

## 特集 2 自閉症学の魅力

## 3. 自閉スペクトラム症における小児期体験依存性の分子病理の一考察

牧之段 学\* 小森 崇史\* 岸本 年史\*

**抄録：**自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) には注意欠如多動症 (attention deficit hyperactivity disorder : ADHD) や心的外傷後ストレス障害 (post traumatic stress disorder : PTSD) が高頻度に併存するが、その原因となる分子病理は不明である。ADHD 症状や PTSD 症状は小児期体験の不良さと相関し、一方、ASD 者の小児期体験は定型発達者よりも不良である場合が多いため、ASD 者において高頻度で併存する ADHD や PTSD の症状形成には小児期体験の不良さが関与しているかもしれない。本稿では、セロトニントランスポーター遺伝子 *SLC6A4* に焦点を当て、ASD 者の小児期体験と ADHD 症状および PTSD 症状との関係について考察する。

日本生物学的精神医学会誌 31 (2) : 80-84, 2020

**Key words :** ASD, childhood experiences, serotonin transporter, ADHD, PTSD

## はじめに

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) 者は、定型発達 (typically developing : TD) 者に比べて小児期体験が不良である場合が多いが<sup>13)</sup>、近年、ASD 者へのさまざまな早期介入研究が行われ、小児期体験の改善によって ASD 症状の一部は軽減されると考えられている<sup>22)</sup>。ASD 者は注意欠如多動症 (attention deficit hyperactivity disorder : ADHD) や心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder : PTSD) を併発しやすいが、不良な小児期体験と ADHD 症状や PTSD 症状との相関が知られているため、本稿では分子病理の視点から、ASD 者における小児期体験と ADHD 症状および PTSD 症状との関係を考察する。

## 1. ASD と ADHD, PTSD

ADHD が ASD 者で高頻度に認められる併存症の一つであることは多くの研究により示されており、ASD 者のおよそ 30% から 75% に重畳する<sup>17, 23, 36, 37)</sup>。一方、ADHD 者の 15 ~ 60% に ASD が併存することも報告されている<sup>1, 6, 10, 29)</sup>。これらの報告から、

ASD と ADHD には何らかの共通の分子病態が存在すると考えられている。

ASD 者は、小児であれ成人であれ、TD 者に比べて高頻度に PTSD 症状をもつことが知られている。ASD 児の 26% が何らかのトラウマを経験し、その 17% は PTSD と診断されたとの報告がある<sup>27)</sup>。Buuren らは成人 ASD 者の PTSD 症状を調べ、その 66% に PTSD 症状を認めていたという<sup>24)</sup>。また、Lamdon らは、ASD 特性と PTSD 症状 (再体験、認知と気分の変化、過覚醒) との間の強い相関を報告している<sup>11)</sup>。

## 2. 小児期体験と ADHD, PTSD

不良な小児期体験と ADHD 症状との相関は複数の研究により示されている。Sanderud らは 2,980 名を調べ、不良な小児期体験をもつと ADHD 症状を呈しやすい (オッズ比 5.08) と報告している<sup>34)</sup>。Semiz らは ADHD 群 70 名と TD 群 70 名を比較し、ADHD 者はより多くの感情的虐待やネグレクトを経験し、かつ、より多くの解離症状や PTSD 症状を呈すことを明らかにした<sup>35)</sup>。2018 年にはメタ解析結果が発表され、不良な小児期体験と ADHD 症

Potential molecular mechanisms of childhood experiences in autism spectrum disorder

\*奈良県立医科大学 精神医学講座 (〒634-8521 奈良県橿原市四条町 840) Manabu Makinodan, Takashi Komori, Toshifumi Kishimoto : Department of Psychiatry, Nara Medical University School of Medicine. 840, Shijocho, Kashiharashi, Nara 634-8521, Japan)

【牧之段 学 E-mail : mmm@naramed-u.ac.jp】

状との有意な相関が結論づけられた<sup>5)</sup>。

小児期体験が不良であると、PTSD 症状も呈しやす<sup>4, 38)</sup>。特に 0～5 歳の間に逆境的な小児期体験をもつと、のちに PTSD に罹患しやすいとの報告がある<sup>8)</sup>。また、ベトナム戦争後に PTSD を発症した退役軍人は、PTSD に罹患しなかった人よりも小児期に高率に身体的な虐待を受けていた (PTSD あり 27% vs PTSD なし 7%)<sup>3)</sup>。

### 3. ASD の小児期体験

逆境的 小 児 期 体 験 (adverse childhood experiences : ACEs) は、さまざまな精神疾患や身体疾患のリスクとなる。ACEs は主に 9 項目の質問紙により調べられるが、ASD 者は TD 者より多くの ACEs を経験し、4 項目かそれ以上の ACEs をもつ ASD 者数は TD 者数の 2 倍である<sup>2)</sup>。また、疫学研究により、ASD 者は TD 者よりも児童虐待、とりわけ身体的ネグレクトや暴力を受けやすいことが明らかになっている<sup>26)</sup>。Maiano らは、ASD 者は TD 者に比べていじめを 3 倍受けやすいと報告している<sup>25)</sup>。いじめられた経験をもつ ASD 者はもたない ASD 者よりも希死念慮をもちやすく<sup>40)</sup>、小児期体験は ASD の諸症状に影響を与える。

以上の研究結果は、ASD 者で高率に認められる ADHD 症状や PTSD 症状の少なくとも一部は小児期体験に由来する可能性を示唆している。

### 4. ASD, ADHD, PTSD に共通する分子病理

ASD, ADHD, PTSD に共通する分子病理として、本稿ではセロトントランスポーター遺伝子 (solute carrier family 6 member 4 : *SLC6A4*) に注目する。

うつ病におけるセロトントランスポーターの異常に関しては多数の報告があるが、ASD 病態に関しても多くの論文が発表されている。1997 年にはセロトントランスポーターをコードする *SLC6A4* の遺伝子多型 (ss 型) が ASD 発症に関与すると報告されたが、2008 年と 2017 年のメタ解析により、その関与は否定されている<sup>14, 39)</sup>。また、ASD 者脳におけるセロトントランスポーターの機能低下が PET イメージングによって示されたが<sup>30)</sup>、*SLC6A4* の脳内 mRNA 発現量は ASD 群と定型発達群で違いが認められなかった<sup>16)</sup>。Hulley は、ASD 者 50 名と定型発達者 13 名を調べ、ASD 者はより多くの遺伝子多型 ss 型をもっていたが、同一サンプルの

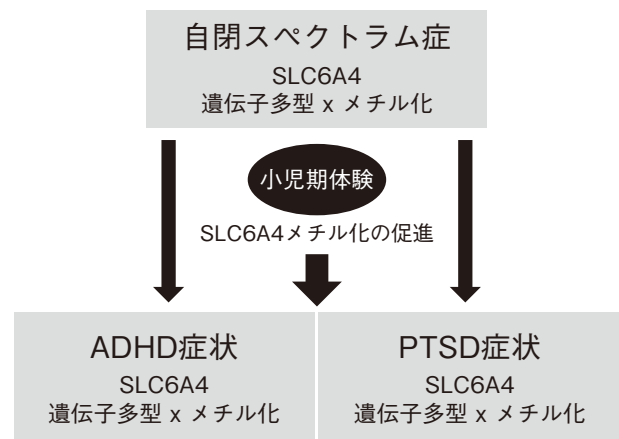


図 ASDに伴う ADHD 症状および PTSD 症状の分子病理仮説

*SLC6A4* 遺伝子のメチル化は ASD 者で低程度であった。ss 型は *SLC6A4* の発現量低下を引き起こし、低メチル化は発現量を増加させると考えられるため、遺伝子多型による *SLC6A4* 発現量の低下を低メチル化で補填している可能性が検討された<sup>15)</sup>。

ADHD 症状に関する *SLC6A4* 遺伝子多型の報告は複数ある<sup>7, 12, 18)</sup>。また、*SLC6A4* メチル化の程度と ADHD 重症度に関しては正の相関<sup>32)</sup> および負の相関<sup>28)</sup> の報告があり、いずれにしても ADHD 病態における *SLC6A4* 分子の何らかの役割が想定されている。

PTSD 発症にも *SLC6A4* プロモーター領域の遺伝子多型は関与している<sup>9)</sup>。遺伝子多型 ss 型をもつ人はごくわずかな逆境的体験によっても PTSD を発症するが、逆境的体験が増加すると同遺伝子多型の効果は消失する<sup>21)</sup>。また、Koenen らは、*SLC6A4* プロモーター領域の遺伝子多型も CpG site のメチル化の程度とともに PTSD 発症とは無関係であったが、同メチル化が低程度であると逆境的体験数の増加に伴い PTSD 発症につながり、一方、同メチル化が高程度だと逆境的体験に防御的な働きをするという興味深い報告をしている<sup>20)</sup>。これらの知見は、*SLC6A4* の遺伝子多型とメチル化の程度の両方が PTSD 病態にかかわることを示してはいるが、一見矛盾しているようにみえる。しかしながら、前述のように *SLC6A4* のメチル化が遺伝子多型による発現量を補填した結果であるとするならば、理解可能である (図)。

### 5. 小児期体験と *SLC6A4* の分子病態

小児期体験と *SLC6A4* との関係についても報告

されている。幼若期にストレスが負荷されたアカゲザルでは末梢血 *SLC6A4* の高メチル化がみられ、その程度はストレス反応の強さと相関していた<sup>19)</sup>。ヒトでは、*SLC6A4* の遺伝子多型と小児期の性的虐待との相互作用によって *SLC6A4* のメチル化が制御されるとの報告がある<sup>20)</sup>。また、片方の児だけがいじめを受けた一卵性双生児の比較から、いじめによる *SLC6A4* のメチル化促進が明らかにされた<sup>31)</sup>。Provenzi らは 19 論文をレビューして不良な小児期体験の数と *SLC6A4* メチル化の程度が相関することを見だし、同メチル化の程度は不良な小児期体験のバイオマーカーになりうると考察している<sup>33)</sup>。

### まとめ

以上の結果から、ASD, ADHD, PTSD の症状形成に *SLC6A4* の遺伝子多型とメチル化の相互作用が何らかの重要な役割を果たしているようであるが、今後の研究によりさらなる詳細な機序が明らかにされる必要がある。ASD ではうつ病と同様にメタ解析が進み、その結果 *SLC6A4* 遺伝子多型の ASD 発症への関与は否定されているが、個別の精神症状や小児期体験とのかわりを調べるには依然として有用であると思われる。上述のように ASD の小児期体験は定型発達群よりも不良であることが多く、かつ不良な小児期体験は *SLC6A4* のメチル化を促進するため、ASD 者で高頻度に認められる ADHD 症状や PTSD 症状の少なくとも一部は、小児期体験依存性の *SLC6A4* のメチル化と ASD 者が本来もつ遺伝子多型とが相互作用して形成されると考えられる。

ASD 者への早期介入によって小児期体験を改善することが ASD 治療として大切であることは言うまでもないが、今後の動物モデルやヒトサンプルを用いた橋渡し研究により、ASD における小児期体験と *SLC6A4* 関連の分子ネットワークとの関係が明らかになれば、同分子ネットワークへの介入による ASD 諸症状への治療薬開発につながるかもしれない。

本論文において開示すべき利益相反は存在しない。

### 文 献

- 1) Antshel KM (2015) Psychosocial interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder : update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 24 : 79-97.
- 2) Berg KL, Shiu CS, Acharya K, et al (2016) Dispari-

- ties in adversity among children with autism spectrum disorder : a population-based study. *Dev Med Child Neurol*, 58 : 1124-1131.
- 3) Bremner JD, Southwick SM, Johnson DR, et al (1993) Childhood physical abuse and combat-related post-traumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Am J Psychiatry*, 150 : 235-239.
- 4) Breslau N, Chilcoat HD, Kessler RC, et al (1999) Previous exposure to trauma and PTSD effects of subsequent trauma : results from the Detroit Area Survey of Trauma. *Am J Psychiatry*, 156 : 902-907.
- 5) Clayton K, Lee JB, Cheung K, et al (2018) Quantifying the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and experiences of child maltreatment : A meta-analysis. *Child Abuse Rev*, 27 : 361-377.
- 6) Cooper M, Martin J, Langley K, et al (2014) Autistic traits in children with ADHD index clinical and cognitive problems. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 23 : 23-34.
- 7) Curran S, Purcell S, Craig I, et al (2005) The serotonin transporter gene as a QTL for ADHD. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 134B : 42-47.
- 8) Dunn EC, Nishimi K, Powers A, et al (2017) Is developmental timing of trauma exposure associated with depressive and post-traumatic stress disorder symptoms in adulthood? *J Psychiatr Res*, 84 : 119-127.
- 9) Grabe HJ, Spitzer C, Schwahn C, et al (2009) Serotonin transporter gene (*SLC6A4*) promoter polymorphisms and the susceptibility to posttraumatic stress disorder in the general population. *Am J Psychiatry*, 166 : 926-933.
- 10) Grzadzinski R, Di Martino A, Brady E, et al (2011) Examining autistic traits in children with ADHD : does the autism spectrum extend to ADHD? *J Autism Dev Disord*, 41 : 1178-1191.
- 11) Haruvi-Lamdan N, Lebendiger S, Golan O, et al (2019) Are PTSD and autistic traits related? An examination among typically developing Israeli adults. *Compr Psychiatry*, 89 : 22-27.
- 12) Hawi Z, Cummins TD, Tong J, et al (2015) The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 20 : 289-297.
- 13) Hoover DW and Kaufman J (2018) Adverse childhood experiences in children with autism spectrum disorder. *Curr Opin Psychiatry*, 31 : 128-132.

- 14) Huang CH and Santangelo SL (2008) Autism and serotonin transporter gene polymorphisms : a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B : 903-913.
- 15) Hulley M (2016) The serotonin transporter gene (SLC6A4) show differential regulation between children with ASD and typically developing children in s South African population. University of Cape Town, MS thesis, South Africa.
- 16) Iwata K, Matsuzaki H, Tachibana T, et al (2014) N-ethylmaleimide-sensitive factor interacts with the serotonin transporter and modulates its trafficking : implications for pathophysiology in autism. *Molecular Autism*, 5 : 33.
- 17) Joshi G, Faraone SV, Wozniak J, et al (2017) Symptom Profile of ADHD in Youth With High-Functioning Autism Spectrum Disorder : A Comparative Study in Psychiatrically Referred Populations. *J Atten Disord*, 21 : 846-855.
- 18) Kent L, Doerry U, Hardy E, et al (2002) Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) : analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry*, 7 : 908-912.
- 19) Kinnally EL, Feinberg C, Kim D, et al (2011) DNA methylation as a risk factor in the effects of early life stress. *Brain Behav Immun*, 25 : 1548-1553.
- 20) Koenen KC, Uddin M, Chang SC, et al (2011) SLC6A4 methylation modifies the effect of the number of traumatic events on risk for posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*, 28 : 639-647.
- 21) Kolassa IT, Ertl V, Eckart C, et al (2010) Association study of trauma load and SLC6A4 promoter polymorphism in posttraumatic stress disorder : evidence from survivors of the Rwandan genocide. *J Clin Psychiatry*, 71, 543-547.
- 22) Landa RJ (2018) Efficacy of early interventions for infants and young children with, and at risk for, autism spectrum disorders. *Int Rev Psychiatry*, 30 : 25-39.
- 23) Lee DO and Ousley OY (2006) Attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in a clinic sample of children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 16 : 737-746.
- 24) Lobregt-van Buuren E, Sizoo B, Mevissen L, et al (2019) Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) Therapy as a Feasible and Potential Effective Treatment for Adults with Autism Spectrum Disorder (ASD) and a History of Adverse Events. *J Autism Dev Disord*, 49 : 151-164.
- 25) Maiano C, Normand CL, Salvat MC, et al (2016) Prevalence of School Bullying Among Youth with Autism Spectrum Disorders : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Autism Res*, 9 : 601-615.
- 26) McDonnell CG, Boan AD, Bradley CC, et al (2019) Child maltreatment in autism spectrum disorder and intellectual disability : results from a population-based sample. *J Child Psychol Psychiatry*, 60 : 576-584.
- 27) Mehtar M and Mukaddes NM : Posttraumatic stress disorder in individuals with diagnosis of autistic spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord*, 5 (1) : 539-546.
- 28) van Mil NH, Steegers-Theunissen RP, Bouwland-Both MI, et al (2014) DNA methylation profiles at birth and child ADHD symptoms. *J Psychiatr Res*, 49 : 51-59.
- 29) Mulligan A, Anney RJ, O'Regan M, et al (2009) Autism symptoms in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : a familial trait which correlates with conduct, oppositional defiant, language and motor disorders. *J Autism Dev Disord*, 39 : 197-209.
- 30) Nakamura K, Sekine Y, Ouchi Y, et al (2010) Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Archiv Gen Psychiatry*, 67 : 59-68.
- 31) Ouellet-Morin I, Wong CC, Danese A, et al (2013) Increased serotonin transporter gene (SERT) DNA methylation is associated with bullying victimization and blunted cortisol response to stress in childhood : a longitudinal study of discordant monozygotic twins. *Psychol Med*, 43 : 1813-1823.
- 32) Park S, Lee JM, Kim JW, et al (2015) Associations between serotonin transporter gene (SLC6A4) methylation and clinical characteristics and cortical thickness in children with ADHD. *Psychol Med*, 45 : 3009-3017.
- 33) Provenzi L, Giorda R, Beri S, et al (2016) SLC6A4 methylation as an epigenetic marker of life adversity exposures in humans : A systematic review of literature. *Neurosci Biobehav Rev*, 71 : 7-20.
- 34) Sanderud K, Murphy S and Elklit A (2016) Child maltreatment and ADHD symptoms in a sample of

- young adults. *Eur J Psychotraumatol*, 7 : 32061.
- 35) Semiz ÜB, Öner Ö, Cengiz FF, et al (2017) Childhood abuse and neglect in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin Psychopharmacol*, 27 : 344-348.
- 36) Simonoff E, Pickles A, Charman T, et al (2008) Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders : prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47 : 921-929.
- 37) Sinzig J, Walter D and Doepfner M (2009) Attention deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with autism spectrum disorder : symptom or syndrome? *J Atten Disord*, 13 : 117-126.
- 38) Widom CS (1999) Posttraumatic stress disorder in abused and neglected children grown up. *Am J Psychiatry*, 156 : 1223-1229.
- 39) Yang PY, Menga YJ, Li T, et al (2017) Associations of endocrine stress-related gene polymorphisms with risk of autism spectrum disorders : Evidence from an integrated meta-analysis. *Autism Res*, 10 : 1722-1736.
- 40) Zablotsky B, Bradshaw CP, Anderson CM, et al (2014) Risk factors for bullying among children with autism spectrum disorders. *Autism*, 18 : 419-427.

---

**■ ABSTRACT**

---

**Potential molecular mechanisms of childhood experiences in autism spectrum disorder**

Manabu Makinodan, Takashi Komori, Toshifumi Kishimoto

*Department of Psychiatry, Nara Medical University School of Medicine*

It remains unclear how molecular mechanisms contribute to high rates of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and posttraumatic stress disorder (PTSD) in autism spectrum disorder (ASD). Considering that adverse childhood experiences (ACEs) are correlated with the symptoms of ADHD and PTSD, and the individuals with ASD tend to experience stressful events in childhood, we hypothesize that ACEs may develop ADHD and PTSD in the individuals with ASD. In this review article, we discuss the associations between ACEs and ADHD/PTSD symptoms in the individuals with ASD focusing on the serotonin transporter gene, *SLC6A4*, as the shared causative agent.

---

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 31 (2) : 80-84, 2020)

---