



[照会先]
国立障害者リハビリテーションセンター
研究所・脳機能系障害研究部
研究員 井手正和・梅沢侑実
〒359-8555 埼玉県所沢市並木 4-1
電話番号: 04-2995-3100 (内線 2585)
E-mail: ide-masakazu@rehab.go.jp

報道関係者各位

国立障害者リハビリテーションセンター研究所

自閉スペクトラム症者の運動の不器用さの神経科学的根拠を世界で初めて発見

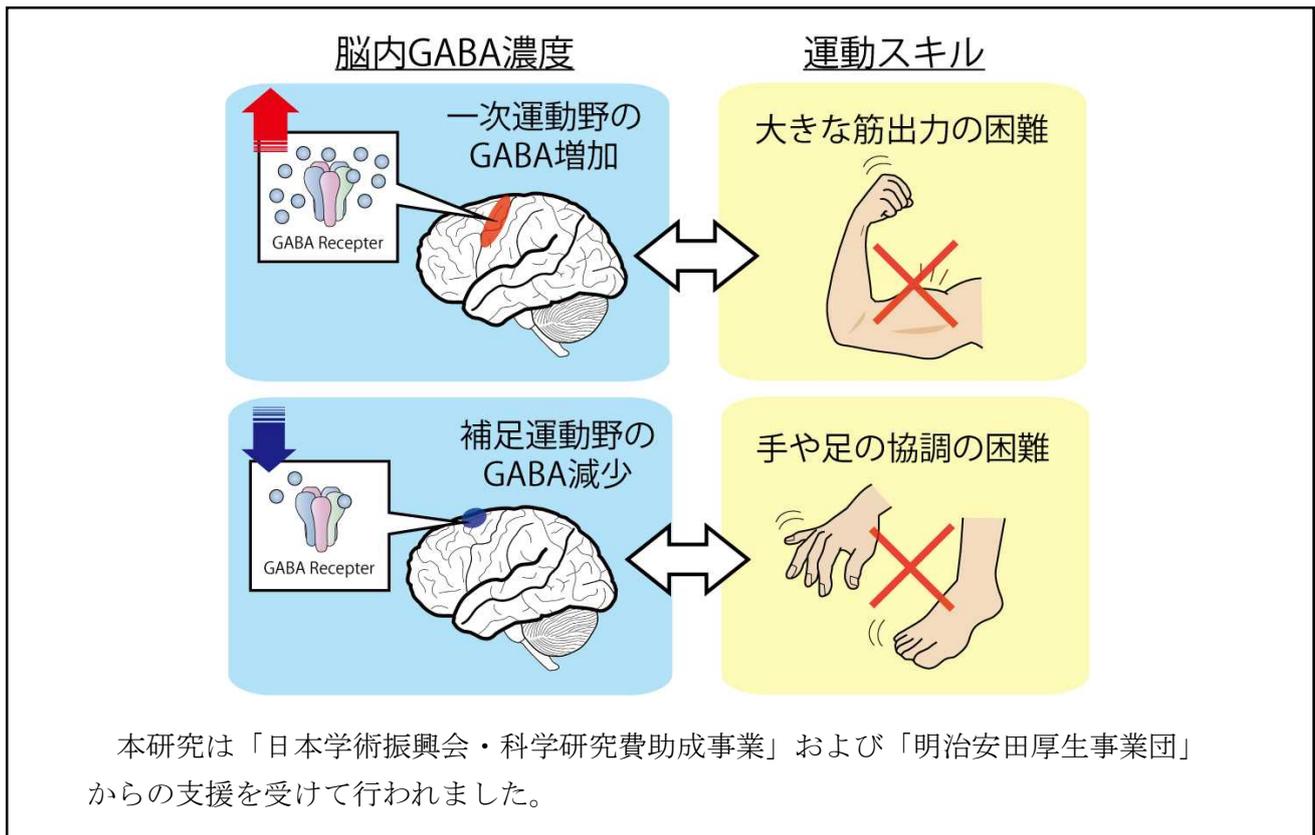
— 脳内 GABA の濃度が関連 —

当研究所の脳機能系障害研究部・発達障害研究室と、杏林大学らの研究グループは、自閉スペクトラム症（以下、ASD）^{※1}の多くにみられる協調運動の困難さが、脳の運動領域（一次運動野^{※2}、補足運動野^{※3}）に含まれている GABA（ γ -aminobutyric acid）^{※4}という神経伝達物質の濃度と関わることを発見しました。GABAは神経活動を抑制するはたらきがあり、ASD 者の運動の制御に関わる脳領域の神経活動の抑制の程度が、運動の困難の一因となる可能性が示されました。本成果は、発達障害に関わる幅広い研究を取り上げる国際専門雑誌『Journal of Autism and Developmental Disorders』のオンライン版に2020年1月30日に掲載されました。

研究成果のポイント

- ASD 者と定型発達^{※5}者を含む全体のデータでは、一次運動野の GABA 濃度が高い人ほど、全身の筋肉の大きな力を必要とする運動スキルが低下していました。
- ASD 者だけのデータでは、補足運動野の GABA 濃度が低い人ほど、全身を協調して動かす必要のある運動スキルが低下していました。

本研究成果から、ASD 者における運動困難へのリハビリ効果を脳内のこれらの2つの領域の GABA 濃度により評価する、生理的な指標として利用することが期待できます。また、新たなリハビリテーションの構築や創薬に役立たせられる可能性があります。



1. 背景

自閉スペクトラム症（Autism spectrum disorder: ASD）は、神経発達症の一つであり、社会コミュニケーションの困難やこだわり、常同行動^{※6}などを行動特性として示します。一方で、ASD 者の約 8 割は運動の障害（発達性協調運動障害）も呈することが報告されています。例えば、靴紐を結ぶなど指先の微細な動作や、球技や水泳など全身を使う粗大な運動など、日常生活で行う多岐に渡る運動で困難が生じます。これらの困難は、特に学校教育のような集団生活では問題になりやすく、うつや不安障害などの二次障害の原因となると懸念されています。しかし、どのような神経メカニズムが ASD 者の運動障害の背景にあるのかについては、ほとんど分かっていません。

これまで、ASD 者でみられる脳の特徴が研究されてきましたが、その一つが脳の興奮と抑制状態のアンバランス（Excitation/Inhibition imbalance: E/I imbalance）です。E/I imbalance は、抑制性の神経伝達物質である γ -aminobutyric acid (GABA) の代謝が変容することによって生じると考えられています。定型発達（Typically developing: TD）者での研究では、脳の運動領域に含まれる GABA の量と、実験室で測定した運動のパフォーマンスが関連することが示されています。これらのことから、我々は、ASD 者の脳の運動領域に含まれる GABA 濃度の変容が、ASD 者に特徴的な協調運動の障害と結びつくという仮説を立てました。運動スキルは、発達障害の臨床場面で用いられるアセスメントツール（Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition: BOTTM-2）^{※8}で評価し、いくつかの下位項目に分類される運動特性ごとに算出しました。¹H-MRS^{※7}を用いて特定の脳部位の GABA 濃度を個人ごとに定量化し、それらがどの運動特性と結びつくかを検証しました。

2. 研究内容

(1) 研究方法

ASD 者 (21 名) と TD 者 (20 名) を対象にして、¹H-MRS によって脳内 GABA 濃度を計測し、アセスメントツール (BOT-2) を使って運動スキルを評価しました。

(1) - 1 ¹H-MRS による脳内 GABA 濃度の計測

¹H-MRS による脳内 GABA 濃度は、磁場の強さが 3 テスラの MRI (磁気共鳴画像法) を利用して計測しました。計測する脳領域は、運動制御に関わる脳領域の中で、特に高次の運動野からの情報を取りまとめ、筋肉に直接運動指令を送る一次運動野 (Primary motor area: M1) と、協調運動の制御に関わる補足運動野 (Supplementary motor area: SMA) の 2 箇所を中心とした領域に設定しました。(図 1)

(1) - 2 BOT-2 による運動スキルの評価

発達障害にみられる運動障害の臨床スクリーニングや、支援計画のためのアセスメントとして国際的に広く用いられている BOT-2 を利用しました。BOT-2 では、53 種類の短時間の運動課題を行うことで、全般的な運動スキル (総合スコア) と、4 つの下位尺度に分けた運動スキルを評価できます。4 つの下位尺度は、指先の器用な動作を評価する「①正確な運動制御」、左右の手や片側の腕から指先までの動きを適切に組み合わせる能力を評価する「②手元の協調」、上肢と下肢の動きを適切に組み合わせる「③全身の協調」、これらの動作の下地となる全身の筋力の大きさや持久力を評価する「④筋力と機敏性」で構成されています。

(2) 結果

(2) - 1 GABA 濃度 (¹H-MRS) の全体的傾向

M1 と SMA の GABA 濃度の全体的傾向としては、ASD 者と TD 者のグループの間に統計的に有意な差はみられませんでした。

(2) - 2 運動スキル (BOT-2) の全体的傾向

ASD 者では、BOT-2 で評価した運動スキルの総合スコアが TD 者よりも低く、総合的な運動スキルが低いことがわかりました。また下位尺度については、「①正確な運動制御」以外の項目すべてで、ASD 者でスコアが低くなりました。

(2) - 3 脳内 GABA 濃度 (¹H-MRS) と運動スキル (BOT-2) の関係

M1 の GABA 濃度が高い参加者ほど、総合スコアと「④筋力と機敏性」のスコアが低下する傾向がみられました。この結果は、ASD 者と TD 者全体でみられたことに加え、ASD 者だけのデータでも同じ関係性が維持されました (TD 者だけの解析では関係がみられませんでした)。一方、SMA に関しては、その領域の GABA 濃度が低い ASD 者ほど、「③全身の協調」のスコアが低下する傾向がみられました。この傾向は、TD 者ではみられず、ASD 者だけで確認されました。(図 2)

3. 今後の展望

脳の神経伝達物質である GABA は、神経活動を抑制・調節するはたらきがあります。本研究の結果は、脳の運動に関連した異なる領域 (M1・SMA) における GABA 濃度の変化が、日常における異なる種類の運動 (筋力と機敏性・全身の協調) の困難につながる可能性を示します。

M1 における神経活動現象は、筋肉に直接運動指令を送り、身体の動きを制御する役割を担います。今回の結果から、M1 の GABA 濃度の上昇によって神経活動の抑制が過剰になることで、大きな筋力を要する運動が困難になる可能性が考えられました。SMA における神経活動は手足の協調した運動の制御に関連します。したがって SMA の GABA 濃度の低下により神経活動の抑制と調節が困難になり、協調運動の能力が低下すると考えられます。

本研究成果から、ASD の脳の特徴である E/I imbalance と ASD 者の発達性協調運動障害などでみられる運動の不器用さとの神経基盤の関連性を示すことができました。運動障害をもつ ASD 者に対して、神経生理学的に根拠のあるリハビリテーションや薬の開発、運動の不器用さの生理的な指標の開発につながる可能性を見出すことができました。また、脳内の複数の部位における GABA 濃度の過剰/過少は ASD 者の中枢神経の特徴として世界的に研究が進められているため、本知見から、ASD の中核症状である対人コミュニケーションなどの特徴に運動の困難が及ぼす影響についても、今後の研究の発展が期待できます。

4. 参考図

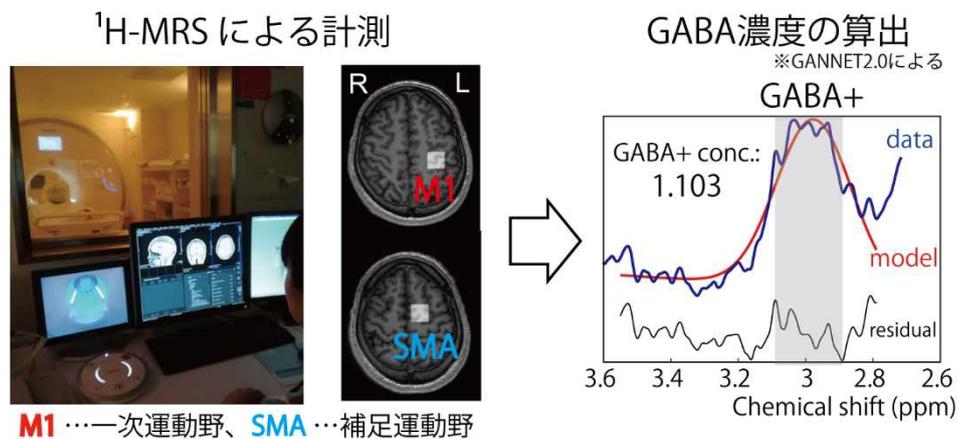


図1. ¹H-MRSによるGABA濃度の計測

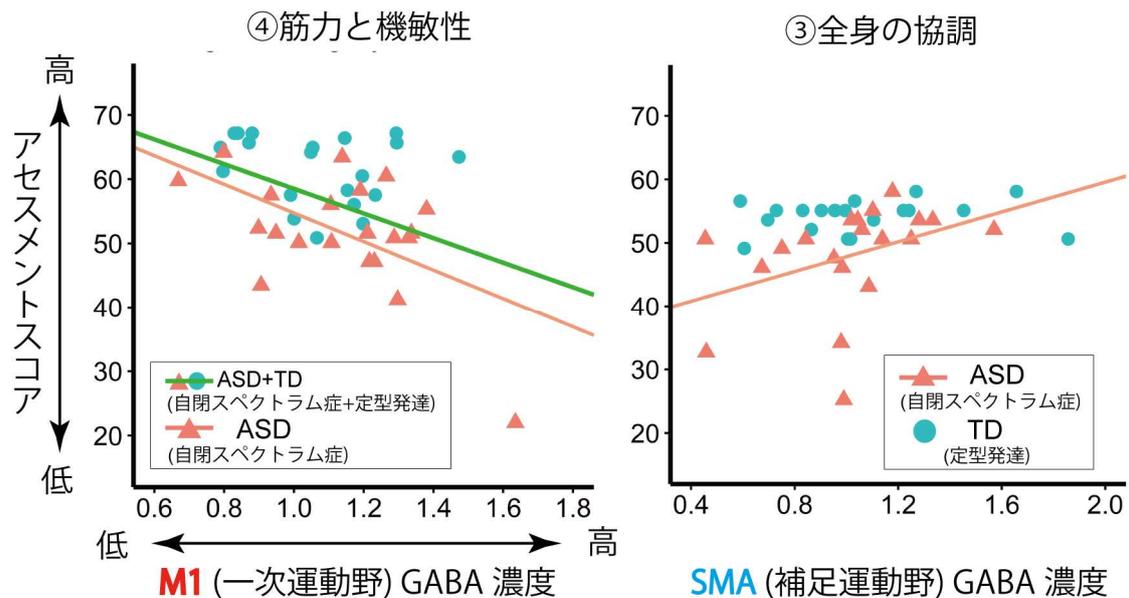


図2. 実験の結果

(※グラフ上の直線は、データの分布の傾向を示しています)

5. 用語解説

- ※1: 自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder : ASD) : アメリカ精神医学会の診断統計マニュアル (DSM-5) では、持続する相互的な社会的コミュニケーションや対人的相互反応の障害、おとび限定された反復的な行動、興味、または活動の様式を自閉スペクトラム症の基本的特徴とし、これらの症状が幼児期早期から認められ、日々の生活を制限したり、障害したりすることを自閉スペクトラム症の診断基準として定義しています。アスペルガー障害、広汎性発達障害も自閉スペクトラム症に含まれます。
- ※2: 一次運動野 (Primary motor area : M1) : 大脳皮質の中で、中心溝の前方 (中心前回) に位置する領域のことを指します。随意的な運動のプログラミングに関わる大脳皮質の高次運動野や頭頂連合野からの入力を統合して最終的な運動指令を形成し、これを下位中枢 (脳幹や脊髄) へ出力する役割を担います。
- ※3: 補足運動野 (Supplementary motor area : SMA) : 大脳皮質のうち前頭葉に位置し、Brodmann 脳地図の 6 野内側部を占める領域のことを指します。一次運動野とは異なる固有の役割を持っており、協調運動の制御を司るといわれています。
- ※4: γ -aminobutyric acid (GABA) : ガンマ・アミノ酪酸。アミノ酸のひとつで、主に抑制性の神経伝達物質として機能している物質です。
- ※5: 定型発達 (Typical development) : 発達障害がなく、神経学的定型 (正常範囲) のことを指します。
- ※6: 常同行動 : ASD が示す症状の 1 つで、反復的な行動のことを指します。その場でくるくる回ったり、頭や身体をゆすったりするなどの行為があげられます。
- ※7: $^1\text{H-MRS}$ (Magnetic resonance spectroscopy) : MR スペクトロスコーピーとも呼ばれ、MRI (磁気共鳴画像法) の 1 つであり、生体内に含まれる水素原子の歳差運動の化学シフトを利用して、

水素を含むあらゆる分子の濃度を非侵襲的に計測することができる方法です。

※8: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second edition (BOT-2)。微細運動・粗大運動を含む4つの下位尺度について、運動の能力を示すスコアを算出できるアセスメントツールです。

6. 発表雑誌

・ 雑誌名

Journal of Autism and Developmental Disorders

・ 論文タイトル

Altered GABA Concentration in Brain Motor Area Is Associated with the Severity of Motor Disabilities in Individuals with Autism Spectrum Disorder.

・ 著者名

Umesawa Y*, Matsushima K, Atsumi T, Kato T, Fukatsu R, Wada M, Ide M*

*責任著者

論文公開 URL : <https://link.springer.com/article/10.1007/s10803-020-04382-x>

公開号 : 2020 年 1 月 30 日 オンライン版掲載

論文番号 (DOI) : <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04382-x>