

特集 2 自閉症学の魅力

4. オキシトシンを鍵分子とした基礎臨床研究の統合：
脳画像から治療薬開発へ

山末 英典*

抄録：オキシトシンによって、現在は治療が困難な自閉スペクトラム症の中核症状が治療できるようになることが期待されている。しかし、これまでの報告を概観すると、単回投与では一貫して改善効果を報告してきた一方で、反復投与では、改善の有無についての結果が食い違っていた。その理由として、オキシトシンは反復投与すると効果の強さが変化することも疑われたが、これまでは自閉スペクトラム症の中核症状を繰り返して評価できるような客観的な方法がなかったため、この疑問を確かめることができなかった。この疑問に対して筆者らは、脳機能から生化学的検討まで含んだマルチモダリティの脳画像解析や定量的表情分析を評価項目に応用して行った自主臨床試験の解析結果を示し、さらに動物実験による検証を行い、反復投与による改善効果の経時変化や反復投与に特異的な効果発現メカニズムを示してきた。本稿では、これらの研究成果について概説する。

日本生物学的精神医学会誌 31 (2) : 85-89, 2020

Key words : autism, asperger, clinical trial, neuroimaging, neuropeptide, oxytocin, social behavior

はじめに

現状では自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) の中核症状に対して有効な治療法は未確立でこの中核症状が短期間で変化することも想定されておらず、中核症状を繰り返し客観的に評価できる方法もなかった。筆者らは、ASD の中核症状に対する治療薬の候補として、脳画像や遺伝子の解析も応用しながら、オキシトシン経鼻剤の有効性・安全性を検討してきた^{1, 2, 4, 8, 9, 12~14)}。文献的概観では、オキシトシンの ASD に対する効果は、単回投与では有効だったと一貫して報告されている一方、反復投与では、効果がなかった、あるいは副次評価項目で効果を示したものの、主要評価項目に対しては有効性を示せなかったなどと報告され、結果が異なっていた。この結果が食い違う理由として、評価方法の客観性や再現性が不十分で繰り返しの評価に向かないこと、反復投与することでオキシトシンの効果が減衰すること、などが疑われていた。

1. オキシトシンによる ASD の改善効果とその経時変化

これまで筆者らが実施した2つの自主臨床試験の際に、6週間毎日2回のオキシトシンまたはプラセボ経鼻剤を投与した前後で、被験者が面接者と半構造化された対人的やりとりを行う様子を撮影した動画から、表情の定量解析を行った。ベースラインでは、ASD 当事者の表情は、定型発達者と比較し、対人的やりとりの際に中立表情が目立つうえに変化しにくく、笑顔も表れづらいという特徴が見いだされた⁶⁾。それに対してオキシトシン投与を受けると、いずれの臨床試験でも、プラセボに比べ、この中立表情の変化のしにくさが減少した (図1, 2)。さらに、オキシトシンによる改善効果は、投与を繰り返していくと時間とともに変化した。投与開始から2週間後には効果 (効果量 $d = -0.53$) が比較的強く、4週間後 ($d = -0.41$) から6週間後 ($d = -0.41$) には弱まったが、6週間の投与を終了してから2週間経った時点では、再び効果が強く表れた ($d = -1.24$) (図2)⁷⁾。さらに筆者らは、ASD 当事者を特徴付ける発話特徴の客観定量化も行い⁵⁾、効果判定指標と

Integrating clinical and basic research with oxytocin as a key molecule : From neuroimaging to development of therapeutic agents

* 浜松医科大学精神医学講座 (〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1) Hidenori Yamasue : Department of Psychiatry, Hamamatsu University School of Medicine. 1-20-1 Handayama, Higashiku, Hamamatsu-shi, Shizuoka 431-3192, Japan)

【山末 英典 E-mail : yamasue@hama-med.ac.jp】

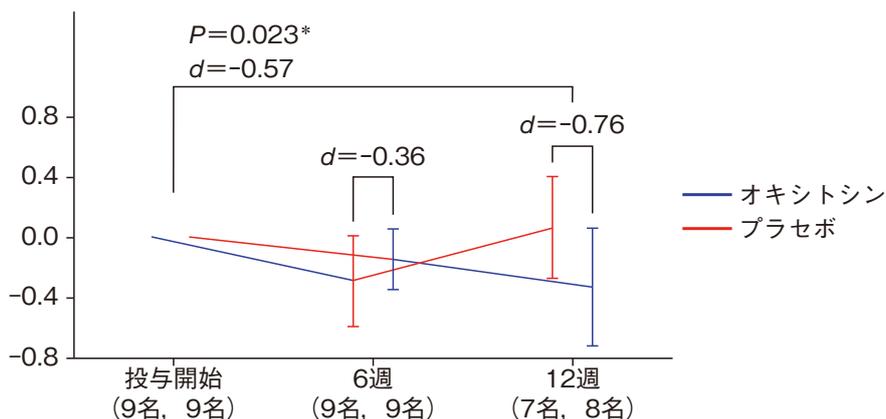


図1 予備的臨床試験における自閉スペクトラム症的表情特徴へのオキシトシンの効果
(文献7より一部改変して転載)

ベースラインでは自閉スペクトラム症者で亢進していた中立表情の変化のしにくさを表す数値の変化量(縦軸)とオキシトシンおよびプラセボの投与効果の関係を示している。オキシトシン投与では前半6週間も後半6週間も一貫して中立表情の変化のしにくさが減ったが、プラセボ投与では、変化が一貫せず、全体として、プラセボ投与に比べて、オキシトシン投与では、中立表情の変化のしにくさが減少していた($P=0.023$, $d=-0.57$, 95% CI: $-1.27\sim 0.13$, 一般化推定方程式による)。

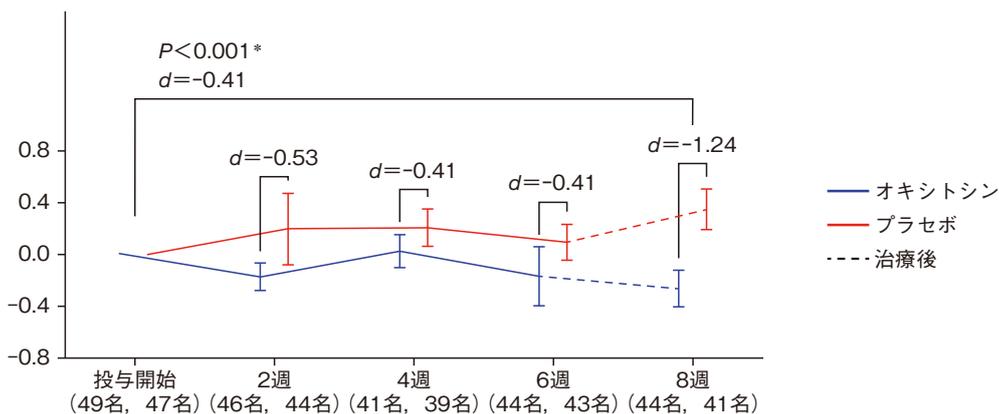


図2 検証的臨床試験における自閉スペクトラム症的表情特徴へのオキシトシン投与効果とその時間経過(文献7より一部改変して転載)

中立表情の変化のしにくさを表す数値の変化量(縦軸)とオキシトシンまたはプラセボの投与効果の関係を示している。全体として、プラセボ投与に比べてオキシトシン投与では、中立表情の変化のしにくさが減少していた($P<0.001$, $d=-0.41$, 95% CI: $-0.62\sim -0.20$, 一般化推定方程式)。さらに、このオキシトシンによる改善効果は、時間とともに変化していた。すなわち、投与開始2週後に認められた改善効果(効果量 $d=-0.53$)は、投与開始4週後($d=-0.41$)や6週後($d=-0.41$)には弱まり、投与終了後2週間で回復しており($d=-1.24$)、反復投与による何らかのメカニズムによる効果減弱の発現と、投与終了後における効果の持続と効果減弱からの解放が推定された。

しての検証に進めている。

2. オキシトシンの単回投与効果と反復投与効果のメカニズムの違いを検討

オキシトシン単回投与効果と反復投与効果での結果の乖離からは、両者で異なる神経生物学的なメカ

ニズムが介在すると考えられた。そこでさらに、ヒト臨床試験に動物実験を組み合わせ、オキシトシンの単回投与と反復投与による神経生化学的な変化を比較した。臨床試験については、オキシトシン6週間投与の前後で、他の向精神薬を服薬していないASD当事者の内側前頭前野の代謝物濃度をプロトン核磁気共鳴スペクトロスコピーで測定した。そ

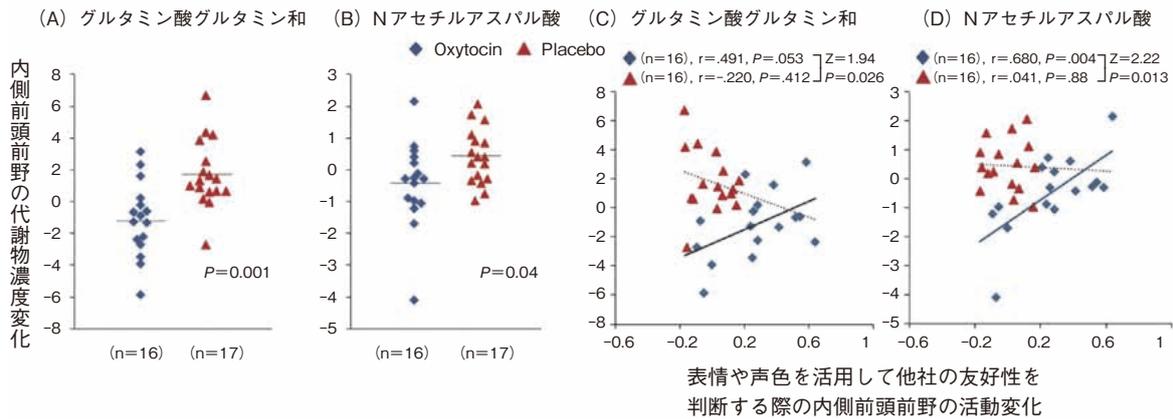


図3 オキシトシン反復投与によるASD当事者の内側前頭前野における代謝物濃度変化
(文献3より一部改変して転載)

オキシトシンの6週間反復投与によって、内側前頭前野のグルタミン酸グルタミン濃度 (A) とNアセチルアスパル酸濃度 (B) がプラセボ投与に比べて有意に減少した。このオキシトシン投与によるグルタミン酸グルタミン濃度 (C) とNアセチルアスパル酸濃度 (D) の減少が目立つ症例ほど、表情や声色を活用して他者の友好性を判断する際の同部位活動改善が小さいという相関関係を認めた。

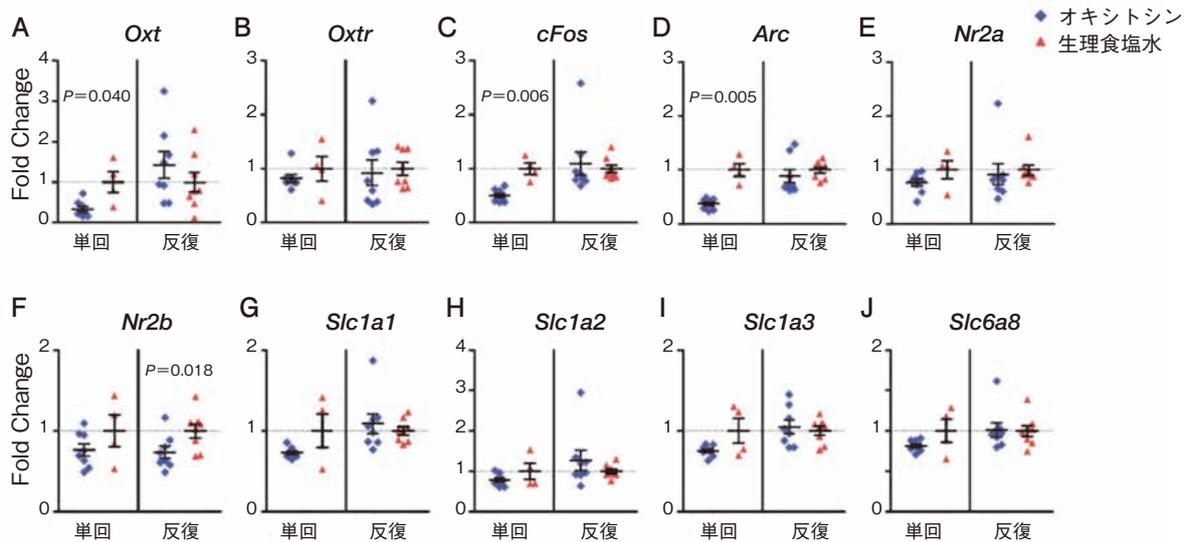


図4 オキシトシン単回投与と反復投与による、野生型マウスの内側前頭野における遺伝子発現の変化
(文献3より一部改変して転載)

単回投与では変化がない一方で、反復投与によってのみNMDA型グルタミン酸受容体タイプ2B (Nr2b : F) の発現減少が認められた。一方で、単回投与で認められたオキシトシン (Oxt : A) や神経活動に関連した遺伝子発現 (cFos : C, Arc : D) の変化は、反復投与では認められなかった。

の結果、6週間反復投与によって内側前頭前野のNアセチルアスパル酸濃度とグルタミン酸-グルタミン濃度が有意に減少した。このような代謝物濃度の減少は、すでに論文発表していた単回投与の際には認められなかった¹⁾。この代謝物濃度の減少が目立つケースほど、表情や声色に基づいて相手の友好性を理解している際の内側前頭前野活動のオキシトシン投与による改善が少ないという相関を認めた。こうした相関関係はプラセボ投与についてはなかった (図3)。動物実験では、オキシトシンまた

は生理食塩水を単回または2週間反復投与した後に、野生型マウスの内側前頭皮質の遺伝子発現を調べたところ、単回投与ではなく反復投与によってのみNMDA型グルタミン酸受容体タイプ2Bの発現減少が認められた。一方で、単回投与で認められていたオキシトシンや神経活動に関連した遺伝子発現の変化は、反復投与では認められなかった (図4)³⁾。これらの結果から、オキシトシンの反復投与に伴うグルタミン酸作動神経系の変化によって、単回投与と反復投与で異なるメカニズムを説明できる可能性

が支持された。

おわりに

上述した反復投与による効果減弱を踏まえた最適用量や用法の設定、特に小児期における長期投与の安全性の検討、などオキシトシンをASDの治療薬として実用するためにはまだ検討すべき点が多く残る¹⁰⁾。こうした検討事項を踏まえ、筆者らは帝人ファーマ社と共同して十分な血中濃度上昇が得られるように改良した新規オキシトシン経鼻製剤を開発した。この新製剤を用いて、投与頻度を低下させた用法も含む複数の用法用量を設定し、実施体制や効果判定方法を洗練させて、プラセボ効果に影響されにくいデザインの医師主導治験を計画し、2018年2月に開始し、2020年に完了する予定となっている。本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。一方、オキシトシン以外にもASD中核症状治療薬候補が開発途上にあることも注目していただきたい¹¹⁾。

文 献

- 1) Aoki Y, Watanabe T, Abe O, et al (2015) Oxytocin's neurochemical effects in the medial prefrontal cortex underlie recovery of task-specific brain activity in autism : a randomized controlled trial. *Mol psychiatry*, 20 : 447-453.
- 2) Aoki Y, Yahata N, Watanabe T, et al (2014) Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others' social emotions in autism. *Brain*, 137 : 3073-3086.
- 3) Benner S, Aoki Y, Watanabe T, et al (2018) Neurochemical evidence for differential effects of acute and repeated oxytocin administration. *Mol Psychiatry*. doi : <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0249-4> [Epub ahead of print]
- 4) Benner S and Yamasue H (2018) Clinical potential of oxytocin in autism spectrum disorder : Current issues and future perspectives. *Behav Pharmacol*, 29 : 1-12.
- 5) Ochi K, Ono N, Owada K, et al (2019) Quantification of speech and synchrony in the conversation of adults with autism spectrum disorder. *PLoS One*, 14 : e0225377.
- 6) Owada K, Kojima M, Yassin W, et al (2018) Computer-analyzed facial expression as a surrogate marker for autism spectrum social core symptoms. *PLoS One*, 13 : e0190442.
- 7) Owada K, Okada T, Munesue T, et al (2019) Quantitative facial expression analysis revealed the efficacy and time course of oxytocin in autism. *Brain*, 142 : 2127-2136.
- 8) Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, et al (2014) Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity : A randomized trial. *JAMA psychiatry*, 71 : 166-175.
- 9) Watanabe T, Kuroda M, Kuwabara H, et al (2015) Clinical and neural effects of six-week administration of oxytocin on core symptoms of autism. *Brain*, 138 : 3400-3412.
- 10) Yamasue H (2016) Promising evidence and remaining issues regarding the clinical application of oxytocin in autism spectrum disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*, 70 : 89-99.
- 11) Yamasue H, Aran A and Berry-Kravis E (2019) Emerging pharmacological therapies in fragile X syndrome and autism. *Curr Opin Neurol*, 32 : 635-640.
- 12) Yamasue H and Domes G (2018) Oxytocin and autism spectrum disorders. *Curr Top Behav Neurosci*, 35 : 449-465.
- 13) Yamasue H, Okada T, Munesue T, et al (2018) Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder : a randomized clinical trial. *Mol Psychiatry*. doi : 10.38/s41380-018-0097-2. [Epub ahead of print]
- 14) Yamasue H, Yee JR, Hurlmann R, et al (2012) Integrative approaches utilizing oxytocin to enhance prosocial behavior : From animal and human social behavior to autistic social dysfunction. *J Neurosci*, 32 : 14109-14117.

■ ABSTRACT**Integrating clinical and basic research with oxytocin as a key molecule :
From neuroimaging to development of therapeutic agents**

Hidenori Yamasue

Department of Psychiatry, Hamamatsu University School of Medicine

Differences in the effects between single-dose and repeated administrations of oxytocin on autism spectrum disorder (ASD) suggest a time-course change in efficacy. However, the possibility cannot be examined without a repeatable, objective, and quantitative assessments of the ASD core symptoms. The author and colleagues comprehensively examined our single-site exploratory and multi-site confirmatory, double-blind, placebo-controlled trials of six weeks intranasal oxytocin in men with ASD. The outcome was statistical representative values of the objectively quantified facial expression intensity during a semi-structured social interaction in Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS). The quantitative facial expression analyses on data-sets from two independent randomized trials successfully find and confirm the therapeutic effect of repeated intranasal administrations of oxytocin on autistic feature in facial expressions during social interaction. Furthermore, for the first time, our study demonstrated a time-course change in the efficacy : a deterioration during repetitive administration phase and a preservation during post-treatment phase. Together with our recent study in a combination of clinical and animal studies regarding neurochemical mechanisms of deterioration of oxytocin's efficacy, the findings are expected to promote further development of optimization of objective, quantitative, and repeatable outcome measure for autistic social deficits and to establish optimized regimen of oxytocin treatment on ASD.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (2) : 85-89, 2020)