

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390282

研究課題名(和文) 高機能自閉症成人例におけるオキシトシンの効果と生物学的背景の検討

研究課題名(英文) Comparison of the cerebral function before and after the oxytocin administration for patients with autism spectrum disorder.

研究代表者

三辺 義雄 (Minabe, Yoshio)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：60181947

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：知能障害を有しない自閉症スペクトラム障害者へのオキシトシンの経鼻長期投与による、セロトニン系への影響や、社会的認知機能への影響を調査し、改善する個体の大脳生理学的特徴を検討した。薬剤10週間投与前後のセロトニントランスポーター密度の変化をPETを用いて調べた。試験のデザインは、非ランダム化無対象オープンデザインを用いた。11C-DASB PETの解析においては、10人中3名において、明らかに、オキシトシン投与後の上昇を認めていた。これらの3名については、STAIの不安症状が軽減していた。オキシトシン投与により、脳内セロトニン系の変化を介して、抗不安効果が表れている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：With chronic administration of the oxytocin to the patients with autism spectrum disorder who does not have intelligence impairment, we investigated the influence on the serotonin system and the influence on a social cognitive function. The neurophysiological characterization of the patient who improves with oxytocin administration was also explored. We investigated the changes of the serotonin transporter density after the drug treatment (ten weeks), and we also investigated the changes in brain response to social stimuli recorded by MEG. Study desing: Non-randomized, open and uncontrolled.

研究分野：精神医学全般

キーワード：オキシトシン 自閉症スペクトラム セロトニン PET

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder, ASD) は、代表的な広汎性発達障害であり、他者との社会的相互性の障害、言語的コミュニケーションの障害、常同的で反復的な行動様式を、幼児期から認めることで診断される。ASD の有病率は 100 人に 1 人程度とされており決して稀な疾患ではなく、患者に起こる社会的な破綻は本人や家族のみならず、社会にとって深刻な問題になりつつある。これまでこの ASD の社会性の障害については治療薬がなかった。オキシトシン (Oxytocin) は生殖に関連する下垂体ホルモンであるが、社会行動に影響を与える事が知られている。本大学において CD38 KO マウスに多動や仔の養育を放棄する行動がみられることを見出し、その原因を詳細に検討した。その結果、このマウスにはオキシトシンの分泌低下がみられ、その行動の異常がオキシトシン投与で修復可能だったことから、担研究者 (棟居) らは CD38 がオキシトシンの分泌制御を介して社会認識行動に深く関与していると結論した。更に当研究代表者 (三邊) らは、健常成人に対してオキシトシン、プラセボ対照単盲検クロスオーバー臨床薬理試験を行い、特定の性格の人傾向の被験者に対して、人の怒った表情に対する嫌悪感を低下させ、さらに同時に測定した脳磁計をもちいた脳機能の検討でも、扁桃体における反応が低下していることを確認した。これら一連の研究結果により、オキシトシンが ASD 患者の社会性の障害の治療薬となる事が期待され、オキシトシンの経鼻投与により ASD 患者の社会性が改善することが期待されている。オキシトシンが一部の自閉症の症状を改善する事は既に報告されつつあるが、その治療効果の背景にある生物学的な基盤については不明であり、どのような生物学的、および症候学的背景が関与しており、どのような脳機能の状態的变化が、症状の改善に関与するのかを学術に調査することが急務である。

2. 研究の目的

オキシトシンの作用の背景には、セロトニン系や GABA 系などさまざまなシステムとの複雑な相互作用が存在すると考えられるが、まだ人においては不明である。多様なシステムを脳画像として、人においてすべて評価することは、事実上困難である。そこで我々は脳の生理学的状態像を客観的指標として用いる戦略をたてた。すなわち血中のオキシトシン量、脳血流 (PET) に示されるセロトニンシステムや血清中のセロトニン量、脳磁計 (MEG) で示される安静時脳機能ネットワークを脳の状態変化として経時的に調べ、オキシトシン治療による症状変化の客観的指標として検討する。そして、今後の薬物療法における客観的指標を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 試験の種類・デザイン

投与前対照、非盲検、投与前後比較、探索的臨床試験

(2) 試験のアウトライン

前観察期間 (2 週間)

・同意取得、適格性の確認、各種検査、および各種評価を行う。

・適格性の確認後、書面による同意を得て登録する。

・登録後 2 週間以内に PET によるセロトニントランスポーター密度評価、MEG による脳活動測定を行う。

投与期間

・朝と夜のそれぞれ食前あるいは食後に、左の鼻腔に 1 プッシュ、右の鼻腔に 2 プッシュの経鼻投与を行う。1 日 6 プッシュとなり、これはオキシトシンの場合は 24 国際単位に相当する。

・4 週間後、8 週間後に通院し、服薬状況の調査、各種検査、各種評価、有害事象の評価を行う。

・8 - 10 週間の期間中に PET によるセロトニントランスポーター密度評価、MEG による脳活動測定、血中オキシトシン濃度およびセロトニン濃度測定を行う。

(3) 行動評価

「重症度評価」は国際的評価方法である Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) 3) をライセンス保持者が評価する。さらに Clinical Global Impression-Improvement Scale により全般評価に関するベースラインからの変化を 7 段階で患者の状態を医師が評価する。ほか、WHO-QOL、SDS、STAI、RBS-R、AQ、EQ、SQ 尺度

(4) 脳機能評価

MEG: MEG システムにより脳内の神経細胞の信号伝達に伴う極微弱な電気信号から発生する磁場変化を計測する。安静状態で基準になるデータを 5 程度記録し、その後、認知課題を試行しながら記録する。認知課題は、社会的情報認知にかかわる内容である。

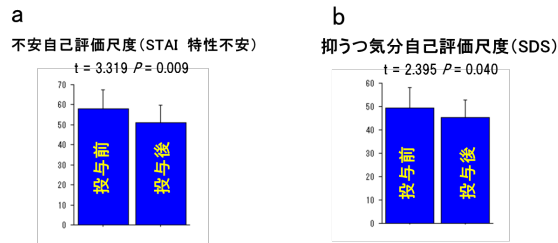
PET: PET 検査は、¹¹C-DASB というセロトニントランスポーターに選択的に結合するトレーサーを 5MBq/kg 投与して、トレーサー投与後 92 分のダイナミックスキャンを実施する。

4. 研究成果

心理評価尺度においては、不安症状の自己評価尺度である STAI の特性不安が薬物投与後に有意に低下した ($t = 3.319$, $P = 0.009$: 図 1 a)。また抑うつ気分の自己評価尺度である SDS が有意に低下した ($t = 2.395$, $P = 0.040$: 図 1 b)。

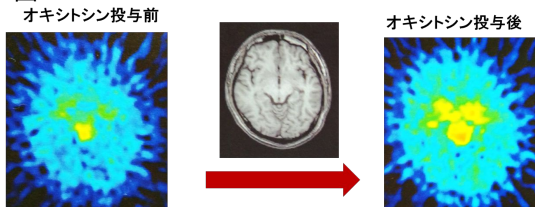
WHO-QOL においては、全体の平均においては、有意差にはいたらないものの、改善の傾向 ($t = 2.077$, $P = 0.068$) を認めた。下位項目においては、心理的領域の項目においてのみ、

図1



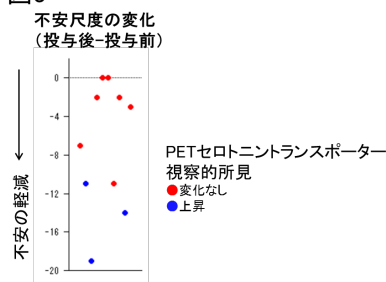
有意な改善が認められた ($t = 2.752$, $P = 0.022$)。これらの心理尺度におけるオキシトシンのポジティブな効果には、プラセボ効果の可能性が含まれている。したがって、薬効としての解釈には慎重さが必要である。また、自閉症の重症度の客観的指標としてもちいた ADOS には、有意な変化を認めなかった。MEG の解析においては、周波数分析を行ったところ、センサーレベルの解析においては、有意な変化を認めていない。11C-DASB PET の解析においては、小脳リファレンスをもちいた視察的な所見であるが、10人中3名において、明らかに、オキシトシ

図2



ン投与後の上昇を認めていた (図2)。これらの3名については、STAI の不安症状が軽減していた (図3)。これらの結果から、オキシトシン投与により、脳内セロトニン系に変化を生じる自閉症患者において、抗不安効果が表れている可能性

図3



を行い、全脳の統計解析をすすめ、オキシトシンの作用の脳内メカニズムについて明らかにしていく。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計20件)

Hirosawa T, Kikuchi M, Okumura E, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Takesaki N, Furutani N, Ono Y, Higashida H, Minabe Y. 2014 Attentional control and interpretation of facial expression after oxytocin administration to typically

developed male adults. PlosOne 2015 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0116918.

Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Hashimoto T, Tsubokawa T, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. Reduced long-range functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014 Apr 9. 査読有 doi: 10.1093/scan/nsu049.

Maekawa M, Yamada K, Toyoshima M, Ohnishi T, Iwayama Y, Shimamoto C, Toyota T, Nozaki Y, Balan S, Matsuzaki H, Iwata Y, Suzuki K, Miyashita M, Kikuchi M, Kato M, Okada Y, Akamatsu W, Mori N, Owada Y, Itokawa M, Okano H, Yoshikawa T. Utility of Scalp Hair Follicles as a Novel Source of Biomarker Genes for Psychiatric Illnesses. Biol Psychiatry. 2014 Sep 11. pii: S0006-3223(14)00570-8. 査読有 doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.025.

Hiraishi H, Kikuchi M, Yoshimura Y, Kitagawa S, Hasegawa C, Munesue T, Takesaki N, Ono Y, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Asada M, Minabe Y. Unusual developmental pattern of brain lateralization in young boys with autism spectrum disorder: power analysis with a child-sized MEG. Psychiatry Clin Neurosci. 2014 Nov 30. 査読有 doi: 10.1111/pcn.12261

Yoshimura Y, Kikuchi M, Ueno S, Shitamichi K, Remijn GB, Hiraishi H, Hasegawa C, Furutani N, Oi M, Munesue T, Tsubokawa T, Higashida H, Minabe Y. A longitudinal study of auditory evoked field and language development in young children. Neuroimage. 2014 Jul 24;101C:440-447. 査読有 doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.034.

Jitoku D, Yamamoto N, Iwayama Y, Toyota T, Miyagi M, Enokida T, Tasaka Y, Umino M, Umino A, Uezato A, Iwata Y, Suzuki K, Kikuchi M, Hashimoto T, Kanahara N, Kurumaji A, Yoshikawa T, Nishikawa T. Association study of H2AFZ with schizophrenia in a Japanese case-control sample. J Neural Transm. 2014 Nov 13. 査読有 http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00702-014-1332-x

Balan S, Iwayama Y, Yamada K, Toyota T, Ohnishi T, Toyoshima M, Shimamoto C, Ide M, Iwata Y, Suzuki K, Kikuchi M, Hashimoto

T, Kanahara N, Yoshikawa T, Maekawa M. Sequencing and expression analyses of the synaptic lipid raft adapter gene PAG1 in schizophrenia. *J Neural Transm.* 2014 Jul 9. 査読有 doi: 10.1007/s00702-014-1269-0.

Hasegawa C, Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Nakatani H, Higashida H, Asada M, Oi M, Minabe Y. The broader autism phenotype in mothers predicts social responsiveness in young children with autism spectrum disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014 Jun 6. 査読有 doi: 10.1111/pcn.12210.

Oboshi Y, Kikuchi M, Shimizu Y, Yoshimura Y, Hiraishi H, Okada H, Magata Y, Ouchi Y. Pre-Task Prefrontal Activation during Cognitive Processes in Aging: A Near-Infrared Spectroscopy Study. *PLoS One.* 2014 Jun 4;9(6):e98779. 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0098779.

Remijn GB, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Yoshimura Y, Nagao K, Tsubokawa T, Kojima H, Higashida H, Minabe Y. Somatosensory evoked field in response to visuotactile stimulation in 3- to 4-year-old children. *Front Hum Neurosci.* 2014 Mar 24;8:170. 査読有 doi: 10.3389/fnhum.2014.00170

Hirata M, Ikeda T, Kikuchi M, Kimura T, Hiraishi H, Yoshimura Y, Asada M. Hyperscanning MEG for understanding mother-child cerebral interactions. *Front Hum Neurosci.* 2014 Mar 4;8:118. 査読有 doi: 10.3389/fnhum.2014.00118.

Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, Ueno S, Hiraishi H, Hirosawa T, Munesue T, Nakatani H, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. Altered brain connectivity in 3-to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *NeuroImage CLINICAL* 2013; 394-401 査読有 doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.003.

Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hiraishi H, Munesue T, Hirosawa T, Ono Y, Tsubokawa T, Inoue Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. Anterior prefrontal hemodynamic connectivity in conscious 3- to 7-year-old children with typical development and autism spectrum disorder. *PLoS One* 2013;8(2):e56087 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0056087.

Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hirosawa T, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism. *Sci Rep.* 2013;3:1139. 査読有 doi: 10.1038/srep01139

Yoshimura Y, Kikuchi M, Ueno S, Okumura E, Hiraishi H, Hasegawa C, Remijn B, G., Shitamichi K, Munesue T, Tsubokawa T, Higashida H, Minabe Y: The brain's response to the human voice depends on the incidence of autistic traits in the general population. *PLoS One*, 2013 in press 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0080126.

Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn B, G., Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Atypical brain lateralisation in the auditory cortex and language performance in 3- to 7-year-old children with autism spectrum disorder: a child-customised magnetoencephalography (MEG) study. *Mol Autism* 2013 査読有 doi: 10.1186/2040-2392-4-38.

Remijn GB, Kikuchi M, Yoshimura Y, Ueno S, Shitamichi K, Minabe Y. Cortical hemodynamic response patterns to normal and whispered speech. *J Acoust Soc Am.* 2013 May;133(5):3606. doi: 10.1121/1.4806697. 査読有

Georgiev D, Arion D, Enwright J, Kikuchi M, Minabe Y, Corradi J, Lewis D, Hashimoto T. Lower Gene Expression for KCNS3 Potassium Channel Subunit in Parvalbumin-Containing Neurons in the Prefrontal Cortex in Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2013 査読有 doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13040468.

Ueno S, Okumura E, Remijn GB, Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Nagao K, Mochiduki M, Haruta Y, Hayashi N, Munesue T, Tsubokawa T, Oi M, Nakatani H, Higashida H, Minabe Y. Spatiotemporal frequency characteristics of cerebral oscillations during the perception of fundamental frequency contour changes in one-syllable intonation. *Neurosci Lett.* 2012 May 2;515(2):141-6. 査読有 doi: 10.1016/j.neulet.2012.03.031.

Higashida H, Yokoyama S, Huang JJ, Liu L, Ma WJ, Akther S, Higashida C, Kikuchi M, Minabe Y, Munesue T. Social memory, amnesia, and autism: Brain oxytocin secretion is regulated by NAD(+) metabolites and single nucleotide polymorphisms of CD38. *Neurochem Int*. 2012 Feb 13. 査読有 doi: 10.1016/j.neuint.2012.01.030.

〔学会発表〕(計 11 件)

Mitsuru Kikuchi: Brain functional connectivity in young children with autism: child custom-sized MEG studies、学会名: The Fifteenth Conference of Peace through Mind Brain Science, 18 - 20 February 2014, Hamamatsu Japan 場所: Hotel Crown Palais Hamamatsu, Hamamatsu, Japan 日時: 2014 年 2 月 19 日

菊知 充: 広汎性発達障害の早期診断のための診断システム開発、第 45 回公益財団法人アステラス病態代謝研究会、場所: 日本工業倶楽部 (東京) 日時: 2014 年 10 月 18 日

菊知 充: 自閉症スペクトラム障害の認知特性と脳機能の特徴、第 14 回、「精神疾患と認知機能研究会」場所: 海運クラブ (東京) 日時: 2014 年 11 月 8 日

菊知 充: Neuroimaging for brain development in young children、第 4 回 賀戸久先生記念研究会、場所: TOKYU REIT 虎ノ門ビル (東京) 日時: 2014 年 11 月 7 日

菊知 充、東田陽博、三邊義雄
幼児用 MEG をもちいた広汎性発達障害の脳機能評価、第 28 回日本生体磁気学会、場所: 朱鷺メッセ (新潟県新潟市) 2013 年 6 月 8 日

菊知 充: 自閉症スペクトラム障害幼児期における、脳機能結合低下と認知特性、第 46 回 精神神経系薬物治療研究報告会、場所: 千里ライフサイエンスセンター (大阪府豊中市) 2013 年 12 月 6 日

菊知 充、三邊義雄: 幼児の脳機能結合と発達の関係、第 34 回 Fm 研究会 場所: 梅田スカイビル 36 階スペース 36L 会議室 (大阪) 2012 年 3 月 24 日

菊知 充、三邊義雄: MEG-NIRS 統合機の開発: 幼児への応用、第 14 回ヒト脳機能マッピング学会 場所: 京王プラザホテル札幌 2012 年 7 月 6 日

菊知 充、三邊義雄: 幼児の言語発達と脳機能結合: コヒーレンス解析による試み、第 27

回 日本生体磁気学会大会 場所: 東京電機大学 千住キャンパス (東京) 2012 年 5 月 31 日

菊知 充、三邊義雄: 幼児用 MEG による未就学広汎性発達障害児の生理学的検討、第 34 回日本生物学的精神医学会 場所: 神戸国際会議場 2012 年 9 月 30 日

菊知 充、吉村優子、上野沙奈絵、平石博敏、山田千秋、棟居俊夫、三邊義雄: 未就学広汎性発達障害児の認知機能および脳機能結合の特性、第 21 回海馬と高次脳機能学会 場所: 湯湧創作の森 (金沢) 2012 年 10 月 7 日

〔図書〕(計 1 件)

「自閉症という謎に迫る: 第 4 章、自閉症の多様性を測る」菊知 充・三邊義雄 小学館 2013 年 113-144

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://kodomokokoro.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三邊 義雄 (Minabe Yoshio)

金沢大学・金沢大学・医学系・教授

研究者番号: 60181947

(2) 研究分担者

棟居 俊夫 (Munesue Toshio)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任教授

研究者番号: 50293353

研究者番号: 50293353

菊知 充 (Kikuchi Mitsuru)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任教授

研究者番号: 00377384

研究者番号: 00377384

尾内 康臣 (Ouchi Yasuomi)

浜松医科大学・分子イメージング先端研究センター・教授

研究者番号: 40436978

研究者番号: 40436978

(3) 連携研究者

なし