

自閉症的行動特性とオキシトシン受容体遺伝子多型を結ぶ
中間表現型としての脳形態指標とその性差に関する研究

齋藤 有希

目次

0.	要旨	5
1.	序文	6
1.1	自閉症スペクトラム障害 (Autism spectrum disorders:ASDs)	6
1.2	ASDs の病因	7
1.3	閾値下の自閉症行動特性 (Autistic-like traits:ALTs)	11
1.4	3つの中核症状毎に神経基盤が異なるという仮説	12
1.5	男女で神経基盤が異なるという仮説	12
1.6	オキシトシン受容体遺伝子 <i>OXTR</i> rs2254298A	13
1.7	ALTs と <i>OXTR</i> rs2254298A を結ぶ中間表現型研究	16
1.8	研究目的	19
2.	方法	21
2.1	研究対象	21
2.2	ALTs の評価方法	30
2.3	AQ の因子分析	30
2.4	Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) タイピングの原理	31
2.5	本研究における <i>OXTR</i> rs2254298 のタイピング	34
2.6	撮像プロトコール	34
2.7	Voxel-based morphometry (VBM) の原理	34

2.8	本研究における Voxel-based morphometry (VBM) での画像処理	39
2.9	統計解析	39
2.9.1	背景データ解析	39
2.9.2	局所灰白質体積の相関解析	40
2.9.3	解剖的カップリングの解析	42
2.9.4	局所灰白質体積と rs2254298A アレル数との相関解析	42
3.	結果	42
3.1	AQ の因子分析	42
3.2	背景データ解析	47
3.3	局所灰白質体積の相関解析	47
3.4	解剖的カップリングの解析	51
3.5	局所灰白質体積と OXTR rs2254298A のアレル数との相関解析	54
4.	考察	56
4.1	ALTs の社会性ドメインと右島灰白質体積の関係について	56
4.2	ALTs の社会性ドメインと解剖的カップリングの関係について	57
4.3	OXTR rs2254298A と右島灰白質体積の関係について	58
4.4	男女二形性について	59
4.5	中間表現型の候補としての島皮質について	60

4.6	方法論的制約	61
5.	結論	67
6.	謝辭	68
7.	引用文献	69

0 要旨

定型発達者の中にも閾値下の自閉症的行動特性 (ALTs) が見られ、自閉症スペクトラム障害 (ASDs) と遺伝的に重複しているため、ALTs の検討は ASDs を解明する糸口として重要である。本研究では ASDs のアジア人でのリスクアレルであるオキシトシンレセプター遺伝子 (*OXTR*) rs2254298A と ALTs を結ぶ中間表現型を同定するために局所灰白質体積や解剖的カップリングを指標として調べた。その結果男性で ALTs の社会性ドメインの自閉症傾向が強いほど右島灰白質体積が小さく、右島と腹側前部帯状回の解剖的カップリングが減弱している事、*OXTR* rs2254298A を多くもつほど右島灰白質体積が小さい事が示せた。よって右島灰白質体積は ALTs と *OXTR* rs2254298A を結ぶ男女二形性をもつ中間表現型候補である事が示せた。

1 序文

1.1 自閉症スペクトラム障害 (Autism spectrum disorder: ASDs)

ASDsの中で最も典型的なものが自閉症であり、1) 他者との社会相互性の障害、2) コミュニケーションの障害、3) 常同的で興味・行動の限定された様式といった3つの行動特徴が幼児期から認めることで診断される (DSM-IV, American Psychiatric Association. 2000)。

1) の社会相互性の障害とは相手の表情やジェスチャー、イントネーションの読み取りといった言語以外のやりとりに障害があるため、相手の感情や意図の読み取りに苦手さがあり、交わされた言葉の字面上のやりとりに終始しがちであったりする。2) のコミュニケーションの質的障害とは言葉が全く理解できないものから、個々の単語は分かっても話された全体の意味が取れない場合まで様々な場合がある。3) の常同的で興味・行動の限局された様式とはごく限られた物事に強い興味を示し、いつも決まった事ばかりをしようとする傾向で、物の配置や日常生活の日課などの変化に抵抗する。

アスペルガー症候群と高機能自閉症は、言語的コミュニケーションの発達には障害が少なく、特に社会相互性の障害と常同反復性で特徴付けられる。さらに、特定不能の広汎性発達障害は社会相互性の障害は示すが、それ以外の症状は閾値下である (DSM-IV, American Psychiatric Association. 2000)。

ASDs は、これらの自閉症、高機能自閉症、アスペルガー症候群、特定不能の広汎性発達障害（Pervasive developmental disorder not otherwise specified: PDD-NOS）を自閉症スペクトラムという連続的な障害として捉えた概念^[1]で、有病率は近年では 100 人に 1 人、男女比は 4 : 1 と考えられている^[2-3]。

1.2 ASDs の病因

ASDs の病因については双生児研究によると以前は 90%が遺伝要因と言われてきたが^[4]、最近の標準的な診断基準を用いて実施された双生児研究では従来の推定よりも大幅に低い 38%が遺伝的要因、58%が胎内環境や新生児早期などの共有環境要因と報告されている^[5]。

さらに遺伝要因でも common genetic variant と rare genetic variant など複数の要因が想定され、異質性の高い疾患群であることが分かっている^[6]。

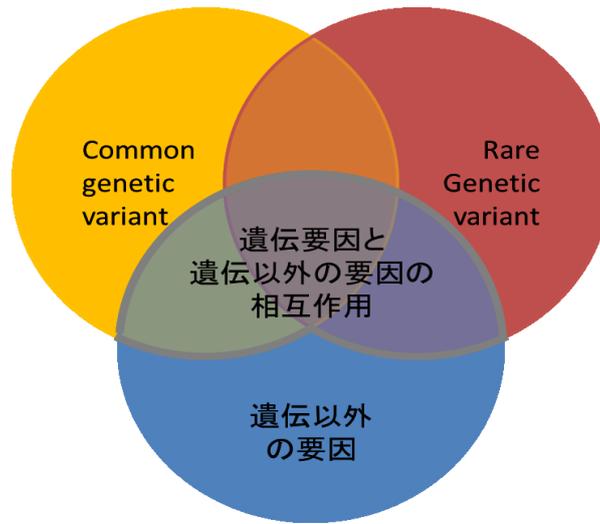


図 1、ASDs の病因

リスク要因には遺伝要因と遺伝以外の要因、さらにそれらの相互作用が想定される。遺伝要因にはよく見られる変異 (common genetic variant) とまれな変異 (rare genetic variant) とがあり、遺伝以外の要因としてはエピジェネティックな修飾や環境要因などが考えられる^[6]。

ASDs の感受性遺伝子としては、これまで数百以上におよぶ遺伝子が候補としてあげられてきた。現在のところ比較的確かにわかっていることは、以下である。1) 遺伝要因は ASDs の発症に関与しているが、ゲノムの異常で全ての原因を説明できるわけではない。2) 脆弱 X 症候群、結節性硬化症、Rett 症候群、Angelman 症候群など原因遺伝子のわかっている一部の遺伝疾患で、ASDs 様の症状を呈することが多い。3) 15q11 の染色体重複が ASDs と関連している。4) common variant のみで ASDs の発症を説明することは困難である。5) de novo CNV が ASDs の発症に関連するが、その領域数は数百である。6) 16p11.2 の CNV は ASDs の発症と関連している。7) neuroligins, NRXN1, SHANK3, CNTNAP2 など神経細胞の接着に影響する遺伝子 (CAM 関連遺伝子) が ASDs の発症と関連している。8) rare variant が ASDs の発症に関連するが、その遺伝子数は数百~千程度である。上記の遺伝学的事実が示唆するように、ASDs は数百~千程度の変異が関与する遺伝的に異質性の高い疾患であると想定されている。ASDs の発症は、common-variant の集積によるものかもしれないし、rare-variant によるものかもしれない。いずれにせよ何らかの神経生物学的な common pathway (細胞接着など分子の水準から脳画像でとらえられる変化まで、これも恐らく複数ある) を経由して、ASDs の行動特性を形成しているものと考えられている^[7]。

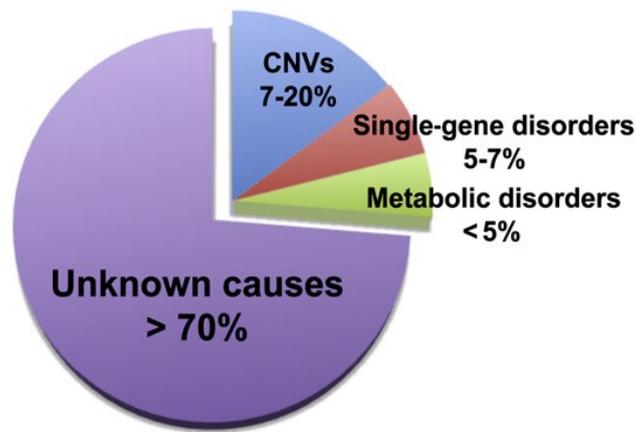


図 2、ASDs の遺伝要因

ASDs は異質性の高い疾患群であり、遺伝要因の 70% はまだ分かっていない^[8]。

1.3 閾値下の自閉症行動特性 (Autistic-like trait: ALTs)

このように ASDs は異質性の高い疾患群であり、その背景にある common pathway も複数あると想定されるが、発端者の近親者にも ASDs の診断基準は満たさないものの社会的なコミュニケーション、自己や他者の知覚、社会適応における独特さや問題などがみられる場合があることから^[9-10]、ASDs の中には、一つ一つは表現型に与える効果が弱い多数の遺伝子や、これを修飾する環境要因が形質発現に関与し、その分布は正規分布するという量的遺伝学のモデルに則り^[11]、ある閾値を超えると疾患が発症するという threshold theory^[11] に従うものがあると考えられている。この仮説に基づいた双生児研究^[12-14]や家族研究^[15]では、定型発達者（発達障害の診断が否定的で精神発達上に明らかな問題を報告されていないもの）の中にも閾値下の自閉症的行動特性 (Autistic-like traits ; ALTs) がみられ、特性の殆ど認めないものから強いものまで連続的に分布し、ALTs は ASDs と遺伝的に重複していることが報告され ALTs と ASDs の違いに周産期等の環境要因や、環境要因と遺伝要因の相互作用が影響している可能性が示唆されている^[12]。

ところで、ASDs の当事者は遺伝要因を反映した脳構造異常に加え、不適応などから長期のストレスによっておこる脳構造変化、つまり allostatic change^[16]を受けている可能性が指摘されている^[17]。また ASDs ではてんかん、

気分障害などの併発疾患も多く^[18]、そのための器質的変化がみられる例もあり、更にそれに伴う服薬の影響も無視できない可能性がある^[16]。以上の様な器質的変化や仮想上の膜構造変化が本研究に与える影響は不明ではあるが、各要素の影響を除外して解析するためには多くの ASD 症例の蓄積が必要となるため将来の課題とし、本研究ではまず ASDs と共通の遺伝要因を持つと想定される ALTs を対象とした。

次に ASDs の異質性を低減することを試みるために、次に現在提唱されている二つの仮説を述べる。

1.4 3つの中核症状毎に神経基盤が異なるという仮説

一卵性双生児と二卵性双生児の行動特徴を比較した双生児コホート研究より ASDs や ALTs の 3つの中核症状は独立して現れ、相互に関係しないことが示された^[19-20]。この事から、Happé らは、ASDs の 3つの中核症状はそれぞれ別個に病因が想定されるという仮説を提唱している^[21]。

1.5 男女で神経基盤が異なるという仮説

ASDs の有病率は男性が女性より多く^[22]、定型発達者でも男性が女性よりも ALTs が強いとの報告が異なる指標を用いた複数のサンプルでされている

[14,23-24]。また Systemizing questions; SQ や Empathy questions; EQ を指標に用いた心理検査から、体系化能力が自閉症、定型発達男性、定型発達女性の順に高く、共感能力が定型発達女性、定型発達男性、自閉症の順に高いことが示され、自閉症を極端な男性脳と捉える事ができるのではないかという、Extreme male theory が提唱されている^[25]。

さらに、定型発達者において社会相互性に関わる脳領域である、扁桃体、島、前部帯状皮質、下前頭回の脳構造が男女で異なる事や^[26-28]、社会行動への影響が報告されており ASDs との関係が示唆されているオキシトシンやバズプレッシンは、分泌や機能に男女差がある事が知られている^[29-30]。これらの事から ASDs や ALTs の神経基盤は男女で異なる可能性も示唆される。

よって本研究では ALTs の因子構造の検討や、男女差を考慮に入れた解析によって ASDs の異質性の低減を試みた。

1.6 オキシトシン受容体遺伝子 (oxytocin receptor gene; *OXTR*) rs2254298A

オキシトシンはヒトや動物の社会行動に関係し^[31-33]、ALTs は性差を持つが、オキシトシンも性差をもち^[29-30]、*OXTR* の多型は定型発達者における向社会性や社会行動の個人差に関係すること^[34-42]が知られている。また最近、195 組の中国人での自閉症家族研究^[43]や自閉症 282 人対定型発達者 440 人の日本人で

の患者対照研究^[44]で ASD と *OXTR* rs2254298A の関係が示され、サンプルサイズはどちらも限定的でありその信頼性には注意が必要なものの、*OXTR* rs2254298A はアジア人での ASDs のリスクアレルである事が示唆される。さらに *OXTR* rs2254298A と辺縁系、傍辺縁系の形態との関係が定型発達者で報告^[45-48] (表 2) されていることから、本研究でも ALTs の社会性ドメインと関連する候補遺伝子として *OXTR*rs2254298A に注目した。

表 1 OXTR と ASDs ([31] より改変)

研究	SNPs	サンプルサイ ズ	人種	所見
Wu et al. ^[43]	4 SNPs	195 組の両親 と子供	中国人	rs2254298A、rs53576A と ASDs が関連
Jacob et al. ^[49]	rs2254298, rs53576	57 組の両親 と子供	白色人種	rs2254298G と ASDs が関連
Lerer et al. ^[50]	18 SNPs	133 組の両親 と子供	アイスランド	rs2254298G を含むハプロタ イプと ASDs が関連
Yrigollen et al. ^[51]	5 SNPs	151 家族	93% 白色人種	rs2268493 と ASDs が関連
Liu et al. ^[44]	11 SNPs	282 人の ASD (217 家族), 440 人の定型 発達者	日本人	rs2254298A と ASDs が関連
Tansey et al. ^[52]	18 SNPs	436 組の両親 と子供	アイルランド, イギリ ス, ポルトガル	多重比較補正後は有意な 関連なし
Campbell et al. ^[53]	25 SNPs	1238 家系, 2333 症例	95% 白色人種	多重比較補正後は有意な 関連なし

1.7 ALTs と *OXTR* rs2254298A を結ぶ中間表現型研究

ALTs と本研究の候補遺伝子である *OXTR* rs2254298A は、直接両者の関係を同定しようとした過去の連鎖研究や関連研究からは関連が見出されていないため^[54-55]、中間表現型研究が有望であると思われる。

ところで、定型発達者を対象とした双生児研究より脳灰白質体積は遺伝性が高い trait maker である事が知られている^[56-57]。また、先行研究では *OXTR* rs2254298A が定型発達者で辺縁系、傍辺縁系の構造と関連していたとの報告や^[45-48] (表 2)、少数ではあるが ALTs と脳構造特徴の関係についての報告、つまり 91 人の定型発達群を対象に Autism spectrum quotient (AQ) の高得点と後部上側頭溝 (posterior superior temporal sulcus; pSTS) の白質体積の減少が関連していたという報告^[58]と、323 人の定型発達者を対象に Social Responsiveness Scale (SRS) の高得点と側頭、頭頂皮質の体積減少が関連していたという報告^[59]もある。よって局所灰白質体積は中間表現型候補として考えられる。

さらに、連結する脳部位同士は発達や成熟の過程が共通である事から^[60-62]、連結する脳部位同士は体積もともに変動すると想定される。ALTs の先行研究 (25 人の定型発達者を対象に f-MRI 研究で ALTs が高いと島と ACC の機能的接合性が弱い事を報告^[63])、ASDs の先行研究 (線条体 - 辺縁系の社会脳領域を含む領域の解剖的カップリングの異常の報告^[64]) から、局所灰白質領域同士

の体積の相関関係を調べる方法、つまり解剖的カップリングも中間表現型候補として考えられる。

しかし ALTs と脳構造特徴と *OXTR* rs2254298A の関係を同一のサンプルで示し、中間表現型としての脳形態指標の同定を試みた先行研究はない。そこで本研究では局所灰白質体積と解剖的カップリングを候補とし、脳形態指標の同定を試みた。

表 2 定型発達者における OXTR と脳構造^[31]より改変)

研究	SNPs	サンプル サイズ	人種	画像解析方法	所見
Tost et al. ^[65]	rs53576	212	白色 人種	VBM	男性における rs53576A と視床下部体積の減少と向社会性の減弱 視床下部と dACC の解剖的カップリングの減弱
Inoue et al. ^[48]	9 SNPs	208	日本人	Manual tracing	rs2254298A とそのハプロタイプと扁桃体の体積の増加
Furman et al. ^[47]	rs2254297	51	アメリカ人	Manual tracing, VBM	rs2254298A と扁桃体体積増加と dACG 体積減少
Yamasue et al. ^[45]	rs2254298	208	日本人	VBM	rs2254298A と dACG と視床下部の灰白質体積減少
Tost et al. ^[46]	rs2254299	212	白色 人種	VBM	rs2254298A と視床下部の体積減少 視床下部と dACG の解剖的カップリングの低下

1.8 研究目的

以上より、本研究では ASDs と共通の遺伝要因をもつと想定される ALTs を表現型とし、ALTs と *OXTR* rs2254298A を結ぶ中間表現型としての脳形態指標の同定（図 3）を局所灰白質体積や解剖的カップリングを候補として試みる。その際、ALTs の因子構造の検討や、性差の影響を考慮した解析を行うことで ALTs の異質性の低減を試みる。具体的には、VBM や SNPs タイピングを用いて以下の解析を行う。

- (1) ALTs と局所灰白質体積の相関をみる。
- (2) (1) で特定された灰白質領域と他の局所灰白質領域との解剖的カップリングの解析を行う。さらに解剖的カップリングをもつ灰白質領域の体積と ALTs との相関をみる。
- (3) (1)、(2) で特定された局所灰白質領域と *OXTR* rs2254298A との関連をみる。

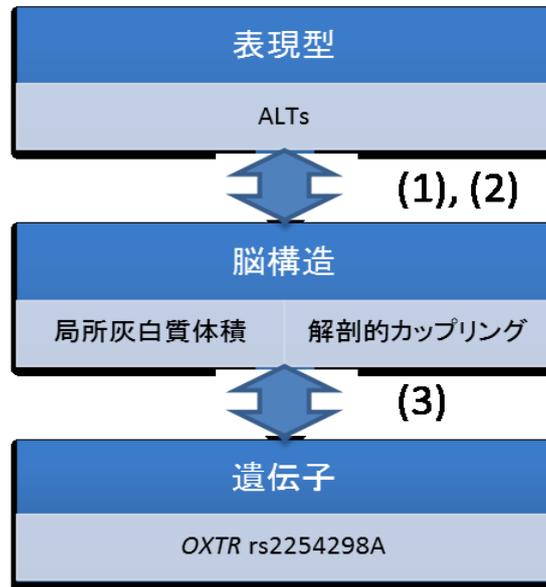


図 3、目的の概念図

まず ALTs と脳構造特徴、次に脳構造特徴と *OXTR* rs2254298A の関係を調べることで中間表現型の同定を試みる。

2. 方法

2.1 研究対象

対象者は発達障害の診断が否定的で、精神発達上に明らかな問題が報告されていない者、つまり定型発達者 135 人（うち男性 79 人）、右利き^[66]、比較的均一な民族である日本人とした（表 3）。大学生や大学病院のスタッフおよびその関係者を東京周辺でリクルートし、東京大学医学部附属病院にて MRI の撮像、採血、インタビューを行った。加齢や閉経の脳形態への影響を避けるため 20~40 歳を、正常知能を対象とした。男女の背景で年齢、両親の社会経済評価尺度^[67]（資料 2-3）、利き手^[66]（資料 1）に差はなかったが、男性で本人の社会経済評価尺度が有意に高かった（ $p=0.004$ ）。MRI 撮像と同日に十分な臨床診断経験を持つ精神科医（H.Y.または M.S.）がインタビューを行い、Structured clinical interview for DSM-IV axis 1 disorders (SCID), non-patient edition^[68]を用いて DSM-IV の I 軸疾患の罹患や既往を除外した。また神経疾患、5 分以上の意識消失または認知機能障害を伴う頭部外傷、物質使用障害または依存のある場合も除外した。AQ テスト日本語版^[23]の得点は受けた時の状態によって変わるため MRI 撮像と間を開けないように、撮像前後一ヶ月以内に行った。

本研究は、東京大学医学部の研究倫理審査委員会 [受付番号 397-1（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）]、およびヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会[受付番号 639-9（精神疾患発症に関わる関連遺伝

子の検索および解析)] によって承認されており、承認されている方法に従って
十分な説明を行い、対象者全員から書面での同意を得た。

表 3. 被験者の背景

評価項目	男性 (n=79)		女性 (n=56)		T テスト	
	平均	SD	平均	SD	T値	P
背景情報						
年齢 (範囲)	29.4 (21-40)	4.2	28.1 (22-40)	4.4	1.72	0.088
利き手 (範囲)*	96.3 (25-100)	9.9	96.0 (50-100)	10.4	0.15	0.88
本人の社会経済評価尺度**	1.49	0.5	1.8	0.7	-2.94	0.004
両親の社会経済評価尺度**	2.17	0.6	2.07	0.5	-0.96	0.34
Autism-Spectrum Quotient (AQ)***						
AQ総点 (50点満点)	16.9	5.9	16.3	6.5	0.5	0.6
AQ総点 (150点満点)****	59.4	11.4	57.0	13.6	1.1	0.28
自閉症的社會性(36点満点)****	15.1	6.1	14.3	6.9	0.8	0.45
こだわりやパターン(30点満点)****	12.4	4.6	11.4	4.9	1.2	0.23
コミュニケーション(33点満点)****	10.9	4.3	11.3	4.4	-0.5	0.6
想像力(18点満点)****	6.9	2.8	6.1	2.7	1.7	0.1
全脳体積の比較 (図1)						
全灰白質体積 (cc)	761	51	674	41	10.5	<0.001
全白質体積 (cc)	561	41	491	31	10.8	<0.001
全脳脊髄液体積(cc)	313	28	260	22	11.4	<0.001
全頭蓋内体積 (ICV) (cc)	1635	113	1427	87	11.6	<0.001
全灰白質体積/ ICV	0.466	0.007	0.473	0.008	-5.4	<0.001
全白質体積/ ICV	0.343	0	0.344	0	-0.99	0.3
全脳脊髄液体積/ ICV	0.191	0.009	0.183	0.01	4.9	<0.001

*Edinburgh Inventory^[66]にて測定: 0点以上は右利きを100点は完璧な右利きを意味する。**Hollingshead scale^[67]にて測定: 得点が高いと低い教育歴または低い職業地位を意味する。***高得点ほど自閉症傾向が強いことを意味する。****4点法(0点、1点、2点、3点)で採点。

資料 1 エジンバラ利き手スケール (中村俊規ら、【精神科臨床評価検査法マニュアル】 心理・神経心理学的検査 利き手(利き目,利き足)・半球機能 神経心理学と人間学的観点から、臨床精神医学、2004 年増刊、414-423、2004 より作成)

エジンバラ利き手スケール

氏名 _____ (ひらがな) 性別 _____

ID _____

Handedness Index= _____ ($[R-L]/[R+L]*100$ で算出。-100 から +100)

あなたは以下の動作を、左右どちらの手で行いますか？

いつも必ず右 (左) 手を使う場合には、右 (左) に++と記して下さい。

どちらかと言えば、右 (左) 手を使うことの方が多ければ、右 (左) に+と記して下さい。

どちらの手も同じくらい使う場合には、左右両方に+と記して下さい。

	動作	右	左
1	文字を書く		
2	絵を描く		
3	ボールを投げる		
4	はさみ		
5	くし		
6	歯ブラシ		
7	カッターナイフ		
8	スプーン		
9	かなづち		
10	ネジ回し (ドライバー)		
11	テニスラケット		
12	ナイフ (洋食でフォークと一緒に使う)		
13	野球のバット (先端に近い手)		
14	ゴルフクラブ (ヘッドに近い手)		
15	ほうき (長いものを両手で使う際の上の手)		
16	(枯草を集める) くま手		
17	マッチをする		
18	箱のふたを開ける		
19	トランプを切る		
20	針に糸を通す		
	計	R	L

[出典] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9:97-113.

作成者：山本・笠井 2003 年 4 月 1 日

資料 2 社会経済状態を評価する Hollingshead Scale (Hollingshead, A. B、Two Factor Index of Social Position、Yale University Press、1965 より作成)

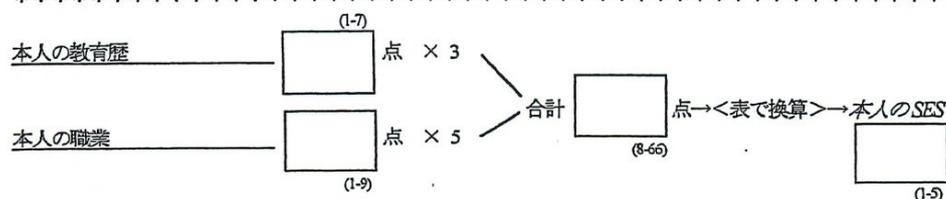
MRI 体積測定研究用 Socio-economic state (SES)評価尺度 <Hollingshead scale>

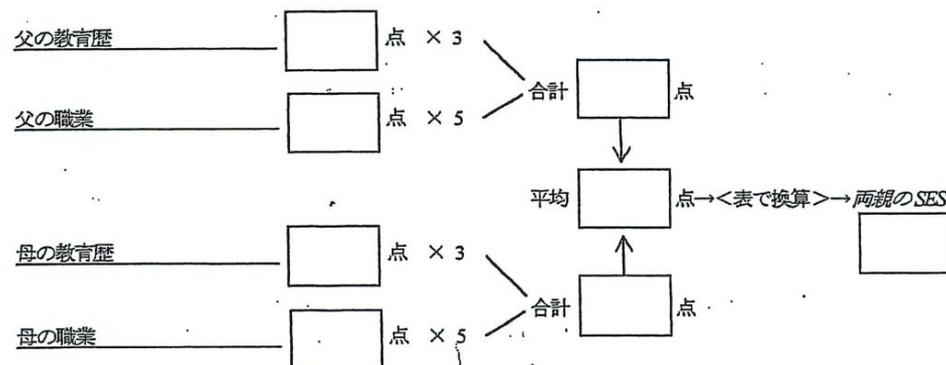
被験者氏名 _____

生年月日 (西暦で記入) _____ 年 _____ 月 _____ 日 検査時年齢 _____

身長 _____ cm 体重 _____ kg

本人のSES _____ 両親のSES _____





<教育歴換算表>

小学校卒業まで	1
中学校卒業まで	2
高校中退まで (少なくとも一年以上)	3
高校卒業まで	4
大学中退、短大か専門学校中退・卒 (少なくとも一年以上)	5
4年制大学卒	6
大学院以上 (医・歯学部等の6年制教育を含む)	7

<SES換算表>

(目安)

55-66	→ 1	経営上の高い地位、専門職
40-54	2	経営上の中等度の地位、準専門家、技術者
30-39	3	職人、聖職者、小売人
20-29	4	半熟練工、機械運転
8-19	5	肉体労働、使用人

資料3 社会経済状態を評価する Hollingshead Scale (資料2に同じ)

<職業換算表>

9点

会社、公共機関などにおける最高幹部クラス（社長、副社長、重役、議員、市町村長など）、大規模経営者
主要な専門職

学者、大学教授、医師、獣医師、歯科医師、建築家、銀行員、裁判官、法律家、高等技術者など

8点

会社、公共機関などにおける幹部クラス（部長など）、中規模経営者、大学院生
その他専門職

会計士、大学・学校理事、公共機関長・補佐、作家、整体師、聖職者、コンピューター技術者、
地方公共機関の会計監査役・収入役、図書館などの館長、編集者、工業技術者、労働組合関係者、
図書館員、ミュージシャン、作曲家、薬剤師、パイロット、教師（中学校以上）など

7点

小規模経営者、芸能人、芸術家（役者、アナウンサー、デザイナー、画家、彫刻家、作家、コピーライター）

その他

不動産鑑定士、不動産業、卸売・小売商、コンピュータープログラマー、葬儀屋、貸家経営、航空機・船の
乗務員、郵便局長、記者、ソーシャルワーカー、小学校・幼稚園教師など

6点

技師、準専門家、年収600-900万の経営者、大学生

例：広告セールスマン、運動競技、八百屋、コンピューターオペレーター、歯科衛生士、歯科技工士、栄養
士、林業、眼鏡屋、写真家、教団従業者、法律秘書、医療秘書、セラピストなど

5点

事務員、販売員、年収300-600万の経営者

例：本屋、庶務、集金、歯科助手、図書館補助、電話交換手など

4点

年収300万以下の小規模経営者、肉体労働者、職人、主婦

例：自動車整備、パン屋、酒屋、石屋、家具職人、大工、レジ係、船員、車掌、巡査、刑事、工事作業員、
彫師、配達員、消防士、現場監督、宝石・時計業、郵便配達、飲食店、写真印刷業、水道工事、看護師、
ピアノ調律師、受付、修繕、テーラーなど

3点

機械操縦者、半技術労働者

例：床屋、美容院、管理人、運転手、保母、看護助手、助産婦、病院付添人、洋裁店、漁師、ガードマン、
機械操縦、床屋、ペンキ屋、消防士など

2点

非技術労働者

例：ウェイター、コック、ガソリンスタンド、ごみ収集、行商人、肉体労働者など

1点

農場労働者、使用人、生活保護受給

例：遊興施設人員、靴磨き、女中、清掃員、新聞配達、見習いなど

資料 4 ALTs を評価する指標 Autism-Spectrum Quotient (AQ)

54

若林：自閉症スペクトラム指数 (AQ) 日本語版について

	(1) そうである	(2) どちらかといえば	(3) そうではない (ちがう)	(4) そうではない (ちがう)
1. 何かをするときには、一人でするよりも他の人といっしょにする方が好きだ。	1	2	3	4
2. 同じやりかたを何度もくりかえし用いることが好きだ。	1	2	3	4
3. 何かを想像するとき、映像 (イメージ) を簡単に思い浮かべることができる。	1	2	3	4
4. ほかのことがぜんぜん気にならなくなる (目に入らなくなる) くらい、何かに没頭してしまうことがよくある。	1	2	3	4
5. 他の人が気がつかないような小さい物音に気がつくことがよくある。	1	2	3	4
6. 車のナンバーや時刻表の数字などの一連の数字や、特に意味のない情報に注目する (こだわる) ことがよくある。	1	2	3	4
7. 自分ではいねいに話したつもりでも、話し方が失礼だと周囲の人から言われることがよくある。	1	2	3	4
8. 小説などの物語を読んでいるとき、登場人物がどのような人か (外見など) について簡単にイメージすることができる。	1	2	3	4
9. 日付についてのこだわりがある。	1	2	3	4
10. パーティーや会合などで、いろいろな人の会話についていくことができる。	1	2	3	4
11. 自分がおかれている社会的な状況 (自分の立場) がすぐにわかる。	1	2	3	4
12. ほかの人は気がつかないような細かいことに、すぐに気づくことが多い。	1	2	3	4
13. パーティーなどよりも、図書館に行く方が好きだ。	1	2	3	4
14. 作り話には、すぐに気がつく (すぐわかる)。	1	2	3	4
15. モノよりも人間の方に魅力を感じる。	1	2	3	4
16. それをすることができないとひどく混乱して (パニックになって) しまうほど、何かに強い興味を持つことがある。	1	2	3	4
17. 他の人と、雑談などのような社交的な会話を楽しむことができる。	1	2	3	4

資料5 ALTs を評価する指標 Autism-Spectrum Quotient (AQ) (資料4に同じ)

	(1) そうである	(2) どちらかといえば そうである	(3) どちらかといえば そうではない(ちがう)	(4) そうではない(ちがう)
18. 自分が話をしているときには、なかなか他の人に横から口をはさませない。	1	2	3	4
19. 数字に対するこだわりがある。	1	2	3	4
20. 小説などを読んだり、テレビでドラマなどを観ているとき、登場人物の意図をよく理解できないことがある。	1	2	3	4
21. 小説のようなフィクションを読むのは、あまり好きではない。	1	2	3	4
22. 新しい友人を作ることは、むずかしい。	1	2	3	4
23. いつでも、ものごとの中に何らかのパターン(型や決まりなど)のようなものに気づく。	1	2	3	4
24. 博物館に行くよりも、劇場に行く方が好きだ。	1	2	3	4
25. 自分の日課が妨害されても、混乱することはない。	1	2	3	4
26. 会話をどのように進めたらいいのか、わからなくなってしまうことがよくある。	1	2	3	4
27. 誰かと話しをしているときに、相手の話の‘言外の意味’を理解することは容易である。	1	2	3	4
28. 細部よりも全体像に注意が向くことが多い。	1	2	3	4
29. 電話番号をおぼえるのは苦手だ。	1	2	3	4
30. 状況(部屋の様子やものなど)や人間の外見(服装や髪型)などが、いつもとちょっと違っているくらいでは、すぐには気がつかないことが多い。	1	2	3	4
31. 自分の話を聞いている相手が退屈しているときには、どのように話をすればいいかわかっている。	1	2	3	4
32. 同時に2つ以上のことをするのは、かんたんである。	1	2	3	4
33. 電話で話をしているとき、自分が話をするタイミングがわからないことがある。	1	2	3	4
34. 自分から進んで何かをすることは楽しい。	1	2	3	4

資料 6 ALTs を評価する指標 Autism-Spectrum Quotient (AQ) (資料 4 に同じ)

56

若林：自閉症スペクトラム指数 (AQ) 日本語版について

	(1) そうである	(2) どちらかといえば	(3) そうではない(ちがう)	(4) そうではない(ちがう)
35. 冗談がわからないことがよくある.	1	2	3	4
36. 相手の顔を見れば, その人が考えていることや感じていることがわかる.	1	2	3	4
37. じゃまが入って何かを中断されても, すぐにそれまでやっていたことに戻ることができる.	1	2	3	4
38. 人と雑談のような社交的な会話をすることが得意だ.	1	2	3	4
39. 同じことを何度も繰り返していると, 周囲の人からよく言われる.	1	2	3	4
40. 子どものころ, 友達といっしょに, よく 'OOごっこ' (ごっこ遊び) をして遊んでいた.	1	2	3	4
41. 特定の種類のものについての (車について, 鳥について, 植物についての ような) 情報を集めることが好きだ.	1	2	3	4
42. あること (もの) を, 他の人がどのように感じるかを想像するのは苦手だ.	1	2	3	4
43. 自分がすることはどんなことでも慎重に計画するのが好きだ.	1	2	3	4
44. 社交的な場面 (機会) は楽しい.	1	2	3	4
45. 他の人の考え (意図) を理解することは苦手だ.	1	2	3	4
46. 新しい場面 (状況) に不安を感じる.	1	2	3	4
47. 初対面の人と会うことは楽しい.	1	2	3	4
48. 社交的である.	1	2	3	4
49. 人の誕生日をおぼえるのは苦手だ.	1	2	3	4
50. 子どもと 'OOごっこ' をして遊ぶのがとても得意だ.	1	2	3	4

採点方法：項目2,4,5,6,7,9,12,13,16,18,19,20,21,22,23,26,33,35,39,41,42,43,45,46 は、
1か2に○をつけた場合に1点、残りの項目は3か4に○をつけた場合に
1点として集計する。

2.2 ALTs の評価方法

ALTs から ASDs まで連続的に評価できる指標として、Autism spectrum quotient (AQ) や Social Responsiveness Scale (SRS) などが知られている。AQ は 50 項目の自己記入式質問紙法で主観的な自閉症傾向を調べるものであり、点数が高い程自閉症行動特性がみられ、定型発達者が 1.5%に対し、ASDs では 80%以上の方が 50 点中 32 点を超えるというデータがある^[24] (資料 4,5,6)。これに対し SRS は 65 項目の両親や先生へのインタビューで客観的な自閉症傾向を調べるものであり、点数が高い程自閉症行動特性がみられ、195 点中、60~80 点で中等度の自閉症が疑われる。SRS は 3 つの中核症状を評価できる指標であるが、特に社会相互性の障害に重点を置いた指標となっている^[69]。本研究では ALTs の評価方法として AQ を用いた。

2.3 AQ の因子分析

2001 年に Baron-Cohen らによって AQ が作成された際に作られた 5 つの下位項目「社会的スキル」、「注意の切り替え」、「細部への注意」、「コミュニケーション」、「想像力」は、被験者のデータをもとに因子構造を検討されて作成されたものではなかった^[24]ため、AQ の因子構造はその後様々なサンプルで繰り返し検討されてきた^[70-76]。よって本研究でも ALTs の異質性を低減するために本

データにマッチした因子構造を検討することとした。

また AQ の採点法であるが、Baron-Cohen の用いている 2 点法ではなく、本研究では先行研究^[70-76]にならい、情報量を増やすため 4 点法を用いた。つまり、「そうである」が 0 点、「どちらかといえばそうである」が 1 点、「どちらかといえばそうではない」が 2 点、「そうではない」が 3 点とした。また、逆転項目の項目 2、4、5、6、7、9、12、13、16、18、19、20、21、22、23、26、33、35、39、41、42、43、45、46 については「そうである」が 3 点、「どちらかといえばそうである」が 2 点、「どちらかといえばそうではない」が 1 点、「そうではない」が 0 点とした。

AQ の因子構造の検討には SPSS statistics 18.0 (IBM SPSS, Chicago, Illinois) を用い、因子の抽出法には重み付けをしない最小二乗法、回転法はプロマックス回転を使用し因子分析を行った。

2.4 Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) タイピングの原理

人口の 1%以上の頻度で存在する遺伝子変異は遺伝子多型と定義される。その代表的なものが個体間においてゲノム DNA 上の 1 塩基が異なるという、SNP であり、疾患感受性遺伝子同定研究における遺伝マーカーとして注目されている。

既報の SNP を確認する SNP タイピングの方法の一つに、TaqMan®プローブとリアルタイム PCR システムを利用する方法がある。以下にその方法の概要を示す。まずゲノム上で SNP を含む領域を増幅できる PCR プライマーを 1 セットとゲノム DNA の 1 塩基変異 (A/G) に対応した Allele1(A)と Allele2(G)に相補的な配列を有する TaqMan®プローブを 2 種類用意する。これらのプライマーと TaqMan®プローブ、ゲノム DNA を混合し、リアルタイム PCR を行う。TaqMan®プローブは、mRNA に特異的なオリゴヌクレオチドで、5' 末端が蛍光物質で、3' 末端がクエンチャー (蛍光を消光させる物質) で修飾されている。これを反応系に加えると、アニーリング過程で TaqMan®プローブは、目的とする PCR 産物にハイブリダイズするが、蛍光はクエンチャーにより抑制されている。伸長反応で、Taq DNA ポリメラーゼのもつ 5'→3' エキソヌクレアーゼ活性により、ハイブリダイズしている TaqMan®プローブが分解され、クエンチャーによる抑制が解除され蛍光を発する。「A/A のホモ」の場合は A という SNP を検出する TaqMan®のプローブの蛍光 (VIC™) のみが、G/G のホモの場合は G という SNP を検出する TaqMan®プローブ (FAM™) の蛍光のみ検出され、「A/G のヘテロ」の場合は A と G の両方の SNP を検出する 2 種類の蛍光が検出される (図 4)。

この後、各サンプルの蛍光量をグラフにプロットしてタイピングを行う。

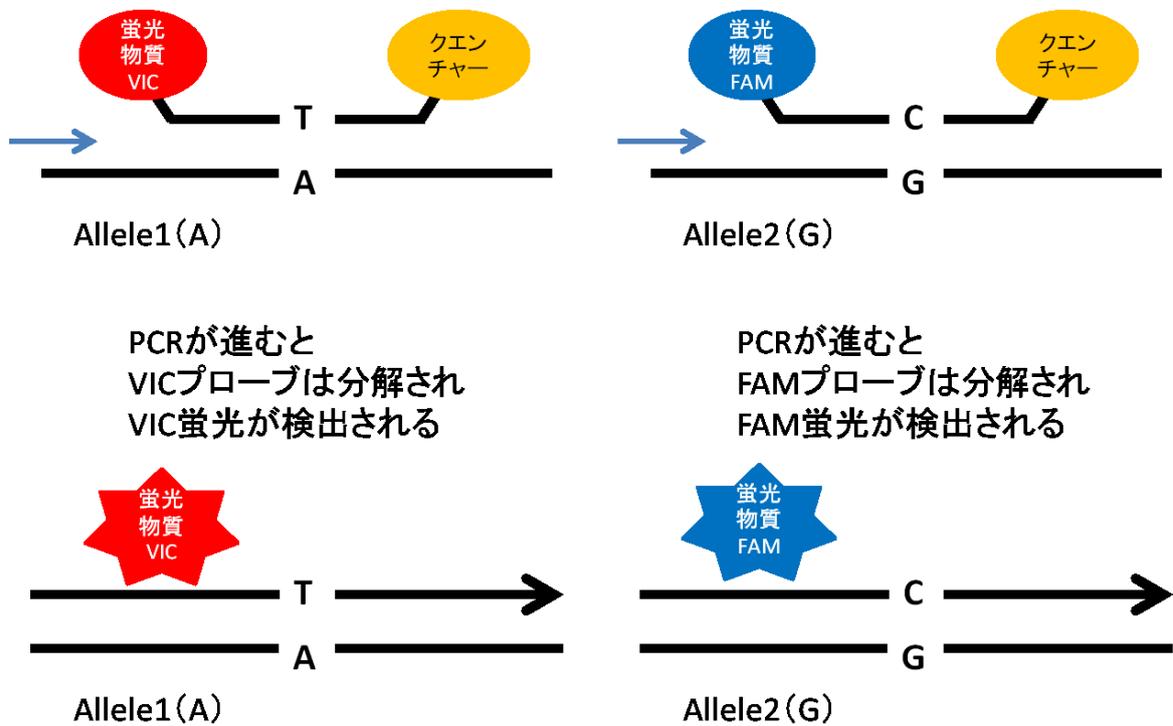


図 4、TaqMan®プローブを用いた SNP タイピングの原理

2.5 本研究での *OXTR* rs2254298 のタイピング

被験者のうち 112 人（うち 70 人が男性）を採血し、抹消血の白血球から核酸をフェノール・クロロホルム法によって抽出し、DNA を分離、増幅させた。SNP タイピングは人類遺伝学教室の L.X によって、メーカーのプロトコール (<http://www.appliedbiosystems.com>) に従い TaqMan®法を用いて行われた。

2.6 MRI 撮像方法

撮像は、東京大学医学部附属病院放射線部にて、ゼネラルエレクトロニクス社製の 1.5 テスラ MR 機器（General Electric Signa Horizon Lx version8.2）を用い、SPGR 法で撮像した。撮像条件は、繰り返し時間 35 msec、エコー時間 7msec、スライス厚 1.5mm、撮像領域 (field of view) 24cm、マトリックスサイズ 256 x 256 (192) x124、フリップアングル 30° とした。十分な臨床診断経験を持つ、神経放射線科医 (O.A.) が粗大な脳構造異常の有無について読影を行った。

2.7 Voxel-based morphometry (VBM) の原理

神経基盤を探る研究において、MRI が広く用いられている。MRI は人体を強い静磁場 (1.5T~3T) におき、radiofrequency (RF) パルスと呼ばれる電磁波を加え、水や脂肪などの生体組織を構成する水素原子核を共鳴させることで

画像化する手法である。撮像方法の発達に伴い、約 1mm のスライス厚で 3 次元構造 MRI (3D-T1 強調画像) が短時間で撮像が可能になってきており、同時に Voxel-based morphometry (VBM) が様々な精神疾患の画像研究に用いられるようになってきた。VBM は、構造 MRI から白質、灰白質、脳脊髄液などの組織分画を取り出して、各組織分画の分布や脳の局所体積の差異を解析する手法で、関心領域の恣意性や験者の熟練度に左右されることなく、全脳領域の画像をボクセル単位で定量的に評価する事が可能である。VBM は前処理と画像統計解析処理に分けられ、一連の処理は、数値解析ソフトウェアである MATLAB (Mathworks 社、US) のマクロとして開発されたフリーウェアである Statistical Parametric Mapping (SPM) を用いて行われる (図 5)。

VBM の前処理は (1) 解剖学的標準化、(2) 分割化、(3) 平滑化の 3 つの過程に分けられる。(1) の解剖学的標準化とは、線形変換により 3 次元方向に大きさの補正 (画像位置合わせ) と、非線形変換による変形過程 (個人の MRI 画像を標準脳に合わせる) 事である。この非線形変換の際に得られるパラメータには以前から元の像と写像の間にトポロジーが保たれないものと、保たれるものがあった。前者は個々の微細な差異が失われないが、写像が一对一ではないという欠点、後者は写像が一对一であるが個々の微細な差異が失われるという欠点があった。この欠点を改善したのが Diffeomorphic Anatomical

Registration using Exponentiated Lie algebra (DARTEL) であり、微細な差異を反映したまま一対一の写像を可能にした^[77]。(2) の分割化は MRI 画像を灰白質、白質、脳脊髄液の各組織分画の画像に分ける事である。SPM では、解剖学的標準化後の脳の各ボクセルは、ある一定の確率で灰白質、白質、脳脊髄液に分類される事を利用し、ある座標において各組織分野に分類される確率を示した事前確率画像と、各組織分画における信号不均一の補正 (バイアス補正) を行った上で、信号値の強度の差を利用したクラスター分析により得られた分割化画像からベイズの法則を用いて事後確率画像を得る事で精度の高い分割化を行っている。解剖学的標準化と分割化が終わると、画像の調整が行われる。標準脳と比較し、N 分の 1 倍の体積しかない被験者の局所脳領域は、解剖学的標準化の過程で、体積が N 倍に引き伸ばされる。このため、このままでは分割化後の画像は各ボクセルにおける白質と灰白質の存在比率を示してはいるが、絶対的な体積の情報は失われてしまう。解剖学的標準化を経て失われた絶対的な体積の情報を復元するため、SPM では解剖学的標準化の過程で行われる非線形変換で得られる変形ベクトル場からヤコビ行列式を算出し、それを分割化後の標準脳に掛け合わせる事によって画像調節を行っている。(3) の平滑化は画像調節後の分割化された灰白質画像にガウスクアーネルを重畳する事で行われる。この際に重畳するガウスクアーネルの半値全幅 (full width at half maximum; FWHM) は

8~12mm 程度が適当とされるが、領域によっても最適な条件は変わる。平滑化を行う理由は、各々のボクセルが周りのボクセルに重み付けられた平均値を呈するようになる事、信号値が中央極限定理により、より正規分布に近い分布となりパラメトリック検定に適当な分布になる事、不適切な解剖学的標準化の影響を減らす事である。

以上が前処理であり、以下に画像統計解析処理について述べる。前処理を施した画像データを一般線形モデル (general linear model; GLM) に組み込み、回帰分析モデルで表現して、その回帰係数を推定し、相関解析や分散分析、t 検定をボクセル毎に行う。この際、総灰白質や総頭蓋内容積を共変量にした共分散分析や、比例補正を用いた信号値の正規化をする。さらに VBM による画像統計解析ではボクセル毎の検討をするため多重比較の問題を生じるが、この際多重比較補正は Theory of Gaussian field、各ボクセルの統計値が正規分布をもち、互いに関係しているとき、ある閾値で形成されるクラスターの数は Poisson 分布に従うという原理を用いて、脳全体における false positive の数を統計的に抑える方法を用いる。最後に統計解析の結果を標準座標系で出力する^[78]。

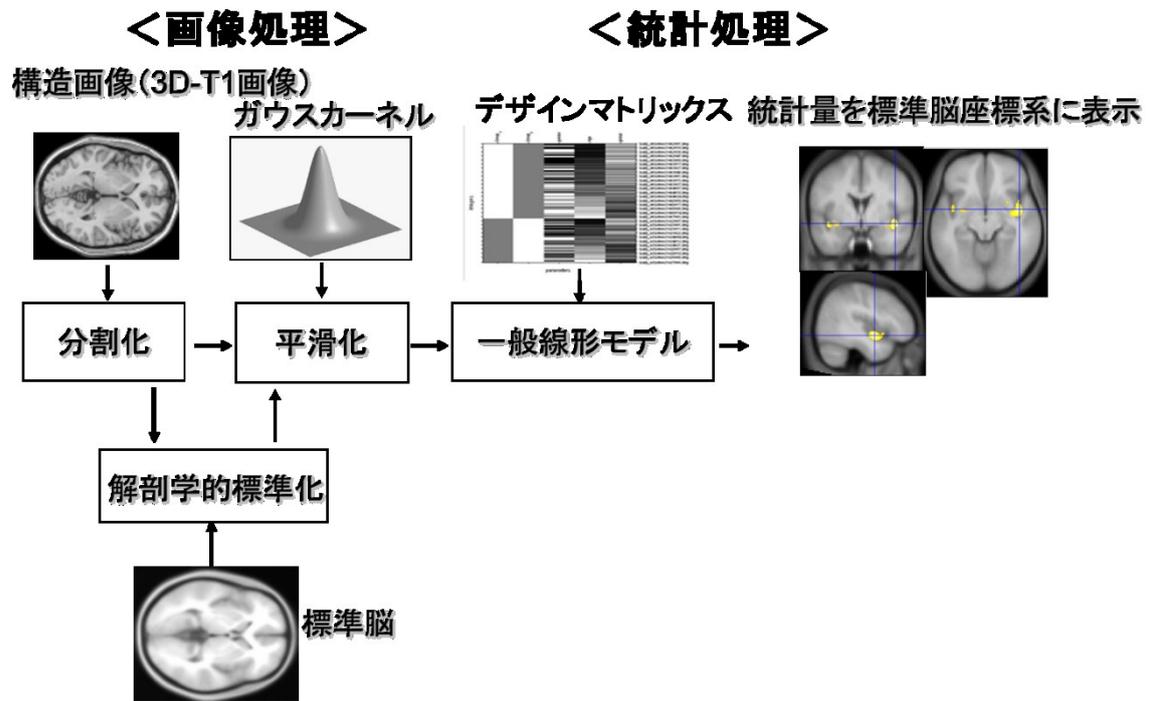


図 5、VBM の原理

2.8 本研究での Voxel-based morphometry (VBM) での画像処理

得られた構造画像データの不均一な信号を補正する方法として nonparametric nonuniform intensity normalization (N3 信号強度補正)^[79]を用いた。SPM-8 を MATLAB 2008a (Mathworks, Natick, Massachusetts, USA) 上で起動し、分割化には SPM8 の new segmentation model を、画像処理には SPM8 toolbox の DARTEL 使った。以下に VBM での前処理の過程を述べる；(1) 各被験者のスキナーのアーチファクトや大まかな解剖学的な異常をチェックした (2) 前交連が基準点になるように画像の位置合わせをした (3) DARTEL toolbox を用いて高次元での標準化をした (4) サンプル間の均一性をチェックした (5) 半値幅 8mm で標準的な平滑化をした。ボクセルの解像度は $1.5 \times 1.5 \times 1.5 \text{cm}$ となった。標準化の際には絶対的な灰白質の値の情報が保たれるように画像調整をした。

2.9 統計解析

2.9.1 背景データ解析

AQ の各因子得点 (後述) や全脳体積 (VBM 解析の過程で求められる) といった被験者背景の男女差の検定は SPSS を用いて 2 サンプル t テストで行った (有意水準は $P < 0.05$)。

2.9.2 局所灰白質体積の相関解析

VBMによる画像統計解析にてAQの因子得点を説明変数、性別を条件、年齢、本人の社会経済評価尺度、全頭蓋内体積 (intracranial volume; ICV) を共変量としてALTsの社会性ドメインと局所灰白質体積の相関の性差の検定 (有意水準は uncorrected $P < 0.001$) およびALTsの社会性ドメインと局所灰白質体積の相関解析を行なった (有意水準は FDR corrected $P < 0.05$) (図6)。なお、本研究ではALTsの社会性ドメインを調べる事を目的としているが、探索的にALTsの他のドメインについても同様の方法で解析を行った (有意水準は FDR corrected $P < 0.05$)。本研究のサンプルでは男女で本人の社会経済評価尺度およびICVに違いがあったため、これらを共変量とした。

さらに、性差の検定では、AQの因子得点と脳局所体積の相関は男女共に閾値下だが、片方の性が逆の向きに相関していて、性差の検定では有意となるような偽陽性を防ぐため、一方の性での相関が有意な場合のみとした。

また、総AQ得点とSuperior temporal sulcus (STS)の相関を示した先行研究があるため^[58]、総AQ得点と局所灰白質体積の相関もSTSを予想される領域として調べた。

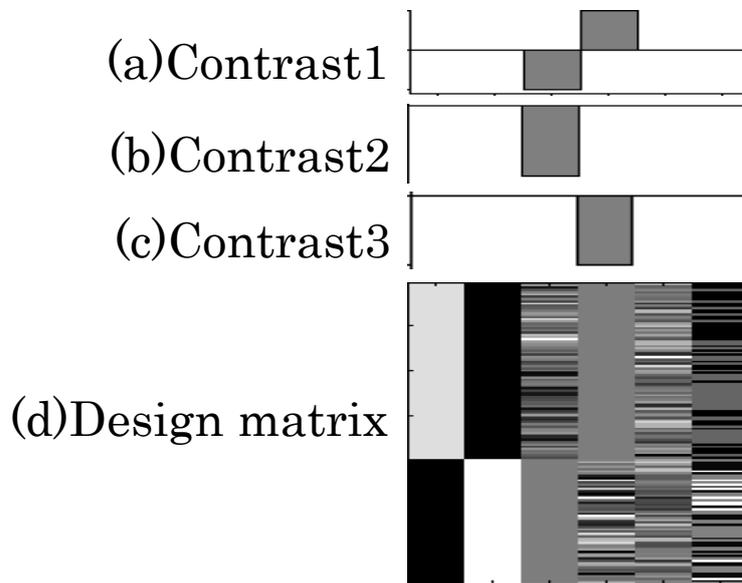


図 6、VBM での画像統計解析で用いた
コントラストおよびデザインマトリックス

- (a) コントラスト 1
局所灰白質体積と ALTs の社会性ドメイン*との相関の男女差のあった局所灰白質領域をみるコントラスト
- (b) コントラスト 2
男性で局所灰白質体積と ALTs の社会性ドメイン*の負の相関のあった局所灰白質領域をみるコントラスト
- (c) コントラスト 3
女性で局所灰白質体積と ALTs の社会性ドメイン*の負の相関のあった局所灰白質領域をみるコントラスト
- (d) デザインマトリックス
左から順に条件として男性、女性、説明変数として男性の ALTs の社会性ドメイン*、女性の ALTs の社会性ドメイン*、共変量として全頭蓋内体積 (ICV)、本人の社会経済評価尺度のデータを入力

※ALTs の社会性ドメイン (「自閉症的社会性」) 以外のドメイン (「コミュニケーション」「こだわりやパターン」「想像力」) についても探索的に同様の方法で解析を行った。

2.9.3 解剖的カップリングの解析

まず、VBMによる画像統計解析にて、AQ因子得点との相関を示した脳局所灰白質領域のピークボクセルから半径10mmの球で平均した値をMarsbarを用いて取り出して説明変数とし、ICVを共変量として他の局所灰白質体積との相関解析を行なった（有意水準はFDR corrected $P < 0.05$ ）。さらに有意となった領域のピークボクセルから固有値を取り出し、AQ因子得点との相関をSPSSで調べ、ピアソンの積率相関係数を求めた（有意水準は $P < 0.05$ ）。

2.9.4 局所灰白質体積と rs2254298A のアレル数との相関解析

OXTR rs2254298Aのアレル数(A/A, A/G, G/Gで計算)と2.6.2および2.6.3で特定された領域の局所灰白質体積を反映する固有値との相関をSPSSにてスピアマンの順位相関係数検定を用いて調べた（有意水準は $P < 0.05$ ）。この相関が男性に特異的であるかどうかを検討するため、女性の相関についても調べた。また個人のICVの違いを相対局所灰白質体積（相対局所灰白質体積=局所灰白質体積 $\times 1000/ICV$ ）を相関解析に用いることで反映させた。

3 結果

3.1 AQの因子分析

AQの質問項目、50項目を用いて、本サンプルでの項目得点を用いて因子分析を行なった。重み付けをしない最小二乗法を用いて因子の抽出をすると、スクリープロットでは3因子が抽出されたため、まずは3因子に分かれると仮定してプロマックス回転を行なった。3因子の固有値はそれぞれ8.06、4.84、3.70となり、3因子で全体の33.2%を説明できた。因子負荷量が0.4以下の18項目を削除すると、残った32項目の因子の内的一貫性（クロンバックの α ）は0.88、0.34、0.74となった。2つ目の因子は解釈しづらく、クロンバックの α も低かったため、3因子に分けることは本研究のデータには合わないと考えた。

そこで4因子に分けられると仮定して、再度プロマックス回転を行なった。固有値は8.06、4.84、3.70、2.50となり4因子で全体の38.2%を説明できた。因子負荷量が0.4以下の11項目を削除すると、残った39項目の因子の内的一貫性（クロンバックの α ）は0.89、0.77、0.76、0.54と改善され、因子も解釈しやすいものとなった（表4）。因子1はパーティー、おしゃべり、社会的かかわりや新しいヒトと会うことなどの社会的場面への好き嫌いを問う社会性をみる項目から構成されており、先行研究^[74]にならって「自閉症的社会性」と名付けた。因子2は他人の意図の理解、電話での発言のタイミングを図ること、冗談の理解などコミュニケーションに必要な項目から構成されており、先行研究^[74]にならって「コミュニケーション」と名付けた。因子3は同じやり方を好むかどうか

か、数字や日にちへのこだわりがあるかどうかをみる項目で構成されており、先行研究^[74]にならって「こだわりやパターン」と名付けた。因子 4 は小説の登場人物や物事のイメージ、ごっこ遊びなど想像力をみる項目で構成されており、先行研究^[74]にならって「想像力」と名付けた（表 8）。以降の検討には ALTs の社会性ドメインを反映する得点として「自閉症的社会性」得点を用いた。なお、反転項目も考慮した換算法を使っているため、いずれの因子得点も高いほど自閉症的である事を示している。

表 4. Autism Spectrum Quotientの因子分析結果

項目	因子負荷量
因子 1: 自閉症的社会性 (内的一貫性: 0.887 (クロンバックのα))	
44. 社交的な場面 (機会) は楽しい	.782
17. 他の人と、雑談のような社交的な会話を楽しむことができる	.780
11. 自分がおかれている社会的な状況 (自分の立場) がすぐにわかる	.779
38. 人と雑談のような社交的な会話をすることが得意だ	.762
47. 初対面の人と会うことは楽しい	.760
22. 新しい友人を作ることは、むずかしい	.645
13. パーティーなどよりも、図書館に行く方が好きだ	.633
1. 何かをするときには、一人でするよりも他の人といっしょにする方が好きだ	.614
48. 社交的である	.610
31. 自分の話を聞いている相手が退屈しているときには、どのように話をすればいいのかわかっている	.439
15. モノよりも人間の方に魅力を感じる	.428
34. 自分から進んで何かをすることは楽しい	.427
因子 2: コミュニケーション (内部一貫性: 0.769 (クロンバックのα))	
45. 他の人の考え (意図) を理解することは苦手だ	.760
27. 誰かと話をしているときに、相手の話の言外の意味を理解することは容易である	.599
35. 冗談がわからないことがよくある	.586
39. 同じことを何度も繰り返していると、周囲の人からよく言われる	.578
37. じゃまが入って何かを中断されても、すぐにそれまでやっていたことに戻ることができる	.532
20. 小説を読んだり、テレビでドラマなどを観ているとき、登場人物の意図をよく理解できないことがある	.530
33. 電話で話をしているとき、自分が話しをするタイミングがわからないことがある	.512

32. 同時に2つ以上のことをするのは、簡単である	.510
26. 会話をどのように進めたらいいのか、わからなくなってしまうことがよくある	.425
36. 相手の顔を見れば、その人が考えていることや感じていることがわかる	.412
42. あること（もの）を、他の人がどのように感じるかを想像するのは苦手だ	.410
因子 3: こだわりやパターン（内部一貫性: 0.756（クロンバックのα））	
2. 同じやりかたを何度もくりかえし用いることが好きだ	.655
19. 数字に対するこだわりがある	.645
6. 車のナンバーや時刻表の数字などの一連の数字や、特に意味のない情報に注目する（こだわる）ことがよくある	.638
9. 日付についてこだわりがある	.583
12. ほかの人が気がつかないような細かいことに、すぐ気づくことが多い	.564
41. 特定の種類のものについての（車について、鳥について、植物についての）ような）情報を集めることが好きだ.	.547
43. 自分がすることはどんなことでも慎重に計画するのが好きだ	.477
5. 他の人が気がつかないような小さい物音に気がつくことがよくある	.460
23. いつでも、ものごとの中に何らかのパターン（型や決まりなど）のようなものに気づく	.420
16. そうすることができないとひどく混乱して（パニックになって）しまうほど、何かに強い興味を持つことがある	.408
因子 4: 想像力（内部一貫性: 0.541（クロンバックのα））	
8. 小説などの物語を読んでいるとき、登場人物がどのような人か（外見など）について簡単にイメージすることができる.	.722
14. 作り話には、すぐに気がつく（すぐわかる）	.676
3. 何かを想像するとき、映像（イメージ）を簡単に思い浮かべることができる	.586
21. 小説のようなフィクションを読むのは、あまり好きではない	.534
7. 自分では丁寧に話したつもりでも、話し方が失礼だと周囲の人から言われることがよくある	-.492
50. 子どもと‘○○ごっこ’をして遊ぶのがとても得意だ	.404

3.2 背景データ解析

全頭蓋内体積 (ICV)、全灰白質体積、脳脊髄液体積、相対脳脊髄液体積 (全脳脊髄液体積/ICV) は男性で有意に大きかった ($P<0.001$)、それに対して相対全灰白質体積 (全灰白質体積/ICV) は女性で有意に大きかった ($P<0.001$)。平均総 AQ 得点は男性で女性よりも高い傾向があるものの、統計的には有意とならなかった (表 3)。よって 3.3 に示す、VBM での画像統計解析による性差と AQ 因子得点の相互作用の解析では、このような性差をコントロールするために、本人の社会経済評価尺度と ICV を共変量として加えた。

3.3 局所灰白質体積の相関解析

VBM での画像統計解析による相関解析では、AQ 因子得点のうち、ALTs の社会性ドメインと右島の局所灰白質体積が男性で有意に負に相関していた (FDR-corrected $P<0.05$)。また相関の男女差が有意であった ($T=3.98$, $P<0.001$) (図 7、表 5)。さらに、統計的に有意ではないものの、ALTs の社会性ドメインは左島局所灰白質体積と男女混合のサンプルにおいて負の相関傾向を認めたが (FDR-corrected $P=0.063$)、その相関傾向に男女差は認められなかった。男性での他の因子得点と局所灰白質体積との相関や、女性での相関、局所白質体積での相関は認めなかった。

また総 AQ と局所灰白質体積の相関について共変量を年齢、本人の社会経済評価尺度、ICV に加えて調べると、右島を含むいくつかの領域で負の相関を認めたが（男女混合サンプルでは [36 9 -15] , T=3.90、男性サンプルでは [39 12 -17] , T=3.65）（P<0.001）、多重比較補正後は有意水準を超えなかった（FDR-corrected P>0.37）。STS の局所灰白質体積と総 AQ との相関は有意水準を超えるようなものは認められなかった。

表 5 ALTs の各ドメインと関連した脳局所領域

解剖学的部位	Peak coordinate			T value	P	Cluster Size (k)
	X	y	Z			
男女で ALTs の社会性ドメイン「自閉症的社会性」と局所灰白質体積の相関に差を認めた領域						
Right Insula	44	-1	-11	4.14	uncorrected P<0.001	322
男性で ALTs の社会性ドメイン「自閉症的社会性」と負の相関のある脳局所灰白質領域 (n=79)						
Right Insula	44	0	-11	4.99	FDR-corrected P=0.025	513
女性で ALTs の社会性ドメイン「自閉症的社会性」と相関のある脳局所灰白質領域 (n=56)						
有意水準を超えるものなし						
男女で「コミュニケーション」と局所灰白質体積の相関に差を認めた領域						
有意水準を超えるものなし						
男性で「コミュニケーション」と相関のある脳局所灰白質領域 (n=79)						
有意水準を超えるものなし						
女性で「コミュニケーション」と相関のある脳局所灰白質領域 (n=56)						
有意水準を超えるものなし						
男女で「こだわりやパターン」と局所灰白質体積の相関に差を認めた領域						
有意水準を超えるものなし						
男性で「こだわりやパターン」と相関のある脳局所灰白質領域 (n=79)						
有意水準を超えるものなし						
女性で「こだわりやパターン」と相関のある脳局所灰白質領域 (n=56)						
有意水準を超えるものなし						
男女で「想像力」と局所灰白質体積の相関に差を認めた領域						
有意水準を超えるものなし						
男性で「想像力」と相関のある脳局所灰白質領域 (n=79)						
有意水準を超えるものなし						
女性で「想像力」と相関のある脳局所灰白質領域 (n=56)						
有意水準を超えるものなし						

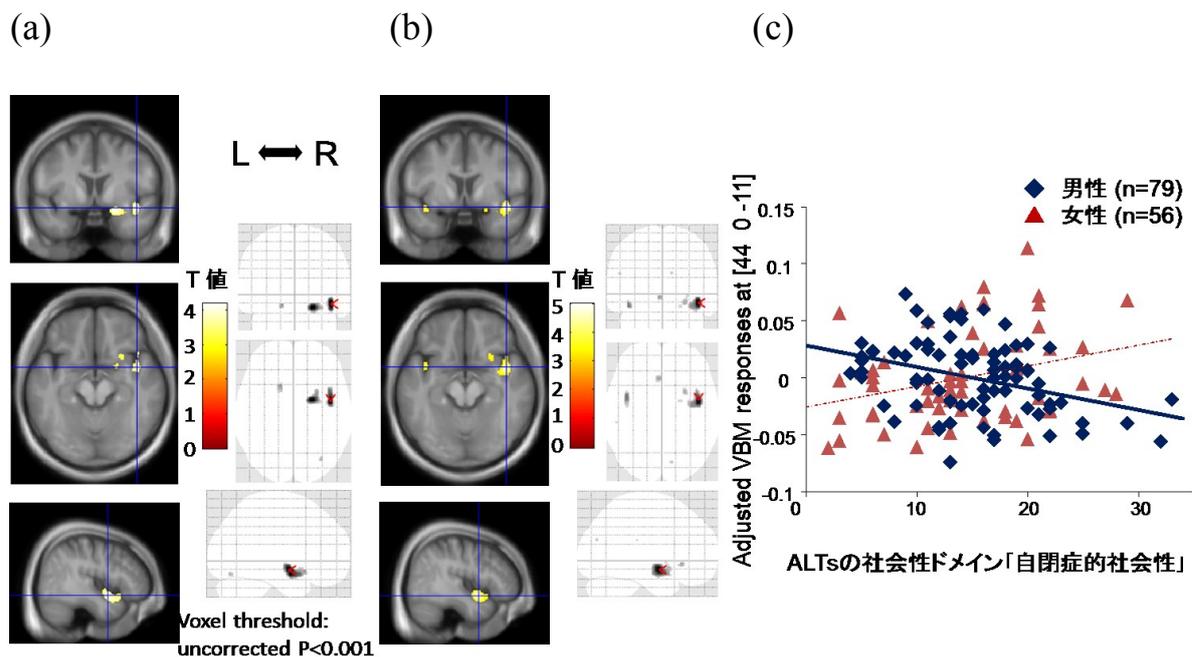


図 7、ALTs の社会性ドメインと右島の灰白質体積の男性特異的な相関

- (a) ALTs の社会性ドメインと局所灰白質体積の相関に男女差があった灰白質領域 (N=135)
Voxel threshold: uncorrected $P < 0.001$, L; left, R; right
- (b) ALTs の社会性ドメインと局所灰白質体積の相関が有意であった領域 (男性)
- (c) 右島の局所灰白質体積と ALTs の社会性ドメインの相関の様子を男性と女性とでそれぞれ示した散布図 (男性特異的な相関を認める)

3.4 解剖的カップリングの解析

男性において、右島灰白質体積と主に側頭部と前頭部を中心に 8 か所の局所灰白質体積が正の相関、つまり解剖的カップリングを示したが（表 6、FDR-corrected $P < 0.05$ ）、このうち ALTs の社会性ドメインと相関を示したのは腹側前部帯状皮質（Anterior cingulate cortex ; ACC）と右島の解剖学的カップリングのみであった（ $r = -0.23$, $p < 0.05$, $n = 79$ ）（図 8）。

表6 右島と解剖的カップリングを示した脳局所領域

解剖学的部位	Peak coordinate			T value	FDR-corrected P	Cluster Size (k)
	x	Y	z			
男性でright insulaと正の相関のある脳局所灰白質領域(n=79)						
Left Insula	-42	0	-11	7.15	<0.001	2164
Left Middle Temporal Gyrus	-65	-16	-2	4.58	0.001	712
Right Middle Temporal Gyrus	59	-43	-5	3.97	0.007	92
Left Insula	-45	-40	15	3.92	0.008	42
Right Middle Temporal Gyrus	68	-6	-8	3.71	0.013	47
Right Precentral Gyrus	47	-16	40	3.59	0.017	26
Right Inferior Temporal Gyrus	59	-10	-18	3.57	0.018	22
Left Anterior Cingulate	-2	30	-3	3.36	0.028	21
男性でright insulaと負の相関のある脳局所灰白質領域(n=79)						
No suprathreshold cluster						

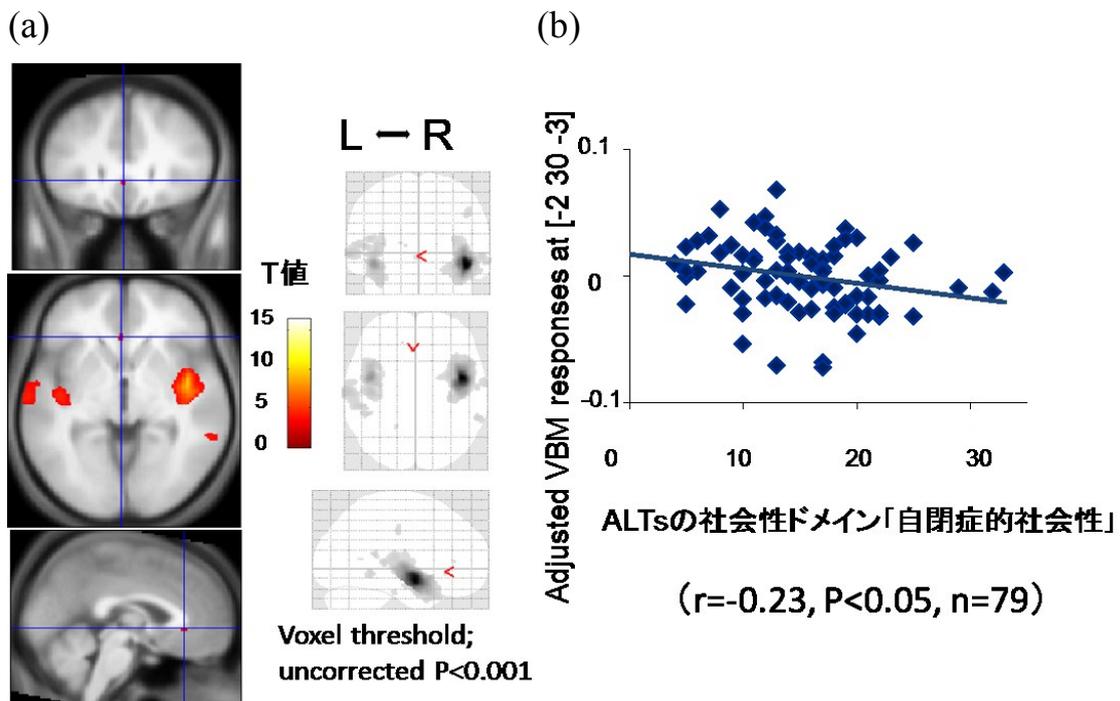


図 8、右島と前部帯状皮質（ACC）間の解剖的カップリングと ALTs の社会性ドメインとの関係

- (a) 右島と信号強度に相関のみられた局所灰白質領域を示す（N=135）
Voxel threshold: uncorrected $P < 0.001$, L; left, R; right
- (b) 右島と前部帯状皮質（ACC）間の解剖的カップリングと ALTs の社会性ドメインとの相関の様子を男性で示した散布図

3.5 局所灰白質体積と *OXTR*rs2254298A のアレル数との相関解析

遺伝子型分布はハーディ・ワインベルグの平衡から大きく偏移している様子は認められなかった (P-value of the Hardy-Weinberg equilibrium; P-HWE \geq 0.05)。また *OXTR* rs2254298 のマイナー対立遺伝子頻度 (minor allelic frequency; mAF) についても 0.05 以上であった (表 7)。

3.2 および 3.3 で特定された局所灰白質体積と *OXTR* rs2254298A のアレル数との相関解析をスピアマンの順位相関係数検定にて行くと男性で *OXTR* rs2254298A のアレル数と右島局所灰白質体積の間に負の相関を認めたが ($\rho=0.270$, $p=0.024$, $n=70$)、この相関は女性では認められなかった ($\rho=-0.091$, $p=0.568$, $n=42$) (図 9)。ICV を共変量とした偏相関解析でも、男性で *OXTR* rs2254298A と右島の局所灰白質体積とが有意に相関し ($r=0.268$, $p=0.026$)、女性では相関しない ($r=0.033$, $p=0.838$) ことが確かめられた。これらの結果からリスクアレルを多く持つほど、右島が小さく、相関の男女差は有意水準には達しないものの ($P=0.067$)、この相関は男性でのみ認められることが分かった。

右島皮質と ACC の解剖的カップリングの強さと *OXTR* rs2254298A のアレル数の間に相関は認められなかった ($P>0.216$)。

また、ALTs の社会性ドメインと *OXTR* rs2254298A との有意な関連は認められなかった ($P>0.913$)。

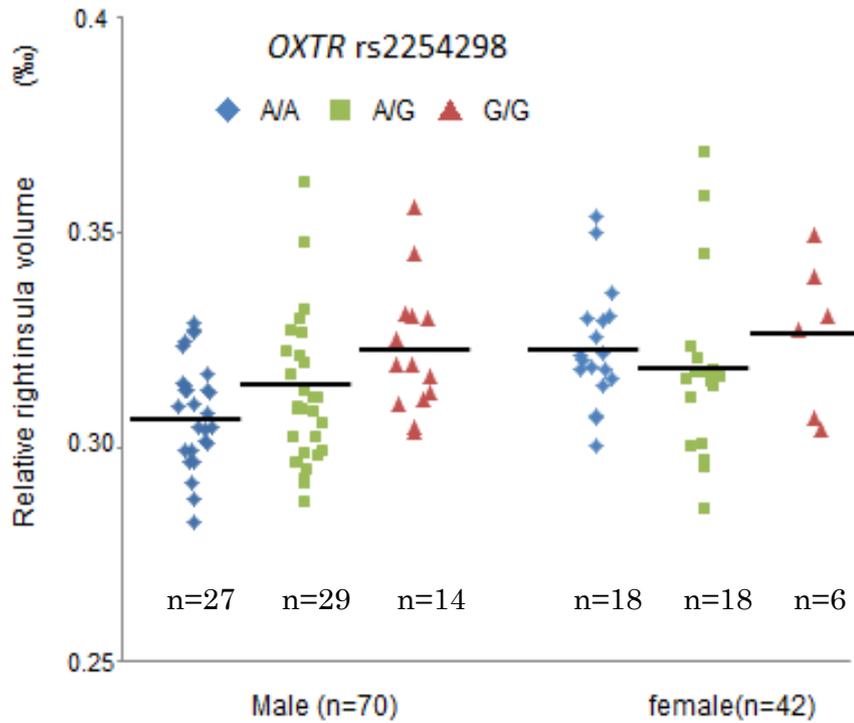


図 9、OXTR rs2254298A と右島の局所灰白質体積の関係

右島の相対局所灰白質体積 [局所灰白質体積×1000/ICV] の平均値と分布平均値をアレルのグループの分布毎に水平線で示す。

表 7 OXTR rs2254298 のアレル頻度

SNP	遺伝子型	男			女			男女混合		
		n	mAF	P-HWE	n	mAF	P-HWE	n	mAF	P-HWE
rs 2254298	AA/AG/GG	27/29/14	0.41	0.24	18/18/6	0.36	0.67	45/47/20	0.39	0.22

mAF; minor allelic frequency, P-HWE; P-value of the Hardy-Weinberg equilibrium, SNP; single nucleotide polymorphism

4. 考察

本研究では、ASDs と共通の遺伝要因を反映している可能性がある ALTs を研究対象とし、異質性の低減を ALTs の因子構造を検討すること、解析において男女二形性に配慮することによって試みた。この結果、定形発達成人男性において ALTs の社会性ドメインが高いほど右島の局所灰白質体積が小さく、この相関の男女差が有意であること、男性で ALTs の社会性ドメインが高いほど右島と腹側 ACC との解剖的カップリングが弱いこと、さらに男性で *OXTR* rs2254298A を多く持つほど右島灰白質体積が小さいことを示せた。これらの関係を初めて同一サンプルで示すことで、右島灰白質体積が ALTs と *OXTR* rs2254298A を結ぶ中間表現型として有力な脳形態指標の候補である事を明らかにした。なお、ALTs と *OXTR* rs2254298A を結ぶ中間表現型の同定を試みた研究は我々の知る限り初めてである。

4.1 ALTs の社会性ドメインと右島灰白質体積の関係について

本研究で、ALTs の社会性ドメインが局所灰白質体積と相関を示したのは、類人猿やヒトにおいて向社会性が大きな脳を発達させる原動力となってきたという社会脳仮説^[80]に矛盾しないものと考えられる。

また、島皮質は他人の感覚や感情を共有したり、不確実な事柄を処理する過程などに重要な役割を持ち、社会相互性に関与する脳領域の一つとして注

目されている^[81]。先行研究でも一部不一致があるものの、ASDs で定形発達者より島の灰白質局所体積が小さいという VBM 研究^[82]や、ASDs の島皮質のフォーリングの異常^[83]や島の機能異常^[63,84-86]が報告されており、本研究の所見に矛盾しない。

4.2 ALTs の社会性ドメインと解剖的カップリングの関係について

本研究で用いた解剖的カップリングという手法は局所灰白質体積の相関関係を検討しており、直接白質繊維の走行を定量していないが、先行研究からは構造の相関が解剖学的接合性と対応していることが示されている^[60,65]。

さらに島皮質前部と ACC は強い繊維連絡があり^[87]、特に情動をとまなう場面で同期して活動し、島皮質前部が情動の察知、ACC はその統合や行動の制御として働く事が知られている^[88]。ALTs の先行研究（島と ACC の機能的接合性が弱い程 ALTs の程度が強いとの報告^[63]）や、ASDs の先行研究（島と他の脳領域間の機能的接合性の減弱^[89-92]、解剖的接合性の減弱^[64,93]と社会的相互性やコミュニケーションの障害が関わっているとの報告）からも、右島皮質と ACC の解剖的カップリングが弱いほど ALTs の社会性ドメインが強いという結果は妥当であると考えられる。

4.3 OXTR rs2254298A と右島灰白質体積の関係について

本研究では OXTR rs2254298A を候補遺伝子とした。しかし OXTR rs2254298A が ASDs への脆弱性を高めるリスクアレルなのか、発達初期の環境要因への感受性を増大させるアレルなのかは分かっていない^[94]。Brune らは比較人類遺伝学から進化上は rs2254298G から rs2254298A の変異が生まれたと考え、この変異が淘汰されなかった理由として、先行研究から rs2254298A の影響として、望ましくない早期環境下では自閉症的傾向や不安、抑うつ傾向を強め、愛着行動の形成不全など不適応を増悪させるが、望ましい早期環境下では適応を促進するのではないかと考察し、男性においてその感受性が増大する可能性を示唆している^[94]。この点を明らかにするためには OXTR rs2254298A の機能や、早期環境要因との相互作用についてさらなる研究が必要であると思われる。

先行研究において OXTR rs2254298A は日本人と中国人のサンプルで自閉症と関係していることが示されている^[43-44]が、白色人種においては否定的であった^[49-50]。これにはヨーロッパ人では OXTR rs2254298A は非常に稀であるのに対して、アジア人で比較的高頻度であるという人種間の違い^[46]も考慮に入れる必要があると思われる。本研究では ALTs の社会性ドメインを反映する脳構造特徴がアジア人におけるリスクアレルと関係している事を、少なくとも日本人のサンプルで示すことができた。

4.4 男女二形性について

右島の局所灰白質体積と ALTs の社会性ドメインの相関は男性でのみ認められ、その相関の性差が統計的に有意であったこと、そして右島灰白質体積と *OXTR* rs2254298A の負の相関を男性でのみ認めたことより、本研究で中間表現型候補である島が男女二形性を認める事が示された。

これらは社会的行動や、情動的行動の際に島の働きに性差が認められるという先行研究、つまり定型発達者で社会認知や情動的反応において島の活動に性差が認められる事を報告した fMRI 研究^[95-98]、定型発達者で島の白質微細構造の性差^[99]や灰白質構造の性差^[26-27]を報告した MRI 構造研究に矛盾しない。実際、本研究においても右島の相対局所灰白質体積の性差が対応のない t 検定で有意であった ($T=2.49, P=0.014$)。

ところで先行研究から、エストロゲンは *OXTR* の発現を up regulate し^[100]、視床下部からのオキシトシンの放出を促進し^[101]、扁桃体との結合を誘導することでオキシトシン神経回路を変化させる事^[102]が示されており、またこのようなホルモン依存性の神経可塑性によって灰白質構造にも変化が表れる^[103]というようにオキシトシン神経回路がエストロゲンの影響を受けること、そして女性において ASDs に保護的に働くことが示唆されている^[30]。よって、あくまで推

測であるがオキシトシンの ASDs に対する保護的な作用が不足しているなどの何らかの男性でのみ働く機序が OXTRrs2254298A-右島皮質体積-ALTs の社会性ドメインの関係に関わっている可能性も推測される。例えば、片方の対立遺伝子でリーリンの機能の発現を失活させたマウス (+rl) では、オキシトシンレセプターやその mRNA が減少しているが、オスのみがプルキンエ細胞が減少しメスは正常なことが報告されている^[104-105]。この性差の理由として、メスでオスより分泌が多いオキシトシンやエストロゲンと結合したオキシトシンがリーリンの機能の発現を失活させた影響を補っている可能性も考えられている^[30]。

またもう一つの理由としては男性が女性より多いというサンプルサイズの違いの影響も考えられる。

4.5 中間表現型の候補としての島皮質について

本研究では、中間表現型候補として島皮質が抽出されたが、OXTR と関連する脳領域を調べた先行研究では、定形発達者にて向社会性性格傾向と視床下部と OXTR rs53576A の関係^[65]、OXTR rs2254298A と扁桃体との関係^[47-48]、OXTR rs2254298A と腹側 ACC や視床下部との関係^[45]、OXTR rs2254298A と視床下部の関係^[46]が報告され（表 2）扁桃体、視床下部、ACC という、島以外の辺縁系や傍辺縁系領域と OXTR の関係が指摘されている。この脳領域の違いについては、

本研究では多重比較を避けるために、先に ALTs と相関する脳局所領域を絞った上で、その脳局所灰白質体積との *OXTR* rs2254298A の関連を検討したという方法の違いも一因と考えられる。また、動物実験からオキシトシンレセプターが島を含む大脳辺縁系、傍辺縁系に局在し社会行動へ影響を与える事が示されており^[106-107]、定形発達成人においても島の情動反応が経鼻オキシトシン投与で増大するとの報告もあり^[108]、本結果で右島皮質が中間表現型の候補となったことと矛盾しないと考えられる。

4.6 方法論的制約

本研究には方法論的な制約がいくつかある。

第一にサンプルサイズが限られていたため、*OXTR* rs2254298A と ALTs の社会性ドメインの関係、そして *OXTR* rs2254298A と右島と ACC の解剖的カップリングの関係が直接示せなかった事である。中間表現型研究において、遺伝子と表現型の関係は遺伝子と中間表現型、中間表現型と表現型の関係より示しにくいのは理にかなっている。また白質体積は青年期までの縦断研究から年齢とともに増大していくことが示されており^[109]、白質の発達が比較的遅いため遺伝子型と領域間の接合性の関係が明らかになりにくかったものと考えられる。一方、先行研究では 212 人の白人において *OXTR* rs2254298A のアレル数増

大と、視床と ACC 間の解剖学的接合性の増強が関係していたとの報告もあり^[46]、今後サンプルサイズを増やした追試が望まれる。

第二にサンプルの男女数に偏りがあり男性が多かったことである。検出力に差があるため男性でのみ相関が有意になった可能性が否定できないため、今後サンプルサイズを増やし男女同数での検討が望まれる。

第三にサンプルが日本人のみなことである。民族的に単一であるために、比較的明瞭な結果が得られた可能性がある。先行研究において民族間の脳形態の違い^[110]や遺伝子型の違い^[46]が指摘されており、本研究の結果を一般化するためには他の民族での追試が必要であると考えられる。

第四に本研究では ALTs の指標として自己記入式の質問紙法を用いていることである。AQ によって ALTs の生物学的側面を評価する有効性は示されているものの^[54,58]、今後 SRS などの客観的な指標を用いて ALTs を評価し、追試を行う必要があると思われる。

第五に因子分析に用いた被験者数が小さく因子構造を十分に検討できていない可能性がある。因子分析では項目数：被験者数が 1：5 以上であることが望ましいとされているが^[111]、本研究では項目数：被験者が 1：2.7 と小さくサンプルサイズは十分でない。けれども、本因子分析の結果は 2 つ以上の因子に渡って因子負荷量が 0.4 以上の項目が認められず、項目数は最も少ない因子でも

6個と、重なりなく分かれ（表8）、ある程度信頼できると考えられる。

第六に本研究は ASDs が量的遺伝学のモデル^[11]、つまり一つ一つは表現型に与える効果が弱い多数の遺伝子や、これを修飾する環境要因が形質発現に関与し、その分布は正規分布するというモデルに従う事を前提にしている事である。ASDs と ALTs が共通の遺伝要因があるという本研究の前提も ASDs が量的遺伝学のモデルに従うことを前提とした双生児研究^[12]から導きだされたものであり、また本研究も ASDs が量的遺伝学のモデルに従う事を前提として閾値下の自閉症傾向を対象として扱っている。量的遺伝学以外のモデルに従うものが現時点でどの程度あるか分かっていないため^[8]、その割合によっては結果の信頼性が低くなると考えられる。

第七に中間表現型研究という手法の限界として遺伝子と表現型の直接の因果関係までは示せない事が考えられる。しかし、中間表現型を用いて表現型の単純化を試みることで、遺伝的基盤解明への手がかりとなる可能性も示唆されている^[112]。本研究のように直接は遺伝子と表現型の関係を示すことが難しい場合に、間接的にでも遺伝子と表現型の関係を示せた事は中間表現型研究を用いることの利点であると考えられる。

第八に本研究では ALTs を対象としていることである。ALTs を対象とする事で被験者が早期に集まりやすいという利点がある。しかし前述したように

ASDs と ALTs に共通の遺伝要因があるという仮定も量的遺伝学のモデルを前提としており、真実は分からないため、今後 ASDs の被験者が集まり次第、ASDs を対象に同様の解析を行っていく必要があると思われる。

表 8 AQ の因子構造 (一つの項目における因子の重なりについて)

黄色のマーキングは本研究で採用した因子負荷量が 0.4 以上の項目。

	因子			
	自閉症的社会性	コミュニケーション	こだわり、パターン	想像力
item44	.782	.116	-.045	.032
item17	.780	-.064	-.004	.104
item11	.779	.076	-.085	-.018
item38	.762	.146	-.170	.002
item47	.760	.055	.199	.068
item22	.645	.116	.043	-.041
item13	.633	-.191	.169	-.209
item1	.614	-.172	.005	-.174
item48	.610	.121	-.131	.188
item31	.439	.355	-.155	-.115
item15	.428	-.041	.064	.127
item34	.427	.274	.101	-.087
item46	.362	.198	.280	.236
item24	.350	-.170	.031	.088
item40	.208	.107	-.055	.087
item45	.012	.760	-.025	.016
item27	-.100	.599	-.148	.184
item35	-.032	.586	-.047	-.248
item39	-.167	.578	.228	-.124
item37	.300	.532	-.092	-.069
item20	-.241	.530	.376	.372
item33	-.030	.512	.136	-.332
item32	.145	.510	-.097	-.048
item26	.099	.425	.131	-.304
item36	.117	.412	-.211	.276
item42	.078	.410	-.017	.053
item30	-.092	-.382	.286	.004
item28	.073	.335	.043	.109
item25	.248	.314	.245	-.030
item2	.113	-.029	.655	.356

item19	.109	.098	.645	-.082
item6	-.072	.243	.638	-.133
item9	.047	.142	.583	.022
item12	.115	-.403	.564	-.015
item41	-.032	-.025	.547	-.006
item43	.115	-.178	.477	.232
item5	.201	-.071	.460	-.226
item23	.290	-.283	.420	-.268
item16	-.126	.139	.408	-.212
item10	.210	.051	-.380	.305
item49	-.139	-.153	.378	.116
item29	-.117	-.018	.254	-.109
item8	-.125	-.003	-.134	.722
item14	.093	-.013	-.071	.676
item3	.161	-.066	-.215	.586
item21	-.179	.244	.311	.534
item7	-.111	.334	-.131	-.492
item50	.379	.000	.184	.404
item4	-.054	.197	.291	-.339
item18	-.059	-.009	.249	-.268

5. 結論

本研究では、ASDs と共通の遺伝要因を反映している可能性がある ALTs を研究対象とし、異質性の低減を ALTs の因子構造を検討すること、解析において男女二形性に配慮することで試みた上で、ALTs の特に社会性ドメインの生物学的基盤を検討した。すなわち定形発達成人を対象に、男性で ALTs の社会性ドメインが強いほど右島の局所灰白質体積が小さく、右島と腹側 ACC との解剖的カップリングが弱い事、さらに男性で *OXTR* rs2254298A を多く持つほど右島灰白質体積が小さいことを示した。本結果から、右島灰白質体積が ALTs の社会性ドメインと *OXTR* rs2254298A を結ぶ中間表現型としての、男女二形性をもつ有力な脳形態指標の候補である事が示せた。

今後、ASDs を対象とした研究で、本研究で同定された脳形態指標を中間表現型として用いて探索的に表現型や遺伝子との関係を調べていくことで、異質性の高い ASDs の病態の解明の糸口になる事が期待される。

6. 謝辞

本論文を作成するにあたり、本研究にご協力・ご支持くださった全ての方に深謝致します。特に、本論文の作成のみならず、臨床・研究において幅広いご指導、ご助言を頂きました東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻精神医学分野の山末英典先生、笠井清登先生に心より感謝申し上げます。本研究の共同研究者としてご協力頂いた、東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻精神医学分野の管心先生、栃木衛先生、日本大学医学部放射線医学教室の阿部修先生、栄聖仁会病院精神科の河村代志也先生をはじめとする全ての方々に深謝致します。

7. 引用文献

- 1 Wing L. The autistic spectrum. *Lancet* 350, 1761-1766, 1997.
- 2 Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, Lim EC, Cheon KA, Kim SJ, Kim YK, Lee H, Song DH, Grinker RR. Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 168, 904-912, 2011.
- 3 Baird G, Simonoff E, Pickles A, Chandler S, Loucas T, Meldrum D, Charman T. Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in south thames: The special needs and autism project (snap). *Lancet* 368, 210-215, 2006.
- 4 Bailey A, Lecouteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, Rutter M. Autism as a strongly genetic disorder - evidence from a british twin study. *Psychol. Med.* 25, 63-77, 1995.
- 5 Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, Risch N. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry* 68, 1095-1102, 2011.
- 6 Walsh P, Elsabbagh M, Bolton P, Singh I. In search of biomarkers for autism: Scientific, social and ethical challenges. *Nat Rev Neurosci* 12, 603-612, 2011.

- 7 桑原斉, 江里口陽介, 音羽健司, 佐々木司. 自閉症スペクトラム障害とゲノムの関わり. *in press*, 2012.
- 8 Schaaf CP, Zoghbi HY. Solving the autism puzzle a few pieces at a time. *Neuron* 70, 806-808, 2011.
- 9 Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childress D, Arndt S. Broader autism phenotype: Evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 154, 185-190, 1997.
- 10 Folstein S, Rutter M. Infantile autism: A genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 18, 297-321, 1977.
- 11 Falconer DS. *Introduction to quantitative genetics* Longman., 1981.
- 12 Lundstrom S, Chang Z, Rastam M, Gillberg C, Larsson H, Anckarsater H, Lichtenstein P. Autism spectrum disorders and autisticlike traits similar etiology in the extreme end and the normal variation. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 46-52, 2012.
- 13 Robinson EB, Koenen KC, McCormick MC, Munir K, Hallett V, Happe F, Plomin R, Ronald A. Evidence that autistic traits show the same etiology in the general population and at the quantitative extremes (5%, 2.5%, and 1%). *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 1113, 2011.

- 14 Constantino JN, Todd RD. Autistic traits in the general population - a twin study. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 524-530, 2003.
- 15 Mosconi MW, Kay M, D'Cruz AM, Guter S, Kapur K, Macmillan C, Stanford LD, Sweeney JA. Neurobehavioral abnormalities in first-degree relatives of individuals with autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 830-840, 2010.
- 16 McEwen BS, Gianaros PJ. in *Biology of disadvantage: Socioeconomic status and health* Vol. 1186 *Annals of the new york academy of sciences* 190-222 (Blackwell Publishing, 2010).
- 17 Nacewicz BM, Dalton KM, Johnstone T, Long MT, McAuliff EM, Oakes TR, Alexander AL, Davidson RJ. Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent and adult males with autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 1417-1428, 2006.
- 18 Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *The Lancet* 374, 1627-1638, 2009.
- 19 Ronald A, Happe F, Price TS, Baron-Cohen S, Plomin R. Phenotypic and genetic overlap between autistic traits at the extremes of the general population. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatr.* 45, 1206-1214, 2006.
- 20 Ronald A, Happe F, Plomin R. The genetic relationship between individual differences in social and nonsocial behaviours characteristic of autism. *Dev Sci* 8,

- 444-458, 2005.
- 21 Happe F, Ronald A, Plomin R. Time to give up on a single explanation for autism. *Nat Neurosci* 9, 1218-1220, 2006.
- 22 Volkmar FR, Szatmari P, Sparrow SS. Sex-differences in pervasive developmental disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 23, 579-591, 1993.
- 23 Wakabayashi A, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Tojo Y. The autism-spectrum quotient (aq) in japan: A cross-cultural comparison. *J Autism Dev Disord* 36, 263-270, 2006.
- 24 Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The autism-spectrum quotient (aq): Evidence from asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord* 31, 5-17, 2001.
- 25 Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex differences in the brain: Implications for explaining autism. *Science* 310, 819-823, 2005.
- 26 Yamasue H, Abe O, Suga M, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Kato N, Kasai K. Sex-linked neuroanatomical basis of human altruistic cooperativeness. *Cereb Cortex* 18, 2331-2340, 2008.
- 27 Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ.

- Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: A voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14, 685-700, 2001.
- 28 Lombardo MV, Ashwin E, Auyeung B, Chakrabarti B, Taylor K, Hackett G, Bullmore ET, Baron-Cohen S. Fetal testosterone influences sexually dimorphic gray matter in the human brain. *J. Neurosci.* 32, 674-680, 2012.
- 29 Yamasue H, Kuwabara H, Kawakubo Y, Kasai K. Oxytocin, sexually dimorphic features of the social brain, and autism. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 63, 129-140, 2009.
- 30 Carter CS. Sex differences in oxytocin and vasopressin: Implications for autism spectrum disorders? *Behav. Brain Res.* 176, 170-186, 2007.
- 31 Yamasue H. Function and structure in social brain regions can link oxytocin-receptor genes with autistic social behavior. *Brain and Development*, 2012.
- 32 Higashida H, Yokoyama S, Kikuchi M, Munesue T. Cd38 and its role in oxytocin secretion and social behavior. *Horm Behav* 61, 351-358, 2012.
- 33 Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: Social neuropeptides for translational medicine.

- Nat. Rev. Neurosci.* 12, 524-538, 2011.
- 34 Wu N, Li Z, Su Y. The association between oxytocin receptor gene polymorphism (oxtr) and trait empathy. *Journal of Affective Disorders* 138, 468-472, 2012.
- 35 Walum H, Lichtenstein P, Neiderhiser JM, Reiss D, Ganiban JM, Spotts EL, Pedersen NL, Anckarsäter H, Larsson H, Westberg L. Variation in the oxytocin receptor gene is associated with pair-bonding and social behavior. *Biol. Psychiatry* 71, 419-426, 2012.
- 36 Walter NT, Montag C, Markett S, Felten A, Voigt G, Reuter M. Ignorance is no excuse: Moral judgments are influenced by a genetic variation on the oxytocin receptor gene. *Brain and Cognition* 78, 268-273, 2012.
- 37 Malik AI, Zai CC, Abu Z, Nowrouzi B, Beitchman JH. The role of oxytocin and oxytocin receptor gene variants in childhood-onset aggression. *Genes, Brain and Behavior* 11, 545-551, 2012.
- 38 Tops M, Van IJzendoorn MH, Riem MME, Boksem MAS, Bakermans-Kranenburg MJ. Oxytocin receptor gene associated with the efficiency of social auditory processing. *Frontiers in Psychiatry* 2, 2011.
- 39 Chen FS, Kumsta R, von Dawans B, Monakhov M, Ebstein RP, Heinrichs M.

- Common oxytocin receptor gene (oxtr) polymorphism and social support interact to reduce stress in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 19937-19942, 2011.
- 40 Kim HS, Sherman DK, Sasaki JY, Xu J, Chu TQ, Ryu C, Suh EM, Graham K, Taylor SE. Culture, distress, and oxytocin receptor polymorphism (oxtr) interact to influence emotional support seeking. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107, 15717-15721, 2010.
- 41 Rodrigues SM, Saslow LR, Garcia N, John OP, Keltner D. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106, 21437-21441, 2009.
- 42 Lucht MJ, Barnow S, Sonnenfeld C, Rosenberger A, Grabe HJ, Schroeder W, Völzke H, Freyberger HJ, Herrmann FH, Kroemer H, Roskopf D. Associations between the oxytocin receptor gene (oxtr) and affect, loneliness and intelligence in normal subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 33, 860-866, 2009.
- 43 Wu SP, Jia MX, Ruan Y, Liu J, Guo YQ, Shuang M, Gong XH, Zhang YB, Yang XL, Zhang D. Positive association of the oxytocin receptor gene (oxtr) with autism in the chinese han population. *Biol. Psychiatry* 58, 74-77, 2005.

- 44 Liu XX, Kawamura Y, Shimada T, Otowa T, Koishi S, Sugiyama T, Nishida H, Hashimoto O, Nakagami R, Tochigi M, Umekage T, Kano Y, Miyagawa T, Kato N, Tokunaga K, Sasaki T. Association of the oxytocin receptor (oxtr) gene polymorphisms with autism spectrum disorder (asd) in the japanese population. *J. Hum. Genet.* 55, 137-141, 2010.
- 45 Yamasue H, Suga M, Yahata N, Inoue H, Tochigi M, Abe O, Liu XX, Kawamura Y, Rogers MA, Takei K, Yamada H, Aoki S, Sasaki T, Kasai K. Reply to: Neurogenetic effects of oxtr rs2254298 in the extended limbic system of healthy caucasian adults. *Biol. Psychiatry* 70, E41-E42, 2011.
- 46 Tost H, Kolachana B, Verchinski BA, Bilek E, Goldman AL, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A. Neurogenetic effects of oxtr rs2254298 in the extended limbic system of healthy caucasian adults. *Biol. Psychiatry* 70, E37-E39, 2011.
- 47 Furman DJ, Chen MC, Gotlib IH. Variant in oxytocin receptor gene is associated with amygdala volume. *Psychoneuroendocrinology* 36, 891-897, 2011.
- 48 Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Abe O, Liu XX, Kawamura Y, Takei K, Suga M, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Sasaki T, Kasai K. Association between the oxytocin receptor gene and amygdalar volume in healthy adults. *Biol. Psychiatry*

- 68, 1066-1072, 2010.
- 49 Jacob S, Brune CW, Carter CS, Leventhal BL, Lord C, Cook EH. Association of the oxytocin receptor gene (oxtr) in caucasian children and adolescents with autism. *Neurosci. Lett.* 417, 6-9, 2007.
- 50 Lerer E, Levi S, Salomon S, Darvasi A, Yirmiya N, Ebstein RP. Association between the oxytocin receptor (oxtr) gene and autism: Relationship to vineland adaptive behavior scales and cognition. *Mol. Psychiatr.* 13, 980-988, 2008.
- 51 Yrigollen CM, Han SS, Kochetkova A, Babitz T, Chang JT, Volkmar FR, Leckman JF, Grigorenko EL. Genes controlling affiliative behavior as candidate genes for autism. *Biol Psychiatry* 63, 911-916, 2008.
- 52 Tansey KE, Brookes KJ, Hill MJ, Cochrane LE, Gill M, Skuse D, Correia C, Vicente A, Kent L, Gallagher L, Anney RJ. Oxytocin receptor (oxtr) does not play a major role in the aetiology of autism: Genetic and molecular studies. *Neurosci Lett* 474, 163-167, 2010.
- 53 Campbell DB, Datta D, Jones ST, Batey Lee E, Sutcliffe JS, Hammock EA, Levitt P. Association of oxytocin receptor (oxtr) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder. *J Neurodev Disord* 3, 101-112, 2011.

- 54 Kawamura Y, Liu X, Shimada T, Otowa T, Kakiuchi C, Akiyama T, Umekage T, Sasaki T. Association between oxytocin receptor gene polymorphisms and autistic traits as measured by the autism-spectrum quotient in a non-clinical Japanese population. *Asia-Pacific Psychiatry* 3, 128-136, 2011.
- 55 Chakrabarti B, Dudbridge F, Kent L, Wheelwright S, Hill-Cawthorne G, Allison C, Banerjee-Basu S, Baron-Cohen S. Genes related to sex steroids, neural growth, and social-emotional behavior are associated with autistic traits, empathy, and asperger syndrome. *Autism Res* 2, 157-177, 2009.
- 56 Geschwind DH, Miller BL, DeCarli C, Carmelli D. Heritability of lobar brain volumes in twins supports genetic models of cerebral laterality and handedness. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 3176-3181, 2002.
- 57 Baare WFC, Pol HEH, Boomsma DI, Posthuma D, de Geus EJC, Schnack HG, van Haren NEM, van Oel CJ, Kahn RS. Quantitative genetic modeling of variation in human brain morphology. *Cereb. Cortex* 11, 816-824, 2001.
- 58 von dem Hagen EA, Nummenmaa L, Yu R, Engell AD, Ewbank MP, Calder AJ. Autism spectrum traits in the typical population predict structure and function in the posterior superior temporal sulcus. *Cereb Cortex* 21, 493-500, 2010.
- 59 Wallace GL, Shaw P, Lee NR, Clasen LS, Raznahan A, Lenroot RK, Martin A,

- Giedd JN. Distinct cortical correlates of autistic versus antisocial traits in a longitudinal sample of typically developing youth. *The Journal of Neuroscience* 32, 4856-4860, 2012.
- 60 Mechelli A, Friston KJ, Frackowiak RS, Price CJ. Structural covariance in the human cortex. *J Neurosci* 25, 8303-8310, 2005.
- 61 Zhang K, Sejnowski TJ. A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 5621-5626, 2000.
- 62 Bullmore ET, Woodruff PWR, Wright IC, Rabe-Hesketh S, Howard RJ, Shuriquie N, Murray RM. Does dysplasia cause anatomical dysconnectivity in schizophrenia? *Schizophr. Res.* 30, 127-135, 1998.
- 63 Di Martino A, Shehzad Z, Kelly C, Roy AK, Gee DG, Uddin LQ, Gotimer K, Klein DF, Castellanos FX, Milham MP. Relationship between cingulo-insular functional connectivity and autistic traits in neurotypical adults. *Am J Psychiatry* 166, 891-899, 2009.
- 64 McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Suckling J, Lam GY, Tai KS, Yip L, Murphy DG, Chua SE. Mapping the brain in autism. A voxel-based mri study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain* 128, 268-276, 2005.

- 65 Tost H, Kolachana B, Hakimi S, Lemaitre H, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR, Meyer-Lindenberg A. A common allele in the oxytocin receptor gene (oxtr) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 13936-13941, 2010.
- 66 Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113, 1971.
- 67 Hollingshead AB. *Two factor index of social position* Yale Univ.Press, 1957.
- 68 First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, non-patient ed. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1997.
- 69 Constantino JN. *The social responsiveness scale*. Psychological Services, 2002.
- 70 Russell-Smith SN, Maybery MT, Bayliss DM. Relationships between autistic-like and schizotypy traits: An analysis using the autism spectrum quotient and oxford-liverpool inventory of feelings and experiences. *Pers. Individ. Differ.* 51, 128-132, 2011.
- 71 Hurst RM, Mitchell JT, Kimbrel NA, Kwapil TK, Nelson-Gray RO. Examination of the reliability and factor structure of the autism spectrum quotient (aq) in a non-clinical sample. *Pers. Individ. Differ.* 43, 1938-1949,

- 2007.
- 72 Austin EJ. Personality correlates of the broader autism phenotype as assessed by the autism spectrum quotient (aq). *Pers. Individ. Differ.* 38, 451-460, 2005.
- 73 Kloosterman PH, Keefer KV, Kelley EA, Summerfeldt LJ, Parker JDA. Evaluation of the factor structure of the autism-spectrum quotient. *Pers. Individ. Differ.* 50, 310-314, 2011.
- 74 Stewart ME, Austin EJ. The structure of the autism-spectrum quotient (aq): Evidence from a student sample in scotland. *Pers. Individ. Differ.* 48, 88-88, 2010.
- 75 Hoekstra RA, Bartels M, Cath DC, Boomsma DI. Factor structure, reliability and criterion validity of the autism-spectrum quotient (aq): A study in dutch population and patient groups. *J. Autism Dev. Disord.* 38, 1555-1566, 2008.
- 76 Auyeung B, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Allison C. The autism spectrum quotient: Children's version (aq-child). *J Autism Dev Disord* 38, 1230-1240, 2008.
- 77 Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38, 95-113, 2007.
- 78 Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry - the methods. *Neuroimage*

- 11, 805-821, 2000.
- 79 Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in mri data. *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 17, 87-97, 1998.
- 80 Dunbar RIM, Shultz S. Evolution in the social brain. *Science* 317, 1344-1347, 2007.
- 81 Singer T, Critchley HD, Preuschoff K. A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn. Sci.* 13, 334-340, 2009.
- 82 Duerden EG, Mak - Fan KM, Taylor MJ, Roberts SW. Regional differences in grey and white matter in children and adults with autism spectrum disorders: An activation likelihood estimate (ale) meta - analysis. *Autism Res.* 5, 49-66, 2012.
- 83 Nordahl CW, Dierker D, Mostafavi I, Schumann CM, Rivera SM, Amaral DG, Van Essen DC. Cortical folding abnormalities in autism revealed by surface-based morphometry. *J. Neurosci.* 27, 11725-11735, 2007.
- 84 Caria A, Venuti P, de Falco S. Functional and dysfunctional brain circuits underlying emotional processing of music in autism spectrum disorders. *Cereb. Cortex* 21, 2838-2849, 2011.
- 85 Lai MC, Lombardo MV, Chakrabarti B, Sadek SA, Pasco G, Wheelwright SJ,

- Bullmore ET, Baron-Cohen S, Suckling J, Consortium MA. A shift to randomness of brain oscillations in people with autism. *Biol. Psychiatry* 68, 1092-1099, 2010.
- 86 Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, Sasaki M. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 123, 1838-1844, 2000.
- 87 Augustine JR. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 22, 229-244, 1996.
- 88 Craig A. How do you feel—now? The anterior insula and human awareness. *Neuroscience*, 2009.
- 89 Mizuno A, Liu YN, Williams DL, Keller TA, Minshew NJ, Just MA. The neural basis of deictic shifting in linguistic perspective-taking in high-functioning autism. *Brain* 134, 2422-2435, 2011.
- 90 Ebisch SJH, Gallese V, Willems RM, Mantini D, Groen WB, Romani GL, Buitelaar JK, Bekkering H. Altered intrinsic functional connectivity of anterior and posterior insula regions in high-functioning participants with autism spectrum disorder. *Hum. Brain Mapp.* 32, 1013-1028, 2011.
- 91 Di Martino A, Kelly C, Grzadzinski R, Zuo XN, Mennes M, Mairena MA, Lord

- C, Castellanos FX, Milham MP. Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. *Biol. Psychiatry* 69, 847-856, 2011.
- 92 Anderson JS, Lange N, Froehlich A, DuBray MB, Druzgal TJ, Froimowitz MP, Alexander AL, Bigler ED, Lainhart JE. Decreased left posterior insular activity during auditory language in autism. *AJNR Am J Neuroradiol* 31, 131-139, 2010.
- 93 Cheng Y, Chou KH, Chen IY, Fan YT, Decety J, Lin CP. Atypical development of white matter microstructure in adolescents with autism spectrum disorders. *Neuroimage* 50, 873-882, 2010.
- 94 Brüne M. Does the oxytocin receptor polymorphism (rs2254298) confer 'vulnerability' for psychopathology or 'differential susceptibility'? Insights from evolution. *BMC medicine* 10, 38, 2012.
- 95 Kohn N, Kellermann T, Gur RC, Schneider F, Habel U. Gender differences in the neural correlates of humor processing: Implications for different processing modes. *Neuropsychologia* 49, 888-897, 2011.
- 96 Aleman A, Swart M. Sex differences in neural activation to facial expressions denoting contempt and disgust. *PLoS One* 3, e3622, 2008.
- 97 Singer T. The neuronal basis and ontogeny of empathy and mind reading: Review of literature and implications for future research. *Neurosci. Biobehav.*

- Rev.* 30, 855-863, 2006.
- 98 Lee TMC, Liu HL, Chan CCH, Fang SY, Gao JH. Neural activities associated with emotion recognition observed in men and women. *Mol. Psychiatr.* 10, 450-455, 2005.
- 99 Chou KH, Cheng Y, Chen IY, Lin CP, Chu WC. Sex-linked white matter microstructure of the social and analytic brain. *Neuroimage* 54, 725-733, 2011.
- 100 Bale TL, Pedersen CA, Dorsa DM. Cns oxytocin receptor mrna expression and regulation by gonadal steroids. *Adv Exp Med Biol* 395, 269-280, 1995.
- 101 Akaishi T, Sakuma Y. Estrogen excites oxytocinergic, but not vasopressinergic cells in the paraventricular nucleus of female rat hypothalamus. *Brain Res* 335, 302-305, 1985.
- 102 Young LJ, Wang Z, Donaldson R, Rissman EF. Estrogen receptor alpha is essential for induction of oxytocin receptor by estrogen. *Neuroreport* 9, 933-936, 1998.
- 103 Protopopescu X, Butler T, Pan H, Root J, Altemus M, Polanecsky M, McEwen B, Silbersweig D, Stern E. Hippocampal structural changes across the menstrual cycle. *Hippocampus* 18, 985-988, 2008.
- 104 Biamonte F, Assenza G, Marino R, D'Amelio M, Panteri R, Caruso D, Scurati S,

- Yague JG, Garcia-Segura LM, Cesa R, Strata P, Melcangi RC, Keller F. Interactions between neuroactive steroids and reelin haploinsufficiency in purkinje cell survival. *Neurobiology of Disease* 36, 103-115, 2009.
- 105 Hadj-Sahraoui N, Frédéric F, Delhaye-Bouchaud N, Mariani J. Gender effect on purkinje cell loss in the cerebellum of the heterozygous reeler mouse. *Journal of Neurogenetics* 11, 45-58, 1996.
- 106 Ophir AG, Gessel A, Zheng DJ, Phelps SM. Oxytocin receptor density is associated with male mating tactics and social monogamy. *Hormones and Behavior* 61, 445-453, 2012.
- 107 Febo M, Numan M, Ferris CF. Functional magnetic resonance imaging shows oxytocin activates brain regions associated with mother-pup bonding during suckling. *J. Neurosci.* 25, 11637-11644, 2005.
- 108 Riem MM, Bakermans-Kranenburg MJ, Pieper S, Tops M, Boksem MA, Vermeiren RR, van Ijzendoorn MH, Rombouts SA. Oxytocin modulates amygdala, insula, and inferior frontal gyrus responses to infant crying: A randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 70, 291-297, 2011.
- 109 Lenroot RK, Gogtay N, Greenstein DK, Wells EM, Wallace GL, Clasen LS, Blumenthal JD, Lerch J, Zijdenbos AP, Evans AC, Thompson PM, Giedd JN.

- Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence. *Neuroimage* 36, 1065-1073, 2007.
- 110 Zilles K, Kawashima R, Dabringhaus A, Fukuda H, Schormann T. Hemispheric shape of european and japanese brains: 3-d mri analysis of intersubject variability, ethnical, and gender differences. *Neuroimage* 13, 262-271, 2001.
- 111 Costello AB, Osborne JW. Best practices in exploratory factor analysis: Four recommendations for getting the most from your analysis. *Practical Assessment, Research & Evaluation* 10, 1-9, 2005.
- 112 Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiat.* 160, 636-645, 2003.