

国立大学法人浜松医科大学  
学校法人帝京大学  
公立大学法人奈良県立医科大学

令和 8 年 3 月 31 日

## 自閉スペクトラム症中核特徴に対するオキシトシン経鼻剤の改善効果を規定する遺伝子を全ゲノム解析によって同定

### <研究成果のポイント>

- 双方向的な対人交流の困難といった自閉スペクトラム症中核特徴に対するオキシトシン経鼻剤の改善効果を規定する遺伝子を全ゲノム解析によって同定しました。
- 投与前に遺伝子を解析することでオキシトシンによる治療効果が期待しやすい方に選択的に投与して治療の最適化を図ることが期待されます。
- 同定した遺伝子のようなオキシトシン分泌を調節する系を標的とした新たな治療薬を開発することで効率的で有効な治療方法を開発することが期待されます。

※本研究成果は、Nature Publishing Group の医学誌「Molecular Psychiatry」に **3 月 28 日** に公表されました。

### <概要>

浜松医科大学精神医学講座の研究グループ（責任研究者：山末英典教授）は、国内 17 施設との共同研究によって、全ゲノムの 60 万を超える遺伝子多型<sup>\*1</sup>から、自閉スペクトラム症<sup>\*2</sup>中核特徴に対するオキシトシン<sup>\*3</sup>経鼻剤の改善効果を規定する遺伝子を探索し、2 型リアノジン受容体という遺伝子の多型を同定しました。この 2 型リアノジン受容体は、カルシウムチャンネルシグナル伝達を通じてオキシトシン分泌を調節する役割を持つことがこれまでに知られていた動物実験から示されていました。全ゲノム 60 万を超える遺伝子多型から探索して同定した遺伝子についてさらに独立した異なる臨床試験のデータセットでも関連を確認し、さらにはその遺伝子がオキシトシン分泌を調整する分子の遺伝子であったことは、この遺伝子の重要性を頑健に支持する意義深い結果です。今回の研究結果から、投与前に 2 型リアノジン受容体の遺伝子多型を確認することでオキシトシンによる治療効果が期待しやすい方に選択的に投与して治療の最適化を行なうという戦略が考えられます。また、リアノジン受容体のようなオキシトシン分泌を調節する系を標的とした新たな治療薬を開発することで効率的で有効な治療方法を開発することが期待されます。

なお本研究は、文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」の「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究（課題 F）：発達障害研究チーム（拠点長：名古屋大学・尾崎紀夫教授）」と国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）脳科学研究戦略推進プログラム『臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服（融合脳）：発達障害・統合失調症研究チーム（チーム長：浜松医科大学・山末英典教授）』臨床研究・治験推進研究事業（代表：浜松医科大学・山末英典教授）、および日本学術振興会が交付する科学研究費助成事業の基盤研究（B）『自閉症中核症状の新規治療シイズ創出：RCT ベースの多層オミクスと検証的動物実験』（代表：浜松医科大学・山末英典教授）の一環として行なわれました。研究成果は、Nature Publishing Group の医学誌「Molecular Psychiatry」に **3 月 28 日** 付で掲載されました。

### <研究の背景>

自閉スペクトラム症は最新の統計では 31 人に 1 人の割合（北米疾病予防管理センター CDC

による 2022 年の調査による) で診断がつく頻度の高い神経発達症ですが、その中核的特徴そのものに対する治療薬がありません。これまでの研究によって、自閉スペクトラム症の中核的特徴に対する初の治療薬候補の一つとしてオキシトシンが注目されてきましたが、その治療効果については報告によってばらつきがありました。オキシトシンによる治療効果が現れるメカニズムが分かっていないこと、治療効果の現れ方に個人差が大きいことなどが治療薬としての更なる開発における障壁となっていました。しかしこれまで、オキシトシンによる自閉スペクトラム症の中核的特徴に対する治療効果を規定する遺伝子を全ゲノムから探索する検討は報告がありませんでした。

### ＜研究手法・成果＞

本研究では、これまでに行なった 250 名を超える臨床試験に参加した方のデータを用いて、自閉スペクトラム症の中核特徴に対する治療効果の個人差を規定している遺伝子を全ゲノムの 60 万を超える遺伝子多型から探索しました。臨床試験のデータには、浜松医科大学精神医学講座の山末英典教授が東京大学在籍中に名古屋大学や金沢大学や福井大学と共同で行なった 3 つの臨床試験と、浜松医科大学に赴任後に北海道大学、東北大学、東京大学、名古屋大学、大阪大学、九州大学と行なった 1 つの臨床試験で収集したデータを用いました。いずれの臨床試験も無作為割付プラセボ対照<sup>\*4</sup> で二重盲検<sup>\*5</sup> デザインの最も厳密な方式で客観的に改善効果を検討した臨床試験です。その結果、1 つ目の臨床試験でオキシトシンを 1 回投与した後に認められた、相手が友好的か敵対的かを表情や口調などの非言語的なコミュニケーション情報を用いて判断した際の内側前頭前野<sup>\*6</sup> の活動の改善の個人差とゲノムワイド有意な相関を示す遺伝子多型を同定しました。この遺伝子多型は、2 型リアノジン受容体という遺伝子に位置していました (図 1)。さらに、オキシトシンの連続的な投与の効果を検討した残りの 3 つの臨床試験データの解析によって、この 2 型リアノジン受容体遺伝子の多型がオキシトシンによる自閉スペクトラム症中核特徴の改善効果の個人差と統計学的有意に関連していました。この自閉スペクトラム症中核特徴は 3 つの臨床試験で主要評価項目としていた双方向的な対人交流の困難さの重症度です。この 2 型リアノジン受容体は、カルシウムシグナル伝達を通じてオキシトシン分泌を調節する役割を持つことが、これまでに行なわれていた動物実験から示されていました。全ゲノム 60 万を超える遺伝子多型から探索して同定した遺伝子について、さらに独立した異なる臨床試験のデータセットで関連を確認し、さらにはその遺伝子がオキシトシン分泌を調整する分子の遺伝子であったことは、この 2 型リアノジン受容体の重要性を頑健に支持する意義深い結果であると言えます。

### ＜今後の展開＞

今回の研究結果から、投与する前に 2 型リアノジン受容体の遺伝子多型を確認することでオキシトシンによる治療効果が期待しやすい方に選択的に投与を行なうことで治療の最適化を行なうという戦略が考えられます。また、リアノジン受容体のようなオキシトシン分泌を調節する系を標的とした新たな治療薬を開発することで効率的で有効な治療方法を開発することが期待されます。

### ＜用語解説＞

- \*1 遺伝子多型：遺伝子情報を構成する塩基情報に認められる個人差で、この個人差が個人個人の様々な身体的あるいは精神的特徴や様々な疾患への罹りやすさなどと関連していることが知られています。
- \*2 自閉スペクトラム症 (自閉症スペクトラム障害)：従来の自閉症からアスペルガー障害や特定不能の広汎性発達障害までを含む概念です。自閉症的な特性は、知的障害も伴う自閉症から、知的機能の高い自閉症を経由し、自閉スペクトラム症の症状を持ちながらも症状の数が少なく程度も軽い正常範囲の人まで続くスペクトラム (はっきりした境界のない連続体) を形成するという考えに基づいています。中心的特徴として、他者と交流することが難しく社会生活に制約が生じるという社会的コミュニケーションの困難さと、

興味が偏り同じ行動を繰り返しやすいと変化に対して混乱しやすいという常同行動・限定的興味があります。これらの中核的特徴に対して有効な治療薬が開発されていません。

- \*3 オキシトシン：脳の下垂体の後葉という場所から分泌されるホルモンで、従来からよく知られる子宮収縮や授乳促進といった女性での身体的作用に加えて、社会行動や信頼行動を促進して人の表情を読み取りやすくするといった男性でも認められる脳における作用が知られてきています。
- \*4 無作為割付プラセボ対照：薬効成分を含まないプラセボと薬効成分を含む実薬のどちらを投与するかを無作為に決めていく方法で、薬効成分の効果を客観的に調べるために必要な方法です。
- \*5 二重盲検：思い込みなどから生じる偽薬によるプラセボ効果や観察者の先入観などを排除するために、臨床試験の参加者も試験担当者も偽薬か実薬か分からない状態で服薬も検査も行なって、実薬による真の薬理効果を実証する方法です。
- \*6 内側前頭前野：情報を統合して行動を調節するといった機能を担っているとされる前頭前野の内側面に位置しています。他者との交流・自己・意識といった様々な高次精神機能に関与することが知られていますが、特に本研究でオキシトシンによる活動の変化を認めた場所は、自分の感情や体験に照らし合わせることで他者の感情や考えを理解したりする働きに関わる場所と（腹側内側前頭前野）、他者の考えを論理的・客観的に推論する機能に関わる場所（背側内側前頭前野）との両者を含んでいます。

#### <発表雑誌>

Molecular Psychiatry（モレキュラー・サイキアトリー）  
(DOI: 10.1038/s41380-026-03562-y)

#### <論文タイトル>

A key gene modulating oxytocin efficacy in autism: Genome-wide discovery and verification in randomized controlled trials datasets

#### <著者>

Hitoshi Kuwabara, Masaki Kojima, Seico Benner, Takeshi Otowa, Takamitsu Watanabe, Miho Kuroda, Keiho Owada, Walid Yassin, Junko Hamada, Yukiko Kano, Yota Uno, Itaru Kushima, Daisuke Mori, Yuko Arioka, Toshio Munesue, Kiyoto Kasai, Haruhiro Higashida, Osamu Abe, Hidemasa Takao, Tomoyasu Wakuda, Yosuke Kamenon, Jun Inoue, Taeko Harada, Aya Yamauchi, Nanayo Ogawa, Nami Honda, Saya Kikuchi, Moe Seto, Hiroaki Tomita, Noriko Miyoshi, Megumi Matsumoto, Yuko Kawaguchi, Koji Kanai, Manabu Ikeda, Itta Nakamura, Shuichi Isomura, Yoji Hirano, Toshiaki Onitsuka, Nagahide Takahashi, Mitsuko Nakashima, Hirotomo Saitsu, Kenji Kondo, Masashi Ikeda, Nakao Iwata, Mihoko Shimada, Tsukasa Sasaki, Nori Takei, Norio Ozaki, Hirotaka Kosaka, Takashi Okada, Hidenori Yamasue\*. \*責任著者

#### <研究グループ>

大阪大学、金沢大学、九州大学、国立環境研究所、国立精神・神経医療研究センター、国立病院機構 榊原病院、埼玉医科大学、帝京大学、東京大学、東京都医学総合研究所、東北大学、名古屋大学、奈良県立医科大学、浜松医科大学、福井大学、藤田医科大学、宮崎大学（50音順）

#### <研究支援>

文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」の「精神・神経疾患の克服を目指す脳科学研究（課題 F）：発達障害研究チーム（拠点長：名古屋大学・尾崎紀夫教授）」と国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）脳科学研究戦略推進プログラム『臨床と基礎研究の連携強化による精神・神経疾患の克服（融合脳）：発達障害・統合失調症研究チーム（チーム長：

浜松医科大学・山末英典教授)『臨床研究・治験推進研究事業(代表:浜松医科大学・山末英典教授)、および日本学術振興会が交付する科学研究費助成事業の基盤研究(B)『自閉症中核症状の新規治療シーズ創出:RCT ベースの多層オミクスと検証的動物実験』(代表:浜松医科大学・山末英典教授)の一環として行なわれました。

#### <本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 精神医学講座  
〒431-3192 静岡県浜松市中央区半田山1-20-1  
教授 山末英典  
Tel: 053-435-2295/Fax: 053-435-3621  
E-mail: yamasue@hama-med.ac.jp

#### <参考図>

図1 全ゲノム解析から同定した遺伝子多型

