

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16370

研究課題名(和文)脳磁図(MEG)による自閉スペクトラム症の反復常同性とその制御機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of repetitive stereotypy and its control mechanism in autism spectrum disorder by magnetoencephalography (MEG)

研究代表者

杉本 篤言 (Sugimoto, Atsunori)

新潟大学・医歯学総合研究科・特任講師

研究者番号：40757556

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：脳磁図(MEG)を用いて自閉スペクトラム症(ASD)の反復常同性とその制御機構の脳内神経回路を明らかにすべく、MEG測定中に被検者が施行する課題を作成し、その実験系を構築した。並行して、ASDの視線認知の異常について脳内神経回路を明らかにすべくMEG測定中の課題を作成し、実験系を構築した。またこれらに関連する論文作成・投稿、学会発表等を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自閉スペクトラム症は社会性の生涯から不登校、引きこもりなどの原因ともなっており、その原因究明とよりよい治療の開発は社会的課題である。自閉スペクトラム症の反復常同性や視線認知の異常の原因を明らかにするための実験系を構築した本研究成果は、自閉スペクトラム症の原因究明につながる、今後の研究に資するものである。

研究成果の概要(英文)：In order to clarify the neural circuit in the brain of the repetitive stereotypy and its control mechanism in autism spectrum disorder (ASD) using magnetoencephalography (MEG), we created a task to be performed by the participant during MEG measurement and developed the experimental system. In addition, we created the task underwent during MEG measurement, and constructed an experimental system to clarify the neural circuit in the brain caused the abnormality of gaze cognition of ASD. We wrote and submitted treatises related to these achievements, and made presentations at academic conferences.

研究分野：児童精神医学

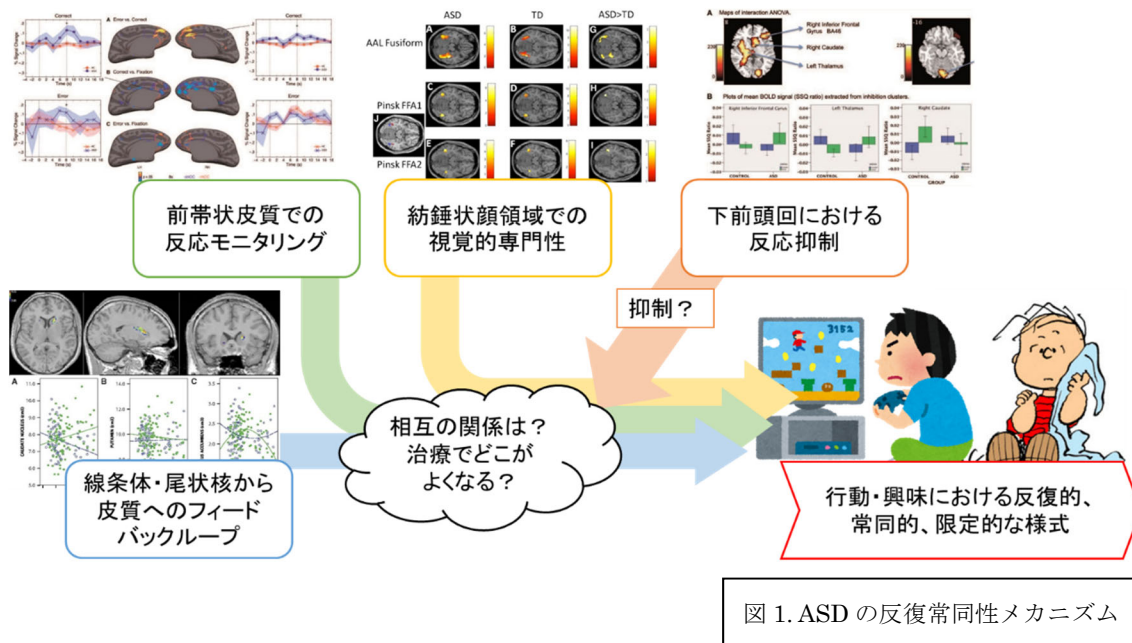
キーワード：自閉スペクトラム症 脳磁図 反復常同性 視線認知の異常

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

**【1. 研究開始当初の背景】**

本研究は、脳磁図(MEG)を用いて自閉スペクトラム症(ASD)の反復常同性症状の中枢とその制御機構を解明することを目的とした。反復常同性症状の中枢として注目されている線条体・尾状核、前帯状皮質、紡錘状顔領域、またそれを制御すると考えられている下前頭回をターゲット部位とした。各ターゲット部位の活動性やその関連性と、症状の重症度や治療による改善の程度などとの関連性を検討し、症状の神経学的中枢およびその制御機構の解明を目指した。先行研究で反復常同性症状との関連が指摘されている各部位の関連性を明らかにすることで、脳局所の働きだけでなくその集合体としての中枢・制御機構の解明を目指した。

行動や興味における反復的、常同的、限定的な様式は ASD の中核症状の 1 つである。重度になると、過度なこだわり行動のために一日の大半を費やしたり、家族や周囲との摩擦の原因となったりし、患者の QOL を著しく損ない、入院治療の対象となることもしばしばである。この症状の中枢として、線条体・尾状核における皮質とのフィードバックループ (Langen et al., 2009)、前帯状皮質における反応モニタリング(Thakker et al., 2008)、紡錘状顔領域における視覚的専門性 (Foss-Feig et al., 2016)などが近年注目されていた。またこれらの症状を制御する抑制中枢として下前頭回における反応抑制(Daly et al., 2014)が指摘されているが、これらの脳部位の病態上の相互関係や治療によって何が改善しているのかなどはまだ不明な点が多かった。



**【2. 研究の目的】**

そこで我々は、これらの脳部位をターゲット部位とし、ASD 患者がこだわりの対象物を見たときや反応抑制課題遂行中の脳活動性を測定すべく本研究を計画した。測定には 1/1000 秒単位と時間分解能が非常に高く課題遂行時の機能選択性の高い評価が可能で、さらに脳内各部位の活動の相互関連性を評価できる MEG を用いることとした。患者群と対照群との比較、重症度とターゲット部位の脳活動の関連性、ターゲット部位相互の機能的関係性などを検討し、反復常同性症状の中枢メカニズムを解明することを目指した。また患者群での治療前後の比較から、治療によりこれらターゲット部位のどこがどのように改善しているのかを明らかにする計画であった。計画時点で予測していた中枢・制御機構としては、紡錘状顔領域はより一次視覚野に近い中枢で、ここからより高次の前帯状皮質や線条体・尾状核と皮質のループへの投射があり、下前頭回での抑制機構はより高次の中枢に抑制性の投射を持つものと考えていた。治療による症状改善時には、生来の特性やそれに関連する脳部位の活動が弱まるのではなく、認知行動療法という一種の訓練により下前頭回からの抑制性の投射が強化され、結果的に症状が改善するであろうと仮説を立てていた。

**【3. 研究の方法】**

〔MEG 検査〕 西新潟中央病院内に設置された 306 チャンネル MEG “Neuromag” (Elekta 社, Helsinki, Finland) を用いて MEG 検査を行うこととした。MEG は脳波検査や近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) より優れた空間分解能と機能的 MRI (fMRI) や NIRS よりも優れた時間分解能を有し、本研究に最適なデバイスである。MEG 検査試行中の遂行課題として、反復常同性および反応抑制性を反映させるべく、fMRI による先行研究 (Foss-Feig et al., 2016; Daly et al., 2014) を参考に独自に開発した患者のこだわり対象事物とその他の事物の写真を見せる反復常同性刺激課題、およびのるぷろ right systems から提供された Go/No-go 課題「もぐらーず (ADHD test program)」を用いた。

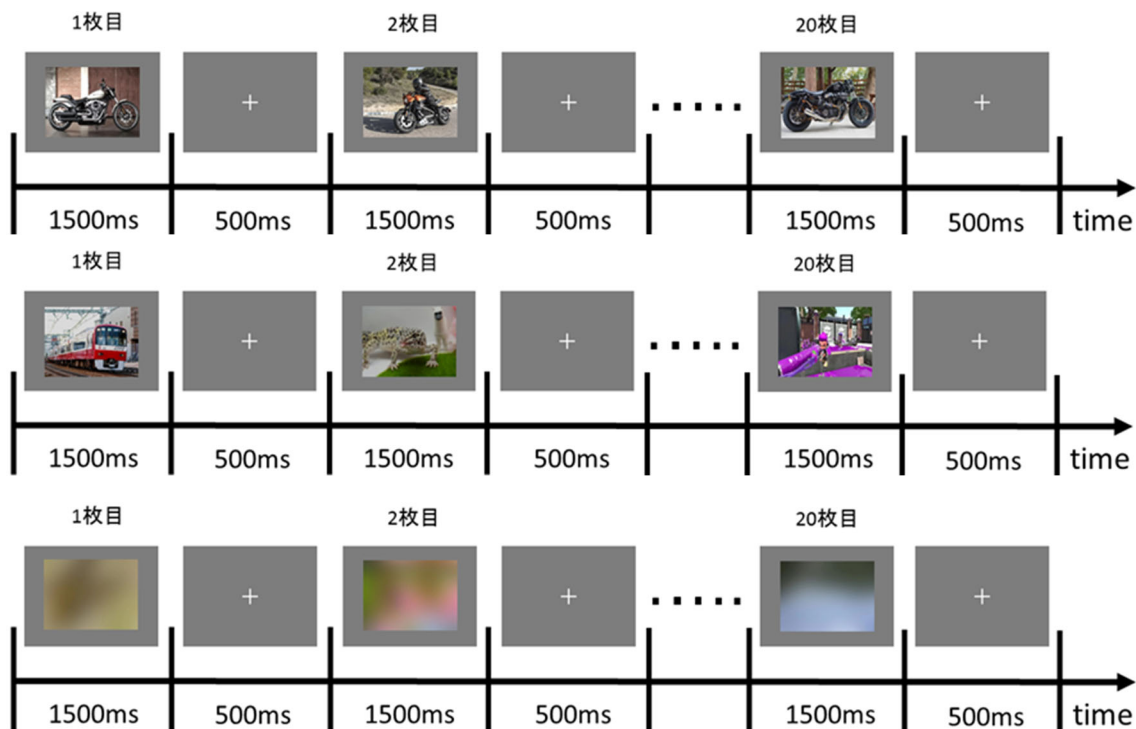


図 2. 反復常同性刺激課題。  
(上 : own image set, 中 : others' image set, 下 : baseline set)

〔画像解析・統計解析〕 脳内各ターゲット部位 (線条体・尾状核、前帯状皮質、紡錘状顔領域および下前頭回) の課題遂行中の活動性については加算平均法を、部位相互の活動関連性については MatLab 上で動作する画像解析ソフト SPM12 および Brainstorm を用いて検討した。さらにそれらの結果と反復常同性症状の重症度との関連性を検討し、患者・対照比較、治療前後比較を行い、反復常同性症状の中核およびその制御機構を解明することを目指した。

#### 【 4. 研究成果 】

研究期間中に上記方法欄で述べた MEG 測定中に被検者が施行する視覚刺激課題を作成し、トリガー出力等を介した MEG 機器との連動を可能にし、MEG 測定を行う実験系を構築した。

並行して、反復常同性と並んで ASD 症状の神経基盤と考えられている視線認知の異常について解明すべく、視線認知課題も作成し、これについても実験系を確立し、「小児の精神と神経」誌に報告した (図 3~6; 村松, 杉本ら, 小児の精神と神経 60(4), 299-307, 2021)。その他、関係する学会発表、論文投稿などを行った。

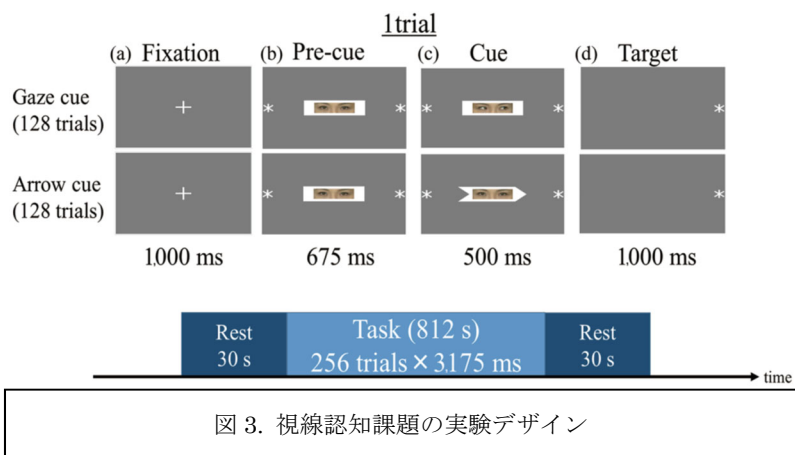


図 3. 視線認知課題の実験デザイン

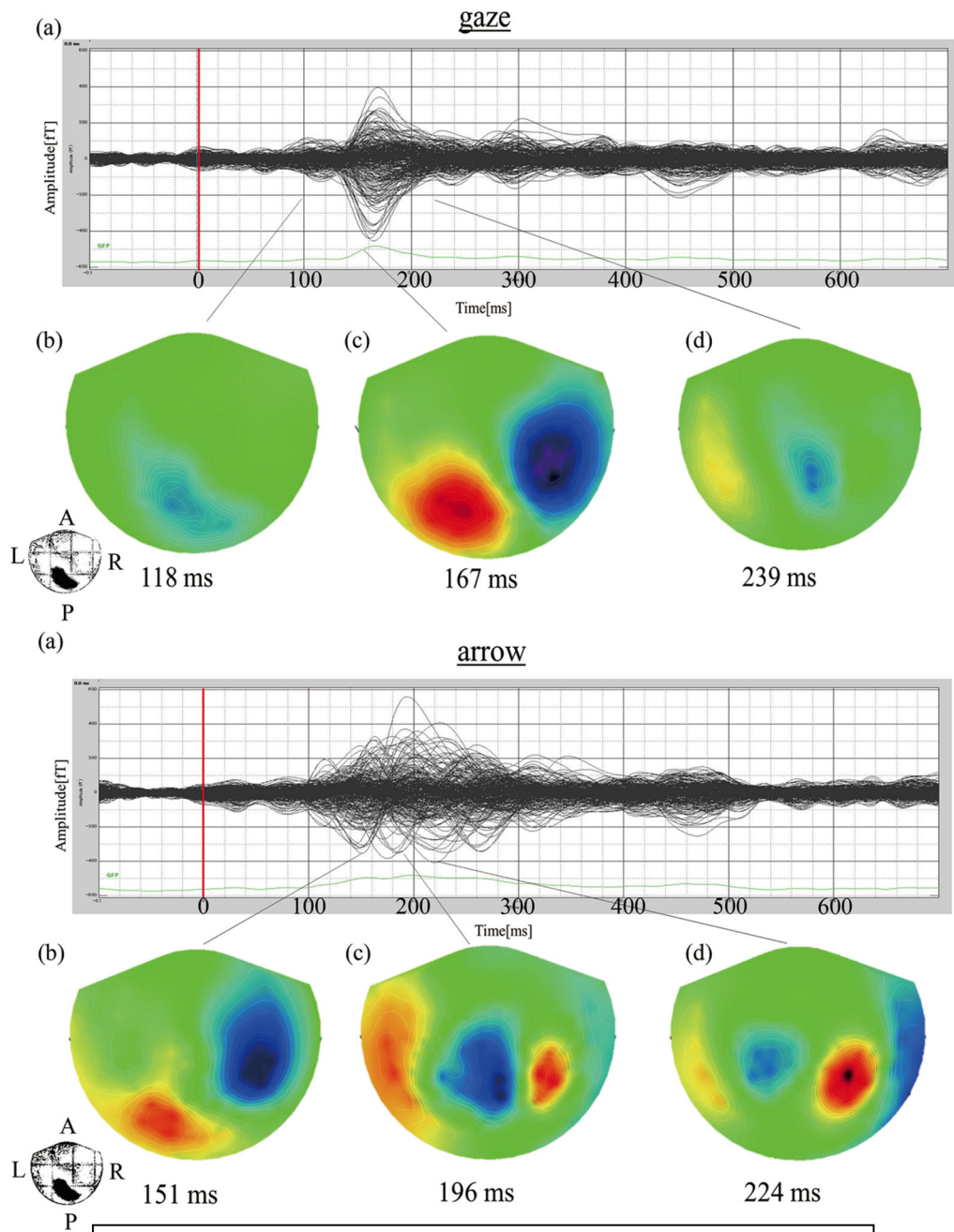
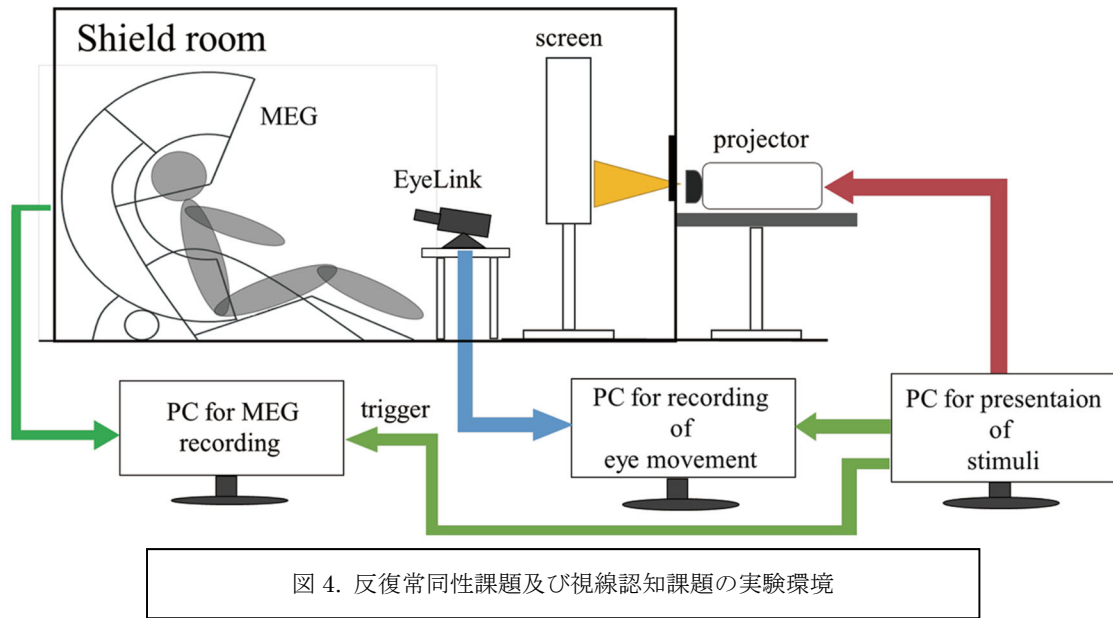


図 5. Gaze 条件・Arrow 条件における全 306ch の重畳波形と等磁場線図。

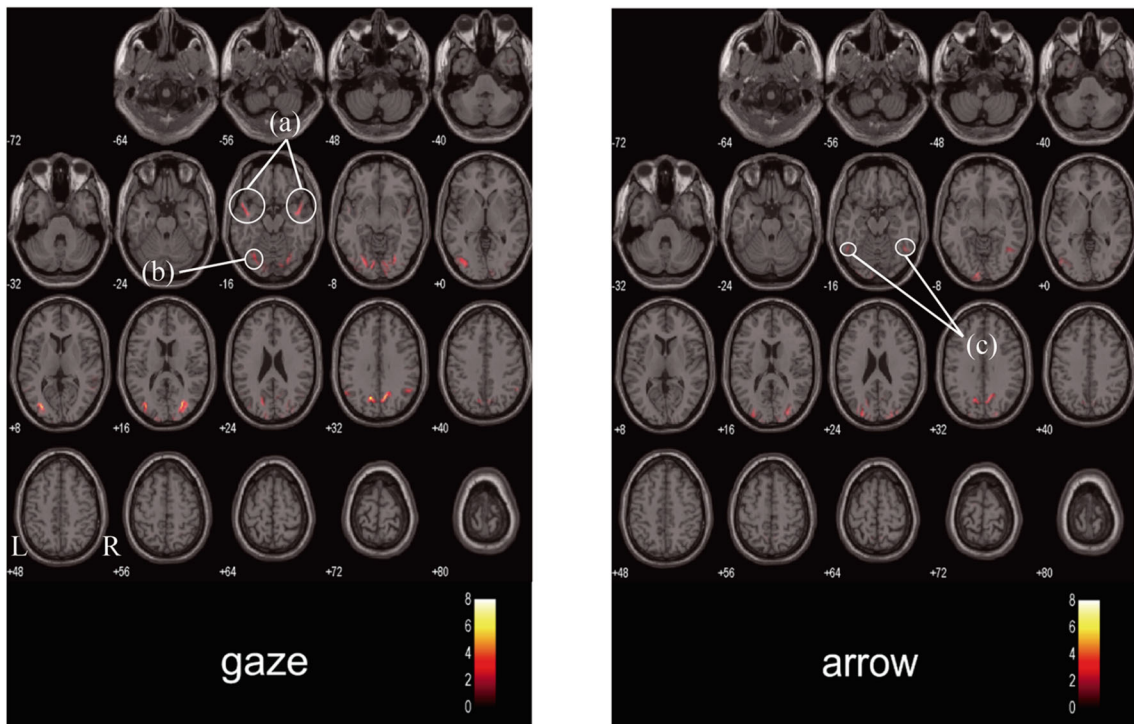


図 5. Gaze 条件・Arrow 条件における 160~200 msec 区間の断層像.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 村松 優希、杉本 篤言、吉永 清宏、林 剛丞、江川 純、飯島 淳彦、染矢 俊幸	4. 巻 60
2. 論文標題 視線認知課題遂行時の脳内活動計測 自閉スペクトラム症の病態解明に向けて	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 小児の精神と神経	6. 最初と最後の頁 299 ~ 307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24782/jsppn.60.4_299	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Yutaro, Tajiri Misuzu, Sugimoto Atsunori, Orime Naoki, Hayashi Taketsugu, Egawa Jun, Sugai Takuro, Inoue Yoshimasa, Someya Toshiyuki	4. 巻 37
2. 論文標題 Sex Differences in the Effect of Atomoxetine on the QT Interval in Adult Patients With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Psychopharmacology	6. 最初と最後の頁 27 ~ 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/JCP.0000000000000630	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 井上絵美子, 渡部雄一郎, 江川純, 杉本篤言, 布川綾子, 澁谷雅子, 井桁裕文, 染矢俊幸	4. 巻 119
2. 論文標題 自閉スペクトラム症多発罹患者系の全エクソームシーケンシングおよびフォローアップ研究.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 精神神経学雑誌	6. 最初と最後の頁 3-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sugimoto Atsunori, Suzuki Yutaro, Orime Naoki, Hayashi Taketsugu, Egawa Jun, Sugai Takuro, Inoue Yoshimasa, Someya Toshiyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Non-Linear Pharmacokinetics of Atomoxetine in Adult Japanese Patients With ADHD	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Attention Disorders	6. 最初と最後の頁 490 ~ 493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1087054716661235	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 吉永 清宏、杉本 篤言、江川 純、染矢 俊幸	4. 巻 54
2. 論文標題 増刊号 精神科作業療法 第1章 総論 5 DSM- からDSM-5への変更点	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 作業療法ジャーナル	6. 最初と最後の頁 756 ~ 762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.5001202175	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 村松優希, 杉本篤言, 吉永清宏, 林剛丞, 江川純, 飯島淳彦, 染矢俊幸
2. 発表標題 自閉スペクトラム症の病態解明に向けた脳磁図による視線認知課題遂行時の脳活動計測
3. 学会等名 第122回日本小児精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 澁谷雅子, 渡部雄一郎, 保谷智史, 森川亮, 江川純, 杉本篤言, 井桁裕文, 林剛丞, 染矢俊幸
2. 発表標題 自閉スペクトラム症罹患同胞対3ペアのエクソーム解析.
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本篤言, 鈴木雄太郎, 吉永清宏, 折目直樹, 林剛丞, 小野信, 須貝拓朗, 江川純, 染矢俊幸
2. 発表標題 成人患者の課題遂行中の前頭前皮質活動性とADHD症状の関連.
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉永清宏, 江川純, 林剛丞, 杉本篤言, 新藤雅延, 橘輝, 北村秀明, 染矢俊幸
2. 発表標題 DSM-5診断における自閉スペクトラム指数日本語版(AQ-J)の有用性について.
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本篤言, 鈴木雄太郎, 山下朋江, 吉永清宏, 折目直樹, 松崎陽子, 小野信, 染矢俊幸
2. 発表標題 児童精神科外来での服薬指導が患児のアドヒアランスに与える影響について.
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sugimoto A, Suzuki Y, Yoshinaga K, Orime N, Hayashi T, Egawa J, Ono S, Sugai T, Someya T
2. 発表標題 Relationship between prefrontal cortex activity during task execution and ADHD symptoms of adult patients, and their changes by atomoxetine.
3. 学会等名 WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉本篤言, 鈴木雄太郎, 吉永清宏, 折目直樹, 林剛丞, 江川純, 染矢俊幸
2. 発表標題 成人患者の課題遂行中の前頭前皮質活動性とADHD症状の関連性, およびそのatomoxetineによる変化.
3. 学会等名 第59回日本児童青年精神医学会総会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 吉永清宏, 江川純, 林剛丞, 杉本篤言, 新藤雅延, 橘輝, 北村秀明, 染矢俊幸
2. 発表標題 自閉スペクトラム指数のDSM-5診断における有用性について.
3. 学会等名 第38回日本精神科診断学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉本篤言, 鈴木雄太郎, 山下朋江, 吉永清宏, 折目直樹, 松崎陽子, 小野信, 染矢俊幸
2. 発表標題 児童精神科外来での薬剤師による服薬指導が患児のアドヒアランスに与える影響について.
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 折目直樹, 鈴木雄太郎, 杉本篤言, 染矢俊幸
2. 発表標題 児童・思春期患者において向精神薬服用が安静時心拍数に与える影響.
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉本篤言, 鈴木雄太郎, 折目直樹, 林剛丞, 吉永清宏, 江川純, 小野信, 須貝拓朗, 井上義政, 染矢俊幸
2. 発表標題 小児ADHD患者におけるatomoxetine血中濃度と臨床効果の関係.
3. 学会等名 第58回日本児童青年精神医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉永清宏, 杉本篤言, 折目直樹, 松崎陽子, 林剛丞, 江川純, 染矢俊幸
2. 発表標題 入院治療を行いチック症状が著明に改善したトゥレット症の1例.
3. 学会等名 第58回日本児童青年精神医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下朋江, 杉本篤言, 吉永清宏, 折目直樹, 松崎陽子
2. 発表標題 児童精神科外来での薬剤師による薬剤管理指導が患児のアドヒアランスに与える影響について.
3. 学会等名 第58回日本児童青年精神医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下朋江, 杉本篤言, 吉永清宏, 折目直樹, 松崎陽子, 今井朗子, 佐藤裕英, 川原史子, 高橋栄一
2. 発表標題 児童精神科外来での薬剤師による服薬指導が患児のアドヒアランスに与える影響について.
3. 学会等名 第27回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 保谷智史, 井桁裕文, 渡部雄一郎, 布川綾子, 江川純, 井上絵美子, 杉本篤言, 林剛丞, 折目直樹, 澁谷雅子, 染矢俊幸
2. 発表標題 統合失調症患者におけるSERD1A遺伝子の稀な変異のスクリーニング.
3. 学会等名 平成29年度新潟精神医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉本篤言, 鈴木雄太郎, 吉永清宏, 折目直樹, 林剛丞, 江川純, 小野信, 須貝拓朗, 染矢俊幸
2. 発表標題 Atomoxetine投与が成人ADHD患者の前頭前皮質血流に及ぼす影響.
3. 学会等名 第27回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉本篤言
2. 発表標題 新潟での児童精神科医療の現状と展望.
3. 学会等名 第30回日本総合病院精神医学会総会(招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 中村 和彦	4. 発行年 2018年
2. 出版社 じほう	5. 総ページ数 400
3. 書名 児童・青年期精神疾患の薬物治療ガイドライン	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>新潟大学 医歯学総合研究科 知の広場 ~ 自閉スペクトラム症の反復常同性とその制御機構の解明 ~  <a href="https://knowledge-plaza.jp/1531289196/thread/detail_20190316011941.html">https://knowledge-plaza.jp/1531289196/thread/detail_20190316011941.html</a>          新潟大学 医歯学総合研究科 知の広場 ~ 共同注視の責任脳回路の同定 ~  <a href="https://knowledge-plaza.jp/1531289196/thread/detail_20190203011110.html">https://knowledge-plaza.jp/1531289196/thread/detail_20190203011110.html</a>          新潟大学 医歯学総合研究科 知の広場 ~ 心の理論の脳基盤研究 ~  <a href="https://knowledge-plaza.jp/1531289196/thread/detail_20190208011264.html">https://knowledge-plaza.jp/1531289196/thread/detail_20190208011264.html</a></p>
---

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------