

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16623

研究課題名（和文）GABA神経伝達の低下が自閉スペクトラム児の発達に与える影響について

研究課題名（英文）The impact of decreased GABA neurotransmission on the development of individuals on the autism spectrum.

研究代表者

廣澤 徹（Hirosawa, Tetsu）

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：80645127

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：主に未就学のASD児、健常児をそれぞれ公募し、脳内神経ネットワークの構造の違いをMEGを用いて調べた。自閉スペクトラムの診断は国際的に広く使われている構造化面接であるADOS、DISCOを用いて行い、知能検査はK-ABCを用いて行い、コミュニケーション障害やこだわりの強さはSRSを用いて評価した。MEGを用いて脳内の68部位の神経活動を推定し、脳部位間の神経活動の相同性をPhase lag indexを用いて評価することで脳内神経ネットワークを可視化した。可視化した脳内神経ネットワークをグラフ理論を用いて解析し、ASD児と健常児の神経ネットワーク構造に有意な違いを見出すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究は、自閉症スペクトラム障害（ASD）児と健常児の脳内神経ネットワークの違いを調べ、ASDの脳の特徴を明らかにすることを目的としました。未就学のASD児と健常児を対象に、MEGを用いて脳活動を計測し、脳内神経ネットワークを可視化しました。その結果、ASD児と健常児の脳内神経ネットワークには有意な違いが見られ、ASD児の脳は健常児の脳とは異なったネットワーク特性を持つ傾向があることが分かりました。この成果は、ASDの病態解明や早期診断の向上に役立つと期待されます。

研究成果の概要（英文）：We recruited mainly preschool children with ASD and typically developing children, and investigated the differences in the structure of brain neural networks using MEG. We used internationally recognized structured interviews for autism diagnosis, such as ADOS and DISCO, and K-ABC for intelligence testing, while communication disorders and obsessive-compulsive behaviors were evaluated using SRS. We estimated neural activity in 68 brain regions using MEG and visualized the brain neural networks by evaluating the similarity of neural activity between brain regions using the Phase Lag Index. We analyzed the visualized brain neural networks using graph theory and were able to find significant differences in the neural network structures between children with ASD and typically developing children.

研究分野：自閉スペクトラム症の病態について

キーワード：MEG ASD グラフ理論

## 1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム障害(ASD)を持つ児童の脳において、GABA 神経伝達の低下が見られることが広く知られている。この特性は ASD の認知機能に影響を及ぼし、それがどの程度の影響を持つかを評価、解明することは、ASD の診断と治療において重要な鍵を握っている。申請者は過去の研究において、ASD 児において GABA 神経伝達が低下しているほど、認知機能が保たれている可能性を示唆する結果を報告している (Brain Commun. 2021 Aug 19;3(3))。この結果は ASD の理解に新たな視点を提供し、今後の研究の道筋を示している。

本研究では、ASD 児および健常児の抑制性 GABA 神経伝達を脳磁計を用いて評価する。さらに、その低下が知能と社会性に与える長期的な影響を明らかにする。そのために前回の研究参加者を再公募し、新たに脳磁図計測と心理評価を行う。そして、ASD の診断と治療に役立つ新たな道具を提供する。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、ASD 児の抑制性 GABA 神経伝達の機能低下が知能や社会性など認知機能の発達に与える影響を明らかにすることである。さらに、健常児のそれと比較しながら、ASD 児の脳機能の特性を明らかにする。この研究は、 $\gamma$  オシレーションを指標として抑制性 GABA 神経伝達を計測し、抑制性 GABA 神経伝達と認知機能の関係を発達という観点から長期的に検討することに独自性がある。

$\gamma$  オシレーションの解析には脳磁図が必要である。頭の小さい幼児には成人用脳磁図ではセンサーの位置が合わない問題があるために、小児に合わせて専用にセンサーの位置を調整する必要があり、調整するためには高度な技術が必要となる。我々の研究グループは小児用脳磁計のうち一台を所有しており、幼児の神経ネットワーク解析を行うことが可能である。これは、世界でも非常に限られた研究グループしか行えないことであり、その一方で我々の研究の特徴ともなっている。

## 3. 研究の方法

今回の研究には、5-7 歳の ASD 児 20 名と健常児 20 名が参加する。これらの参加者は再公募を通じて集められる。ASD の診断は、国際的にその有効性及び妥当性が実証されている構造化面接である ADOS や DISCO によって行われる。合併症を持つ児童、薬物を服用している児童、他の身体疾患や精神疾患を合併する児童、ASD と診断を受けた同胞がいる健常児は除外される。

被験者の認知機能は、包括的な評価が行われる。具体的には、カウフマン認知機能スケール (K-ABC) を用いて児童の知的能力を認知処理過程と知識・技能の習得度の両面から評価し、これに加えて社会的なコミュニケーションの能力、他者との相互交流の程度、反復的な行動様式の程度は Social Responsiveness Scale (SRS) を用いて評価する。また日常生活における周囲の環境への適応度は、Vineland 適応行動尺度第二版を用いて評価し、不注意や衝動性は ADHD-Rating Scale-IV 日本語版を用いて評価する。

脳の活動は小児用脳磁計により計測され、安静時の脳磁図を 10 分間取得する。解剖学的情報も必要になるため、MRI を合わせて撮像する。この際には短時間で解剖学的構造が取得できる撮像シークエンスを用いることで子どもの負担を軽減する。その後、0.3 から 200 Hz でバンドパスフィルタを加え、独立成分分析を用いて眼球運動、心電図、筋電図、チャンネルノイズのアーティファクトを除去する。得られたデータは 6 秒ごとのエポックに区切る。

脳活動は Desikan-Killiany の脳アトラスに基づいて電流源推定 (Source estimation) を行う。電流源推定を行なった後はヒルベルト変換を行い、すべての脳領域ペアについて Functional connectivity を算出する。Functional connectivity の指標として Phase lag index を用いる。これにより Functional connectivity のグラフを得る。このグラフは node は各脳領域に相当し、edge は脳領域間の connectivity に相当する weighted undirected graph である。解析が見せかけの connectivity の影響を受けないよう、connectivity の強度が上位 20 % (及びその周囲の threshold) のものを残し、graph を binary graph にし、これに対しいくつかのグラフ理論の指標を算出する。

#### 4．研究成果

本研究では、閾値下の自閉スペクトラム障害 (ASD) を持つ個体を特定し、その脳ネットワークの変化を明らかにした。閾値下の ASD を持つ個体とは、社会的コミュニケーションに困難を抱えているが、完全な ASD 診断基準を満たさない一群を指す。これらの個体は、非典型的な脳機能ネットワーク (functional brain network) を持つと考えられるが、これまでこの閾値下 ASD に焦点を当てた研究はほとんど行われていなかった。

本研究では、臨床診断とは独立した閾値下 ASD の子どもたちの脳ネットワークの変化を調査するために、グラフ理論を用いた。グラフ理論は、機能的脳ネットワーク全体の構造特性を特徴づける効果的なアプローチであり、これにより脳のネットワーク構造の複雑さを定量し、解析することが可能となる。

本研究では、ASD を持つ 46 人の子どもと 31 人の典型発達児を、社会的反応性スケールのスコアに基づいて 3 つのグループ(つまり、ASD-Unlikely グループ、ASD-Possible グループ、および ASD-Probable グループ)に分けた。その上で、すべての周波数帯でグラフ理論的指標、位相差指数を使用して、脳磁図信号を定量化した。

結果、ASD-Probable グループは、 $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha$  帯で ASD-Unlikely グループよりも有意に低いスモールワールドネス(SW)を示した。このスモールワールドネスは、ネットワークのクラスタリングと最短経路長のバランスを示す指標であり、脳ネットワークの効率性を示す。さらに、ASD-Possible グループは、 $\alpha$  帯域だけで ASD-Probable グループよりも有意に高い SW を、ASD-Unlikely グループよりも有意に低い SW を示した。これは、閾値下 ASD と関連した非典型的な脳ネットワークの存在を初めて明らかにした結果となる。

これらの結果は、グラフ理論を用いた脳磁図信号が、閾値下 ASD の検出に有用であることを示している。これにより、特に自閉スペクトラム症における脳機能の微妙な違いを評価、記述する手段として、グラフ理論の利用の可能性を示すことができた。具体的には、グラフ理論に基づく分析を用いて、ASD と非 ASD の脳機能の微妙な違いを検出し、ASD スペクトラム内での違いを明らかにできる可能性を示した。これは、ASD のより精確な診断や治療の方法を開発するための重要なステップとなりうる。

また、これまであまり注目されてこなかった閾値下 ASD に対する認識を深めることにも貢献した。閾値下 ASD の子供たちの脳機能が、典型的な ASD とは異なる可能性があることを示しており、その独自性と重要性を認識するきっかけとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Shiota Yuka, Soma Daiki, Hirotsawa Tetsu, Yoshimura Yuko, Tanaka Sanae, Hasegawa Chiaki, Yaoi Ken, Iwasaki Sumie, Kameya Masafumi, Yokoyama Shigeru, Kikuchi Mitsuru	4. 巻 13
2. 論文標題 Alterations in brain networks in children with sub-threshold autism spectrum disorder: A magnetoencephalography study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	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） 10.3389/fpsy.2022.959763	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 -

〔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
---------	---------