

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17107

研究課題名（和文）小児期の感覚過敏性の脳神経学的基盤と言語発達に与える影響について

研究課題名（英文）The Neurological Basis of Sensory Hypersensitivity in Childhood and Its Influence on Language Development

研究代表者

安間 裕子（Yuko, Amma）

浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任研究員

研究者番号：00836512

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、HBC Study に参加する児812名を対象に、幼児期（18ヶ月）の感覚に対する敏感さが、同時期の自閉スペクトラム症（ASD）の特性と関連するかどうか、幼児期の感覚に対する敏感さが学齢期（9歳）の認知機能と関連するかどうかを検討することを目的とした。解析の結果、18ヶ月の感覚の敏感さは、WISC- の下位検査のうち、言語理解、知覚推理と有意な関連を示した。層別解析では、男児でのみこれらの有意な関連がみられた。幼児期にみられる感覚に対する敏感さは、男児において、学齢期の言語的な能力を予測するだけでなく、非言語性の推理力といった能力をも予測すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

感覚の過敏さはASDの特性の一つとされ、当事者の困り感にも直結するものである。本研究でも、幼児期の感覚の過敏さが同時期のASD特性と関連することが示された。しかし一方で、この幼児期の感覚の過敏さは、学齢期の一般知能（言語理解、知覚推理）の高さを予測した。本研究ではこの関連のメカニズムを探ることはできなかったが、今後の研究でメカニズムを解明することと、感覚の鋭敏さをポジティブにとらえて能力を育む支援に活かすことの両者が必要であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to examine whether perceptual sensitivity in infancy (18 months) is associated with traits of autism spectrum disorder (ASD) in infancy, and whether perceptual sensitivity is associated with cognitive functions at school age (9 years). Participants were 812 children in a prospective birth cohort study (HBC Study). Results showed that perceptual sensitivity at 18 months was significantly associated with WISC-IV verbal comprehension and perceptual reasoning indices. In stratified analyses, these significant associations were found only for boys. Perceptual sensitivities in infancy were predictive of language skills as well as non-verbal reasoning in school-aged boys.

研究分野：子ども学

キーワード：感覚過敏 言語機能 コホート研究 自閉スペクトラム症

1. 研究開始当初の背景

中枢神経系における興奮/抑制バランス (E/I balance) の不均衡は、自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; ASD) てんかん、統合失調症などの精神疾患や神経発達症において報告されている。例えば ASD の感覚特性の一つである聴覚の過敏性 (Tebartz van Elst et al., 2014; Matsuzaki et al., 2014)、統合失調症における聴性定常反応 (ASSR) の減少 (O'Donnell et al., 2013) などは、E/I balance の変化によって説明されることが示唆されている。一方で、E/I balance の不均衡が認知機能の高さと関連することも報告されており、例えば Marsman et al. (2017) は、前頭皮質で E/I の比率が高いことが、ワーキングメモリの高さと関連すると報告している。Krause et al. (2018) は、数学の天才と言われる人の右中前頭回 (数学の関連領域) で、glutamate/GABA レベルの不均衡がみられると報告している。Gandal et al. (2012) は、グルタミン酸受容体の一つである NMDA 受容体の信号伝達が逆 U-shape を示し、受容体の減少は認知機能の低下をもたらすが、過剰発現はサヴァン症候群様の認知機能の高さにつながる可能性を指摘している。

発達途上の小児の脳における E/I balance についてはほとんど知られていないが、流動的であり、グルタミン酸作動性・GABA 作動性の入力と、神経細胞膜の生得的な特性との相互作用によって変化していく可能性が提唱されている (Ben-Ari et al., 2007)。就学前の乳幼児期に最もてんかん発作が頻繁に生じることは、乳幼児期の脳には GABA シグナリングが興奮性に働く幼若神経細胞が多く存在することが影響する可能性も指摘されている (小山, 2014)。また Cohen Kadosh et al. (2015) は、定型発達の小児 (対象平均年齢 8.9 歳) では、顔の識別処理にかかわる下前頭回において、グルタミン酸/GABA 比率が成人より有意に高いこと、小児ではこの比率の高さが顔の識別処理の良さと関連するが、成人ではこの効果が見られないことを報告している。Foss-Feig et al. (2017) は、前帯状皮質のグルタミン・グルタミン酸 (Glx) が ASD 児では増加しているが、成人の ASD 者では減少しており、その減少が症状の重症度を予測することを報告している。このように、E/I balance と感覚の過敏性、E/I balance と認知機能や顔処理等の高さについては報告されているが、感覚の過敏性が認知機能等とどのように関連するかは調べられていない。

2. 研究の目的

本研究では、幼児期における感覚過敏性が同時期の ASD 特性と関連するか、また幼児期における感覚過敏性が学齢期の認知機能と関連するかどうかを調べることを目的とする。また、その関連は男女で異なるかどうかを調べる。

3. 研究の方法

【対象者】

浜松母と子の出生コホート研究 (Hamamatsu Birth Cohort; HBC Study) にエントリーした児 1258 名とその母 1138 名を対象とする (Tsuchiya et al., 2010; Takagai et al., 2016)。本研究では、10 ヶ月、32 ヶ月、9 歳の 3 時点すべてにおいて睡眠に関する調査を実施した児 788 名を対象とした。

本研究は、浜松医科大学生命科学・医学系研究倫理委員会によって承認されている。また、研究に参加したすべての保護者から、自身と対象児について、インフォームドコンセントによる参加の同意を得ている。

【測定】

幼児期の感覚特性：The Early Childhood Behavior Questionnaire (ECBQ) の下位尺度である perceptual sensitivity のスコアを用いる。測定は生後 18 ヶ月時において、養育者へのインタビューによって行われた。Perceptual sensitivity は、「クーラーや暖房器具、冷蔵庫の運転音や始動音などの低い音に気づく・耳を傾ける・嫌がる」、「物の表面のツルツル感・ザラザラ感に気づく」、「料理のにおいに気がつく」といった感覚に関する 12 項目で構成され、7 件法で回答を得た。

幼児期の ASD 特性：日本語版乳幼児期自閉症チェックリスト修正版 (Modified Checklist for Autism in Toddlers; M-CHAT) を用いる。測定は生後 18 ヶ月時において、養育者へのインタビューによって行われた。

学齢期の認知機能：Wechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition (WISC-IV) を用いて測定する。4 つの下位尺度 (言語理解、知覚推理、ワーキングメモリ、処理速度) のスコアを用いる。スコアは測定月齢に応じて、平均 100、標準偏差 15 の標準値に変換された。

統制因子：児の性別、出生体重、生まれ順、両親の年齢、教育歴、出生時の世帯年収のデータを用いる。

【統計解析】

幼児期における感覚過敏性と ASD 特性との関連について、線形回帰分析によって調べる。この際、上記の統制因子をモデルに含める。学齢期の認知機能と幼児期の感覚特性の関連についても線形回帰分析を用いて調べる。この際、統制因子に 18 ヶ月時の ASD 特性を加える。さらに、影響が男女で異なるかどうかを調べるため、層別解析を行う。

4. 研究成果

(1) 幼児期における感覚過敏性と ASD 特性との関連

線形回帰分析の結果、幼児期の感覚過敏性と ASD 特性には有意な正の関連がみられ、感覚過敏性が高いほど ASD 特性が高かった ($\beta=.20, p<.001$)。有意な関連は男女いずれにおいてもみられた (それぞれ $\beta=.22, p<.001$; $\beta=.19, p<.001$)。

(2) 学齢期の認知機能と幼児期の感覚特性の関連

幼児期の感覚過敏性は、学齢期の言語理解と知覚推理のスコアと有意な関連を示し、幼児期の感覚過敏性が高いほどこれらのスコアが良いことが示された (表 1)。ワーキングメモリと処理速度については有意な関連はみられなかった。

層別解析の結果、上記の関連は男児でのみ有意であり、女児では WISC-IV で測定される 4 つの認知機能のいずれとも関連を示さなかった (表 1)。

幼児期にみられる感覚に対する敏感さは、男児において、学齢期の言語的な能力を予測するだけでなく、非言語性の推理力といった能力をも予測すると考えられた。

表 1 . WISC-IV の 4 つの下位尺度に対する 18 ヶ月時の感覚特性の影響

全体	言語理解	知覚推理	ワーキングメモリ	処理速度
Perceptual sensitivity	$\beta=.08, p=.02$	$\beta=.07, p=.04$	$\beta=-.01, p=.76$	$\beta=-.06, p=.09$
男児				
Perceptual sensitivity	$\beta=.12, p=.01$	$\beta=.10, p=.04$	$\beta=-.01, p=.87$	$\beta=-.05, p=.34$
女児				
Perceptual sensitivity	$\beta=.03, p=.54$	$\beta=.04, p=.42$	$\beta=-.01, p=.78$	$\beta=-.08, p=.13$

引用文献

- ◆ Tebartz van Elst, L., Maier, S., Fangmeier, T. et al. (2014) Disturbed cingulate glutamate metabolism in adults with high-functioning autism spectrum disorder: evidence in support of the excitatory/inhibitory imbalance hypothesis. *Mol Psychiatry* 19, 1314–1325.
- ◆ Matsuzaki J, Kagitani-Shimono K, Sugata H, et al. (2014) Progressively Increased M50 Responses to Repeated Sounds in Autism Spectrum Disorder with Auditory Hypersensitivity: A Magnetoencephalographic Study. *PLoS ONE* 9(7): e102599.
- ◆ O'Donnell, B. F., Vohs, J. L., Krishnan, G. P., et al. (2013). The auditory steady-state response (ASSR): a translational biomarker for schizophrenia. *Supplements to Clinical neurophysiology*, 62, 101–112.
- ◆ Marsman, A., Mandl, R., Klomp, D., et al. (2017). Intelligence and Brain Efficiency: Investigating the Association between Working Memory Performance, Glutamate, and GABA. *Frontiers in psychiatry*, 8, 154.
- ◆ Gandal, M. J., Sisti, J., Klook, K., et al. (2012). GABAB-mediated rescue of altered excitatory-inhibitory balance, gamma synchrony and behavioral deficits following constitutive NMDAR-hypofunction. *Translational psychiatry*, 2(7), e142.
- ◆ Ben-Ari, Y., Gaiarsa, J. L., Tyzio, R., & Khazipov, R. (2007). GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiological reviews*, 87(4), 1215–1284.
- ◆ Cohen Kadosh, K., Krause, B., King, A. J., Near, J., & Cohen Kadosh, R. (2015). Linking GABA and glutamate levels to cognitive skill acquisition during development. *Human brain mapping*, 36(11), 4334–4345.
- ◆ Foss-Feig, J. H., Schauder, K. B., Key, A. P., Wallace, M. T., & Stone, W. L. (2017). Audition-specific temporal processing deficits associated with language function in children with autism spectrum disorder. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, 10(11), 1845–1856.
- ◆ 小山隆太 (2014) てんかん脳における興奮性 GABA シグナリングの役割. *生化学*, 86(6), 803–806.
- ◆ Tsuchiya, K. J., Matsumoto, K., Suda, S., et al (2010). Searching for very early precursors of autism spectrum disorders: the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC). *Journal of developmental origins of health and disease*, 1(3), 158–173.
- ◆ Takagai, S., Tsuchiya, K. J., Itoh, H., et al (2016). Cohort Profile: Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study). *International journal of epidemiology*, 45(2), 333–342.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ishikawa-Omori Yuuka, Nishimura Tomoko, Nakagawa Atsuko, Okumura Akemi, Harada Taeko, Nakayasu Chikako, Iwabuchi Toshiki, Amma Yuko, Suzuki Haruka, Rahman Mohammad Shafiur, Nakahara Ryuji, Takahashi Nagahide, Nomura Yoko, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 22
2. 論文標題 Early temperament as a predictor of language skills at 40 months	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pediatrics	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） 10.1186/s12887-022-03116-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------