

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 6 月 8 日現在

機関番号：82611
 研究種目：研究活動スタート支援
 研究期間：2011～2011
 課題番号：23890257
 研究課題名（和文）：自閉症スペクトラムの児童期の聴覚性驚愕反射の生理学的メカニズムの解明に関する研究
 研究課題名（英文）：Neurophysiological evaluation of acoustic startle response in children with autism spectrum disorders
 研究代表者：高橋 秀俊（TAKAHASHI HIDETOSHI）
 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所・
 児童・思春期精神保健研究部・児童期精神保健研究室長
 研究者番号：40423222

研究成果の概要（和文）：

日本人児童の自閉症スペクトラム障害(ASD)群ならびに定型発達群を対象に、聴覚性驚愕反射検査を行った。ASD 児の驚愕反射は、潜時が延長し、また閾値は低下している可能性が示唆された。延長された潜時は、社会認知機能の障害と、微弱な刺激に対する反応の大きさは、向社会的行動の減少と関連した。今後は、本研究課題で得られた結果をもとに、ASD 児において、プレパルス・インヒビションも含めた聴覚性驚愕反射の制御機構について検討を進めていく。

研究成果の概要（英文）：

Acoustic startle response (ASR) was examined in Japanese children with autism spectrum disorders (ASD) and in Japanese children with typical development (TD). Compared to TD group, ASD group showed longer latency and larger response to weak acoustic stimuli. And, the latency of ASR negatively correlated with social cognition, and, the response to weak stimuli also negatively to prosocial behavior. Profile of ASR was related with ASD feature, and, further studies of ASR in ASD including evaluation of startle modulation, such as prepulse inhibition, are expected to clarify the neurophysiological mechanism of ASD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
年度			
総計	1,300,000	390,000	1,690,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：①神経科学②生理学③脳・神経④自閉症⑤驚愕反射

1. 研究開始当初の背景

突然に強い感覚刺激を動物に与えると瞬目反射など驚愕反応が生じるが、強い刺激の直前に比較的弱い刺激を先行させることで、驚愕反応が抑制される。このような現象はプレパルス・インヒビション (prepulse inhibition: PPI) とよばれており、先行する小さな刺激の情報を直後の強大な刺激から保護するための自動的、不随意的な抑制システムである sensorimotor gating の指標と考えられている。近年、聴覚性驚愕反射 (Acoustic Startle Response: ASR) の PPI は、精神疾患のトランスレーショナル・リサーチの有用な中間表現型と考えられており、国内外で統合失調症患者をはじめとする精神疾患を対象に、遺伝子解析や動物実験など基礎的研究、臨床研究が活発に行われている。

一方、自閉症スペクトラム (Autism Spectrum Disorder: ASD) の PPI に関しては、まだ不明な点が多い。欧米の ASD 成人における研究では、ASD 成人は、定型発達 (Typical Development: TD) 成人に比べ PPI が有意に低下していたと報告されている。一方、欧米の ASD 児における研究では、ASD 児と TD 児との間で PPI に有意な差を検出できなかったが、ASR の潜時が ASD 児では、TD 児に比べ有意に延長していたことを報告している。しかし、この研究では、TD 児のおよそ 25% が ASR 検査施行中に眠気を訴え解析から除外されるなど、驚愕刺激の大きさなどの検査パラダイムに問題があった可能性があり、ASD 児の PPI の評価のためには、検査パラダイムの設定が課題であると考えられる。PPI を含む ASR の制御機構には人種差を認めることが知られているが、ASD の PPI を調べた国内の研究は、研究代表者の知る限りまだない。

研究代表者は、これまで主に大阪大学で、精神疾患の認知機能・生理機能と社会機能、精神症状との関連を研究してきた。統合失調症患者において視空間作業記憶が、社会機能や解体症状と関連することを報告し、主に統合失調症、気分障害、ASD の成人の精神疾患患者や TD 者を対象に ASR の PPI を測定し、日本人においても統合失調症患者では PPI が障害されていること、健常群では統合失調型人格傾向と PPI との間に関連を認めることを報告した。さらに、研究代表者が大阪大学において行った研究 (投稿準備中) では、ASD 成人は、TD 成人に比べ、PPI に有意差は認めず、ASR の大きさそのものが有意に大きく、欧米の研究結果との間に乖離がみられた。この乖離に関しては、PPI に影響する可能性のある不安などの精神症状や抗精神病薬も考えられるが、人種の影響も否定できない。したがって、今後、我が国の児童、特に ASD 児の PPI を評価するためには、日本人の ASD 児および TD 児の ASR の生理学的メカニズムを解明した

後、PPI を評価するための適切な ASR 検査パラダイムを決定する必要がある。

2. 研究の目的

本研究課題では、日本人の ASD 児における ASR の生理学的メカニズムの解明を目的とする。日本人の ASD 児における ASR のプロファイルを評価し、PPI を含めた ASR の制御機構を、日本人 ASD 児において適切に評価できる ASR 検査パラダイムの同定をすることを目標とする。そのような検査パラダイムを同定できれば、ASD におけるトランスレーショナル・リサーチが推進されることが期待される。

3. 研究の方法

(1) 対象

対象は、児童の ASD 群 3 名 (9.7±2.1 歳、男児 2 名) ならびに TD 群 13 名 (10.3±1.5 歳、男児 7 名) である。本研究では、未成年を対象に含める必要性があり、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年 7 月 31 日改正)、及びヘルシンキ宣言の指針に則り、十分な配慮を持って行った。本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得ており、全ての被験者およびその保護者に対して研究の目的及び内容を十分に説明して書面によるインフォームド・コンセントを得て行われた。

各群の選択基準および除外基準を、下記のとおりである。他の精神疾患の合併については、Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children—Present and Lifetime Version (K-SADS-PL) を用いて評価した。

① ASD 群：以下の全てを満たす者

- 1) 研究チームによって、標準的診断手続きにより、ASD と診断されている。
- 2) この研究についてのインフォームド・コンセントが得られている。
- 3) 運動障害、感覚障害、重度の知的障害および重篤な精神および身体疾患を合併していない。

② TD 群：以下の全てを満たす者

- 1) 発達上の問題がなく、意識消失を伴う頭部外傷の既往がないことが確認されている。
- 2) この研究についてのインフォームド・コンセントが得られている。
- 3) 運動障害、感覚障害、重度の知的障害および重篤な精神および身体疾患を合併していない。

(2) 聴覚性驚愕反射検査

本研究では、ニホンサンテクの驚愕性聴覚反射測定機器を用いて、ASR 検査を行い、聴覚刺激の提示により誘発された瞬目反射の

眼輪筋筋電図を計測した。研究全体を通して、聴覚刺激の検査パラダイムの設定は、被験者に対する有害事象が発生しないよう十分に配慮した。

本研究課題では、驚愕刺激の前刺激（プレパルス）を用いない、驚愕刺激のみを用いた ASR 検査を行うことで、日本人の TD および ASD の児童の ASR のプロフィールを評価した。聴覚刺激としては、60dB の音圧の White noise を背景音として、5 分間の acclimation period の後、65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110 dB (40 msec, White noise) の 10 種類の音圧の驚愕刺激を、各 6 回ずつ提示した。各驚愕刺激提示後 20-85msec 後の左眼輪筋筋電図を測定した。各驚愕刺激の間隔は、15-25 秒（平均 20 秒）で pseudo-random に提示した。検査時間は、20 分程度で終了した。これにより、ASR の閾値、各驚愕刺激の音圧における ASR の大きさや潜時といった ASR に関する指標を評価した。

(3) 脳波検査

ASR 検査を実施する際に、脳波も同時測定した。脳波の測定は、多チャンネルの脳波を簡易に、かつ信号精度が高く測定できる BIOSEMI デジタル脳波計 Active Two System を用いた。脳波測定後、オフラインで Independent Component Analysis (ICA) を用いて脳波成分と瞬目反射における筋電図成分とを分離した後、驚愕刺激に対する反応を加算平均した事象関連電位波形を得、さらに exact low resolution brain electromagnetic tomography (eLORETA) による電位源推定を行うことで、ASD 児の ASR に関連した脳部位の推定を行った。

(4) 臨床検査および認知検査

臨床指標を得るための検査として、年齢に応じた知能検査（田中ビネー、新版 K 式発達検査、ウェクスラー知能検査）のほか、日本語版感覚プロフィール、不器用を測定する検査（The Developmental Coordination Disorder Questionnaire 2007）、反復的行動尺度 Repetitive Behavior Scale-Revised (RBS-R)、子どもの強さと困難さアンケート Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)、主観的満足度 (WHO QOL)、そして ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule)、CARS-TV (Childhood Autism Rating Scale-Tokyo version) あるいは Social Responsiveness Scale (SRS) といった自閉症症状尺度などを実施した。なお、対象者の発達水準によって適切な検査を選択するため、実際に施行する検査の種類や合計数は異なった。

4. 研究成果

ASR の大きさは、TD 群全員、85dB の刺激で $60 \mu V$ を下回り、110dB では $160 \mu V$ を超えることはなかったが、ASD 群のうち 2 名で 85dB の刺激で $70 \mu V$ を超え、110dB では $200 \mu V$ を超えていた（図 1）。ASR の潜時は、TD 群では 1 名を除き全員 70msec を下回ったが、ASD 群では 2 名が 70msec を超えていた。日本人 ASD 児の ASR は、潜時が延長し、また閾値は低下しており、従来プレパルスで用いられてきた 65~70dB 程度の音圧でも ASR が誘発される可能性が示唆された。

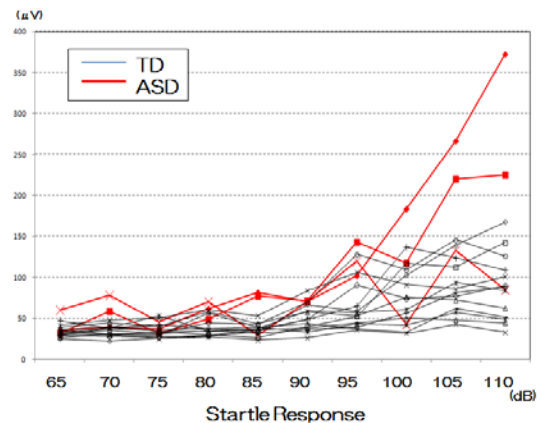


図 1

また、全被験者で、驚愕反射の指標と、SRS や SDQ などの臨床指標との関連を調べたところ、驚愕反射の peak startle latency は SRS の Social Cognition (T score) と有意な正の相関 ($\rho = 0.516, p = 0.049$) を示し、65 dB の刺激に対する驚愕反応の大きさは、SDQ Prosocial behavior と負の相関 ($\rho = -0.642, p = 0.010$) を示した（図 2）。延長された潜時は、社会認知機能の障害と、微弱な刺激に対する反応の大きさは、向社会的行動の減少と関連することも考えられた。

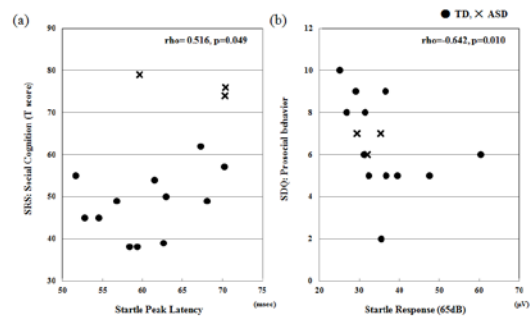


図 2

驚愕反射誘発時に賦活された脳部位は、TD 群では前-側頭葉領域を中心に幅広く認められたが、ASD 群では前頭葉領域の一部にしか認め

られなかった。ASR 誘発時の脳部位の賦活パターン¹の非定型性が、ASD 児の ASR のプロフィールに関連している可能性も考えられた。

ASR の指標は、ASD の非定型性に関連した有用な神経生理学的指標である可能性が示唆された。ただし、ASD では ASR の閾値が低下し、さらに潜時は延長しているため、プレパルスの音圧は従来よりも小さな音圧で設定し、また、プレパルスとパルスとの間の間隔も十分に設定する必要が考えられた。児童の ASD 群において PPI を評価するためには、これらの条件を考慮し、さらに ASR の閾値も評価できる ASR 検査パラダイムが必要であると考えられた。

本研究課題は単年度の課題であるが、日本人児童の自閉症スペクトラムにおいて PPI を評価するために必要な聴覚性驚愕刺激パラダイムの条件を同定することができた。今後は、驚愕刺激の大きさ、プレパルスの大きさ、プレパルスとパルスとの間の間隔 (inter-stimulus interval) など、児童の ASD 群において PPI を評価するための ASR 検査パラダイムを決定し、日本人の ASD の ASR の発達的变化について検討する。

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 4 件)

- ① Takahashi H, Hashimoto R, Iwase M, Ishii R, Kamio Y, Takeda M. Prepulse Inhibition of Startle Response: Recent Advances in Human Studies of Psychiatric Disease. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. (査読有) 9(3): 102-1102. 2011. <http://pdf.medrang.co.kr/Cpn/2011/09/Cpn009-03-02.pdf>
- ② Takahashi H, Iwase M, Yasuda Y, Ohi K, Fukumoto M, Iike N, Yamamori H, Nakahachi T, Ikezawa K, Azechi M, Canuet L, Ishii R, Kazui H, Hashimoto R, Takeda M. Relationship of prepulse inhibition to temperament and character in healthy Japanese subjects. *Neurosci Res*. (査読有) 72(2):187-93. 2012. DOI: 10.1016/j.neures.2011.10.009.
- ③ 高橋秀俊, 長尾圭造, 神尾陽子. 東日本大震災における児童・思春期精神医学的支援活動について. *精神保健研究*, (査読無) 58, 43-48, 2012. <http://www.ncnp.go.jp/nimh/index.html>
- ④ レジリエンスに対応する生理的指標.

岩瀬真生、石井良平、栗本龍、高橋秀俊、中鉢貴行、武田雅俊. *臨床精神医学*(査読無) 41 (2): 135-141, 2012.

[学会発表] (計 3 件)

- ① 高橋秀俊. 神経生理機能・人格傾向とゲノム. 第二回脳表現型の分子メカニズム研究会 チュートリアルコース:ゲノムを用いた脳表現型のトランスレーショナルリサーチ. 東京大学医学部教育研究棟セミナー室. 東京都文京区. 2011.11.19.
- ② 武井麗子, 森脇愛子, 高橋秀俊, 神尾陽子. 一般児童・生徒の情緒・行為の問題に対する自閉症的行動特性と気質の影響. 第 52 回日本児童青年精神医学会総会. あわぎんホール. 徳島市. 2011.11.10-12.
- ③ 日本人の自閉症スペクトラム児における聴覚性驚愕反射に関する研究. 高橋秀俊, 中鉢貴行, 井口英子, 森脇愛子, 稲田尚子, 武井麗子, 神尾陽子. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 平成 23 年度 研究報告会 (第 23 回), 国立精神・神経医療研究センター, 東京都小平市. 2012.2.27.

[図書] (計 1 件)

- ① 高橋秀俊, 神尾陽子, 長尾圭造. 思春期の子ども²の災害反応. 藤森和美, 前田正治編著. 誠信書房. 東京, 21-2, 2011.

[その他]

ホームページ等

<http://www.ncnp.go.jp/nimh/jidou/research/research.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 秀俊 (TAKAHASHI HIDETOSHI)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所・児童・思春期精神保健研究部・児童期精神保健研究室長

研究者番号: 40423222

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし