the presence of neuronal dysfunction in the amygdala and orbito-frontal cortex in autism.

The amygdala is thought to play a central role in associating sensory cues with their motivational and emotional significance. Schoenbaum *et al.* proposed models of amygdala-frontal interaction in which motivational and emotional significance, coded by the amygdala, is conveyed to the orbito-frontal cortex for the control of action. Dysfunction in the amygdala and orbito-frontal cortex may contribute to the pathogenesis of autism.

Key words : autism, proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS), amygdala, orbito-frontal cortex