

博士論文

成人男性の自閉スペクトラム症における
脳形態偏倚と出生時の両親年齢

児島 正樹

成人男性の自閉スペクトラム症における
脳形態偏倚と出生時の両親年齢

東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻

こころの発達医学分野

指導教員 金生 由紀子

申請者 児島 正樹

略語一覧（本文出現順）	4
0. 要旨	6
1. 序文	7
1.1. 自閉スペクトラム症（ASD）の概要.....	7
1.1.1. ASD の診断基準	7
1.1.2. ASD の診断および評価ツール	8
1.2. ASD の発症に関する疫学研究.....	9
1.2.1. ASD と遺伝的要因に関する疫学研究	9
1.2.2. ASD の発症と環境要因に関する疫学研究	10
1.3. ASD の脳形態に関する研究	11
1.4. ASD のリスク要因と脳形態偏倚	13
1.5. 脳画像解析の手法	13
1.5.1. Voxel-Based Morphometry	14
1.5.2. Surface-based Morphometry	15
1.5.3. 複合的アプローチ	16
1.6. 研究の目的と仮説検証の手順.....	17
2. 方法	18
2.1. 対象	18
2.2. 臨床評価.....	20
2.3. MRI の撮像条件.....	21
2.4. VBM による画像解析	21
2.5. surface-based morphometry による画像解析	23
2.6. 脳形態指標と PA/MA の相関解析.....	25
2.7. 脳形態指標と臨床症状の相関解析.....	25
3. 結果	26
3.1. 臨床指標および脳体積の群間差	26
3.2. 局所脳灰白質体積の群間差.....	28
3.3. 関心領域における皮質厚と表面積の二群比較	30
3.4. 群間差を認めた脳領域およびその構成要素と両親年齢の相関解析.....	32
3.5. 脳形態指標と臨床症状の相関解析.....	33
4. 考察	33
4.1. 本研究における新たな発見.....	33
4.2. 本研究の参加者及び PA/MA に関する考察	34
4.3. PCC/PCU と ASD に関する考察.....	35

4.4.	本研究における脳画像解析の有意水準に関する考察	37
4.5.	脳形態指標と ASD に関する考察	38
4.6.	PA/MA と ASD 発症の機序に関する考察	39
4.7.	本研究の意義	41
4.8.	本研究の方法論的制約	42
4.9.	結論	44
5.	引用文献	45
6.	謝辞	62
7.	資料	63
	資料 1 広汎性発達障害の診断基準 (DSM-IV-TR)	63
	資料 2 自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害の診断基準 (DSM-5)	65
	資料 3 説明同意文書	67

略語 : ASD, Autism spectrum disorder; MRI, Magnetic Resonance Imaging; VBM, Voxel-Based Morphometry; PA, Paternal age at birth; MA, Maternal age at birth; PCC/PCU, Posterior cingulate cortex/ Precuneous; DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-IV-TR, DSM fourth edition text revision

略語一覧（本文出現順）

略語	英語	日本語
ASD	Autism Spectrum Disorder	自閉スペクトラム症
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	精神障害の診断と統計の手引き
DSM-III	DSM third edition	DSM 第3版
DSM-IV	DSM fourth edition	DSM 第4版
DSM-IV-TR	DSM-IV text revision	DSM 第4版改訂版
DSM-5	DSM 5th edition	DSM 第5版
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised	自閉症診断面接
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule	自閉症診断観察検査
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像法
DTI	Diffusion tensor imaging	拡散テンソル画像
PA	Paternal age at birth	出生時の父親年齢
MA	Maternal age at birth	出生時の母親年齢
SPM	Statistical Parametric Mapping	SPM（ソフトウェアの名称）
VBM	Voxel-Based Morphometry	体積要素に基づく形態計測
DARTEL	Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra	DARTEL （アルゴリズムの名称）
MNI	Montreal Neurological Institute	モントリオール神経学研究所
S/N	Signal-noise	信号雑音
SD	Standard deviation	標準偏差
AQ	Autism Spectrum Quotient	自閉症スペクトラム指数
TD	Typical development	定型発達
SES	Socioeconomic status	社会経済状況
IQ	Intelligence quotients	知能指数
ROI	Region of interest	関心領域
WAIS-R	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised	ウェクスラー成人知能検査
SPSS	Statistical Package for Social Science	SPSS（ソフトウェアの名称）
NART	National Adult Reading Test	

TE	Echo time	
TR	Repetition time	
FOV	Field of view	
3D-FSPGR	Three-dimensional fast spoiled gradient recalled acquisition with steady state	
FWHM	Full width at half-maximum	半値幅
GMV	Gray matter volume	灰白質体積
WMV	White matter volume	白質体積
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
ICV	Intracranial volume	頭蓋内容積
eICV	Estimated intracranial volume	頭蓋内容積の推定値
FDR	False discovery rate	
PCC/PCU	Posterior cingulate cortex/ Precuneous	後部帯状回／楔前部
ANCOVA	Analysis of Covariance	共分散分析

0. 要旨

出生時の両親年齢の上昇は自閉スペクトラム症の発症リスク増加をもたらすが、その機序は解明されていない。本研究は、自閉スペクトラム症に特徴的な脳形態偏倚と出生時の両親年齢の関連を検討した。高機能自閉スペクトラム症成人男性39名と定型発達成人男性39名の脳灰白質体積を比較したところ、後部帯状回／楔前部で自閉スペクトラム症群の灰白質体積が有意に小さく、このうち右腹側後部帯状回については皮質厚が薄かった。さらに、この右腹側後部帯状回の皮質厚は ASD 群において父親年齢と有意な弱い負の相関を示した。以上の結果より、自閉スペクトラム症における右腹側帯状回の皮質厚の菲薄化と、出生時の父親年齢の関連性が示唆された。

1. 序文

1.1. 自閉スペクトラム症 (ASD) の概要

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder、以下 ASD) は、対人的相互関係、対人的相互反応で用いられる非言語的コミュニケーション行動、および人間関係を発展・維持、および理解する能力などに関する障害である[1]。診断には、社会的コミュニケーションの障害に加えて、行動、興味、または活動における限定的、反復的な様式を必要とする。頻度は1~3%と推定され[1-6]、男女比は4:1で男性に多い[1]。症状は典型的には生後2年目(月齢12~24か月)の間に気づかれ、小児期最も顕著であることが多い。このため、児童思春期の問題に焦点が当てられることが多かったが、近年では成人した ASD 当事者の社会的予後が良好でないことも注目されている[7-9]。

1.1.1. ASD の診断基準

ASD は 2013 年に改訂された DSM 第 5 版 (DSM 5th edition、以下 DSM-5) [1]の診断基準から正式に用いられた用語であり、1980 年に発表された DSM 第 3 版 (DSM third edition: DSM-III) [10]、1994 年に改訂された DSM 第 4 版 (DSM fourth edition、以下 DSM-IV) および 2000 年の一部改訂版 (DSM-IV text revision、以下 DSM-IV-TR) [11]における「広汎性発達障害」に該当する。

DSM- IV では、広汎性発達障害の下位分類として自閉性障害（Autistic Disorder）、アスペルガー障害（Asperger's Disorder）、特定不能の広汎性発達障害などの診断基準が設けられており、言語発達遅滞の有無や発症年齢などによって分類された。上述の診断基準は一部改訂版の DSM-IV-TR（DSM-IV text revision、資料 1 参照）でも改変なく用いられている。DSM-5（資料 2 参照）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が 1 つのスペクトラムに統合され、診断項目に感覚過敏・鈍麻が追加された。DSM-5 における ASD の診断基準は広汎性発達障害の疾患概念に基づくものであるため、「DSM-IV で自閉性障害、アスペルガー障害、または特定不能の広汎性発達障害の診断が十分確定しているものには、自閉スペクトラム症の診断が下される」と規定されている[1]。

1.1.2. ASD の診断および評価ツール

ASD の特徴である社会的コミュニケーションおよび対人的相互反応の障害、反復常同行動に関して研究領域で最も一般的に使用される評価ツール[12]に、自閉症診断面接改訂版（Autism Diagnostic Interview-Revised、以下 ADI-R）[13]及び自閉症診断観察検査（Autism Diagnostic Observation Schedule、以下 ADOS）[14, 15]が挙げられる。ADI-R は主な養育者に対して行われる構造化さ

れた診断面接であり、DSM- IV における広汎性発達障害の診断項目を包括する。精神年齢 2 歳以上の者が評価対象となり、93 項目の質問が約 1.5～3 時間かけて行われる。2018 年のコクランレビューでは、ASD の診断に関する ADI-R の感度 0.52、特異度 0.84 と報告されている[16]。ADOS は社会的コミュニケーション能力と反復的な行動・興味・活動様式を観察しながら評価することに特化した半構造化された診断面接であり、暦年齢 12 か月以上の者を対象とし、5 つのモジュールから被験者の言語水準や暦年齢に合ったものを選択して約 40～60 分かけて行われる。5 つのモジュールのうち、青年期以降の被験者はモジュール 4 が対象となる。2018 年のコクランレビューでは、ASD の診断に関する ADOS の感度 0.94、特異度 0.80 と報告されている[16]。いずれも実施者には講習会の参加及び一定の訓練と習熟が求められる。ADI-R と比較して ADOS は感度が高く、どちらの評価尺度も特異度が高いため、ADI-R で診断基準を満たさなかった被験者に ADOS を実施することで、より正確な診断を行うことが可能となる。

1.2. ASD の発症に関する疫学研究

1.2.1. ASD と遺伝的要因に関する疫学研究

ASD に関する 1990 年代半ば頃までの双生児研究では、ASD は遺伝的要因

の関与が強く、発症の約 90%は遺伝的要因によると考えられていた[17-20]。1989 年～2014 年の研究を対象とした双生児研究のメタ解析[21]では、ASD の発症要因の 64～91%は遺伝的要因であり、環境要因の影響は 7～35%であると報告されている。一方、近年の研究では、遺伝的要因が ASD の発症に関与する割合は初期の研究よりも限定的である可能性が示唆されている。2011 年に発表されたカリフォルニア[22]およびスウェーデン[23]の双生児研究は、ASD の遺伝率をそれぞれ 14～67%、49～72%と報告している。Sandin らは 200 万人以上を対象とした大規模コホート研究に基づき、同胞または従兄弟の発症率から推定される ASD の遺伝率は 50%であると報告した[24]。また、Sandin らは過去の双生児研究における問題点として、環境要因が双生児で共有されていることが考慮されていない点、サンプルサイズが十分でない点などを指摘している[24]。このように、ASD の発症に対する遺伝的要因の関与は、従来想定されていたよりも限定的であると考えられる。

1.2.2. ASD の発症と環境要因に関する疫学研究

上述の双生児研究は、遺伝的要因と環境要因の両方が ASD の発症に関わっている可能性を示唆している[25]。周産期要因・環境要因に関するメタ解析では、妊娠中の母の服薬、初産、妊娠糖尿病、妊娠高血圧、遷延分娩、帝王切開、胎

位異常、双胎、早産、低出生体重、出生時仮死、出生時の貧血などが ASD の発症リスクを上昇させることが示されている[26, 27]。近年では出生時の父親年齢 (Paternal age at birth:、以下 PA) と母親年齢 (Maternal age at birth、以下 MA) に関する研究が増加しており、各々独立して ASD の発症に関わることがメタ解析で示されている[28-31]。これらの研究では、PA が 40 歳～50 歳の場合に ASD の発症リスクが約 2 倍[28]、MA が 35 歳～39 歳の場合に ASD の発症リスクが約 1.3～1.5 倍[29]増加すると報告されているが、この機序は十分に解明されていない[32, 33]。ASD 当事者と両親のトリオ遺伝子を比較した研究では、児に両親と異なる遺伝子変異が認められた割合と PA に有意な正の相関が認められている[34, 35]。一方、PA の上昇に伴う ASD 発症リスクの上昇は上述の遺伝子変異では説明できないとする報告[32]もあり、今後の研究が必要とされる。

1.3. ASD の脳形態に関する研究

MRI (Magnetic Resonance Imaging) を用いた ASD の脳構造に関する研究は、ASD の病態解明に大きな役割を果たしてきた[36-39]。脳構造の基盤となる脳灰白質体積に関する先行研究では、生後 6 か月の時点で ASD 児の脳灰白質体積は定型発達児よりも大きいことが示されているが、その差は経年的に小さくなることが縦断研究で示されており[40, 41]、この特徴は early brain overgrowth[42, 43]と呼ばれている。こ

のため、未成年の ASD に特徴的な脳形態は年齢によって異なる[39]。一方で青年期以降の ASD 当事者を対象とした脳画像研究では、右大脳半球の島、下前頭回および下頭頂葉の脳灰白質体積減少[38]、中側頭回、紡錘状回および小脳の脳灰白質体積減少[44]、左中側頭回の脳灰白質体積増加および前部帯状回の脳灰白質体積減少[45]、前頭側頭部の脳灰白質体積増加および頭頂後頭部の脳灰白質体積減少[46]などが報告されている。

脳体積の構成要素として、脳灰白質の皮質厚 (cortical thickness) 及び表面積 (surface area) の特徴に関する研究が行われている。皮質厚と表面積はともに脳灰白質体積の構成要素であるが、遺伝学的な関連性が乏しい[47, 48]、低酸素などの環境ストレスに対する反応性が異なる[49]などの報告があり、異なる脳機能を反映する指標と考えられている。成人 ASD 当事者の脳形態偏倚に関する研究では、前頭葉の肥厚化[50, 51]、左半球の肥厚化[52]、側頭頭頂領域の菲薄化[53, 54]などが報告されている。また、皮質厚と遺伝子変異に関する研究では、ASD の皮質厚の変化とシナプス輸送に関連した遺伝子変異に有意な相関が報告されている[55]。

しかし、同時にこれらの研究結果に不一致が多い点も指摘されている。この原因として、ASD 自体の生物学的異種性が関与している可能性が言及されている[56]。

1.4. ASD のリスク要因と脳形態偏倚

ASD が異なる原因によって生じる複数の疾患単位を包含する症候群ならば、ASD の各リスク要因が脳形態に与える影響を明らかにすることで、ASD の病態解明に新たな視点をもたらす可能性がある。周産期要因と健常者の脳形態に関する先行研究として、Shaw らは脳灰白質体積と PA/MA の関連性について報告している[57]。一方、ASD 当事者を対象とした PA/MA と脳形態偏倚の関連性はこれまで研究されていない。他の精神神経疾患における先行研究では、周産期要因による大脳辺縁系の脳体積減少が統合失調症の発症に関与する可能性が示唆されている[58-60]。同様に、ASD 当事者における PA/MA と脳形態偏倚の関連性を解明することで、ASD の病態生理に新たな知見を得られる可能性がある。

1.5. 脳画像解析の手法

脳 MRI 画像に対して特定のソフトウェアを使用し、脳形態を解析する研究は 1990 年代前半より報告されており[61, 62]、脳形態解析に用いることができるソフトウェアは 10 種類以上存在する[63]。その中で、少なくとも ASD 当事者の脳灰白質体積に関する 2010 年までの研究では、SPM (Statistical Parametric Mapping) が最も一般的に用いられている[64, 65]。

1.5.1. Voxel-Based Morphometry

SPM は、London 大学の Karl Friston、John Ashburner らによって 1994 年に作成された画像解析ソフトウェアである [66, 67]。初期の SPM94 以降、定期的にバージョンアップが行われている。SPM は脳画像解析に Voxel-Based Morphometry (VBM) と呼ばれる手法を用いている。これは、脳画像を体積要素 (voxel) の集合体とみなし、各体積要素の明暗度 (intensity) をもとに脳画像を解析する手法である。VBM の前処理 (preprocessing) には、大きく分割化 (segmentation)、標準化 (normalization)、平滑化 (smoothing) などの手順が含まれる。分割化は脳画像を灰白質、白質、脳脊髄液、頭蓋骨などに分割する手法である。2008 年版の SPM8 では、DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie algebra) アルゴリズム [68] が用いられている。このアルゴリズムは、数百万のパラメーターを有する diffeomorphic (滑らかな多様体の同型写像) な非線形の脳構造、すなわち卵型の脳構造に、流体力学の速度ポテンシャル (Φ) を適応することで、通常立方体で構成される XYZ 座標軸で表される構造に変換することができる。変換された脳画像は、各体積要素における明暗度 (intensity) に基づいて、灰白質、白質、脳脊髄液、頭蓋骨などに機械的に分割される。分割化された脳灰白質および白質画像は、

共通の標準脳のテンプレートに標準化される。通常の SPM8 では、MNI (Montreal Neurological Institute) の作成した標準脳[69]が用いられる。平滑化は上記の手順を終えた脳灰白質および白質画像を不明瞭にさせることで S/N (signal-noise) 比を増加させる手順である。この手順には、等方性ガウスカーネル (isotropic gaussian kernel) による演算処理が用いられる。

以上の手順により、脳灰白質および白質画像は体積要素の座標軸と明暗度によって構成される行列式となり、複数の画像の群間比較や他の指標との相関解析を行うことが可能となる。

1.5.2. Surface-based Morphometry

前述の VBM は脳体積を指標とした画像解析を主としており、その他の脳形態指標の解析には一般的に用いられていない。皮質厚や表面積などの脳形態指標の解析に特化した画像解析ソフトウェアとして代表的なものに、FreeSurfer[70]が挙げられる。FreeSurfer は Massachusetts General Hospital の Athinoula A. Martino Center で開発された。このソフトウェアの基本原理は surface-based morphometry と呼ばれ、脳形態を複雑に折り畳まれた 2 次元体に再構成する手法である [71, 72]。本手法では、前処理後の脳画像に対して、脳灰白質と軟膜の境界および灰白質と白質の境界にポリゴンメッシュ (polygonal

mesh) 様の 2 次元体を作成する。この 2 次元体はそれぞれ pial line (または pial surface)、white line (または gray/white surface) と呼ばれる。pial line と white line の距離が脳の皮質厚に[73]、pial line の占める面積の総和が脳の表面積に該当する。但し、この表面積は全ての脳溝の面積が含まれるため、厳密には解剖学的な脳表面積と同一ではない。surface-based morphometry で一般的に用いられる脳形態指標は上述の 2 点であるが、それ以外にも各脳部位の脳灰白質体積、皮質厚の標準偏差 (standard deviation、以下 SD)、mean curvature (平均曲率) 及び folding index などを解析対象とすることができる。

1.5.3. 複合的アプローチ

脳画像解析研究の多くは、上述の画像解析ソフトウェアの 1 種類を用いる、或いは画像解析ソフトウェアで測定された値や座標軸を他の統計解析ソフトウェアを用いて再解析する手法を用いていた。しかし、近年 VBM と surface-based morphometry の結果を比較した、或いは両方の解析を組み合わせた脳画像解析研究が複数報告されている[74-77]。この 2 つの解析手法の相違点として、VBM は surface-based morphometry よりも高い感度を示す可能性が指摘されている[75]。一方で、surface-based morphometry は脳体積以外の脳形態指標を容易に測定できる利点がある。両方の解析手法を補完的に用いることで、各々の長所

を生かした解析が可能となる。

1.6. 研究の目的と仮説検証の手順

本研究は ASD に関連した脳形態偏倚と ASD のリスク要因である PA/MA に関連性が認められるという仮説に基づき、脳画像解析の手法によって上述の関連性を解明することを目的とする。

PA/MA の上昇に関連した ASD の脳形態偏倚を研究するため、本研究は以下の手順で行う。1) ASD 群の成人男性と、年齢、性別、知能指数 (Intelligence Quotients、以下 IQ)、両親の社会経済状況 (socioeconomic status、以下 SES) を一致させた定型発達の被験者群 (Typical Development、以下 TD) の脳灰白質体積を比較し、有意差を認めた脳灰白質領域を関心領域 (region of interest、以下 ROI) とする。2) ROI の脳灰白質体積の構成要素である脳皮質厚、脳表面積の解析を行う。3) ASD に特徴的な脳形態偏倚と PA/MA の関連性について、各群で解析を行う。本研究における脳画像解析は、VBM と surface-based morphometry を組み合わせて用いる。

2. 方法

2.1. 対象

合計 78 名の被験者を対象とした。知的障害を有さない成人男性の ASD 群 39 名および年齢、性別、IQ、両親の SES を一致させた TD 群 39 名である。全ての被験者は 2010 年 1 月から 2011 年 11 月の間に評価を受けた。

ASD 群は、東京大学医学部附属病院および昭和大学烏山病院を受診した患者で臨床的に ASD が疑われた 323 名のうち、ASD の診断確定、20～55 歳の年齢制限、総 IQ 80 以上、言語性 IQ 85 以上の全ての基準を満たした被験者 40 名が本研究に参加した。出生時の両親年齢を確認することができなかった 1 名を除き、39 名を本研究の対象とした。ASD の診断は DSM-IV-TR の診断基準に厳密に従ったうえで、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のいずれかと診断された者の中からリクルートされた。加えて、研究用評価資格を有する精神科医（H.K.）が被験者の両親に対して、構造化された診断面接である ADI-R[13]を行った。ADI-R の社会的相互作用の項目のみ閾値に達しなかった場合のみ、研究用評価資格を有する心理士（M.K.）が被験者に対して、半構造化された診断観察検査である ADOS[15]を実施した。上述の ADI-R または ADOS のいずれかが閾値以上であった場合に、診断を確定した。TD 群は、18 歳以上 55 歳未満の男性で、年齢、IQ、両親の SES を一致させた 39 例が本研究に

参加した。募集に際しては、病院スタッフや大学生、その知人や関係者で、実験参加に積極的な同意が得られた者とし、参加の呼びかけに当たっては強制性が排除されるよう十分な配慮を行った。募集された定型発達の被験者のうち、40名の出生時の両親年齢を確認した。ASD群の被験者数に合わせて、TD群から1例を無作為に除外した。

ASD群およびTD群の被験者全員に対して、十分に臨床経験を有する精神科医がDSM-IVのための精神科診断面接マニュアル(Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder) [78]を用いた評価を行った。両群の除外基準は、現在または過去の神経疾患の併発、頭部外傷に伴った高次脳機能障害または5分以上の意識消失の既往、電気けいれん療法の治療歴とした。ASD群に関して、併発する精神疾患が不安定のため、研究への参加が困難と判断された場合は除外した。また、TD群に関して、被験者またはその両親のいずれかにDSM-IVの規定する精神疾患が認められた場合も除外とした。

本研究は東京大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を受け(受付番号No.397)、すべての被験者から事前にヘルシンキ宣言に基づいた趣旨説明が行われ、十分な同意能力および理解が得られたことが確認された上で、書面(資料3参照)による同意を得た。

2.2. 臨床評価

ASD群・TD群ともに本人と両親の生年月日、身長、体重を問診で確認した。両群ともにHollingshead scale[79]による本人および両親のSESの評価を行い、自閉スペクトラム症の傾向に関する自記式評価尺度である自閉症スペクトラム指数（Autism-Spectrum Quotient、以下AQ）日本語版[80, 81]によって自閉特性の評価を行った。また、両群ともにEdinburgh Handedness Inventory[82]を用いた利き手の評価を行い、laterality indexが0.5を超える場合に右利き、-0.5以上0.5未満の場合に両利き、-0.5未満の場合に左利きと判断した。TD群の知能の評価は、25項目の漢字音読から構成される日本語版National Adult Reading Test[83, 84]を用いた。本法によって得られる健常者の予測言語性IQは、回帰式決定係数0.799と十分な予測妥当性が得られている。ASD群は知的能力の偏りが大きく[85]、単一の課題から総IQを推定することが困難であるため、Wechsler Adult Intelligence Scale Revised（WAIS-R）[86]日本語版による全IQ、言語性IQおよび動作性IQの評価を行った。ASD群とTD群における上述の臨床指標の比較は、SPSS 18.0（SPSS Inc, Chicago, IL）を用いた。Levene検定による等分散性の評価を行った後に、t検定で2群の比較を行った。P < 0.05を有意水準とした。

2.3. MRI の撮像条件

MRI撮像は3-T scanner (GE Signa HDxt, Waukesha, WI, USA)を用いた。全ての被験者は2010年1月から2011年11月までの間に同一のMRIスキャナーで撮像された。この期間中にMRIスキャナーまたは付帯するソフトウェアの変更は行っていない。コイルは8チャンネルのphased array coilを用いた。撮像の順序は、矢状断で位置の把握を行った後に、axial断面のT2強調画像を撮像した。撮像パラメーターは、echo time (以下TE) = 82.32 ms、repetition time (以下TR) = 4400 ms、field of view (FOV) = $240 \times 240\text{mm}^2$ 、matrix = 256×256 、slice thickness = 2.5 mm、number of axial slices = 62に設定した。次に、T1強調画像の一種であるThree-dimensional fast spoiled gradient recalled acquisition with steady state (以下3D-FSPGR) を撮像した。撮像パラメーターは、TE = 1.94 ms、TR = 6.80 ms、FOV = $240 \times 240\text{mm}^2$ 、matrix = 256×256 、flip angle = 20° 、slice thickness = 1.0 mm、number of axial slices = 176に設定した。脳画像は経験の豊富な放射線科医 (O.A.、W.G.、H.T.) によって読影され、いずれの画像にも粗大な異常のないことを確認した。体動に関して、少なくとも2人の放射線科医が別々に全ての脳画像を確認した。

2.4. VBM による画像解析

SPM8 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) を用いて、3D-FSPGR画像の解析を行った。

解析の前処理として、DARTELアルゴリズムによるテンプレートを作成し、3D-FSPGR画像を灰白質画像、白質画像、脳脊髄液画像、頭蓋骨画像、脳軟部組織、その他に分割化した。灰白質画像と白質画像に対してMNIの標準脳に合わせた標準化を行った。半値幅（full width at half-maximum、以下FWHM）を8 mmに設定したガウスクアーネルで灰白質画像と白質画像の平滑化を行った。灰白質画像、白質画像および脳脊髄液画像の占める体積要素数から、灰白質体積（gray matter volume、以下GMV）、白質体積（white matter volume、以下WMV）、脳脊髄液量（cerebrospinal fluid、以下CSF）の絶対値を求めた。また、これらの合計値から頭蓋内容積（intracranial volume、以下ICV）の絶対値を求めた。上述の脳体積指標の二群比較は、SPSS 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)のt検定を用いた。P < 0.05を有意水準とした。

次に、前処理を終えた各群の灰白質画像および白質画像を、SPM8のvoxel-wise 2-sample t-testを用いて比較した。各被験者の年齢およびICVは共変量に用いられた。灰白質/白質境界の縁効果（edge effect）を回避するために、絶対値を0.2に設定してマスクングを行った。SPM8を用いた全ての解析の有意水準は、本研究と同程度のサンプルサイズの成人ASD当事者を対象としたLaiらの先行研究[45]に従った。P < 0.025の有意差を認めた体積要素から形成されるclusterを選定し、cluster全体におけるfalse discovery rate（以下、FDR）補正後のP < 0.05を有

意水準とした。

2.5. surface-based morphometry による画像解析

ASD 群と TD 群の脳灰白質画像を比較して有意差を認めた脳部位を関心領域 (ROI) に設定し、同部位の脳形態の解析に FreeSurfer (Version 5.1.0; <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)を用いた。自動化された手法によって、大脳半球を除く部位が除去され、脳灰白質と軟膜の境界に pial line が、灰白質と白質の境界に white line が作成された。pial line および white line の適否は、診断名を隠した状態で 1 画像ごとに 2 名の研究者 (M.K.および W.Y.) が別々に確認した。骨や軟部組織を脳灰白質と誤認していた部位や、脳実質の一部が認識されていなかった部位、灰白質と白質の境界が不適切な部位などは、定められた手順 (https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/WhiteMatterEdits_tktools)に従って最小限の手動の修正を行い、再度自動化された手法によって pial line と white line の再構成を行った。修正後の再構成では全被験者の画像に適切な修正がなされていることを確認した。平滑化は FWHM を 10 mm に設定したガウスクアーネルで行った。各脳部位の皮質厚は pial line と white line の距離から自動的に算出された。FreeSurfer は脳脊髄液の画像を扱わないため、脳灰白質および白質体積から予測式によって推定された頭蓋内容積 (estimated

intracranial volume、以下 eICV) を自動化された手法[87]によって算出した。

関心領域の構成要素である皮質厚および表面積を算出するために、FreeSurfer に内在する解剖組織図 (atlas) を用いて、関心領域 (ROI) に該当する領域を検索した。皮質厚の解剖組織図である Destrieux atlas[88]では、後部帯状回／楔前部 (posterior cingulate cortex/precuneous、以下 PCC/PCU、結果の項を参照) は両側の腹側後部帯状回・背側後部帯状回・楔前部の 6 領域に分類された。表面積および脳灰白質体積の解剖組織図である Desikan atlas[89]では、PCC/PCU は両側の後部帯状回・楔前部の 4 領域に分類された。算出された各領域の皮質厚および表面積の絶対値は、SPSS の反復測定共分散分析 (repeated measures analysis of covariance、以下 repeated measures ANCOVA) による検定を行った。Mauchly の検定による球面性の確認を行った後に、ASD の有無を被験者間因子 (within-subjects factors) に、左右の側性および領域 (皮質厚：腹側後部帯状回・背側後部帯状回・楔前部の 3 領域、表面積：後部帯状回・楔前部の 2 領域) の 2 項目を被験者内変数 (between-subjects factor) に設定し、eICV を共変量に用いた。各領域の皮質厚および表面積の絶対値を従属変数 (dependent variable) に用いた。疾患の有無に関連した有意差が認められた場合に、該当する側性および領域を対象とした ANCOVA による事後解析 (post hoc analysis) を行った。ASD の有無を固定因子 (fixed factor)、該当領域の皮質厚および表面積の絶対値を従属変数

(dependent variable) に設定し、eICV を共変量に用いた。SPSS を用いた上述の統計解析は $P < 0.05$ を有意水準とした。

2.6. 脳形態指標と PA/MA の相関解析

相関解析は、上述の検定において有意な群間差を認めた指標のみを対象とした。PCC/PCU の局所灰白質体積は、SPM8 と互換性を有するソフトウェアの WFU PickAtlas (<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>) を用いて測定した。ASD 群または TD 群において、PA/MA の上昇と該当指標における Pearson の相関係数を求めた。本解析は探索的解析であるため、多重比較補正に関する補正は行わず、 $P < 0.05$ を相関解析の有意水準とした。また、ASD に特徴的な脳形態偏倚と PA・MA の関与を独立して検討するために、MA または PA を制御変数 (controlling variable) に設定し、PA または MA と ASD に特徴的な脳形態指標の偏相関解析 (partial correlation analysis) を行った。 $P < 0.05$ を有意水準とした。

2.7. 脳形態指標と臨床症状の相関解析

ASD に特徴的な脳形態と臨床症状に関する探索的な解析として、ASD 群と TD 群で有意な群間差を認めた脳形態指標と ADI-R スコアにおける Pearson の相関係数を求めた。解析対象は ASD 群のみとし、 $P < 0.05$ を有意水準とした。

3. 結果

3.1. 臨床指標および脳体積の群間差

ASD 群に対する診断面接では、1 名に強迫性障害、3 名にうつ病の併発が認められた。いずれの場合も主診断は ASD に該当すると判断された。ASD 群と TD 群の比較では、年齢、体重、両親の SES、IQ、脳灰白質体積、脳白質体積、脳脊髄液量、ICV に有意差を認めなかった ($P > 0.05$ 、表 1)。ASD 群は TD 群と比較して身長が有意に低く ($t = -2.75$; $P = 0.008$)、また左利きの占める割合が有意に多かった ($\chi^2 = 7.51$; $P = 0.023$)。また、PA ($t = 3.03$; $P = 0.003$)、MA ($t = 2.43$; $P = 0.018$) および AQ ($t = 12.92$; $P < 0.001$) は ASD 群で有意に高値を示し、被験者の SES ($t = 6.67$; $P < 0.001$) は ASD 群で有意に低値を示した。

表1. 被験者各群の背景情報、臨床指標及び脳体積

変数	ASD群 (N=39)		TD群 (N=39)		T-test	
	平均	SD	平均	SD	t値	P値
年齢 (範囲)	29.9 (20-44)	6.8	31.5 (24-41)	4.5	1.19	0.238
身長、cm	170.2	5.1	173.6	5.7	2.75	0.008
体重、kg	66.9	12.2	68.6	9.2	0.70	0.487
父親年齢 (PA) (範囲)	33.1 (25-48)	4.8	30.1 (24-42)	4.0	3.03	0.003
母親年齢 (MA) (範囲)	29.2 (22-40)	3.9	27.1 (22-37)	3.6	2.43	0.018
SES*	2.9	1.1	1.6	0.5	6.67	< 0.001
両親のSES*	2.3	0.6	2.1	0.6	1.14	0.258
利き手：右利き/両利き/左利き	30/6/3		38/1/0		カイ二乗 検定	0.023
IQ						
総IQ (FIQ)	107.5	11.5	109.8	8.1	1.01	0.318
言語性IQ (VIQ)	113.4	14.0				
動作性IQ (PIQ)	96.0	16.0				
自閉症診断面接 (ADI-R)						
相互的対人関係の質的異常	14.8	6.1				
意思伝達の質的異常	11.9	3.8				
限定的・反復的・常同的行動様式	4.26	2.0				
自閉症スペクトラム指数 (AQ)	36.4	7.4	15.0	6.2	12.92	< 0.001
脳体積						
脳灰白質体積 (GMV)、mm ³	755.0	56.5	773.1	48.6	1.51	0.135
脳白質体積 (WMV)、mm ³	536.7	43.8	554.1	39.1	1.85	0.068
脳脊髄液量 (CSF)、mm ³	351.0	36.0	358.6	28.9	1.02	0.310
頭蓋内容積 (ICV)、mm ³	1642.7	131.4	1685.8	109.5	1.57	0.120

*SESはHollingsheadスケールを用いて評価した。評点が高いほど教育かつ／または職業的ステータスが低いことを示す。

略語：ASD, Autism spectrum disorder; TD, Typically developed; SES, Socioeconomic status; IQ, Intelligence quotient; FIQ, Full IQ; VIQ, Verbal IQ; PIQ, Performance IQ; AQ, Autism Spectrum Quotient; ADI-R, Autism Diagnostic Interview-Revised; GMV, Gray matter volume; WMV, White matter volume; CSF, Cerebrospinal fluid; ICV, Intracranial volume

3.2. 局所脳灰白質体積の群間差

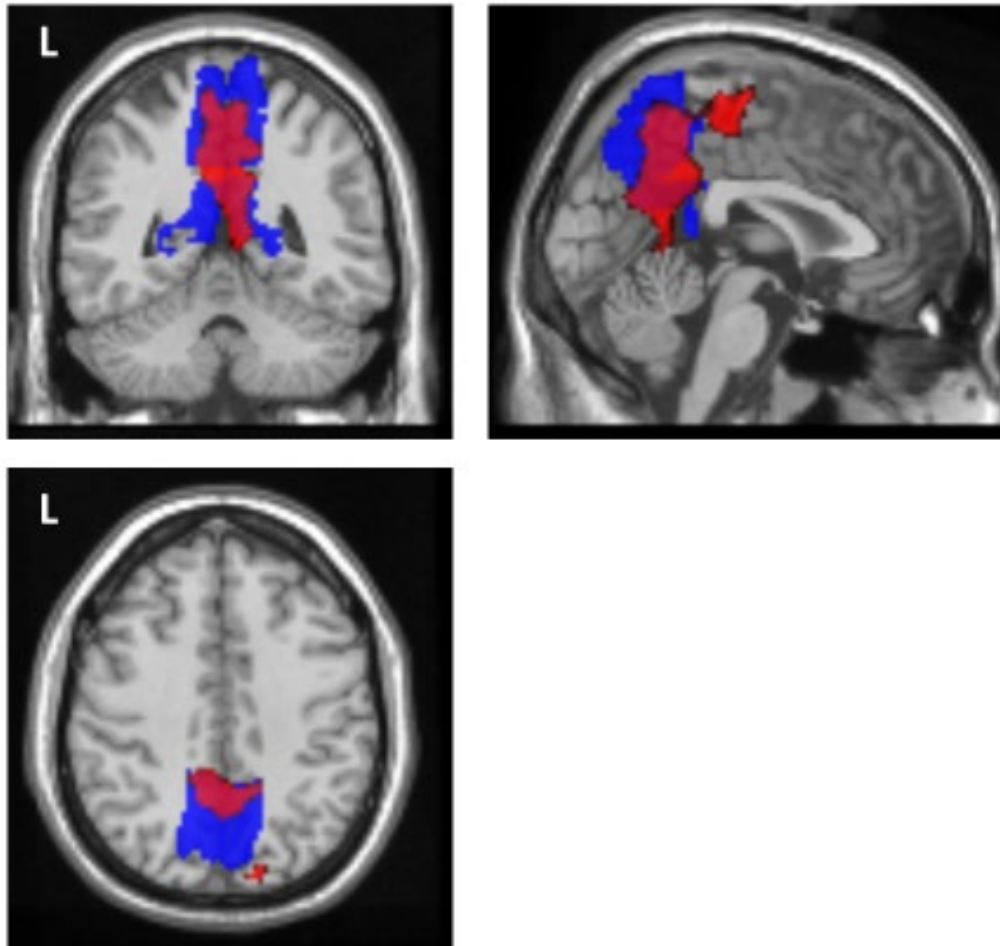
脳灰白質および白質体積を対象とした SPM8 の voxel-wise 2-sample t-test では、ASD 群の両側 PCC/PCU の脳灰白質体積が TD 群と比較して有意に低値を示し、その cluster size は 6994 であった (FDR 補正後の P = 0.014; 表 2 および図 1)。他の脳領域の灰白質体積および白質体積は、両群間で有意差を認めなかった。利き手の人数は両群間で有意に異なっていたため、利き手を共変量に加えて再度 SPM8 による解析を行ったところ、上述の結果の有意性は保たれていた。

表 2. 局所脳灰白質体積の ASD/TD 群間比較で有意差を認めた領域

解剖学的部位	peak coordinate (X,Y,Z)	t 値	FDR 補正後の P 値	cluster size (k)
< 灰白質 >				
両側後部帯状回/ 両側楔前部	(-10,-54,24)	4.23	0.014	6994
< 白質 >				
有意水準を上回る cluster なし				

略語 : ASD, Autism spectrum disorder; TD, Typical developed; FDR, False Discovery Rate

図 1. ASD 群で有意に局所脳灰白質体積が減少していた脳領域



両群間で有意差が認められた脳灰白質領域を、MNI の標準脳の空間上に赤色で投射した。MNI の標準脳に合わせて作成された Automated Anatomical Labeling atlas における両側 PCC/PCU を青色で投射した。赤色領域の大半は両側 PCC/PCU に内包され、また両側中帯状回皮質、両側中心傍小葉、右補足運動野、両側楔部の一部を含む。

略語：ASD, Autism spectrum disorder; MNI, Montreal Neurological Institute; PCC/PCU, Posterior cingulate cortex/Precuneous

3.3. 関心領域における皮質厚と表面積の二群比較

PCC/PCU の脳灰白質体積に有意な群間差が認められたため、同領域を ROI に設定し、FreeSurfer を用いて同領域の脳形態指標を測定した (表 3)。皮質厚を従属変数とする repeated measures ANCOVA を用いた解析では疾患 × 側性 ($F = 8.21, P = 0.005$) および疾患 × 側性 × 脳領域 ($F = 8.73, P = 0.001$) において有意な結果が得られたが、疾患 × 脳領域 ($F = 0.21, P = 0.79$) は有意水準に至らなかった。ANCOVA による事後解析では、右腹側後部帯状回の皮質厚は ASD 群において有意に菲薄化していた ($F = 7.50, P = 0.008$)。他の脳領域の皮質厚に有意差は認められなかった (表 3)。利き手、年齢または利き手及び年齢を共変量に追加して再度同様の解析を行ったところ、上述の結果の有意性は保たれていた。

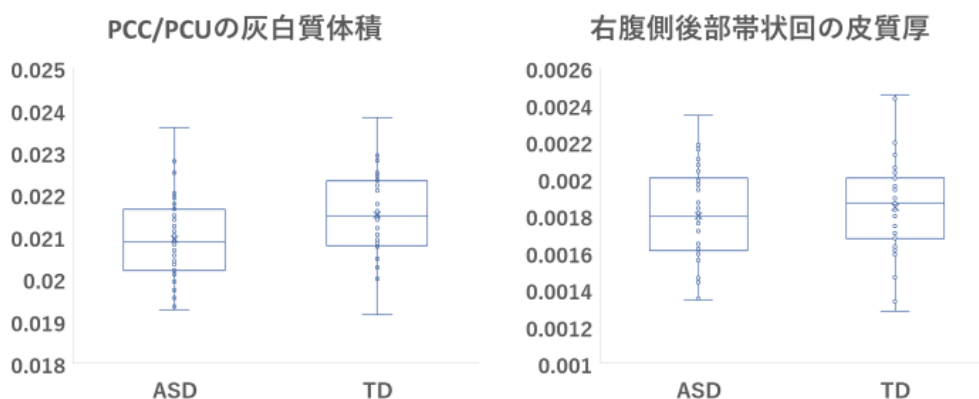
表面積を従属変数とする repeated measures ANCOVA を用いた解析では疾患 × 脳領域 ($F = 7.33, P = 0.008$) において有意な結果が得られたが、疾患 × 側性 ($F = 1.44, P = 0.23$) は有意水準に至らなかった。ANCOVA による事後解析では、両側楔前部の表面積は ASD 群において有意に小さかった (左側 : $F = 12.30, P = 0.001$ 、右側 : $F = 4.01, P = 0.049$ 、表 3)。利き手、年齢または利き手及び年齢を共変量に追加して再度同様の解析を行ったところ、上述の結果の有意性は保たれていた。

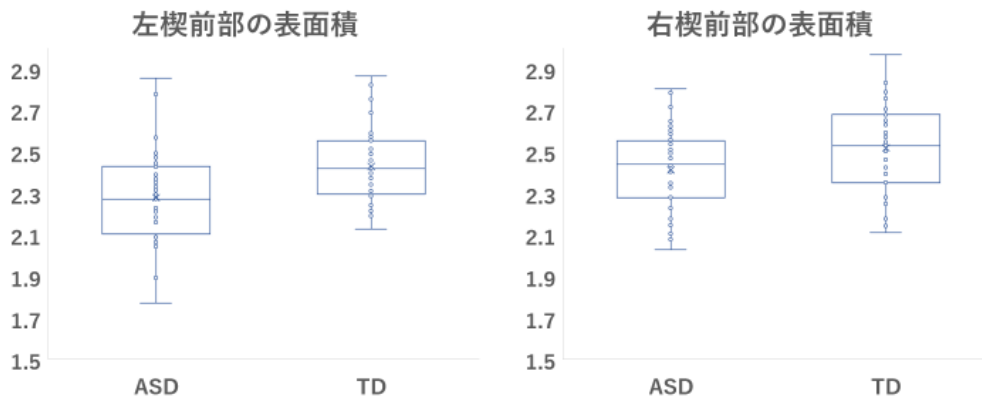
表3. 両側後部帯状回および楔前部の脳形態指標

変数	ASD群 (N = 39)		TD群 (N = 39)		ANCOVA	
	平均	SD	平均	SD	F値	P値
脳灰白質体積, mm ³	34.4	3.2	36.3	2.9	8.3	0.005
皮質厚, mm						
右腹側後部帯状回	2.9	0.3	3.0	0.3	7.5	0.008
左腹側後部帯状回	2.6	0.3	2.5	0.3	2.1	0.149
右背側後部帯状回	3.3	0.3	3.3	0.2	0.0	0.928
左背側後部帯状回	3.3	0.3	3.3	0.2	0.2	0.629
右楔前部	2.6	0.2	2.6	0.2	0.0	0.872
左楔前部	2.6	0.2	2.6	0.2	0.0	0.868
表面積, mm ²						
右後部帯状回	1129.2	163.8	1177.9	151.5	1.0	0.310
左後部帯状回	1103.1	157.1	1151.6	148.4	0.8	0.376
右楔前部	3918.6	515.3	4174.9	493.4	4.0	0.049
左楔前部	3696.3	462.0	4018.4	351.6	12.3	0.001

略語：ASD, autism spectrum disorder; TD, typically developed; ANCOVA, analysis of covariance; SD, standard deviation

図 2. 有意な群間差を認めた脳形態指標





有意差が認められた脳形態指標の絶対値を頭蓋内容積で除した値を示した。
略語：ASD, Autism spectrum disorder; TD, Typical Development; PCC/PCU, Posterior cingulate cortex/Precuneus

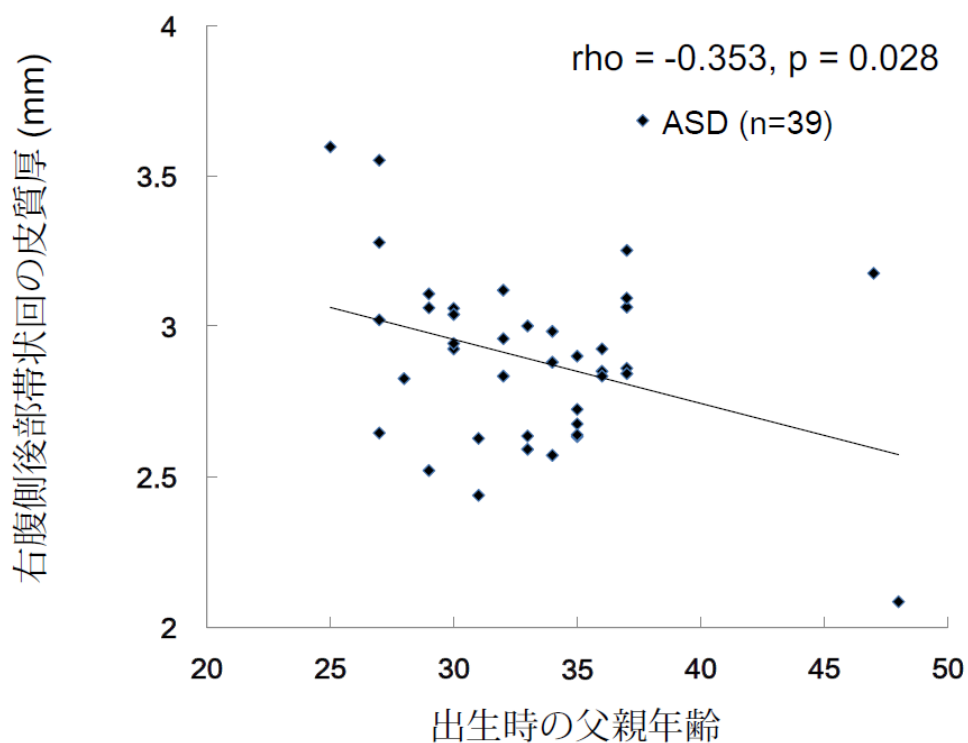
3.4. 群間差を認めた脳領域およびその構成要素と両親年齢の相関解析

ASD 群および TD 群の双方において、PCC/PCU の脳灰白質体積と PA/MA に有意な相関は認めなかった。脳体積の構成要素に関しては、ASD 群において右腹側後部帯状回の皮質厚と PA に有意な弱い負の相関が認められた ($r = -0.35$, $P = 0.028$, 図 3)。同指標と MA に有意な相関は認められなかった ($r = -0.059$, $P = 0.72$)。TD 群において、右腹側後部帯状回の皮質厚と PA/MA に有意な相関は認められなかった。また、ASD 群および TD 群の双方において、両側楔前部の表面積と PA/MA に有意な相関は認められなかった。追加解析では、ASD 群における右腹側後部帯状回の皮質厚と PA の負の相関は、MA を調節因子とした偏相関解析においても有意な弱い負の相関が認められた ($r = -0.40$, $P = 0.012$)。

3.5. 脳形態指標と臨床症状の相関解析

ASD 群において、PCC/PCU の局所脳体積、右腹側後部帯状回の皮質厚、両側楔前部の表面積のいずれも ADI-R 値と有意な相関を示さなかった ($P > 0.1$)。

図 3. ASD 群における右腹側後部帯状回の皮質厚と父親年齢の相関



略語：ASD, autism spectrum disorder

4. 考察

4.1. 本研究における新たな発見

本研究は、PCC/PCU の脳灰白質体積が ASD 群において TD 群よりも有意に

小さいことを示した。この有意差を認めた脳灰白質領域の構成要素に関して、右腹側後部帯状回の皮質厚は ASD 群において TD 群よりも有意に薄いことを示した。さらに、両側楔前部の表面積は ASD 群において TD 群よりも有意に小さかった。PA/MA における探索的な相関解析では、右腹側後部帯状回の皮質厚は ASD 群において PA と有意な弱い負の相関を認めた。以上より、ASD における右腹側後部帯状回の皮質厚の菲薄化と、出生時の父親年齢の関連性が示唆された。我々の知る限りでは、本研究は PA と脳形態偏倚、ASD の関連性を明らかにした最初の研究である。

4.2. 本研究の参加者及び PA/MA に関する考察

本研究は、知的障害を有さない ASD 群の成人男性 39 名と、年齢、性別、IQ、両親の SES に有意差のない TD 群男性 39 名を対象とした。想定されていたとおり、PA/MA は ASD 群において有意に高値を示した。PA と ASD 発症リスクに関するメタ解析では、PA が 30 歳を超えると徐々に ASD 発症リスクが上昇することが示唆されており [28]、本研究では両群とも PA の平均値が 30 歳を超えていることから、PA と ASD の関連性について検討するうえで十分であったと考えられる。

PA/MA は様々な要因の影響を受けるため、その交絡要因について検討する

必要がある。PA/MA を指標とするコホート研究では、出生時の年齢に強く相関する交絡要因として親の学歴や経済状況を挙げている[90, 91]。本研究では ASD 群および TD 群の両親の SES に有意差がなく、両親の学歴や経済状況の差に伴う PA/MA の交絡要因の影響を強く受けてはいないと考えられる。また、MA が 20 未満の若年妊娠は様々な交絡要因を有しており、知的障害のリスク要因となることがメタ解析で示されている[92]が、本研究では両群とも PA/MA のいずれかが 20 未満の参加者を含まない。このため、本研究に参加した両群ともに ASD に特徴的な脳形態偏倚と PA/MA の関連性を検討するうえで適切な集団であったと考えられる。

4.3. PCC/PCU と ASD に関する考察

PCC/PCU は頭頂後頭葉の内側に位置する。ASD と PCC/PCU の脳構造および脳機能に関する先行研究の結果は完全に一致していないが、メタ解析を含めた過去の研究は PCC/PCU の脳灰白質体積または皮質厚が ASD 群と TD 群で有意に異なることを示している[93-99]。対象を知的障害を伴わない成人男性の ASD に限定した先行研究では、ASD 群で PCC/PCU の脳灰白質体積が有意に少なく、前頭側頭部の脳灰白質体積が有意に大きかったとする報告[46]や、PCC/PCU に有意差が認められず、島および下前頭部が ASD 群で有意に小さかつ

たとする報告[38]などが認められる。本研究とこれらの研究結果は完全には一致しないが、上述の研究では、確定診断に ADOS 又は ADI-R を用いていない[38]、画像解析に用いたソフトウェアが異なる[46]、人種が異なる[46]、有意水準が異なる[38,46]などの点が結果の不一致に影響を与えた可能性がある。本研究の結果と併せて、PCC/PCU は知的障害を伴わない成人男性の ASD において脳灰白質体積の有意差が繰り返し報告されている部位であると考えられる。後部帯状回と楔前部は互いに隣接した領域であり、機能的に重複する点が多い。その中でも、楔前部は特に視空間認知、エピソード記憶の再生、自己認識などの機能との関連性が注目されており[100, 101]、上述の諸機能から間接的に影響を受ける「こころの理論 (Theory of Mind)」[102]の障害との関連性が注目されている。また、後部帯状回は内的思考を支える default mode network の中心的役割を果たしており[103-105]、社会認知や ASD の特性を含めた様々な認知機能・精神神経疾患との関連性が報告されている[106-108]。特に、default mode network に関連した Kennedy らの先行研究[109]では非課題時の PCC/PCU の脳機能と ADI-R の社会性スコアに有意な相関が認められていた。しかし、脳構造解析を対象とした本研究では、PCC/PCU の脳形態指標と ADI-R に有意な相関は認められなかった。後部帯状回の皮質厚の菲薄化がこころの理論や default mode network などの脳機能に与える影響、および臨床特性との関連性については、更なる研究が必要とな

る。

4.4. 本研究における脳画像解析の有意水準に関する考察

本研究の脳画像解析は VBM と surface-based morphometry を組み合わせて脳画像解析を行った。先行研究では VBM は surface-based morphometry よりも高い感度を示す可能性が指摘されている[75]ため、本研究では VBM による解析結果から解析対象を限定した上で surface-based morphometry を用いた解析を行い、その有意水準は各手法の先行研究に基づいている。そのため、本研究では全脳灰白質・白質の体積要素を対象とした VBM による解析の有意水準と、上述の解析で有意な脳灰白質体積の群間差を認めた PCC/PCU に解析対象を限定した surface-based morphometry による解析の有意水準が異なる点に留意する必要がある。

VBM は全脳灰白質・白質の体積要素を解析対象としているため、 $P < 0.025$ の有意差を認めた体積要素から形成される cluster を選定し、cluster 全体における FDR 補正後の $P < 0.05$ を有意水準とした。この有意水準は、知的障害を有さない成人の ASD 群と TD 群の脳体積を比較した Lai らの先行研究に従っている[45]。PCC/PCU の脳灰白質体積の群間差は多重比較補正後に有意性が保たれているため、十分に有意性の保たれた結果と考えられる。

ASD 群と TD 群における PCC/PCU の構成要素を比較した検定では、最初に脳部位および側性を被験者内変数とした repeated measures ANCOVA の検定を行い、有意差の有無を確認した後に、post hoc 解析として各脳部位の指標の解析を行った。最初に有意性の存在を確認しているため、皮質厚および表面積の二群比較における有意水準は多重比較補正を行わない $P < 0.05$ としている。本解析手法は複数の脳画像解析の先行研究に用いられている手法であり[110, 111]、本解析の手順及び有意水準は先行研究に基づき、妥当であったと考えられる。

有意な群間差を認めた脳形態指標と PA/MA の相関解析では、ASD 群において右腹側後部帯状回の皮質厚と PA に有意な負の相関が認められた。しかし、本解析は上述の脳体積およびその構成要素の二群比較と統計解析の有意水準が異なり、多重比較補正を行っていない探索的な解析である点に注意が必要となる。このため、よりサンプルサイズの大きい母集団を対象とした研究で上述の結果が追認されることが望ましい。

4.5. 脳形態指標と ASD に関する考察

皮質厚と表面積は各々異なる遺伝子と関連があり[47, 48]、環境要因への反応性も異なる[49]ことが報告されている。定型発達児の脳発達に伴う両指標の変化に関しては、小児期の脳発達に伴う変化に関する研究結果に十分な一致が認

められていない[112]。しかし、皮質厚は小児期早期から徐々に薄くなり、表面積は小児期後期まで成長し続けることが示唆されている[40, 113-115]。ASD 児の特徴的な脳発達に関する研究では、小児期早期に定型発達児よりも有意な脳灰白質体積の増加を認め、それに続いて脳皮質厚が定型発達児よりも有意に菲薄化することが示唆されている[40, 116]。以上より、ASD の脳皮質厚と表面積は異なる発達変化を示しているとともに、皮質厚が ASD の病態生理と特に密接な関連性を有している可能性がある。

本研究では、ASD 群で右腹側後部帯状回の皮質厚と PA に有意な負の相関が認められた。上述の先行研究と併せて、ASD に特徴的な脳形態偏倚と PA の関連性を評価するうえで、皮質厚が適切な脳形態指標である可能性が示唆される。

4.6. PA/MA と ASD 発症の機序に関する考察

本研究では、ASD に特徴的な脳形態偏倚の一部が PA の上昇と有意な負の相関を示し、MA の上昇と有意な相関は認められなかった。PA と MA は非常に強い相関を有する指標であるが、一方でそれぞれ ASD 発症の独立したリスク要因である。ASD の発症と PA/MA に関連したコホート研究では、PA が 40 歳～50 歳の場合に ASD の発症リスクが約 2 倍[28]、MA が 35 歳～39 歳の場合に ASD

の発症リスクが約 1.3~1.5 倍[29]増加すると報告されている。MA が 40 歳を超える場合には挙児の可能性が低下するため、一般的に挙児可能な年齢層では PA が MA よりも ASD 発症との関連性が強いと考えられる。また PA と MA の差から求められる age gap も ASD の発症リスクを上昇させると報告されている[117]。さらに、遺伝的観点から、両親と異なる遺伝子変異数と PA に有意な相関が認められた先行研究[34, 35]が報告されているが、逆にそれを否定する報告も認められている[32]。PA と ASD の発症リスクとの関連性は不明な点が多いが、PA の上昇が児の神経発達に与える影響に関して、分子生物学的な見地から多くの研究がなされている[33]。

一方、MA の上昇は周産期合併症と関連性が高い[118]ため、PA とは異なる機序で、ASD 発症リスクに関与している可能性がある[27, 119]。本研究では正常知能の被験者のみを対象としているため、低酸素性脳症などの深刻な周産期合併症を有した既往のある被験者は除外されている点に留意を要する。上述のように、MA は PA と異なる機序で、より間接的に ASD 発症に関与している可能性がある。

本研究で得られた知見と上述の先行研究より、PA の上昇は MA の上昇と異なる機序で ASD 発症に関与しており、また PA は ASD の神経病理により直接的に関与している可能性が示唆される。

4.7. 本研究の意義

本研究は ASD に特徴的な脳形態偏倚と PA の関連性を示唆する研究である。PA の上昇に伴って ASD の発症リスクが上昇する点は多くのコホート研究で示されているが、その機序は十分に解明されていない[33]。本研究の主目的は ASD に特徴的な脳形態偏倚と PA の関連性を検討することで、ASD の病態生理に新たな知見をもたらすことである。

過去に行われた ASD に関する膨大な脳画像研究には、ASD 自体が多様な症候群であるとみなす報告[56]や、ASD に認められた脳形態異常は統合失調症や強迫性障害などの他の精神疾患にも共通しているとする報告もあり[36]、診断や病態解明に直結する知見は十分ではない。本研究は、ASD に特徴的な脳形態である後部帯状回の皮質厚菲薄化と、PA の関連を示した。ASD に特徴的な脳形態異常が、例えば前頭葉型と頭頂後頭葉型、あるいは原発性と続発性など、複数のカテゴリーから構成されるものであれば、ASD の成因に関連した研究を積み重ねることでその区分を明確にし、病態解明や診断治療の一助をなすことができる可能性がある。

その一方で、本研究は PA の上昇に伴う脳形態偏倚について付帯的に言及している。PA は多くの先進国で上昇傾向にあり[120, 121]、PA の上昇に伴う児へ

の影響は社会的観点から重要視されている問題である。PA/MA の上昇と ASD 発症リスクについて既に多くの先行研究がなされているが[28-31]、逆に PA の上昇と児の社会性に関連性を認めたとする報告も少数ながら認められている[122]。本研究の目的は ASD の病態解明であり、一般人口において PA の上昇に伴って生じる脳形態偏倚を明らかにする目的で行われた研究ではない点に留意する必要がある。

4.8. 本研究の方法論的制約

本研究にはいくつかの方法論的制約が含まれる。第一に、本研究では PA/MA の非常に高い被験者が乏しい。PA の上昇と ASD 発症リスクに関するメタ解析[28]では、PA が 30 歳を超えると ASD の発症リスクは増加し、PA が 50 歳以上の場合の ASD 発症リスクは PA が 30 歳未満の場合の約 2.2 倍となる。このため、ASD 群の平均 PA 値がより高い群で同様の研究が行われた場合に、PA と脳形態指標の相関がより明確となった可能性がある。その一方で、PA がより高値であれば表面積と有意な相関が認められた可能性を否定できない。第二に、本研究の被験者は全て知的障害を有さない成人男性である。本研究の目的は PA/MA の上昇と ASD に特徴的な脳形態偏倚の関連性を明らかにすることであるが、PA/MA の上昇は知的障害の発症リスクも上昇させる[92, 123, 124]ため、本研究

は PA/MA の上昇に伴う全ての脳形態偏倚を対象としていないことに留意が必要となる。第三に、脳形態指標と PA/MA の相関解析は探索的に行われており、多重比較補正は行われていない。そのため、より大きなサンプルサイズを含む今後の研究で追認される必要がある。第四に、本研究では AQ 及び ADI-R を除く心理学的または行動学的評価尺度を含まない。本研究では、幼少期の行動特徴についての母親からの問診に基づく評価である ADI-R と脳形態偏倚に有意な関連性が認められなかったが、成人 ASD の臨床特性に関するより客観的な評価や特定の機能領域に特化した評価は行っていない。今後の研究では PA/MA、脳形態指標と ASD の各特性(こころの理論、感覚異常など)に焦点を当てることで、病態解明に有用な新たな知見を得られる可能性がある。第五に、本研究で対象とした脳灰白質の形態指標は脳灰白質体積、皮質厚および表面積のみに限定している。上述の指標は脳形態解析において一般的に用いられている指標であるが、一部の脳形態研究で用いられている local gyrification index や geodesic mapping など[36]に関する解析を含んでいない。また、PCC/PCU の機能として注目されている default mode network やこころの理論と PA/MA の関連性を脳画像研究の観点から検討するためには、functional MRI などを用いた脳機能研究が必要となる。第六に、本研究は被験者の両親の特性について十分な評価を行っていない。PA/MA は両親の老化に伴う生物学的な影響以外に、両親の特性や社会的

背景などの多くの要因が関連している可能性がある。本研究では両親の社会経済状況に有意な群間差を認めていない。しかし、PA/MA と両親の発達特性など、他の要因が PA/MA に交絡している可能性を完全には否定できない。今後の研究において、脳画像所見と PA/MA および ASD の関連性がより多面的な観点から検討されることが望ましい。

4.9. 結論

本研究では、ASD 群において TD 群よりも有意に PCC/PCU の脳灰白質体積が小さく、また両側楔前部の表面積が小さいことを示した。また、ASD 群の右腹側後部帯状回の皮質厚は TD 群よりも有意に菲薄化していた。さらに、ASD 群において PA の上昇と右腹側後部帯状回の皮質厚に有意な弱い負の相関が認められた。以上の知見は ASD と PA、および脳形態偏倚の関連性にエビデンスを提供するものである。PA の上昇が発達の側面に有利な影響をもたらすという報告もある[122]ため、今後の研究において本研究の臨床的帰結が明らかにされることが望ましい。

5. 引用文献

1. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5*. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Baron-Cohen, S., et al., *Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study*. *Br J Psychiatry*, 194(6): p. 500-9, 2009.
3. Brugha, T.S., et al., *Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England*. *Arch Gen Psychiatry*, 68(5): p. 459-65, 2011.
4. Idring, S., et al., *Autism spectrum disorders in the Stockholm Youth Cohort: design, prevalence and validity*. *PLoS One*, 7(7): e41280, 2012.
5. Kim, Y.S., et al., *Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample*. *Am J Psychiatry*, 168(9): p. 904-12, 2011.
6. Xu, G., et al., *Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among US Children and Adolescents, 2014-2016*. *JAMA*, 319(1): p. 81-82, 2018.
7. Eaves, L.C. and H.H. Ho, *Young adult outcome of autism spectrum disorders*. *J Autism Dev Disord*, 38(4): p. 739-47, 2008.
8. Gray, K.M., et al., *Adult outcomes in autism: community inclusion and living skills*. *J Autism Dev Disord*, 44(12): p. 3006-15, 2014.
9. Howlin, P., et al., *Social outcomes in mid- to later adulthood among individuals*

- diagnosed with autism and average nonverbal IQ as children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 52(6): p. 572-81, 2013.*
10. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition*. American Psychiatric Association, 1980.
 11. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. American Psychiatric Association, 2000.
 12. Falkmer, T., et al., *Diagnostic procedures in autism spectrum disorders: a systematic literature review. Eur Child Adolesc Psychiatry, 22(6): p. 329-40, 2013.*
 13. Lord, C., M. Rutter, and A. Le Couteur, *Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. J Autism Dev Disord, 24(5): p. 659-85, 1994.*
 14. Lord, C., et al., *The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. J Autism Dev Disord, 30(3): p. 205-23, 2000.*
 15. Lord, C., et al., *Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of communicative and social behavior. J Autism Dev Disord, 19(2):*

- p. 185-212, 1989.
16. Randall, M., et al., *Diagnostic tests for autism spectrum disorder (ASD) in preschool children*. Cochrane Database Syst Rev, 7: Cd009044, 2018.
 17. Bailey, A., et al., *Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study*. Psychol Med, 25(1): p. 63-77, 1995.
 18. De Rubeis, S. and J.D. Buxbaum, *Recent advances in the genetics of autism spectrum disorder*. Curr Neurol Neurosci Rep, 15(6): p. 36, 2015.
 19. Klauck, S.M., *Genetics of autism spectrum disorder*. Eur J Hum Genet, 14(6): p. 714-20, 2006.
 20. Miles, J.H., *Autism spectrum disorders--a genetics review*. Genet Med, 13(4): p. 278-94, 2011.
 21. Tick, B., et al., *Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies*. J Child Psychol Psychiatry, 57(5): p. 585-95, 2016.
 22. Hallmayer, J., et al., *Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism*. Arch Gen Psychiatry, 68(11): p. 1095-102, 2011.
 23. Ronald, A., et al., *A twin study of autism symptoms in Sweden*. Mol Psychiatry, 16(10): p. 1039-47, 2011.
 24. Sandin, S., et al., *The familial risk of autism*. JAMA, 311(17): p. 1770-7, 2014.

25. Muhle, R.A., et al., *The Emerging Clinical Neuroscience of Autism Spectrum Disorder: A Review*. JAMA Psychiatry, **75**(5): p. 514-523, 2018.
26. Gardener, H., D. Spiegelman, and S.L. Buka, *Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis*. Br J Psychiatry, **195**(1): p. 7-14, 2009.
27. Gardener, H., D. Spiegelman, and S.L. Buka, *Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis*. Pediatrics, **128**(2): p. 344-55, 2011.
28. Hultman, C.M., et al., *Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies*. Mol Psychiatry, **16**(12): p. 1203-12, 2011.
29. Sandin, S., et al., *Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, **51**(5): p. 477-486, 2012.
30. Shelton, J.F., D.J. Tancredi, and I. Hertz-Picciotto, *Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk*. Autism Res, **3**(1): p. 30-9, 2010.
31. Wu, S., et al., *Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis*. Acta Psychiatr Scand, **135**(1): p. 29-41, 2017.
32. Gratten, J., et al., *Risk of psychiatric illness from advanced paternal age is not*

- predominantly from de novo mutations*. Nat Genet, 48(7): p. 718-24, 2016.
33. Janecka, M., et al., *Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders-review of potential underlying mechanisms*. Transl Psychiatry, 7(1): e1019, 2017.
 34. Kong, A., et al., *Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk*. Nature, 488(7412): p. 471-5, 2012.
 35. O'Roak, B.J., et al., *Sporadic autism exomes reveal a highly interconnected protein network of de novo mutations*. Nature, 485(7397): p. 246-50, 2012.
 36. Ecker, C., S.Y. Bookheimer, and D.G. Murphy, *Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan*. Lancet Neurol, 14(11): p. 1121-34, 2015.
 37. Ecker, C. and D. Murphy, *Neuroimaging in autism--from basic science to translational research*. Nat Rev Neurol, 10(2): p. 82-91, 2014.
 38. Kosaka, H., et al., *Smaller insula and inferior frontal volumes in young adults with pervasive developmental disorders*. Neuroimage, 50(4): p. 1357-63, 2010.
 39. Lainhart, J.E., *Brain imaging research in autism spectrum disorders: in search of neuropathology and health across the lifespan*. Curr Opin Psychiatry, 28(2): p. 76-82, 2015.

40. Hazlett, H.C., et al., *Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder*. *Nature*, 542(7641): p. 348-351, 2017.
41. Piven, J., J.T. Elison, and M.J. Zylka, *Toward a conceptual framework for early brain and behavior development in autism*. *Mol Psychiatry*, 22(10): p. 1385-1394, 2017.
42. Courchesne, E., R. Carper, and N. Akshoomoff, *Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism*. *JAMA*, 290(3): p. 337-44, 2003.
43. Courchesne, E., et al., *Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study*. *Neurology*, 57(2): p. 245-54, 2001.
44. Toal, F., et al., *Clinical and anatomical heterogeneity in autistic spectrum disorder: a structural MRI study*. *Psychol Med*, 40(7): p. 1171-81, 2010.
45. Lai, M.C., et al., *Biological sex affects the neurobiology of autism*. *Brain*, 136(Pt 9): p. 2799-815, 2013.
46. Ecker, C., et al., *Brain anatomy and its relationship to behavior in adults with autism spectrum disorder: a multicenter magnetic resonance imaging study*. *Arch Gen Psychiatry*, 69(2): p. 195-209, 2012.
47. Panizzon, M.S., et al., *Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness*. *Cereb Cortex*, 19(11): p. 2728-35, 2009.

48. Rakic, P., *Defects of neuronal migration and the pathogenesis of cortical malformations*. Prog Brain Res, 73: p. 15-37, 1988.
49. Rakic, P., *Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology*. Nat Rev Neurosci, 10(10): p. 724-35, 2009.
50. Ecker, C., et al., *Brain surface anatomy in adults with autism: the relationship between surface area, cortical thickness, and autistic symptoms*. JAMA Psychiatry, 70(1): p. 59-70, 2013.
51. van Rooij, D., et al., *Cortical and Subcortical Brain Morphometry Differences Between Patients With Autism Spectrum Disorder and Healthy Individuals Across the Lifespan: Results From the ENIGMA ASD Working Group*. Am J Psychiatry, 175(4): p. 359-369, 2018.
52. Khundrakpam, B.S., et al., *Cortical Thickness Abnormalities in Autism Spectrum Disorders Through Late Childhood, Adolescence, and Adulthood: A Large-Scale MRI Study*. Cereb Cortex, 27(3): p. 1721-1731, 2017.
53. Scheel, C., et al., *Imaging derived cortical thickness reduction in high-functioning autism: key regions and temporal slope*. Neuroimage, 58(2): p. 391-400, 2011.
54. Wallace, G.L., et al., *Age-related temporal and parietal cortical thinning in*

- autism spectrum disorders*. Brain, 133(Pt 12): p. 3745-54, 2010.
55. Romero-Garcia, R., et al., *Synaptic and transcriptionally downregulated genes are associated with cortical thickness differences in autism*. Mol Psychiatry, 2018.
56. Geschwind, D.H. and P. Levitt, *Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes*. Curr Opin Neurobiol, 17(1): p. 103-11, 2007.
57. Shaw, P., et al., *Parental age effects on cortical morphology in offspring*. Cereb Cortex, 22(6): p. 1256-62, 2012.
58. Cannon, T.D., et al., *Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions*. Schizophr Bull, 29(4): p. 653-69, 2003.
59. DeLisi, L.E., I.D. Dauphinais, and E.S. Gershon, *Perinatal complications and reduced size of brain limbic structures in familial schizophrenia*. Schizophr Bull, 14(2): p. 185-91, 1988.
60. Van Erp, T.G., et al., *Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers*. Am J Psychiatry, 159(9): p. 1514-20, 2002.

61. Wright, I.C., et al., *A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia*. Neuroimage, 2(4): p. 244-52, 1995.
62. Zipursky, R.B., et al., *Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia*. Arch Gen Psychiatry, 49(3): p. 195-205, 1992.
63. Keller, S.S. and N. Roberts, *Measurement of brain volume using MRI: software, techniques, choices and prerequisites*. J Anthropol Sci, 87: p. 127-51, 2009.
64. Chen, R., Y. Jiao, and E.H. Herskovits, *Structural MRI in autism spectrum disorder*. Pediatr Res, 69(5 Pt 2): p. 63r-8r, 2011.
65. DeRamus, T.P. and R.K. Kana, *Anatomical likelihood estimation meta-analysis of grey and white matter anomalies in autism spectrum disorders*. Neuroimage Clin, 7: p. 525-36, 2015.
66. Ashburner, J., *Computational anatomy with the SPM software*. Magn Reson Imaging, 27(8): p. 1163-74, 2009.
67. Ashburner, J. and K. Friston, *Multimodal image coregistration and partitioning--a unified framework*. Neuroimage, 6(3): p. 209-17, 1997.
68. Ashburner, J., *A fast diffeomorphic image registration algorithm*. Neuroimage, 38(1): p. 95-113, 2007.

69. Collins, D.L., et al., *Design and construction of a realistic digital brain phantom*.
IEEE Trans Med Imaging, 17(3): p. 463-8, 1998.
70. Fischl, B., *FreeSurfer*. Neuroimage, 62(2): p. 774-81, 2012.
71. Dale, A.M., B. Fischl, and M.I. Sereno, *Cortical surface-based analysis. I: Segmentation and surface reconstruction*. Neuroimage, 9(2): p. 179-94, 1999.
72. Fischl, B., M.I. Sereno, and A.M. Dale, *Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system*. Neuroimage, 9(2): p. 195-207, 1999.
73. Fischl, B. and A.M. Dale, *Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images*. Proc Natl Acad Sci U S A, 97(20): p. 11050-5, 2000.
74. Ding, Y., et al., *Prefrontal cortex markers of suicidal vulnerability in mood disorders: a model-based structural neuroimaging study with a translational perspective*. Transl Psychiatry, 5: e516, 2015.
75. Palaniyappan, L. and P.F. Liddle, *Differential effects of surface area, gyrification and cortical thickness on voxel based morphometric deficits in schizophrenia*. Neuroimage, 60(1): p. 693-9, 2012.
76. Popescu, V., et al., *Postmortem validation of MRI cortical volume measurements*

- in MS. Hum Brain Mapp*, 37(6): p. 2223-33, 2016.
77. Winkler, A.M., et al., *Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies*. *Neuroimage*, 53(3): p. 1135-46, 2010.
78. First M, S.R., Gibbon M, Williams J., *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders – Clinician Version (SCID-CV)*. Washington, DC. American Psychiatric Press, 1997.
79. Hollingshead, A., *Two-factor index of social position*. 1957.
80. Baron-Cohen, S., et al., *The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians*. *J Autism Dev Disord*, 31(1): p. 5-17, 2001.
81. Wakabayashi, A., et al., *The Autism-Spectrum Quotient (AQ) in Japan: A cross-cultural comparison*. *J Autism Dev Disord*, 36(2): p. 263-70, 2006.
82. Oldfield, R.C., *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory*. *Neuropsychologia*, 9(1): p. 97-113, 1971.
83. Matsuoka, K., et al., *Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words: Japanese version of National Adult Reading Test*. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60(3): p.

- 332-9, 2006.
84. Nelson, H., *National Adult Reading Test (NART): For the Assessment of Premorbid Intelligence in Patients with Dementia: Test Manual*. 1982.
 85. Mayes SD, Calhoun SL., *Analysis of WISC-III, Stanford-Binet:IV, and academic achievement test scores in children with autism*. *J Autism Dev Disord*, 33(3): p. 329-41, 2003.
 86. Wechsler, D., *Wechsler Adult Intelligence Scale—Revised*. New York. Psychological Corporation, 1981.
 87. Buckner, R.L., et al., *A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume*. *Neuroimage*, 23(2): p. 724-38, 2004.
 88. Destrieux, C., et al., *Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature*. *Neuroimage*, 53(1): p. 1-15, 2010.
 89. Desikan, R.S., et al., *An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest*. *Neuroimage*, 31(3): p. 968-80, 2006.
 90. Golding, J., C. Steer, and M. Pembrey, *Parental and grandparental ages in the*

- autistic spectrum disorders: a birth cohort study.* PLoS One, 5(4): e9939, 2010.
91. Janecka, M., et al., *Paternal Age Alters Social Development in Offspring.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 56(5): p. 383-390, 2017.
 92. Huang, J., et al., *Prenatal, Perinatal and Neonatal Risk Factors for Intellectual Disability: A Systemic Review and Meta-Analysis.* PLoS One, 11(4): e0153655, 2016.
 93. Cauda, F., et al., *Grey matter abnormality in autism spectrum disorder: an activation likelihood estimation meta-analysis study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 82(12): p. 1304-13, 2011.
 94. Jiao, Y., et al., *Predictive models of autism spectrum disorder based on brain regional cortical thickness.* Neuroimage, 50(2): p. 589-99, 2010.
 95. Liu, J., et al., *Gray matter abnormalities in pediatric autism spectrum disorder: a meta-analysis with signed differential mapping.* Eur Child Adolesc Psychiatry, 26(8): p.933-945, 2017.
 96. Ohta, H., et al., *Increased Surface Area, but not Cortical Thickness, in a Subset of Young Boys With Autism Spectrum Disorder.* Autism Res, 9(2): p. 232-48, 2016.
 97. Retico, A., et al., *The effect of gender on the neuroanatomy of children with*

- autism spectrum disorders: a support vector machine case-control study.* Mol Autism, 7(5), 2016.
98. Via, E., et al., *Meta-analysis of gray matter abnormalities in autism spectrum disorder: should Asperger disorder be subsumed under a broader umbrella of autistic spectrum disorder?* Arch Gen Psychiatry, 68(4): p. 409-18, 2011.
99. Yu, K.K., et al., *Can Asperger syndrome be distinguished from autism? An anatomic likelihood meta-analysis of MRI studies.* J Psychiatry Neurosci, 36(6): p. 412-21, 2011.
100. Cavanna, A.E. and M.R. Trimble, *The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates.* Brain, 129(Pt 3): p. 564-83, 2006.
101. Margulies, D.S., et al., *Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys.* Proc Natl Acad Sci U S A, 106(47): p. 20069-74, 2009.
102. Lombardo, M.V., et al., *Atypical neural self-representation in autism.* Brain, 133(Pt 2): p. 611-24, 2010.
103. Fransson, P. and G. Marrelec, *The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis.* Neuroimage, 42(3): p. 1178-84, 2008.
104. Leech, R., et al., *Fractionating the default mode network: distinct contributions*

- of the ventral and dorsal posterior cingulate cortex to cognitive control. J Neurosci*, 31(9): p. 3217-24, 2011.
105. Leech, R. and D.J. Sharp, *The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. Brain*, 137(Pt 1): p. 12-32, 2014.
106. Chien, H.Y., S.S. Gau, and W.Y. Isaac Tseng, *Deficient visuospatial working memory functions and neural correlates of the default-mode network in adolescents with autism spectrum disorder. Autism Res*, 9(10): p. 1058-1072, 2016.
107. Jung, M., et al., *Default mode network in young male adults with autism spectrum disorder: relationship with autism spectrum traits. Mol Autism*, 5(35), 2014.
108. Plitt, M., et al., *Resting-state functional connectivity predicts longitudinal change in autistic traits and adaptive functioning in autism. Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(48): e6699-706, 2015.
109. Kennedy, D.P., E. Redcay, and E. Courchesne, *Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(21): p. 8275-80, 2006.
110. Iwashiro, N., et al., *Localized gray matter volume reductions in the pars*

- triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia. Schizophr Res, 137(1-3): p. 124-31, 2012.*
111. Yamasaki, S., et al., *Reduced gray matter volume of pars opercularis is associated with impaired social communication in high-functioning autism spectrum disorders. Biol Psychiatry, 68(12): p. 1141-7, 2010.*
112. Walhovd, K.B., et al., *Through Thick and Thin: a Need to Reconcile Contradictory Results on Trajectories in Human Cortical Development. Cereb Cortex, 27(2): p. 1472-1481, 2017.*
113. Amlien, I.K., et al., *Organizing Principles of Human Cortical Development--Thickness and Area from 4 to 30 Years: Insights from Comparative Primate Neuroanatomy. Cereb Cortex, 26(1): p. 257-267, 2016.*
114. Brown, T.T. and T.L. Jernigan, *Brain development during the preschool years. Neuropsychol Rev, 22(4): p. 313-33, 2012.*
115. Raznahan, A., et al., *How does your cortex grow? J Neurosci, 31(19): p. 7174-7, 2011.*
116. Zielinski, B.A., et al., *Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development. Brain, 137(Pt 6): p. 1799-812, 2014.*

117. Sandin, S., et al., *Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents*. Mol Psychiatry, 21(5): p. 693-700, 2016.
118. Jacobsson, B., L. Ladfors, and I. Milsom, *Advanced maternal age and adverse perinatal outcome*. Obstet Gynecol, 104(4): p. 727-33, 2004.
119. Guinchat, V., et al., *Pre-, peri- and neonatal risk factors for autism*. Acta Obstet Gynecol Scand, 91(3): p. 287-300, 2012.
120. Bray, I., D. Gunnell, and G. Davey Smith, *Advanced paternal age: how old is too old?* J Epidemiol Community Health, 60(10): p. 851-3, 2006.
121. Patton, G.C., et al., *Adolescence and the next generation*. Nature, 554(7693): p. 458-466, 2018.
122. Janecka, M., et al., *Advantageous developmental outcomes of advancing paternal age*. Transl Psychiatry, 7(6): e1156, 2017.
123. Bilder, D.A., et al., *Prenatal and perinatal factors associated with intellectual disability*. Am J Intellect Dev Disabil, 118(2): p. 156-76, 2013.
124. Chapman, D.A., K.G. Scott, and C.A. Mason, *Early risk factors for mental retardation: role of maternal age and maternal education*. Am J Ment Retard, 107(1): p. 46-59, 2002.

6. 謝辞

本論文を作成するにあたり、本研究で協力・支持を受けた全ての方に深謝する。特に、研究の基礎から今日に至るまで手厚くご指導を賜った浜松医科大学精神医学講座の山末英典先生、東京大学大学院の医学系研究科脳神経医学専攻こころの発達医学分野の金生由紀子先生に心より深謝を表明する。また、本研究の共同研究者として協力を得た、東京大学医学部附属病院小児科の大和田啓峰先生、東京大学大学院こころの発達医学分野の Walid Yassin さん、浜松医科大学精神医学講座の桑原斉先生、名古屋学芸大学大学院子どもケア研究科の黒田美保先生に深謝する。

7. 資料

資料 1 広汎性発達障害の診断基準 (DSM-IV-TR)

(高橋三郎ら、DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル、医学書院、2003年)

(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のみ抜粋)

<299.00 自閉性障害>

- A. (1), (2), (3)から合計6つ(またはそれ以上), うち少なくとも(1)から2つ, (2)と(3)から1つずつの項目を含む.
- (1) 対人的相互反応における質的な障害で以下の少なくとも2つによって明らかになる.
- (a) 目と目で見つめ合う, 顔の表情, 体の姿勢, 身振りなど, 対人的相互反応を調節する多彩な非言語性行動の使用の著明な障害
 - (b) 発達の水準に相応した仲間関係をつくることの失敗
 - (c) 楽しみ, 興味, 成し遂げたものを他人と分かち合うことを自発的に求めることの欠如(例: 興味のあるものをみせる, 持って来る, 指さすことの欠如)
 - (d) 対人的または情緒的相互性の欠如
- (2) 以下のうち少なくとも1つによって示されるコミュニケーションの質的な障害:
- (a) 話し言葉の遅れまたは完全な欠如(身振りや物まねのような代替りのコミュニケーションの仕方により補おうという努力を伴わない)
 - (b) 十分会話のある者では, 他人と会話を開始し継続する能力の著明な障害
 - (c) 常同的で反復的な言葉の使用または独特な言語
 - (d) 発達水準に相応した, 変化に富んだ自発的なごっこ遊びや社会性を持った物まね遊びの欠如
- (3) 行動, 興味, および活動の限定された反復的で常同的な様式で, 以下の少なくとも1つによって明らかになる.
- (a) 強度または対象において異常なほど, 常同的で限定された型の1つまたはいくつかの興味だけに熱中すること
 - (b) 特定の機能的でない習慣や儀式にかたくなにこだわるのが明らかである.
 - (c) 常同的で反復的な衝動的運動(例: 手や指をぱたぱたさせたりねじ曲げる, または複雑な全身の動き)
 - (d) 物体の一部に持続的に熱中する.
- B. 3歳以前に始まる, 以下の領域の少なくとも1つにおける機能の遅れまたは異常: (1)対人的相互反応, (2)対人的コミュニケーションに用いられる言語, または(3)象徴的または想像的遊び

C. この障害はレット障害または小児期崩壊性障害ではうまく説明されない。

<299.80 アスペルガー障害>

A. 以下のうち少なくとも2つにより示される対人的相互反応の質的な障害：

- (1) 目と目で見つめ合う，顔の表情，体の姿勢，身振りなど，対人的相互反応を調節する多彩な非言語的行動の使用の著明な障害
- (2) 発達の水準に相応した仲間関係を作ることの失敗
- (3) 楽しみ，興味，達成感を他人と分かち合うことを自発的に求めることの欠如
(例：他の人達に興味のある物を見せる，持って来る，指差すなどをしない)
- (4) 対人的または情緒的相互性の欠如

B. 行動，興味および活動の，限定的，反復的，常同的な様式で，以下の少なくとも1つによって明らかになる。

- (1) その強度または対象において異常なほど，常同的で限定された型の1つまたはそれ以上の興味だけに熱中すること
- (2) 特定の，機能的でない習慣や儀式にかたくなにこだわるのが明らかである。
- (3) 常同的で反復的な街奇的運動（例：手や指をばたばたさせたり，ねじ曲げる，または複雑な全身の動き）
- (4) 物体の一部に持続的に熱中する。

C. その障害は社会的，職業的，または他の重要な領域における機能の臨床的に著しい障害を引き起こしている。

D. 臨床的に著しい言語の遅れがない（例：2歳までに単語を用い，3歳までにコミュニケーション的な句を用いる）。

E. 認知の発達，年齢に相応した自己管理能力，（対人関係以外の）適応行軌，および小児期における環境への好奇心について臨床的に明らかな遅れがない。

F. 他の特定の広汎性発達障害または統合失調症の基準を満たさない。

<299.80 特定不能の広汎性発達障害（非定型自閉症を含む）>

このカテゴリーは，対人的相互反応の発達に重症で広汎な障害があり，言語的または非言語的なコミュニケーション能力の障害や常同的な行動・興味・活動の存在を伴っているが，特定の広汎性発達障害，統合失調症，統合失調型パーソナリティ障害，または回避性パーソナリティ障害の基準を満たさない場合に用いるべきである。例えば，このカテゴリーには，“非定型自閉症”——発症年齢が遅いこと，非定型の症状，または閾値に達しない症状，またはこのすべてがあるために自閉性障害の基準を満たさないような病像——が入れられる。

資料 2 自閉スペクトラム症／自閉症スペクトラム障害の診断基準 (DSM-5)

(高橋三郎ら、DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル、医学書院、2014年)

<299.00 (F84.0) 自閉スペクトラム症／自閉症スペクトラム障害>

- A. 複数の状況で社会的コミュニケーションおよび対人的相互反応における持続的な欠陥があり、現時点または病歴によって、以下により明らかになる（以下の例は一例であり、網羅したものではない）。
- (1) 相互の対人的・情緒的関係の欠落で、例えば、対人的に異常な近づき方や通常の会話のやりとりのできないことといったものから、興味、情動、または感情を共有することの少なさ、社会的相互反応を開始したり応じたりすることができないことに及ぶ。
 - (2) 対人的相互反応で非言語的コミュニケーション行動を用いることの欠陥、例えば、まとまりのわるい言語的、非言語的コミュニケーションから、アイコンタクトと身振りの異常、または身振りの理解やその使用の欠陥、顔の表情や非言語的コミュニケーションの完全な欠陥に及ぶ。
 - (3) 人間関係を発展させ、維持し、それを理解することの欠陥で、例えば、さまざまな社会的状況に合った行動に調整することの困難さから、想像上の遊びを他者と一緒にしたり友人を作ることの困難さ、または仲間に対する興味の欠如に及ぶ。
- ▶ 現在の重症度を特定せよ
- 重症度は社会的コミュニケーションの障害や、限定された反復的な行動様式に基づく（表2参照）
- B. 行動、興味、または活動の限定された反復的な様式で、現在または病歴によって、以下の少なくとも2つにより明らかになる（以下の例は一例であり、網羅したものではない）。
- (1) 常同的または反復的な身体の運動、物の使用、または会話（例：おもちゃを一列に並べたり物を叩いたりするなどの単調な常同運動、反響言語、独特な言い回し）。
 - (2) 同一性への固執、習慣への頑ななこだわり、または言語的、非言語的な儀式的行動様式（例：小さな変化に対する極度の苦痛、移行することの困難さ、柔軟性に欠ける思考様式、儀式のようなあいさつの習慣、毎日同じ道順をたどったり、同じ食物を食べたりすることへの要求）
 - (3) 強度または対象において異常なほど、きわめて限定され執着する興味（例：一般的ではない対象への強い愛着または没頭、過度に限局したまたは固執した興味）

(4) 感覚刺激に対する過敏さまたは鈍感さ、または環境の感覚的側面に対する並外れた興味（例：痛みや体温に無関心のように見える、特定の音または触感に逆の反応をする、対象を過度に嗅いだり触れたりする、光または動きを見ることに熱中する）

▶ 現在の重症度を特定せよ

重症度は社会的コミュニケーションの障害や、限定された反復的な行動様式に基づく（表2参照）。

C. 症状は発達早期に存在していなければならない（しかし社会的要求が能力の限界を超えるまでは症状は完全に明らかにならないかもしれないし、その後の生活で学んだ対応の仕方によって隠されている場合もある）。

D. その症状は、社会的、職業的、または他の重要な領域における現在の機能に臨床的に意味のある障害を引き起こしている。

E. これらの障害は、知的能力障害（知的発達症）または全般的発達遅延ではうまく説明されない。知的能力障害と自閉スペクトラム症はしばしば同時に起こり、自閉スペクトラム症と知的能力障害の併存の診断を下すためには、社会的コミュニケーションが全般的な発達の水準から期待されるものより下回っていないなければならない。

注：DSM-IVで自閉性障害、アスペルガー障害、または特定不能の広汎性発達障害の診断が十分確定しているものには、自閉スペクトラム症の診断が下される。社会的コミュニケーションの著しい欠陥を認めるが、それ以外は自閉スペクトラム症の診断基準を満たさないものは、社会的（語用論的）コミュニケーション症として評価されるべきである。

▶ 該当すれば特定せよ

知能の障害を伴う、または伴わない

言語の障害を伴う、または伴わない

関連する既知の医学的または遺伝学的疾患、または環境要因（コードするときの注：関連する医学的または遺伝学的疾患を特定するための追加のコードを用いること）

関連する他の神経発達症、精神疾患、または行動障害（コードするときの注：関連する神経発達症、精神疾患、または行動障害を特定するための追加のコードを用いること）

緊張病を伴う（定義については、他の精神疾患に関連する緊張病の診断基準を参照せよ）〔コードするときの注：緊張病の併存を示すため、自閉スペクトラム症に関連する緊張病 293.89 (F06.1)の追加のコードを用いること〕

資料 3 説明同意文書

られた場でのみ使用させていただきますので、プライバシーの保護と秘密保持の点での心配はありません。

説明文書（当事者・患者様用）

研究課題名：健常者および精神神経疾患患者における脳 MRI と認知機能の関係

担当者 職・氏名： 印

平成 年 月 日

東京大学医学部附属病院 精神神経科

1. 検査の目的および方法
この研究は、これまでに明らかにはされていない脳の形態と精神神経疾患との関係を、近年飛躍的に技術が進歩してきている MRI を使って調べるためのものです。さらに、精神神経科患者さんの認知機能（こころのはたらき）の特徴と脳の形態との関連についても調べていきます。MRI は磁気を利用して体の内部や臓などの形態情報を写真として見られるようにする検査で、通常のレントゲンや CT よりも詳しい形態情報が分かかります。

研究に協力して頂くためには MRI 検査と面接・心理検査が必要になります。担当医師と 40～60 分程度の面接をした後に、頭部 MRI 検査を受けて頂きます。検査中は機械の音がうるさくなくように耳栓をして検査台の上で横になって頂きます。検査の時間は 30 分ほどで、その間は出来るだけ動かないようにして頂きます。心理検査については心理検査担当者と面談形式で行います。60 分程度かかります。また、東京大学医学部附属病院精神神経科で診察を行った患者さんについては、診療中に得られた臨床情報と検査結果をお互いに解析および考察することがあります。

本研究で撮影した画像は研究を目的とするものであり、正確な診断には適さない画像であるため、あなたの健康上の問題に直接の関わりが得られることはほとんどありません。ただし、画像を確認した医師が、今後検査が必要と思われる所見を見つけた場合には、あなたにその旨をお伝え致します。なおその際、新たに医療機関を受診した場合の費用等については、あなたご自身のご負担となることをどうぞご理解ください。

2. 予想される危険と不快
MRI 機器は磁気を発生しますが、それによる人体への副作用や害は全く認められておらず、医療の場で広く行われている安全な検査です。CT などと違って、放射線被曝もありません。ただし、過去に大きな手術などをしている場合に検査を受けられない場合があるので、その場合にはご相談ください。また、磁気が発生している関係で、検査の際にはアクセサリーや時計のような機械類、テレフォンカードなどの磁気カード、義歯などをはずして頂きます。

3. 検査に同意しない場合であっても不利益を受けないこと
この検査はあくまでもこちらからのお願いですので、協力して頂くかどうかは皆さんの自由です。もし協力して頂くならなくても今後の治療には一切差し支えありません。

4. 検査中でも随時辞退できること
一旦同意した後も、申し出ただければ、検査を中止することができます。

5. 被験者のプライバシーの保護、秘密保持の件について
検査と面接で得られた情報は匿名のデータの形として、学会発表・論文発表などの限

説明書（当事者・患者様用）

研究課題名：健常者および精神神経疾患患者における脳 MRI と認知機能の関係

私は、同意書に記載の
別紙の通り説明いたしました。（別紙説明書を参照願います）

（説明事項）

- 1.検査の内容について
- 2.検査を受けることに同意しなくても何ら不利益を受けないことについて
- 3.検査を受けることに同意した後でも自由に取やめることが可能であることについて
- 4.プライバシーの保護、秘密保持の件について
- 5.その他（ ）

平成 年 月 日

記

東京大学医学部附属病院 精神神経科
担当者 職・氏名： 印

検査の名称：健常者および精神神経疾患患者における脳 MRI と認知機能の関係

平成 年 月 日

被検者氏名 印
住所
*親族氏名（ ）
（被検者ごとの捺印）
*住所

同意書（当事者・患者様用）

東京大学医学部附属病院院長 殿

私は下記の検査を受けるにあたり、研究担当医師（所属
氏名 ）から別紙説明書記載の事項について説明を受け、これを十分
理解できましたので検査を受けることに同意いたします。

注）*印は被検者が未成年又は記載不能の場合に記入してください。

別紙説明書を参照願います。

説明文書（健常者用）（別紙1）

研究課題名：健常者および精神神経疾患患者における脳MRIと認知機能の関係

- 検査の目的および方法
この研究は、これまでに明らかにはされていない脳の形態と精神神経疾患との関係を、近年飛躍的に技術が進歩してきているMRIを使って調べるためのものです。さらに、精神神経科患者さんの認知機能（こころのはたらき）の特徴と脳の形態との関連についても調べていきます。MRIは磁気を利用して体の内部や脳などの形態情報を写真として見られるようにする検査で、通常のレントゲンやCTよりも詳しい形態情報が分かります。皆様には、健常対照者としてのご協力をお願い申し上げます。研究に協力して頂くためにはMRI検査と面接・心理検査が必要になります。担当医師と40～60分程度の面接をした後に、頭部MRI検査を受けて頂きます。検査中は機械の音がうるさくなくないように耳栓をして検査台の上で横になります。検査の時間は30分ほどで、その間は出来るだけ動かないようにして頂きます。心理検査については心理検査担当者と面談形式で行います。60分程度かかります。
- 予想される危険と不快
MRI機器は磁気を生じますが、それによる人体への副作用や害は全く認められておらず、医療の場で広く行われている安全な検査です。CTなどと違って、放射線被曝もありません。ただし、過去に大きな手術などをしていらっしゃる場合に検査を受けられない場合があります。その場合にはご相談ください。また、磁気が発生している関係で、検査の際にはアクセサリーや時計のような機械類、テレフォンカードなどの磁気カード、義歯などをはずして頂きます。
- 検査に同意しない場合であっても不利益を受けないこと
この検査はあくまでもこちらからのお願いですので、協力して下さるかどうかは皆さんの自由です。もし協力して下さらなくても今後の治療には一切差し支えありません。
- 検査中でも随時辞退できること
一旦同意した後も、申し出ていただければ、検査を中止することができます。

5. 被検者のプライバシーの保護、秘密保持の件について
また、検査と面接で得られた情報は匿名の形で多数のデータの一部として、学会発表・論文発表などの限られた場でのみ使用させていただきますので、プライバシーの保護と秘密保持の点での心配はありません。

平成 年 月 日
東京大学医学部附属病院 精神神経科
担当者 職・氏名： 印

同意書（健常者用）（別紙2）

東京大学医学部附属病院 院長

私は下記の検査を受けるにあたり、研究担当医師（所属名）から別紙説明書記載の事項について説明を受け、これを十分理解できましたので検査を受けることに同意いたします。

（説明事項）

- 検査の内容について
- 検査を受けることに同意しなくても何ら不利益を受けないことについて
- 検査を受けることに同意した後でも自由に取やめることが可能であることについて
- プライバシーの保護、秘密保持の件について
- その他（ ）

記

検査の名称：健常者および精神神経疾患患者における脳MRIと認知機能の関係

平成 年 月 日
被検者氏名 印
住所
* 籍氏名（ ）
* 住所
* 住所
(被検者ごの捺印) 印

注）* 印は被検者が未成年又は記載不能の場合に記入してください。

別紙説明書を参照願います。

説明書 (検査者用) (別紙 3)

研究課題名：健常者および精神神経疾患患者における脳MRIと認知機能の関係

私は、同意書に記載の
別紙の通り説明いたしました。(別紙説明書を参照します)

殿に対し、この検査を行うにあたり、

平成 年 月 日

東京大学医学部附属病院 精神神経科
担当者 職・氏名：

印