

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461755

研究課題名(和文) 自閉性障害の神経ネットワーク異常に関する研究：非線形解析による脳形態生理学的検討

研究課題名(英文) A study of neural network alterations in autism using nonlinear neuroimaging approach

研究代表者

高橋 哲也 (Takahashi, Tetsuya)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・准教授

研究者番号：00377459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：神経ネットワーク障害仮説は自閉症スペクトラム障害(ASD)の病態生理を理解する上で重要な鍵を握る。本研究ではASD患者を対象に脳波および脳磁図の非線形理論やグラフ理論を用いて神経ネットワーク異常の抽出を試みた。結果、脳波の非線形解析は、ASDにおける治療的介入効果を捉える可能性が示唆された(岡崎ら 2015)。また ASDでは幼児期に過剰な発達(脳磁図の複雑性の上昇)(高橋ら 2016)と高い神経ネットワークの効率性(グラフ理論に基づくスモールワールド性の上昇)を有する(高橋ら 投稿中)ことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Aberrant neural network lies at the heart of autism spectrum disorders (ASD). Nonlinear theory and graph theory approaches to EEG and MEG data have provided a useful framework to study functional neural networks architecture. Regarding these two theories, we aimed to characterize the neural network alterations in ASD. Results suggested that evaluation of EEG complexity offers a useful therapeutic assessment of ASD (Okazaki et al., 2015). Additionally, enhanced brain development (MEG signal variability) (Takahashi et al., 2016) and hyper-efficiency (higher small-worldness) (Takahashi et al., Submitted) were observed in children with ASD.

研究分野：精神医学

キーワード：自閉性障害 神経ネットワーク 脳波・脳磁図 非線形理論 グラフ理論

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害 (ASD) は幼児期に発症する遺伝負因の強い神経発達障害であり、社会性の発達の障害、コミュニケーション障害、想像力の障害とそれに基づく行動の障害の3大特徴によって定義される。しかし強迫症状やチック症状、また気分障害や幻覚・妄想などの精神症状を高率に合併するなど、極めて多彩な臨床症状を呈し、その診断の確定や治療に難渋するのが現状である。ASDにおける生物学的神経基盤の有力な候補に“神経ネットワーク障害仮説”が注目されており、近年様々な脳構造研究や脳機能研究によってその存在が明らかとなっている。この神経ネットワーク障害は、統合失調症や気分障害などの精神疾患、さらには注意欠陥多動性障害やディスレクシアなどの発達障害においても共有される神経基盤仮説である。従って、ASDにおける臨床症状の高い異質性や精神疾患の高い併存率の背景には、ASDにおける神経ネットワーク障害の多様性と他の精神疾患との共有性が密接に関連している可能性が考えられる。一方、近年急速に発展した複雑性理論に基づく非線形解析やグラフ理論に基づく機能的ネットワーク解析は、神経ネットワーク機構を探る有用な手段として、種々の精神疾患における発症機構や病態生理の理解に大きく貢献している。

2. 研究の目的

本研究では、脳磁図および脳波の複雑性非線形解析およびグラフ解析によって ASD における神経ネットワーク異常を浮き彫りにし、他の精神疾患の解析結果と比較検討し、臨床症状や心理機能を踏まえて統合的に検討する。この試みは、ASD における病態生理の解明や治療戦略の構築においての重要な糸口となる。

3. 研究の方法

気分障害：薬物治療難治性のうつ病患者で、電気けいれん療法の適応となった3名を対象に、電気けいれん療法前後の安静閉眼時脳波 (計3回) を計測した。非線形複雑性解析 (マルチスケールエントロピー解析) を行い、臨床改善度を含めて比較検討した。
 自閉症：ASD 患者 (1名) を対象に、強迫症に対する電気けいれん療法前後の安静閉眼時脳波 (計24回) を計測した。非線形複雑性解析 (マルチスケールエントロピー解析) を行い、臨床改善度や神経栄養因子との関係性について検討した。

小児自閉症患者 43 名および定型発達児 72

名を対象として安静時の脳磁図を計測し、脳内神経ネットワーク機構について非線形複雑性解析 (マルチスケールエントロピー解析) およびグラフ解析を用いて評価し、発達や臨床症状との関連性について検討した。

4. 研究成果

気分障害患者に対する電気けいれん療法の脳波の複雑性に対する影響：電気けいれん療法後には、高周波数帯域における脳波の複

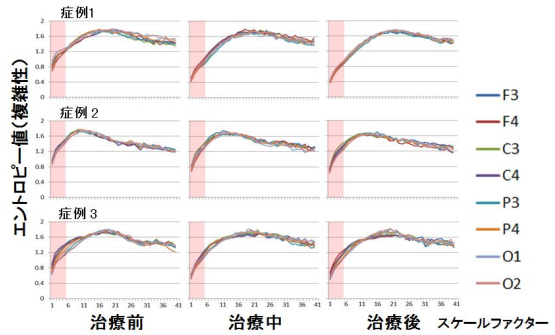


図1 電気けいれん療法による脳波の複雑性変化

雑性が上昇し、その変化に部位特異性は見られなかった (図1)。

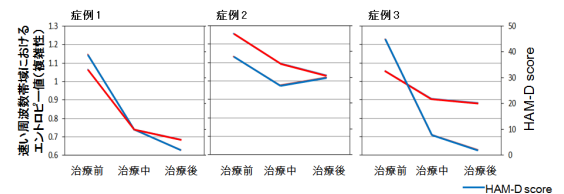


図2 脳波の複雑性変化と臨床症状との関連

また、複雑性の上昇度は臨床症状と関連することが明らかとなった (図2)。(岡崎ら, 2013)。

ASD における電気けいれん療法の脳波の複雑性に対する影響：電気けいれん療法によって脳波の複雑性が後頭部の低周波数帯域においては上昇し、前頭・中心部の高周波数帯域においては低下することが示された (図3)。

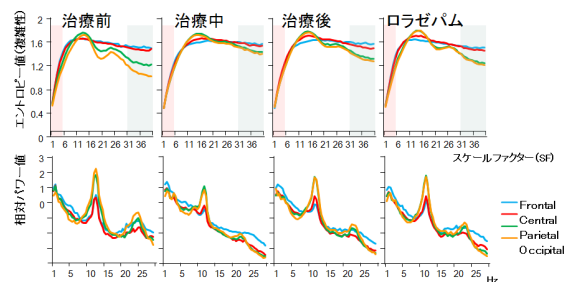


図3 脳波の複雑性変化と治療経過(上段)およびパワー変化(下段)

またこれらの変化は、臨床症状 (強迫症状) の改善および神経栄養因子の上昇と関連することが明らかとなった (図4) (岡崎ら, 2015)。

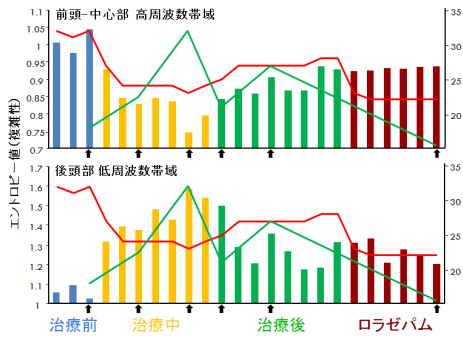


図4 脳波の複雑性変化と治療経過(赤線:臨床症状、緑線:神経栄養因子)

これらの結果から、気分障害患者とASD患者に対する電気痙攣療法の効果発現メカニズムにおいて、神経生理学的に共通点と相違点が存在することが明らかにした。

健常児では脳磁図の複雑性は発達によって上昇し、一方ASD児では幼年期において健常児に比べて高い複雑性を呈した(図5)。

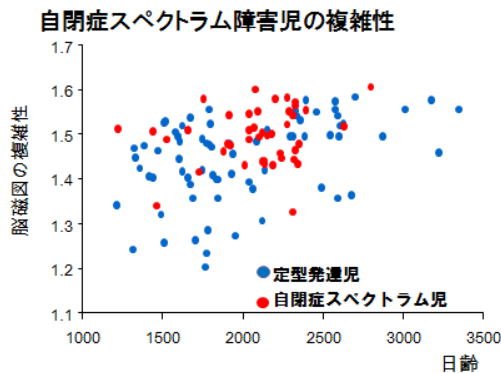


図5 脳磁図の複雑性と発達

またASD児における脳磁図の複雑性は臨床症状と関連していた。(図6)。(高橋ら, 2016)

複雑性と臨床症状との相関

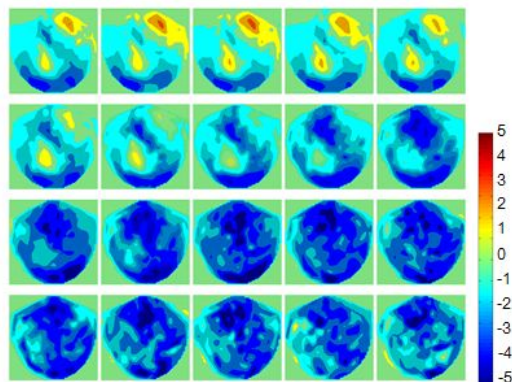


図6 脳磁図の複雑性と臨床症状との関連 (相関係数)

グラフ理論の脳磁図への適用について、ASD児ではガンマ波において高い機能的連結を示し(図7)とスモールワールド性(ネットワークの効率性の指標)(図8)を認めることが明らかとなった。(高橋ら, 投稿中)

図7 自閉症児におけるガンマ波の機能的連結の強さ

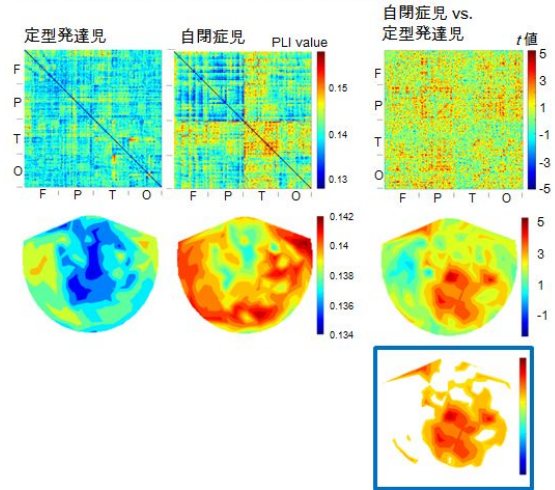
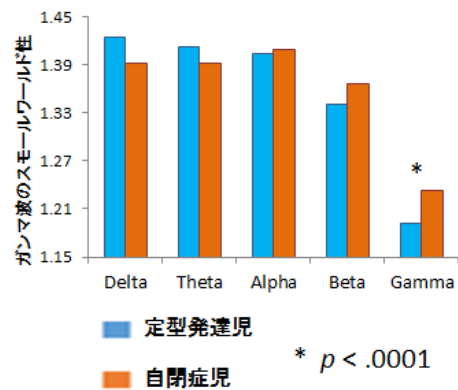


図8 自閉症児におけるガンマ波のスモールワールド性の高さ



これらの結果から、非線形複雑性解析やグラフ解析の脳波・脳磁図への適用は、ASD児における脳内神経ネットワーク異常の抽出に有用であり、病態生理の理解や診断、治療効果判定大きく貢献する可能性が示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

1. Takahashi T, Yoshimura Y, Hiraishi H, Hasegawa C, Munesue T, Higashida H, Minabe Y, Kikuchi M, Enhanced Brain Signal Variability in Children with Autism Spectrum Disorder during Early Childhood. Hum Brain Mapp 37:1038-50 (2016). doi:10.1002/hbm.23089. 査読有
2. Polizzotto N, Takahashi T, Walker P, Cho R, Wide Range Multiscale Entropy Changes through Development. Entropy 18:12 (2016). doi:10.3390/e18010012 査読有

3. Okazaki R, Takahashi T, Ueno K, Takahashi K, Ishitobi M, Kikuchi M, Higashima M, Wada Y. Changes in EEG complexity with electroconvulsive therapy in a patient with autism spectrum disorders: a multiscale entropy approach. Front Hum Neurosci 9:106 (2015). doi: 10.3389/fnhum.2015.00106. 査読有
4. Okazaki R, Takahashi T, Ueno K, Takahashi K, Higashima M, Wada Y. Effects of electroconvulsive therapy on neural complexity in patients with depression: Report of three cases. J Affect Disord. 150:389-92 (2013). doi:10.1016/j.jad.2013.04.029. 査読有

〔学会発表〕(計3件)

1. Takahashi T. Dynamical Brain: How Brain Complexity Changes with aging and Mental Illness? WPA international congress of psychiatry. (Symposium) (2015.11, Taipei)
2. 高橋哲也、自閉症スペクトラム障害児における神経ネットワーク障害の検討：脳磁図の複雑性解析およびグラフ解析 第42回日本脳科学会(口頭発表) (2015.11, 宮崎)
3. 高橋哲也、自閉症における神経ネットワーク障害の解明：脳磁図の複雑性解析 発達神経科学学会 第4回大会(シンポジウム)(2015.9, 大阪)

〔その他〕

ホームページ等

<http://kodomokokoro.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

高橋 哲也 (Tetsuya Takahashi)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任准教授

研究者番号：00377459

(2)研究分担者

川谷 正男 (Masao Kawatani)

福井大学・医学部付属病院・講師

研究者番号：10362047

上野 幹二 (Kanji Ueno)
福井大学・医学部付属病院・医員
研究者番号：50600152

岡崎 玲子 (Ryoko Okazaki)
福井大学・医学部付属病院・医員
研究者番号：90647778

(3)連携研究者

石飛 信 (Makoto Ishitobi)
国立精神神経センター・室長
研究者番号：50464053