

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01509

研究課題名(和文) 拡散テンソル画像による自閉スペクトラム症児に対する運動訓練の効果検証

研究課題名(英文) Verification of effect of exercise training for children with autism spectrum spectrum using diffusion tensor image

研究代表者

徳永 瑛子 (TOKUNAGA, Akiko)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)・助教

研究者番号：10710436

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：コントロール群である健常成人(ASDを持っていない人)の撮像、検査を先に実施し、コントロール群のデータを収集するとともに、実験の手順や撮影に関して特別な苦痛や不安がおこらないことを確認した。ASD当事者(男性3名、女性7名)に対してコントロール群同様の検査を実施したが、コロナウィルスの蔓延のため、協力機関である病院でのDTI画像撮像がかなわなかった。今後、状況が落ち着いたら再度調査を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでASDに関する調査は多くなされており、特に今回テーマとした運動においても運動訓練を行うことでパフォーマンスや、運動能力自体が向上したという報告はなされている。しかし、それを脳白質の変化からとらえた調査は多くなく、パフォーマンスの改善と神経学的な変化が同時に起こっているかという点に関する調査は不十分である。またそれをASD児対象で行ったものはさらに少ない。

研究成果の概要(英文)：The control group healthy adults (without ASD) were tested, the control group data was collected, and it was confirmed that there was no particular pain or anxiety regarding the experimental procedure or imaging. did.

The same tests as those in the control group were performed on ASD parties (3 males and 7 females), but due to the spread of coronavirus, DTI imaging at the cooperating organization hospital was not feasible.

In the future, when the situation has settled down, another survey will be conducted.

研究分野：作業療法学

キーワード：ASD 拡散テンソル

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

<自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; ASD) の姿勢調整の問題>

ASD は、社会コミュニケーションの障害、および限局された反復的な行動や興味が特徴としてみられる神経発達症である。ASD 児にはこれらの特徴以外にも運動面の障害が起こりやすく、運動面の問題の中でも姿勢調整の問題が高頻度に見られることが報告されている (Kojem-Raz et al., 1992; Molloy et al., 2015) 作業療法士は ASD 児の姿勢調整の問題に概して運動訓練を実施することがあるが、その中で実施されるバランス訓練や感覚統合療法などの介入は ASD 児の姿勢調整に効果があることが明らかになっている (Giagazoglou et al., 2015; Smoot Reinert et al., 2015)。ただし、これらの研究では姿勢調整機能の改善をパフォーマンスをみるスコアの変化で示しているものの訓練によって姿勢調整に関わる神経系が変化したか否かは検証されていなかった。

<ASD の運動面の問題と関連する脳の構造・機能の問題>

これまでの脳画像研究において、ASD 児者の姿勢調整に関与する脳の構造、または機能の問題があることが報告されている。例えば、ASD 児者における小脳虫部の体積の減少 (Webb et al., 2009)、白質の減少 (McAlonan et al., 2005) ASD の被核の体積が過剰 (Sato et al., 2014) などの異常が報告されている。さらに、運動に関係する中枢間の結合の異常も報告されている。安静時 MRI による研究では、小脳と大脳皮質の機能的結合の異常 (Khanet al., 2015) や皮質と視床や基底核の機能的結合の増加 (Cerliani et al., 2015) などが報告されている。拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging; DTI) を用いた研究では ASD 児の上小脳脚の異常が明らかになっており、同部位における DTI の拡散異方性を示す Fractional anisotropy (FA) 値と強調運動検査の M-ABC のスコアに相関がみられたことが報告されている (Hanaie et al., 2014)。ASD 児の動的バランスと脳量の容量の関係 (Freitag et al., 2009) や ASD 児の姿勢調整の困難さと小脳、大脳基底核における構造と機能の問題の関係 (Nayata et al., 2005) が明らかにされている。

<これまでの ASD の運動訓練の介入効果の評価方法>

これまで ASD 児等へ運動訓練の効果は運動課題自体のパフォーマンスの変化を測定することが多く、運動の改善と関連する中枢神経系の変化はとらえられていなかった。そのため運動面に改善がみられても、それがスキルそのものの変化なのか神経学的変化に伴って起こったものか考察する際に限界があった。

<脳白質の変化を指標とした介入効果の評価> ASD の脳機能や構造ととらえる評価を持つ五、ASD 児の姿勢調整の問題に対し運動 (バランス) 訓練を実施することによる改善が中枢神経の変化を伴うものであることを実証できれば、ASD 児への運動訓練が神経学的なレベルまで変化を起こしているというエビデンスを明示できる可能性がある。これまでの運動訓練の効果を神経学的変化によって示した研究に、近赤外線分光法を用いて健常男性の握り動作 (Shibuya et al., 2015)、指の動き (Shibuya et al., 2014) による脳血流量の変化をとらえたもの、fMRI を用いて健常女性の日常生活活動 (Jakovljevic et al., 2014) や高齢者の運動機能 (Fleischman et al., 2015) による脳血流動体反応の変化をとらえた研究がある。一方 DTI を用いて運動訓練の効果を示した研究もある。DTI とは脳内の水分子の拡散の特徴を捉えることにより、白質線維束の形態や微細構造を非侵襲的に詳細に調べることが出来るイメージング法である。近年 DTI は ASD や注意欠如多動症 (ADHD) などの発達障害や統合失調症等の精神疾患の脳研究に用いられており、脳の様々な領域間の解剖学的な結合の異常の検証に使われている。DTI を使った効果研究には次のようなものがある。多発性硬化症の患者にビデオゲームを用いた訓練を毎日 30 分週 5 回 12 週間実施したところ、左右の上小脳脚の水分子の拡散異方性を示す FA 値や、水分子の拡散の大きさを示す radial diffusivity (RD) に訓練前後で有意差が認められ、白質線維に変化が現れたことがわかっている (Prosperini et al., 2014)。これより、運動訓練が多発性硬化症患者の運動能力の改善につながるとともに、彼らの白質線維の変化を起こすことが示された。また 2 歳から 8 歳までの脳性麻痺の子どもに対するボトックス注射の効果を DTI を用いて検証した研究もある (Saurabh et al., 2013)。この研究では理学療法のみ行った群、それにボトックス注射を行った群、ともに 6 か月後の運動感覚神経束に FA 値の顕著な変化が見られた。ただし効果の表れ方に差がみられていた。この調査は ASD を対象にしたものではないが、子どもの脳の白質線維は 6 か月の運動訓練によって変化することを示している。前述のように ASD では運動の問題と関連に伴う白質の異常も報告されていることから、それが訓練によってパフォーマンスとともに変化する可能性がある。そこでその変化をとらえパフォーマンスの改善を裏付ける神経学的変化が起こっているかを検討することは重要である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; ASD) 児の姿勢調整の問題に対する 3 か月間の運動 (バランス) 訓練の効果を脳の白質線維の変化からとらえることである。その変化をとらえる指標として、拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging; DTI) を用いる。この調査を実施することで ASD 児のパフォーマンスと脳の白質線維の変化の関係をとらえ、運動訓練の効果がパフォーマンスのみでなく、神経系の形態的な変化として現れるか否かを脳イメージングによる評価法で検証する。

### 3．研究の方法

研究1：ASD群と定型発達児群の脳を撮像し、両群のDTIにおけるROI（上小脳脚、中小脳脚、下小脳脚、錐体路、脳梁線維、被殻、前頭前皮質を連結する線維等）のFA値等に差があるのか検証する。そして重心同様測定、日本感覚処理・行為機能検査（Japanese Playful Assessment for Neuropsychological Abilities:JPAN）、Movement Assessment Battery for Children2（MABC2）、感覚プロファイル（Sensory profile:SP）等の感覚運動面の検査のスコアに両群間で差があるのか明らかにする。さらに、DTIのFA値等と検査スコアがどのように関連しているのか相関をみる。

研究2：ASD児と定型発達児に家庭用ゲーム機を用いた運動（バランス）訓練を実施する。その前後で重心動揺測定、JPAN、MABC-2、SPを実施し、それらの結果の推移、DTIによる白質線維のFA値等の変化を分析し、バランス訓練により姿勢調整に関わる白質線維の形態的变化がみられるか、そしてそれは検査スコアの変化と関連しているかどうか明らかにする。

### 4．研究成果

研究計画時は児童を対象としていたが、DTI画像撮像の際に大きな音がすること、撮像時間が30分ほどかかることから児童によっては苦痛となりえる可能性があることから研究分担者、研究協力者等と相談し対象を成人とすることにした。同様の研究は本邦の成人でも行われておらず、成人、特に知的に正常域のものを対象とすることにより研究の方法やDTI撮像においてASD当事者にとって私たちがわからない苦痛な点（感じ方、とらえ方が異なるため）があれば、言葉で表現してもらえらるため研究の方法を改善できる可能性があると考えた。

コントロール群である健常成人（ASDを持っていない人）の撮像、検査を先に実施し、コントロール群のデータを収集するとともに、実験の手順や撮影に関して特別な苦痛や不安がおこらないことを確認した。

ASD当事者（男性3名、女性7名）に対してコントロール群同様の検査を実施したが、コロナウィルスの蔓延のため、協力機関である病院でのDTI画像撮像がかなわなかった。

今後、状況が落ち着いたら再度調査を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岩永 竜一郎  (IWANAGA Ryoichiro)  (40305389)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)・教授   (17301)	
研究分担者	花家 竜三  (HANAIE Ryuzou)  (10740194)	大阪大学・連合小児発達学研究所・招へい教員   (14401)	
研究分担者	今村 明  (IMAMURA Akira)  (40325642)	長崎大学・病院(医学系)・教授   (17301)	
研究分担者	小澤 寛樹  (OZAWA Hiroki)  (50260766)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授   (17301)	
研究協力者	稲富 信之  (INADOMI Nobuyuki)		