

# 脳機能画像およびゲノム解析による 診断閾下自閉スペクトラム症の診断指標の確立 (中間報告)

大阪大学大学院連合小児発達学研究所・金沢大学子どものこころの発達研究センター\*

塩田 友果

## Establishment of diagnostic indices of sub-threshold autism spectrum disorder by brain function imaging and genomic analyses

United Graduate School of Child Development, Osaka University, Kanazawa University, Hamamatsu University School of Medicine, Chiba University and University of Fukui, Japan Society for Promotion of Science / Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University,

SHIOTA, Yuka

### 要 約

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; ASD) は、社会性、コミュニケーションの障害および反復性行動によって特徴づけられる神経発達症である。自閉的特性は定型発達域から診断域まで連続的に分布し、診断基準を満たさないもののコミュニケーションに困難を抱えやすい層は「診断閾下 ASD」と呼ばれる。診断閾下 ASD は学齢期や青年期まで気づかれないまま、二次障害としての精神疾患や社会的不適応に至ることがある。近年、ASD 者の脳機能の病態生理学的研究が進められているが、診断閾下 ASD の脳機能の特徴や個々の行動との関連は未だ不明である。本研究の目的は、ASD 関連遺伝子、社会的相互反応、脳磁図による神経ネットワークの機能的結合の関連から診断閾下 ASD を特徴づけ、早期診断、治療・療育に役立てることである。

**【キー・ワード】 診断閾下 ASD, 自閉スペクトラム症, 社会的相互反応, 脳磁図**

### Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by impairments in social communication, interaction, and repetitive behaviors. Autistic characteristics are distributed in a continuous spectrum ranging between typical development and definitely diagnosed ASD: thus there exist sub-threshold ASD that does not fulfill the

---

\* 現所属：大阪大学大学院連合小児発達学研究所・日本学術振興会特別研究員 DC2

diagnostic criteria but shows difficulties with social communication. Sub-threshold ASD often remain unnoticed until school age or adolescence, leading to secondary disorders including psychiatric disorders and social maladjustment. Although recent research has been conducted to understand the brain functions of ASD pathophysiologically, the characteristics of the brain functions of sub-threshold ASD and their relationship with individual behaviors are still unclear. The purpose of this study is to characterize sub-threshold ASD based on the relationship between variation of ASD associated genes, social responsiveness in psychological tests, and functional connectivity of neural networks revealed by magnetoencephalography (MEG), thereby contributing to early diagnosis and educational support.

**【Key words】 sub-threshold ASD, Autism Spectrum Disorder, Social responsiveness, MEG**

## 問題と目的

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; ASD) はコミュニケーションの障害を特徴とする発達障害である。ASD の診断基準は満たさないものの、他者の思考や感情を理解できず、コミュニケーションに困難を抱えやすい層は診断閾下 ASD と呼ばれる。診断閾下 ASD 群は幼少期から自閉的特性が認められ、健常群に比べて就学後の情緒的・行動的問題が強く表れる (Saito et al., 2017)。現状、ASD は問診・行動観察・心理学的検査によって診断されており、こうした手法では発達早期に診断閾下 ASD を検出することは難しい。したがって客観的指標の確立が必要である。

ASD の発症には遺伝要因が関与する。これまでに ASD で異常が報告されているシナプス接着分子群のうち、樹状突起の分枝やスパイン形成に必要なコンタクチン関連タンパク質様タンパク質 2 (CNTNAP2) をコードする遺伝子は、コミュニケーション能力の発達に寄与する。特定のアレルは ASD 発症と言語発達遅延とに相関し、診断精度を上げるマーカーとして有力視されてきた (Alacon et al., 2008)。実際に、筆者らによる先行研究で健常児リスクアレル保持者は、自閉的特性が非リスクアレル保持者に比べて有意に高いことを見出している (Shiota et al., 2021)。一方で、定量可能な生物学的中間表現型として脳画像が注目されている。脳磁図 (Magnetoencephalography; MEG) は脳活動に伴って発生する磁場の変化を非侵襲的に捉え、脳内ネットワークの結合の性質を評価することができる。CNTNAP2 遺伝子の情報を MEG による脳画像と組み合わせることで診断閾下 ASD を発達早期に検出できる可能性があり、早期支援によってうつ病の発症や自己肯定感の低下などの二次障害を予防できることが期待される。そこで、ASD 関連遺伝子・社会的相互反応・神経ネットワークの機能的結合を解析し、診断閾下 ASD を特徴づける指標を確立することを目的として本研究を計画した。

## 方 法

### 研究対象者

対象は、大規模疫学研究「バンビプラン」に参加している生後 38～98 か月の ASD 児 60 名と定型発達 (TD) 児 60 名である。ASD 児は Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) (Lord et al., 2000) および Autism Diagnostic Observation Schedule 2 (ADOS-2) (Lord et al., 2012) または The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (DISCO) (Wing et al., 2002) によって評価する。また、認知機能検査 (K-ABC 心理・教育アセスメントバッテリー ; Kaufman et al., 1983) を用いて知的障害の有無を確認する。

### 一塩基多型 (SNP) 解析

頬粘膜から DNA を抽出し、リアルタイム PCR 法により遺伝子型を決定する。

### 行動心理検査

対人応答性尺度として The Social Responsiveness Scale (SRS; Constantino & Gruber, 2005) を用いて社会的相互反応を評価する。

### 脳機能計測・画像解析

小児用 MEG を用いて、脳内各ボクセルの神経活動量を電流源推定により求め、ボクセル間の電気的活動の同調具合を数値化する。脳全体を 68 領域に分け、領域間の結合度をもとに脳内ネットワークの性質を定量評価する。

### 倫理的配慮

既存のデータは金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得ている (審査番号 213-7・759)。

## 現在の進捗状況

新規データ取得のための倫理審査委員会の承認を得た (2021-031-12625)。既存のデータ (ASD 児 55 名, TD 児 31 名) については、遺伝子解析および脳画像解析の前処理が完了している。コロナウイルス感染症拡大のため新規データを取得できない場合には、既存のデータを Stata software (ver.16.1) を用いて解析する。

## 引用文献

Alarcón, M., Abrahams, B. S., Stone, J. L., Duvall, J. A., et al. (2008). Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. *American*

- journal of human genetics*, 82(1), 150–159.
- Constantino, JN., Gruber, CP. (2005). Social responsiveness scale [Manual]. Los Angeles. CA: Western Psychological Services.
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, EH Jr., et al. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 30(3):205-23.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, PC., Risi, S., et al. (2012). Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition. Torrance, CA: Western Psychological Services.
- Saito, A., Stickley, A., Haraguchi, H., Takahashi, H., et al. (2017). Association Between Autistic Traits in Preschool Children and Later Emotional/Behavioral Outcomes. *Journal of autism and developmental disorders*, 47(11), 3333–3346.
- Shiota, Y., Hirose, T., Yoshimura, Y., Tanaka, S., et al. (2021). A common variant of CNTNAP2 is associated with sub-threshold autistic traits and intellectual disability. *PloS one*, 16 (12), e0260548.
- Wing L, Leekam SR, Libby SJ, Gould J, Larcombe M. (2002). The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders: background, inter-rater reliability and clinical use. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 43(3):307-25.