

令和4年9月7日

自閉スペクトラム症に前部帯状皮質のミトコンドリア活性の低下が関連し、社会的コミュニケーションの困難に関係することが明らかに

<研究成果のポイント>

- 自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder: ASD) (用語解説 1) と診断される方の多くに、前部帯状皮質におけるミトコンドリア複合体 I (Mitochondrial complex I: MC-I) (用語解説 2) の活性低下を認めました。
- この活性低下は、ASD の中核症状である社会的コミュニケーションの困難さと関連することを見出しました。
- これらの結果は、これまで死後脳や血液を用いた研究の結果から推測されていた ASD の「ミトコンドリア機能障害仮説」を生体脳内における検討によって裏付けるもので、脳内のミトコンドリア機能の改善を図ることが治療薬の標的となる可能性を示す研究成果です。

※本研究の成果は、米国精神医学会の主機関誌である「The American Journal of Psychiatry」に日本時間 9 月 7 日に公表されました。

<概要>

浜松医科大学精神医学講座の加藤康彦助教と山末英典教授らは、同光先端医学教育研究センター生体機能イメージング研究室の尾内康臣教授、浜松ホトニクス(株)中央研究所の塚田秀夫主幹らと共同し、浜松 PET 診断センター設置の浜松ホトニクス社製頭部用陽電子放射断層撮影 (Positron Emission Tomography、以下 PET) 装置と浜松ホトニクス中央研究所で開発されたミトコンドリア機能計測用 PET プローブを用いて、本研究を行いました。その結果、自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder: ASD) と診断される方では、脳内前部帯状皮質 (Anterior cingulate cortex: ACC) (用語解説 3) の MC-I の利用率測定から評価されたミトコンドリア活性が低く、ASD の中核症状である社会的コミュニケーションの困難さとの相関関係を見出しました。この生体脳内で見出したミトコンドリア活性の低下は、これまでは死後脳や血液を用いた研究の結果から間接的に推測されていた ASD の「ミトコンドリア機能障害仮説」について、より直接的に裏付けるものです。そして、これまで治療薬がなかった ASD の中核症状について、脳内のミトコンドリア機能を改善させることによって治療する新たな創薬が実現する可能性を支持する研究成果です。なお、本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) の脳科学研究戦略推進プログラム『臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服 (融合脳) : 発達障害・統合失調症研究チーム (チーム長: 浜松医科大学・山末英典教授)』の一環として行われました。研究成果は、米国精神医学会の主機関誌である「The American Journal of Psychiatry」に日本時間 9 月 7 日 (水) に公表されました。

<研究の背景>

ASD は、最新の米国の調査では一般人口の 44 人に 1 人の割合で認められる頻度の高い神経発達障害です。ASD の中心的な特徴として、他者と交流することが難しく社会生活に制約が生じるといった社会的コミュニケーションの困難さと、興味が偏り同じ行動を繰り返しやすい変化に対して混乱しやすいという常同行動・限定的興味があります。しかし、これらを起こ

す分子的なメカニズムは分かっておらず、ASDの中核症状に有効な治療薬は未確立で、不安、抑うつ、衝動性、興奮などの二次的に併発した症状に対し、抗うつ薬などによる対症的治療が行われているのが現状です。そのため、分子メカニズムの解明および中核症状に有効な薬物の開発が、本邦のみならず世界においても喫緊の課題となっています。

そうした中、エネルギー産生の役割を持つ細胞内小器官のミトコンドリアが ASD に関与する可能性が注目されてきていました。現在までに、ASD と診断された人では定型的な発達の人に比べて、乳酸・ピルビン酸などのミトコンドリア機能を反映する物質の血液などにおける濃度が異なる、白血球でミトコンドリア DNA のコピー数が多い、脳内でも乳酸などの代謝物に変化がみられる、などが報告され (Hollis F ら *Curr Opin Neurobiol.* 2017;45:178-187.)、ASD にミトコンドリア機能障害が関与している可能性が推測されていました。また、死後脳を用いた研究では、ACC において MC-I の活性低下が報告されていました (Anitha A ら *Brain Pathol.* 2013; 23:294-302. など)。ミトコンドリア内膜に存在する MC-I は、生命活動を支えるエネルギー分子であるアデノシン三リン酸 (ATP) の産生に関わる電子伝達系酵素複合体の一つで、最初の酸化を担っています。ミトコンドリア活性の低下は、脳活動に必要なエネルギーである ATP を供給出来ないことで、ASD の脳内分子メカニズムが形成される可能性を示唆しています。これらの研究結果から、ASD の分子メカニズムを説明する仮説の一つとして、「ミトコンドリア機能障害仮説」が提唱されていましたが、脳内における MC-I の活性と ASD との関係は未だ明らかになっていません。

そこで本研究は、浜松ホトニクス中央研究所が開発した MC-I に結合する PET プローブ [¹⁸F]BCPP-EF を用いた撮影を行うことで生体脳内での MC-I の活性を測定し、ASD と診断された人における MC-I 活性の脳内分布の特徴について定型的な発達の人と比較し、さらにこの MC-I 活性の特徴が社会的コミュニケーションの困難さと関連しているか検討しました。

<研究の成果>

本研究では、ASD と診断された 23 名の男性と、年齢と知的能力および両親の社会経済的背景に差がない定型発達を示した 24 名の男性が参加し、PET プローブ [¹⁸F]BCPP-EF を用いた PET 撮像を行いました。そして、過去に死後脳研究で MC-I の活性低下が報告されていた、ACC、視床、上側頭回、後頭皮質、背外側前頭前野、一次運動野の 6 つの脳部位に着目して利用率を調べました (図 1、図 2)。

その結果、定型的な発達の人と比べて ASD と診断された人では、MC-I の活性低下が ACC に特異的に認められました (図 3)。さらに、ASD の人では、この ACC における MC-I 活性低下が、国際的にゴールドスタンダードとされる方法で面談場面の振る舞いを基に評点をした社会的コミュニケーションの困難さと相関していました (図 4)。これによって、これまで血液中のミトコンドリア機能に関連する物質の変化や死後脳における検討などから間接的に推測されていた ASD の脳内分子メカニズムにおけるミトコンドリア機能障害の関与が、生体脳内における MC-I 活性の低さとして、より直接的に示されました。

ACC は、先行する死後脳や脳機能画像を用いた研究によって、ASD と診断された人における機能不全や微細な形態異常が存在することや、ASD の社会的コミュニケーションの困難さと関連することが、繰り返し報告されていました。今回の研究結果からは、ACC にミトコンドリア機能障害が存在することが、同部位の機能不全や形態異常、そして社会的コミュニケーションの困難さが形成される一因であることが示唆されます。

また、MC-I の活性に必須な葉酸という物質の服用によって ASD と診断される方の社会的コミュニケーションの困難さが改善したと報告した臨床試験や、ASD の中核症状が改善する過程に ACC の機能改善が関与することなどが報告されており、本研究結果と合わせると、ACC における MC-I の活性低下を改善させることで、これまで治療法がなかった ASD の社会的コミュニケーションの困難さに対して治療介入が可能であることが示唆されました。

<今後の展開>

今回発見した、ACCにおけるMC-Iの活性低下と社会的コミュニケーションの困難さとの相関関係について、今後、動物実験などによって、その因果関係が解明されることが期待されます。そして、ACCなどの脳部位におけるMC-Iの活性化を促進することによる、ASDと診断される方の社会的コミュニケーションの困難さを改善する方法の開発に結びつくことが期待されます。

<用語解説>

- 1) 自閉スペクトラム症（自閉症スペクトラム障害 Autism spectrum disorder: ASD）：従来の自閉症からアスペルガー障害や特定不能の広汎性発達障害までを含む概念です。自閉症的な特性は、知的障害も伴う自閉症から、知的機能の高い自閉症を経由し、自閉スペクトラム症の症状を持ちながらも症状の数が少なく程度も軽い正常範囲の人まで続くスペクトラム（はっきりした境界のない連続体）を形成するという考えに基づいています。
- 2) ミトコンドリア複合体I（Mitochondrial complex I: MC-I）：ミトコンドリアの内膜に存在する蛋白質複合体で、NADH脱水素酵素とも呼ばれる。酸化的リン酸化反応を介して生命活動の源であるエネルギー分子・アデノシン三リン酸（ATP）の産生に関わっている。
- 3) 前部帯状皮質：前頭葉の内側面に存在し、自分自身の感情の制御や他者の感情や意図の理解などに重要な役割を有することが知られています。

<発表雑誌>

The American Journal of Psychiatry（アメリカンジャーナル・オブ・サイキアトリー）

<論文タイトル>

Lower availability of mitochondrial complex I in anterior cingulate cortex of autism: a positron emission tomography study

<著者>

Yasuhiko Kato, Masamichi Yokokura, Toshiki Iwabuchi, Chihiro Murayama, Taeko Harada, Takafumi Goto, Taishi Tamayama, Yosuke Kamenno, Tomoyasu Wakuda, Hitoshi Kuwabara, Seico Benner, Atsushi Senju, Hideo Tsukada, Sadahiko Nishizawa, Yasuomi Ouchi, Hidenori Yamasue* *責任著者

<研究グループ>

本研究は、浜松医科大学精神医学講座が、同子どものこころの発達研究センター、同光先端医学教育研究センター生体機能イメージング研究室、浜松ホトニクス中央研究所、浜松光医学財団浜松PET診断センターと行った共同研究で、日本医療研究開発機構（AMED）脳科学研究戦略推進プログラム『臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服（融合脳）：発達障害・統合失調症研究チーム（チーム長：浜松医科大学・山末英典教授）』の一環として行いました。

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 精神医学講座
〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1
教授 山末 英典

Tel: 053-435-2295/Fax: 053-435-3621 E-mail: yamasue@hama-med.ac.jp

図 1. PET の解析の際にミトコンドリア複合体 I 活性を測定した 6 領域

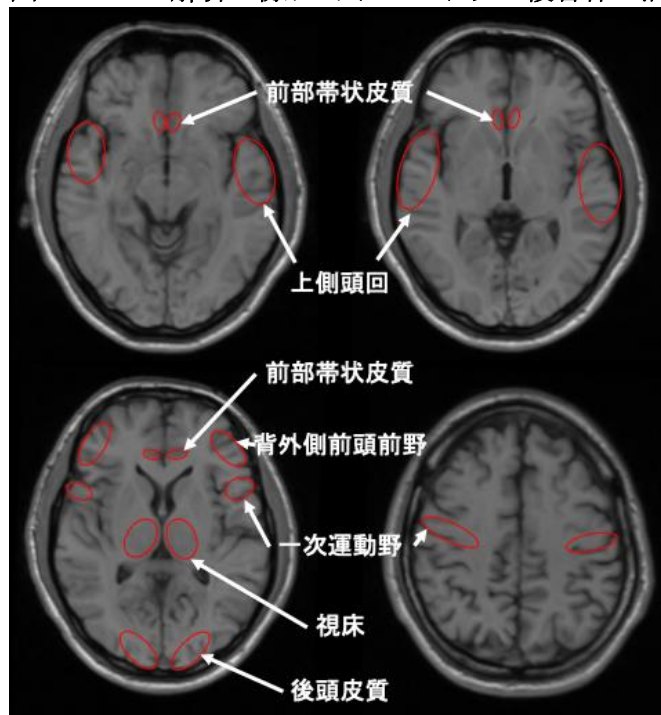


図 2. ミトコンドリア複合体 I 活性の脳内分布を示す PET 画像

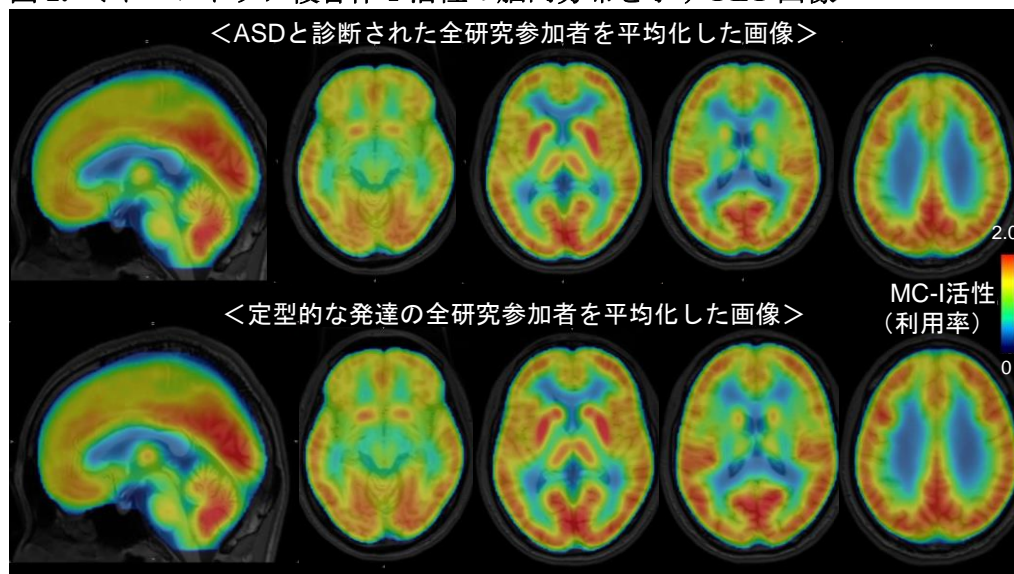


図3. PETで測定した領域におけるミトコンドリア複合体I活性（利用率）の比較

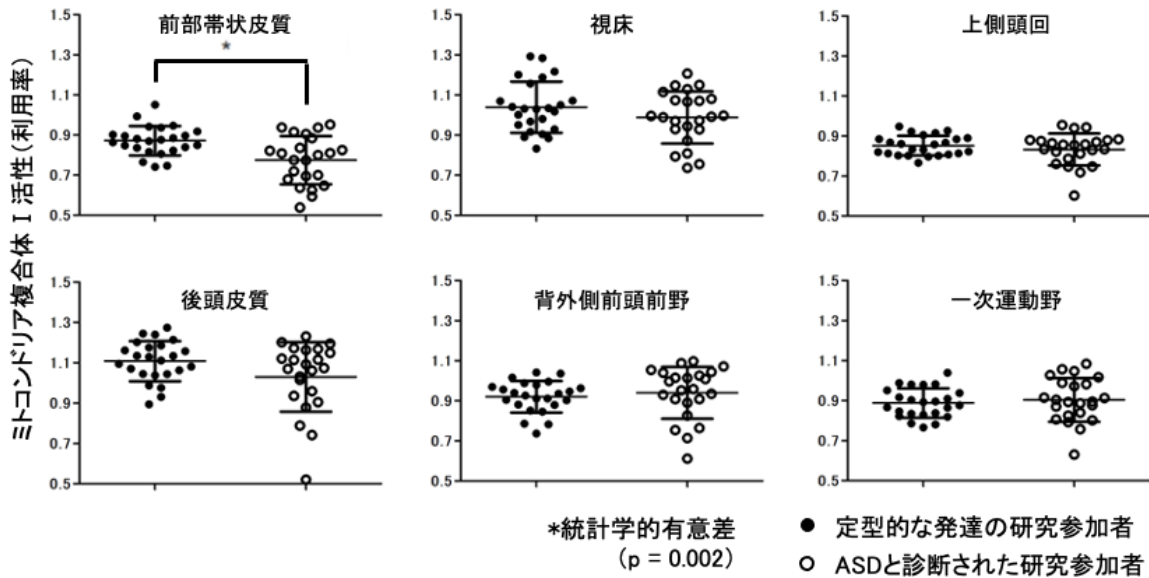


図4. 前部帯状皮質におけるミトコンドリア複合体I活性（利用率）と社会的コミュニケーションの困難さの関係

