

自閉スペクトラム症とてんかん

安藤めぐみ, 池谷 裕二, 小山 隆太

1. 自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD)

自閉スペクトラム症 (以下 ASD) は, 言語・非言語コミュニケーションの障害, 固執性・反復性の行動, 社会性の障害を主症状とする神経疾患である. ASD には自閉症症状・広汎性発達障害・アスペルガー症候群・レット症候群などが含まれる. これらの疾患では類似した症状が顕れるが, 知能指数や自閉症度に幅があるため, スペクトラムとしてまとめて呼称されるに至った. 2010年にアメリカで行われた疫学調査では, 8歳児の68人に1人がASDを発症していた(1). ASD患者は自分の心情を伝えることが難しく周囲からの理解を得難い. また固執性や常同性から, 普段と異なる環境に置かれるとパニック状態に陥る. このような苦しみから患者を救うべく ASD の病態解明の研究が多く行われ, ASD の様々な遺伝的要因や環境要因が示唆されているが, 原因が明らかでない場合も多い. なお, 治療法は抗うつ薬による対症療法が主である.

2. てんかん

てんかんは, 大脳皮質の神経細胞が過剰に活動することによりけいれんや意識障害などの発作が起こる慢性的脳疾患である. 有病率は約1%で, 神経疾患の中で4番目に高い(2). 発作の起こる脳部位, 持続時間, 電気的活動の伝播の仕方は多様である. 発症原因としては, 脳損傷と遺伝的要因の2つがある. てんかん発作はいつでもどこでも起こりうるものであるため, 患者は常に発作を気にかけながら生活しなくてはならない. また, てんかん発作に対する社会の理解度は高いとは言えず, 快適な社会生活を送りづらい. てんかんも治療は抗てんかん薬による対症療法が主である.

3. ASD とてんかんの併発

ASD 患者におけるてんかん発症率は約30%(3), て

んかん患者における ASD 発症率は約5%である(4). ASD 患者におけるてんかん初発作は2~18歳頃で見られ, 発症率は ASD 症状の重篤度(5) および年齢(3) に依存して上昇することが示された. さらにゲノムワイド解析や遺伝子改変モデルを用いた研究により, ASD とてんかんに共通の遺伝子変異として, *Fmr1* や *MeCP2*, *Shank3*, *SCN2A* などが報告された(6). *Fmr1* と *MeCP2* はそれぞれ脆弱 X 症候群とレット症候群の責任遺伝子であり, これらの疾患は ASD とてんかんの両方の症状を示す. ASD とてんかんに共通の遺伝子変異の多くがシナプス関連遺伝子であることから, 近年では ASD におけるてんかんの併発の原因として神経回路形成の異常が示唆されている. ASD とてんかんに共通するメカニズムの解明は, 患者の QOL 上昇のために急務である.

4. E/I バランスと併発の関係

脳内の情報伝達は大きく分けて興奮性 (Excitatory) と抑制性 (Inhibitory) のシグナルによって行われ, 適切な情報伝達にはこれらのバランス (E/I バランス) が重要である. てんかんでは, 興奮性神経細胞の過剰な活動や, 抑制性神経細胞の脱落や活動低下によって, 神経回路の興奮抑制バランスが興奮性優位に傾き, 結果として脳波に発作性の異常が見られる(7). てんかんを発症していない ASD 患者でも発作性の脳波異常が認められ, ASD においても興奮抑制バランスが興奮性に偏っている(8). E/I バランスには, シナプスのアンカリングやシナプス小胞の放出制御, ニューロンの移動および回路形成に関わるタンパク質が重要である. 例えば, 脆弱性 X 症候群責任遺伝子である *Fmr1* は RNA 結合タンパクをコードし, その機能を欠損させた動物では, 興奮性シナプスの形成異常(9) や抑制性シグナル伝達に重要な GABA 受容体の発現低下(10) が見られる. また, レット症候群責任遺伝子である *MeCP2* は脳発達期に機能する転写促進因子をコード

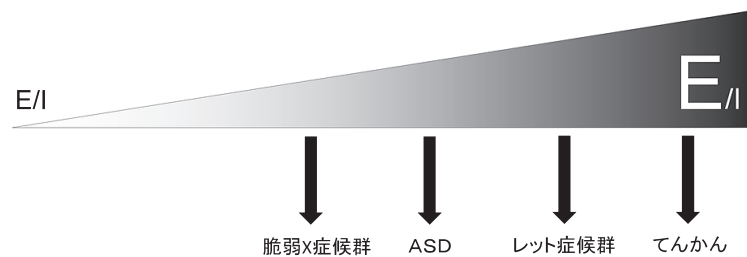


図1 E/Iバランスの崩壊と脳疾患

てんかん発症率および脳波異常が見られる確率から推測した、E/Iバランスの崩壊度と各脳疾患の関係を示した。

し、その機能欠損は GABA 性伝達の低下(11) や抑制性神経細胞の活動性の低下(12) を引き起こす。これらの変化により、脆弱 X 症候群とレット症候群では E/I バランスが興奮性優位に傾き、ASD とてんかんの症状が現れる。

では E/I バランスの崩壊はどのようにして ASD を引き起こすのだろうか。現時点ではその因果関係は不明だが、ASD 患者や ASD モデル動物を用いた研究の結果を総合した仮説が立てられている。その代表的なものに“intense world theory”がある。提唱者である Markram 夫妻は、ASD 患者にとっては彼らを取り巻く環境が“intense world”であると主張する(13)。すなわち、ASD では脳の神経回路が過剰活性化・過剰可塑性を起し、情報伝達の強度が増幅されているということだ。この“intense world theory”によって、ASD 患者に見られる特徴の原因を以下のように推測することができる。

- ①感覚・知覚情報の増幅が情報の統合を障害する。
- ②神経回路の過剰な可塑性により、ある特定の情報に対する記憶の固定が過剰になり非凡な記憶力・学習能力を発揮する場合がある。
- ③不快・恐怖の情報が増幅されると、周囲との関わりを避け自閉状態となる。

“intense world theory”で提唱されている神経回路の過剰活性化・過剰可塑性は、ASD で E/I バランスが興奮性優位に傾くというデータと一致する。マウスを用い

た知見でも、興奮性神経細胞を人工的に活性化すると社会性や学習能力が低下する一方、この現象は抑制性神経細胞を活性化することで改善されることが明らかにされている(14)。E/I バランス崩壊により ASD とてんかんのどちらが発症するかは、興奮抑制バランス崩壊の程度により決定されると考えられる。ASD 患者のすべてに脳波異常が見られるわけではないことから、てんかん発症には ASD 発症より大きな興奮抑制バランス崩壊が必要なのではないだろうか。今後 ASD 発症と興奮抑制バランスとの因果関係や、ASD とてんかんを結ぶ細胞生物学的メカニズムが明らかにされることを期待したい。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Surveill Summ. 2014;63:1-21.
- 2) Hirtz D, et al. Neurology. 2007;68:326-337.
- 3) Viscidi EW, et al. PLoS One. 2013;8:e67797.
- 4) Tuchman, R, et al. Neurology. 2013;81:1630-1636.
- 5) Hara H, et al. Brain Dev. 2007;29:486-490.
- 6) Lee BH, et al. Epilepsy Behav. 2015;47:191-201.
- 7) Hamandi K, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79:594-597.
- 8) Parmeggiani A, et al. Brain Dev. 2010;32:783-789.
- 9) Zang T, et al. Mol Cell Neurosci. 2013;56:39-49.
- 10) Hong A, et al. J Mol Neurosci. 2012;46:272-275.
- 11) Zhang W, et al. Neurosci. 2014;34:2754-2763.
- 12) Calfa G, et al. Hippocampus. 2015;25:159-168.
- 13) Markram K, et al. Front Hum Neurosci. 2010;4:224.
- 14) Yizhar O, et al. Nature. 2013;477:171-178.