

特集 1 発達障害研究最前線—細胞から臨床まで—

5. オキシトシンによる自閉スペクトラム症中核症状への治療薬開発：投与効果の経時変化のメカニズム解明へ

山末 英典*

抄録：オキシトシンによって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、単回投与ではこれまで一貫して改善効果が認められる一方、反復投与では報告が一貫しなかった。その理由として、オキシトシンを反復投与すると効果が変化することが疑われたが、自閉スペクトラム症の症状を繰り返して評価できるような客観的な方法がなく、この疑問を確かめることができなかった。筆者らの最近の研究では、対人場面に現れる表情を定量的に解析して評価項目とし、自閉スペクトラム症に関連した表情の特徴がオキシトシンの投与で改善されることについて再現性をもって示すことに成功した。さらにこの改善効果は時間とともに変化することを示し、この経時変化の脳内・分子メカニズムに関する知見とともに、オキシトシンによる自閉スペクトラム症の治療が最適化され開発が進むことが期待されている。本稿ではこの研究成果について概説した。

日本生物学的精神医学会誌 33 (2) : 63-66, 2022

Key words : autism, asperger, clinical trial, 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確立されていない。そのため、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、オキシトシン経鼻薬の有効性や安全性を検討してきた^{1-3, 8, 9, 11, 13, 14}。文献的に概観すると、オキシトシンの社会的コミュニケーションの障害への効果は、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がみられ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、評価方法の客観性が不十分であること、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

これまでに筆者らが実施した2つの別個の臨床試験の際に、6週間毎日2回のオキシトシンまたはプラセボ経鼻薬を反復投与した前後で、被験者が面接者と決まった対人的な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。もともと、ASD 当事者の表情は、そうでない定型発達者と比較し、対人的な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の投与を受けると、2つの臨床試験のいずれでも、プラセボに比べ、この中立表情の変化のしにくさが緩和された (図 1, 2)。さらに、この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 ($d = -1.24$)⁷ (図 2)。

Development of therapeutics for autism spectrum disorder core symptoms with oxytocin : uncovering mechanisms of time-course change in the efficacy

* 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 City, Shizuoka 431-3192, Japan

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

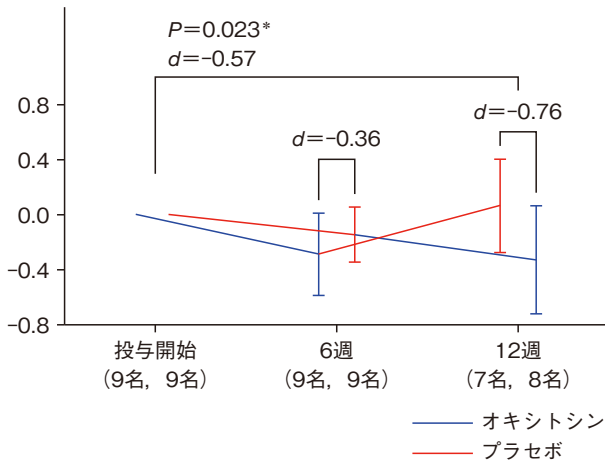


図1 予備的臨床試験における表情の特徴へのオキシトシンの効果

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 to 0.13, 一般化推定方程式による) (文献7より一部改変して転載)。

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ことも考えられた。そこでさらに、ヒト臨床試験と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週間経鼻投与の前後で、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。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。その結果、臨床試験では、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とが有意に減少した。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²⁾。この代謝物濃度の減少が目立つ場合ほど、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

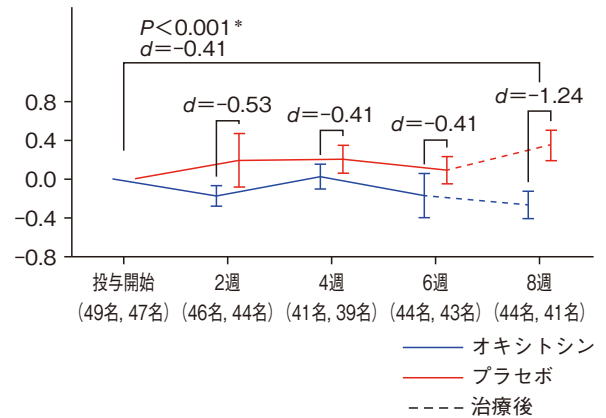


図2 検証的臨床試験における表情の特徴へのオキシトシンの効果とその時間経過

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 to -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週間で回復していた ($d=-1.24$) (文献7より一部改変して転載)。

かった (図3)。動物実験では、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⁴⁾。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。

3. 網羅的分子解析によるオキシトシン効果発現・減弱の分子メカニズム解明

さらに、オキシトシンまたはプラセボ6週間投与前後で収集した血漿から metabolomics を行うと、オキシトシン6週間投与でプラセボに比べてN,N-dimethylglycine濃度が有意に上昇し、このN,N-dimethylglycine濃度上昇は、投与期間最初の2週間におけるASDの表情特徴の改善とは正に相関するが、投与後2~4週の間同指標の改善度とは負に相関した。臨床試験および動物実験で見いだしたオキシトシン反復投与とNMDA受容体やグルタミン酸神経系の変化⁴⁾と一致し、オキシトシン反復

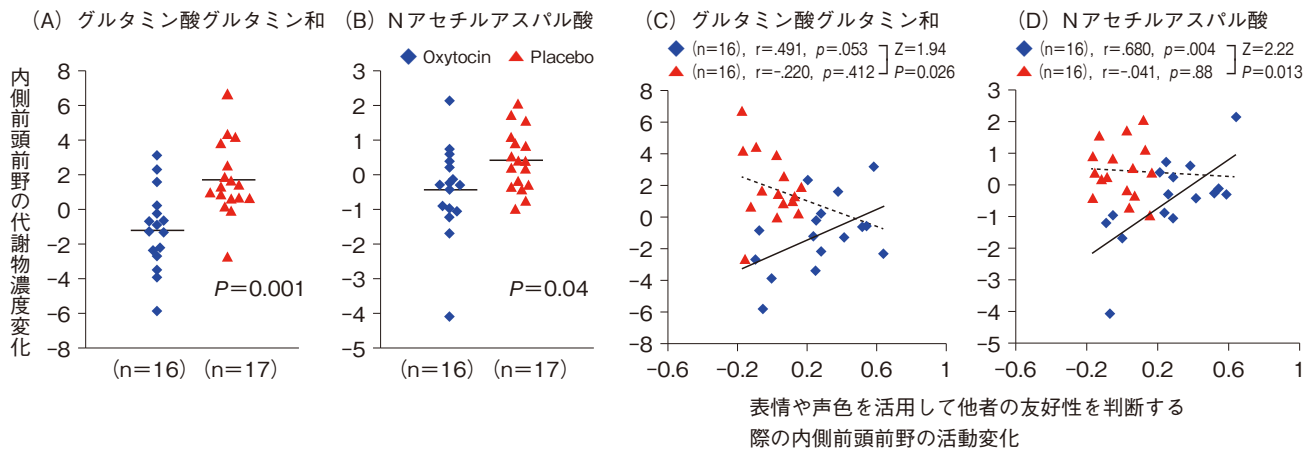


図3 オキシトシン反復投与によるASD当事者の内側前頭前野における代謝物濃度変化

オキシトシンの6週間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 (文献4より一部改変して転載)。

投与による治療効果発現とその後の減弱にNMDA受容体や神経可塑性が関与することを示唆した⁵⁾。

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るべき点が多く残る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の開発を進めた。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、平成30年に開始し令和2年に完了した。また、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¹²⁾。

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。開示すべき利益相反は存在しない。

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 and Yamasue H (2018) Clinical potential of oxytocin in autism spectrum disorder: current issues and future perspectives. *Behav Pharmacol*, 29 : 1-12.
- 4) Benner S, Aoki Y, Watanabe T, et al (2021) Neurochemical evidence for differential effects of acute and repeated oxytocin administration. *Mol Psychiatry*, 26 : 710-720.
- 5) Kato Y, Kuwabara H, Okada T, et al (2021) Oxytocin-induced increase in N, N-dimethylglycine and time-course of changes in oxytocin efficacy for autism social core symptoms. *Mol Autism*, 12 : 15.
- 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 (1) : e0190442.
- 7) Owada K, Okada T, Munosue 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 and Domes G (2018) Oxytocin and autism spectrum disorders. *Curr Top Behav Neurosci*, 35 : 449–465.
- 12) Yamasue H, Aran A and Berry-Kravis E (2019) Emerging pharmacological therapies in fragile X syndrome and autism. *Curr Opin Neurol*, 32 : 635–640.
- 13) Yamasue H, Okada T, Munosue T, et al (2020) Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder : a randomized clinical trial. *Mol Psychiatry*, 25 : 1849–1858.
- 14) Yamasue H, Yee JR, Hurlmann R, et al (2012) Integrative approaches utilizing oxytocin to enhance pro-social behavior : from animal and human social behavior to autistic social dysfunction. *J Neurosci*, 32 : 14109–14117.

■ **ABSTRACT**

**Development of therapeutics for autism spectrum disorder core symptoms with oxytocin :
uncovering mechanisms of time-course change in the efficacy**

Hidenori Yamasue

Department of Psychiatry, Hamamatsu University School of Medicine

Discrepancies in the efficacy between single-dose and repeated administrations of oxytocin on autism spectrum disorder (ASD) indicate a time-course change in efficacy. However, the hypothesis cannot be tested without a repeatable, objective, and quantitative measurement of the core symptoms of ASD. The author's research group comprehensively examined our single-site exploratory (n = 18, crossover) and multi-site confirmatory (n = 106, parallel-group), 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 from two independent clinical trials successfully detect and verify the therapeutic effect of repeated administrations of intranasal oxytocin on autistic feature in facial expressions during social interaction. Furthermore, for the first time, the recent 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 studies regarding neural and molecular 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 33 (2) : 63–66, 2022)
