

審査の結果の要旨

氏名 齋藤 有希

本研究は、自閉症スペクトラム障害 (Autism spectrum disorders ; ASDs) の 3 つの中核症状の中でも本質的な障害と考えられる社会相互性の障害の神経基盤を明らかにする糸口として、ASDs と共通の遺伝要因を反映している可能性がある定型発達者の中にある閾値下の自閉症的行動特性 (Autistic-like traits ; ALTs) を研究対象とし、異質性の低減を ALTs の因子構造を検討し社会性ドメインを抽出することと、解析において男女二形性に配慮することによって図り、ALTs の社会性ドメインとオキシトシンレセプター遺伝子 (oxytocin receptor gene; *OXTR*) rs2254298A を結ぶ中間表現型としての脳形態指標の同定を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 定型発達者 135 人 (男性 79 人) を対象に Voxel-based morphometry (VBM) による画像統計解析にて、ALTs の社会性ドメインと局所灰白質体積の相関の性差の検定 (有意水準は uncorrected  $P < 0.001$ ) および ALTs の社会性ドメインと局所灰白質体積の相関解析を行った (有意水準は FDR corrected  $P < 0.05$ )。この結果、男性において ALTs の社会性ドメインが高いほど右島の局所灰白質体積が小さく ( $T = 4.99$ , FDR corrected = 0.025)、この相関の男女差が有意であった ( $T = 4.14$ , uncorrected  $P < 0.001$ )。
2. VBM による画像統計解析にて、右島皮質と他の局所灰白質領域との体積の相関関係 (解剖的カップリング) を調べる解析 (有意水準は FDR corrected  $P < 0.05$ )、および SPSS statistics 18.0 を用いて解剖的カップリングの強さと ALTs の社会性ドメインとの相関を調べピアソンの積率相関係数を求めた (有意水準は  $P < 0.05$ )。この結果、男性で ALTs の社会性ドメインが高いほど右島と腹側前部帯状皮質 (Anterior cingulate cortex ; ACC) との解剖的カップリングが弱いことが示された ( $r = -0.23$ ,  $P < 0.05$ ,  $n = 79$ )。
3. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) タイピングを用いて *OXTR* rs2254298 の遺伝子型を調べ、SPSS statistics 18.0 を用いて右島灰白質体積と *OXTR* rs2254298A のアレル数 (A/A, A/G, G/G で計算) との相関解析を行った (スピアマンの順位相関係数検定 (有意水準は  $P < 0.05$ ))。この結果、男性で *OXTR* rs2254298A を多く持つほど右島灰白質体積が小さいことが示せ ( $\rho = 0.270$ ,  $P = 0.024$ ,  $n = 70$ )、この相関は女性では認められなかった ( $\rho = -0.091$ ,  $P = 0.568$ ,  $n = 42$ )。また、右島皮質と ACC の解剖的カップリングの強さと *OXTR* rs2254298A のアレル数との相関解析を行ったが (スピアマンの順位相関係数検定 (有意水準は  $P < 0.05$ ))、相関は認められなかった ( $P > 0.216$ )。さらに ALTs の社会性ドメインと *OXTR* rs2254298A のアレル数との相関解析を行ったが (スピアマンの順位相関係数検定 (有意水準は  $P < 0.05$ ))、相関は認められなかった ( $P > 0.913$ )。

以上より、本論文は定型発達成人を対象に、男性で ALTs の社会性ドメインが強いほど右島の局所灰白質体積が小さく、右島と腹側 ACC との解剖的カップリングが弱いこと、さらに男性で *OXTR* rs2254298A を多く持つほど右島灰白質体積が小さい事を示しており、右島灰白質体積が ALTs の社会性ドメインと *OXTR* rs2254298A を結ぶ中間表現型としての、男女二形性をもつ有力な脳形態指標の候補である事を明らかにした。この脳形態指標を中間表現型として用いて、今後 ASDs を対象とした研究で探索的に表現型や遺伝子との関係を調べていくことで、異質性の高い ASDs の病態の解明の糸口を掴む上で重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。