

## 自閉症の病態解明に関する研究の現状について

松田 真正 ・ 加戸 陽子 ・ 眞田 敏\*

近年、自閉症の病態解明を目的とした神経生理学的研究、神経心理学的研究および脳機能画像研究などの脳の器質的、機能的障害を明らかにする試みと、分子生物学的研究により遺伝的要因を明らかにする試みが数多く報告されている。本論文は、急速に進歩を遂げているこれらの分野の最近の研究動向をとらえ、自閉症の病態との関連について考察することを目的とした。脳障害の部位や神経機構に関する報告では、前頭葉、側頭葉、大脳辺縁系（海馬、扁桃体、帯状回）、小脳、脳幹部などの他、左右脳機能関連の問題、皮質・皮質下系、感覚処理や認知機構などの異常が指摘されている。これらの障害部位と自閉症の臨床症状との関連について、社会性は左前頭連合野・帯状回および扁桃体が関連しており、固執性は右海馬および扁桃体が、また、儀式的・反復的行動には視床が関与していることが指摘されており、注目される。分子生物学的研究ではセロトニン系の関与が示唆されているが、臨床症状との関連も含め今後の検討が望まれる。

Keywords : autism, etiology, neurophysiology, neuroimaging, molecularbiology

### 1. はじめに

自閉症は社会的な対人関係の障害、言語・コミュニケーションの障害、反復的または常同的な行動や執着的な行動・興味・活動のパターンの3つの柱となる症状が3歳以前に出現する広汎性発達障害である。1943年にKanner L.が「情緒的接触の自閉性障害」というタイトルの論文<sup>1)</sup>で11例の自閉症児の臨床的特徴を詳細に記載し注目された。初期の論文<sup>2)</sup>では家庭環境の細部についてもふれられており、母親の育児に対する不安が窺われる記述も多く、また離婚歴や個人的な親族に関する情報も記載されている。このような論文の影響からか、自閉症は当初、情緒的な関りが欠如した結果生じ、育児法に起因したものと考えられ、治療として受容的心理療法が試みられていた。

その後、1964年にRimland B.<sup>3)</sup>は著書「小児自閉症」の中で自閉症は脳障害に基づくものであると

報告し、1967年のRutter M.ら<sup>4)</sup>は自閉症児の臨床像を長期間追跡した研究から、不適切な養育の結果生じたのではなく言語・認知機能の障害を伴う出生前の問題とし注目された。自閉症の原因は未だ解明されていないが、基盤に脳の器質的障害の存在を示唆する研究が数多く報告されており、これらについて概観しておく。

まず、周生期障害に関する研究で、Coleman M. & Rimland B.<sup>5)</sup>は妊娠中の母体の性器出血の頻度が64%でcontrolに比し有意に高いことを示し、星野ら<sup>6)</sup>は微弱陣痛・陣痛誘発剤、妊娠中の薬物服用、早期破水、鉗子分娩・吸引分娩、仮死出生などの項目で調査し、重度の周生期障害の既往のある症例が60.6%、軽度の周生期障害まで含めると全体の85%以上であったと報告している。

また、病理所見として小脳のプルキンエ細胞の減少を認めた症例の報告<sup>7), 8), 9), 10)</sup>が多く、その他、

---

兵庫教育大学大学院連合学校教育学研究科 博士課程  
岡山大学教育学部障害児教育講座 700-8530 岡山市津島中3-1-1  
Current Research Findings on Autism

Shinsho MATSUDA, Yoko KADO, Satoshi SANADA\*

The Joint of Graduate School (Ph. D. Program) in Science School Education, Hyogo University of Teacher Education, Department of Special Education, Faculty of Education, Okayama University, 3-1-1, Tsushima-naka, Okayama 700-8530

\*Department of Education for Handicapped Children, Faculty of Education, Okayama University, 3-1-1, Tsushima, Okayama 700-8530

脳幹、辺縁系、前頭葉、側頭葉などの萎縮や形成異常の報告<sup>7), 8), 11), 12)</sup>も少なくない。そこで橋本<sup>12)</sup>は自閉症は出生前から周生期にかけての遺伝的または環境的要因によりこれらの領域に非進行性障害が生じたと推測し、中でも小脳は解剖学的に前頭部、辺縁系、注意・覚醒機構、言語機構、脳幹、視床など脳の多くの機構と線維連絡をもつ調節機構であることから、小脳の障害によって他の部位の発達障害が生じることが想定されるとしている。

さらに、脳波異常やてんかん発作に関し、清水ら<sup>13)</sup>は自閉症児170例中41例(41%)に前者を、21例(13%)に後者を認めたとしており、近年、橋本ら<sup>14)</sup>は86例中37例(43%)に脳波上てんかん性発作波を認め、その焦点は76.6%が前頭部、2.1%が側頭部、14.1%が中心・頭頂部、6.4%が後頭部であったと記載している。彼等はさらに、最も多かった前頭部焦点は大半が正中線上にありこれらの双極子の追跡を行ったところ焦点部位は前頭部正中線上深部に求められたとしている。この前頭部焦点について、川崎ら<sup>15)</sup>は脳磁図とMRIの組み合わせによる詳細な検討を自閉症児・者の9例で行い、同焦点の発生源は左右の帯上回前部、上前頭回、眼窩回に同定され、自閉症では前頭-辺縁系に機能異常部位が推測されるとしている。

また、精神遅滞が自閉症の75%に認められること<sup>16)</sup>やアミノ酸代謝異常症であるフェニルケトン尿症や、胎児期感染症の先天風疹症候群でも自閉症の合併が多く、結節性硬化症では40%<sup>17)</sup>と高率に自閉症が認められることから種々のタイプの脳障害が自閉症の原因になっていると考えられる。

一方、自閉症の遺伝的要因を示唆する知見も少なくない。長年、自閉症の有病率は10,000人に4~5人とされていた<sup>18)</sup>が、最近の調査ではこれを上まわり、1999年にGillberg C. & Wing L.<sup>19)</sup>は1,000人に1人と報告している。この一般人口における頻度は、同胞発症例の頻度として報告<sup>20), 21), 22)</sup>されている約3%に比べ約1/30であり、両群間における頻度の違いは遺伝的要因を強く示唆するものである。さらに、分子生物学的研究により種々の染色体上の遺伝子の異常が指摘され、セロトニンなどの神経伝達物質との関連が注目されている。この分野は最近急速に発展しており2000年以降の自閉症の遺伝子を扱った論文数はmedlineに登録されたものだけでも152件に上り、この領域の研究成果からの病態生理の解明が期待されている。

そこで本論文では、急速に進歩を遂げている誘発電位、事象関連電位、両耳分離聴検査法や超音波ドプラー血流測定法などの神経生理学および神経心

理的検査、fMRI、MRSやPETなどの脳機能画像に関する研究および分子生物学的研究の最近の動向をとらえ、自閉症の病態との関連について考察することを目的とした。

## 2. 神経生理学および神経心理学的研究の最近の動向

### 1) 誘発電位および事象関連電位

誘発電位は光刺激や音刺激、皮膚の電気刺激など種々の感覚刺激を生体に与えることにより誘発される電気反応で、代表的なものとして聴性脳幹反応、視覚誘発電位、体性感覚誘発電位などがある。事象関連電位は課題を課したときの種々の精神作業の負荷によって生ずるもので、代表的なものとしてP300と随伴性陰性変動(contingent negative variation: CNV)がある。自閉症ではこれらの内、聴性脳幹反応とP300による検討が数多く行われている。

#### a) 事象関連電位P300

P300は被検者にとって有用な情報を含む刺激、いわゆる課題関連刺激を呈示頻度の高い非標的刺激と呈示頻度の低い標的刺激の形で与え、誘発される潜時250~600msecの長潜時陽性電位で、聴覚、視覚、体性感覚のいずれの課題刺激によっても同様の電位が頭頂部優位に認められる。発生源は頭頂・側頭連合部、海馬、前頭葉・中脳網様体系などの皮質・皮質下連絡系等が推測されており認知機能を客観的に評価する方法と考えられている。

自閉症者でのP300の検討は1980年代より多くの研究者が行っており、聴覚刺激を用いた課題では単純音であれ、複雑な言語的課題であれP300振幅の減少が一貫して認められている<sup>23), 24), 25), 26), 27), 28), 29)</sup>が、視覚刺激を用いた課題では振幅の低下は認められないと報告<sup>24), 30)</sup>されている。これらの結果から自閉症者は聴覚的刺激の場合、なじみの刺激と新奇の刺激の識別が困難であることが示唆されるが、Courchesne E.ら<sup>31)</sup>は一連の音刺激の内、最初の新奇刺激に対し自閉症者の示す反応のP300振幅は正常かまたは大きいことを見出し、このことより、新奇なものを探知する神経機構は正常に機能する能力を有するが、別の機構からの干渉または妨害により異常をきたしている可能性が高いとしている。

#### b) 聴性脳幹反応

聴性脳幹反応は音刺激後10msec以内に出現する反応で、延髄の蝸牛核、橋の上オリーブ核、中脳の下丘などの聴覚脳幹路の中継核に対応した反応波が出現する。I波、III波およびV波が明瞭に認められ、I~V波間、I~III波間の頂点間潜時が脳幹障害の指標として有用である。

自閉症者における聴性脳幹反応の報告<sup>32), 33)</sup>は相当数みられるが、これらの研究では脳幹機能の障害が一貫して示されているわけではなく、自閉症者の中に脳幹伝導時間の遅延の認められる一群があることがわかっている。具体的には、Gillberg C.ら<sup>33)</sup>の報告で自閉症者の内、25%に脳幹伝導時間の明らかな延長を認めたとし、Skoff BF.ら<sup>34)</sup>の研究では、自閉症者の33%に左側のⅢ～Ⅴ波間潜時の延長が認められたとしている。また、最近 Maziade M.ら<sup>32)</sup>は自閉症者のみならず、その家族で非自閉症の対象者251名の聴性脳幹反応を調べ、全自閉症者の30%の両親または父母のいずれかにⅢ～Ⅴ波間潜時の延長を認めたと報告した。その結果、この脳幹伝導時間の遅延は自閉症の基盤にあるいくつかの障害のうちの一つのマーカーになりうるもので、新たな表現型としての可能性を強調した。Nagy E.ら<sup>35)</sup>は、この成績から自閉症を聴性脳幹反応正常群と障害群の2群に細分類できるのではないかとし、今後のさらなる検討が期待されると論評している。

#### c) 視覚誘発電位

視覚誘発電位は閃光刺激に対する反応を後頭部より導出し、通常100msec以内の波形を分析するもので、網膜から視覚伝導路を通して視皮質にいたる視覚系の各レベルにおける障害が検討できる。

自閉症における検討の報告は乏しい。小川<sup>36)</sup>は105例の自閉症児を117名の健常児群と比較し、自閉症児群の視覚誘発電位のⅠ波潜時が1%の危険率で延長していたと報告している。しかし、この研究の対象には重症心身障害施設の自閉症例が含まれており、潜時延長は自閉症単独の病態を反映したものではなく、精神遅滞や麻痺をきたす脳器質障害に基づくことが考えられる。

1988年にGasser T.ら<sup>37)</sup>は視覚誘発電位を後頭部のみならず前頭、中心および頭頂部からも導出し、軽度精神遅滞児は健常児に比し、前頭および中心部から潜時130msec前後に出現する後期成分が有意に延長していたと報告し、知能との関連が注目された。またこの視覚誘発電位の後期成分は、選択的注意を反映することも推測<sup>38)</sup>されることから、2001年に著者の一人は広汎性発達障害20例（うち自閉症7例）を含む74例の精神遅滞児・者の中心部導出による視覚誘発電位の後期成分であるN130（潜時130msec前後の陰性波）およびP190（潜時190msec前後の陽性波）の検討<sup>39)</sup>を行った。その結果、水口<sup>38)</sup>の各月・年齢別標準値と比較し3SD以上の延長を認めた症例はN130が9例（12.2%）、P190が7例（9.6%）で、精神遅滞の程度との相関は認められず、延長例はほとんどてんかんや脳性麻痺など

の合併のある症例であることから、基盤にある脳器質障害を反映したものと考察した。また、広汎性発達障害の20例中、てんかんを伴った自閉症例1名のみN130の遅延を認めたが、ここでも脳器質障害に基づくことが考えられ自閉症の病態を反映したものとは言い難い。

#### 2) 脳機能の側性分化に関する研究の最近の動向

健常児における利き手の発達についてGesell A.& Ames L.<sup>40)</sup>は、2～3歳頃は両手共同じように用いる時期で、4～6歳頃にはどちらか一方の手の使用に移行し、7歳以降は安定して一方の手を使うと報告している。星野ら<sup>41)</sup>は自閉症児の中には利き手の分化が遅いとする報告を引用し分化を遅らせたり妨げたりする要因があると推測している。Small JG.<sup>42)</sup>もまた、脳波や誘発電位などの神経生理学的研究を展望し、自閉症児は脳の側性分化に障害があると主張している。自閉症について行われた脳機能の側性分化に関する研究には両耳分離聴、経頭蓋超音波ドプラー法による脳血流の分析などがある。

##### a) 両耳分離聴

両耳分離聴とは、Kimura D.<sup>43)</sup>によって神経心理学の領域に導入された方法で、左右の耳から同時に異なる単語を呈示して、再生をもとめるものである。解剖学的には聴覚刺激は脳幹で左右に別れて対称的に上行し聴覚野に到達するが、機能的には対側の伝導路が強く、2つの異なる刺激が同時にそれぞれの耳に呈示されると、左右の伝導路の違いがさらに拡大され、同側の経路によって送られる情報が抑制されると考えられている<sup>44)</sup>。そこで、右利きでは左大脳半球の優位性を反映し右耳優位性を示すのが典型とされている。

自閉症児の両耳分離聴を調べた研究では、右大脳半球が優位であることを示唆する左耳優位性があるか左右どちらにも優位性がない例の比率が高いとする報告<sup>45), 46), 47)</sup>が多い。Hayashi M.ら<sup>48)</sup>は20例の高機能自閉症児の両耳分離聴を2音節からなる有意語を用いて調べ、左耳優位の症例が多かったと報告した。その結果、自閉症では中枢の聴覚系の機能不全または成熟の遅れがあり、また言語の左右大脳半球間における側性化のプロセスの異常が示唆されるとしている。

##### b) 経頭蓋超音波ドプラー法

経頭蓋超音波ドプラー法は、1982年Aaslid R.ら<sup>49)</sup>によって開発された脳血流測定法で、中大脳動脈などの頭蓋内主要動脈の血流情報を非侵襲的かつリアルタイムに得るものである。中大脳動脈の血流を測定する場合、発振する超音波の血管に対する角度が

10度以下であり、速度の絶対値が得られる。また、側頭部からの深度50mm前後で測定するが、この部位の中大脳動脈は内径が変化しないため、得られる血流速度は血流量と相関し、中大脳動脈の灌流領域の脳活動を反映することになる。同法による脳血流速度の各月・年齢別標準値はすでに詳細に検討<sup>50)</sup>されており、発達障害児に関する基礎的知見も報告<sup>51)</sup>されている。

Brunneau N.ら<sup>52)</sup>は本法を用いて、聴覚刺激に対する中大脳動脈血流速度と血管抵抗指数(resistance index: RI)を、12例の自閉症児と同数の健常児において測定し、両者に反応性の違いがあることを明らかにした。その主な相違点は反応性の非対称に関するもので、健常児にみられる非対称が自閉症児では乏しく対称性反応パターンを示したと記載しており、これは、自閉症における脳の側性分化の発達障害仮説を支持する成績であると考察している。

### 3. 脳機能画像研究の最近の動向

#### 1) 機能的MRI

磁気共鳴イメージング(magnetic resonance imaging: MRI)は主として生体内に含まれる水素の原子核(プロトン)の分布状態を画像化したものである。測定原理は、プロトンが強力な磁場内で一定の方向に整列し、この状態で特定の周波数の電波をあてると向きを変え、さらに電波を止めると電波を放出しながら元の状態に戻る性質を利用したものである。この放出された電波を測定することで主に水の水素の分布状態を把握するものである。機能的MRI(functional MRI: fMRI)もMRIと同様に、プロトンの信号を利用するが、画像のコントラストの情報源として酸化血色素(oxyhemoglobin: HbO<sub>2</sub>)を利用する。脳の活動でHbOが増加すると磁化率が低下し信号が変化するため、その部位が画像上描出される。放射線被爆の問題がなく、空間解像力に優れており、また瞬時の変化も測定し得るので、刺激や課題遂行による脳活動部位の検討に適した検査法である。

fMRIによる自閉症の脳機能評価に関する研究として、Baron-Cohen S.ら<sup>53)</sup>は6例のIQ85以上の高機能自閉症またはアスペルガー症候群を対象として、人の目の部分の写真を呈示し、関心(concerned)をもっているか、同情的(sym pathetic)かなど、目の表情から心理状態を推理させる課題を与えた。年齢、IQ、利き手、社会経済的状態のマッチングさせた12名の健常者と比較し、自閉症群では健常者で認められた大脳辺縁系に属する扁桃体の活動性の亢進が全く認められなかったと記載している。こ

の成績より、著者らは後の論文<sup>55)</sup>で、Brothers L.<sup>54)</sup>の提唱する扁桃体を含む神経回路網、すなわち対人社会性を司る脳(social brain)の障害が、自閉症の原因のいくつかの内の一つであると結論づけ、自閉症における扁桃体説(amygdala theory)の重要性を強調している。

Luna B.ら<sup>56)</sup>は自閉症における空間情報のワーキングメモリー障害説を検証する目的で、精神遅滞を伴わない11例の自閉症者と6名の健常者を対象に、視空間ワーキングメモリー課題を与えfMRIによる検討を行った。自閉症者では、背外側の前頭前皮質(前頭連合野)と帯状回後部における課題関連性の活動レベルの上昇が有意に乏しく、自閉症の認知実行過程の障害が同部の障害に基づくものと推測している。

#### 2) PET および SPECT

Positron emission tomography, PETはポジトロン(陽電子)放射性ラジオアイソトープをトレーサーとして、X線CTと同様の方法を用いて局所脳血流、脳代謝、神経伝達物質などの断層像を得る方法である。血流量の測定には<sup>15</sup>O標準水(H<sub>2</sub><sup>15</sup>O)、脳代謝の測定には<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose(18FDG)、セロトニン合成能の測定には<sup>11</sup>C-methyl-L-tryptophanなどが用いられる。すぐれた物理特性により高い解像力が得られるが、ポジトロン核種の製造にはサイクロトロン<sup>57)</sup>の設置が必要で、多額な費用を要し普及の制限因子となっている。

Single photon emission computed tomography, SPECTは<sup>133</sup>Xe, <sup>123</sup>I, <sup>99m</sup>Tcなどのγ線放射性同位元素をトレーサーとし、局所脳血流の断層像を得る方法である。通常のガンマカメラを使用して比較的容易に測定できるため広く普及しているが、PETと比較すると解像力がやや劣り、また血流量の絶対値を得ることが難しい欠点をもつ。また、PET, SPECT共に放射線被爆の問題があり、繰返しての測定が困難である。

自閉症児・者の脳循環や脳代謝をPETやSPECTを用いて測定した研究はすでに少なからず報告されている。しかし、1985年のRumsey JM.らの報告から1992年のZilbovicius M.らの報告までの5件<sup>57), 58), 59), 60), 61)</sup>ではいずれも限局した脳部位の代謝や血流の低下は認められていない。しかし、1993年のGillberg C.ら<sup>62)</sup>の側頭—前頭低灌流を認めたとする報告以降、前頭部や側頭部などの局在性異常を報告した論文<sup>63), 64), 65), 66)</sup>が相次いでおり、技術の進歩による解像力の向上に基づく違いと思われる。

また、Starkstein SE.ら<sup>67)</sup>は視床の血流と儀式

的・反復的行動との間に負の相関があることを報告した。また、Ohnishi T.ら<sup>65)</sup>は両側島, 上側頭回, 左下・中前頭回の血流低下を報告し, コミュニケーション, 社会性の症状が前頭連合野(ブロードマン9, 10野)および大脳辺縁系の帯状回前部の血流と相関し, 固執性が大脳辺縁系の右海馬および扁桃体の血流と相関したと報告し注目される。特に自閉症の主要症状との関連を追究する研究の発展が今後も期待される。

#### 4. 自閉症における脳障害局在

自閉症における脳障害の局在について, 近年の研究で明らかにされた成績を中心にまとめ, またその障害から推測される自閉症の臨床症状についても整理し, 表に示した。

対人社会性の問題の責任部位として左前頭連合野・帯状回(大脳辺縁系)および扁桃体(大脳辺縁系)が挙げられ, こだわり行動の責任部位として保続の観点からは前頭連合野が, 固執としては右海馬・扁桃体が指摘されている。また, 儀式的・反復的行動に視床が関与していることが推測され, 今後

の検討が期待される。その他, Dawson G.<sup>66)</sup>により, 多元的感覚処理機構の中核としての下頭頂小葉の障害が強調されている。

#### 5. 分子生物学的研究

##### 1) 自閉症の候補遺伝子

1980年代の双生児の研究により, 自閉症の遺伝的要因の関与が指摘され, 以後候補遺伝子の同定に関する研究が現在もさかんに行われている。遺伝学的研究には未知の疾患関連遺伝子を検出することを目的として, 遺伝子全体を検索するゲノムスクリーニング研究, 未知の疾患遺伝子とどのDNAマーカーの多型が子孫に伝えられていくかを調べ, 候補遺伝子の位置を検証する連鎖解析等の種々の解析手法が用いられている。

その結果, 7番染色体に候補遺伝子が存在するとした報告<sup>69), 70), 71), 72)</sup>および15番染色体(特に15q11-13)に候補遺伝子の存在を示唆する報告<sup>72), 73)</sup>が認められる。その他の染色体では1番(1q21-22<sup>69)</sup>), 2番<sup>70), 72), 74), 75), 72)</sup>, 3番(3q25-27)<sup>69)</sup>, 5番<sup>77)</sup>, 6番(6q21), 8番<sup>77)</sup>, 16番<sup>70)</sup>, 19番<sup>72)</sup>およびX染色体<sup>72)</sup>

表 自閉症における脳障害の局在に関する研究のまとめと推測される臨床症状との関連

障害部位	同部位の障害を示す成績	主な機能	推測される臨床症状
前頭葉	病理所見で萎縮や形成異常 <sup>7), 10)</sup> . 脳波でてんかん性発作発射の焦点, 双極子などの部位同定 <sup>14), 15)</sup> . fMRIで視空間情報ワーキングメモリ課題への前頭連合野の反応性低下 <sup>50)</sup> . SPECTで低灌流 <sup>62), 63)</sup> , 左前頭連合野・帯状回の前頭連合野の反応性低下と社会性・コミュニケーション障害の関連 <sup>65)</sup> .	企画, 評価, 判断, 反応の切り替え. 視空間ワーキングメモリへの関与.	保続. 視空間情報ワーキングメモリの障害. 社会性とコミュニケーションの障害.
側頭葉	病理所見で萎縮 <sup>7)</sup> . PET, SPECTで低灌流 <sup>62), 63), 64), 65)</sup> .	聴覚・視覚情報処理, 言語中枢.	言語障害.
大脳辺縁系	病理所見で海馬形成異常 <sup>8)</sup> . fMRIで表情推理課題への扁桃体の反応性低下 <sup>53)</sup> . SPECTで帯状回前部と右海馬・扁桃体の低灌流, 後者と固執が相関 <sup>65)</sup> .	情動(喜怒哀楽, 快, 不快)の中核. 対人社会性への役割.	社会性の障害. 固執.
左右脳関連	両耳分解聴で左右の優位性に問題 <sup>45), 46), 47), 48)</sup> . 経頭蓋超音波ドプラー法で側性分化の遅れ <sup>52)</sup> .	左脳と右脳の役割の分化.	利き手確立の遅れ. 模倣(とくに交叉)の遅れ.
小脳	病理所見でプルキンエ細胞減少 <sup>7), 8), 9), 10)</sup> .	随意運動の協調.	
皮質・皮質下連絡系	病理所見で脳幹の形成異常 <sup>11)</sup> . 聴性脳幹反応で, 脳幹伝導時間延長を認める一群あり <sup>33), 34), 35)</sup> . SPECTで視床の低灌流と儀式的・反復的行動が負の相関 <sup>67)</sup> .	各種感覚入力の制御 覚醒レベルの維持と注意の集中.	聴覚・知覚などの感覚の低下や歪み. 睡眠障害. 儀式的・反復的行動. 注意の障害.
聴覚系認知機構	P300で聴覚認知機構に対する他の神経機構からの干渉 <sup>40)</sup> .	聴覚の入力・制御・認知.	聴覚系認知障害.

についても候補遺伝子の存在を示唆する報告がみられる。各々の論文で報告される染色体は多様であり、かつ関連の強さを示す程度をみる指標であるロッドスコアについても幅があり、いまだ十分な成績の一致がみられていない現状にある。

ロッドスコアとは、2つの座位間での組換え率について、その起こりやすさを2つの座位間で全く連鎖していない場合に対する相対比として求められた値である。一定のロッドスコア基準範囲に入ると関連遺伝子候補として取り上げられる。プラスのロッドスコアは連鎖の可能性が高いことを示し、マイナスのロッドスコアは連鎖する可能性が低いことを示す。慣習的に、値が+3以上になれば明らかな連鎖があると判断され、-2以下では連鎖がないと判断されている。すでに相当数の多様な遺伝子が候補として挙げられているが、報告によって用いた解析方法が異なることから直接比較には注意を要する<sup>77)</sup>。対象を表現型が同じである自閉症に限定し検討した場合、ロッドスコアがより高くなったという報告<sup>74), 75)</sup>があり、対象となる自閉症の表現型の多様性が多数の候補遺伝子の提起の要因になっていると推測される。

2001年にFolstein SE.ら<sup>76)</sup>は自閉症の遺伝に関する総説の中で、自閉症の表現型にそれぞれが寄与する3個または4個の遺伝子を親から受け継いだ児において、自閉症が発症すると考えられるとしている。ただし、それらの3~4個の遺伝子が常に同じ遺伝子であるのか、あるいは原因となる遺伝子群の中の3~4個の遺伝子が組み合わさって存在した場合に自閉症が発症するのか、という問題については今後の課題である。このことは自閉症兄弟例における兄弟間の重症度の多様性や自閉症発症者をもとにした家系調査において、家族の中にアスペルガー症候群や他の軽度の自閉症様表現型 (other milder manifestations of autistic-like phenotype) が含まれているという事実に対する説明となりうるとしている<sup>77)</sup>。

また、セロトニン、GABA等の神経伝達物質に関する遺伝子の異常と自閉症との関連を指摘する報告もみられる。モノアミン系伝達物質の1つであるセロトニンについては、近年セロトニントランスポーター (5-HTT) 遺伝子の多型性と自閉症との関連を示唆する報告がある<sup>77), 78)</sup>。セロトニンには少なくとも14のサブタイプがあることが知られており、受容体のサブタイプによって不安、抑鬱、多幸感、攻撃性等の多彩な情動や睡眠、食欲、常同行動等を司る物質の1つであり、神経の機能調節に重要な役割を果たしている。セロトニントランスポーターは、シナプス間に放出されたセロトニンをシナプス前神

経細胞に取り込む装置である。多型はヒトのゲノムにおいて無数に存在し、多型自体は疾患の発症とは直接関係がないことが多く、個体の生存に必ずしも不利ではない。しかし、場合によってはタンパク質の機能を若干変えるような変化もあり、それによってセロトニントランスポーターの遺伝子に変異が生じると、非常に効率的なセロトニントランスポーターができてしまい、セロトニンが放出されてもセロトニン受容体と結合する前に取り除かれることになる。セロトニントランスポーター遺伝子の多型性と自閉症との関連は、自閉症における血液中のセロトニン濃度と関連している可能性が示唆されている<sup>79)</sup>。しかしこのことに関し関連がみられなかったとする報告<sup>80), 81)</sup>もみられることから、現時点では主要要因と断定することはできない。

その他の神経伝達物質に関しては、脳における主要な抑制性伝達物質であるアミノ酸系伝達物質のGABAの受容体遺伝子 (GABRG3) との関連を示唆する報告<sup>82)</sup>がみられるが、関連を否定する報告もみられ<sup>81)</sup>、今後の検討を要する課題と思われる。自閉症の原因に関する候補遺伝子について、決定的な成績は未だ得られていないが、少なくとも複数の遺伝子座による関与の可能性が考えられるとされている<sup>83)</sup>。

## 2) ADHDの候補遺伝子との類似点について

ADHDにおける候補遺伝子として2番 (2q24)<sup>84)</sup> および16番 (16p13)<sup>84), 85)</sup> 染色体が推測されている。これらの染色体領域は自閉症においても指摘されている。自閉症の上位概念である広汎性発達障害は自閉症類似の社会性の先天性障害をもつグループの総称である<sup>86)</sup>。精神遅滞を伴わない場合を高機能広汎性発達障害と称し、自閉性障害、特定不能の広汎性発達障害の高機能群およびアスペルガー障害がそれに該当する。こうした障害の場合、前述した自閉症の3つの主症状が発達や療育等の環境的要因によって大きく変化し、下位診断の困難を生じ、また、一部にADHDとの鑑別が困難なケースが存在することが記載<sup>87)</sup>されている。また、両者が合併している場合、広汎性発達障害を優先診断とするよう国際的診断基準において規定<sup>88)</sup>されていることにより、広汎性発達障害と診断されているケースも考えられる。遺伝学的分野の研究結果においても自閉症とADHDの2つの障害の遺伝子座が極めて近接または一致していることから、両者の臨床症状の類似性の高さに遺伝的要因が関与している可能性が考えられる。自閉症、ADHDそれぞれに対する分子生物学的研究が進められているが、いずれの障害に対しても

決定要因の特定には至っていない状況にあり、今後更なる検討が重ねられ、両障害の遺伝子座の異同について解明されることが期待される。

## 6. まとめ

自閉症の原因として、器質的要因と遺伝的要因のいずれか、または双方の重複によることが推測されているが、障害の部位や神経機構として前頭葉、側頭葉、大脳辺縁系（海馬、扁桃核、帯状回）、小脳、脳幹部などの他、左右脳機能の関連性の障害、皮質・皮質下系、感覚処理や認知機構などの異常が推測された。これらの障害部位と自閉症の臨床症状の関連についての報告も散見されるが、いまだ十分とは言えない。また近年、遺伝的要因を示唆する分子生物学的研究も数多く報告され、セロトニン系の関与が示唆されているが、臨床症状との関連も含め今後の検討が望まれる。

## 文献

- 1) Kanner L (1943) Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 2, 217-250.
- 2) Kanner L (1944) Early infantile autism. *Pediatr* 25, 211-217.
- 3) Rimland B (1964) "Infantile autism: The syndrome and its implications" New York, Appleton-Century-Crofts.
- 4) Rutter M, Greenfield D, Lockyer L (1967) A five to fifteen year follow-up study of infantile psychosis. II. Social and behavioural outcome. *Brit J Psychiatry* 113, 1183-1199.
- 5) Coleman M, Rimland B (1976) Familial autism. Coleman M Eds "The autistic syndromes" Amsterdam, North-Holland. 175-182.
- 6) 星野仁彦, 熊代永, 八島祐子ら (1980) 福島県下における自閉症の実態調査. *児精医誌* 21, 111.
- 7) William RS, Hauser SL, Purpura DP, et al (1980) Autism and mental retardation. Neuropathologic studies performed in four retarded persons with autistic behavior. *Arch Neurol* 37, 749-753.
- 8) Bauman M, Kemper TL (1985) Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 35, 866-874.
- 9) Ritvo ER, Freeman BJ, Scheibel AB, et al (1986) Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC autopsy research report. *Am J Psychiatry* 143, 862-866.
- 10) Bailey A, Luthert P, Dean A, et al (1998) A clinicopathological study of autism. *Brain* 121, 889-905.
- 11) Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, et al (1996) Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Comp Neurol* 370, 247-261.
- 12) 橋本俊顕 (1996) 自閉症の脳内機序 (最近の話題). *発達障害医学の進歩* 8, 10-19.
- 13) 清水康夫, 川崎葉子, 栗田広ら (1982) 自閉症の脳波異常と精神発達. *臨床精神医学* 10, 735.
- 14) 橋本俊顕, 佐々木征行, 須貝研司ら (2000) 自閉症の脳波 てんかん性異常波の局在について. *臨床脳波* 42, 657-663.
- 15) 川崎葉子, 四宮美恵子, 湯本真人ら (2001) 自閉症の脳磁図研究 発作性脳波異常の脳内部位の同定. *臨床神経生理* 29, 262-268.
- 16) Simonoff E, Bolton P, Rutter M (1996) Mental retardation: genetic findings, clinical implications and research agenda. *J Child Psychol Psychiatry* 37, 259-280.
- 17) 眞田敏, 大竹喜久 (2000) 自閉症と結節性硬化症, Smalley S, 高木隆, M. ラター, E. ショプラー: 自閉症と発達障害研究の進歩: 東京, 星和書店, 220-230.
- 18) Lotter V (1966) Epidemiology of autistic condition on young children. *Social Psychiatry* 1, 124-137.
- 19) Gillberg C, Wing L (1999) Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatr Scand* 99, 399-406.
- 20) Augst GJ, Stewart MA, Tsai L (1981) The incidence of cognitive disabilities in the siblings of autistic children. *Br J Psychiatry* 138, 416-422.
- 21) Piven J, Gayle J, Chase GA, et al (1990) A family history study of neuropsychiatric disorders in the adult siblings of autistic individuals. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 29, 177-183.
- 22) Bolton P, Macdonald H, Pickles A, et al (1994) A case-control family history of autism. *J Child Psychol Psychiatry* 35, 877-900.
- 23) Courchesne E, Kilman BA, Galambos R, et al (1984) Autism: Processing of novel auditory information assessed by event-related brain potentials. *Electr Clin Neurophysiol* 59, 238-248.
- 24) Courchesne E, Lincoln A, Kilman BA, et al (1985) Event-related brain potential correlates of the processing of novel visual and auditory information in autism. *J Autism Dev Disord* 15, 55-

- 75.
- 25) Novick B, Kurtzberg D, Vaughn HG (1979) An electrophysiologic indication of defective information storage in childhood autism. *Psych Res* 1, 101-108.
- 26) Novick B, Vaughn Jr HG, Kurtzberg D, et al (1980) An electrophysiological indication of auditory processing defects in autism. *Psych Res* 3, 107-114.
- 27) Dawson G, Finley C, Phillips S, et al (1988) Reduced P3 amplitude of the event-related brain potential: its relationship to language ability in autism. *J Autism Dev Disord* 18, 493-504.
- 28) Kemner C, Verbaten MN, Cuperus JM, et al (1995) Auditory event-related brain potentials in autistic children and three different control groups. *Biol Psychiatry* 38, 150-165.
- 29) Kemner C, Verbaten MN, Cuperus JM, et al (1994) Visual and somatosensory event-related brain potential in autistic children and three different control groups. *Electr Clin Neurophysiol* 92, 225-237.
- 30) Courchesne E (1987) A Neurophysiological View of Autism. Schopler E, Mesibov G Eds "Neurobiological Issues in Autism" New York: Plenum., 285-324.
- 31) Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Hicks G, et al (1985) Functioning of brainstem auditory pathway in non-retarded autistic individuals. *Electr Clin Neurophysiol: Evoked Potentials* 61, 491-501.
- 32) Maziade M, Merette C, Cayer M, et al (2000) Prolongation of brainstem auditory-evoked responses in autistic probands and their unaffected relatives. *Arch Gen Psychiatry* 57, 1077-1083.
- 33) Gillberg C, Rosenhall U, Johansson E (1983) Auditory brainstem responses in childhood psychosis. *J Autism Dev Disord* 13, 181-195.
- 34) Skoff BF, Mirsky AF, Turner D (1980) Prolonged brainstem transmission time in autism. *Psych Res* 2, 157-166.
- 35) Nagy E, Loveland KA (2002) Prolonged brainstem auditory evoked potentials: an autism-specific or autism-nonspecific marker. *Arch Gen Psychiatry* 59, 288-290.
- 36) 小川昭之 (1989) 自閉症の神経生理学的検討。脳と発達 21, 163-169.
- 37) Gasser T, Pietz J, Schellberg D, et al (1988) Visual evoked potentials of mildly mentally retarded and control children. *Dev Med Child Neurol* 30, 638-645.
- 38) 水口栄太 (1995) 前頭 - 中心部導出視覚誘発電位に関する研究。岡山医学会雑誌 107, 121-129.
- 39) 眞田敏, 柳原文文, 林優子 (2001) 誘発電位による脳機能評価 — 精神遅滞児・者における中心部導出視覚誘発電位の後期成分の検討 —。岡山大学教育学部研究集録 116, 91-95.
- 40) Gessell A, Ames L (1947) The development of handedness. *J Gen Psychology* 70, 155-175.
- 41) 星野仁彦, 熊代永 (1989) 幼児自閉症の臨床。新興医学出版社。
- 42) Small JG (1975) EEG and neurophysiological studies of early infantile autism. *Biol psychiatry* 10, 385-97.
- 43) Kimura D (1961) Cerebral dominance and the perception of the verbal stimuli. *Canadian J Psychology* 15, 166-171.
- 44) Kimura D (1967) Functional asymmetry of the brain in dichotic listening. *Cortex* 3, 163-178.
- 45) Blackstock E (1978) Cerebral asymmetry and the development of early infantile autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 8, 339-353.
- 46) Prior MR, Bradshaw JL (1979) Hemisphere function in autistic children. *Cortex* 15, 73-81.
- 47) Hoffman W, Prior M (1982) Neuropsychological dimensions of autism in children: A test of the hemispheric hypothesis. *Journal of Clinical Psychology* 4, 27-41.
- 48) Hayashi M, Takamura I, Kohara H, et al (1989) A neurolinguistic study of autistic children employing dichotic listening. *Tokai J Exp Clin Med* 14, 339-345.
- 49) Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H (1982) Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recordings of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 57, 769-774.
- 50) Horiuchi I, Sanada S, Ohtahara S (1993) Developmental and physiologic Changes in Cerebral Blood Flow Velocity. *Pediatric Research* 34, 385-388.
- 51) Sanada S, Murakami N, Horiuchi I, et al (1997) Cerebral Blood Flow Velocity in Handicapped Children. *Acta Med Okayama* 51, 111-113.
- 52) Bruneau N, Dourneau M, Bernard Garreau, et al

- (1992) Blood flow response to auditory stimulation in normal, mentally retarded, and autistic children: a preliminary transcranial Doppler ultrasonographic study of the middle cerebral arteries. *Boil Psychiatry* 32, 691-699.
- 53) Baron-Cohen S, Ring H, Wheelwright S, et al (1999) Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European Journal of Neuroscience* 11, 1891-1898.
- 54) Brothers L (1990) The social brain: a project for integrating primate behaviour and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neuroscience* 1, 27-51.
- 55) Baron-Cohen S, Ring HA, Bullmore ET, et al (2000) The amygdala theory of autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24, 355-364.
- 56) Luna B, Minshew NJ, Garver KE, et al (2002) Neocortical system abnormalities in autism: an fMRI study of spatial working memory. *Neurology* 59, 834-840.
- 57) Rumsey JM, Duara RD, Grady C, et al (1985) Brain metabolism in autism. *Arch Gen Psychiatry* 42, 448-455.
- 58) De Volder A, Bol A, Michel C, et al (1987) Brain glucose metabolism in children with the autistic syndrome: position tomography analysis. *Brain Dev* 9, 581-587.
- 59) Herold S, Frackowiak R, LeCouteur A, et al (1988) Cerebral blood flow and metabolism of oxygen and glucose in young autistic adults. *Psychol Med* 18, 823-831.
- 60) Horwitz B, Rumsey J, Grady C, et al (1988) The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization. *Arch Neurol* 45, 749-755.
- 61) Zilbovicius M, Garreau B, Tzourio N, et al (1992) Regional cerebral blood flow in childhood autism: a SPECT study. *Am J Psychiatry* 149, 924-930.
- 62) Gillberg C, Bjure J, Vestergren E, et al (1993) SPECT in 31 children and adolescent with autism and autistic-like conditions. *EUR Child Adolesc Psychiatry* 2, 50-59.
- 63) Zilbovicius M, Murayama N, Garreau B, et al (1995) Hypoplasia of vermal lobules I-V, but not of lobules VI-VII, in childhood autism. *Neurology* 45, 3.
- 64) Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, et al (2000) Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. *Am J Psychiatry* 157, 1988-1993.
- 65) Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, et al (2000) Abnormal regional blood flow in childhood autism. *Brain* 123, 1838-1844.
- 66) Hashimoto T, Sasaki M, Fukumizu M, et al (2000) Single emission computed tomography of the brain in autism: effect of the developmental level. *Pediatr Neurol* 23, 416-420.
- 67) Stakstein SE, Vazquez S, Vrancic D, et al (2000) SPECT findings in mentally retarded autistic individuals. *J Neuropsychiatry* 12, 370-375.
- 68) Dawson G (1989) Autism: nature, diagnosis, and treatment. The Guilford Press New York.
- 69) Mari A, Raija V, Teppo V, et al (2002) A genome-wide screen for autism-spectrum disorders: evidence for a major susceptibility locus on chromosome 3q25-27. *Am J Hum Genet* 71, 777-790.
- 70) IMSAC (2001) A genome-wide screen for autism: strong evidence for linkage to chromosome 2q, 7q, and 16p. *Am J Hum Genet* 69, 570-581.
- 71) Badner JA, Gershon ES (2002) Regional meta-analysis of published data supports linkage of autism with markers on chromosome 7. *Mol Psychiatry* 7, 56-66.
- 72) Shao Y, Wolpert CM, Raiford KL, et al (2002) Genomic screen and follow-up analysis for autistic disorder. *Am J Med Genet* 114, 99-105.
- 73) Bass MP, Menold MM, Wolpert CM, et al (2000) Genetic studies in autistic disorder and chromosome 15. *Neurogenetics* 2, 219-226.
- 74) Shao Y, Raiford KL, Wolpert CM, et al (2002) Phenotypic homogeneity provides increased support for linkage on chromosome 2 in autistic disorder. *Am J Hum Genet* 70, 1058-1061.
- 75) Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, et al (2001) Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 68, 1514-1520.
- 76) Liu J, Nyholt DR, Magnussen P, et al (2001) A genome-wide screen for autism susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 69, 327-340.
- 77) Folstein SE, Rosen-Sheidley B (2001) Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews Genetics* 2, 943-955.
- 78) Cook EH Jr, Courchesne R, Lord C, et al (1997)

- Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psy* 2, 247-50.
- 79) 山田佐登留, 市川宏伸 (1998) 自閉性障害, 注意欠陥多動性障害. *Molecular Medicine* 35 臨増, 571-572.
- 80) Betancur C, Corbex M, Spielewoy C, et al (2002) Serotonin transporter gene polymorphisms and hyperserotonemia in autistic disorder. *Mol Psy* 7, 67-71.
- 81) Maestrini E, Lai C, Marlow A, et al (1999) Serotonin transporter (5-HTT) and  $\gamma$ -aminobutyric acid receptor subunit  $\beta$  3 (GABRB3) gene polymorphism are not associated with autism in the IMGSA families. *Am J Med Genet* 88, 492-496.
- 82) Menold MM, Shao Y, Woipert CM, et al (2001) Association analysis of chromosome 15 gabaa receptor subunit genes in autistic disorder. *J Neurogenet* 15, 245-259.
- 83) Lauritsen MB, Ewald H (2001) The genetics of autism. *Acta Psychiatr Scand* 103, 411-427.
- 84) Fisher SE, Francks C, McCracken JT (2002) A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 70, 1183-1196.
- 85) Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, et al (2002) Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet* 71, 959-963.
- 86) 杉山登志郎 (2002) LDとADHDに共通の諸問題, 鑑別診断. *小児科診療* 65, 965-968.
- 87) 齋藤万比古 (2002) 注意欠陥多動性障害 (ADHD) 注意欠陥多動性障害と併存障害. *小児科診療* 65, 960-964.