

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名		脳科学研究戦略推進プログラム
研究開発課題名		自閉症の病態研究と新たな診療技法（診断・予防・治療）の開発 （自閉症スペクトラム障害（ASD）の発症基盤の解明と診断・治療への展開）
機関名		国立大学法人福井大学
研究開発	所属 役職	子どものこころの発達研究センター 特任教授
担当者	氏名	佐藤 真

2. 研究開発成果の内容

① オキシトシン継続投与研究

課題 D の大学共同機関法人自然科学研究機構生理学研究所定藤規弘先生、国立大学法人金沢大学棟居俊夫先生、東田陽博先生、国立大学法人東京大学山末英典先生とともに密に連携を取りながら、国立大学法人福井大学にて 60 名の青年期自閉症スペクトラム障害者（15 歳以上、女性を含む、高機能群）を対象に、経鼻スプレーによるオキシトシン継続投与による臨床試験は、安全性のほか、治療効果の判定（臨床症状の改善度、視線計測 Gazefinder、安静時 functional MRI、オキシトシン受容体遺伝子多型）を確認した。その結果、男性被験者の臨床症状の改善度が用量依存性の有効性を示し、効果にはオキシトシン受容体遺伝子多型が影響する可能性を示した（Kosaka et al., *Transl Psychiatry*, 2016）。

また、国立大学法人金沢大学、国立大学法人東京大学、国立大学法人名古屋大学とともに密に連携を取りながら、4 大学にて多施設共同臨床試験を行い、109 名の参加登録が終了し、オキシトシンまたはプラセボの二重盲検での継続投与を行っている。

今までのオキシトシン継続投与の臨床試験を概観し、総説を執筆した（Okamoto et al., *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2016; 小坂ら、*チャイルドヘルス*, 2016）。

② 脳画像、生理学指標研究

課題 D 大学共同機関法人自然科学研究機構生理学研究所定藤規弘先生と国立大学法人金沢大学棟居俊夫先生との共同研究にて、オキシトシン単回投与前後、または、継続投与前後の比較を行える検査手段を探求し、いくつか確立した。文章理解課題においては、自閉症スペクトラム障害群でも被験者に似たエピソードの文章に他者への共感を司る *ventromedial prefrontal cortex (vmPFC)* の賦活が認められ、被験者に似た他者に共感を抱きやすいことが推察され、論文発表を行った（Komeda, et al., *SCAN*, 2015）。小児期自閉症スペクトラム障害群の表情認知課題では、紡錘状回領域は「顔」提示時よりも「車」提示時によく反応し、関心を持つ対象の違いが推測された。現在、論文投稿中である。自閉症スペクトラム障害群に他者観察の有無での自己顔への反応の違いがあるかを行い、観察者あり条件下では定型発達群のように自己顔に対する羞恥心の尺度や島賦活が強まらず、論文発表を行った（Morita, et al., *Res Autism Spectr Disord*, 2016）。安静時 functional MRI では、定型発達群間では性差を認め、論文発表

を行った (Jung, et al., PLoSONE, 2015)。バイオマーカーの探索では、自閉症スペクトラム障害の危険因子である胎生期のテストステロン暴露量の指標である 2D:4D ratio が、男性自閉症スペクトラム障害群では低い値であるのに対して、女性自閉症スペクトラム障害群では高い値であることを認め、論文発表を行った (Masuya, et al., Mol Autism, 2015)。国立大学法人浜松医科大学、国立大学法人大阪大学の協力の下、青年期自閉症スペクトラム障害対象の Gazefinder による判別分析を行ったところ、社会性を示す領域の視線注視率に両群で有意差を認め、判別分析では感度、特異度ともに 80%以上を示し、論文発表を行った (Fujioka, et al., Mol Autism, 2016)。

③ 発達障害者の遺伝子研究

課題 F 発達障害研究チーム拠点長の国立大学法人名古屋大学尾崎紀夫先生との共同研究にて、国立大学法人福井大学医学部附属病院を受診する自閉症スペクトラム障害者や注意欠陥多動性障害者、及び、その家族の遺伝子研究目的にて、血液採取を行った。国立大学法人名古屋大学にて、次世代シーケンサーを用いた全ゲノムシーケンシングや全エクソンシーケンシング、Comparative Genomic Hybridization (CGH) 法を用いたゲノムコピー数多型 (CNV) の解析を行った。その成果を論文投稿中である。

④ 早期診断法の開発

これまで国立大学法人浜松医科大学との共同研究により、200 例以上の自閉症者末梢血検体を用いて、末梢血中の中性脂肪 VLDL 分画が、5 歳～8 歳の自閉症者判定に役立つことを示した。国立大学法人浜松医科大学で運営する臍帯血出生コホートで出生時に自閉症診断ができるかどうかの評価を行ったが、自閉症児童と定型発達児童の出生時臍帯血中脂質濃度に有意差はなく、出生の時点ではこの指標による自閉症児童の判定ができないと判明した。

平成 27 年度には、自閉症児童の末梢血中 VLDL 中性脂肪低下が始まる時期を同定するため、就学前の幼児を対象に、国立大学法人東北大学医学部小児科の関連医療機関より血液検体採取を進め、最終的に 5 歳未満の自閉症児童 22 人分、健常児童 24 人分の検体を収集したが、5 歳未満の VLDL 脂質の解析結果から 5 歳未満では有意差がないと判明した。このため、国立大学法人大阪大学における研究開発項目の SERT 結合分子遺伝子発現との組み合わせの検討も見送る次第となった。現在は、これまでの成果と併せて「自閉症児童の末梢血中 VLDL 中性脂肪低下は就学期より始まる後天的な現象」と結論して、論文投稿を行う準備をしている。

⑤ 予防法・治療法の開発

これまで課題 F 発達障害研究チームの国立大学法人金沢大学東田陽博先生との共同研究にて、CD38 ノックアウトマウスに脂肪酸を含む油脂 (紅花油・月見草油・コーン油・魚油) を配合した給餌を行い、CD38 ノックアウトマウスにみられる社会認識行動の低下が、出生直後からの特定の脂肪酸補充によって修復される現象を見出している。これ以外に Neuroligin-3 点変異マウス、バルプロ酸負荷モデルおよびリーラーマウスを用いてマウスモデルの社会認識行動評価を行ったが、4 週齢・8 週齢のオスでの社会認識行動評価では、いずれも野生型との有意差はなかった。

平成 27 年度には、脂肪酸補充効果が認められた CD38 ノックアウトマウス脳内で脂肪酸がどのように作用したかを探るため、このマウスの脳の免疫染色とゴルジ染色とで解剖学的スクリーニングを行い、

CD38 ノックアウトマウス脳内の視覚野・海馬の神経回路網に有意な形態学的異常を見出した。現在、この所見の再現性の確認と、出生前後からの脂肪酸補充により形態学的異常が修復されるかどうかを検討している。

⑥ GazeFinder の研究

注視点分布解析装置 (GazeFinder) の薬事承認、社会への普及を目標に、国立大学法人浜松医科大学、国立大学法人大阪大学とともに、GazeFinder の医療機器としての展開と臨床診断ソフトウェア開発を推進した。福井県吉田郡永平寺町コホート調査に GazeFinder を導入し、コホート参加者の乳幼児に対して測定を行った。国立大学法人福井大学医学部ならびに関連病院にて幼児期から青年期の発達障害者に対しても測定を行った。三大学のデータをもとに、「診断アルゴリズム」ならびに「診断アウトプット法」を確定すべく、データを蓄積し、「自閉症診断補助ソフトウェア」および「注意欠如多動症診断補助ソフトウェア」を GazeFinder 本体に装備し、治験（もしくは臨床試験）に本格的に着手し、薬事承認を目指す。