

### ③自閉症の認知機能を観て診る 笠井清登（東京大学大学院医学系研究科精神医学分野）

**加藤教授：**

それでは次の講師を紹介させていただきます。笠井清登先生であります。笠井先生は当教室の講師でありますが、「自閉症の認知機能を観て診る」ということでお願い致します。笠井先生の略歴はお手元のものを見て頂ければと存じます。彼は本来小児精神科医とはいえません。精神科医には間違いないのですがむしろ統合失調症とか最近新潟中越地震で話題になってきています PTSD などの脳画像、脳の機能画像など最近そういう方法が進歩してきております。侵襲することがなく患者さんの脳内の機能や形態を見ることができる、そちらの方のプロフェッショナルであります。そういうことで、統合失調症などの方で顕著な業績をあげている彼に、私は是非自閉症の方でも力を発揮して頂きたいということをお願いして、この研究を始めて頂いているものであります。本日はその研究の一端をご紹介頂けるかと思えます。どうぞ宜しくお願い致します。

**笠井先生：**

加藤先生、有難うございました。今ご紹介頂きました東大病院精神神経科の笠井と申します。私をご紹介にもありました通り、普段はこちらのキャンパスの病院で診療を行っておりますけれども、統合失調症とか一般の精神疾患の医師でありまして、とりわけ自閉症あるいは広汎性発達障害は得意としているわけではないのですが、最近本当に日本で社会的要請が高まっているこうした児童の精神障害について、私どもが統合失調症等の研究で培ってきた機能画像の方法を、僭越ながら自閉症の解明にも役立てたいという気持ちから研究を始めさせて頂いております。

今日は「自閉症の認知機能を観て、診る」というタイトルなんですけれども、「みる」というのが二つ重なっていますけれども漢字が違うのがミソで、「観て」というところがニューロ・イメージングで、「診る」これをどうやって診療につなげていくかという観点で今研究を始めております。残念ながらまだしっかりとしたデータがないんですけれども、どういう風に自閉症の原因を解明するために画像の研究をしていったらいいかということでお話していきたいと思えます。この中には当時者、あるいはご家族の方がいらっしゃって、いろんな病院や施設に通っていらっしゃって、それぞれのお医者様から研究に協力を依頼されているかもしれません。皆様もご協力頂いていると思うんですけれども、どうしてこういう研究をするんだろうと思っていらっしゃると思うので、そういった辺りを今日わかってお帰り頂けたら、非常に幸いです。

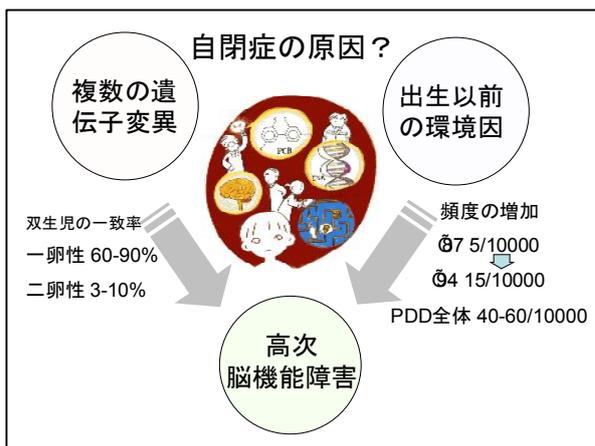
**自閉症の認知機能を観て診る**

東京大学医学部附属病院精神神経科・笠井清登

これは自閉症の診断基準なのですが、先ほどから前の二人の演者の先生方からご説明があったので、簡単に言います。最近はこの DSM-IV という診断基準がありまして、相互的な社会関係の質的障害、コミュニケーションの質的障害、興味の限局、反復的、常同的行動という 3 つで臨床的に診断しています。この 3 つの特徴がもうすでに 2、3 歳から現れてくるということです。それから自閉症に加えて、アスペルガー障害、広汎性発達障害とかそういった概念がいろいろと出てきていて、我々も混乱している状態なんですけ



れども、おおまかにいくと自閉症、アスペルガー障害としっかり診断がつく方がいる一方でその他の PPD、原先生から非定型自閉症というようなお話がありましたけれども、そういった方がいらっしやって広汎性発達障害を形成している。あるいは自閉症スペクトラムといってもいいかもしれません。その外に広義の自閉症表現型、ブローダー・オーティズム・フェノタイプ (Broader Autism Phenotype)、原先生はブローダー・フェノタイプ・オブ・オーティズムとおっしゃいましたが一緒のことです。こういった自閉症的特徴が弱まった形で存在している群がいると。我々東大の教官もここにあてはまる人もあるかもしれないというお話もありました。今自分もそうなのかどうか自問自答しているところです。



自閉症の原因なのですが、答えからいいますとまだ分かっていません。ですから研究しているわけなのですが。最近自閉症に限らず統合失調症、気分障害、ストレス性の精神障害、ありとあらゆる精神障害において遺伝子の異常と、遺伝子だけじゃなくて、なんらかの環境因の異常とが合わさって精神障害を引き起こすということが明らかになってきています。自閉症においてもそういうモデルを立てて、解明していく必要があると思いますけれども、それを示唆する証拠というは一卵性双生児でお二人の自閉症の診断が一致するかどうかなのですけれども、60%以上一致するというようなデータがありま

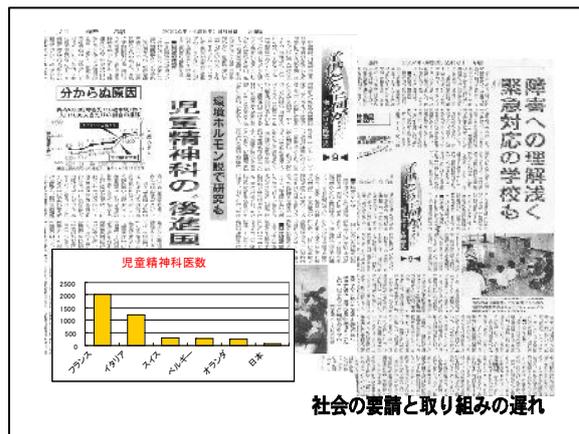
す。二卵性双生児というのは遺伝子を共有する確率が兄弟とほとんど一緒で一卵性は 100%なんですけれども、二卵性は 50%程度ですので二卵性双生児だと数%しか一致しないということで、一卵性双生児と二卵性双生児の間に発症の確率の開きがある、これがあらゆる疾患でそうなんですけれども、遺伝子の関与が示唆される疾患のパターンです。

その一方で 100%でしたら完全な遺伝子疾患になりますけれども、そうではないというところではなんらかの環境因が関与するだろうと。ただ自閉症の場合には親御さんの育て方が全然関係ありませんで、もうほとんど生まれた直後というかすでに 2、3 歳までに診断されるわけですから胎内の環境、出生前の環境になんらかの影響があるのではないかとということが想定されつつあります。

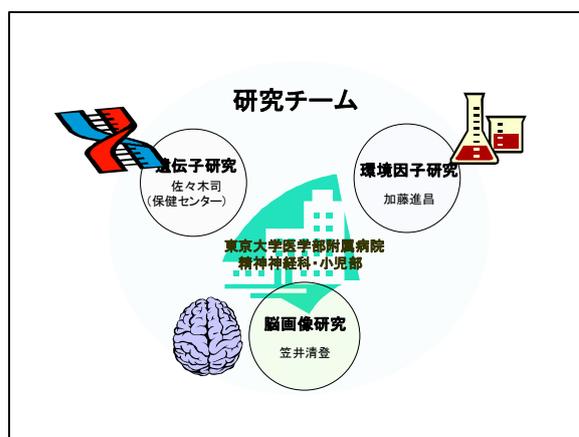
それを示唆するデータなのですが、これはアメリカのカリフォルニアだったと思うのですが大規模な調査を行うと頻度が増加しておりまして、1 万人中 5 人が狭い意味での自閉症だったんですけども、7 年後に再調査をしたら 3 倍に増えていたというようなデータがあります。広汎性発達障害全体ですと少なく見積もっても 0.6%いらっしやるといいうデータがでてきています。先ほどの横浜市の例でいうと 1%を超えているということなので、おそらく単に診断が正確になってきたことで増えたというよりはもっと増えているのではないかと。昔より今多いなんらかの環境因、環境ホルモン等が関係しているのではないかとということが疑われています

それでこの遺伝子の変化と出生以前の環境因とが相互に絡み合っ高次脳機能障害、特に自閉症の方の脳の中に MRI や CT ですぐ見える異常があるわけではないのですが、なんらかの高次の微細な脳機能障害が出るというモデルで研究を今進めているところなんです。

児童精神科の後進国という新聞の記事なんですけれども、本当に児童精神科医の先生の数が少なく僕はこの中に入らないんですけど、先ほど杉山先生がおっしゃっていらした百数十人しか日本にはいらっしゃらないそうです。ところが欧米の先進国はご覧のようにフランスでは 2000 人とかいて全然違うという。本当に今後児童精神科医が増えないと待機リストが増える一方ということで、社会の要請があるけれども取組みが遅れているということです。こういうところに生物学的な原因を研究したいということです。



研究チームの構成なんですけれども、先ほどの自閉症の原因のスライドと同じような構成にしてまして、遺伝子を解明するための研究、これは次の演者の佐々木先生がお話しますが先ほど原先生の演題のところに加藤教授が言いましたけれども、環境因子の研究、脳画像の研究で三位一体の研究で自閉症を解明していきたいということです。あとは地域のいろいろなセンターですとか施設の方と協力するという体制です。



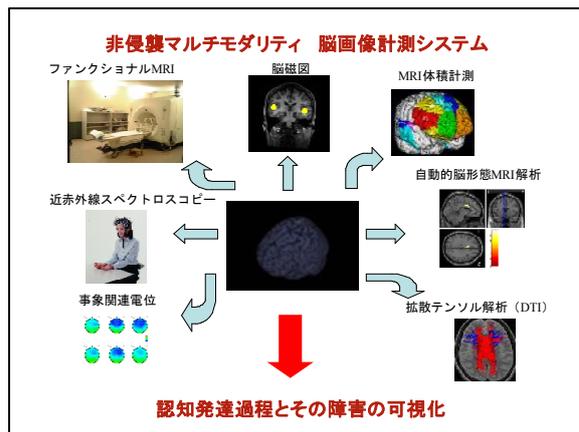
人の脳を非侵襲的、非侵襲的というのはどういうことかという、身体に永続的な影響をもたらさないという意味です。ですから放射線をかけたりしないということです。非侵襲的に観る方法がいろいろ最近出てきていますけれども、2つに分けて考えてください。1つは脳形態。形、大きさ等を観る方法です。これは一番発達してきているのはMRIを用いて脳の体積を計測する方法です。もう1つは脳の機能、働きをみる方法でこれにはいろんなものがありまして、脳血流を測る方法としてはMRIを機能的に用いる方法ですね。それから近赤外線スペクトロスコピー、光トポグラフィーとも呼ばれていますね。最近新聞やTVでも時々出てきている方法です。それから神経生理学的な方法としては、事象関連電位、脳磁図というのがあります。ここでは皆さんにこのような方法の原理をご説明するのは避けたいと思いますけれども、それから、それに対して認知機能検査などを組み合わせます。

### ヒトの 脳を非侵襲的に観る手法

- 脳形態(かたち、大きさ) を観る  
 § MRIを用いた脳体積計測
- 脳機能(はたらき) を観る  
 § 脳血流測定(機能的 MRI、近赤外線スペクトロスコピー)  
 § 神経生理学的手法(事象関連電位、脳磁図)  
 § 認知機能検査(前頭葉機能、記憶機能など)

ここに含まれていないPETとかよく聞きますけれども、あれは放射性元素を注入しうるので多少非侵襲的とはいえない方法なので、特にお子さんに対する研究などには多少倫理的な問題もつきまとうので私どもは用いておりません。全く非侵襲的で、お子さんにやっても全く心配のない方法を用いています。

それで私どもが用いている画像の方法なのですが、マルチモダリティ (multi-modality) というのはどういうことかという、いろいろなやり方とただそれだけのことだけなのですが、機能的MRIとか近赤外線スペクトロスコピー、事象関連電位、脳磁図、この辺が働きを観る方で、こちらが脳の体積計測とか拡散テンソルイメージングというのですが、脳と脳の間をつなぐ白質の走行、ネットワークを見るような方法ですが、1つの生きた人の脳の状態を形とか働きの観点などいろんな方法で見えていくということです。



自閉症の研究をどうやって進めていくかですが、ここ20年ぐらいでしょうか、心の理論という言葉が非常にクローズアップされました。Theory of mind という方法ですが、他者の信念や意図を推論して把握する認知能力ということで、サリーとアンの課題というのがあるんですけど、日本語的に改変したものがウェブサイトに乗っていたのでご紹介します。女の子がいてボールを入れてどこかに行ってしまう。その間お母さんがボールを籠から箱の中に移してしまっていて、その後女の子が戻ってきて籠か箱の中かどちらかにボールがあるかを捜すかという問題なんですけれども、心の理論を通過している児童ではこの女の子は籠の中に隠したわけですから籠を捜すだろうと答えます。ところが心の理論を通過していない人では、お母さんが箱の中に入れたから箱の中を捜すと答えます。こういう風に間違ってしまうと。そういうような課題で心の理論という機能を見るという、そういうものがクローズアップされて自閉症の方でこれが障害されているというような理論が出てきました。これ自体は今まで自閉症というものを全く認知機能として扱うことが出来なかったことに対して、こういう統一的な理論を持ち込んだことで客観的に自閉症の認知機能の特徴を見るという画期的な理論だったわけです。

**「こころの理論」 (theory of mind)**

□ 他者の信念・意図を推論して把握する認知能力  
 § サリーとアンの課題

今後この心の理論というのは非常に重要だと思うのですが、ただそれに対する疑問も呈されています。というのは心の理論を通過してしまう当事者もいるとか、心の理論というのが発達する以前の1、2歳の時期でもすでに自閉症が存在することが説明できないとか、固執とか常同的な行動が説明できないとか、感情の読み取りのこととかを全然議論していないとか、そういう批判が出てきました。心の理論の専門家はこの批判にもいろいろと答えてはいるのですが、今私が自閉症ではなく他の精神疾患の研究者の立場から眺めますと、今の段階ではこうした心の理論のような、認知心理学的な、統一的な理論によって説明しようとするのではなくて基本に立ち戻って自閉症の方の認知機能の特徴の要素的な事実を積み重ねるという段階なのではないかと考えて研究しています。

**「こころの理論」に関する議論**

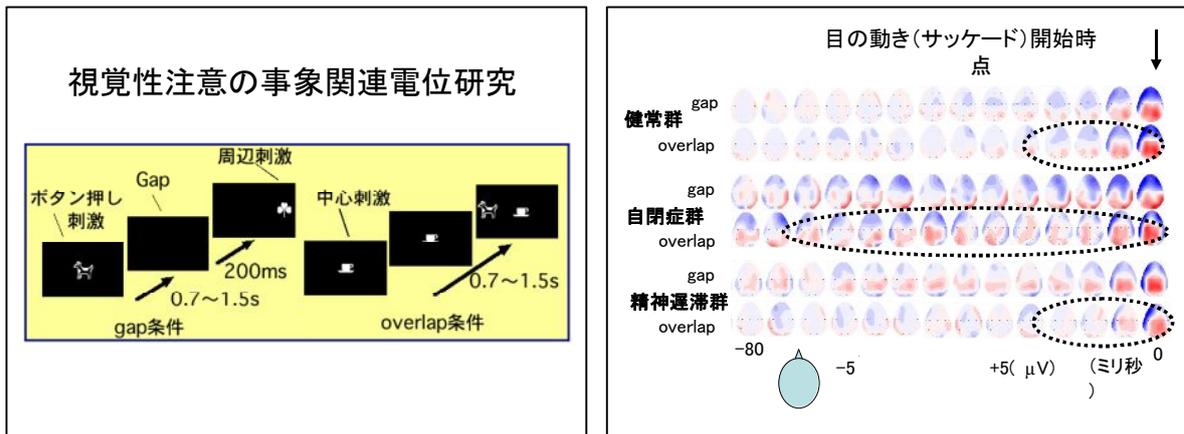
- § こころの理論を通過できる当事者もいる
- § こころの理論の発達前の乳幼児期においてすでに存在する自閉症徴候が説明できない?
- § 固執・常同的行動などは説明できず
- § 思考・意図だけでなく、感情の読み取りは?

➡ 自閉症の基本的障害を統一的に説明するには限界

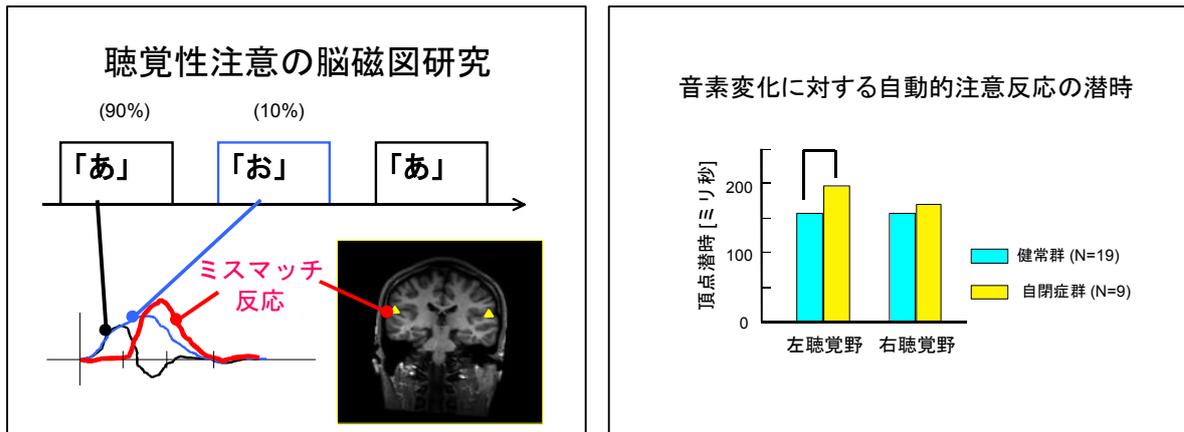
➡ 統一的仮説によらず、自閉症の認知機能の特徴の事実を積み重ねることも必要

時間がなくなってきたので端折りますけれども、視覚性注意の事象関連電位研究というのでも、これは真ん中に刺激が出てきて、一端それが消えるかあるいは残っているかによって最後に出てくる、端っこに出てくる刺激に目が向くかどうかの課題なのですが、自閉症の方では周辺刺激に目がいくまでに真ん中の刺激がなくなっちゃった場合にはいいんですけども、まだ残っていた場合に健常者の方に比べて目が動く前から過剰な処理をするということがこれで見出されました。

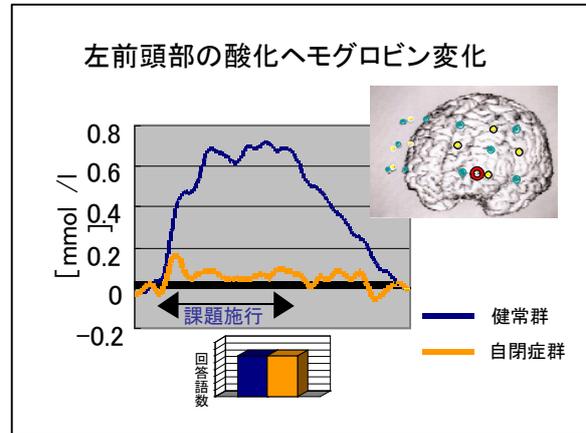
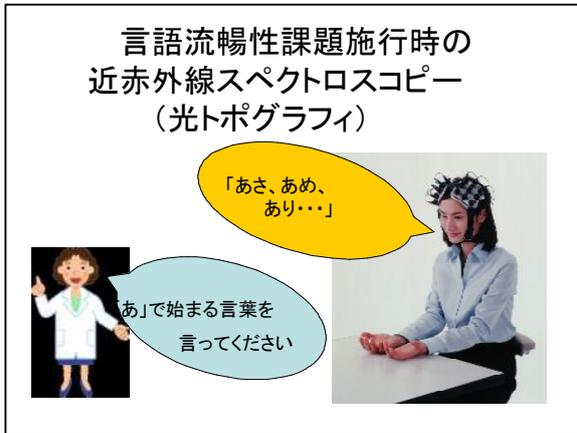
こういう要素的な視覚性注意の機能のなんらかの変化があるということで、こういったものはすべて心の理論等では説明できない要素的な認知機能にも特徴があることがわかってきました。こういったことが自閉症の方の固執とか注意の向かなさとかに関係する可能性があります。



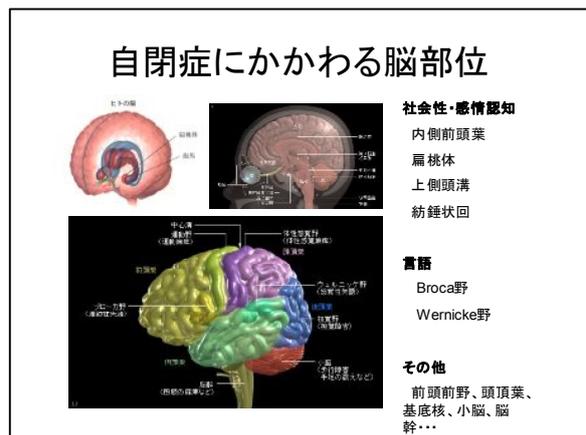
それからもう1つ注意の研究なのですが、これは今度は見る方じゃなくて聞く方の注意なんですけれども、「あ」とか「お」とかそういう意味のない言葉というか音素、日本語の音素を提示しまして、「あ」が聞こえている場合がほとんどなのですが、時々「お」の音に変えるとミスマッチ反応という一種の驚き反応というのが起きます。それは聴覚皮質という基本的な音の処理をしている単純な機能をしている部位なんですけれども、そうした部位の音素が「あ」から「お」にぱっと変わった時に反応するかどうかというもので、左半球の聴覚野で自閉症群の方はちょっとだけ遅れが出ます。ですから「あ」から「お」に急に変化した時にパッと注意が向かない、向くのがちょっと遅れるという要素的な機能に対する変化が出てきています。



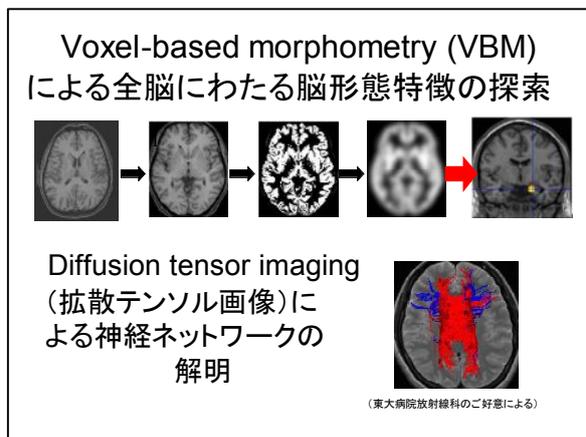
またこれもかなり要素的な機能なのですが、「あ」で始まる言葉を言ってくださいと言って、「朝」とか「雨」とか「アリ」とか思い浮かべて話す時の前頭葉の、脳の前の方の部位ですけれど、その脳血流を測りますと答えた「雨」とか「アリ」とかの語数は全く健常者と自閉症の方で変わりがないのに、自閉症の方はあまり前頭葉を使わずに答えている、こういう明瞭な違いが出てきています。ですからなにか違ったやり方で課題をなさっているという特徴も出てきました。



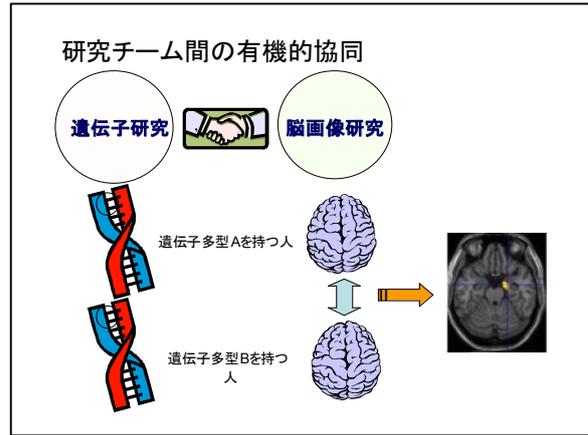
今、自閉症の脳の異常がどこにあるかというのは誰もはっきりと知らないわけですが、注目されているのは社会性とか感情認知に関わる部位として内側前頭葉、脳を縦に輪切りした時に前頭葉の中の方にある部分、それから扁桃体といって、これも脳の中の方にある、感情をつかさどっている部位ですけれど、それから上側頭溝といって、側頭葉の上の方の溝のところですね、ここが目の動き、視線とかを認知することに重要な部位といわれています。それから紡錘状回という側頭葉の下の方に隠れているんですけど、顔の認知とかに重要な部位です。それから言語に関係する部位としてブローカ野という発語や真似ることに関連する部位とか、ウェルニッケ野といってこのあたりの側頭葉と頭頂葉の重なったあたりの部分です。それから後は前頭前野、頭頂葉、基底核、ありとあらゆる部位が候補にあがってきていますけれど、つまり単一の部位で自閉症を説明することはできないということです。



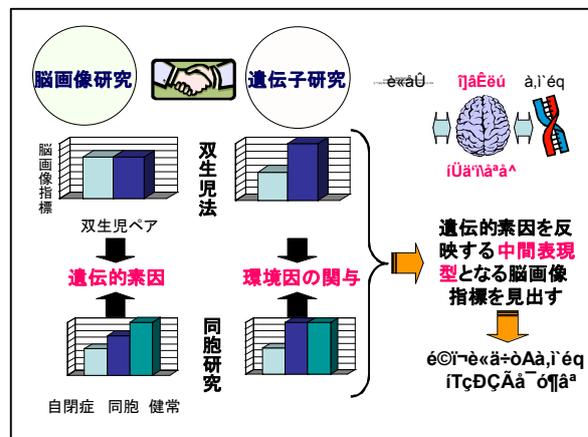
そこで我々はどうやって自閉症の脳の特徴を全体に渡って検索するかということをやっている、これも難しいので省略しますが、個々人の脳を標準に変換して健常の群と自閉症の群と比べて、どこに障害があるかあるいは増えている場所があるかというようなことを見出す、完全にコンピュータを用いた自動的な方法を使ったり、脳の部位だけではなくて部位と部位を結ぶ連絡線の異常ないし変化があるかどうかを調べるような方法も開発しています。



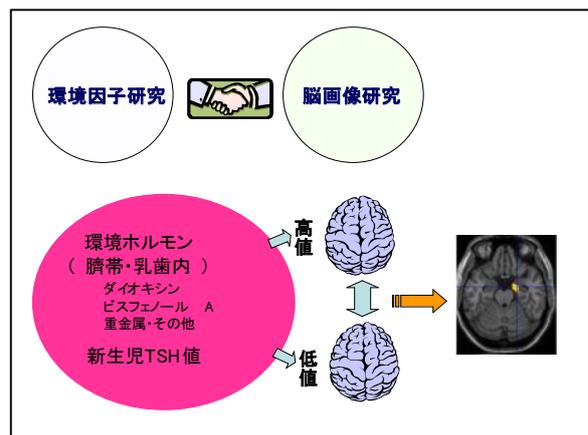
最後になりますが遺伝子の研究の環境因子の研究とどう有機的に連絡して研究を進めていくかということを中心に簡単に説明します。遺伝子研究から脳画像研究へ橋渡すものとしては、遺伝子というのは後で佐々木先生のご説明があると思いますが、遺伝子というのは多型というのがあります。Aの特徴をもつ方とBの特徴をもつ方の脳の機能画像、あるいは構造画像を比べることによって違いのある部位が出てきます。違いのある部位が出てくると多型のAの効果がここに出てくるという研究が可能になってきます。



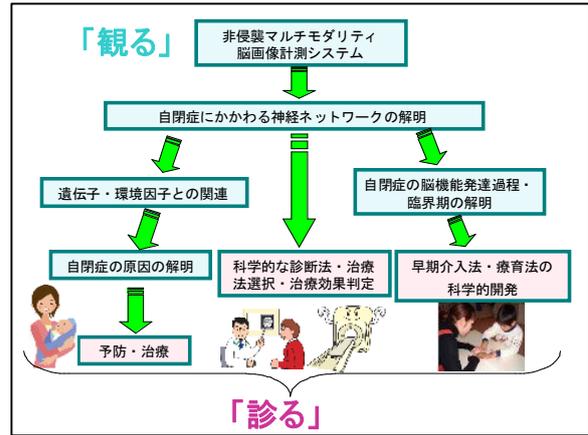
それから脳画像研究を遺伝子研究にどう役立てるかということですが、これはある脳画像の指標について双生児の方にご協力頂くと非常に有用な情報が得られます。脳画像指標が双生児のペアで一致している場合と一致していない場合とで遺伝的な素因が関与する指標か環境因が大きい指標かがわかります。同じように同胞、患者あるいは当時者の方と健常の兄弟を比べてこのようなパターンを示すかどうかで遺伝的な素因を反映するか、環境因の関与が大きいか分かります。そうすることで、自閉症の症状と遺伝子の異常の真ん中に脳画像の資質という客観的な指標がありますがこれを中間表現型と呼んでいまして、遺伝的な素因を反映する中間表現型となる脳画像指標を見出すことで、自閉症に関わる遺伝子を見つけることが効率的に進められることとなります。



それからまた環境因子の研究の脳画像研究がどう有機的に関連するかですが、環境ホルモンなどの臍帯とか乳歯から採取した重金属とか環境ホルモン、さきほど原先生のお話にあった TSH が高い人と低い人で画像を比べることによってどこに異常があるかということがわかるようになることが期待されます。



最後のスライドですが、こういう非侵襲的なたくさんのモダリティの脳画像の計測システムを用いて「観る」、イメージングすることによって自閉症に関わる神経ネットワークが解明され、遺伝子や環境因子との関連も絡めて自閉症の原因が解明することが期待されます。そうすると予防や診断につながります。それは科学的な診断法や治療法の選択や、治療効果の判定にもつながることが期待されます。自閉症の脳機能の発達の過程あるいは学習の可能性の臨界期など縦断的に追うことによって、早期介入法、療育法を科学的に開発することが期待されます。最終的に「診る」につながるということを期待しております。以上でございます。



**加藤教授：**

現在この領域での最先端の研究の一端をご紹介頂きました。ひょっとして多少難しい部分もあったかもしれませんが。