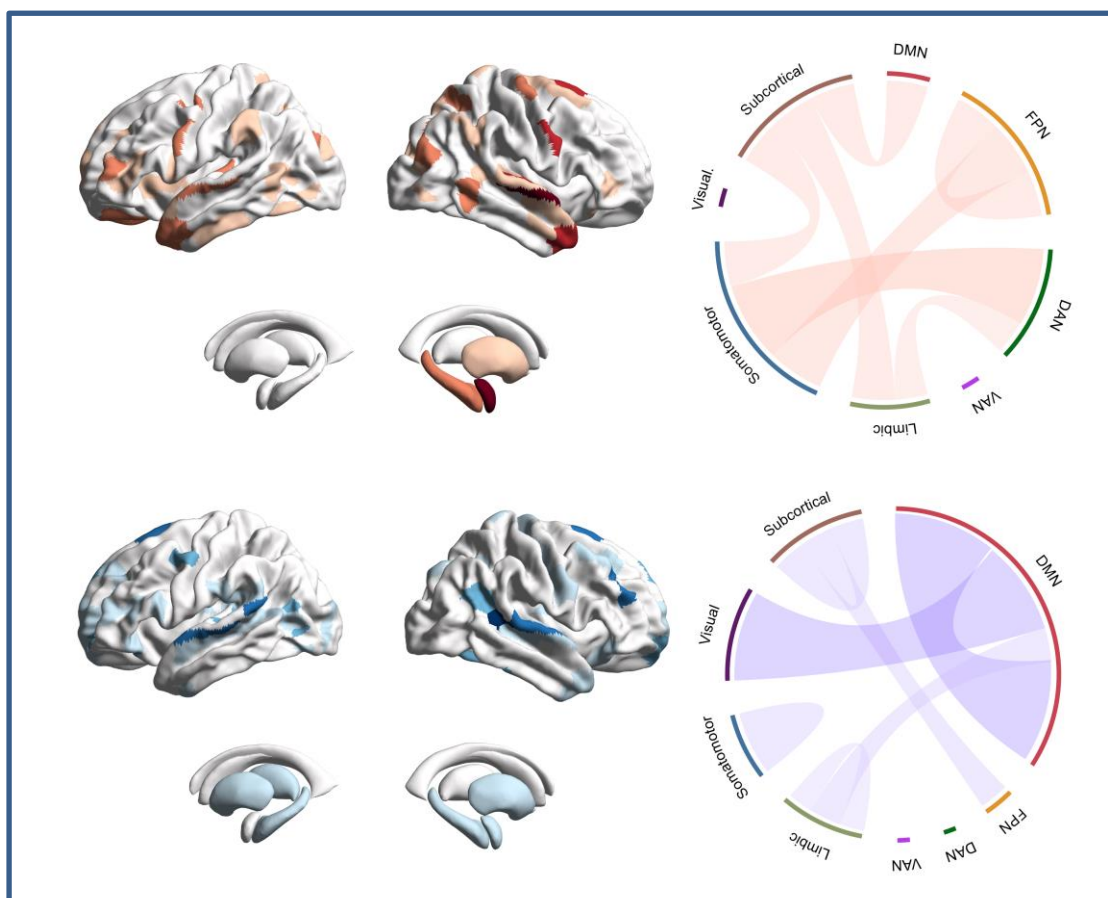


発達障害の病態解明へ： 基礎と臨床をつなぐ研究最前線

講演要旨集



コーディネーター：

川人 光男 国際電気通信基礎技術研究所（ATR）脳情報通信総合研究所 所長
石田 綾 理化学研究所 脳神経科学研究センター
脳発達病態研究チーム チームリーダー

日 時：2023年7月20日（木）10：30 ～ 16：20

会 場：千里ライフサイエンスセンタービル5F
山村雄一記念ライフホール（WEB配信併用）

主 催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

後 援：バイオコミュニティ関西

表紙の図：自閉スペクトラム症候群（ASD）と定型発達群（TD）とを、施設や発達段階によらず分類できる脳回路マーカーの機能結合

上の図は ASD>TD となっている機能結合、下は ASD<TD となっている機能結合の両側の脳部位を示している。色が濃い領域は分類に大きく寄与している。DMN, FPN, DAN, VAN, Limbic, Somatomotor, Visual, Subcortical は、それぞれデフォルトモードネットワーク、前頭頭頂ネットワーク、背側注意ネットワーク、腹側注意ネットワーク、辺縁ネットワーク、体性運動ネットワーク、視覚ネットワーク、皮質下の脳部位を示す。

【出展】 Generalizable neuromarker for autism spectrum disorder across imaging sites and developmental stages: A multi-site study.

Takashi Itahashi, Ayumu Yamashita, Yuji Takahara, Noriaki Yahata, Yuta Y. Aoki, Junya Fujino, Yujiro Yoshihara, Motoaki Nakamura, Ryuta Aoki, Haruhisa Ohta, Yuki Sakai, Masahiro Takamura, Naho Ichikawa, Go Okada, Naohiro Okada, Kiyoto Kasai, Saori C. Tanaka, Hiroshi Imamizu, Nobumasa Kato, Yasumasa Okamoto, Hidehiko Takahashi, Mitsuo Kawato, Okito Yamashita, Ryu-ichiro Hashimoto; *bioRxiv* (2023) doi: <https://doi.org/10.1101/2023.03.26.534053>

プログラム

10：30～10：35

開会の挨拶 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 理事長 審良 静男

10：35～10：50

「はじめに」 国際電気通信基礎技術研究所 (ATR) 脳情報通信総合研究所 所長 川人 光男

10：50～11：30 座長：川人 光男

演題1 「マウス・細胞モデルからの発達障害の病態解明」……………4

神戸大学大学院医学研究科 生理学分野 教授 内匠 透

11：30～12：10 座長：川人 光男

演題2 「発達障害の理解に向けて：分子と行動を繋ぐアプローチ」……………8

理化学研究所 脳神経科学研究センター 脳発達病態研究チーム チームリーダー
石田 綾

12：10～13：20

昼食休憩

13：20～14：00 座長：川人 光男

演題3 「マウスにおける養育・社会行動のオキシトシンによる制御」……………10

理化学研究所 生命機能科学研究センター
比較コネクタミクス研究チーム チームリーダー 宮道 和成

14：00～14：40 座長：石田 綾

演題4 「脳回路マーカーからみる発達障害：疾患横断性と異種性の理解に向けて」……14

東京都立大学人文社会学部人文科学研究科 教授
昭和大学発達障害医療研究所 客員教授 橋本 龍一郎

14：40～14：50

休憩

14：50～15：30 座長：石田 綾

演題5 「社会的コミュニケーションの障害の分子病態解明と治療薬開発」……………18

浜松医科大学精神医学講座 教授 山末 英典

15：30～16：10 座長：石田 綾

演題6 「発達障害の病態解明を目指して

～自閉スペクトラム症 (ASD) の臨床からみえてくるもの～」……………22

公益財団法人神経研究所 理事長、東京大学・昭和大学名誉教授 加藤 進昌

16：10～16：20

「おわりに」 理化学研究所脳神経科学研究センター 脳発達病態研究チーム チームリーダー

石田 綾

* 会終了後、交流会 (名刺交換会) を開催します。是非、会場にお越し下さい。

※講演の時間は質疑応答を含みます。ご注意ください。

「はじめに」

国際電気通信基礎技術研究所（ATR）脳情報通信総合研究所 所長

川人 光男

自閉スペクトラム症を代表とする発達障害は、社会的コミュニケーションの困難、限定的な興味やこだわり行動を特徴とし、約 100 人に 1 人に認められるとされる。頻度が高く増加傾向にあるため、病態を理解し支援につなげることが、ますます求められている。本シンポジウムでは、発達障害の病態に迫る基礎・臨床研究の最前線を紹介する。動物・細胞モデルから得られた基礎的知見と、大規模データベースの構築と人工知能技術の適用も含めて、臨床現場から明らかになった最新知見を紹介し、残された今後の課題についても議論したい。

学歴・職歴

1976 年 東京大学理学部物理学科卒業
1981 年 大阪大学大学院基礎工学研究科物理系専攻博士課程修了
1981 年 大阪大学基礎工学部 助手、講師
1988 年 (株)エイ・ティ・アール視聴覚機構研究所 主任研究員
2010 年 (株)国際電気通信基礎技術研究所 脳情報通信総合研究所 所長

学 位 工学博士

所 属 学 会 電子情報通信学会、日本神経科学学会、日本神経回路学会

専 門 分 野 計算論的神経科学

受 賞 歴 大阪科学賞、塚原仲晃記念賞、大川賞、中日文化賞、朝日賞
立石賞特別賞、紫綬褒章、日本学士院賞など

公職・その他

(株)XNef 代表取締役社長、理化学研究所 革新知能統合研究センター 特別顧問、京都大学客員教授、玉川大学客員教授、東京工業大学特定教授、富山県立大学特任教授、日本学術会議 会員

..... MEMO

演題 1. 「マウス・細胞モデルからの

発達障害の病態解明」

神戸大学大学院医学研究科 生理学分野 教授

内匠 透

学歴・職歴

- 1990年 京都大学大学院医学研究科修了
- 2001年 大阪バイオサイエンス研究所研究室長
- 2008年 広島大学医学部・大学院医歯薬総合研究科教授
- 2012年 理化学研究所脳科学総合研究センターシニアチームリーダー
- 2019年 神戸大学医学部・大学院医学研究科教授
- 2021年 同研究科 副研究科長
- 2021年 同研究科 メディカルトランスフォーメーション研究センター長
- 2021年 同研究科 こころの疾患研究センター長
- 2023年 神戸大学 次世代散乱イメージング科学研究センター教授

学 位 博士（医学）京都大学 1990年

受賞歴

- 2009年 ベルツ賞
- 2017年 テルモ財団賞
- 2022年 兵庫県科学賞 他

所属学会 日本解剖学会（評議員）、生理学会、生化学会（評議員）、分子生物学会、神経科学会（評議員）、神経化学会（評議員）、神経精神薬理学会（評議員）、情動学会（理事）、時間生物学会（評議員）、Society for Neuroscience

専門分野 生理学、脳科学

公職・その他

日本学術会議連携会員、科学技術振興機構ムーンショット型研究開発事業プログラムマネージャー、広島大学医学部客員教授、徳島大学医学部客員教授、久留米大学医学部客員教授、理化学研究所生命機能科学研究センター客員主管研究員

要 旨

ヒトゲノム計画が終了し、ヒトが生物学研究の中心になった今日においてもなお、認知機能をはじめとする脳の高次機能、またその異常としての精神疾患の理解は未だ混沌とした状況にある。自閉症（自閉スペクトラム症）をはじめとする発達障害（神経発達症）の研究は基礎科学者の参入により、精神疾患研究をリードする領域になった。そして、自閉症を含む精神疾患も癌や生活習慣病と同じ遺伝・環境要因からなる複合疾患であることがわかってきた。しかしながら例えば自閉症における社会性の異常はその複雑性の故に未だその脳内基盤は不明である。自閉症を含む精神疾患病態解明の一つの古典的アプローチは、患者さんの生物学的異常に基づく動物モデル、細胞モデル、さらにはオルガノイドモデルを作製し、遺伝子から行動に至るまでの多階層レベルでの解析を行い、統合的に理解するという方法である。

我々は、ヒトに見られる病的 CNV（コピー数多型）のヒト型モデルマウス及び ES 細胞モデルを作製し、解析を行ってきた。CNV モデルでは、ヒト染色体 15q11-13 重複(Dup15q)モデルを代表として、染色体工学を用いて、ヒト型自閉症モデルマウスを作製した(8)。本モデルは、社会性行動の異常に加えて、皮質神経スパイン（樹状突起棘）動態の異常、小脳のシナプス可塑性の異常、脳内セロトニンの異常、背側縫線核のセロトニン神経の低活動、体性感覚野での興奮性・抑制性神経の不均衡などの表現型を示す(7)。また、これらの異常は発達期のセロトニン補充療法により、改善する。また、CNV モデルマウスは、言わば順遺伝学のための人工的なファウンダーマウスと考えることができ、行動表現型、さらにはスパイン表現型を用いたスクリーニングにより、Dup15q 症候群のドライバー遺伝子として Necdin を同定した(4)。さらに、モデルマウスを用いた回路・行動レベルの解析では、ヒトデータと直接比較を可能にするために、マウス覚醒下での fMRI を確立した(5)。また、微小顕微鏡を利用したカルシウム (Ca²⁺) イメージングによる In vivo 自由行動下マウスを用いた解析では、島皮質に社会性行動に関わる「Social -ON」細胞、「Social-OFF」細胞を同定した(6)。さらに、大脳皮質神経ネットワーク動態をリアルタイムで解析する方法として、バーチャルリアリティー (VR) を用いたメゾスコピックな皮質 Ca²⁺イメージングシステムを構築した(1)。細胞モデルとしては、ゲノム編集技術を利用した「次世代染色体工学」を確立し、自閉症を含む精神疾患病的 CNV の網羅的 ES 細胞モデルのライブラリーを構築した(Nomura et al, in revision)。代表的な CNV の解析により、病態パスウェイを明らかにした。

一方、環境要因として、精神疾患においても、炎症・免疫はその病態との関係で注目されている。発達障害において、炎症・免疫はどのように関係しているのか(2,3)? 時間があれば、このあたりも含めて、発達障害の病態解明のための統合的なアプローチを紹介する。

参考文献

1. Nakai, N., Sato, M., Yamashita, O., Sekine, Y., Fu, X., Nakai, J., Zalesky, A. and Takumi, T. Virtual reality-based real-time imaging reveals abnormal cortical dynamics during behavioral transitions in a mouse model of autism. *Cell Rep.*, 42, 112258, 2023.
2. Lin, C.W., Ellegood, J., Tamada, K., Miura, I., Konda, M., Takeshita, K., Atarashi, K., Lerch, J.P., Wakana, S., McHugh, T.J. and Takumi, T. An old model with new insights: endogenous retroviruses drive the evolution toward ASD susceptibility and hijack transcription machinery during development. *Mol Psychiatry*, in press.
3. Lin, C.W., Septyaningtrias, D.E., Chao, H.W., Konda, M., Atarashi, K., Takeshita, K., Tamada, K., Nomura, J., Sasagawa, Y., Tanaka, K., Nikaido, I., Honda, K., McHugh, T.J. and Takumi, T. A common epigenetic mechanism across different cellular origins underlies systemic immune dysregulation in an idiopathic autism mouse model. *Mol Psychiatry*, 27, 3343-3354, 2022.
4. Tamada, K., Fukumoto, K., Toya, T., Nakai, N., Awasthi, J.R., Tanaka, S., Okabe, S., Spitz, F., Saitow, F., Suzuki, H. and Takumi, T. Genetic dissection identifies *Necdin* as a driver gene in a mouse model of paternal 15q duplications. *Nature Commun.* 12, 4056, 2021.
5. Tsurugizawa, T., Tamada, K., Ono, N., Karakawa, S., Kodama, Y., Debacker, C., Hata, J., Okano, H., Kitamura, A., Zalesky, A. and Takumi, T. Awake functional MRI detects neural circuit dysfunction in a mouse model of autism. *Science Adv.* 6, eaav4520, 2020.
6. Miura, I., Sato, M., Overton, E.N.T., Kunori, N., Nakai, J., Kawamata, T., Nakai, N. and Takumi, T. Encoding of social exploration by neural ensembles in the insular cortex. *PLoS Biol.* 18, e3000584, 2020.
7. Nakai, N., Nagano, M., Saitow, F., Watanabe, Y., Kawamura, Y., Kawamoto, A., Tamada, K., Mizuma, H., Onoe, H., Watanabe, Y., Monai, H., Hirase, H., Nakatani, J., Inagaki, H., Kawada, T., Miyazaki, T., Watanabe, M., Sato, Y., Okabe, S., Kitamura, K., Kano, M., Hashimoto, K., Suzuki, H. and Takumi, T. Serotonin rebalances cortical tuning and behavior linked autism symptoms in 15q11-13 CNV mice. *Science Adv.* 3, e1603001, 2017.
8. Nakatani, J., Tamada, K., Hatanaka, F., Ise, S., Ohta, H., Inoue, K., Tomonaga, S., Watanabe, Y., Chung, Y. J., Banerjee, R., Iwamoto, K., Kato, T., Okazawa, M., Yamauchi, K., Tanda, K., Takao, K., Miyakawa, T., Bradley, A. and Takumi, T. Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. *Cell* 137, 1235-1246, 2009.

..... MEMO

演題 2. 「発達障害の理解に向けて：

分子と行動を繋ぐアプローチ」

理化学研究所 脳神経科学研究センター 脳発達病態研究チーム チームリーダー

石田 綾

学歴・職歴

- 2003年 東京大学医学部 卒業
- 2003年 自治医科大学小児科 ジュニアレジデント
- 2009年 慶應義塾大学医学部 医学研究科博士課程（生理系専攻）修了
- 2009年 東京大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学 博士研究員
- 2012年 ベイラー医科大学 分子人類遺伝学 博士研究員
- 2017年 慶應義塾大学 医学研究科 生理学教室 助教
- 2018年 慶應義塾大学 医学研究科 生理学教室 専任講師
- 2021年 理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー

学 位 博士（医学） 慶應義塾大学 2009年

受賞歴

- 2013年 日本神経科学会奨励賞

所属学会 日本神経科学会、日本生理学会、米国神経科学会

専門分野 神経科学

公職・その他

- 2021年 eLife Reviewing Editor
- 2023年 日本神経科学会 評議員

要 旨

脳の発達は多くの分子に支えられ、遺伝子変異による分子機能の破綻は、小児神経疾患や発達障害につながる。近年は自閉スペクトラム症の遺伝学的解析が進み、1000以上の遺伝子が関与することが示唆された。しかし、関連分子の同定が進む中で、発達障害に見られる特徴的な症状が、脳内のどのようなメカニズムで引き起こされるかについては、多くが未解明である。

当ラボでは、発達障害の複雑な病態を理解するための一歩として、遺伝子変異と疾患の関係が明確である Rett 症候群に焦点を当てている。Rett 症候群は、Methyl-CpG binding protein 2 (MeCP2) 遺伝子の欠失変異に起因し、主に女兒に発症する。出生から1歳頃まで正常な発達を遂げるのにも関わらず、その後発達が止まり、様々な神経障害が表出する「退行」という特徴的な症状を呈す。Rett 症候群では、運動障害、認知機能障害、痙攣発作などの神経症状が起こるが、脳のマクロ構造には大きな変化が見られない。そこで、脳の成熟を支える何らかのメカニズムが1歳前後に破綻し、正常な機能を維持することができないものと考えられる。

Rett 症候群の神経症状がなぜ起こるのか？この問題に、分子から行動にわたる複数の観点からアプローチするため、マウスモデルを用い研究を進めている。これまでに、Rett 症候群の特徴的な症状には抑制性神経細胞のサブタイプが固有の役割を持つことを示した(1)。また、MeCP2が神経細胞の核においてクロマチンの構造をダイナミックに変化させることを見出している(1,3)。近年は、より頻度の高い発達障害の理解につなげることを見据え、認知機能を定量する全自動行動解析装置の開発も進めている。本シンポジウムではこれらの研究内容を紹介し、発達障害の病態理解につなげる新たなアプローチについて議論したい。

参考文献

1. Ito-Ishida A, Ure K, Chen H, Swann JW, Zoghbi HY. “Loss of MeCP2 in parvalbumin-and somatostatin-expressing neurons in mice leads to distinct Rett Syndrome-like phenotypes.” *Neuron*. 88(4):651-8. (2015).
2. Ito-Ishida A, Yamalanchili HK, Shao Y, Baker SA, Heckman LD, Lavery LA, Kim J, Lombardi LM, Sun Y, Liu Z, Zoghbi HY. “Genome Wide Distribution of Linker Histone H1.0 is Independent of MeCP2.” *Nature Neuroscience*. 21(6):794-798. (2018).
3. Ito-Ishida A, Baker SA, Sillitoe RV, Sun Y, Zhou J, Ono Y, Iwakiri J, Yuzaki M, Zoghbi HY. MeCP2 Levels Regulate the 3D Structure of Heterochromatic Foci in Mouse Neurons.” *Journal of Neuroscience*. 40(45): 8746-8766. (2020).

演題 3. 「マウスにおける養育・社会行動の

オキシトシンによる制御」

理化学研究所 生命機能科学研究センター比較コネクトミクス研究チーム
チームリーダー
宮道 和成

学歴・職歴

2001年 東京大学理学部生物化学科 卒業
2006年 東京大学理学系研究科生物化学専攻博士課程 修了
2006年 米国 Stanford 大学生物学部 博士研究員
2013年 東京大学農学生命科学研究科 特任准教授
2018年 理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー

学 位 博士（理学）東京大学 2006年

受賞歴

2011年 Sammy Kuo Award for postdoctoral fellow

所属学会 日本神経科学会、日本味と匂学会

専門分野 神経科学

公職・その他

Frontiers in Neural Circuits 誌 Associate Editor

2023年度 日本分子生物学会年会 組織委員

要 旨

我々ヒトを含め社会で生活する動物にとって、個体を識別し相手に応じた適切な行動を選択する能力は、社会性を発揮するために不可欠である。哺乳類の社会性行動は、環境要因や生育状態、生殖状態、行動のフィードバックを受け、同じ種、同じ個体内でも状況に応じて著しい柔軟性を持つ。このような社会行動の動的な適応変化やその破綻を一因にするとみられる社会性の異常はどのような神経基盤によって生じるのだろうか？

成熟した雄マウスは、同種の仔に対して攻撃的であるが、交尾や妊娠雌マウスとの同居を経て、自身の仔が誕生する時期になると、新生仔の世話をするようになる。我々は、ウイルス遺伝学的手法を用いて、視床下部室傍核のオキシトシン産生ニューロンが父性養育行動の発動を制御する鍵となることを明らかにした。さらに、狂犬病ウイルスを用いたトランスシナプス標識により、雄マウスが父親になった際に増減する神経入力を網羅的に探索した。このデータを電気生理学的に検証した結果、父マウスにおいて、視床下部外側核からオキシトシンニューロンに至る興奮性神経結合が大幅に強まることを明らかにした。この神経結合は、薬理遺伝学的に活性化させると性未経験雄マウスの仔に対する攻撃性が抑制されることから、父性養育行動において機能的に重要であると考えられる。これらの結果は、長距離の脳領域を結ぶ神経接続が、ライフステージに応じて細胞種特異的に可塑的な調整を受けることを示しており、視床下部の神経配線が先天的にプログラムされ固定されているという古典的な描像に更新を求めるものである。

げっ歯類において、胎児期にエピゲノム攪乱因子であるバルプロ酸や母体の高肥満ストレスに晒されると、成長後の社会性行動に異常が生じる。これは、ヒトの自閉症スペクトラム障害 (ASD) における環境リスク因子の研究モデルとして有用である。我々は、胎児期にバルプロ酸を暴露したマウスの視床下部室傍核における一細胞 RNAseq 解析から、小細胞性オキシトシン神経細胞において多数の自閉症関連遺伝子の変動を見出した。中でも、オキシトシン遺伝子自身が顕著な発現減少を示した。化学遺伝学的手法を用いて、新生期もしくは思春期にオキシトシン神経細胞を一度だけ過剰活性化すると、その後の社会性行動の異常が長期的に改善し、小細胞性オキシトシン神経細胞におけるオキシトシンの発現も回復することが明らかになった。これらの結果から、ASD の環境リスク因子は視床下部の社会行動制御の重要なハブにおける転写ネットワークに障害を与えることが示唆され、その選択的な神経活性化が治療戦略になり得ると考えられる。

参考文献

1. Inada K, Tsujimoto K, Yoshida M, Nishimori K, Miyamichi K. Oxytocin signaling in the posterior hypothalamus prevents hyperphagic obesity in mice. *Elife* 11: e75718. (2022) doi: 10.7554/eLife.75718.

2. Inada K, Hagihara M, Tsujimoto K, Abe T, Konno A, Hirai H, Kiyonari H, Miyamichi K. Plasticity of neural connections underlying oxytocin-mediated parental behaviors of male mice. *Neuron* 110, 2009-2023. (2022) doi: 10.1016/j.neuron.2022.03.033

..... MEMO

演題4. 「脳回路マーカーからみる発達障害：

疾患横断性と異種性の理解に向けて」

東京都立大学人文社会学部人文科学研究科 教授

昭和大学発達障害医療研究所 客員教授

橋本 龍一郎

学歴・職歴

- 1998年 東京大学文学部心理学科 卒業
- 2003年 東京大学大学院総合文化研究科 修了
- 2003年 メリーランド大学（米国） 言語学科 研究助手
- 2004年 ハーバード大学（米国） 医学部 精神科 ポストドクトラルフェロー
- 2008年 カリフォルニア大学（米国） デイビス校
Center for Mind and Brain ポストドクトラルフェロー
- 2010年 昭和大学医学部 精神医学教室 特任講師
- 2013年 首都大学東京（現：東京都立大学） 人文社会学部 言語科学教室 准教授
- 2014年 昭和大学 発達障害医療研究所 客員教授
- 2022年 東京都立大学 人文社会学部 言語科学教室 教授

学 位 博士（学術） 東京大学 2003年

受賞歴

- 2020年 第12回 フォリア賞（日本精神神経学会）

所属学会 日本神経科学会・日本生物学的精神医学会、Society for Neuroscience

専門分野 認知脳科学・臨床脳科学・言語科学

要 旨

自閉症の「マーカー」は、遺伝子・分子から社会的文脈における行動に至るまで、あらゆる階層で研究されている。なかでも、MRI を用いて脳のマクロ的特徴から自閉症の生物学的指標を求める試みは、過去 15 年ほどで多くの研究が蓄積されてきた。MRI から得られる neuromarker は、自閉症の認知・行動特性の原因となる神経回路病態の解明につながるとともに、マーカーを対象とした介入や、これを指標とした症状や介入効果の評価など、臨床応用への期待が寄せられている[1]。

本セミナーの前半では、MRI のなかでも、特に安静時 fMRI データから自閉スペクトラム症(以下 ASD)の neuromarker を開発する試みについて、講演者が関係したプロジェクトの進展を中心に紹介する。現在、世界的に進められている ASD の neuromarker の開発では、多施設共同研究で収集した大規模 MRI データに対し、機械学習アルゴリズムを用いて、データ駆動的に ASD の脳機能の特徴を抽出する方略が採られることが多い。この方向性の先駆けとなった研究を紹介しつつ[2]、単一施設で撮像条件を統制したデータを用いた研究[3]等も含め、近年の主要な成果を紹介しながら、ASD の神経回路病態の理解がどのように進展したかを説明する。これらの研究は、米国立精神衛生研究所の主導による RDoC(研究領域基準)[4]と呼ばれる新しい精神疾患の研究方略を背景として展開されてきた側面があり、脳回路レベルにおける ASD の疾患横断的特徴の理解を含め、fMRI による ASD の neuromarker の研究が RDoC に関連する研究背景において、果たしてきた貢献を説明する。また最近では、新しい研究方略を反映させて、研究プロトコルの均質化等により、さらに良質な多施設共同によるデータ集積体制が整備されつつある[5]。この体制における新しい MRI データを用いた neuromarker の精緻化の取り組みについて説明する[6]。

講演の後半では、こうして開発された ASD の neuromarker を標的とした、介入方法に関する研究を紹介する。ニューロフィードバック(Neurofeedback: 以下 NF)は、脳波計や MRI などの脳機能計測器により得られる指標を実時間で測定し、その解析結果をフィードバックすることで、被験者が内発的に脳活動の状態を変えていく努力を誘導する研究手法である。近年では fMRI 信号にもとづく NF により、健常被験者、精神神経疾患の臨床群において認知・行動の変化が導出できる報告がなされ、ASD に対する臨床応用にも期待が波及している[1]。講演者のグループがこれまでに集積した fMRI-NF データについて、予備的解析を含めて結果を紹介するとともに、fMRI-NF の臨床応用のあり方に関する最近の議論も紹介し、ASD を含む発達障害の理解と介入において、MRI 研究が果たしうる可能性と今後の課題を考える。

参考文献

1. Yamada, T., Hashimoto, R., Yahata, N., Ichikawa, N., Yoshihara, Y., Okamoto, Y., Kato, N., Takahashi, H., & Kawato, M.: Resting-state functional connectivity-based biomarkers and functional MRI-based

- neurofeedback for psychiatric disorders: a challenge for developing theranostic biomarkers. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 20(10): 769-781 (2017)
2. Yahata, N., Morimoto, J., Hashimoto, R., Lisi, G., Shibata, K., et al: A small number of connections predicts adult autism spectrum disorder. *Nature Communications* 7(11254): 1-12 (2016)
 3. Ohta, H, Aoki, YY, Itahashi, T, Kanai, C, Fujino, J, Nakamura, M, Kato, N, & Hashimoto, R.: White matter abnormalities in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in relation to sensory profile. *Molecular Autism* 11(1): 77 (2020)
 4. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, Heinssen R, Pine DS, et al.: Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry.* 167(7):748-51 (2010)
 5. Tanaka, SC., Yamashita, A., Yahata, N., Itahashi, T., Lisi, G., et al.: A multi-site, multi-disorder resting-state magnetic resonance image database. *Scientific Data* 8: 227 (2021)
 6. Itahashi T., Yamashita A., Takahara Y., Yahata N. , Aoki, Y.Y., et al.: Generalizable neuromarker for autism spectrum disorder across imaging sites and developmental stages: A multi-site study. *bioRxiv* <https://doi.org/10.1101/2023.03.26.534053>

..... MEMO

演題 5. 「社会的コミュニケーションの障害の

分子病態解明と治療薬開発」

浜松医科大学精神医学講座 教授

山末 英典

学歴・職歴

- 1998年 横浜市立大学医学部 卒業
- 1998年 東京都立松沢病院および都立梅が丘病院・府中病院 臨床研修
- 2000年 東大病院精神神経科
- 2006年 東京大学大学院医学系研究科 修了
- 2009年 東大病院精神神経科 准教授
- 2016年 浜松医科大学精神医学講座 教授

学 位 博士（医学）東京大学 2006年

受賞歴

- 2003年 日本生物学的精神医学会・国際学会発表奨励賞
- 2011年 統合失調症研究会・第5回研究助成優秀賞
- 2013年 日本神経科学学会奨励賞
- 2017年 日本神経精神薬理学会学術奨励賞
- 2018年 本医療研究開発大賞 AMED 理事長賞
- 2023年 CINP Sumitomo/Sunovion Brain Health Clinical Research Award

所属学会 日本神経精神薬理学会（評議員）、日本生物学的精神医学会（理事）、日本精神神経学会（代議員）、日本精神科診断学会（評議員）、日本統合失調症学会（評議員）、日本神経科学学会（評議員）

専門分野 研究での専門領域は精神疾患の脳 MRI・PET 研究。近年は自閉スペクトラム症の対人相互作用の障害の脳神経基盤解明が中心テーマ。特に、治療候補物質の効果を脳画像等のバイオマーカーを駆使して評価する医師主導臨床試験に力を入れてきた

公職・その他

Editorial board member: PLOS ONE, Psychiatry and Clinical Neuroscience, Neuroscience Research, Neuroscience Imaging

要 旨

自閉スペクトラム症（Autism spectrum disorder: ASD）は、最新の統計では50人に1人を超える頻度で認められる発達障害で、相互的な対人交流やコミュニケーションの困難、そして興味関心の限局と反復的常同的行動様式などの中核症状のために、幼少期から日常生活や社会生活に深刻な制約を生じる。ASD についての臨床の現状は、易刺激性や不安抑うつなどの併発する2次的精神症状に対しては対症的に薬物療法を行うが、中核症状そのものに対する治療薬は無く、中核症状については特性としての理解を本人や周囲に求めて特性に合った対処法を身につけることで適応を獲得していくことが主体となっている。

ASD には、遺伝要因の関与がおよそ50%程度認められることが明らかにされ、多くの遺伝子研究もされているが、病因解明には至っていない。そうした中、ASD について多くの病態仮説が提唱されている。英国の Baron-Cohen が提唱した超男性脳仮説（Extreme male brain theory of autism）は、ASD は協調性や友好性や共感性の障害や男性に4倍～5倍多い有病率を特徴とすること、定型発達者では協調性や友好性や共感性は男性が女性より平均すると低くさらにこれらは定型発達男性よりも ASD 者で低いことを背景として、男性脳は共感性や友好性よりも物事を体系的に理論的に捉えて理解する能力に長け、女性脳はその反対の特徴をもち、ASD 者では男性脳の特徴が極端に表現されていると仮説している（Trends in Cognitive Science 2002）。

演者らは、女性が男性よりも体積が多い脳部位が協調性などに関わる社会脳領域に集中し、これらの領域ではさらに ASD 者が定型発達男性よりも体積が小さいことを見出していた（Cerebral Cortex 2008; Biological Psychiatry 2010）。そのため演者は、超男性脳仮説に注目し、女性で作用しやすく、社会脳領域の発達にも関与し、さらに ASD の病因にも関わる物質があり、そうした物質が ASD の対人コミュニケーションの困難の治療標的となるのではないかと考えていた。そうした中、オキシトシンの経鼻投与によって信頼関係が増強されるという Fehr らの報告を知り（Nature 2005）、女性では豊富で作用しやすいオキシトシンによって対人コミュニケーション能力が高まりやすく ASD の頻度が少なく、一方で ASD 者がオキシトシンを吸入することで対人コミュニケーションの困難が改善すると仮説した（Psychiatry and Clinical Neurosciences 2009）。そして、脳画像解析（JAMA psychiatry 2014; Brain 2014; 2015; Molecular Psychiatry 2015; 2021 など）や表情・視線・発話特徴など対人行動の客観定量化（Brain 2019; 2022; Molecular Psychiatry 2020）あるいは Pharmacogenomics（SCAN 2017; Molecular Autism 2021）を活用しながら複数の臨床試験を行い、オキシトシン経鼻剤を初の ASD 中核症状治療薬とすべく開発に取り組んできた。本講演ではこれらの研究成果について出来るだけ最新のものまでを概説し、さらに ASD 中核症状治療薬開発についての今後の展望についても述べたい。

参考文献

1. Yamasue et al. Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Mol Psychiatry*. 2020;25(8):1849-1858.
2. Yamasue et al. Effect of a novel nasal oxytocin spray with enhanced bioavailability on autism: a randomized trial. *Brain*. 2022;145(2):490-499.
3. Yamasue et al. Oxytocin, sexually dimorphic features of the social brain, and autism. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(2):129-40.

MEMO

演題 6. 「発達障害の病態解明を目指して ～自閉スペクトラム症（ASD）の臨床からみえてくるもの～」

公益財団法人神経研究所 理事長
東京都発達障害支援センターおとな TOSCA センター長
東京大学・昭和大学 名誉教授
加藤 進昌

学歴・職歴

- 1972年 東京大学医学部卒業
- 1978年 国立精神・神経センター神経研究所研究員
- 1979～1981年 カナダ マニトバ大学医学部生理学教室留学 MRC Fellow
- 1983年 国立精神・神経センター神経研究所研究室長
- 1996年 滋賀医科大学精神医学教室教授
- 1998年 東京大学大学院医学系研究科精神医学分野教授
- 2001～2003年 東京大学医学部附属病院病院長（併任）
- 2007年 昭和大学医学部精神医学教室教授、昭和大学附属烏山病院院長
東京大学名誉教授
- 2012年 昭和大学大学院保健医療学研究科教授
公益財団法人神経研究所理事長 兼任
- 2014年 昭和大学発達障害医療研究所所長
- 2022年 公益財団法人神経研究所理事長兼所長/昭和大学名誉教授
- 2023年 東京都発達障害支援センターおとな TOSCA センター長 兼任

学 位 博士（医学） 1979年 東邦大学

所属学会 日本神経精神薬理学会名誉会員、日本生物学的精神医学会評議員、
日本神経精神医学会理事、The Endocrine Society, Society for Neuroscience、
American Epilepsy Society、成人発達障害支援学会理事長

専門分野 精神医学、神経内分泌学、発達障害

要 旨

演者は東京大学を退職後の15年間を昭和大学付属烏山病院で過ごした。その間に病院長を勤めて「大人の発達障害」外来とデイケアを2008年に開設した¹⁾。この試みは、東大病院精神神経科学教室に設置していた「小児部」を「こころの発達診療部」として東大病院内の正式な部門として研究拠点化した際に、主たる対象であった古典的自閉症(カナー型)以外にも、その親族などに似た病態でありながら社会的にはなんとか機能している成人例を少なからず見出したことに原点がある。この試みはたちまち社会の一大関心事になり、今日に至るまで外来に患者が殺到する事態になっている。研究的にはCREST研究(オキシトシンの臨床効果解明)や脳プロ研究(安静時脳機能MRI研究)²⁾に参画することができ、昭和大学内に発達障害医療研究所を発足させ、文科省の共同利用・共同研究拠点の一つに認可されるに至った³⁾。

昭和大学付属烏山病院と、同じコンセプトで2013年から始めた公益財団法人神経研究所付属晴和病院でのデイケアでは全20回のASDショートケアプログラムでASD成人の社会的スキル訓練を行っている。そもそもは薬物が無効なASDに何か提供できる医療はないかという、いわば必要に迫られて立ち上げた「治療法」であったが、数年の試行錯誤を経てかなりの就労移行の実績を挙げるに至り、2018年の診療報酬改定で加算の対象になった。

よく知られているように、自閉症は生来性に特異な特性をもつ知的障害(Kanner,1943)として発見された。しかし同時期に発見されたAsperger症候群(1944)は知的障害を持たず、むしろしばしば高知能でありながら自閉症と同じような特性をもつ群として再発見(Wing, 1981)され、今日では両者は共通の認知的欠陥を有する一群の疾患として考えられている(ASD)。さらに特定の学習機能が生来性に欠損しているとしか考えられない限局性学習症(SLD)がこういった病態にかなりの頻度で合併する。特定の領域で並外れた能力をもつ自閉症者として以前から知られていたidiot-savantと「認知の特異性」という意味ではつながってくるのではないかと思われる。こういった種々の亜型を統一して理解できることができれば、発達障害の本質に迫れるのではないだろうか。


自閉症の動物モデルとして臨床的な特徴を的確に表現できているモデルは現在に至るまで発見されていないように演者は感じている。感覚過敏という特性に着目してモデルにならないかという研究も注目されているようであるが、自閉症者の特性は感覚過敏というには当たらない。内臓感覚などは逆に感覚鈍麻というべきものであり、また、彼らは対人関係で見る限り他者に対して極めて鈍感である。ほとんど「目が見えていない」レベルなのである。演者はその特徴は「他者視線がわからない」からではないかと考えている⁴⁾。中野ら⁵⁾は、視線の分析から自閉症児もアスペルガー症候群の成人も他者と同調した視線の動きが見られないことを証明している。知的には両者はまったく異なるにもかかわらずこの点では同じなのである。こういった「周りが見えていない」という特性は古典的自閉症者の親から聞くことは多い。

2008年の大人の発達障害外来とデイケアの開設以来、受診する患者数はすでに1万人を超えた。しかし受診者のうちで発達障害であると私たちが診断する比率はせいぜい3割くらいなのである。知的に高いアスペルガー症候群に限って言えば、その比率は1割にも満たないように思う。DSMなどによる臨床的な診断基準もはなはだ曖昧なものであり、臨床現場では過剰診断がまかり通っている。古典的自閉症とアスペルガー症候群を共通する病態と見る限り、知的障害をモデルに求めることはありえない。両者に共通する本質は何かというところを厳密に意識した臨床研究が求められるように思う。

参考文献

1. 加藤進昌：発達障害支援のこれからを考える。そだちの科学 34(4):32-37,2020.
2. Yahata et al. A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder. Nature Communications. 7:11254, 2016.
3. 太田晴久他：アスペルガー症候群の臨床と脳画像研究。BRAIN and NERVE 70:1225-1236, 2018.
4. 加藤進昌：ここは日本でいちばん患者が訪れる大人の発達障害診療科。プレジデント社、東京、2023.
5. Nakano et al. Atypical gaze patterns in children and adults with autism spectrum disorders dissociated from developmental changes in gaze behavior. Proc Biol Sci 277:2935-2943, 2010.

..... MEMO



公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
千里ライフサイエンスセンタービル20階
TEL:06-6873-2006 FAX:06-6873-2002
E-mail:otk-2023@senri-life.or.jp