

橋本 俊顕

徳島赤十字ひのみね総合療育センター

要 旨

自閉症スペクトラム（障害）（autism spectrum disorders: ASD）は、1943年米国の小児精神科医 Kanner, 1944年オーストリアの小児科医 Asperger により個別に報告されたのが最初である。1990年代からコンピュータの急速な発展による画像処理の進歩を反映した MRI, PET を用いて、ASD の脳の形態や機能の研究が急速に進歩した。これらの研究から ASD の脳は皮質・白質を含む体積の増大、顔表情処理や心の理論に関係する脳部位（前頭前野、帯状回、上側頭溝など）の機能低下が明らかになった。一方、分子遺伝学の進歩は ASD の遺伝子についての知見をもたらした。シナプス形成や機能に関与する遺伝子の異常があることが明らかになった。バイオマーカーの研究から社会性に関与するオキシトシンの異常が発見され、この投与により症状が改善される群があることが明らかになった。本稿では最近の ASD の知見を紹介し、発症の機序や診断、治療法の進歩について概説する。

キーワード：自閉症スペクトラム（障害）、発達障害、脳画像、遺伝子、DSM-5

はじめに

自閉症スペクトラム（障害）（autism spectrum disorders: ASD）の発見は約70年前の第二次世界大戦中末期に逆上る。1943年に米国の小児精神科医 Kanner¹⁾、1944年にオーストリアの小児科医 Asperger²⁾により個別に報告されたのが最初である。その発症機序について、当初は心理的要因が重視されたが、1980年代から脳の機能異常を示す研究結果が蓄積され、現在では何らかの遺伝的素因が有り加えて環境的影響が加わり脳の機能異常が生じ発症すると考えられている。

症状的には Loona Wing³⁾による3つ組みの症状①対人関係の障害、②コミュニケーションの障害、③こだわり行動、の発見以来 ICD（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems）や DSM（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）にその考えが踏襲されている。治療では早期発見、早期介入が予後の改善をもたらすことが明らかになってきた⁴⁾。また、薬物療法についても進歩が見られ、今後更なる発症機序の研究の進展が期待される。

本稿では最近の ASD の知見を概説し、日常の診療に役立つ情報を提供する。

ASD の概念

ASD は様々な原因による脳機能異常から特徴的な3つ組みの症状を示す症候群である。脳機能の問題として心の理論、中枢統合機能、実行機能、想像性の障害があり、社会性・コミュニケーションの障害、こだわり行動が生じる。また、感覚の異常、運動機能（特に協調運動）の異常も伴うことが多い。優れた視覚性認知、記憶力、聴覚性認知の弱さ、社会性の未熟など能力のアンバランス、凸凹が特徴的である。

スペクトラム（連続体）とはその症状が定型発達にも見られるものであり、一線を画して切ることができないことを意味する。例えば、知的にも重度のものから正常ないし非常に高い状態のものまで存在する。

ASD の疫学

ASD の頻度は近年増加している。米国では1980年代から最近まで約8.2倍増加したと報告されている⁵⁾。韓国では人口1,000人当たり27人と報告されている⁶⁾。最近の米国の報告では人口68人当たり1人、約1.5%

となっている⁷⁾。地域差が有り ICT 関連企業の多い地域で高頻度⁸⁾で高学歴の親の子に多い傾向であった。

男女比は 3～5：1 で圧倒的に男児に多い。知的障害のないケースが 60～70% と高率である。

ASD の原因

自閉症の原因は表 1 に示すように出生前から出生後まで様々なものがあるが、原因のはっきりしないものが 80～90% であり、同胞、親子例も多く、遺伝性と考えられている。1 卵性双生児の研究では自閉症になる一致率は 60～92% であり、2 卵性の場合には約 10% と同胞例の一致率と変わらず、遺伝率は 90% 以上⁹⁾と考えられていたが、最近の研究では 50% 位の数字となっている¹⁰⁾。遺伝性に加えて何らかの環境要因が関与して発症すると考えられている。想定される環境要因として環境物質、母体の精神状態、胎内環境の変化、出生後の栄養、養育環境などがある。

10～20% と考えられる原因疾患としては結節性硬化症、レクリングハウゼン病、West 症候群、脳性麻痺、先天性代謝性疾患、Angelman 症候群、Prader-Willi 症候群、脆弱 X 症候群、胎内感染症、胎児性アルコール症候群など様々な疾患がある。中でも結節性硬化症の約 25% に自閉症を発症する¹¹⁾。脳性麻痺も脳に損傷があることから知的障害や自閉症の合併する頻度が高い。Kilincaslan ら¹²⁾は 4～18 歳の脳性麻痺児 126 例中 19 例、15.1% に知的障害を伴った広汎性発達障害が見られ、痙直性四肢麻痺に多かったとしている。逆に自閉症における脳性麻痺の頻度は約 3% である¹³⁾。低出生体重児の要因も重要である。

表 1 自閉症スペクトラム障害の原因

・胎生期	・毒物
母親の低年齢	鉛中毒, VPA
母体の健康状態不良	・遺伝疾患
母親の喫煙・飲酒・薬物	脆弱 X 症候群
・出生時合併症	糖代謝異常 (G6PD)
低酸素, 遷延分娩, 出血	甲状腺ホルモンへの耐性
・周産期	フェニルケトン尿症
低出生体重児, 過熟児	・脳損傷
・幼児期	外傷, 感染
低栄養	・遺伝
	1 卵性双生児の高一致率

遺伝について

ASD は家族集積性があり、また、双生児研究の結果から遺伝性の強い障害である。このことから、原因遺伝子の検索が行われており、連鎖解析、SNP (一塩基変異) 解析、連鎖不均衡マッピング、関連研究などの手法を用いて染色体上の原因遺伝子の位置の絞込みが行われている。2 番染色体、7 番染色体、11 番染色体、15 番染色体、X 染色体上の遺伝子が注目されている。また、家族発症例や遺伝性疾患に併存した ASD は ASD の約 10% に見られるが、これらの研究から ASD 発症に関係した遺伝子が多数同定されている¹⁴⁾。決定的なものは見つかっていないが、画像研究の様々な結果から情報伝達の同期性の問題が推測され、シナプスの形成、構造や機能に関与するニューロリジン、ニューレキシン、SHANK2 などが注目されている^{15)~17)}。

遺伝形式はメンデルの法則に則ったものではなく、糖尿病や高血圧のような多遺伝子性のものであり、出生前や周産期・出生後の環境要因が関与していると考えられている。また、これらが遺伝子発現に影響することが考えられる¹⁸⁾。出生前要因として環境物質、母親の精神状態 (ストレス)、薬物 (てんかん薬、精神薬など)、飲酒や喫煙、低体重児、周産期・出生後要因としては仮死産、低栄養、愛着・絆の問題などがある。

ASD の症状

Wing の 3 つ組の症状、対人・社会性の障害、コミュニケーションの障害、こだわり行動が見られる。加えて感覚の障害、運動の障害が多くのケースに見られる。DSM-5 では感覚の障害が重視され、診断基準の項目に加えられた¹⁹⁾。

ASD の診断

自閉症スペクトラム障害の診断には従来 ICD-10、DSM-IV-TR の診断基準が用いられてきた。その基準のもと Loona Wing の 3 つ組みの症状である³⁾。DSM は 2013 年に改定され DSM-5¹⁹⁾ となり従来の DSM-IV とは異なり ASD は neurodevelopmental disorders (神経発達障害) の一つとして位置づけられ、細類型の分

類はなくなった。また、診断基準の項目に感覚異常の症状が加えられ、さらに ADHD との併存が認められるようになった。しかし、DSM-IV-TR に準拠した評価基準 ADI-R を用いての診断例でもほとんどのケースが DSM-5 の基準でもれなかったことから妥当と考えられる²⁰⁾。問題点としてはこだわり行動が見られないものをコミュニケーション障害として分けたこと、小児期崩壊性障害を除いたことなどで、今後検討を要する²¹⁾。

早期診断、早期介入が重要視され、欧米では 2 歳児までに診断し介入することが進められている。我が国では 1.6 健診を利用して早期診断に結びつけることが妥当と考えられる。Inada ら²²⁾は、M-CHAT を邦訳し本邦で標準化し早期診断に試用している。今後、より早期の症状の研究、バイオマーカーの研究の進展が待たれる。

ASD の脳の変化

1. 脳病理

Bauman&Kemper の報告²³⁾以来、多くの病理所見が報告されている。病理の部位は局在性ではなく脳の広範な部位に変化が見られる。即ち、①小脳、脳幹の変化：プルキンエ細胞・顆粒細胞の減少、オリブ核の変化、②辺縁系：扁桃核や海馬の小細胞化、高密度化、前部帯状回の層構造・細胞構築異常、③大脳新皮質：ミニコラムの構築異常、紡錘状回皮質第 3 層の細胞密度の減少である。これらを結ぶ回路システムの異常、GABA 系神経系や興奮神経系連結の異常が考えられる^{24),25)}。

2. 脳の形態

頭 囲

頭囲は対照に比較し 2～4、5 歳まで急速に増大し、それと平行して大頭の頻度も増加してくる。しかし、その後増大の傾向は鈍化し、逆に対照の増大速度が勝るようになり、大頭の頻度は減少し差が少なくなってくる。著者ら²⁶⁾は自閉症児の母子手帳の記録を分析した。自閉症の頭囲は出産時に対照と差がないが、その後急速に増大し 6 ヶ月で差がピークとなり、その後、差が少なくなる傾向であった (図 1)。

MRI

頭囲の増大は、MRI による脳体積の研究から、

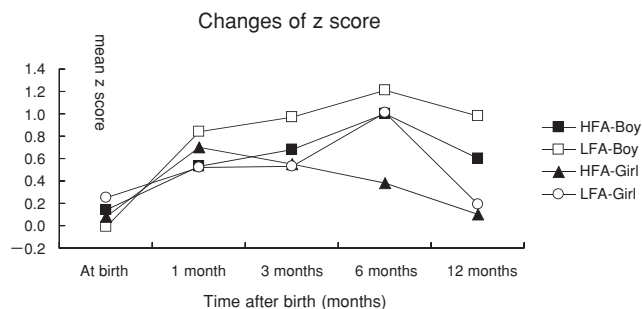


図 1 自閉症スペクトラムの生後の頭囲変化 (Fukumoto, et al. JADD, 2008²⁶⁾)

脳体積の過剰な増大によることが明らかになった。体積の増大は大脳皮質、白質の両者の体積の増加による。この体積の増大は小児期早期に目立ち成人になると差がなくなる²⁷⁾。神経系の早期過剰発育と早期の発育鈍化による大頭の発生機序として、生理的な神経細胞死 (アポトーシス) の異常、シナプスの減少の異常、神経成長因子の異常、樹状突起・軸索などの神経突起の分枝異常、髄鞘化の異常等が推測されている。

大脳白質は深部白質に比し皮質下白質の体積が大きく両者のアンバランスがある。拡散強調画像 (DTI) を用いた研究では FA 値が減少しているとの報告が多いが、増加しているとの報告もあり一致していない。しかし、何らかの白質の構造異常・連結異常を示唆している²⁸⁾。また、自閉症傾向との関連性も報告されている²⁹⁾。

脳の局所の体積の変化は VBM (Voxel-based morphometry) を用いて半自動的に計測されるようになり、多くの知見が報告された。外側後頭葉、中心周囲部位、内側側頭葉、基底核、右頭頂弁蓋部周辺に変化が見られている³⁰⁾。

3. 脳機能

fMRI

「心の理論」、実行機能、中枢統合機能などの課題負荷テスト中の fMRI の研究から、自閉症脳の機能異常部が明らかになってきた。Amaral DG ら²⁷⁾はこれらの報告をメタ解析し自閉症脳の機能異常部位について報告した。それによると社会性の障害には前頭葉眼窩皮質 (OFC)、前部帯状回 (ACC)、紡錘状回 (FG)、上側頭溝 (STS)、扁桃核 (A)、下前頭回 (IFG)、後頭頂皮質 (PPC)、

コミュニケーションの障害には下前頭回 (IFG), 上側頭溝 (STS), 基底核 (BG), 補足運動野 (SMA), 黒質 (SN), 視床 (Th), 小脳, 橋核 (PN), こだわり行動には前頭葉眼窩皮質 (OFC), 前部帯状回 (ACC), 基底核 (BG), 視床 (Th) が関与していることが示された (図2)。

これらの各脳部位の機能的 connectivity (連結) について, 多くの研究が見られる。いずれも ASD では遠隔の各脳部位間の連結の異常が報告されており, 連結の障害の程度と自閉症の症状の強さや情報処理状態との相関も見られている³¹⁾。

また, 動作模倣や動作観察時に活動し「心の理論」と関係するミラーニューロン (内側前頭前野, 角回, 内側頭頂部, 外側側頭部) や基底状態で活発に活動しているデフォルト・モード・ネットワーク (腹内側前頭前野, 腹側前部帯状回) の機能異常も報告されている^{32),33)}。

MRS

In vivo で脳の代謝産物が測定でき, それにより脳機能状態の把握ができる。ASD の被殻で Glu/Cr が定型発達より高値である。臨床症状との関係では, 被殻や尾状核の Ins/Cr はコミュニケーションやこだわりのスコアと正の相関, 視床の

Cho/Cr は負の相関を示した。視床の Glu/Cr は社会性のスコアと正の相関を示した³⁴⁾。また, GABA の低下が見られるとの報告も見られる³⁵⁾。

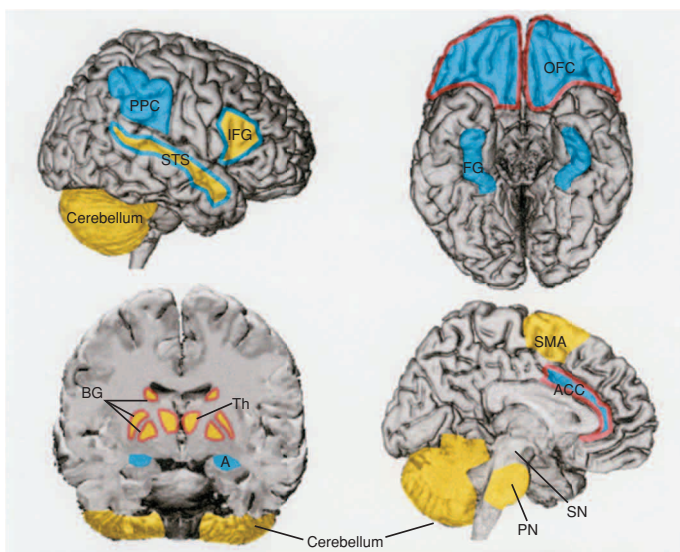
EEG

ASD の約30%にてんかんの合併が見られ, 脳波異常を示す児はその1.5倍はいる。前方視的研究で ASD にてんかんを合併した群では脳波異常率が高く, 発達の退行を示し, 広汎性発達障害や小児自閉症のスコア高値, 社会性スコア低値である³⁶⁾。

情動語と中性的な語の判断課題における事象関連電位で ASD は定型発達と比べ反応時間に差はなかったが, 定型発達に見られる刺激後400~600msに見られる後期陽性成分が見られなかった³⁷⁾。

ASD は雑音の中で目的とする音の聞き分けが困難なことが多い。左右非対称性の両耳分離ピッチの音刺激に対する事象関連電位を記録したところ定型発達では目的とするピッチ刺激に応答して対象関連陰性電位が見られたが, ASD ではこの成分が減少していた。遅い成分 (P400) に差はなかった。このことから聞き分けの不良は音処理の初期の前注意レベルで生じるとした³⁸⁾。

脳の情報伝達様式は子どもの脳の発達によって変



社会性の障害:

前頭葉眼窩皮質 (OFC), 前部帯状回 (ACC)
紡錘状回 (FG), 上側頭溝 (STS), 扁頭体 (A)
下前頭回 (IFG), 後頭頂皮質 (PPC)

コミュニケーション障害:

下前頭回 (IFG), 上側頭溝 (STS), 基底核 (BG)
補足運動野 (SMA), 黒質 (SN), 視床 (Th)
小脳, 橋核 (PN)

こだわり:

前頭葉眼窩皮質 (OFC), 前部帯状回 (ACC)
基底核 (BG), 視床 (Th)

図2 自閉症スペクトラムの脳障害部位

化する。局所の狭い範囲の連絡、離れた脳部位間の連絡がシナプス形成や刈り込みにより変化を受け伝達の発達の变化が起きる³⁹⁾。一方、fMRIやDTIによる研究から、自閉症脳の各部位間の情報伝達の異常が示唆されている。脳波による研究でも同様のことが言われており⁴⁰⁾、Boslら⁴¹⁾は安静時の64チャンネル記録脳波をthe modified multiscale entropy (mMSE)法で分析し9ヶ月の時点で自閉症ハイリスク児を80%の確率で識別できるとしている。また、脳波のスペクトルコヒーレンス分析からprincipal components analysis(PCA)を行い、40因子を特定し、この因子がASDの診断に役立つことを報告した⁴²⁾。

MEG

MEGの音刺激に対するガンマ帯域の同期性振動性の活動異常がASDや其の第一親等において見られる。言語認知課題でASDの両親と対照を比較したところ、対照では刺激に誘発されたガンマ帯域活動の減少が見られたが、ASDでは逆に増加が見られた。左側優位性も対照より強かった⁴³⁾。この所見はASDの診断の指標となる可能性がある。

ASDは感覚の問題を持っているがASD男児は触覚刺激に対し第一次感覚野における皮質活動の低下を示した。この活動性の低下は感覚プロフィール質問紙による触覚行動と関係していた。すなわち、ASDは体性感覚処理における初期の相違があり、それが統合から運動反応への皮質活動の後期段階に影響を及ぼしていることが示唆される⁴⁴⁾。

バイオマーカーについて

遺伝子バイオマーカー：ASDは遺伝性が濃厚であり、最近では多数の遺伝子の異常が見つかったり多くの遺伝子性の障害である。特に細胞癒着やシナプスの機能に関連した遺伝子が注目されている。遺伝子の機能に影響を与えるエピゲネティクスの要因も注目されている。染色体の特定の位置でのDNAメチレクションがASDの症状の重症度に関係するとの報告もある⁴⁵⁾。

代謝物バイオマーカー⁴⁶⁾：①先天性代謝異常症が原因でASDとなることが知られている。また、脳セロトニン、オキシトシン、ビタミンD、GABAの血小板

レベルの低値が見られる。不飽和脂肪酸の比率の減少、 $\omega 6/\omega 3$ 比の増加も見られる。②酸化ストレスマーカーの高値、特にゴールドスタンダードである血漿F2t-Isoprostanesの高値が報告されている⁴⁷⁾。③ミトコンドリアの機能障害：乳酸、ピルビン酸の高値、④免疫調節異常：ネオプテリン、S100蛋白の高値、サイトカイン(CCL2, CCL5, TGF- β)の高値、⑤環境物質：アルミニウム、カドミウム、鉛、水銀などの高値が見られる。

自閉症スペクトラムの脳の相互情報伝達について

MRI, fMRI, DTIなどの研究から、ASDの脳は①短い線維が主である表層の白質体積が大きく、長い線維のある深部白質体積は差がなくアンバランスがある、②灰白質の構造異常、③深部白質の機能異常、④脳発達の軌跡の違いなどがあり、情報処理に支障をきたしていることが考えられる。ASDでは対照に比し、一般に10~12歳の思春期前までの小児期の情報伝達はhyperconnectivityの状態であり、思春期以降はhypoconnectivityとなる⁴⁸⁾。このような情報処理の問題から、様々な感覚器から入力された情報が適切に処理されず様々な症状として現れると考えられる。

一方、対照の定型発達では小児期から成人にかけてconnectivityは年齢の行くに従い強くなる^{49),50)}。また、小児期には近位の拡散的なconnectivityが優位であるが、成人では逆に遠位の局在的な部位とのconnectivityが強くなる。思春期は両者の中間の状態となる⁵¹⁾。このため成人では的確に統合的に環境を認知できる。

Justら⁵²⁾は「ロンドンの塔」課題のfMRIから自閉症では前頭葉と頭頂葉の同調性、半球間の連携(特に前頭葉、大脳後部)が不良であり、脳梁膝部のサイズと前頭葉-頭頂葉間の機能的連携は相関していたと述べている。このような皮質間の連携の不備が情報の統合処理に問題を起こしている可能性が考えられる。

Purcellら⁵³⁾は自閉症剖検脳での異常遺伝子発現について検索し、興奮性アミノ酸トランスポーター1、グルタミン酸受容体AMPA1の増加と小脳でのAMPA型グルタミン酸受容体の減少を認め、これらが脳の発生過程での細胞構築、シナプス形成に影響をおよぼす可能性について言及している。また、分子遺伝学的研究から自閉症スペクトラムにおいてシナプス形成に関与する遺伝子の異常が報告されており⁵⁴⁾、情報伝達に

支障が生じている可能性が示唆されており¹⁶⁾、このことから脳の機能障害が生じ特徴的な症状を引き起こすと考えられる(図3)。

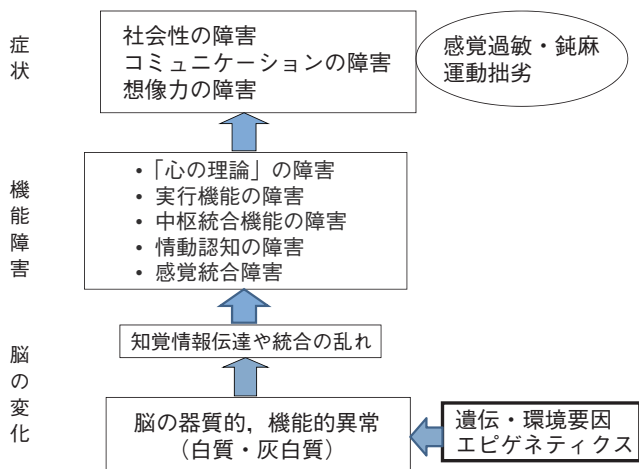


図3 自閉症スペクトラムの症状形成

併存症, 二次障害 (表2)

併存症とは ASD の原因となる脳の機能異常の程度や広がりに関連して生じる状態であり, 二次障害とは ASD に対する不適切な対応やそれに起因する認知の歪み, 不適切さから生じる状態と考えられる。前者には知的障害, てんかん, ADHD などがあり, 後者には不安障害, PTSD, 適応障害がある。しかし, 両者を明確に区別できない場合もある。精神疾患の併存率は非常に高い⁵⁵⁾。また, ASD の対人関係の障害や行動上の問題から生後に愛着が形成されにくかったり, 虐待を受ける傾向が高い。このことが ASD の症状を

エスカレートさせる恐れがある。できるだけ早期の診断, 早期の介入, 介護者の理解が望まれる。

治療法⁵⁶⁾

1) 行動療法

ABA のアプローチを用いた Lovass の早期の行動療法的介入, Early Start Denver Model [ESDM], およびペアレントトレーニング, 認知行動療法がエビデンスに基づいた有効性があると考えられている。認知行動療法は不安症状の軽減に有効であった。

2) 教育的介入

Treatment and Education of Autistic and Communication related handicapped CHildren (TEACCH) プログラムの有効性がうかがわれるが, 報告が少なく, 報告間による差が見られる。

3) 医学的介入

リスペリドンとアリピペラゾルがこだわりや常同的行動, 攻撃行動に有効であった。しかし, 社会性やコミュニケーションの改善には関与しなかった。不随意運動, 体重増加などの副反応に注意が必要である。最近, オキシトシンが有効であるとの報告が散見される⁵⁷⁾。医学的治療のトピックスであり, 本邦では今年からオキシトシンの治験が開始される。

4) 関連保健介入

Picture Exchange Communication System[PECS] と Responsive Education and Prelinguistic Milieu Training [RPMT] が言葉の獲得に効果が見られたが永続性は見られなかった。

おわりに

自閉症スペクトラムの神経生物学的研究の進歩により, その発症メカニズム, バイオマーカーなど診断技術や治療の発展につながる報告が相次いでいる。これらについて, 最近の動向を展望した。今後, さらなる研究の進展と治療の進歩を期待したい。

表2 自閉症スペクトラムの併存障害・二次障害

・併存障害	・二次障害
1. 知的障害	1. 解離性障害
2. 注意欠陥多動性障害	2. 反抗挑戦性障害
3. てんかん	3. 行為障害
4. チック障害	4. 気分障害
5. 排泄障害	5. 不安障害
6. 学習障害	6. 適応障害: 不登校
7. 運動能力障害	7. 外傷後ストレス障害
8. 双極性障害	8. 虐待

文 献

- 1) Kanner L:Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child* 1943 ; 2 : 217-50
- 2) Aspergar H:Die autistischen Psychopathien im Kindersalter. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1944 ; 117 : 76-136
- 3) Wing L, Gould J:Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *J Autism Dev Disord* 1979 ; 9 : 11-29
- 4) McEachin JJ, Smith T, Lovass OI:Long-term outcome for children with autism who received early intensive behavioral treatment. *Am J Ment Retard* 1993 ; 97 : 359-72
- 5) Barbaresi WJ, Colligan RC, Weaver AL, et al: The incidence of clinically diagnosed versus research-identified autism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1997: results from a retrospective, population-based study. *J Autism Dev Disord* 2009 ; 39 : 464-70
- 6) Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, et al:Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* 2011 ; 168 : 904-12
- 7) Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators; Centers for Disease Control and Prevention (CDC):Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years- autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2014 ; 63(2) : 1-21
- 8) Roelfsema MT, Hoekstra RA, Allison C, et al: Are autism spectrum conditions more prevalent in an information-technology region? A school-based study of three regions in the Netherlands. *J Autism Dev Disord* 2012 ; 42 : 734-9
- 9) Bailey A, LeCouteur A, Gottesman I, et al: Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995 ; 25 : 63-77
- 10) Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, et al: The familial risk of autism. *JAMA* 2014 ; 311 : 1770-7
- 11) Smalley SL:Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1998 ; 28 : 407-17
- 12) Kilincaslan A, Mukaddes NM:Pervasive developmental disorders in individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009 ; 51 : 289-94
- 13) Chakrabarti S, Fombonne E:Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA* 2001 ; 285 : 3093-9
- 14) Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I: The genetics of autism. *Pediatrics* 2004 ; 113 : e472-86
- 15) 神谷篤, 北畠康司, 澤明: 脳の発達異常と精神疾患. *Brain Nerve* 2008 ; 60 : 445-52
- 16) Won H, Mah W, Kim E:Autism spectrum disorder causes, mechanisms, and treatments: focus on neural synapses. *Front Mol Neurosci* 2013 ; 6 : 19 doi : 10.3389/fnmol.2013.00019
- 17) Coe BP, Witherspoon K, Rosenfeld JA, et al: Refining analyses of copy number variation identifies specific genes associated with developmental delay. *Nat Genet* 2014 ; 46 : 1063-71
- 18) Jackson FLC:Gene-environment interactions in human health: case studies and strategies for developing new paradigms and research methodologies. *Front Genet* 2014 ; 5 : 271 doi : 10.3389/fgene.2014.00271
- 19) American Psychiatric Association:Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th edn, Arlington: Amer Psychiatric Pub 2013
- 20) Guthrie W, Swineford LB, Wetherby AM, et al:Comparison of DSM-IV and DSM-5 factor structure models for toddlers with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013 ; 52 : 797-805
- 21) Nemeroff CB, Weinberger D, Rutter M, et al: DSM-5: a collection of psychiatrist views on the changes, controversies, and future directions. *BMC Med* 2013 ; 11 : 202 doi : 10.1186/

1741–7015–11–202

- 22) Inada N, Koyama T, Inokuchi E, et al: Reliability and validity of the Japanese version of the Modified Checklist for autism in toddlers (M-CHAT). *Res Autism Spectr Disord* 2011 ; 5 : 330–6
- 23) Bauman M, Kemper TL: Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985 ; 35 : 866–74
- 24) Zikopoulos B, Barbas H: Altered neural connectivity in excitatory and inhibitory cortical circuits in autism. *Front Hum Neurosci* 2013 ; 7 : 609 doi : 10.3389/fnhum.2013.00609
- 25) Blatt GJ: The neuropathology of autism. *Scientifica (Cairo)* 2012 ; 2012 : 703675 doi : 10.6064/2012/703675
- 26) Fukumoto A, Hashimoto T, Ito H, et al: Growth of head circumference in autistic infants during the first year of life. *J Autism Dev Disord* 2008 ; 38 : 411–8
- 27) Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW: Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci* 2008 ; 31 : 137–45
- 28) Travers BG, Adluru N, Ennis C, et al: Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorder: a review. *Autism Res* 2012 ; 5 : 289–313
- 29) Gibbard CR, Ren J, Seunarine KK, et al: White matter microstructure correlates with autism trait severity in a combined clinical-control sample of high-functioning adults. *Neuroimage Clin* 2013 ; 3 : 106–14
- 30) Nickl-Jockschat T, Habel U, Michel TM, et al: Brain structure anomalies in autism spectrum disorder—a meta-analysis of VBM studies using anatomic likelihood estimation. *Hum Brain Mapp* 2012 ; 33 : 1470–89
- 31) Maximo JO, Cadena EJ, Kana RK: The implications of brain connectivity in the neuropsychology of autism. *Neuropsychol Rev* 2014 ; 24 : 16–31
- 32) Bastiaansen JA, Thioux M, Nanetti L, et al: Age-related increase in inferior frontal gyrus activity and social functioning in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry* 2011 ; 69 : 832–8
- 33) Bos DJ, van Raalten TR, Oranje B, et al: Developmental differences in higher-order resting-state networks in Autism Spectrum Disorder. *Neuroimage Clin* 2014 ; 4 : 820–7
- 34) Doyle-Thomas KA, Card D, Soorya LV, et al: Metabolic mapping of deep brain structures and associations with symptomatology in autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord* 2014 ; 8 : 44–51
- 35) Rojas DC, Singel D, Steinmetz S, et al: Decreased left perisylvian GABA concentration in children with autism and unaffected siblings. *Neuroimage* 2014 ; 86 : 28–34
- 36) Shubrata KS, Sinha S, Seshadri SP, et al: Childhood autism spectrum disorders with and without epilepsy: Clinical implications. *J Child Neurol* 2014 ; pii : 0883073814540521
- 37) Lartseva A, Dijkstra T, Kan CC, et al: Processing of emotion words by patients with autism spectrum disorders: evidence from reaction times and EEG. *J Autism Dev Disord* 2014 ; 44 : 2882–94
- 38) Lodhia V, Brock J, Johnson BW, et al: Reduced object related negativity response indicates impaired auditory scene analysis in adults with autistic spectrum disorder. *PeerJ* 2014 ; 2 : e261 doi : 10.7717/peerj.261
- 39) Supekar K, Musen M, Menon V: Development of large-scale functional brain networks in children. *PLoS Biol* 2009 ; 7 : e1000157 doi : 10.1371/journal.pbio.1000157
- 40) Coben R, Mohammad-Rezazadeh I, Cannon RL: Using quantitative and analytic EEG methods in the understanding of connectivity in autism spectrum disorders: a theory of mixed over- and under-connectivity. *Front Hum Neurosci* 2014 ; 8 : 45 doi : 10.3389/fnhum.2014.00045
- 41) Bosl W, Tierney A, Tager-Flusberg H, et al: EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk. *BMC Med* 2011 ; 9 : 18 doi : 10.1186/1741–7015–9–18

- 42) Duffy FH, Als H: A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls—a large case control study. *BMC Med* 2012 ; 10 : 64 doi : 10.1186/1741-7015-10-64
- 43) McFadden KL, Hepburn S, Winterrowd E, et al: Abnormalities in gamma-band responses to language stimuli in first-degree relatives of children with autism spectrum disorder: an MEG study. *BMC Psychiatry* 2012 ; 12 : 213 doi : 10.1186/1471-244X-12-213
- 44) Marco EJ, Khatibi K, Hill SS, et al: Children with autism show reduced somatosensory response: an MEG study. *Autism Res* 2012 ; 5 : 340-51
- 45) Wong CC, Meaburn EL, Ronald A, et al: Methyloic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Mol Psychiatry* 2014 ; 19 : 495-503
- 46) Goldani AAS, Downs SR, Widjaja F, et al: Biomarkers in autism. *Front Psychiatry* 2014 ; 5 : 100 doi : 10.3389/fpsy.2014.00100
- 47) Gorrindo P, Lane CJ, Lee EB, et al: Enrichment of elevated plasma F2t-isoprostane levels in individuals with autism who are stratified by presence of gastrointestinal dysfunction. *PLoS One* 2013 ; 8 : e68444 doi : 10.1371/journal.pone.0068444
- 48) Uddin LQ, Supekar K, Menon V: Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Front Hum Neurosci* 2013 ; 7 : 458 doi : 10.3389/fnhum.2013.00458
- 49) Hagmann P, Sporns O, Madan N, et al: White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 ; 107 : 19067-72
- 50) Uddin LQ, Supekar KS, Ryali S, et al: Dynamic reconfiguration of structural and functional connectivity across core neurocognitive brain networks with development. *J Neurosci* 2011 ; 31 : 18578-89
- 51) Kelly AM, Di Martino A, Uddin LQ, et al: Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood. *Cereb Cortex* 2009 ; 19 : 640-57
- 52) Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, et al: Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex* 2007 ; 17 : 951-61
- 53) Purcell AE, Jeon OH, Zimmerman AW, et al: Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism. *Neurology* 2001 ; 57 : 1618-28
- 54) Pardo CA, Eberhart CG: The neurobiology of autism. *Brain Pathol* 2007 ; 17 : 434-47
- 55) Joshi G, Petty C, Wozniak J, et al: The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: a large comparative study of a psychiatrically referred population. *J Autism Dev Disord* 2010 ; 40 : 1361-70
- 56) Warren Z, Veenstra-VanderWeele J, Stone W, et al: Therapies for Children With Autism Spectrum Disorders. In: AHRQ Comparative Effectiveness Reviews Number 26, Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2011 ; Report No. : 11-EHC029-EF
- 57) Aoki Y, Yahata N, Watanabe T, et al: Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others' social emotions in autism. *Brain* 2014 ; 137 : 3073-86

Prospective views of Autism Spectrum Disorder

Toshiaki HASHIMOTO

Japanese Red Cross Tokushima Hinomine Rehabilitation Center for People with disabilities

Autism spectrum disorder (ASD) was first described independently by Kanner, a child psychiatrist in the USA (1944), and by Asperger, a pediatrician in Austria (1945). Since 1990, research on brain morphology and function in ASD has advanced rapidly, due to MRI and PET studies that were made possible by progress in computer technology. These studies made clear that an increased brain volume and a dysfunction of brain regions involved in “theory of mind” and processing facial expression are present in ASD. Meanwhile, developments in molecular genetics uncovered gene abnormalities in ASD affecting synaptogenesis and synaptic function. In addition, studies of blood biomarkers in persons with ASD have clearly shown a defect in oxytocin, a hormone involved in social function and the secretion of milk in humans. Oxytocin supplementation has been shown to improve social function in patients with ASD.

In this paper, I review recent findings on the brain mechanism, diagnosis, genetics, and therapy of ASD.

Key words: autism spectrum disorder, developmental disorder, brain imaging, gene, DSM-5

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 20: 1 –10, 2015
