

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07819

研究課題名(和文) 注視点分布計測による先天性知的障害症候群における認知機能の評価法の開発

研究課題名(英文) Development of the method to evaluate the cognitive function of pediatric patients with genetic intellectual disability syndromes by Gazefinder, an all-in-one eye tracking system

研究代表者

和田 敬仁 (Wada, Takahito)

京都大学・医学研究科・特定教授

研究者番号：70359727

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：目的；注視点分布計測の知的障害症候群の認知機能や社会性のバイオマーカーとしての可能性を探索した。方法；注視点分布計測装置(Gazefinder)を用いて、視線計測を実施し、乳幼児発達スケールKIDSの評価との関連を検討した。対象；ATR-X症候群21名、ダウン症候群31症例。結果；(1)ATR-X症候群；注視能力は、臨床的な社会性と関連する傾向が得られた。(2)ダウン症候群；人を見る群は幾何学模様を見る群と比較して、発達評価のうち言語理解と対成人社会性に関する発達年齢が有意に高いことが示された。結論；視線計測が知的障害患者の言語理解や社会性の発達の評価に有用である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特に重度知的障害を持つお子さんに対して、認知機能や社会性を改善させる治療薬の治験や臨床研究を行う際の評価は、従来の評価方法で行うことは難しい。そこで、我々は、注視点分布計測装置(Gazefinder)を用いて、視線計測が知的障害患者の言語理解や社会性の発達の評価に有用である可能性を示した。有意語の獲得がなく、コミュニケーションが難しい知的障害を持つ子どもたちの教育ツールの開発や、その効果の評価に視線計測は有用であることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Introduction; We need a method to evaluate the cognitive function of patients with severe intellectual disability objectively at clinical trials for new treatments. The aim of this study is to develop the method to evaluate the cognitive function of patients with genetic intellectual disabilities by Gazefinder, an all-in-one eye tracking system. Methods; Using Gazefinder, we analyzed the eye gazing pattern of 21 ATR-X patients and 31 Down syndrome patients. And evaluate the relationship between their eye gaze patterns and the score of KIDS, Kinder Infant Development Scale. Results; for ATR-X syndrome patients, there seemed a tendency of positive correlation between their social function and gazing ability. For Down syndrome, the patients who look at people more than at geometric pattern showed higher score at language comprehension and sociality ability. Conclusion; our data suggest that the eye gazing pattern can correlate with the language comprehension and sociality ability.

研究分野：小児神経学

キーワード：知的障害 注視点分布計測装置 認知機能 社会性 言語能力 バイオマーカー 視線計測 ATR-X症候群

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

治験や臨床研究における新しく薬剤の効果の評価において、被験者の臨床症状の客観的、定量的かつ非侵襲的な評価方法が望まれる。しかし、既存の発達検査や心理検査で、特に重度知的障害をもつ小児や重症心身障害児(者)に対して、認知機能や社会性を評価することは難しい。近年、日本で視線計測装置(Gazefinder)が開発され、乳幼児健診における発達障害の早期診断有用性や報告されている。しかし、視線計測装置(Gazefinder)により、知的障害を主症状とする小児の認知機能や社会性を評価する研究は見当たらない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、知的障害や自閉症様症状を呈する患者に対して、視線計測装置(Gazefinder)を用いた注視点分布計測の、認知機能や社会性を評価するバイオマーカーとしての可能性を探索することである。

本研究では、知的障害の患者の注視点分布を客観的かつ定量的に評価することにより、原因不明の知的障害患者を再分類、同じ症候群の患者を再分類することにより遺伝子変異と臨床症状との関連を再評価、同一患者における社会性の発達の経時的評価、そして、④開発された治療法による治験や臨床研究に際して、認知機能あるいは社会性の発達に対する有効性を評価するバイオマーカーとしての可能性、が期待される。

3. 研究の方法

方法

視線計測装置(Gazefinder)を用いて、既報の研究において信頼性が確認された5種類の視覚刺激画像(人物画像や幾何学的模様の静止画や動画などの約2分間の映像のプログラム「かおTV」)を被験者に見せ、被験者の注視点計測を行い、視線に関するデータ(視線取得時間、視線位置、視線取得率)を取得し統計的解析を行った(図1)。

(図1)

動画の一部と実際のDSの視線位置



児発達学研究科」、「公益社団法人 子どもの発達科学研究所」、および株式会社JVCケンウッドによって協同で開発されたプログラムである。

発達に関するデータは乳幼児発達スケールKIDSにより発達年齢を評価した。

視機能計測装置(Spotvision)を用いて、視力、斜視の有無を確認した。

対象

(1) ATR-X症候群21名 4ヵ月～21歳 (2) ダウン症候群31症例 6ヵ月～3歳11ヵ月

4. 研究成果

(1) ATR-X症候群

計測結果は、計測実施場所の環境や被験者の健康状態に影響を受けやすいことが示された。注視点分布計測において、視覚刺激画像に対する注視能力は、臨床的な社会性と関連する傾向が得られた。これは、視機能計測装置 (Spotvision) の解析の実施可否と関連する傾向があった。

特に知的障害の重症度の高い3症例に対しては、Spotvisionによる視力測定は困難であり、Gazefinderによる視線計測も、5点計測キャリブレーションの段階で測定が困難であり、十分なデータを獲得することが出来なかった。

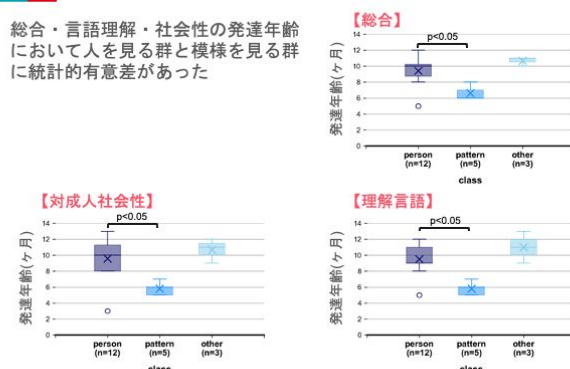
(2) ダウン症候群

90%以上の症例で、Spotvision、およびGazefinderでのデータ収集が可能であった。KIDS(乳幼児発達スケール)による発達度と関連する傾向を認め、人を見る群では、幾何学模様を見る群と比較して、発達評価のうちの言語理解と対成人社会性に関する発達年齢が有意に高いことが示された。(図2)

(図2)

クラスタリング結果と発達年齢との比較

総合・言語理解・社会性の発達年齢において人を見る群と模様を見る群に統計的有意差があった



10

結論 本研究の成果として、視線計測装置を用いた注視点計測計測が、知的障害のある小児の言語理解や対成人社会性の評価としてのバイオマーカーになる可能性が示された。本研究は、知的障害症候群の患者に対する客観的かつ非侵襲的な認知機能あるいは社会性の評価方法として、幅広い領域での応用の可能性が期待される。

謝辞 本研究にあたり、京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 ビックデータ医科学分野 大学院生 岡本麻里さん、植田彰彦先生、小島諒介先生、奥野恭史先生にご協力頂いたことに深謝いたします。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 和田敬仁	4. 巻 148
2. 論文標題 【指定難病ペディア2019】個別の指定難病 染色体・遺伝子関連 ATR-X症候群[指定難病180]	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 S307-S308
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 和田敬仁	4. 巻 84
2. 論文標題 指定難病最前線(Volume 84) ATR-X(X連鎖 サラセミア・知的障がい)症候群	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 新薬と臨床	6. 最初と最後の頁 672-676
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Uemura T, Ito S, Masuda T, Shimbo H, Goto T, Osaka H, Wada T, Couraud PO, Ohtsuki S.	4. 巻 37
2. 論文標題 Cyclocreatine Transport by SLC6A8, the Creatine Transporter, in HEK293 Cells, a Human Blood-Brain Barrier Model Cell, and CCDs Patient-Derived Fibroblasts.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharm Res.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11095-020-2779-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Asamitsu S, Yabuki Y, Ikenoshita S, Wada T, Shioda N.	4. 巻 -
2. 論文標題 Pharmacological prospects of G-quadruplexes for neurological diseases using porphyrins.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2020.01.054.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wada T, Suzuki S, Shioda N.	4. 巻 -
2. 論文標題 5-Aminolevulinic acid can ameliorate language dysfunction of patients with ATR-X syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Congenit Anom.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cga.12365	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shioda N, Yabuki Y, Yamaguchi K, Onozato M, Li Y, Kurosawa K, Tanabe H, Okamoto N, Era T, Sugiyama H, Wada T, Fukunaga K.	4. 巻 24
2. 論文標題 Targeting G-quadruplex DNA as cognitive function therapy for ATR-X syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Medicine	6. 最初と最後の頁 802-813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41591-018-0018-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Wada T, and Shioda N.
2. 発表標題 5-Aminolevulinic acid can be a treatment for ATR-X syndrome.
3. 学会等名 19th International Workshop on Fragile X and other Neurodevelopmental Disorders, Sorrento Italy, 2019/9/18-21 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本麻里、植田彰彦、小島諒介、毎原敏郎、土屋賢治、和田敬仁、奥野恭史
2. 発表標題 ダウン症候群の乳幼児の視線位置の特徴探索と発達に関連
3. 学会等名 第43回日本小児遺伝学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	土屋 賢治 (Tsuchiya Kenji) (20362189)	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 (13802)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力者	岡本 麻里 (Okamoto Mari)	京都大学大学院医学研究科・ビッグデータ医科学分野・大学院生	
研究 協力者	植田 彰彦 (Ueda Akihiko)	京都大学大学院医学研究科・ビッグデータ医科学分野・大学院生	
研究 協力者	小島 諒介 (Kojima Kyosuke)	京都大学大学院医学研究科・ビッグデータ医科学分野・特定講師	
研究 協力者	奥野 恭史 (Okuno Yasushi)	京都大学大学院医学研究科・ビッグデータ医科学分野・教授	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------