

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年06月14日現在

機関番号： 13401

研究種目： 挑戦的萌芽研究

研究期間： 2011～2012

課題番号： 23650223

研究課題名（和文） fMRIを用いた愛着障害の神経基盤の評価システム

研究課題名（英文） Neural basis of reactive attachment disorder (RAD) using fMRI

研究代表者

友田 明美 (TOMODA AKEMI)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・教授

研究者番号： 80244135

研究成果の概要（和文）：

小児期の虐待・ネグレクトによって引き起こされる愛着障害（反応性アタッチメント障害、以下 RAD）の神経基盤を明らかにするために、福井大学と理化学研究所分子イメージング科学研究センター、あいち小児保健医療総合センター、自然科学研究機構生理学研究所の共同研究グループは、RAD 児と健常対照児を対象に、金銭報酬が得られる認知課題施行時の脳内報酬系の神経賦活度を fMRI を用いて測定した。また、注意欠陥多動性障害 (ADHD) 児 17 名のデータと比較することにより、脳画像・脳生理学・行動学的手法により多面的に解析を行った。

対象は虐待・ネグレクトを過去に受けた RAD (反応性アタッチメント障害, DSM-IV-TR 313.89) 患児である。10～16 歳の健常児 17 名 (13.0 ± 1.9 歳) と RAD 患児 6 名 (12.5 ± 1.9 歳)、および未治療の ADHD 患児 17 名 (13.3 ± 2.2 歳) を対象に金銭報酬を伴うカードめくりテストを行い、報酬系の刺激で活性化する脳部位を機能的磁気共鳴画像法 (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) で特定した。まず、ADHD 患児においては、健常児との比較から、高金額の報酬が期待できる時は、両者で同程度の腹側線条体の側坐核と視床の活性化が見られた。一方、低金額の報酬では ADHD 患児における側坐核と視床の活性化は健常児に比べて低いことがわかった。

しかしながら、RAD 患児では、健常児との比較から、報酬金額の高低にかかわらず背側線条体と視床の活性化が健常児に比べて低いことが明らかとなった。以上より、RAD 患児では報酬への反応性の低下が示唆された。

今回の成果は、fMRI を用いた脳機能診断が RAD や ADHD の客観的な病態評価に有用であり、治療法の開発に貢献することが期待できる。本研究は予後調査も含めて今後とも継続していく予定である。

研究成果の概要（英文）：

Maltreated children with Reactive Attachment Disorder (RAD) have severe problems with social relationships and affect regulation. Despite appearing in DSM since 1980 and in the DSM-IV and the ICD-10, there was little formal study of the disorders until the past 10 to 12 years. Recently, there has been a growing literature examining indiscriminate social behaviors in children exposed to caregiving adversity, but there is no study examined the neural basis for indiscriminately social/disinhibited and emotionally withdrawn/inhibited reactive attachment disorder (RAD) using functional MRI (fMRI). Thus, we evaluated brain activation with fMRI during a reward sensitivity paradigm that consists of high monetary reward and low monetary reward conditions in 17 children and adolescents with ADHD (mean age, 13.3 ± 2.2), 17 age- and sex-matched healthy controls (mean age, 13.0 ± 1.9), and 6 children and adolescents with RAD (mean age, 12.5 ± 1.9). We found that before treatment there was decreased activation of the nucleus accumbens and thalamus in patients with ADHD during only the low monetary reward condition, which was improved to same level as those of the healthy controls after the treatment. However, there was decreased activation of the dorsal striatum and thalamus in patients with RAD during both of the low and high monetary reward condition. These results suggest that it is possible

that RAD has a low reward processing based on a decrease in dopaminergic function.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 2,900,000 | 870,000 | 3,770,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合社会脳科学

キーワード：反応性愛着障害 (RAD), fMRI, 多動性障害, 発達性トラウマ障害, 報酬系, 金銭報酬課題, 児童虐待, 注意欠陥多動性障害 (ADHD)

1. 研究開始当初の背景

子どもの心の問題が重視される時代になり、心身症や精神的ケアを必要とする小児が急増している。青少年による凶悪犯罪が後を断たない日本の最大の社会的課題は子どもの心のケアと言っても過言ではない。これは、時間軸を考えると、社会への負担という面では身体的病気よりも大きく、衝動的な子どもの増加や薬物依存などの問題も益々指摘されるようになった。そういった中で、昨今とどまるところを知らない児童相談所での虐待相談件数は前年度比 3.6% 増の 5 万 9 千件/年に達しているが、実際の虐待件数はこの数値をはるかにしのぐと推定されている。

情動機構が完成する生後 5 歳程度までに虐待を受けた場合、76%が愛着障害 (反応性アタッチメント障害 DSM-IV-TR 313.89) を発症し、多動性行動障害、解離性障害、大うつ病性障害、境界性人格障害等に推移する (Teicher, 2006)。また、被虐待者の 67%が虐待者になるという虐待の世代間連鎖も生じる (Oliver, 1998)。しかも愛着障害児童は注意集中と刺激弁別に異常が生じ、刺激に対して検討を行わずに即座に反応する傾向があり (van der Kolk, 2003)、臨床的には注意欠陥多動性障害 (ADHD) 様症状に他ならない (Sugiyama, 2006)。

研究代表者は米国ハーバード大学精神科との共同研究から、被虐待の影響でヒトの大脳辺縁系や前頭葉など、脆弱で出生後も発達を続ける脳の領域に変化が生じることを報告してきた。加えて申請者は、被虐待経験を有する若年成人の脳形態についての微細な画像解析研究を行い、厳格体罰や性的・暴言虐待を受けた被虐待者の前頭前野 (内側部・背外側部・前帯状回) や一次視覚野・聴覚野が変成していくことを発見した。すなわち、被虐待で受けた身体的な傷はたとえ癒えても、発達過程の“こころ”に負った傷は簡単には癒やされないことを明らかにした (Tomoda et al., Biol Psychiatry 2009; NeuroImage 2009 & 2010)。さらに申請者らは、虐待ストレスによる生後の脳発達における感受性期 (活動依存的な神経回路変化が起

こりうる時期：臨界期) の存在を明らかにし、心の傷が回復可能うちに虐待を回避する重要性を明らかにした (Andersen & Tomoda et al., J Neuropsychiatr Clin Neurosci 2008)。すなわち小児期に受ける虐待は、脳の正常発達を遅らせ取り返しのできない傷となりかねない。これまで脳障害が強いストレスからもたらされていると考える研究者は多いが、虐待・ネグレクトとの因果関係についての証明は難しいため、まだ明確な結論は導かれていなかった。愛着障害など小児期から詳細に検討された事例はこれまでない。また以下の未解決な問題が残されており、疾患の撲滅には程遠い。

2. 研究の目的

母子間の愛着形成の歪みにより引き起こされる愛着障害の神経基盤を明らかにするために、非侵襲的脳イメージング (機能的 MRI) を用いて、金銭報酬獲得課題施行時の前頭前野機能系の障害の程度を神経賦活計測により検索した。本研究課題から得られる成果は、愛着障害の病態解明および病態特徴に基づく小児期における適切な早期診断と治療薬開発を目指した臨床応用へと展開するための足掛かりになると考え、このような子どもたちを理解し、援助するための一助となる成果を導き出すことを目的とし、本研究を行った。

3. 研究の方法

対象は虐待・ネグレクトを過去に受けた RAD (反応性アタッチメント障害, DSM-IV-TR 313.89) 患児である。被験者の選定にあたっては、健康状態、症状、年齢、性別、同意能力等を考慮し、慎重に検討した上で被験者の自発的な同意の得られた場合のみ、fMRI 検査を行った。金銭報酬獲得時の fMRI を用いた神経賦活度：既報 (Izuma, Neuron 2008) の Monetary Incentive Task による報酬系課題を被験者 (患児 6 名と定型発達児 17 名) に遂行させ、fMRI 計測で得られた BOLD シグナルの変化による脳血流計測を行った。

4. 研究成果

10～16歳の健常児17名(13.0 ± 1.9歳)とRAD患者6名(12.5 ± 1.9歳)、および未治療のADHD患者17名(13.3 ± 2.2歳)を対象に金銭報酬を伴うカードめくりテストを行い、報酬系の刺激で活性化される脳部位を機能的磁気共鳴画像法(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)で特定した。

まず、ADHD患者においては、健常児との比較から、高金額の報酬が期待できる時は、両者で同程度の腹側線条体の側坐核と視床の活性化が見られた。一方、低金額の報酬ではADHD患者における側坐核と視床の活性化は健常児に比べて低いことがわかった。

しかしながら、RAD患者では、健常児との比較から、報酬金額の高低にかかわらず背側線条体と視床の活性化が健常児に比べて低いことが明らかとなった(図1, 2)。以上より、RAD患者では黒質線条体経路のドーパミン機能低下が示唆された。

今回の成果は、fMRIを用いた脳機能診断がRADやADHDの客観的な病態評価に有用であり、治療法の開発に貢献することが期待できる。

図1. RAD患者のfMRIを用いた神経賦活度

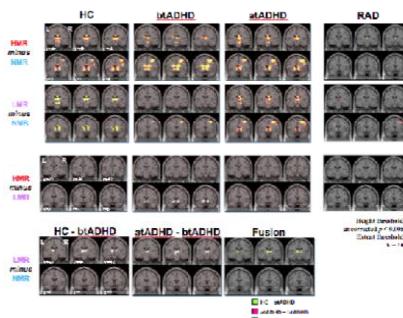
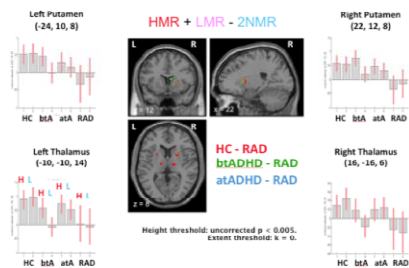


図2. RAD患者のfMRI-ROI解析
ROI-Based Analysis (n = 5, exclusion of #4)



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6件)

① Tomoda A, Nishitani S, Matsuura N, Fujisawa TX, Kawatani J, Toyohisa T, Ono M, Shinohara K.

No interaction between serotonin transporter polymorphism gene (5-HTTLPR) and adversity on depression among Japanese children and adolescents.

BMC Psychiatry 2013;13, 134-143
doi:10.1186/1471-244X-13-134 査読有

② Mizuno K, Yoneda T, Komi M, Hirai T, Watanabe Y, Tomoda A.

Osmotic release oral system-methylphenidate improves neural activity during low reward processing in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder.

NeuroImage: Clinical 2013;2, 366-376
doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.004 査読有

③ Tomoda A, Polcari A, Anderson CM, Teicher MH.

Reduced visual cortex gray matter volume and thickness in young adults who witnessed domestic violence during childhood.

PLoS One 2012;7(12) e52528

doi: 10.1371/journal.pone.0052528

査読有

④ Coghil D, 林 隆, 氏家 武, 友田明美,

清田晃生,

原田 謙, 山下 洋.

児童期および青年期の注意欠如・多動性障害 (ADHD) における薬物療法の個別化と最適化.

小児科臨床

2013; 65 巻 5 号, 131-142 査読無

⑤ 友田明美

発達性トラウマ障害: 発達障害としてのトラウマ関連障害

小児の精神と神経

2013; 52 巻 1 号, 21-26 査読無

⑥ 友田明美

脳科学から見た PTSD

ミニ特集『東日本大震災における子どもの心とその支援』

小児科臨床

2012; 65 巻 10 号, 2119-2122 査読無

〔学会発表〕(計20件)

①Tomoda A, Mizuno K.

Brain activity involved in reward sensitivity in pediatric ADHD before and after MPH treatment.

11th World Congress of Biological

Psychiatry in Kyoto

京都市 2013年06月25日

②友田明美

「AD/HDを脳画像で観る、薬剤導入による脳機能変化」

第4回日本ADHD学会シンポジウム「エビデンスに基づくAD/HDの治療戦略」(招待講演)

東京都 2013年03月17日

③友田明美

「児童虐待と脳科学」

第52回日本心身医学会九州地方会特別講演(招待講演)

福岡市 2013年02月09日

④浅野みずき, 石飛 信, 平谷美智夫, 小坂浩隆, 水野智之, 高橋哲也, 村田哲人, 川谷正男, 友田明美, 和田有司

描画検査が虐待の早期発見・介入につながった被虐待児の1例.

第32回日本精神科診断学会

那覇市 2012年11月22日

⑤友田明美

「いやされない傷～児童虐待と傷ついていく脳」

日本心理学会公開シンポジウム「負の連鎖を断ち切ることはできるか—児童虐待からの再生—」(招待講演)

京都市 2012年11月18日

⑥Yatsuga C, Matsuura N, Tomoda A.

Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene phenotype in Japanese children with ADHD.

The 1st Asian Congress on ADHD

Seoul, Korea 2012年11月02日

⑦Takiguchi S, Yatsuga C, Yamazaki M, Hiratani M, Tomoda A.

Usefulness of Japanese version of Advanced Test of Attention to evaluate effectiveness for ADHD treatment.

The 1st Asian Congress on ADHD (招待講演)

Seoul, Korea

2012年11月02日

⑧Tomoda A.

Brain activity involved in reward sensitivity in pediatric ADHD before and after MPH treatment.

1st Asian congress on ADHD (招待講演)

Seoul, Korea 2012年11月02日

⑨水野敬, 田島可奈子, 米田哲也, 友田明美

Decrease in the striatal activity during reward processing by adolescent fatigue (思春期の疲労による報酬の知覚に伴う線条体の活性低下)

第35回日本神経科学大会

名古屋市 2012年09月20日

⑩友田明美

Neural bases of trauma-related developmental disorder by imaging biomarker analysis.

第35回日本神経科学大会シンポジウム「イメージングバイオマーカーによる虐待性愛着障害の神経基盤解明」

名古屋市 2012年09月20日

⑪友田明美

「愛着障害の脳科学～子ども虐待が脳におよぼす影響～」

東京大学こころの発達と障害の教育研究コンソーシアム・日本家族看護学会共催研究者公開シンポジウム「愛着と喪失Attachment and Loss」(招待講演)

東京都 2012年09月08日

⑫友田明美

「子育て支援の意義を確認する～子ども虐待といやされない傷～」

第4回日本子ども虐待医学研究会 (JaMSCAN) 特別講演 (招待講演)

大阪市 2012年08月04日

⑬Tomoda A.

Preliminary evidence for neurobiological and behavioral consequences of exposure to childhood maltreatment on regional brain development.

The ASCAPAP 2012 Congress (アジア児童青年精神医学会) (招待講演)

Paris, France 2012年07月25日

⑭Tomoda A.

Abnormal brain development in maltreated children. Symposium: TRAUMA AND CHILDREN: CUTTING EDGE IN BIOLOGICAL AND PSYCHOLOGICAL RESEARCH

The 20th World International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP) 2012Congress (第20回国際児童青年精神医学会議) (招待講演)

Paris, France 2012年07月23日

⑮Tomoda A, Mizuno K, Yoneda T, Yatsuga C, Takiguchi S, Yamazaki M.

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in childhood and adolescence is associated with decreased gray matter volume in the thalamus.

Abnormal brain development in maltreated children.

Invited Speaker: Australasian Conference of Child Trauma (ACOCT) 2012 Congress. (招待講演)

Gold Coast, Australia 2012年07月05日

⑯友田明美

「いやされない傷～児童虐待と傷ついていく脳」

日本心理学会公開シンポジウム「負の連鎖を断ち切ることはできるか—児童虐待からの再生—」(招待講演)

東京都 2012年06月24日

⑰浅野みずき, 石飛 信, 平谷美智夫, 小坂 浩隆, 水野智之, 高橋哲也, 村田哲人, 川谷 正男, 友田明美, 和田有司

広汎性発達障害患者における Risperidone から Aripiprazole への置換に関する後方視的考察

第108回日本精神神経学会学術総会
札幌市 2012年05月03日

⑱八ツ賀千穂, 友田明美

小児心因性難聴における脳MRI画像解析

第115回日本小児科学会学術総会

福岡市 2012年04月22日

⑲八ツ賀千穂, 友田明美

遺尿・遺糞・異性装がみられるようになった思春期高機能自閉症の一例

福井子どもこころの臨床研究会

福井市 2012年04月12日

〔図書〕(計6件)

①Tomoda A, Yamazaki M.
Nova Science Publishers Adolescents with
sleep disturbance. In: Sleep Disorders:
Causes, Diagnosis and Treatment edited by
Nadya Gotsirize-Columbus. 2012;p21-30

②八ツ賀千穂, 友田明美
日本評論社
心理的疾患と障害. からだの科学「子どもの
発育・発達と病気」(五十嵐 隆 編)
2012;272号p102-106

③友田明美, 増田将人
診断と治療社
脳機能への影響, 虐待を受けた子どものケ
ア・治療(西澤 哲, 奥山真紀子編)
2012;p18-22

④友田明美
診断と治療社
新版いやされない傷ー児童虐待と傷ついでい
く脳
2012;p1-151

⑤友田明美
明石書店
子どものPTSDは脳にどのような変化をもたら
すか? 発達障害白書 2013年版 日本発達障
害福祉連盟編
2012;p1269-1277

[その他] ホームページ等
子どもの発達研究センターAge2企画
<http://tomoda.me/Home.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

友田 明美 (TOMODA AKEMI)
福井大学・子どものこころの発達研究セン
ター・教授
研究者番号: 80244135