

論文内容要旨

Individual Differences in Autistic Traits are Associated with Serotonin
Transporter Gene Polymorphism Through Medial Prefrontal Function: A
Study Using NIRS

(自閉症傾向の個人差におけるセロトニントランスポーター遺伝子多型と前頭
葉機能の関連)

Neuroscience,458:43-53,2021

主指導教員：岡田 賢 教授

(医系科学研究科 小児科学)

副指導教員：岡本 泰昌 教授

(医系科学研究科 精神神経医科学)

副指導教員：川口 浩史 准教授

(医系科学研究科 小児科学)

川本 明子

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】自閉症スペクトラム障害（ASD）が示す症状の個人差は大きく、社会への適応の様子は様々である。ASDの臨床表現型は遺伝因子と環境因子の相互作用による結果であるため、根本的原因を同定することは困難である。そのため治療は対症療法が主体であり、個々の認知特性や気質に応じて行うことが基本とされている。そこで近年は、生物学的な個人差である遺伝子多型とASDの関連が注目されている。セロトニントランスポーター遺伝子の多型（5-HTTLPR）は、ASDに関連する候補遺伝子として挙げられているが、先行研究の結果は様々である。

【目的】本研究は、5-HTTLPRが自閉症傾向に影響している可能性を検討することを目的とした。また、5-HTTLPRは先行研究からASDの社会性障害との関連が示されている内側前頭前野（mPFC）の機能に影響していることが報告されていることから、mPFCの機能を自閉症傾向の強さと5-HTTLPRを結ぶ中間表現型として用いることができる可能性があると考え、5-HTTLPRがmPFCの機能を介して間接的に自閉症傾向の程度に影響している可能性について検討した。実験1は、中間表現型としてmPFC機能を評価する方法を検討することを目的として、表情ラベリング課題を作成し、ASD患者と健常者との間で課題遂行中のmPFC活動に有意差があるかどうかを検討した。実験2は、実験1の課題を使用して健常者を対象にmPFC活動を測定し、自閉症傾向の個人差がmPFC機能を介して5-HTTLPRと関連しているかどうかを検討した。

【対象と方法】

実験1

対象はASD児9例と健常児11例。自閉症傾向の強さを質問紙「児童版自閉症スペクトラム指数（AQ）」を用いて評価した。近赤外分光装置（NIRS）を用いて表情ラベリング課題遂行中のmPFC活動を測定し、酸素化ヘモグロビン濃度の変化量（ $\Delta O_{xy}\text{-Hb}$ ）を比較した。

実験2

対象は健常成人180例。実験1と同じ方法を用いてmPFC活動を測定した。また、自閉症傾向の強さは、質問紙「自閉症スペクトラム指数（AQ）」を用いて評価した。5-HTTLPRの遺伝子型の分析は口腔粘膜細胞から遺伝情報を採取してPCR法を用いて行い、被験者はSS型、SL型、LL型の3群に分けられた。

【結果】

実験1

AQ値はASD群で有意に高かった。また、ASD群の表情ラベリング課題遂行中のmPFC $\Delta O_{xy}\text{-Hb}$ は、健常児群と比較して有意に低かった。

実験2

AQ値、5-HTTLPRのLアレルの数、mPFC $\Delta O_{xy}\text{-Hb}$ の間で相関解析を行った。その結果、Lアレルを多く保有している者ほど、AQ社会的スキル尺度の得点が高いこと、右mPFC活動が低いことが示された。また、AQ社会的スキル尺度と右mPFC活動の間には負の相関が認められた。さらに共分散構造分析の結果、5-HTTLPRの遺伝子型は、右mPFC活動を媒介としてAQ社会的スキル尺度に間接的に影響していることが示唆された。

【考察】

本研究では、5-HTTLPRが自閉症傾向の強さに間接的に影響している可能性を検討した。その結果、5-HTTLPRが社会的スキルの自閉症傾向度に右mPFC機能を介して間接的に影響していることが示された。先行研究より、mPFCは表情を観察した時に扁桃体の活性を抑制することで感情を調節し、表情を認識する上で重要な役割を果たすことが示唆されている。実験1のASD群および実験2のAQ値が高かった被験者ほど、表情ラベリング課題遂行中のmPFC活動が低かったことは、表情認識能力が低いというASDの臨床特徴と一致する。また、Lアレルが多い者ほど社会的スキルの自閉症傾向が強いという本研究の結果は、一部の先行研究と一致している。しかし一方で、Sアレルの方がASDの社会・コミュニケーション障害と関連があるという報告もある。この矛盾については、Sアレルが環境刺激に対してより感受性が高いという先行研究の知見から説明できる可能性がある。先行研究より、SS型者は感受性が高いため、社会適応度は環境状況に依存することが報告されている。環境状況がより良ければSS型者の感受性の高さによる表情認知能力の高さが社会適応度にポジティブに働くが、環境がネガティブであれば不安傾向が強くなり、精神疾患の罹患率の高さにも繋がっている。本研究では、Sアレルが多い者ほど社会的スキルの自閉症傾向がより弱いという結果となったが、一部の先行研究との不一致について、Sアレル保持者の感受性の高さから説明できるかどうか、更なる研究が必要である。本研究にてASDの個人差に影響する遺伝的な形質に注目し、その影響を明らかにしたことは、ASDの神経基盤を明白にするためのステップになると考える。