

## 【課程-2】

### 審査の結果の要旨

氏名 青木 悠太

本研究は、自閉症スペクトラム障害 (ASD: Autism Spectrum Disorder) の神経化学的病態生理を Proton Magnetic Resonance Spectroscopy(<sup>1</sup>H-MRS)を用いて検討している。まず ASD 当事者の神経化学的基盤を定型発達 (TD: Typically Developed) のそれと比較した先行研究の系統的レビュー・メタ解析を行い、ついで <sup>1</sup>H-MRS を用いて高機能成人男性 ASD 当事者と TD の神経化学的基盤を比較・検討するケースコントロール研究を行い、さらにはオキシトシンを ASD 当事者に投与する臨床試験での高機能成人男性 ASD 当事者の <sup>1</sup>H-MRS のデータの解析を行ったものである。これらにより下記の結果を得ている。

1. 先行研究の系統的レビュー・メタ解析では小児期と成人期で別々に解析を行い、小児期においては ASD 当事者は TD と比して N-acetylaspartate(NAA)値が前頭葉 ( $P < 0.0001$ )、扁桃体/海馬 ( $P < 0.0001$ )、側頭葉 ( $P = 0.0010$ )、頭頂葉 ( $P = 0.0006$ )、視床 ( $P = 0.002$ )において低下していることが判明した。一方で、他の計測可能な代謝物 Creatine, Choline, myo-Inositol, Glx では ASD と TD に差を認めなかった。成人期を対象とした研究のみの解析では、あらゆる脳部位・代謝物の組み合わせで ASD と TD に有意差を認めなかった。
2. 先行研究の系統的レビュー・メタ解析では、各研究の被験者の平均年齢が前頭葉における NAA 値の ASD と TD の差の効果量を説明することができ( $R = -0.462, P = 0.009$ )、統計的にこのモデルが妥当である蓋然性が高いことも示した。
3. ケースコントロール研究では、成人期 TD では認められる前頭前野腹内側部/前帯状皮質の NAA 値が年齢とともに減少する加齢性変化が( $r = -0.618, R^2 = 0.383, slope = -0.113, intercept = 11.41, SE = 0.91, P = 0.001$ )、高機能男性 ASD 成人当事者では認められず( $r = 0.258, R^2 = 0.0067, slope = 0.064, intercept = 6.48, SE = 1.69, P = 0.223$ )、TD と ASD では年齢と前頭前野腹内側部/前帯状皮質の NAA 値の関係が有意に異なることを示した( $Z = -3.23, P = 0.001$ )。
4. さらにケースコントロール研究では、ASD と TD の前頭前野腹内側部/前帯状皮質の構造上の違いを考慮すると、同部位の NAA 値は ASD の方が TD よりも高いことを示した( $F = 4.832, P = 0.033$ )。
5. 臨床試験では、オキシトシン投与による前頭前野腹内側部/前帯状皮質の NAA 値への影響が同部位の fMRI 信号の変化を説明することを示した( $R = 0.540, slope = 0.306, intercept =$

0.847,  $SE = 0.723$ ,  $R^2 = 0.327$ ,  $P = 0.002$ )。この結果は、NAA の代わりに NAA+N-acetylaspartylglutamate を採用したり、被験者の除外基準を緩和してみたりしても保たれた。また、オキシトシン・プラセボの投与順、Proton Magnetic Resonance Spectroscopy( $^1\text{H-MRS}$ ) と functional MRI の撮像の間隔などを共変量として解析を繰り返しても結果は保たれた。

6. さらに臨床試験では、キシトシン投与による前頭前野腹内側部/前帯状皮質の NAA 値への影響が同部位の fMRI 信号の変化を説明し、fMRI 信号の変化が自閉的行動の変化に関連しているというモデルが最も妥当であり統計的にも有意であることをパス解析により示した( $GFI = 0.990$ ,  $AGFI = 0.940$ ,  $RMSEA < 0.001$ ,  $AIC = 10.462$ )。

以上、本論文では、系統的レビュー・メタ解析・ケースコントロール研究・臨床試験一連の研究で ASD 当事者の神経化学的基盤を  $^1\text{H-MRS}$  を用いて検討してきた。

これらの結果は、ASD 当事者の神経化学的病態生理が年齢とともに変化するものであるという重要な知見をもたらし、またオキシトシン投与が ASD 当事者において神経レベルでどのように作用するのかというモデルを検討した一連の解析手法が独創的で発展的であるため、学位の授与に値するものと考えられる。