

課題 F 「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究」

1) 研究課題名

「神経内分泌仮説に基づく知能障害を有する自閉症スペクトラム障害の診断と治療の展開研究」

2) 所属機関名 / 氏名

金沢大学子どものこころの発達研究センター 東田 陽博

3) 目的

オキシトシンが知的障害を有する ASD (カナー型自閉症) の症状を改善する手がかりを得たので、今回、正式な治療効果の学術的調査を行う。発達障害者の社会性に関連する負のストレス (他者への攻撃的な感情) などへの心理的な負担の軽減 (脳の反応の低下) や正のストレス (社会的報酬) の増強作用に対するオキシトシンの効果も観察する。加えて、背景にある、遺伝的、生物学のおよび脳回路的基盤についての総合的研究を行う。さらに幼児に優しい脳磁計 (MEG)-近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) 統合機による ASD 診断法の開発を加速させる学術的研究を行なう。連合小児発達学研究科の大阪・浜松医科・千葉・福井大学などと連携し、オキシトシンによる治験数を十倍ほど増加する。これらの結果を得て、研究の後半時期あるいは終了後、地域の障害者支援グループと密に連携し (自閉症の地域活性化特区のようなものを設けその中で) その中で、オキシトシン治療の拡大、住民の早期診断、また、治療効果判定などを世界で先駆けて行ない、神経内分泌仮説に基づく ASD 治療を発展させ、確立してゆくことを目的とする。

このため、国立大学法人金沢大学及び国立大学法人東北大学は共同で研究を行う。さらに、国立大学法人浜松医科大学及びその参画機関である国立大学法人大阪大学、国立大学法人福井大学の業務内容及び研究進捗状況を管理するとともに、これらの機関と一体となって研究を遂行する。

国立大学法人金沢大学は、ASD の治療の新方法と診断の新技术の開発を目的として、オキシトシンの治験に向けた研究、MEG による脳機能検査に加えてオキシトシンの治療効果を説明できる脳生理学的研究を実施する。

4) 概要

オキシトシン神経形成遺伝子の研究

自閉症のオキシトシンのよる原因や遺伝子背景を探る目的で、ショウジョウバエ神経形成遺伝子探索結果をマウスやヒトの遺伝子研究に応用する。8 10 週齢のマウスの脳の 6 部位より mRNA を抽出し、RT-PCR により発現量を測定する。発現パターンの特徴的な遺伝子を選出し、オキシトシン分泌神経細胞形成分子群と他の自閉症遺伝子との関連解析のためのデータシステムを構築する。

自閉症 DNA サンプル集積と CD38SNP 解析開発

約 50 名の ASD 受診者とその家族から得られた血液から白血球を分離し、染色体 DNA を抽出する。採血が出来ない症例については、爪、毛髪あるいは口腔粘膜細胞を得て染色体 DNA を抽出後に全ゲノム増幅反応を行う。同時に得られる血漿も保存し、オキシトシン、バソプレシン濃度の測定に使用する。CD38 などの一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) の検出を行なう。

環境因子エピゲノム研究

オキシトシンレセプターやオキシトシンの分泌制御に関わる CD38 遺伝子の発達段階を追った発現制御機構や環境因子による影響を明らかにする。オキシトシンレセプター (OXTR) やオキシトシンの分泌制御に関わる CD38 遺伝子のプロモーター領域 (CpG アイランド) および転写制御領域 (エンハンサー配列など) の DNA メチル化、ヒストン修飾をマウスの発達段階や化学物質 (PBDEs) をマウスに投与することで、そのエピジェネティック修飾にどのような影響を与えるか明らかにする。

オキシトシン学内治験に向けた研究

オキシトシンが治療薬としてなりうることを確立させるため、主に知的障害を有する ASD 者を対象に本臨床研究を行なう。無作為割付、プラセボ対照、二重盲検、交叉法による探索的臨床試験を行なうにあたり、有効率 60%、脱落率 10% として、統計学的有意差が得られる 40 名を対象とする。2 群に分け、一方はオキシトシンから始め 8 週間続け、4 週間の休薬期間の後、プラセボを 8 週間続ける。他方はプラセボから始め、同様に、途中からオキシトシンに代える。行動評価から有効性を検討する。有害事象は評定票を使用し系統的に調べる。オキシトシン血中濃度を測定し、行動評価との相関をみる。

MEG 画像による診断法確立

脳磁計 (MEG) や近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) で、幼児でもストレスがほとんどかからない状態で簡単に脳機能評価を行えるようになってきている。本研究で用いる小児用 MEG/NIRS 統合機は脳血流と神経活動を同時に測定できる上に、簡便で 6 分程度で測定できるなど、集団検診にも応用が可能な計測装置である。広汎性発達障害や器質性脳疾患の早期診断のための基礎データを構築し、診断機器としての有用性を検証する。

MEG-NIRS 統合機による早期診断および社会関係性ストレスへのオキシトシン治療モニター研究

MEG-NIRS 統合機による診断への応用のため、広汎性発達障害者および健常成人を対象とし、オキシトシン投与試験を行う。社会性に関連する認知機能の変化と、生理学的変化を MEG/NIRS 同時計測試作装置をもちいて評価し、同統合機のオキシトシン治療の客観的モニターシステムとしての検討を行う。さらに、オキシトシン Responder と Non-responder の大脳生理学的背景を探索的に推定し、広汎性発達障害者のオキシトシンの治療効果予測に活用するためのデータベースを築く。

不器用さの NIRS 研究

ASD 児童における、感覚・認知機能と姿勢制御との関係を明らかにすることを目的とする。NIRS や事象関連電位を用いて脳機能を測定するとともに、それぞれの姿勢制御能の訓練効果を検討する。1) 疑似的オドボール課題を用いて上肢運動を行い、空間位置への注意分散機能、上肢運動時のバランス機能を評価する。2) S1-S2 (予告信号 運動実行信号) 課題を用い、一過性床移動外乱に対する姿勢制御の準備状態を評価する。3) 周期的床振動時の予測的姿勢制の適応に伴う注意と運動準備状態の変化を評価する。

プロジェクトの総合的推進

本プロジェクトは、金沢大学チームと浜松医科大学チームの合同研究チームであり、参加 5 大学間の連携調節が必要になってくる。オキシトシン臨床試験、ASD の診断法の確立のための研究として、MEG、NIRS、PET や、fMRI を用いた研究、オキシトシンの有効性の脳内生理学的機序や関連分子の分子神経科学的解明をスムーズに行なわれるような内部連絡機構を構築する。

5) 実施体制

研究開発全体の取りまとめ： 金沢大学・東田陽博

大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学
 連合小児発達学研究科教授会研究推進助言委員会

金沢大学チーム：
 リーダー：東田陽博

分担研究機関
 東北大学（西森克彦）

浜松医科大学チーム

リーダー：森則夫

分担研究機関 大阪大学(片山泰一)	分担研究機関 福井大学(佐藤真)
----------------------	---------------------

オキシトシン治療効果の脳内分子機構解明研究

横山茂(25%)
 CD38SNP 解析
 と遺伝子サン
 プル集積

堀家慎一(40%)
 エビジェネ
 ティック修飾

東田陽博(50%)
 榊原 学(20%)
 (金沢大学
 研究協力員)
 オキシトシン分
 泌神経形成

西森克彦(15%)
 オキシトシン
 脳内分子作用
 機序

三邊義雄
 (15%)
 菊知充(20%)
 (精神科医
 師)
 MEG画像分
 析・早期診
 断・自閉症
 特区計画

藤原謙夫
 (30%)
 (研究者)
 不器用さの
 NIRS研究

自閉症他覚的診断法と
 予防法確立研究

練居俊夫
 (15%)
 オキシトシ
 ン治験
 MEG

オキシ
 トシン治療
 確立研究

上屋賢治
 (20%)
 Eye Tracker
 岩田泰秀
 (20%)
 PET
 岡沢秀彦
 (15%) PET

小坂浩隆
 (10%)
 オキシト
 シン治験
 fMRI

松崎秀夫
 (20%)
 リノレイン
 酸による予
 防と治療

佐藤真(15%)
 オキシトシン
 結合蛋白質

片山泰一
 (30%)
 SERT関連分子

山田浩平
 (20%)
 動物実験
 遺伝子解析