

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	川本 明子
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 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）			
論文審査担当者			
主査	教授	相澤 秀紀	印
審査委員	教授	丸山 博文	
審査委員	講師	淵上 学	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>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、社会への適応度は様々である。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。近年、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。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。先行研究で、5-HTTLPRが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。そこで、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という作業仮説を立案し、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、mPFC機能を評価する方法を検討することを目的として、ASD患者と健常者との間で表情ラベリング課題遂行中のmPFC活動に有意差があるかを検討した。実験2は、健常者を対象に実験1で用いた手法で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と関連しているかを検討した。</p> <p>実験1の対象は、ASD児9例と健常児11例とした。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（$\Delta Oxy-Hb$）を比較した。その結果、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 $\Delta Oxy-Hb$ は、健常児群と比較して有意に低かった。</p> <p>実験2の対象は、健常成人180例とした。実験1と同じ方法を用いてmPFC活動を測定した。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、口腔粘膜細胞から採取したDNAを用いたPCR法により行った。5-HTTLPRは、繰り返し配列の回数の違いにより、Long（L）とShort（S）の2 アレルタイプ に分類される。検出された5-HTTLPRに基づき、被験者らはSS型、SL型、LL型の3群に分けられた。AQ値、5-HTTLPRのLアレルの数、mPFC $\Delta Oxy-Hb$ の3者間で相関解析を行った結果、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。</p> <p>先行研究より、mPFCは表情認知において重要な役割を担っている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。</p>			

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、環境状況が悪け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。しかし、一部の先行研究との相違がSアレル保持者の感受性の高さから説明できるかについては、さらなる研究が必要である。本研究で、自閉症傾向の個人差に影響する遺伝子多型を明らかにできたことは、ASDの病態解明に繋がる成果と考えられる。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。