

令和元年6月5日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05374

研究課題名(和文) 自閉スペクトラム症と注意欠如・多動症に共通する中間表現型と発症モデルの特定

研究課題名(英文) Identification of common endophenotypes and aetiological pathways leading to the emergence of autism spectrum disorder and attention-deficit hyperactive disorder

研究代表者

土屋 賢治 (Tsuchiya, Kenji)

浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任教授

研究者番号：20362189

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：6歳の420名を対象にASDおよびADHDの表現型の重なり合いを解析した。ASDとADHDの表現型が併存する児のうち、ASDの表現型のうち社会的障害と反復的行動・感覚異常の一方だけがみられる児は少なく、その両方が認められる児が大半であった。6歳時点の表現型をもとに420名をASD群、ADHD群、ASD+ADHD群、それ以外群の4つに分類して、0～4歳の神経発達の軌跡の重なり合いを解析した。ASDおよびASD+ADHD群は2歳以前の神経発達遅延が顕著であった。2歳以降、ADHD群は他群と異なる神経発達軌跡を描くことが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1. ASD児・者、およびASDとADHDが併存する児・者の神経発達の軌跡、すなわち2歳前の神経発達の遅延がみられることが共通していた。現在の乳幼児健診システムにおいて、両者を早期に発見することが可能であることが明らかとなった。
2. 一方、ASD傾向をもたないADHD児・者は、わずかに神経発達の遅延を示しながらも、その遅延はドメインごとに偏りがあること(粗大運動の遅延は目立たないが微細運動の遅延が目立つこと)、その偏りが2歳以降に明らかになっていくことが示された。
3. 乳幼児健診のあり方に関する新たな指針が得られた。

研究成果の概要(英文)：[Overlap between ASD and ADHD phenotypes] The ADHD phenotype was not specifically associated with social domain nor with repetitive behavior domain of the ASD phenotype, but was significantly associated with those having higher scores in both social and repetitive behavior domains. This suggests individuals having both ASD and ADHD phenotypes are likely to have both social and repetitive behavior problems.
[Overlap between ASD and ADHD endophenotypes and neurodevelopmental trajectories through the first four years of life] In our study subjects, ASD group and ASD+ADHD group both showed delay in neurodevelopment, and ADHD group also showed a similar trend between 0 to 2 years of life. ADHD group, however, showed departure from other two groups after 2 years old.

研究分野：精神医学

キーワード：自閉スペクトラム症 注意欠如・多動症 出生コホート 神経発達 軌跡

1. 研究開始当初の背景

乳幼児期発症の精神神経疾患である自閉スペクトラム症 (以下 ASD) は、従来、他の精神神経疾患と相互排他的な位置づけにおかれてきた (Volkmar ら、2005)。一方、臨床では ASD 児・者における注意欠如・多動症 (以下 ADHD) の症候がしばしば認められることから (Jang ら、2013 ほか多数)、米国精神医学会は、精神障害の診断と統計マニュアル第 5 版 (APA 2013) における ASD と ADHD の併存を認めた。これに呼応した動向が、「ASD と ADHD を同一スペクトラム上の両端にある疾患である」とみる仮説であり (以下「スペクトラム仮説」と呼ぶ)、この仮説では ASD と ADHD の併存症例は併存ではなくスペクトラムの中間に位置すると考えられる。この仮説は ASD と ADHD の両疾患に先行する危険因子や発達の様態に共通点が多いなどの観察に依拠している (Taurines ら、2012)。例えば、1) 先行する危険因子の共通性: 胎生期の母体感染 (Atladdottir ら、2010; Mann ら、2011) や早産 (Johnson ら、2012)、低出生体重 (Lampi ら、2012; Bohnert ら、2008) は ASD、ADHD の共通した危険因子である。近年では胎生期の化学物質への曝露、とくに比較的最近神経毒性が明らかになってきた半減期の長い物質群 (Persistent Organic Pollutants: POPs) は、両疾患と関連しているかもしれない (Miyashita ら、2014; Braun ら、2014)。2) 発達臨床的知見の共通性 多動性、衝動性、運動発達の遅延、睡眠障害は ASD 児、ADHD 児の発達早期に共通してみられ、しかもその出現は定型発達児よりも高頻度である (Kern ら、2015)。3) 認知科学的知見の共通性 注意の持続の異常が ASD 児、ADHD 児の発達早期に共通してみられる (Rommelse ら、2012)。これは申請者らが開発した注視点検出装置 Gazefinder を用いて容易に観察できる。以上より、ASD と ADHD の発症モデルの関係は、互いに独立したものではない。上に述べた発達臨床的知見や認知科学的知見を中間表現型 (endophenotype) として共有するモデルを描く必要がある。したがって、ASD と ADHD の病態生理における異同を探ることはすなわち両疾患に共通の中間表現型を探ることに他ならない。この点について Rommelse ら (2012) は、脳画像による計測の採用を勧めている。しかし乳幼児期の計測は年齢依存性であり、病態の差異以上に個人間の差異が大きく現れ、正しい計測ができない可能性がある。この限界を克服するためには、中間表現型を複数回・反復測定するしかない。反復測定が困難な脳画像研究ではなく、複数回計測を得意とするコホート研究を研究方法の中心に据えるのは、このためである。

2. 研究の目的

本研究では、すでに進行中の出生コホート「浜松母と子の出生コホート」にエントリーした児 (N=1258) とともに、浜松医科大学附属病院を受診する ASD 児、ADHD 児 (それぞれ N=40) を統計学的パワーを補うために追加募集して対象者とする。そのうえで、両疾患に共通して観察される可能性のあるさまざまな中間表現型 (endophenotype) 候補を繰り返し測定する。中間表現型候補は上記の知見に沿って 2 種、すなわち 発達臨床的指標: 小児の神経発達を詳細かつ網羅的に定量評価する Mullen Scales of Early Learning (Mullen, 1995) から得られる [粗大運動スコア][微細運動得点][受容言語得点][表出言語得点][視覚受容得点]、および小児の適応行動力を定量評価する Vineland Adaptive Behavior Scale (Sparrow, 1984) から得られる [コミュニケーション得点][日常生活スキル得点][社会性得点]、認知科学的指標: 注視点検出装置 Gazefinder から得られる [注意の持続を反映する指標] を採用し、 は生後 1, 4, 6, 10, 14, 18, 24, 32, 40 ヶ月齢で、 は 32, 40, 54, 66 ヶ月齢で測定する。これに加えて、アウトカム ([ASD][ADHD][ASD+ADHD][non-ASD-non-ADHD] の 4 つからなるカテゴリー変数、および Social Responsiveness Scale や ADHD-RS などの量的評価尺度を用いた連続変数として計測)、中間表現型、危険因子 (遺伝学的・非遺伝学的) の 3 つの因子の関連を検討することにより、
Q1. 両疾患に共通した中間表現型があるか?
Q2. その共通中間表現型と関連する危険因子は何か? (遺伝・環境交互作用が観察されるか?)
Q3. 共通中間表現型から ASD と ADHD の表現型に分かれていくことを規定する因子は何か?
の 3 点を明らかにし、最終的に ASD と ADHD の発症の流れを明示するモデルを描くことを目指す。

3. 研究の方法

地域代表性のある 1258 名 (浜松母と子の出生コホート)、ASD/ADHD の診断が確定した各 40 名ずつを合わせた 6 歳の被検者を対象とする。アウトカム指標として、全被検者の診断および ASD・ADHD 特性を正確に定量する。中間表現型指標として、Mullen Scales of Early Learning を 1, 4, 6, 10, 14, 18, 24, 32, 40 ヶ月齢に、Vineland Adaptive Behavior Scale を 32, 40, 54 ヶ月齢で、Gazefinder による注視点計測を 32, 40, 54 ヶ月齢で行う。遺伝学的危険因子として先行研究において関連の指摘された SNP および CNV を、非遺伝学的危険因子として出生コホート参加者の臍帯血を GC-MS にて解析した化学物質、および早産などの周産期指標を計測する。これらの変数の相互の関連を解析するとともに、Structure equation modeling を用いて、危険因子～中間表現型～アウトカムの関連が最も適切に表現される統計モデルを選び出す。

4. 研究成果

本研究では平成 29 年度、浜松母と子の出生コホート(HBC Study)を活用して、自閉スペクトラム症(ASD)と注意欠如・多動症(ADHD)の中間表現型候補および危険因子候補を反復的に繰り返し測定した。1)420 名の追跡を行った。2)Mullen Scales of Early Learning, Vineland Adaptive Behavior Scale, Strengths and Difficulties Questionnaire, Social Responsiveness Scale, Autism Diagnostic Observation Scale-2 (ADOS-2) を用いた小児神経・児童精神医学的指標の計測(6 歳)を継続した。3)ADOS-2 を計測する同じタイミングで、注意欠如・多動症の症状評価ツールである ADHD-RS を計測した。4)2 および 3 の情報を利用して ASD 特性および ADHD 特性をもつ児を同定した。このうち、ASD 特性を最も精緻に反映する ADOS-2 を完了した 420 名について詳細な解析を行った。

A) ASD の表現型および ADHD の表現型の重なり合い

420 名を、以下の 4 群に分類し、ASD 特性の有無と ADHD 特性がどのように関連しているかを検討した。

【SA+RRB-群】ADOS-2 社会性障害 SA スコアが 80%タイルを超えるが反復行動・感覚異常 RRB スコアが 80%タイル未満である。

【SA-RRB+群】ADOS-2 社会性障害 SA スコアが 80%タイル未満だが RRB が 80%タイル以上である。

【SA+RRB+群】SA, RRB スコアがともに 80%タイル以上である。

【SA-RRB-群】それ以外。

各群の ADHD-RS 不注意得点, 多動・衝動性得点, 総合得点を比較して以下の結果が得られた。

表 1 ASD 特性の有無と ADHD-RS 不注意得点の関連: 平均(SD)

	ADHD-RS 不注意 (女性)	ADHD-RS 不注意 (男性)	ADHD-RS 不注意 (全体)
【SA-RRB-群】 (n=285)	4.4 (3.4)	4.9 (3.9)	4.6 (3.6)
【SA+RRB-群】 (n=45)	4.0 (3.3)	5.6 (4.0)	4.8 (3.7)
【SA-RRB+群】 (n=38)	4.4 (4.8)	5.4 (4.1)	4.9 (4.3)
【SA+RRB+群】 (n=50)	7.7 (4.7) ^{*,**}	7.3 (4.9) [*]	7.4 (4.8) ^{*,**,***}

*: post-hoc 解析により【SA-RRB-群】と比較して $p<0.05$ で有意な平均値の差が得られた。

** post-hoc 解析により【SA+RRB-群】と比較して $p<0.05$ で有意な平均値の差が得られた。

***post-hoc 解析により【SA-RRB+群】と比較して $p<0.05$ で有意な平均値の差が得られた。

表 2 ASD 特性の有無と ADHD-RS 多動・衝動性得点の関連: 平均(SD)

	ADHD-RS 多動・衝動性 (女性)	ADHD-RS 多動・衝動性 (男性)	ADHD-RS 多動・衝動性 (全体)
【SA-RRB-群】 (n=285)	2.4 (2.4)	3.9 (3.6)	3.1 (3.1)
【SA+RRB-群】 (n=45)	2.5 (3.3)	4.6 (4.6)	3.6 (4.1)
【SA-RRB+群】 (n=38)	3.1 (5.1)	3.8 (3.1)	3.5 (4.1)
【SA+RRB+群】 (n=50)	3.4 (3.2)	5.2 (4.0)	4.8 (3.8) [*]

*: post-hoc 解析により【SA-RRB-群】と比較して $p<0.05$ で有意な平均値の差が得られた。

表3 ASD 特性の有無と ADHD-RS 合計得点の関連:平均(SD)

	ADHD-RS 合計 (女性)	ADHD-RS 合計 (男性)	ADHD-RS 合計 (全体)
【SA-RRB-群】 (n=285)	6.8 (5.4)	8.7 (6.7)	7.7 (6.0)
【SA+RRB-群】 (n=45)	6.5 (6.2)	10.1 (8.1)	8.4 (7.4)
【SA-RRB+群】 (n=38)	7.5 (9.7)	9.1 (6.4)	8.4 (8.0)
【SA+RRB+群】 (n=50)	11.1 (7.3)	12.6 (8.4) *	12.2 (8.1) **,***

*: post-hoc 解析により【SA-RRB-群】と比較して $p < 0.05$ で有意な平均値の差が得られた。

** post-hoc 解析により【SA+RRB-群】と比較して $p < 0.05$ で有意な平均値の差が得られた。

***post-hoc 解析により【SA-RRB+群】と比較して $p < 0.05$ で有意な平均値の差が得られた。

以上の結果から, ADHD の表現型と, ASD 特性のうち社会性障害 SA および反復行動・感覚異常 RRB それぞれとの間に, 関連は見られなかった。このことは, ADHD の表現型が SA または RRB のいずれかと特異的に関連しているのではないことを示唆している。一方, ADHD の表現型は, 不注意, 多動・衝動性のいずれにおいても, SA および RRB の双方の属性をもつ群においてのみ顕著に表れていた。このことから, ASD と ADHD の表現型の重なり合いは, ASD 特性のうち SA と RRB が重なり合っていることが必須であることが示唆された。

B) ASD-ADHD スペクトラムの発達的中間表現型

次に, 420 名を対象に, 6 歳時における ASD 特性の有無, ADHD 特性の有無をもとに全体を 4 群に分類し, その 0~4 歳までの神経発達について比較・検討した。

【ASD+ADHD-群】上記【SA+RRB+群】に属するが, ADHD-RS 合計得点が 90%タイル(田中ら, 2016)未満である。

【ASD-ADHD+群】上記【SA+RRB+群】に属しないが, ADHD-RS 合計得点が 90%タイル(田中ら, 2016)以上である。

【ASD+ADHD+群】上記【SA+RRB+群】に属し, かつ, ADHD-RS 合計得点が 90%タイル(田中ら, 2016)以上である。

【ASD-ADHD-群】それ以外。

各群の 10 か月, 18 か月, 32 か月における Mullen Scales of Early Learning を用いた神経発達スコアを比較・検討した。

表4 6歳時の ASD-ADHD スペクトラムと 10 か月における神経発達(Tスコア)の関連:平均(SD)

	粗大運動	微細運動	視覚受容	受容言語	表出言語
【ASD-ADHD-群】 (n=331)	47.0 (9.1)	50.3 (10.0)	49.6 (9.3)	50.1 (10.0)	50.7 (9.9)
【ASD+ADHD-群】 (n=36)	43.4 (7.1)	49.3 (10.8)	49.1 (11.3)	50.1 (8.8)	49.9 (8.5)
【ASD-ADHD+群】 (n=20)	48.9 (9.5)	44.7 (10.5)	49.8 (9.1)	46.9 (9.8)	47.5 (8.1)
【ASD+ADHD+群】 (n=11)	41.4 (10.8)	48.1 (12.6)	44.8 (13.0)	45.9 (13.4)	49.9 (9.9)

表5 6歳時の ASD-ADHD スペクトラムと 18 か月における神経発達(Tスコア)の関連:平均(SD)

	粗大運動	微細運動	視覚受容	受容言語	表出言語
【ASD-ADHD-群】 (n=335)	51.2 (9.9)	50.9 (10.5)	50.4 (9.6)	50.1 (8.9)	50.4 (8.9)
【ASD+ADHD-群】 (n=37)	46.5 * (9.2)	48.7 (9.1)	46.4 (10.6)	46.9 (7.6)	46.1 (6.2)
【ASD-ADHD+群】 (n=19)	49.1 (7.8)	49.4 (12.1)	49.6 (8.7)	50.7 (10.1)	46.7 (10.8)
【ASD+ADHD+群】	46.2	46.7	44.4	44.5	45.6

(n=12)	(9.9)	(6.1)	(12.1)	(7.6)	(5.6)
--------	-------	-------	--------	-------	-------

*: post-hoc 解析により【ASD-ADHD-群】と比較して $p<0.05$ で有意な平均値の差が得られた。

表6 6歳時のASD-ADHDスペクトラムと**32カ月**における神経発達(Tスコア)の関連:平均(SD)

	粗大運動	微細運動	視覚受容	受容言語	表出言語
【ASD-ADHD-群】 (n=333)	50.3 (9.7)	50.4 (10.4)	50.6 (8.9)	51.2 (8.9)	51.1 (9.1)
【ASD+ADHD-群】 (n=38)	45.1 * (9.7)	45.2 * (9.9)	46.8 (12.5)	46.3 * (14.1)	45.6 * (9.8)
【ASD-ADHD+群】 (n=19)	52.3 (8.1)	44.1 (11.5)	45.5 (7.8)	47.9 (8.8)	49.7 (10.2)
【ASD+ADHD+群】 (n=11)	46.0 (9.0)	42.0 * (12.2)	44.1 (12.5)	46.6 (12.0)	46.4 (15.1)

*: post-hoc 解析により【ASD-ADHD-群】と比較して $p<0.05$ で有意な平均値の差が得られた。

以上の結果から、6歳時においてASDおよびADHD特性を示す児は、18カ月から何らかの神経発達遅延を示すことが明らかとなった。この傾向は、ASD+ADHD-群に明らかに認められたほか、有意ではないものの、表出言語に対してASD+ADHD-群、ASD-ADHD+群、ASD+ADHD+群がいずれも低いスコアを示した。

また、32カ月ではASD+ADHD-群、ASD+ADHD+群において有意な神経発達遅延がみられた一方、ASD-ADHD+群において粗大運動に遅延がないのに微細運動に遅延がみられるという結果が得られた。このことから、ASD+ADHD-群、ASD+ADHD+群とASD-ADHD+群は、2歳以降に発達軌跡が分かれる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

1. Nomura Y, Davey K, Pehme PM, Finik J, Glover V, Zhang W, Huang Y, Buthmann J, Dana K, Yoshida S, Tsuchiya KJ, Li XB, Ham J. Influence of in utero exposure to maternal depression and natural disaster-related stress on infant temperament at 6 months: The children of Superstorm Sandy. *Infant Mental Health Journal* 40(2): 204-216, 2019.
2. Aoyagi SS, Takei N, Nishimura T, Nomura Y, Tsuchiya KJ*. Association of late-onset postpartum depression of mothers with expressive language development during infancy and early childhood: the HBC study. *PeerJ* 7, e6566, 2019.
3. Suzuki K, Takagai S, Tsujii M, Ito H, Nishimura T, Tsuchiya KJ*. Sensory processing in children with autism spectrum disorder and the mental health of primary caregivers. *Brain and Development* 41(4), 341-351, 2019. doi: 10.1016/j.braindev.2018.11.005.
4. Yaguchi C, Itoh H, Tsuchiya KJ, Furuta-Isomura N, Horikoshi Y, Matsumoto M, Jeenat FU, Keiko MK, Kohmura-Kobatachi Y, Tamura N, Sugihara K, Kanayama N. Placental pathology predicts infantile physical development during first 18 months in Japanese population: Hamamatsu birth cohort for mothers and children (HBC Study). *PLoS One* 13(4):e0194988, 2018.
5. Zhang W, Qian L, Deyssenroth M, Lambertini L, Finik J, Ham J, Huang Y, Tsuchiya KJ, Pehme P, Buthmann J, Yoshida S, Chen J, Nomura Y. Timing of prenatal exposure to trauma and altered placental expressions of HPA-axis genes and genes driving neurodevelopment. *Journal of Neuroendocrinology* 30 (4): e12581, 2018.
6. Kawai E, Takagai S, Takei N, Itoh H, Kanayama N, Tsuchiya KJ*. Maternal postpartum depressive symptoms predict delay in non-verbal communication in 14-month-old infants. *Infant Behavior and Development* 46, 33-45, 2017.
7. Engelke C, Lange-Asschenfeldt C, Peter S, Kahl KG, Frasch K, Larsen JI, Bickel GG, Bork B, Jacobsen BA, Wallenstein-Jensen SO, Lauber C, Mogensen B, Nielsen JA, Rössler W, Tsuchiya KJ, Toftgaard KL, Andersen UA, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P, Cordes J. A cross-continent analysis of weight gain, psychiatric diagnoses and medication use during inpatient psychiatric treatment. *The international study on physical illness in mentally ill. European Psychiatry* 48: 65-70, 2018.
8. Kishi R, Zhang JJ, Ha EH, Chen PC, Tian Y, Xia Y, Tsuchiya KJ, Nakai K, Kim S, Hong SJ, Hong YC, Lee JR, Jan Mohamed HJB, Parajuli RP, Adair LS, Chong YS, Guo YL, Wang SL, Nishijo M, Kido T, Tai PT, Nandasena S. Birth Cohort Consortium of Asia: Current and Future Perspectives. *Epidemiology* 28 (Suppl 1):S19-S34, 2017.
9. Fujioka T, Inohara K, Okamoto Y, Masuya Y, Ishitobi M, Saito DN, Jung M, Arai S, Matsumura Y, Fujisawa TX, Narita K, Suzuki K, Tsuchiya KJ, Mori N, Katayama T, Sato M, Munesue T,

Okazawa H, Tomoda A, Wada Y, Kosaka H. Gazefinder as a clinical supplementary tool for discriminating between autism spectrum disorder and typical development in male adolescents and adults. *Molecular Autism* 7:19, 2016.

〔学会発表〕(計5件)

1. Tsuchiya KJ, Aoyagi SS, Nomura Y, Yoshida S, Nishimura T, Choi D, Harada T, Iwabuchi T, Nakahara R, Okumura A. Language development during childhood is affected by maternal postpartum depression, not by unwanted pregnancy: HBC Study [Symposium: Intervention factors of neuronal irregular development: From gut bacteria to mental situation via chemicals]. The 9th FAOPS Congress, Kobe, Japan, March 28-31, 2019.
2. Saito M, Koeda S, Mikami M, Aoki T, Yoshida K, Sakamoto Y, Yamada J, Tsuchiya KJ, Katayama T, Nakamura K. Characteristics of eye movements of 5-year-old children with developmental coordination disorder. The 9th FAOPS Congress, Kobe, Japan, March 28-31, 2019.
3. Horikoshi T, Nishimura T, Nomura Y, Tsuchiya KJ. Cord serum concentrations of perfluoroalkyl substances (PFAS) and BMI changes from 1 to 50 months of age: HBC Study. ISEE2018, Taipei, June 22-25, 2018.
4. Tsuchiya KJ. Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study) [Symposium: Birth Cohort Consortium in Asia]. ISEE2018, Taipei, June 22-25, 2018.
5. Tsuchiya KJ. Neurodevelopmental trajectories of children during the first two years of life: how deviant is the trajectory if the child is later diagnosed as having autism spectrum disorder? [Symposium] (doi: 10.1016/j.ijpsycho.2016.07.015). The 18th International Organization of Psychophysiology World Congress, Havana, Cuba, September 1-4, 2016.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計1件)

名称：不注意の測定装置、システム、及び方法
発明者：森則夫、鈴木勝昭、土屋賢治、新村千江
権利者：浜松医科大学
種類：特許
番号：6251412
取得年：2017
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ <http://rccmd.org/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：高貝就
ローマ字氏名：TAKAGAI Shu
所属研究機関名：浜松医科大学
部局名：医学部
職名：特任教授
研究者番号(8桁)：10447807

(2)研究協力者

研究協力者氏名：佐田文宏
ローマ字氏名：SATA Fumihito
研究協力者氏名：伊東宏晃
ローマ字氏名：ITOH Hiroaki
研究協力者氏名：武井教使
ローマ字氏名：TAKEI Noriyoshi
研究協力者氏名：涌澤圭介
ローマ字氏名：WAKUSAWA Keisuke