

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461751

研究課題名(和文) マルチモダル非侵襲脳計測を用いた発達障害児の自己/他者認知ネットワークの解明

研究課題名(英文) Clarification of self/other recognition in developmental disorders using multimodal brain imaging

研究代表者

川久保 友紀 (Kawakubo, Yuki)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40396718

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)と磁気共鳴画像(MRI)を用いて、自閉症スペクトラム障害(ASD)と注意欠如多動性障害(ADHD)の疾患間の前頭葉の血流パターンおよび脳内の機能的結合パターンの差異を明らかにした。本研究によって示された疾患判別の結果は、今後、ASDとADHDに対する生物学的マーカーに基づく客観的な診断補助検査の開発につながる可能性を示唆している。

研究成果の概要(英文)：The differential diagnosis of autism spectrum disorders (ASDs) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) based solely on symptomatic and behavioral assessments can be difficult, even for experts. Thus, the development of a neuroimaging marker that differentiates ASDs from ADHD would be an important contribution to this field. We assessed the differences in brain activation between adults with ASDs and ADHD using near-infrared spectroscopy (NIRS) and resting-state functional MRI. This study provides evidence of a difference activation during inhibitory control and resting state between adults with ASDs and ADHD. Thus, NIRS and MRI may be useful as an auxiliary tool for the differential diagnosis of such developmental disorders.

研究分野：発達心理学

キーワード：自閉症スペクトラム 注意欠如多動性障害 近赤外線スペクトロスコピー 磁気共鳴画像

1. 研究開始当初の背景

自閉症やアスペルガー障害などの自閉症スペクトラム障害 (ASD) は、社会的コミュニケーションの障害、柔軟性のなさやこだわりを主症状とする発達障害である (APA, 1995)。その背景には注意、言語、他者の感情・行動予測などの認知機能障害が想定されてきた。一方、注意欠如多動性障害 (ADHD) は、ADHD は発達の水準に不相应で不適応な不注意や多動性又は衝動性の障害を特徴とする障害で、小児期に多く認められる代表的な精神疾患である (本邦の学童で有病率2.5%)。両者は、それぞれ異なる疾患であるものの、同一の患者に併存することも希ではないばかりでなく、それぞれの本質的な症状が影響して、他者と関わり、協調関係を築いて相互作用することに支障をきたし、対人トラブルを招くことが多いため、行動上は同じような現れ方をする場合もある。英語圏では、構造化された面接法や観察法、標準化された質問紙などの診断ツールが多数存在するが、国内で使用可能なツールはほとんどない (川久保, 2014)。また、前頭葉は自己をモニタし、制御したり、表象したりする際に重要な領域であり、ASD、ADHD どちらにおいても、脳機能異常と脳形態異常が報告されている。ASD において小児期よりも成人になるにつれ前頭葉機能異常が顕著になること (Kwakubo et al., PLoS ONE, 2009)、前頭葉の機能的成熟は定型発達児においても 10 代後半まで続く (Kwakubo et al., PLoS ONE, 2011) ことから、小児だけでなく成人も対象として調べることが必要である。

そこで、本研究では、構造化面接法 / 観察法や質問法を用いて ASD と ADHD の診断することに加え、それぞれの特性をどの程度持つのかを量的に評価した上で、近赤外線スペクトロスコピーおよび MRI 検査を実施して、ASD と ADHD の共通点と相違点をより明確にする必要があると考えた。

2. 研究の目的

研究 1 では近赤外線スペクトロスコピー、研

究 2 では磁気共鳴画像を用いて、未服薬の成人 ASD と ADHD を対象に、定型発達 (TD) 群との比較および疾患間の比較を行ない、発達障害間での違いが見られるかどうか検討した。

3. 研究の方法

(1) 研究 1

児童精神科医により ASD あるいは ADHD と診断された成人 40 名 (ADHD 患者 19 名、ASD 患者 21 名) と定型発達者 21 名を対象とした。診断には、DSM-IV を用いた。ASD および ADHD 患者は全員、検査時には未服薬であった。3 群の年齢、IQ、性別は統制され、自己記入式の質問紙を用いて、現在の ASD 症状 (自閉症スペクトラム指数; AQ) および ADHD 症状 (Adult ADHD Self-Report Scale; ASRS) と幼少期の ADHD 症状 (Wender Utah Rating Scale; WURS) が評価された。IQ の評価には、WAIS-R が用いられた。近赤外線スペクトロスコピーの腑活課題には、言語流暢性課題 (Letter fluency task: LFT) と抑制課題 (Stop signal task) を用いた。52 チャンネル NIRS 装置 (ETG-4000, HITACHI メディコ社製) を用いてデータを記録し、課題遂行中および課題終了後の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb)、脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) 変化量を測定し、1 要因の ANOVA を行なった。下位検定には、Turkey's HSD 法を、多重比較の補正には、FDR (false discovery rate) を用いた。

(2) 研究 2

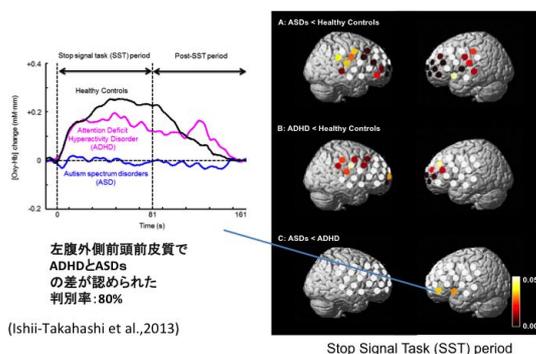
児童精神科医により ASD あるいは ADHD と診断された成人 (ADHD 患者 19 名、ASD 患者 74 名) と定型発達者 114 名を対象とした。ASD の症状評価には、ADI-R (自閉症診断面接) および ADOS (自閉症観察スケジュール) を用いた。MRI の解析には、SPM8 を用いた。

研究 1、2 とともに、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、実施に先立って、書面にて説明を行った上で、書面にて同意を得

た。

4. 研究成果

研究1では、ASD群、ADHD群はともにTD群に比べて抑制課題において血流低下が見られることが明らかになった。さらに、ASD群とADHD群との比較では、ASD群がより広範囲に渡り血流低下が見られ、左半球のVLPFCにおいて疾患による差異がみとめられた。



研究2では、29個の結合から構成される16個の機能的結合において、ASDとTD、およびASDとADHDを区別する差異が認められた。またその機能的結合パターンは、ASDの症状を評価する心理検査(ADOS)の値と相関することが示された。

これらの結果は、ADHDとASDにおいて行動上の共通点が見られる場合においても、その背景にある脳基盤が異なっていることを示すものである。したがって、本研究は、ASDおよびADHDに対する、生物学的マーカーを用いた診断補助検査の開発に向けた基礎的データを提供できた。

<引用文献>

1. 川久保友紀 心理アセスメント、精神科治療学、29、220-222、2014、
2. Kawakubo Y, Suga M, Tochigi M, Yumoto M, Itoh K, Sasaki T, Kano Y, Kasai K. Effects of metabotropic glutamate receptor 3 genotype on phonetic mismatch negativity. PLoS ONE 6(10): e24929. doi:10.1371/journal.pone.0024929, 2011.

3. Kawakubo Y, Kono T, Takizawa R, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kasai K. Developmental changes of prefrontal activation in humans: a near-infrared spectroscopy study of preschool children and adults. PLoS ONE 6(10): e25944. doi:10.1371/journal.pone.0025944, 2011.

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18件)

4. Yahata N, Morimoto J, Hashimoto R, Lisi G, Shibata K, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kuroda M, Yamada T, Megumi F, Imamizu H, Nández JE Sr, Takahashi H, Okamoto Y, Kasai K, Kato N, Sasaki Y, Watanabe T, Kawato M. A small number of abnormal brain connections predicts adult autism spectrum disorder. Nat Commun. In press. doi:10.1038/ncomms11254. 査読有り
5. 川久保友紀 精神疾患の背景にある発達障害を見つけるアセスメントと支援、臨床心理学 16(2)、185-189、2016、査読無し
6. Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Hamada K, Okuhata S, Kawasaki S, Kuwabara H, Shimada T, Todokoro A, Igarashi T, Watanabe K, Yamasue H, Kato N, Kasai K, Kano Y. Neuroimaging-aided prediction of the effect of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder-a randomized controlled trial, Neuropsychopharmacology, 2015 査読有り

7. Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Kasai K, Kano Y. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Neuroimage clinical*, 4:53-63, 2013. 査読有り

〔学会発表〕(計 9 件)

1. 川久保友紀 成人期の発達障害に対する心理社会的アプローチ 認知行動療法と心理教育. 日本LD学会, 2015年10月12日, 福岡国際会議場, 福岡
2. Kawakubo Y. Impaired prefrontal activation in autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. The 2nd Asian Congress on ADHD, Tokyo, Japan, March 2014.
3. Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kano Y, Kamio Y. A Randomized Controlled Trial of a Cognitive-Behavioral Intervention for Emotion Regulation in Adults with High-functioning Autism Spectrum Disorders. Autism-Europe International Congresses, Budapest, Hungary, 26-28 Sep. 2013
4. 桑原 斉, 川久保友紀, 金生由紀子. 精神医学の臨床研究における発達の側面. 第54回児童青年精神医学会, 2013年10月10日. 札幌
5. 川久保友紀・石井礼花・濱田純子・蔦森絵美・戸所綾子・桑原 斉・金生由紀子. AD/HD 児童における塩酸メチルフェニデート除放剤の短期および長期服用による日本語版 DN-CAS の変化. 第54回児童青年精神医学会, 2013年10月11日. 札幌

〔図書〕(計 3 件)

1. 川久保友紀 自閉症のアセスメント(2) ADOS, ADI-R 他. 発達障害の理解と支援のためのアセスメント.(編)前川久男、梅永雄二、中山健, 日本文化科学社, pp.141-162, 2013
2. 川久保友紀 各アセスメントの統合と結果の伝え方. これからの発達障害のアセスメント.(編)黒田美保. 金子書房, pp. 86-93, 2015

6. 研究組織

(1)研究代表者

川久保友紀 (KAWAKUBO, Yuki)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 40396718

(2)研究分担者

石井 礼花 (ISHII, Ayaka)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 40609020