

神経発達症における脳内ドーパミン・ノルアドレナリン神経伝達と注意機能との関連

久保田学¹⁾, 藤野純也²⁾, 加藤進昌²⁾, 須原哲也¹⁾, 樋口真人¹⁾

1) 国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部

2) 昭和大学 発達障害医療研究所

【研究の背景】

自閉スペクトラム症(ASD)や注意欠如多動症(ADHD)を中心とする神経発達症の特徴に、高次レベルの注意の統制機能不全や特有の認知機能処理があげられる。一方で、過去の脳画像研究からは、ASD や ADHD では定型発達(TD)児者と異なる脳形態の特徴がみられ、またその病態生理にはドーパミンやノルアドレナリンに代表されるモノアミン神経伝達物質の関与が想定されている。しかし神経発達症における注意機能・認知機能とモノアミン系神経伝達機能との関連は明確になっていない。

【目 的】

本研究では、陽電子放射断層撮像(PET)、MRI および認知機能検査を組み合わせることにより、ASD における脳内ドーパミン・ノルアドレナリン神経伝達の役割を多面的に調べ、神経発達症の脳内分子神経基盤を突き止めることを目的とした。

【方 法】

知的レベル正常範囲の成人男性 ASD 19 名(抗うつ薬・抗精神病薬・ADHD 治療薬を含むモノアミン作動薬を未服薬のものに限定)および TD 21 名のリクルートを行った。なお患者リクルートには全例昭和大学発達障害医療研究所の協力を得、また認知機能検査の一部は同研究所にて実施した。ASD、TD 両群において ASD 傾向および ADHD 傾向の評価のためにそれぞれ Autism Spectrum Quotient (AQ) および Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS) による評価を行い、さらに各種認知機能検査を実施した。PET 撮像に関しては 1) ドーパミン D1 受容体および 2) ノルアドレナリントランスポーター (NAT) の機能を計測するため、量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所において、それぞれ放射性リガンド 1) 11C-SCH23390 および 2) (S,S)-18F-FMeNER-D2 を用いた撮像を行なった。画像解析については、個人の MRI 画像をもとに PET 画像の位置合わせを行なったのち、標的分子の発現に乏しい脳領域を参照領域とした関心領域(ROI)法による定量解析を行ない、D1 受容体および NAT の結合能を算出した。

【結 果】

ASD 群では TD 群と比べて AQ および CAARS の得点が有意に高かった。認知機能に関しては、ASD 群では社会的認知の項目得点が有意に低かった。PET 画像の ROI 解析においては両群の間に統計学的に有意な定量値の差はみられなかった。しかしながら、ASD 群では AQ の細部への注意に関する下位尺度と前部帯状皮質(ACC)および線条体における D1 受容体結合能との間に負の相関がみられ、また CAARS の複数の評価得点項目と ACC における D1 受容体結合能との間に負の相関がみられた。これらの結果から、ASD 群の中でも ASD 傾向および ADHD 傾向の特定の症状が強いほどこれらの領域における D1 受容体結合能が低くなることが示唆された。

【考 察】

本研究から、ASD 群における症状・機能の特徴の一部に脳内ドーパミン神経伝達が関与することが示唆された。今後、各種認知機能や MRI モダリティのデータを用いた解析の緻密化を行ない、さらなる検討を行っていく予定である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

ASD は不均一な集団であると考えられているが、その症状におけるドーパミン・ノルアドレナリン神経伝達の役割に着目し、特定の傾向をもとに ASD をきりわけることにより、新規治療戦略に結び付けられる可能性が考えられる。

【参考・引用文献】

Moriguchi S, Takano H, Kimura Y, Nagashima T, Takahata K, Kubota M, Kitamura S, Ishii T, Ichise M, Zhang MR, Shimada H, Mimura M, Meyer J, Higuchi M, Suhara T. “Occupancy of norepinephrine transporter by duloxetine in human brains measured by positron emission tomography with (*S,S*)-[¹⁸F]FMeNER-D2.” *Int’l J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(12)957-962.

Pavál D. “A Dopamine Hypothesis of Autism Spectrum Disorder.” *Dev Neurosci.* 2017;39(5):355-360.

Zürcher NR, Bhanot A, McDougle CJ, Hooker JM. “A systematic review of molecular imaging (PET and SPECT) in autism spectrum disorder: current state and future research opportunities.” *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 May;52:56-73.