

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791206

研究課題名(和文) 幼児期の脳機能発達と自閉症スペクトラム早期発見の生理学的指標

研究課題名(英文) Brain development and neurophysiological marker of Autism spectrum disorder in young children

研究代表者

吉村 優子 (Yoshimura, Yuko)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・博士研究員

研究者番号：70597070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症スペクトラム障害に関連する幼児期の脳機能については、これまでの実験方法がなく、ほとんど明らかになっていない。本研究において、3～7歳の自閉症スペクトラム児と健常児を対象に人の声に対する脳反応を幼児用脳磁計(MEG)を用いて比較を行いました。その結果、脳反応の左半球への側性化において健常児群との相違が認められた。さらに今回、健常発達においては言語発達に伴った聴覚野の脳機能の成長過程が認められたが、自閉症スペクトラム幼児では認められなかった。本研究の結果から、言語にかかわる聴覚野の成熟パターンが、自閉症スペクトラム障害者では異なっている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Magnetoencephalography (MEG) is used to measure the auditory evoked magnetic field (AEF), which affects language-related performance. Using the child-customised MEG, we investigated the P50m bilaterally in 35 young children (3 to 7 years old) with autism spectrum disorder (ASD) and 35 typically developing (TD) children. The results showed that the ASD children exhibited significantly less left-hemispheric dominance in P50m intensity compared with the TD children. Furthermore, TD children showed that shorter P50m latency in both hemispheres was specifically correlated with higher language-related performance. However, the ASD children did not show any correlation with language-related performance; instead, increasing chronological age was a significant predictor of shorter P50m latency in the right hemisphere. Our results revealed an atypical brain maturation of the auditory cortex in young children with ASD, regardless of language development.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：聴覚誘発磁場 幼児 自閉症スペクトラム障害

1. 研究開始当初の背景

近年、自閉症スペクトラム障害 (ASD) の有病率は、116 人に 1 人 (Baird et al., Lancet, 2006) と言われる。ASD は従来の知的障害を伴う自閉症に加えて、知的障害を伴わない自閉症 (高機能自閉症、アスペルガー障害、特定不能の広汎性発達障害など) を含み、幼児期の育てにくさから虐待や育児放棄につながることもある (杉山, 2007)。自閉症スペクトラム障害には多くの症状が認められるが、中でもコミュニケーションにも深くかわる人の声や音などの聴覚刺激に対する脳内処理が、ASD がある人とならない人で脳の聴覚皮質の反応が異なっていることが言われている (Dawson et al., 1998; Ceponiene et al., 2003)。また、近年の脳画像研究の結果から、定型発達児における言語獲得には、左半球への反応の側性化が重要であること (Kikuchi et al., 2011; Dehaene-Lambertz G et al., 2002) や、ASD 児はその反応が右半球よりであることが報告されており (Gage et al., 2009; Eyler et al., 2012)、非典型的な右半球よりの脳機能は、自閉症スペクトラム障害の一生理学的指標であることが示唆されている。

脳磁計 (MEG) を用いた研究では、1 秒以下の短い刺激間隔で聴覚刺激を呈示した際に、大人よりも幼い子どもにおいて顕著に現れる P50m という成分がある。この成分は、近年、言語能力と関係があることが報告されており (Phiko et al., 2008)、報告者の先行研究でも、2 - 5 歳の定型発達児において、幼児用 MEG を用いて記録した左半球の P50m の大きさと言語の概念的推論能力に有意な相関があることがわかっている (Yoshimura et al., 2012)。しかしながら、ASD の幼児を対象に MEG を用いて聴覚刺激に対する反応を捉え、定型発達児との違いを検証した研究はない。そのため、本研究では、ASD および定型発達幼児を対象に、人の声に対する脳反応を幼児用 MEG で捉え比較を行った。さらに、脳機能データと言語能力との関係について検討した。

2. 研究の目的

幼児期の ASD 児及び定型発達 (TD) 児を対象に、聴覚刺激に対する脳反応を測定し比較を行うことによって、ASD 児に特異的な脳の反応パターンを調べることを目的とした。また、両群において脳機能データ (P50m) と臨床的な言語能力の関係を調査することにより、人に声によって、脳の左右半球から生じる P50m 成分が、定型発達児及び ASD 児の言語能力にどのように関連しているのかを調べることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 参加者

は 3 - 7 歳の自閉症スペクトラム障害 (ASD) 児 35 名 (男児 29 名女児 6 名) および定型発

達児 (男児 29 名女児 6 名) である。ASD の診断は、自閉症評価尺度 (ADOS) および両親への聴取 (DISCO) によって行った。6 名の ASD 児は ADOS によって診断基準を下回ったが、DSM-4 もしくは DISCO の診断基準を満たしたため、本研究の解析に含めた。TD 児は両親への聴取によって、行動や発達の問題がないことを確認した。ASD 児と定型発達児は月齢と認知機能テスト (K-ABC) の認知処理尺度でマッチングを行った。すべての被験者について聴力の問題がないことを確認した。

(2) 認知機能および言語能力の評価

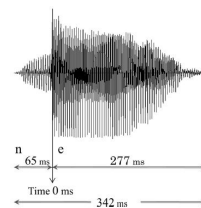
認知機能および言語能力の評価の指標として、30 - 155 ヶ月児に実施可能である、カウフマンアセスメントバッテリー (日本版) を使用した。言語能力の指標として、K-ABC の下位検査の一つである「なぞなぞ」の粗点を使用した。「なぞなぞ」は言語の概念的推論能力を反映しており、先行研究において、定型発達 2 - 5 歳児の人の声に対する脳反応 (P50m) と相関が得られた課題である。

(3) MEG 計測

151 チャンネルの全頭型 MEG を用いて計測を行った (PQ 1151R; Yokogawa/KIT, Kanazawa, Japan)。この MEG は従来の大人用に比べ、ヘルメットの大きさが小さく、子どもの頭の大きさに合わせて作られたものである。そのため、子どもの脳皮質とセンサーの距離が近く、左右半球の皮質からの信号をしっかりと分離して捉えることが可能である。

(4) 聴覚刺激と手続き

刺激音として日本語音声「ね」を使用した。「ね」は日本語の終助詞や間投助詞として使用され、話し手の要求や共感など、プロソディ情報を伝達する (Cook 1990; Anderson et al., 2007)。また、乳幼児期から母子間のコミュニケーションにおいても使用される音節の一つでもある (Kajiwara et al., 2009)。本研究では、平坦な「ね」(83%)、抑揚のある「ね」(17%) の頻度、1160ms の刺激間隔で刺激音を呈示し、十分に加算回数を得られた平坦な「ね」に対する脳反応について解析を行った。音声は日本語を母国語とする女性の音声を録音し、シールドルームの外側に置いたスピーカーから MEG 室に開けられた穴を通して両耳に呈示した。刺激音は 342ms で子音の/n/ が 65ms である。記録時間は 12 分間である。



(5) 聴覚刺激誘発磁場と解析

参加者は 151 チャンネルのセンサーが内蔵されたヘルメットに頭を入れた状態で、100

0 Hz のサンプリング周波数、200 Hz のローパスフィルターをかけた状態で脳反応を記録した。刺激の呈示前後 -150ms から 1000ms の部分について加算処理を行い、-50ms から 0ms で基線補正を行った。まばたきや体動などのアーチファクトがある部分については、解析から除外した。MEGLaboratory160(Yokogawa/KIT, Kanazawa, Japan)を使用し、等価双極子(ライポール)推定法により、左右半球それぞれ 30 センサーを用いて解析を行い、磁場源を推定した。

以下のような基準を満たした成分を P50m として検出した。() Good of fitness(GOF) が 80%以上である () 等価双極子(ダイポール)推定法で得られた磁場源が少なくとも 6ms 間、 ± 5 mm以内であること。() ダイポールの反応の大きさが 80nAm 以下であること () 磁場源の電流の向きは、前上方向である。P50m の潜時は、刺激呈示後 40 ~ 150ms の時間幅で、前述の基準を満たした成分の磁場源の電流密度が最大値となった時間とした。

(6) データの分析

それぞれの生理学的要因(P50m の振幅と潜時)においては、two-way ANOVA 検定を用いた(グループ \times 半球)。被験者間要因はグループ(ASD 対 TD)、被験者内要因は半球(左半球対右半球)である。統計的な有意差は $p < 0.05$ である場合とした。

P50m と言語能力の関係を調査するためには、階層的重回帰分析を用いた。分析は左右半球別々に行い、従属変数として P50m の振幅および潜時を投入し、独立変数として月齢、非言語能力尺度、言語性能力尺度を投入した。階層的重回帰分析では、ステップ 1 に月齢、ステップ 2 に非言語性能力尺度、ステップ 3 に言語性能力尺度をそれぞれ投入した

4. 研究成果

(1) ASD 児と TD 児の K-ABC の下位検査におけるプロフィール

ASD 児及び TD 児(各 35 名)に対し、K-ABC 認知機能検査を実施し、各下位検査について、unpaired t 検定によって比較した結果、「なぞなぞ課題」(言語の概念的推論能力)は、TD 児に比べ ASD 児が有意に低かった($t = 2.285$; $p = 0.025$)。

(2) P50m 成分の検出

両半球において、基準を満たす P50m を検出することができたのは、ASD 児は 35 名中 30 名、TD 児では 35 名中 33 名であった。

(3) P50m の振幅

TD 児では、磁場源の電流密度は左半球が平均 21.6 ± 8.8 、右半球は 13.7 ± 6.9 nAm、ASD 児では、左半球が平均 17.2 ± 7.8 nAm、右半球は 14.4 ± 5.6 nAm であった。Two-way ANOVA の結果、半球の要因において主効果が見られ

た($F = 22.36$, $p < 0.0001$)が、グループ間において有意な効果はみられなかった。グループと半球間の交互作用効果がみられた($F = 7.54$, $P = 0.007$, 図 2)。

(4) P50m の潜時

TD 児では、磁場源の電流密度は左半球が平均 88ms、右半球は 81ms、ASD 児では、左半球が平均 87ms、右半球は 82ms であった。Two-way ANOVA の結果、半球の要因において主効果が

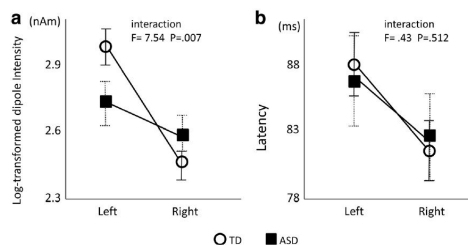


図 2 P50m の振幅(a)と潜時(b)

見られた($F = 9.702$, $p = 0.002$)が、グループ間において有意な効果はみられなかった。さらに、グループと半球間の交互作用効果もみられなかった(図 2)。

(5) P50m の振幅と言語能力の関係

階層的重回帰分析の結果、ASD 群 TD 児群ともに、従属変数(P50m の振幅)と言語能力の関係はいずれのステップにおいても認められなかった。TD 児群については、ステップ 2 とステップ 3 において、右半球で独立変数の一つである「非言語性尺度」が有意な相関を示した(ステップ 3、 $r = -0.751$, $p = 0.008$)。

(6) P50m の潜時と言語能力の関係

階層的重回帰分析の結果、TD 児群では、両半球において従属変数(P50m の潜時)と言語能力の関係において有意な相関が認められた(左、ステップ 3、 $r = -0.521$, $p = 0.012$; 右、ステップ 3、 $r = -0.577$, $p = 0.009$)。しかしながら、ASD 児群については、P50m の潜時と言語能力の関係は認められなかった。

TD 児群においては、ステップ 1 とステップ 2 において月齢と P50m の潜時の有意な相関関係が認められたが、ステップ 3 では月齢と P50m の潜時は統計的に有意な相関には達しなかった。

さらに、自閉症評価尺度(ADOS)において診断基準を満たした 25 名と TD 児 33 名を対象に、P50m 潜時と月齢の関係について、Pearson's correlation coefficients によって調査したところ、TD 児では、P50m 潜時と月齢の関係において負の相関が左半球で($r = -0.463$, $p = 0.007$)、ASD 児では、右半球で($r = -0.435$, $p = 0.016$)認められた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Munosue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M,

Higashida H, Minabe Y, Atypical brain lateralization in the auditory cortex and language performance in 3- to 7-year-old children with high-functioning autism spectrum disorder: a child-customised magnetoencephalography (MEG) study. *Molecular Autism*. 2013 4(1):38 doi:10.1186/2040-2392-4-38 査読有

Yoshimura Y, Kikuchi M, Ueno S, Okumura E, Hiraishi H, Hasegawa C, Remijn GB, Shitamichi K, Munosue T, Tsubokawa T, Higashida H, Minabe Y, The brain's response to the human voice depends on the incidence of autistic traits in the general population. *PLoS ONE*. 2013 8(11):e80126. Doi: 10.1371/journal.pone.0080126. eCollection 2013. 査読有

Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Remijn GB, Haruta Y, Oi M, Munosue T, Tsubokawa T, Higashida H, Minabe Y. Language performance and auditory evoked fields in 2- to 5-year-old children. *Eur J Neurosci*. 2012 Feb;35(4):644-50. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.07998.x. Epub 2012 Feb 9 査読有

〔学会発表〕(計 4 件)

Yuko Yoshimura 30th International Congress on Clinical Neurophysiology (ICCN)(2014) A longitudinal study of auditory evoked field and language development in young children.(ポスター)

吉村優子

「自閉症スペクトラム児の言語発達に関する脳機能研究」金沢大学認知科学シンポジウム、2014年3月6-7日(金沢大学)

吉村優子

「3-7歳の自閉症スペクトラム障害児における聴覚野の特殊な発達と言語能力の関係：小児用MEGによる研究」(ポスター) 臨床神経生理学学会(優秀ポスター賞受賞)2013年11月7-9日(高知県民文化ホール)

吉村優子

「3-7歳児の自閉症スペクトラム児の声に対する脳反応と言語能力」金沢大学認知科学シンポジウム、2013年3月6-7日(金沢大学)

6. 研究組織

吉村 優子 (YOSHIMURA Yuko)
金沢大学子どものこころの発達研究センター
・ 博士研究員・70597070