

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 13 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591494

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム障害における聴覚処理過程に関する神経基盤研究

研究課題名(英文) Neurological mechanism for auditory hypersensitivity in autism spectrum disorder: MEG study

研究代表者

下野 九理子 (SHIMONO, KURIKO)

大阪大学・その他の研究科・講師

研究者番号：60403185

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症スペクトラム障害(ASD)の聴覚過敏性の神経基盤を明らかにするために脳磁図を用いて純音に対する聴覚野の反応(M50, M100)を測定し、過敏性の強さとの相関について検討を行った。聴覚過敏性を有するASD群(ASD with)においてはM50, M100の潜時が延長し、反応の強さが増大しており、過敏性の強さと相関を認めた。また、反復刺激に対して刺激回数が増えるごとにM50の反応が増大していく現象が認められ、ベースラインに戻るまでの反応時間が延長していた。これらの結果は視床のsensory gating systemの異常あるいは皮質抑制系の低下が関係していると考えられた。

研究成果の概要(英文)：To investigate the neurological mechanism of the auditory hypersensitivity in autism spectrum disorder, we measured auditory-evoked field values (M50, M100) to tone pip stimuli using magnetoencephalography (MEG), and analyzed their association with severity of hypersensitivity. In ASD with hypersensitivity group, the latency for M50 and M100 were prolonged, increased response power and correlated with severity of hypersensitivity. Furthermore, M50 responses were progressively increased to repeated sounds, and response duration was prolonged in ASD with hypersensitivity. Those results were suggested that auditory hypersensitivity in ASD could be related with abnormality of sensory gating system in thalamus and /or reduction of cortical inhibitory system.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：小児科学

キーワード：脳磁図 自閉症スペクトラム障害 聴覚過敏性

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害 (ASD) はコミュニケーションと社会的相互作用の質的な異常を特徴とする発達性脳障害である。

近年 ASD の存在が社会的に認知されるようになったこととその発症率の高まりが合わさって社会的・教育的・医学的・科学的分野において非常に関心が高まってきている。ASD 児では韻への反応に乏しく、聴覚からの言語獲得が著しく障害される一方で音に対する恐怖や不安からパニックや自傷行為の原因となることはよく経験され、ASD の 18 ~ 63% は聴覚過敏性などの感覚・知覚の特異性を有しているとの報告がある。

ASD の聴覚反応に関する研究では聴性脳幹反応 (ABR) においては潜時や反応の大きさに差がなかったとする報告や III~V 波間潜時の延長を、認めたとする報告があり、一定しない。脳磁図 (MEG) を用いた研究では OramCardy や Roberts らが一次聴覚野における反応 (auditory-evoked field: AEF) である M50, M100 の潜時が遅延していたと報告し、特に小児において TD では成長とともに M100 の潜時が短縮するのに対し、ASD ではその現象を認めなかったと報告している。しかしながら ASD の聴覚過敏性に注目して行った電気生理的研究や脳画像研究は今までになく、ASD の聴覚過敏性に対してはイヤーマフをするなどの対処しか行われて来なかった。

2. 研究の目的

我々は ASD の子どもの聴覚処理神経回路の特性を MRI と MEG を組み合わせることにより、脳機能局在と電気生理的な解析を進め、聴覚過敏性の神経基盤を明らかにすることにより、合理的な介入につなげる方法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

1) 聴覚過敏性の評価と一次聴覚野の反応

対象患者の抽出：

大阪大学附属病院小児科発達障害外来において ASD の診断を受けた児童の内、WISC-III にて IQ75 以上の高機能の男子児童(8 歳から 12 歳)とその養育者 30 名。ASD 診断は DSM-TR (Text Revision of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) と自閉症スクリーニング質問紙 (Autism screening questionnaire; ASQ) および自閉症診断に特化した行動観察 (ADOS-G) で行った。比較対照群として、発達障害をもたない男子児童 (8 歳から 12 歳) とその養育者 15 名。言語優位半球同定のため、Edinburgh Handedness Inventory を行い、右利きの対象者を選択した。

聴覚過敏性についての評価

養育者 に対し 30 分の面接調査を行い、感覚特性評価ツールである Sensory profile (SP: Dunn, 2002, 萩原訳) を用いて評価を行った。

聴覚刺激の作成

1000Hz の正弦波による tone pip 音を 200ms の持続でランダム (刺激感覚は 2700-3300ms) で 100 回刺激する聴覚刺激を作成した。

MRI 測定

電流源推定の重ね合わせ用に 3T MRI にて Thin Slice (1.5mm) で MRI を撮影した。

一次聴覚野の脳磁場反応の測定と評価

聴覚障害の有無の確認、さらに純音に対する一次聴覚野の反応の違いについて評価するために MEG にて 300Hz、1KHz のクリック音刺激で AEF を測定し、潜時・振幅・脳内での広がりについて評価を行った。さらに SP 及び ASQ による ASD としての特徴の強さや WISC-III での言語性 IQ と AEF を比較検討した。

2) 感情音刺激に対する脳磁場反応の測定

スタンダードな音刺激 (The International Affective Digitized Sounds 2nd Edition;

IADS-2) から 45 の音を選別し、これらを ASD、TD 児に聞いてもらい、快音、不快音、中性音にわけて、5 段階で評価を行った。この結果から中性音、不快音をそれぞれ 1 種類ずつ選定し、4 秒の長さにそろえてランダムに各 30 回ずつ配置して音刺激タスクを作成した。

この音刺激を用いて TD 群、ASD 群の被験者それぞれの脳磁場の反応を測定した。脳の周波数変化を空間フィルターを用いて群間比較を行った。MEG データを 5 つの周波数帯域 (: 3-8Hz, : 8-13Hz, : 13-25Hz, low : 25-50Hz, high : 50-100Hz) に分け、それぞれの帯域ごとにグループ解析(SPM8)を行った。

4 . 研究成果

図 1 は各群における代表的な一例の AEF である。

TD 群においては約 50msec, 100msec の潜時で一次聴覚野の反応を認め、これらを M50, M100 とそれぞれ呼ぶが、ASD の 2 群においては M50, M100 とともに潜時が遅延しており、特に ASD with hypersensitivity 群において顕著に潜時の遅延を認めた(図 1)。

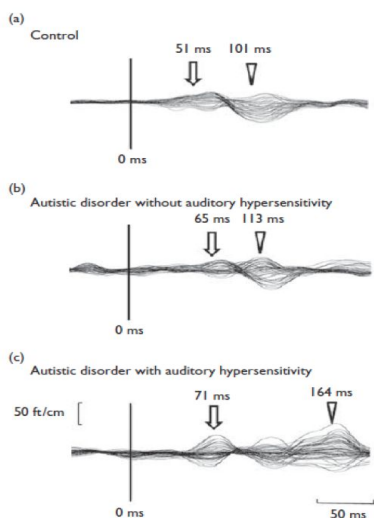


図 1. M50(),M100()の反応

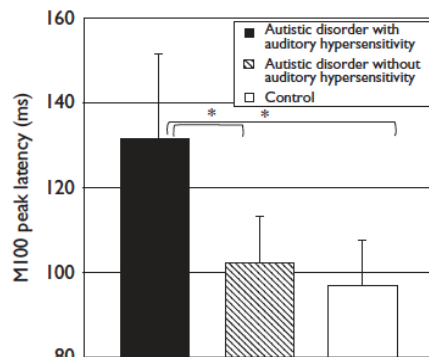


図 2.M100 潜時の各群の平均

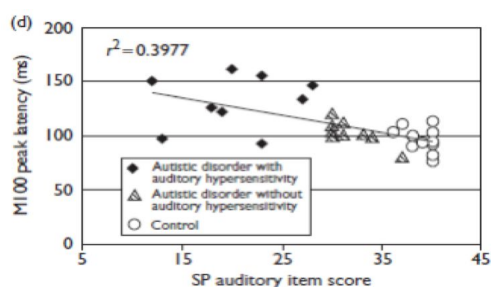


図 3. M100 潜時と SP 値の相関

M100 においては TD<ASD without hypersensitivity<ASD with hypersensitivity (図 2) でさらに M50, M100 の潜時は SP 値による過敏性評価と強い相関を認めた(図 3)。また M50 反応の大きさの指標である dipole moment において TD と ASD with hypersensitivity 群で有意差を認め、dipole moment の強さは SP 値と負の相関を示した。また M50 の dipole moment は刺激を繰り返すことによって ASD with hypersensitivity 群でのみ増大していく現象を認めた (図 4)

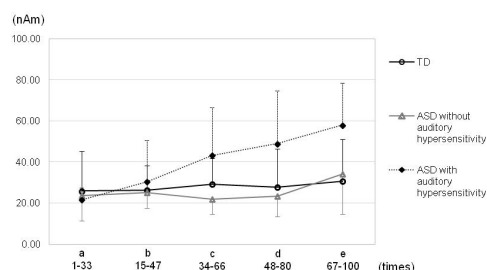


図 4. M50 dipole moment の経時変化

ASD with hypersensitivity 群では M50/100 の反応ののち、ベースラインに戻るまでの反応時間が延長しており(図 5)、刺激回数を重

ねることによって反応の重なりがおこっていると考えられた。

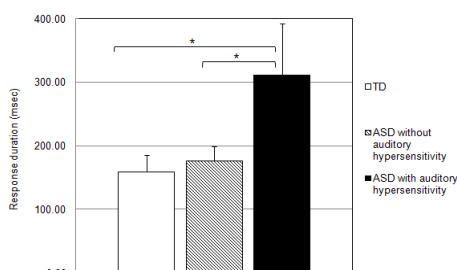


図 5. 各群の response duration

これらのことから今まで主観的な訴えでしかとらえることのできなかつた聴覚過敏性を一次聴覚野反応の遅延という指標によって客観的に評価できることが示され、今後乳児や言語により訴えることのできない知的障害を持つ ASD 児の聴覚過敏性を評価できる可能性が示された。これらの結果は ASD 児において髄鞘化の遅延や一次聴覚皮質の成熟の遅延・障害が聴覚過敏性と関係している可能性がある。あるいは dipole moment が増大していることは一次聴覚皮質における neuronal activity の興奮性を示している可能性がある。

さらに聴覚過敏性と問題行動の関係について Child Behavior Checklist (CBCL)を用いて検討したところ、ASD with hypersensitivity 群 (75.43 ± 18.15)では ASD without hypersensitivity 群 (51.63 ± 13.93)に比較して有意に高く、SP スコアと CBCL 値が負の相関している ($r=-0.62, p<0.05$)ことが示された。従って聴覚過敏性の神経基盤を明らかにし、有効な対応・治療方法を見つけることはこれらの問題行動を改善させる可能性がある。

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 13 件)

- 1) Matsuzaki J, Kagitani-Shimono K, Goto T, Sanefuji W, Yamamoto T, Sakai S, Uchida H, Hirata M, Mohri I, Yorifuji S, Taniike M. Differential responses of primary auditory cortex in autistic spectrum disorder with auditory hypersensitivity. Neuroreport. 2012 Jan 25;23(2):113-8.
- 2) Hanaie R, Mohri I, Kagitani-Shimono K, Tachibana M, Matsuzaki J, Watanabe Y, Fujita N, Taniike M. Abnormal Corpus Callosum Connectivity, Socio-communicative Deficits, and Motor Deficits in Children with Autism Spectrum Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study. J Autism Dev Disord. 2014 April 25
- 3) Shimizu S, Kato-Nishimura K, Mohri I, Kagitani-Shimono K, Tachibana M, Ohno Y, Taniike M. Psychometric properties and population-based score distributions of the Japanese Sleep Questionnaire for Preschoolers. Sleep Med. 2014. 15 (4):451-8.
- 4) Azuma J, Nabatame S, Nakano S, Iwatani Y, Kitai Y, Tominaga K, Kagitani-Shimono K, Okinaga T, Yamamoto T, Nagai T, Ozono K. Prognostic factors for acute encephalopathy with bright tree appearance. BrainDev. 2014.Apr.
- 5) Kimura-Ohba S, Kagitani-Shimono K, Hashimoto N, Nabatame S, Okinaga T, Murakami A, Miyake, Matsumoto N, Osaka H, Hojo K, Tomita R, Taniike M, Ozono K. A case of cerebral hypomyelination with spondylo-epi-metaphyseal dysplasia. Am J Med Genet. 2013.161A(1): 203-7.
- 6) Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Mohri I, Kishima H, Kato A, Sanefuji W, Yamamoto T, Tatsumi A, Murata E, Taniike M, Nagai T, Ozono K. Long-term developmental outcome in

- patients with West syndrome after epilepsy surgery. *Brain Dev.* 2012. 34(9):731-8.
- 7) Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Kishima H, Kato A, Nagai T, Ozono K. Ictal high-frequency oscillations on scalp EEG recordings in symptomatic West syndrome. *Epilepsy Res.* 2012.102(1-2):60-70.
 - 8) Hanaie R¹, Mohri I, Kagitani-Shimono K, Tachibana, Azuma J, Matsuzaki J, Watanabe Y, Fujita N, Taniike M. Altered microstructural connectivity of the superior cerebellar peduncle is related to motor dysfunction in children with autistic spectrum disorders. *Cerebellum.* 2013,12 (5):645-56.
 - 9) Tachibana M, Kagitani-Shimono K, Mohri I, Yamamoto T, Sanefuji W, Nakamura A, Oishi M, Kimura T, Onaka T, Ozono K, Taniike M. Long-term administration of intranasal oxytocin is a safe and promising therapy for early adolescent boys with autism spectrum disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2013.23(2):123-7.
 - 10) Mohri I, Kato-Nishimura K, Kagitani-Shimono K, Kimura-Ohba S, Ozono K, Tachibana N, Taniike M. Evaluation of oral iron treatment in pediatric restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* 2012. 13(4): 429-32.
 - 11) Kishima H, Oshino S, Tani N, Maruo Y, Morris S, Ming Khoo H, Yanagisawa T, Shimono K, Okinaga T, Hirata M, Kato A, Yoshimine T. Which is the most appropriate disconnection surgery for refractory epilepsy in childhood? *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013;53(11):814-20.
 - 12) Nakazawa M¹, Okumura A, Nijjima S, Yamashita S, Shimono K, Hirose S, Shimizu T. Oral mexiletine for lidocaine-responsive neonatal epilepsy. *Brain Dev.* 2013 Aug;35(7):667-9.
- 〔学会発表〕(計6件)
- 1) 自閉症スペクトラム障害児の聴覚過敏性の神経基盤に関する研究～一次聴覚野における反応相違について～
松寄順子, 下野九理子, 後藤 哲, 實藤和佳子, 山本知加, 酒井佐枝子, 平田雅之, 毛利育子, 依藤史郎, 谷池雅子. 第41回日本臨床神経生理学学会学術大会: 11.11.10-12, 静岡
 - 2) Matsuzaki J, Kagitani-Shimono K, Hirata M, Tachibana M, Mohri I, Taniike M. Time course of responses of primary auditory cortex in autistic spectrum disorder with auditory hypersensitivity: A MEG study. Society for neuroscience, New Orleans (USA) 2012.10.13-17.
 - 3) 松寄順子, 下野九理子, 毛利育子, 谷池雅子 自閉症スペクトラム障害児の聴覚過敏性と聴性誘発脳磁場(AEF)の慣れの現象についての検討 日本小児神経学会 2013.5.30-6.1 大分
 - 4) 下野九理子 松寄順子 毛利育子 谷池雅子 聴覚過敏性を有する後半生発達障害児における嫌悪音刺激に対する聴性誘発磁場反応(AEF)の検討 日本小児神経学会 2013.5.30-6.1 大分
 - 5) Matsuzaki J, Kagitani-Shimono K, Sugata H, Hirata M, Hirata I, Hanaie R, Nagatani F, Tachibana M, Tominaga K, Mohri I, Taniike M. Differential responses of mismatch field in autism spectrum disorder with auditory hypersensitivity: a MEG study. Society for neuroscience. 2013.11.15 SanDiego (USA).
 - 6) Kagitani-Shimono K, Matsuzaki J, Sugata H, Hirata M, Hirata I, Hanaie R, Nagatani F, Tachibana M, Tominaga K, Mohri I, Taniike M. Differential responses to aversive sound

in autistic spectrum disorder with auditory hypersensitivity: A MEG study. ISACM. 2013.8.28. Sapporo.

〔図書〕(計 2 件)

- 1) 下野九理子、酒井規夫、遠藤文夫編
中山書店 先天代謝異常ハンドブック
(Glut1 欠損症) 2013.440 (186-7).
- 2) 下野九理子、谷池雅子、先端医学社 分子精神医学 特集：自閉症の分子基盤
2014 年 9-15.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下野 九理子 (SHIMONO Kuriko)
大阪大学連合小児発達学研究科 講師
研究者番号：6 0 4 0 3 1 8 5

(2) 研究分担者

沖永 剛志 (OKINAGA Takeshi)
大阪大学医学系研究科 講師
研究者番号：3 0 3 6 2 7 3 4
(平成 25 年 8 月 24 日削除)

平田 雅之 (HIRATA Masayuki)
大阪大学医学系研究科 準教授
研究者番号：3 0 3 7 2 6 2 6

谷池 雅子 (TANI IKE Masako)
大阪大学連合小児発達学研究科 教授
研究者番号：3 0 2 6 3 2 8 9