

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 11日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21610011

研究課題名 眼球運動計測および近赤外光脳機能計測を用いた子どもの心の発達障害に関する研究

研究課題名 A research for developmental disorders using the eye-movement measure and the brain functional near-infrared spectroscopy

研究代表者

喜多村 祐里 (KITAMURA YURI)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：90294074

研究成果の概要（和文）：本研究では、単純な視覚呈示刺激にともなう急速眼球運動（saccade）を用いた。注意欠陥多動性障害（ADHD）とよばれる心の発達障害の患者では、急速眼球運動および注視の障害がみられるという先行研究があり、ここではギャップ効果について詳細な検討を行った。その結果、注意欠陥多動性障害を有する小児では定型発達を示す小児に比べて、急速眼球運動時の反応時間に遅れがみられ、さらにギャップ効果が弱いということが示された。

研究成果の概要（英文）：In this study, we adopted a very simple behavioral paradigm in which subjects are asked to maintain their eyes on the central fixation point and to simply follow peripheral visual stimuli by rapid eye movements (saccades). It has been shown previously that ADHD have problems with visual fixation and visually guided saccades. Here, we examined whether interactions between fixation and saccades are regulated appropriately in ADHD. We took advantage of gap effect, in which saccade initiation is facilitated by disappearance of the central fixation point before appearance of a peripheral target. Consistent with the previous studies, we confirmed that (1) reaction times were longer in ADHD than typically developing children (TD), and (2) reaction times were decreased with ages in both ADHD and TD. Furthermore, we found that gap effects were attenuated in ADHD regardless of ages. Besides, there was no correlation between gap effects and ADHD-RS or CBCL, suggesting that gap effects might capture deficits that cannot be identified by qualitative behavioral evaluation. This attenuation of the gap effect could become an objective measurement to support diagnosis and treatment of ADHD quantitatively.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：子ども学（子ども環境学）

キーワード：広汎性発達障害、眼球運動計測、サッカード、注意欠陥多動性障害、バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

小児の166人に1人が自閉症と診断されているという報告(Environmental Health Perspectives, vol.114, 2006)があり、有病率はさらに増加の一途をたどるとも云われている。これは単純に、社会構造やライフスタイルの変容とともに、人々のメンタルヘルスへの関心も高まり、こころの疾患全般における受診増が、診断率の上昇につながっているという見方もある。しかし、社会環境や生活習慣の多様化にともない、胎内環境も含めた発達期にある子どもを取り巻く環境が、自閉症の発症率そのものに影響を及ぼしている可能性は否定できない。

ある双生児研究によれば、一卵性双生児の場合、自閉症の発症一致率は60%にも上るという報告があり (cf. 二卵性双生児; 5%)、遺伝的素因の関連性が示唆される。その一方で、脆弱性X症候群などのように、唯一、染色体異常が明らかとなっている自閉症において、発現される症状や障害の程度は様々で多岐にわたっており、発症の要因は必ずしも単純ではないと考えられる。

現在、診断の確定には高度な専門知識と発達障害の臨床における豊富な経験が求められ、ローナ=ウイングによる「3主徴(三つ組ともよばれる)»;社会性(対人相互性反応)の障害、コミュニケーション障害(言語発達の遅れ、またはアイコンタクトや共同注意といった非言語性(non-verbal)コミュニケーション能力の遅れなど)、想像力と柔軟性の障害(興味の偏りもしくは強迫関連行動)に加えて、衝動性亢進や睡眠障害といった臨床所見、認知機能検査および行動評価などから総合的に診断される。

2. 研究の目的

上述のような背景のもと当該研究では、覚醒時サッケード眼球運動を中心とした視機能の多面的計測手法および脳機能イメージング技術を融合させ、発達障害スペクトラムの病態を神経科学的見知にもとづいて定量的に調べることを目的とする。これにより、遺伝子解析や行動評価のみでは困難な診断のサブタイプ分類を可能にし、客観的かつ定量的な中間表現型としてのバイオマーカーの確立をめざす。

さらに、眼球運動計測および視線追跡技術は、言語機能や知的能力の差異によるバイアスをほとんど受ける可能性がなく、乳幼児期からでも比較的簡単に実施できることから、衝動性コントロールや社会性スキルの獲得を視野に入れた学習支援のためのトレーニングツールの開発をめざす。

3. 研究の方法

本研究は、大阪大学医学系研究科の倫理委員会における審査で承認を得て実施する。研究計画について以下に概説し、次項の表には具体的な研究の流れおよび連携研究者の役割について記述する。

(1) 非接触型アイカメラを用いた視線(注視点)解析

瞳孔角膜反射像と瞳孔中心の重心より、ある平面上での被験者の注視点を求めることができる。この原理を応用し、眼球追従モーター式アイカメラを搭載した非接触型視線(注視点)計測装置(現有設備、右図)を用いて、注視点移動のタイミング、軌跡、滞留時間、さらに瞳孔径などを経時的に記録することができる。Yale大学の研究グループでは、自閉症児が人物の目よりも口元に視線を集中させるという(Klin, et al. Archives of General Psychiatry, 2002)が、北澤らは必ずしもそうではないと報告した(Kitazawa, et al. Proceedings of Neuroscience, 2008)。

本研究では、発達心理学の専門家と連携しながら、バイオロジカルモーションやミラーイメージ(鏡映像遅延呈示システム;竹井機器工業(株))を視覚呈示素材として、自閉症児の視覚選好性を調べる探索課題や自他類似性獲得の促進に寄与する発達支援のためのトレーニングツールを開発する。

(2) 急速眼球運動計測による視覚性認知機能ならびに運動制御機能の評価

現有の眼球運動計測システムは、報酬学習や運動制御に関連する脳内基盤についてサルの電気生理学的実験によって成果を挙げる小林(連携研究者)らの協力を得て構築した。リンバストラッカー法の原理を用い、1kHzのサンプリング幅で急速眼球運動を記録することができる。ADHD患者の場合では、すでに特徴的な眼球運動パラメータを見つけ

ることができており（喜多村ら、第31回日本神経科学会発表、2008）、今後は自閉症でも同様に診断に寄与するバイオマーカーの確立を目標とする。

一方、滑動性追従運動のようにターゲットにそってゆっくりと左右に眼球運動することによって、学習効率を上げたり（Ehrlichman, et al., *Brain and Cognition*, 2007）、PTSD; post-traumatic stress disorder の治療に用いたりするという知見を得ている。

このような準備状況を生かし、言語発達に遅れのある子どもでも遂行可能な検査システムの構築ならびに学習支援ツールの開発を試みる。ここでは、発達心理学の専門家に加え、ロボット工学の専門家らの協力を得て、感覚過敏性や特殊な視覚選好性を有する自閉症児にも心地よさと安心感を与える発達支援ロボット（現有設備）を用いたペアレントトレーニングなども試みる。

（3）多チャンネル近赤外分光計測（NIRS）による脳機能イメージング

「心理化」（Frith, et al. *Science*, 1999）と眼球運動に関連する脳領域（前頭前野）を中心として多チャンネルNIRS（現有設備）による局所脳血流測定を行う。上記 i, ii との同時測定も原理的には可能と考えられ、小児科医らの協力を得ながら、衝動性や言語発達との関連性について調べる。

4. 研究成果

平成21年度においては、購入予定の鏡映像呈示装置の性能を吟味する段において自作のプログラムへ変更を行った。このため、一部の研究計画については翌年度へ持ち越されることとなった。小児の注意欠陥性多動性障害（以下、ADHD）患者を対象とするサッケード眼球運動計測の結果、年齢一致の定型発達児（健常ボランティア）群との比較において、統計学的に有意な違いが証明された。このことから、眼球運動の反応時間の分布や異なる刺激課題を用いた際に出現する分布のばらつき度合いなどを基に新たな解析手法の検討を行った。これにより、小児ADHD患者の診断ばかりでなく病態評価が可能となり、服薬量の調整に必要な客観的指標（バイオマーカー）としての利用も視野に、データ収集を行った。

また、自作の新たな刺激呈示システムとしては、従来のように検出されるすべての眼球運動を受動的に記録するというものから、システム回路の一部にフィードバック回路を組み込み、成功試行のみを効率よく抽出して記録するというシステムへの改良を施した。これには刺激の呈示および眼球運動の検出の双方において十分な空間分解能と、高い時間分解能（サンプリング周波数：1kHz以上）を備えていることが必要であるため、検出システムを従来のリンバストラッキング法から高速度カメラによる角膜反射法（プルキンエ像を捉える方法）に変更し、刺激の呈示には検出システムと連動するような新たなプログラムの作成も行った。

上記と並行して、健常成人約100名におけるサッケード眼球運動計測を行い、年齢と反応時間に対するギャップ効果の変化について検討を行った。

平成22年度においては、前年度の繰越しとなった予算により視覚選好性に関する新たな刺激呈示システムの構築を行い、また、サッケード眼球運動計測による小児の広汎性発達障害患者の病態評価およびそれに関する成果発表を行った。

新たな刺激呈示システムとしては、従来のように検出されるすべての眼球運動を受動的に記録するというものから、システム回路の一部にフィードバック回路を組み込み、成功試行のみを効率よく抽出して記録するというシステムへの改良を施した。これには刺激の呈示および眼球運動の検出の双方において十分な空間分解能と、高い時間分解能（サンプリング周波数：1kHz以上）を備えていることが必要であるため、検出システムを従来のリンバストラッキング法から高速度カメラによる角膜反射法（プルキンエ像を捉える方法）に変更し、刺激の呈示には検出システムと連動するようプログラム変更を施した。

その結果、年齢一致の定型発達児（健常ボランティア）群との比較において、統計学的に有意な違いが証明された。成果は、平成22年9月開催の第33回日本神経科学会大会の一般講演において口頭発表を行い、現在、論文執筆中である。さらに、本研究のデータを用いて受信者動作特性解析（ROC解析）を行った結果、眼球運動パラメータのうちの数種が、ADHDの診断において感度および特異度の点で有用である可能性が示唆された。このこ

とから、眼球運動の反応時間の分布や異なる刺激課題を用いた際に出現する分布のばらつき度合いなどを基に新たな解析手法の検討を行った。

最終年度の平成23年は、新たに追加されたデータとともに、統計的解析による詳細な検討に重点を置いて行った。本研究の目的は、早期診断が有効であるとされる小児の広汎性発達障害を対象として、診断および病態評価のための生物学的指標（バイオマーカー）を開発することである。一般に、ヒトでは大脳皮質のおおよそ3分の2が視覚とそれを維持する眼球運動の制御に使われているとされる。したがって解剖学的構造の変化やその他の器質的異常をともしない、脳の機能的な障害を調べる手段としては、さまざまな観点から眼球運動がよく用いられる。本研究では、随意性の順行性サッカード眼球運動に着目し、幼児から学童期の子どもにおける注意欠陥多動性障害の診断のためのバイオマーカーを見いだすことに成功した。順行性サッカード眼球運動の反応時間のばらつき度合いや一定のズレを生じる課題に対する反応時間の変化率が、注意欠陥多動性障害と診断された被験者群と同年齢の定型発達児群とのあいだで統計学的有意に異なることが明らかとなった。

本研究の成果により、これまでは保護者や教育現場の観察者による行動パターンや、注意力・衝動性などのような漠然とした症状をもとに、経験に長けた専門医が診断しなければならなかった注意欠陥多動性障害を、わずか数分間の眼球運動測定により診断できる可能性が示唆された。さらには、診断のために感度・特異度を高めるような閾値の設定や、スクリーニングに利用するための工夫が必要であると思われる。現在、これまでの成果をまとめながら論文作成中である。今後、より多くの被験者を対象とした比較研究を行い、実践的なバイオマーカーの確立にむけてデータの集積を続けたい。また、眼球運動の制御に関わる脳内の神経基盤がどのようなメカニズムを通して子どもの脳の機能的発達障害とむすびついているのかを調べることにより、神経科学的な知見にも寄与できるのではないかと考えた。

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8件)

- ① 川上順祥、小橋昌司、倉本圭、喜多村祐里、下野久理子、石川智基、谷池雅子、畑 豊、フラクタル次元を用いた小児頭部 MR 画像からの皮質形成異常推定法、(査読有) The Institute of Electronics, Information and Communication Engineers technical report、110巻、2011、109-114
- ② Kitamura-Y, Matsuo-Y, Taniike-M, Mohri-I, Kobayashi-Y、Saccadic eye movements as a neural correlate measure of preparatory set in children with ADHD. (査読有) Neuroscience Research、68巻、2010、e96
- ③ Nakamura-M, Kitamura-Y, Yanagida-T, Kobashi-S, Kuramoto-K and Hata-Y、Free placement trans-skull doppler system with 1.0 MHz array ultrasonic probe. (査読有) Proceedings of the 2010 IEEE International conference on Systems, Man and Cybernetics、1巻、2010、1370-1374
- ④ Yamaguchi-K, Kobashi-S, Kuramoto-K, Kitamura-Y, Mohri-I Imawaki-S, Taniike-M and Hata-Y、Statistical Quantification of brain shape deformation with homologous brain shape modeling. (査読有) Proceedings of the 2010 World Automation Congress、1巻、2010、電子版のみ
- ⑤ Yagi-N, Oshiro-Y, Ishikawa-O, Hiramatsu-G, Hata-Y, Kitamura-Y and Yanagida-T、Data synthesis for trans-skull brain imaging by 0.5 and 1.0MHz ultrasonic array systems. (査読有) Proceedings of the 2010 IEEE International conference on Systems, Man and Cybernetics、1巻、2010、1524-1529

- ⑥ Kawakami-N, Kobashi-S, Kuramoto-K, Kitamura-Y, Shimono-K, Imawaki-S, Taniike-M and Hata-Y、Estimation method of cortical dysplasia degree using neural network in pediatric brain MRImages. (査読有) International Symposium on advanced intelligent system (SCIS & ISIS 2010)、1巻、2010、1399-1402
- ⑦ Kazutaka Ohi, Yuri Kitamura (36人中の14番目)、Masasothi Takeda, et al. Association study of the G72 gene with schizophrenia in a Japanese population: a multicenter study. (査読有) Schizophrenia Research、109巻、2009、80-85
- ⑧ 喜多村祐里、眼球運動計測および光脳機能イメージング技術を用いた自閉症の早期診断法と治療訓練法の開発 (査読無)、公益法人加藤記念難病研究助成基金平成20年度助成報告、22巻、2009、11-16

[学会発表] (計1件)

- ① 喜多村祐里、サッケード眼球運動計測を用いた小児ADHD患者の脳内基盤に関する検討、第33回日本神経学会大会、平成22年9月3日、神戸コンベンションセンター

[図書] (計2件)

- ① 喜多村祐里 (分担執筆)、丸善、ストレス百科事典 「記憶とストレス」(481-486)、「月経周期とストレス」(750-754)、「小児期ストレス」(1257-1261)、「小児の身体的虐待」(1271-1273)、「脳代謝イメージング」(2179-2184)、「脳と脳領域」(2185-2190)、2009
- ② 喜多村祐里 (分担執筆)、星和書店、ブロンナンセリン100の報告「ブロンナンセリンへの置換により反響言語の減少と服薬アドヒアランスの向上が得られ、社会復帰を遂げた一例」、2009、243-245

6. 研究組織

(1) 研究代表者

喜多村 祐里 (KITAMURA YURI)
大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：90294074

(2) 研究分担者

該当無し

(3) 連携研究者

小林 康 (KOBAYASHI YASUSHI)
大阪大学・生命機能研究科・准教授
研究者番号：60311198

谷池 雅子 (TANIIKE MASAKO)
大阪大学・連合小児発達学研究科・教授
研究者番号：30263289