

平成 30 年 6 月 27 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21026

研究課題名(和文)脳機能イメージングによる小児愛着障害の病態解明と生理学的指標の確立

研究課題名(英文) Research on the neural basis and neurophysiological marker of reactive attachment disorder caused by childhood maltreatment using functional brain imaging

研究代表者

滝口 慎一郎 (TAKIGUCHI, Shinichiro)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・特命助教

研究者番号：70382926

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文):本研究は児童虐待・ネグレクトなど不適切な養育に起因する小児反応性愛着障害の神経基盤を脳機能イメージングにより解明することを目的とした。反応性愛着障害児では定型発達児と比べて金銭報酬に関わる腹側線条体の機能が著明に低下していた。また、愛着スタイルで回避的な対人関係、感受性期解析で幼児期の虐待が、腹側線条体の脳活動低下と関連していた。さらに、反応性愛着障害児はオキシトシン点鼻の単回投与により線条体での報酬変化の感受性が改善したが、プラセボでは効果がなかった。本研究の成果は、早期介入の重要性と愛着障害の病態解明および病態特徴に基づく治療・支援法の開発を目指した臨床応用への発展に貢献すると考えられた。

研究成果の概要(英文): Childhood maltreatment is a major risk factor for reactive attachment disorder (RAD). We examined whether neural activity during reward processing was altered in children and adolescents with RAD using functional MRI. Significantly reduced activity in the striatum was observed in the RAD group compared with the TD group. And significant negative correlations between striatal activity and avoidant attachment were observed. The present results suggest that dopaminergic dysfunction occurs in the striatum of children and adolescents with RAD. Another study examined the neural effects of intranasal oxytocin on reward processing in children with RAD. Male children with RAD and TD individuals performed monetary reward task during functional MRI. Oxytocin enhanced striatal activation in the RAD group by the analysis of reward sensitivity using task contrast, but not in the TD group. These findings indicate that oxytocin may promote reward processing in RAD.

研究分野：小児精神神経学、小児発達学

キーワード：反応性愛着障害 児童虐待 脳画像解析 fMRI 報酬系

1. 研究開始当初の背景

児童虐待・ネグレクトなどの不適切な養育によって発症する「愛着障害」は、子どもの情緒の不安定さや自己統制能力に問題が生じ、学習・対人関係・社会活動に不適応をきたす。また、成長に伴ってうつ病や気分障害、睡眠障害など様々な精神疾患を併存する可能性が高いことから、早期診断および適切な治療が求められている。しかしながら、自閉症などの発達障害と症状が酷似しており、臨床的に鑑別診断が難しい。愛着障害の神経基盤は十分解明されておらず、病態に基づく客観的な診断法、予防、治療・適切な介入法の確立が求められている。

また、下垂体後葉ホルモンであるオキシトシンには、先行研究(動物・ヒト)で他者への愛着形成や信頼に関する社会行動を中枢神経系において調整する作用が知られているが、その機序や脳賦活変化・効果はまだ明確になっていない。

2. 研究の目的

本研究では脳機能イメージングにより小児反応性愛着障害(RAD)の神経基盤・病態を明らかにすること、また、RADの生理学的指標を探索することを目的とした。

(1) 脳イメージングを用いて認知課題施行時のRAD特有の脳機能障害の有無を特定する。また愛着行動スタイルや被虐待年齢との関連性を検討する。

(2) 薬理的介入に伴う脳賦活変化を検証するために、RAD患児を対象としてオキシトシン点鼻の単回投与による脳賦活変化を評価する。

3. 研究の方法

報酬系や実行機能系と呼ばれる動機、意欲、環境における適切な行動の選択において中心的な役割を果たしている神経ネットワークの機能に着目した認知課題を実施した。

(1) 米国精神医学会の診断基準(DSM-5)に基づき診断された右利き10~15歳のRAD児16名(平均年齢:12.6歳)と年齢と性別、利き手を一致させた定型発達児20名(平均年齢:12.7歳)を対象に金銭報酬課題(Izuma, 2008)を行い、3テスラMRIによる機能的磁気共鳴画像法(fMRI)で神経賦活度を測定した。SPMを用いてデータ解析し群間比較を行った。また、被験者の脳活動量と愛着行動スタイル(内的作業モデル、詫摩・戸田1988)の関連を偏相関解析し、虐待を受けた年齢が脳機能に与える影響についてランダムフォレスト法を用いて感受性解析を行った。なお、うつ尺度を共変量に入れて解析し、うつ症状が脳機能に与える影響を除外した。

(2) 10~18歳のRAD男児20名(平均年齢:12.9歳)と定型発達男児28名(平均年齢:12.9歳)を対象に、オキシトシン(OXT)点

鼻またはプラセボ(PLC)単回投与による二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験を行い、fMRIを用いて金銭報酬課題中の神経賦活度を測定しSPMで解析した。

いずれの研究も福井大学医学系研究倫理審査委員会の承認を得ており、すべての被験者に対して十分な説明と文書による同意を得た。

4. 研究成果

(1) RAD群では定型発達児と比べて金銭報酬課題時の腹側線条体の賦活度が有意に低下していることが明らかになった($P < 0.05$, corrected for multiple comparisons)(図1)。また、回避的な対人関係の問題をより強く抱えている児ほど腹側線条体の脳活動が低下した。さらに、感受性期解析により、幼児期特に1歳前後に虐待を受けたことがRAD児の線条体の活動低下に最も強く影響を及ぼしていたことが示された(図2)。以上より、RAD児では報酬系の機能低下および対人関係の症状や虐待を受けた時期との関連が示唆された。腹側線条体は動機づけや報酬による行動・情動に関与する部位であり、この部位の機能不全はRAD児の意欲の低下や対人的問題行動に関わる臨床症状につながる所見と考えられ、RADのドーパミン神経系異常が示唆された。

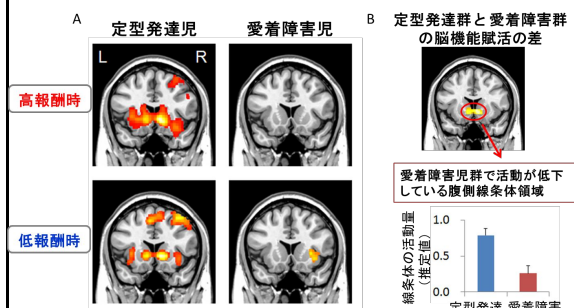


図1. A: 金銭報酬課題時の定型発達群と愛着障害群の脳活動
B: 線条体の活動量の比較

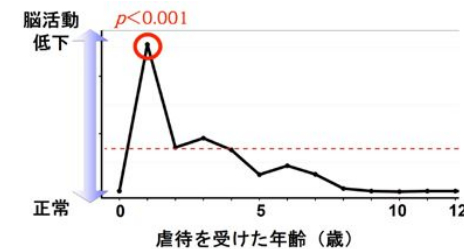


図2. 反応性愛着障害児における線条体の脳活動に関する感受性期解析

(2) RAD群では報酬感受性条件で左半球の腹側線条体において、プラセボでは脳賦活効果がみられなかったが、オキシトシン単回点鼻により脳賦活上昇がみられた(図3)。また、オキシトシン点鼻による線条体の脳賦活度

の変化は、臨床症状スコアと相関を認めた。この結果から、臨床症状の重症度によりオキシトシン点鼻の脳賦活反応性が異なることが示唆された。

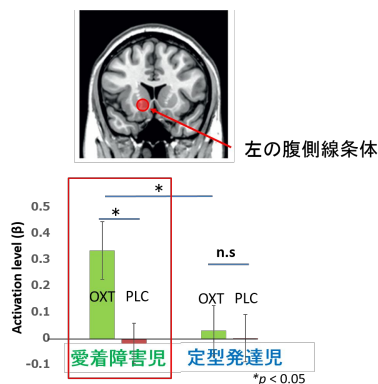


図3. オキシトシンとプラセボによる線条体の脳活動の変化

本研究の成果は、早期介入の重要性と反応性愛着障害の病態解明および病態特徴に基づく治療・支援法の開発を目指した臨床応用への発展に貢献すると考えられた。引き続き社会性や実行機能、分子生物学的および生理学的指標の解析を継続し、今後も明らかにした成果を発表していく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 16 件)

1. Takiguchi S, Fujisawa TX, Mizushima S, Saito DN, Okamoto Y, Shimada K, Koizumi M, Kumazaki H, Jung M, Kosaka H, Hiratani M, Ohshima Y, Teicher MH, Tomoda A. Ventral striatum dysfunction in children and adolescents with reactive attachment disorder: functional MRI study. *British Journal of Psychiatry Open*, 1, 121-128, 2015. 査読有
doi: 10.1192/bjpo.bp.115.001586
2. #Mizuno K, #Takiguchi S, Yamazaki M, Asano M, Kato S, Kuriyama K, Watanabe Y, Sadato N, Tomoda A. Impaired neural reward processing in children and adolescents with reactive attachment disorder: a pilot study. *Asian J Psychiatr*, 17:89-93, 2015. #:co-first author 査読有
doi: 10.1016/j.ajp.2015.08.002
3. Shimada K, Takiguchi S, Mizushima S, Fujisawa TX, Saito DN, Kosaka H, Okazawa H, Tomoda A. Reduced visual cortex grey matter volume in children and adolescents with reactive attachment disorder. *NeuroImage: Clinical*, 9, 13-19, 2015. 査読有
doi: 10.1016/j.nicl.2015.07.001

4. Mizushima S, Fujisawa TX, Takiguchi S, Kumazaki H, Tanaka S, Tomoda A. Effect of the nature of subsequent environment on oxytocin and cortisol secretion in maltreated children. *Front Psychiatry*, 6:173, 2015. 査読有
doi: 10.3389/fpsy.2015.00173
5. Shimada K, Kasaba R, Fujisawa TX, Sakakibara N, Takiguchi S, Tomoda A. Subclinical maternal depressive symptoms modulate right inferior frontal response to inferring affective mental states of adults but not of infants. *Journal of Affective Disorders*, 229:32-40, 2018. 査読有
doi: 10.1016/j.jad.2017.12.031
6. 水野賀史, 島田浩二, 滝口慎一郎, 友田明美. 日本臨牀社 76(4) ADHD の脳機能, 日本臨牀社, 544-548, 2018 (総説)
7. Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Takiguchi S, Shimada K, Saito DN, Kosaka H, Tomoda A. Catechol - O - methyltransferase polymorphism is associated with the cortico-cerebellar functional connectivity of executive function in children with attention - deficit/hyperactivity disorder. *Scientific Reports*. 7:4850, 2017. 査読有
doi: 10.1038/s41598-017-04579-8
8. Shimada K, Fujisawa TX, Takiguchi S, Naruse H, Kosaka H, Okazawa H, Tomoda A. Ethnic differences in COMT genetic effects on striatal grey matter alterations associated with childhood ADHD: a VBM study. *World J Biol Psychiatry*, 18:4, 322-328, 2017.
doi: 10.3109/15622975.2015.1102325
9. Naruse H, Fujisawa TX, Yatsuga C, Kubota M, Matsuo H, Takiguchi S, Shimada S, Imai Y, Hiratani M, Kosaka H, Tomoda A. Increased anterior pelvic angle characterizes the gait of children with attention deficit /hyperactivity disorder (ADHD). *PLoS One*, 12(1) e0170096, 2017.
doi: 10.1371/journal.pone.0170096
10. 高田紗英子, 榊原信子, 島田浩二, 藤澤隆史, 西川里織, 滝口慎一郎, 友田明美. 養育者支援に関する脳科学的エビデンス. 子どものこころと脳の発達, 8(1), 70-78, 2017 (総説)
11. 滝口慎一郎, 友田明美. 今後開発が期待される注意欠如・多動症の治療薬, 臨床精神薬理, 星和書店, 20(6), 647-653, 2017 (総説)
12. 島田浩二, 滝口慎一郎, 藤澤隆史, 友田明美. 子ども虐待の脳科学研究. 小児内科, 48(2), 149-153, 2016 (総説)
13. Fujioka T, Takiguchi S, Yatsuga C, Hiratani M, Hong KE, Shin MS, Cho S, Kosaka H, Tomoda A. Advanced test of attention in children with attention -

deficit/hyperactivity disorder in Japan for evaluation of methylphenidate and atomoxetine effects. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 14: 79-87, 2016. 査読有
doi: 10.9758/cpn.2016.14.1.79

14. Komeda H, Osanai H, Yanaoka K, Okamoto Y, Fujioka T, Arai S, Inohara K, Koyasu M, Kusumi T, Takiguchi S, Kawatani M, Kumazaki H, Hiratani M, Tomoda A, Kosaka H. Decision making processes based on social conventional rules in early adolescents with and without autism spectrum disorders. *Scientific Reports*, 6:37875, 2016. 査読有
doi: 10.1038/srep37875

15. Arai S, Okamoto Y, Fujioka T, Inohara K, Ishitobi M, Matsumura Y, Jung M, Kawamura K, Takiguchi S, Tomoda A, Wada Y, Hiratani M, Matsuura N, Kosaka H. Altered frontal pole development affects self-generated spatial working memory in attention - deficit/hyperactivity disorder. *Brain Dev*, 38:471-480, 2016. 査読有
doi: 10.1016/j.braindev.2015.11.005

16. Tomoda A, Takiguchi S, Fujisawa TX, Yatsuga C, Kumazaki H, Fujioka T, Suzuki H, Matsuzaki H, Kosaka H, Tanaka S. Effectiveness in cognitive function of oral tipepidine administration for children with attention - deficit/hyperactivity disorder: open-label clinical study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 69:658-659, 2015. 査読有
doi: 10.1111/pcn.12336

〔学会発表〕(計 18 件)

1. 滝口慎一郎, 水島栄, 齋藤大輔. 臨床と研究の融合—脳科学的視点から子どもの発達を考える. 第 23 回日本子ども虐待防止学会学術集会(口演) 2017 千葉市

2. 滝口慎一郎, 友田明美. 乳幼児期のマルトリートメント、とくに低栄養経験が子どもの脳発達に及ぼす影響に関する研究. 第 17 回 DIJF カンファランス(口演), 2017 東京都

3. Takiguchi S, Naruse H, Shimada K, Fujisawa TX, Takada S, Morioka S, Shimoji K, Tomoda A. White matter tract abnormalities in children with reactive attachment disorder: A diffusion tensor imaging study. The 12th International ISBS Regional Neuroscience and Biological Psychiatry (Asia) "Stress and Behavior" Conference (口演), 2017 Yokohama

4. Nishitani S, Fujisawa TX, Takiguchi S, Shimada K, Smith AK, Tomoda A. Oxytocin receptor DNA methylation and gray matter volume in maltreated children. The 56th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) (ポスター), 2017 Florida

5. 島田浩二, 笠羽涼子, 藤澤隆史, 榊原信子,

滝口慎一郎, 友田明美. 養育者の抑うつ気分が社会的認知とその脳機能に及ぼす影響に関する実験的研究. 第 118 回日本小児精神神経学会(口演), 2017 札幌市

6. Fujioka T, Mizuno Y, Takiguchi S, Fujisawa TX, Tsuchiya KJ, Katayama T, Tomoda A, Hiratani M, Kosaka H. Attention to eye in still face strongly related to sociality compared to other social information in children with Autism Spectrum Disorder, AACAP's 64th Annual Meeting(ポスター), 2017 Washington, D.C.

7. 水野賀史, 丁ミンヨン, 藤澤隆史, 滝口慎一郎, 島田浩二, 齋藤大輔, 小坂浩隆, 友田明美. ADHD 児における COMT 遺伝子多型と大脳皮質 - 小脳の実行機能ネットワークの関連. 第 44 回日本脳科学学会(口演), 2017 弘前市

8. 藤澤隆史, 島田浩二, 滝口慎一郎, 小坂浩隆, 友田明美. 反応性愛着障害児における小児期逆境経験のタイプとタイミングが脳灰白質減少に及ぼす影響. 第 58 回日本児童青年精神医学会総会(口演), 2017 奈良市

9. 小泉径子, 藤岡徹, 滝口慎一郎, 水野賀史, 石川俊介, 升谷泰裕, 松村由紀子, 岡崎玲子, 野路恵理佳, 友田明美, 小坂浩隆. 被虐待児の社会的認知に対するオキシトシン投与の有効性の検討. 第 58 回日本児童青年精神医学会総会(口演), 2017 奈良市

10. 榊原信子, 滝口慎一郎, 藤澤隆史, 友田明美. 母親の感覚感受性のタイプが育児不安/養育ストレスに及ぼす影響. 第 58 回日本児童青年精神医学会総会(ポスター), 2017 奈良市

11. 藤澤隆史, 西川里織, 水野賀史, 滝口慎一郎, 島田浩二, 友田明美. 子どもに対する潜在的態度と養育ストレスの神経基盤. 日本心理学会第 81 回大会(ポスター), 2017 久留米市

12. Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Takiguchi S, Shimada K, Saito DN, Kosaka H, Tomoda A. The altered cortico cerebellar network involved with COMT polymorphism in children with attention deficit/ hyperactivity disorder. 第 59 回日本小児神経学会総会(口演), 2017 大阪市

13. 滝口慎一郎, 藤澤隆史, 島田浩二, 水島栄, 齋藤大輔, 岡本悠子, 小坂浩隆, 友田明美. 反応性愛着障害における報酬機能不全. 第 8 回日本子ども虐待医学会・学術集会(口演), 2016 福岡市

14. Takiguchi S, Fujisawa TX, Mizushima S, Saito DN, Shimada K, Okamoto Y, Nishikawa S, Takada S, Mizuno Y, Kosaka H, Tomoda A. The neural effects of intranasal oxytocin administration in reactive attachment disorder. 第 58 回日本小児神経学会総会 English Session(口演), 2016 東京都

15. 滝口慎一郎. 客観的検査による ADHD 薬物療法の評価, 明日の発達障害臨床を考える会 (口演), 2016 福井市
16. Takiguchi S, Fujisawa TX, Mizushima S, Saito DN, Shimada K, Kosaka H, Tomoda A, Altered brain response to reward in maltreated children and adolescents, The 13th Asian Congress of Health Promotion (口演), 2015 Harbin
17. Takiguchi S, Fujisawa TX, Mizushima S, Saito DN, Kumazaki H, Koizumi M, Shimada K, Okamoto Y, Jung M, Kosaka H, Tomoda A. Low striatal activity during reward perception caused by childhood adversity, 第 57 回日本小児神経学会総会 English Session (口演), 2015 大阪市
18. Takiguchi S, Fujisawa TX, Mizushima S, Saito DN, Okamoto Y, Shimada K, Kumazaki H, Koizumi M, Jung M, Kosaka H, Tomoda A. Reward sensitivity dysfunction in children and adolescents with Reactive Attachment Disorder, The 13th Asian and Oceania Congress of Child Neurology (口演), 2015 Taipei

〔図書〕(計 5 件)

1. Tomoda A, Takiguchi S, Shimada K, Fujisawa TX. Structural and functional changes of brain due to childhood maltreatment and adversity. In: Memory in Social Context: Brain, Mind, and Society. Springer, pp251-266, 2017
2. 友田明美, 重見研司, 白石裕子, 滝口慎一郎. 19 章 被虐待児. 障がい児・者の手術室看護マニュアル, 金芳堂, p140-147, 2018
3. 滝口慎一郎, 友田明美. 愛着障害の最新治療-こころの傷を癒やしにかえて. 福井大学病院の得意な治療がわかる本, パリユーメデイカル, p130, 2017
4. 滝口慎一郎. 被虐待児症候群. 今日の治療指針 2017 年版, 医学書院, p1415-1416, 2017
5. 友田明美, 滝口慎一郎. 子どものトラウマとは. 発達 145 『子どものトラウマのケアとレジリエンス』 ミネルヴァ書房, p2-7, 2016.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

研究代表者の研究成果発表サイト

<https://researchmap.jp/stakky>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

滝口 慎一郎 (TAKIGUCHI Shinichiro)

福井大学・学術研究院医学系部門 (附属病院

部)・特命助教

研究者番号 : 70382926

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

友田 明美 (TOMODA Akemi)

福井大学・子どものこころの発達研究センタ

ー・教授

研究者番号 : 80244135

藤澤 隆史 (FUJISAWA Takashi)

福井大学・子どものこころの発達研究センタ

ー・特命講師

研究者番号 : 90434894

島田 浩二 (SHIMADA Koji)

福井大学・子どものこころの発達研究センタ

ー・特命助教

研究者番号 : 00711128

小坂 浩隆 (KOSAKA Hirotaka)

福井大学・子どものこころの発達研究センタ

ー・教授

研究者番号 : 70401966

齋藤 大輔 (SAITO Daisuke)

金沢大学・子どものこころの発達研究センタ

ー・准教授

研究者番号 : 30390701