

## 【24】

氏 名	齊 間 草 平
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第820号
学位授与の日付	令和4年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (先端内科学)
学位論文題目	Relationship between sensory processing and Autism Spectrum Disorder-like behaviors in Prader-Willi Syndrome (Prader-Willi症候群における感覚処理と自閉症様行動の関係性)
論文審査委員	(主査) 教授 松 原 知 代 (副査) 教授 下 田 和 孝 教授 宮 本 智 之

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

Prader-Willi症候群（Prader-Willi syndrome：PWS）は、染色体15q11-q13領域の父性発現遺伝子の欠失（deletion：DEL）、または、染色体15番が父親から伝播せず、2本とも母親由来（maternal uniparental disomy：mUPD）である現象に起因する隣接遺伝子症候群である。PWSの主な臨床症状は、新生児期の筋緊張低下、知的障害、多食、進行性の肥満、性腺機能低下であり、さらに、自閉症スペクトラム障害（Autism Spectrum Disorder：ASD）様の行動を認める。獨協医科大学埼玉医療センターには国内最大のPWS患者集積があり、行動症状に関する包括的な臨床研究が行われてきた。

#### 【目 的】

PWSにASD様行動があることは知られており、ASDにはその行動の基底に感覚処理障害があることも指摘されているが、PWSの感覚処理に関してはほとんど研究されていない。しかし、PWSの行動にも基底に感覚処理障害があり、症状の重症度に影響を及ぼしている可能性がある。この点を検証すべく、成人のPWS患者を対象として感覚処理障害のプロフィールを明らかにし、その重症度と他の行動症状（異常行動、食物関連行動、対人関係能力、コミュニケーション、こだわりなどのASD様行動）との関係を検討した。また、感覚処理と行動症状に関して、遺伝子型（DEL、mUPD）間で比較した。

#### 【対象と方法】

本研究は獨協医科大学埼玉医療センターの生命倫理委員会より承認を得て、指針に従い施行した。

データ収集の前に、患者および保護者には研究内容の説明を行い、インフォームド・コンセントを取得した。同意の得られた、同センターに通院する51人（17歳～48歳、男31人、女20人、DEL41人、mUPD10人）のPWS患者を対象に、患者および保護者より情報を収集し、質問紙による評価を実施した。

評価尺度としては、以下4種類を使用した。

- (i) 日本版感覚プロファイル短縮版 (short sensory profile : SSP-J)
- (ii) 広汎性発達障害日本自閉症協会評価尺度  
(pervasive developmental disorders autism society Japan rating scale : PARS)
- (iii) 食物関連問題質問紙 (food-related problem questionnaire : FRPQ)
- (iv) 異常行動チェックリスト (aberrant behavior checklist : ABC-J)

SSP-JのZスコアに基づいて、参加者を①感覚処理能力は平均的、②感覚異常が強い、③感覚異常が非常に強い、の3グループに分類した。感覚処理能力と他の行動症状の重症度を比較するために、3グループ間におけるPARS、FRPQ、ABC-Jの得点の違いを一元配置分散分析により評価した。さらに遺伝子型間での感覚処理能力の違いを評価するため、DEL、mUPDに分けて、SSP-Jの8つのサブセクションの得点について両側t検定を行った。すべての統計的検定において、 $p < 0.05$ を有意差があるとした。

## 【結 果】

### ▼PWS患者における感覚処理障害の特徴

感覚処理能力が平均的な群は23.5% (n=12)、感覚異常が強い群は41.2% (n=21)、感覚異常が非常に強い群は35.3% (n=18) となった。

### ▼感覚処理能力とASD様行動の比較

感覚異常が非常に高い群で、感覚処理能力が平均的な群よりもPARS合計点、コミュニケーションの得点が高かった。

### ▼感覚処理能力と異常行動の比較

感覚異常が非常に高い群で、感覚処理能力が平均的な群よりもABC-J得点が高かった。

### ▼感覚処理能力と食関連行動の比較

有意差を認めるものはなかった。

### ▼遺伝子型間での感覚処理能力の違い

mUPDはDELに比べて、聴覚フィルタリングの得点が高かった。

## 【考 察】

本研究は、PWSの感覚処理能力に焦点をあてた数少ない研究の一つである。感覚処理能力の評価とともに、ASD様症状をPARSで、異常行動をABC-Jで、食物関連行動をFRPQを用いて、それぞれ評価した。さらに、ASD様行動がDELに比してmUPDで重度であるとの知見を考慮し、遺伝子型間での違いも比較検討した。

まず、PWS患者の75%以上に感覚異常が認められた。次いで、感覚処理能力が平均的な群に比べ

て、感覚異常が非常に強い群で、より重度のASD様行動を認めた。異常行動についても同様で、感覚異常が非常に強い群でより重度であった。食関連行動と感覚処理能力については、有意な関係を認めなかった。従来の研究で、食行動異常は、強迫症状や破壊的行動を含む行動症状群とは異なることが指摘されており、PWSにおいても、食に関する行動症状と食以外の行動症状という2つの異なる群があると考えられた。最後に、遺伝子型間の比較では、音を選択して選別する能力である聴覚フィルタリングにおいて、mUPDはDELに比べて重度に障害されていた。聴覚フィルタリングの障害が不適応行動を引き起こす可能性は、ASDやダウン症候群などの神経発達障害で示唆されており、PWSにおいてもこの可能性は検討されるべきで、今後さらなる研究が望まれる。

## 【結 論】

本研究では、PWS患者において高頻度で感覚処理障害が認められ、その重症度がASD様行動や異常行動の重症度と関係する可能性が示唆された。PWS患者の多様な不適応行動の基底に感覚処理障害が存在する可能性があり、感覚処理を早期に評価し、適切な介入を行うことが重要であるとする。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

Prader-Willi症候群 (Prader-Willi syndrome : PWS) は、染色体15q11-q13領域の父性発現遺伝子の欠失 (deletion : DEL)、または、染色体15番が父親から伝播せず、2本とも母親由来 (maternal uniparental disomy : mUPD) である現象に起因する隣接遺伝子症候群である。PWSの主な臨床症状は、新生児期の筋緊張低下、知的障害、過食、進行性の肥満、性腺機能低下であり、さらに、自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder : ASD) 様の行動を認める。ASDに感覚処理障害があり、行動症状との関係性が指摘されているが、PWSの感覚処理に関してはほとんど研究されていない。そこで、PWSにもASD同様に感覚処理障害があり、それと行動症状との間に関係性があり、感覚処理障害の程度が行動症状の重症度に影響を及ぼすという仮説が立てられた。この点を検証すべく、申請論文では、成人のPWS患者を対象として感覚処理障害のプロフィールを明らかにし、その重症度と行動症状との関係を検討した。

結果、PWS患者の75%以上に感覚処理障害が認められ、感覚処理障害が強いほど、異常行動・ASD様行動が著しいことを明らかにした。また、感覚処理と食行動異常は関係しないという、PWSに特有と考えられる特徴も示した。これらの結果から、PWS患者において高頻度で感覚処理障害が認められ、その重症度がASD様行動や異常行動の重症度と関係する可能性が示唆された。PWS患者の多様な不適応行動の基底に感覚処理障害が存在する可能性があり、感覚処理を早期に評価し、適切な介入を行うことが重要であると結論づけている。

### 【研究方法の妥当性】

申請論文において、研究は獨協医科大学埼玉医療センター生命倫理委員会の承認を得て、指針に従って実施されている。なお、データ収集の前に患者及び家族に研究内容の説明を行い、参加の同意を得ている。対象としたPWS患者 (計51名) は、FISH法、DNAメチル化試験において確定診断されてい

る。また、標準化された質問紙と半構造化された面接を実施し、PWS患者における心理行動症状を解析している。それらのデータを数値化し、適切に客観的な統計解析を行っている。以上より、本研究方法は妥当なものである。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

PWSは多彩な心理行動症状を呈し、発達段階により重症度が異なることが知られている。そのため、精神医学的な見地からの病態・治療法についての研究が望まれる。しかし、PWSにおいて、感覚処理の問題とASD様行動との関係性については過去に検討されていない。申請論文では、希少疾患である成人のPWS患者51名を対象としデータを解析した。PWSに高頻度で感覚処理障害を認めることを示し、さらに異常行動やASD様行動に関係していることを明らかにしている。この点において、本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、希少疾患であるPWSの症例を適切な対象の設定のもと、データ収集や適切な統計解析を行い、PWSの感覚処理障害のプロフィールを明らかにするとともに、感覚処理障害とその他の行動症状との関係性を検討している。本研究による結論は、論理的に矛盾するものではなく、かつ先行研究と照らしても矛盾するものではない。また、精神医学、遺伝学、小児科学などの知見を踏まえた上で、結論を導き出している。以上より、当研究の結論は妥当である。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文では、ASD同様に、PWSにおいても感覚処理障害があり、それが行動症状に関係し、感覚処理障害の程度が行動症状の重症度に影響を及ぼすという仮説を立てて研究が行われた。結果、感覚異常が強いほど、異常行動・ASD様行動が著しいことを明らかにした。それとは対照的に、PWSにおいて特徴的な食行動異常に関しては、それと感覚処理障害との関係は認められないという、PWSの行動を理解する上で重要な知見をも得ている。これは、PWSの行動症状を予測する際に欠かせない情報であり、PWS児の養育者や関係者がどのように支援すべきかを検討する上で極めて有益で、PWSの精神医学的研究の進歩に役立つ大変意義深い研究と評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、精神科臨床現場で研鑽を積み、作業仮説を立て、研究計画を立案した。そして、適切な方法により本研究を遂行し貴重な知見を得ている。その研究成果は国際誌に受理されており、研究遂行に必要な知識や能力は十分に獲得していると判断する。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

#### **(主論文公表誌)**

American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities  
(127 : 249-263, 2022)