

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：34310

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2012～2016

課題番号：24119004

研究課題名（和文）胎児期からのハイリスク児の臨床観察による発達障害理解と包括的診断法構築

研究課題名（英文）The mechanism of onset of autism spectrum disorders -The observation from the fetal stage to school age-

研究代表者

小西 行郎（KONISHI, YUKUO）

同志社大学・研究開発推進機構・教授

研究者番号：40135588

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 194,200,000円

研究成果の概要（和文）：発達障害とりわけ自閉症スペクトラム障害（以下ASDと略す）について、運動、睡眠、心拍、内分泌機能、体温などの生体機能リズムの異常を胎児期から学童期まで測定し、ASDにはこうした生体機能リズムの異常が症状発生の前、胎児期からでも見られることを発見した。それによって社会性の障害というASDの概念を打ち破り、生体機能リズムの異常としてのASDという新しい概念を得ることができた。この研究を通して、いくつかのバイオマーカーを選択することが可能になり、科学的で包括的な診断方法を構築すると共に、障害発症前に予防する先制医療へ向けて展望が開けてきた。

研究成果の概要（英文）：Since autism spectrum disorders (ASD) is a multifactorial disease with diverse symptoms. Current studies are mainly conducted at a genetic level. However, genetic and environmental factors account for <40 and >60% of ASD cases. As suggested by the DOHaD hypothesis, developmental disorders may be caused by maternal stress and nutritional disorders during pregnancy. Therefore, not all ASD cases can be explained by genetic factors alone. The mechanisms of onset of ASD, have been investigated by observation from the fetal stage to school age. As a result, sleep rhythm disorders were noted before the onset of ASD, frequently complicated by abnormalities of biological rhythms, such as sleep, heart rates, endocrine functions, and core temperature and identified concurrent abnormalities of biological rhythms at cell, organ, and individual levels and among individuals through the course of ASD. Thus, the existing concept of ASD, i.e., social disorder, has been changed.

研究分野：発達神経科学

キーワード：生体機能リズム 自閉症スペクトラム障害 睡眠障害 糖尿病 ASD 胎児 発達障害 心拍

## 1. 研究開始当初の背景

発達障害とりわけ自閉症スペクトラム障害(以下 ASD と略す)については、近年急速にその発生数が増加し、大きな社会問題になっていたにもかかわらず、その原因や症状発症のメカニズムについて、ほとんど解明されておらず、胎児期から一貫した系統的な縦断研究の必要性が強調され始めた時期であった。一方で脳機能画像などの進歩によって ASD が脳障害であるとの認識は深まったが、その原因究明に関しては遺伝子解析が中心で、環境要因が大きいといわれる ASD の病因解明にまで至っていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究において小西計画班(以下 B01 班)は胎児期から発達障害の発症までを産婦人科、新生児科、小児科、精神神経科という医療面から縦断的に観察研究することによって、発達障害の発生メカニズムを追究するとともに、情報工学や認知心理学の研究者とともに包括的で科学的な診断方法を構築することを目的とした。さらに観察研究によって得られたデータを國吉計画班(以下 A01 班)に提供することによって構成論的に胎児期からの発達原理と発達障害の発生過程をシミュレーションすることも目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1)産婦人科領域

周産期情報、超音波診断装置による胎動および表情の観察、心拍の計測結果などを評価し、出生時の状態も考慮してハイリスク児を選出した。

胎盤の評価は京都大学産婦人科のみで行い、母体の栄養やストレスと胎盤機能の関係について、発達障害との関係があるといわれている早産と前期破水に関係する胎児と母体のバイオマーカーを測定した。

胎児期の観察でハイリスクとして選出された児を小児科へ紹介した。現在約 250 名が各施設でフォローアップされている。

### (2)新生児科領域

新生児集中治療室においてアクチウォッチを用いた運動評価、睡眠リズムのチェック、定期的に採取された唾液や尿によるメラトニン、コルチゾールなどの分泌リズムとサーカディアンリズムの関係などを検討した。

MRI による新生児の脳画像の診断は医療行為の中で撮影したものをを用いて解析した。

検査の結果ハイリスクと判断された児については久留米大学、香川大学では小児科医が、九州大学では産婦人科医、京都大学では精神科医が定期的にフォローアップしている。

### (3)小児科領域

兵庫県立リハビリテーション中央病院子どもの睡眠と発達医療センターにおいては、幼児期以降に受診した患者からアンケート調査と睡眠表を集め、さらに医師による診察により睡眠障害と発達障害の診断を行った。入院患者については、ブドウ糖負荷テスト、ポリソムノグラフィー、P300、重心動揺、自律神経機能、心理評価、MRI をすべての患者で実施した。

香川大学小児科ではアイトラッカーによる視線計測を用いて乳児から成人まで、定型発達と ASD 児について視聴覚認知課題を行った。

久留米大学小児科においてはベイリー発達検査による発達診断と睡眠表による睡眠障害の診断と小児神経科医による神経学的診察を行なった。

### (4)精神神経科領域

京都大学においては産婦人科においてハイリスク児として選出された児を生後 4 か月から精神神経科によって ADOS による行動観察と分担研究者である船曳が作成した質問による発達障害のレーダチャート方式の MSPA による評価を行った。同時に公募研究班の辻によりハイハイなどの運動の解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1)胎児期からの観察研究

胎児期からのコホート研究に関して各研究機関間での研究方法の統一化を図ったが、機器の違いや診察方法の違いなどから、各施設で独自の方法で開始することとなった。九州大学では胎児心拍の揺らぎと生後発達指数の相関、久留米大学では新生児期の睡眠障害と生後発達の関係を、それぞれ 100 名近くを対象に追跡し、その相関関係が明らかになっている。京都大学では 40 名近くが参加しており、高齢の父による子どもへの影響などについて検討中である。香川大学では約 20 名近くをフォローしているが、胎児神経学的診断方法の信頼度は低いようである。

諸隈らは胎児期の心拍の揺らぎと胎動のリズムについて検討していたが、妊娠 38 週ごろに心拍の揺らぎの周波数と口唇運動の周波数が一致することを見出した。この時期には心拍、全身運動、眼球運動などが同期して変化するようになり、ウルトラディアンリズムが確立するといわれている。諸隈の研究はこの時期に異なる生体機能リズム間に同期が見られることを示した初めての研究であり、各種運動が同期するメカニズムの一因としてリズムの同期がある可能性をうかがわせるものとして評価できる。

秦らは 3D 超音波診断装置によって顔面筋の

運動（表情）の発生発達過程を詳細に明らかにした。そのうえで、こうした運動の定量的な評価を行ない、十分な観察時間と熟練度があれば診断方法として臨床応用できる用途をつけた。最上らは発達障害の重要なリスクファクターである早産の臨床マーカーである胎児ファイブロネクチン(fFN)がヒト羊膜細胞において、子宮収縮や子宮頸管熟化を促進するプロスタグランジン E2 の産生を増加させること、コラーゲン分解酵素であるマトリックスメタロプロテナーゼの発現を亢進させて羊膜を分解し、破水に関与していることを見出した。さらに fFN を妊娠マウスの子宮内に投与するとマウスが早産し、fFN が早産発症の重要な因子であることを示した。また妊娠中の母体のストレスホルモンのグルココルチコイドが羊膜のコラーゲン合成を低下させ、卵膜の脆弱化をきたすことを妊娠マウスおよびヒト羊膜細胞で証明し、グルココルチコイドが前期破水にかかわる病態形成因子であることを見出した。

## (2) 新生児期の観察研究

新生児期の自発運動（以下 GM）の評価と予後

國吉計画班（以下 A01 班）の多賀との共同研究において新生児の GM の評価と 3 歳児時点での神経学的予後を調査した結果、新生児に GM の異常が脳性まひの発生と密接な関係にあることが判明し、新生児期の運動が後の発達障害の早期症状である可能性が示唆された。また公募班の辻らは GM の自動解析化に成功し、発達障害の発生メカニズムの解明に向けて有力な診断方法の一つができた。

岩田らは NICU において尿や唾液を定期的に採取し、血液採取ではなくともコルチゾールやメラトニンなどの内分泌機能のある程度測定できる方法を確立した。それによって新生児のコルチゾールの分泌機能と母体の内分泌機能のリズムとの関係を検討し、両者間に時間のずれがあるものの影響しあう可能性があることを発見した。いままで母体の概日リズムは子どもには影響しないという意見が強かったが、今回の発見はこうした議論に一石を投じるものと言えよう。

## (3) ASD 児における生体機能リズムの異常

兵庫県立リハビリテーション中央病院子どもの睡眠と発達医療センターにおいて、睡眠障害で入院治療を行っている患児の約 60% に発達障害（主に ASD）が見られた。興味深いことに、これらの患児では入院の原因となった睡眠障害が発症する前に新生児期の約 60%、乳児期のほとんどのケースに睡眠障害が存在することが判明した。つまり新生児・乳幼児期の睡眠障害がいったん消失し、学童期に再発したと思える現象が認められたということになる。さらに 129 名の入院患者にブドウ糖負荷テストを行ったところ、30 名

（23.3%）にインスリン分泌リズムの異常による耐糖能異常（境界域）が見つかった。また睡眠中の心電図から有意に ASD 児の方に心拍数が多く、揺らぎが少ないことが分かった。深部体温については高頻度に日内変動の異常が見られている（現在解析中）。これらの結果、細胞レベルから臓器、個体内さらには個体間の生体機能リズムの異常としての ASD という新しい概念が生まれてくることが考えられる。さらに田島らは睡眠中の脳波と心電図の変化の関連について解析し、定型発達では心電図の変化に連動する形で脳波の変化が見られるが、ASD ではこうした関係が見られないことを発見した。

## (4) ASD の診断方法の開発について

### 胎児期の早期兆候

諸隈や秦らは、胎児の表情の乏しさ、心拍リズムやウルトラディアンリズムの異常などが ASD 発症につながる超早期症状として捉えられる所見を得た。今後症例を増やして検証してゆきたい。

### 新生児期の早期兆候

ASD 児の保護者への質問によって、その約 60% が新生児期に睡眠障害を持っており、乳児期にはほとんどが何らかの睡眠障害を持っていることが判明した。新生児期の GM については A01 班の多賀氏との共同研究によって、ASD 発症との関連が示唆された。

### 乳児期の視聴覚認知の計測

アイトラッカーを用いた視線計測により、乳幼児期からの視聴覚認知の障害を早期に見見できることが可能になってきた。

### 精神神経科的診断

船曳らは研究期間中に独自開発した MSPA の標準化を行い、厚生労働省で保険適応が許可された。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 121 件)

Tanaka M, Tajima S, Mizuno K, Ishii A, Konishi Y, Miike T, Watanabe Y. Frontier studies on fatigue, autonomic nerve dysfunction, and sleep-rhythm disorder. *J Physiol Sci*. 査読有、65(6), 2015, 483-8  
doi: 10.1007/s12576-015-0399-y.

Tsuchiya Y, Minami Y, Umemura Y, Watanabe H, Ono D, Nakamura W, Takahashi T, Honma S, Kondoh G, Matsuishi T, Yagita K. Disruption of MeCP2 attenuates circadian rhythm in CRISPR/Cas9-based Rett syndrome model mouse. *Genes Cells*. 査読有、20, 2015, 992-1005

doi: 10.1111/gtc.12305.

Masahiro Kawasaki, Keiichi Kitajo, Kenjiro Fukao, Toshiya Murai, Yoko Yamaguchi, Yasuko Funabiki. Neural Dynamics for a Sudden Change in Other's Behavioral Rhythm. *Advances in Cognitive Neurodynamics (IV)*. 査読有、37(2),2015,485-9

doi: 10.1007/978-94-017-9548-7\_69

小西行郎、発達障害のメカニズムを考える リズム障害としての自閉症、*実験医学*、Vol.33、No.7(増刊)2015、pp.122-127

Egami C, Yamashita Y, Tada Y, Anai C, Mukasa A, Yuge K, Nagamitsu S, Matsuishi T. Developmental trajectories for attention and working memory in healthy Japanese school-aged children. *Brain Development*. 査読有、37, 2015, 840-848

doi:10.1016/j.briaindev.2015.02.003

Nao Kanemaru, Hama Watanabe, Hideki Kihara, Hisako Nakano, Tomohiko Nakamura, Junji Nakano, Gentaro Taga, Yukuo Konishi. Jerky spontaneous movements at term age in preterm infants who later developed cerebral palsy. *Early Human Development*. 査読有、90, 2014, 387-392

doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.05.004

Taga A, Kondoh E, Hamanishi J, Kawasaki K, Fujita K, Mogami H, Konishi I. Transverse fundal uterine incision for delivery of extremely low birth-weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 査読有、27(12).2014,1285-7

doi: 10.3109/14767058.2013.854328.

Kanenishi K, Hanaoka U, Noguchi J, Marumo G, Hata T. 4D ultrasound assessment of fetal facial expression during the latter stages of the second trimester. *Int J Gynecol Obstet*. 査読有、121(3), 2013, 257-260

doi: 10.1016/j.ijgo.2013.01.018

[学会発表](計260件)

Teruhisa Miike, Tsutomu Maeda, Seiki Tajima. An eight-year-continued co-operational project of elementary school and regional society to improve child sleep. The 4th international pediatric sleep association congress (Symposium invited speaker),

2016.3.11, Taipei(Taiwan)

Yukihiko Konishi, Ikuko Kato, Rie Tomita, Hiromi Suzuki, Hitoshi Okada, Wataru Jinnai, Kousuke Koyano, Saneyuki Yasuda, Tomoko Nishida, Yoshitaka Matsuda, Yukuo Konishi, Takashi Kusaka. Developmental Change of Visual Cognitive Function of Infancy, The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology, 2015.04.14-15, Taipei(TAIWAN)

Masahiro Kawasaki, Hidetsugu Komeda, Toshiya Murai, Yasuko Funabiki. Different strategy for movement imitation in ASD, *Neuroscience 2014*, 2014.11.15-19, Washington DC(USA)

Masahiro Kawasaki, Keiichi Kitajo, Kenjiro Fukao, Toshiya Murai, Yoko Yamaguchi, Yasuko Funabiki. Different mechanisms for coordinating with other's rhythms in autistic and control adults. *Neuroscience 2013*, 2013.11.12, San Diego(USA)

[図書](計16件)

明石真、八木田和弘、諸隈誠一、太田英伸、三池輝久、田島世貴、小西行郎、中井昭夫、豊浦麻記子、熊谷晋一郎、形本樹代子、荒西友里(三池輝久、小西行郎、中井昭夫、編)いま、小児科医に必要な実践小児睡眠医学、診断と治療社、2015、132

[その他]

ホームページ『構成論的発達科学』  
<http://devsci.isi.imi.i.u-tokyo.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

小西 行郎 (KONISHI, Yukuo)  
同志社大学・研究開発推進機構・教授  
研究者番号：40135588

(2)研究分担者

松石 豊次郎 (MATSUISHI, Toyojiro)  
久留米大学・高次脳疾患研究所・教授  
研究者番号：60157237

秦 利之 (HATA, Toshiyuki)  
香川大学・医学部・教授  
研究者番号：20156334

三池 輝久 (MIIKE, Teruhisa)  
兵庫県立リハビリテーション中央病院(子どもの睡眠と発達医療センター)・診療部・参与

研究者番号：90040617

小西 郁生 (KONISHI, Ikuo)  
京都大学・医学研究科・名誉教授  
研究者番号：90192062

日下 隆 (KUSAKA, Takashi)  
香川大学・医学部・教授  
研究者番号：50274288

諸隈 誠一 (MOROKUMA, Seiichi)  
九州大学・環境発達医学研究センター・特任  
准教授

研究者番号：50380639

船曳 康子 (FUNABIKI, Yasuko)  
京都大学・人間・環境学研究科・准教授  
研究者番号：80378744

### (3)連携研究者

村井 俊哉 (MURAI, Toshiya)  
京都大学・医学研究科・教授  
研究者番号：30335286

最上 晴太 (MOGAMI, Haruta)  
京都大学・医学研究科・助教  
研究者番号：40378766

山下 裕史朗 (YAMASHITA, Yushirou)  
久留米大学・医学部・教授  
研究者番号：90211630

小西 行彦 (KONISHI, Yukihiko)  
香川大学・医学部・助教  
研究者番号：60528157

金西 賢治 (KANENISHI, Kenji)  
香川大学・医学部・准教授  
研究者番号：10263906

花岡 有為子 (HANAOKA, Uiko)  
香川大学・医学部・講師  
研究者番号：10314931

田島 世貴 (TAJIMA, Seiki)  
国立障害者リハビリテーションセンター  
病院・第三診療部・研究員  
研究者番号：30420722

松田 佳尚 (MATSUDA, Yoshitaka)  
同志社大学・研究開発推進機構・特任准教  
授  
研究者番号：60342854

高野 裕治 (TAKANO, Yuji)  
同志社大学・研究開発推進機構・特任准教  
授  
研究者番号：00424317

中井 昭夫 (NAKAI, Akio)  
兵庫県立リハビリテーション中央病院 (子  
どもの睡眠と発達医療センター)・診療部・  
神経小児科部長  
研究者番号：50240784

豊浦 麻記子 (TOYOURA, Makiko)  
兵庫県立リハビリテーション中央病院 (子  
どもの睡眠と発達医療センター)・診療部・  
神経小児科医長  
研究者番号：70746750