



Extrastriatal dopamine D2/3 receptor binding, functional connectivity, and autism socio-communicational deficits: a PET and fMRI study

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 村山, 千尋 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004116

博士（医学） 村山 千尋

論文題目

Extrastriatal dopamine D2/3 receptor binding, functional connectivity, and autism socio-communicational deficits: a PET and fMRI study

（線条体外ドーパミン D2/3 受容体の結合、機能的結合性と自閉症の社会的コミュニケーション障害:PET と fMRI 研究）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

自閉スペクトラム症（autism spectrum disorder: ASD）の中核症状である社会的コミュニケーション障害と限定された反復的な行動様式について原因は未解明である。ASD の社会的動機付け仮説では、社会的コミュニケーション障害は社会的注意と報酬のネットワークの異常から生じるとしており、これらのネットワークにおいてドーパミンは重要な神経伝達物質である。また機能的 MRI 研究で、報酬課題や社会的刺激に対する線条体外領域における賦活不全が ASD 者において報告されている。しかし、ASD 者の線条体外領域のドーパミン D2/3 受容体の利用率を調べた報告は無い。また、ASD 者において脳の安静時機能的結合性の異常が多数報告されているが、その分子生物学的機序は不明である。そこで、線条体外領域のドーパミン D2/3 受容体を検出できる $[^{11}\text{C}]\text{FLB457}$ を用いた PET と機能的 MRI を組み合わせ、ASD 者の線条体外領域のドーパミン D2/3 受容体利用率に定型発達者と比べて差異があるのか、またその差異は社会的コミュニケーション障害や脳の機能的結合性と関係するのかを調べた。

〔対象ならびに方法〕

本研究の実施要綱は浜松医科大学の臨床研究倫理委員会で承認された（UMIN000029183）。向精神薬を服用していない成人男性で知的障害のない ASD 者 22 人と年齢と知能指数を一致させた定型発達男性 24 人を対象とし、本研究の方法と目的に関して十分な説明を行い文書による同意を得た。

PET の放射性リガンドには $[^{11}\text{C}]\text{FLB457}$ を用いた。関心領域は、線条体外領域の中でドーパミン D2/D3 受容体の豊富な領域であり、かつドーパミン投射系の主要経路である、黒質、腹側被蓋野、扁桃体、背側および吻側前部帯状回、視床の 5 つの亜区域の計 10 領域に設定した。 $[^{11}\text{C}]\text{FLB457}$ の結合能は、組織参照法を用いて関心領域ごとに定量的に算出した。その後、分散分析および t 検定で群間比較した。

臨床評価として、ASD の診断に標準的に用いられる自閉症診断観察スケジュールを実施し、意思伝達、相互的対人関係、限定された反復的な行動様式、社会的感情の各サブスコアを算出した。これら 4 つのサブスコアと関心領域における $[^{11}\text{C}]\text{FLB457}$ の結合能の間のピアソン相関を調べた。

安静時機能的 MRI は、多変量パターン解析を行い、全脳に対する機能的結合性と ^{11}C FLB457 の結合能との相関パターンが各診断群によって異なる脳領域を探索した。事後解析として、多変量パターン解析で同定した領域を開始地点とした場合、どの脳領域との機能的結合性と ^{11}C FLB457 の結合能との相関パターンが各診断群によって統計学的有意に異なっているか探索した。

〔結果〕

分散分析の結果、診断および関心領域の主効果は有意で、診断と関心領域の交互作用は有意ではなかったことから、ASD 者では、ドーパミン D2/3 受容体の豊富に存在する線条体外領域全体でドーパミン D2/3 受容体利用率が有意に低下し、低下の度合いは関心領域間で有意な差はなかった。低下の効果を算出すると、視床後部領域で大きく、視床中部外側領域および前部内側領域、扁桃体、背側前部帯状回で中程度であった。さらに ASD 者において、視床後部領域でのドーパミン D2/3 受容体利用率の低下と自閉症診断観察スケジュールの社会的感情の点数が有意に逆相関していた。

安静時機能的結合性についての解析からは、視床－上側頭溝および小脳－内側後頭皮質の機能的結合性と線条体外領域のドーパミン D2/3 受容体利用率の間の相関パターンが ASD 者と定型発達者で有意に異なっていた。

〔考察〕

ASD 者における、線条体外領域のドーパミン D2/3 受容体の利用率が低下しているという結果は、ドーパミン D2 受容体の発現低下を伴う遺伝子多型が ASD 発症の危険因子になるという先行研究と一致している。

本研究で認められた ASD 者におけるドーパミン D2/3 受容体の利用率の低下は、視床の垂区域、扁桃体、背側前部帯状回で効果が中程度以上であった。これらの領域は、報酬課題実施中の ASD 者における活性不全が過去のメタ解析で報告されている。このため、本研究結果は ASD の社会的動機付け仮説にドーパミン D2/3 受容体の利用率低下という分子的な裏付けを与えたものと考えられる。

視床後部領域は、ASD 者におけるドーパミン D2/3 受容体の利用率の低下の効果が最大で、しかもその低下は社会的感情の障害が重症であることと相関していた。視床後部領域は視床枕が大部分を占めており、視床枕は、上丘、扁桃体とともに皮質下経路を構成し、視覚的な社会的注意に関係すると言われている。ASD の高速路調節モデルは、この皮質下経路の機能異常が ASD の社会的コミュニケーション障害を引き起こしていると提唱しており、本研究の結果はこのモデルを支持し、分子的な裏付けを与えたものと考えられる。

ASD 者に特異的に、線条体外領域のドーパミン D2/3 受容体利用率の低下と視床－上側頭溝および小脳－内側後頭皮質の機能的結合性の低下が相関していた。ASD 者における、これらの領域間の機能的結合性の異常は過去の機能的 MRI 研

究でも報告されている。過去の動物実験ではドーパミン D2 受容体の過剰発現は樹状突起スパイン数を低下させ、皮質間の結合性を変化させたことから、ASD の脳の結合性異常の分子的な背景にドーパミン D2/3 受容体の発現変化が関係していることが示唆される。

〔結論〕

ASD 者における線条体外領域のドーパミン D2/3 受容体利用率が低下しており、その低下は社会的コミュニケーション障害や脳の結合性異常と相関していた。