

令和元年6月21日現在

機関番号：13401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19898

研究課題名（和文）発達科学と神経科学の融合によるヒト発達の中間表現型のシステム開発

研究課題名（英文）Establishment of human developmental endphenotype early diagnosis and pathology analysis system for attachment disorder

研究代表者

友田 明美（TOMODA, AKEMI）

福井大学・子どものこころの発達研究センター・教授

研究者番号：80244135

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：「発達科学と神経科学の融合による発達の中間表現型」の視点から、愛着障害を有する子どもの脳MR画像を取得し、過去において「いつ」「どのような」虐待を受けたのかや脳形態との関連について検討を行い、愛着障害の病態解明および病態特徴に基づいた治療方針の選択の提案など、臨床応用への発展を目指した。本成果により、虐待や睡眠障害が脳発達に及ぼす影響を評価することは、中間表現型の同定の足がかりになると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は日々の臨床の中で、愛着障害と発達障害とが複雑に絡み合うことを知っている。特に知的な遅れのない自閉症は愛着障害者の25%を占め、マルトリートメントのハイリスク群である。また、重度の問題行動を生じた発達障害の症例には、虐待やいじめなどの迫害体験が認められる。特に知的な遅れのない自閉症は愛着障害者の25%を占め、マルトリートメントのハイリスク群である。また、重度発達障害の症例には、虐待やいじめなどの迫害体験が認められる。既存の研究では到達できていないユニークな本研究成果から、虐待や睡眠障害など環境要因が脳発達に及ぼす影響を評価することは、中間表現型の同定の足がかりになると考えられた。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effect of type and timing of childhood adversities on structural alterations in regional gray matter volume (GMV) in maltreated children for in order to establish human developmental endphenotype for attachment disorder. Structural images were analyzed using a whole-brain voxel-based morphometry approach and the type and timing of maltreatment, which may be more strongly associated with structural alterations, was assessed. Our findings revealed that there is a potential sensitive period between 5 and 7 years of age for GMV reduction of the visual cortex due to maltreatment. The present study provides the first evidence showing that type and timing of maltreatment have an important role in inducing structural abnormalities in children with attachment disorder. The present study provides the first evidence showing that type and timing of maltreatment have an important role in inducing structural abnormalities in children and adolescents with RAD.

研究分野：小児発達学、小児精神神経学

キーワード：愛着障害 発達障害 睡眠障害 マルトリートメント 分子イメージングバイオマーカー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は日々の臨床の中で、愛着障害と発達障害とが複雑に絡み合うことを知っている。特に知的な遅れのない自閉症は愛着障害者の25%を占め、マルチトリートメントのハイリスク群である。また、重度の問題行動を生じた発達障害の症例には、児童虐待やいじめなどの迫害体験が認められる。

2. 研究の目的

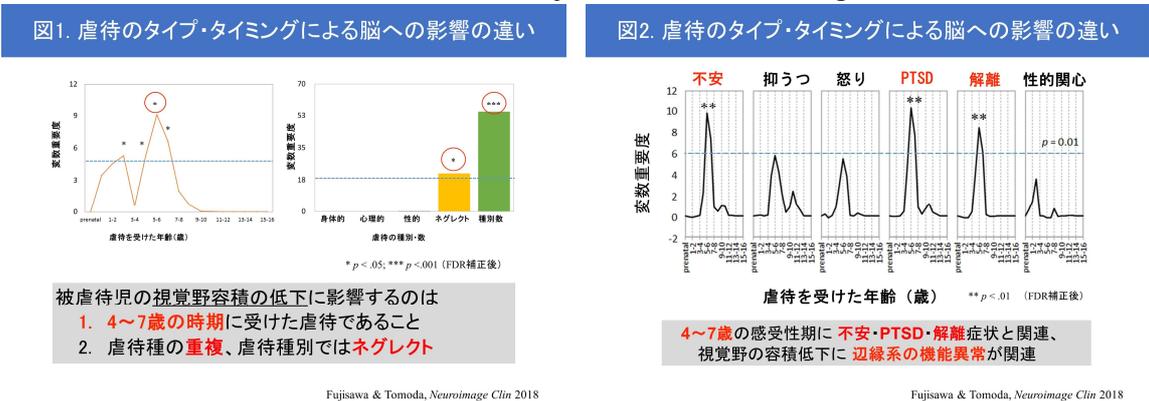
本研究では既存の研究では到達できていないユニークな「発達科学と神経科学の融合による発達の中間表現型」の視点から、マルチトリートメント(避けるべき子育て)や睡眠障害が脳発達に及ぼす影響や、精神疾患発症とそのメカニズムを評価することを目的とした。

3. 研究の方法

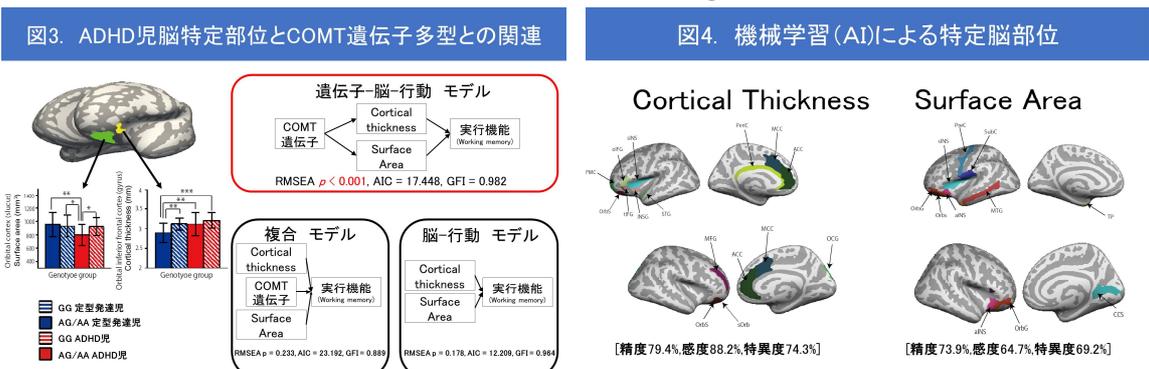
児童青年を対象とし、定型・非定型発達児双方から脳MR画像・認知/行動指標のデータを集積した。さらに唾液や口腔粘膜、血液等の試料から生体指標を取得し、内分泌や遺伝子発現やエピジェネティクスに関する計測を行うことで、発達障害と愛着障害における神経ネットワークの形態・機能の変化、特異的な遺伝子発現の差異、DNAメチル化異常を捉えるための検討を行った。また、両者の鑑別診断を可能にするために、より感度の高い診断方法を開発し、分子イメージングバイオマーカーを探索した。

4. 研究成果

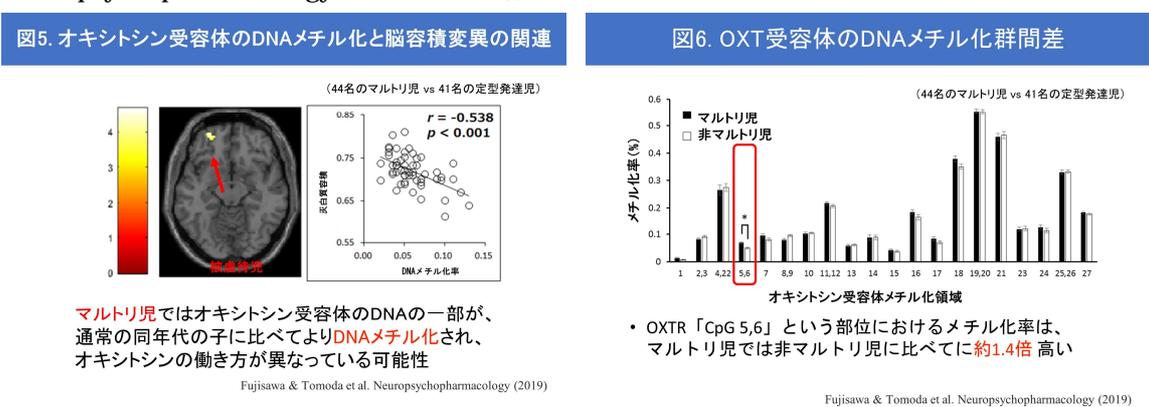
(1) 愛着障害児において、過去に「いつ」「どのような」虐待を受けたのかについて脳形態との関連について検討した。得られた成果は愛着障害の病態解明および病態特徴に基づいた治療方針の選択等、臨床応用への発展に貢献した(Fujisawa et al. Neuroimage Clin 2018, 図1, 2)。



(2) 注意欠如多動症 (ADHD)児では実行機能に關与するCOMT 遺伝子多型が大腦皮質-小腦の神經ネットワーク異常に關連していることを実証した(Jung et al. Cereb Cortex 2018, 図3,4)。



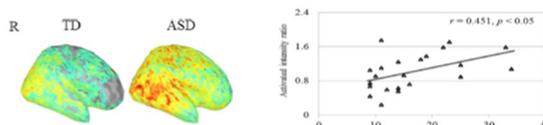
(3) 社会性に関わるオキシトシン受容体のエピジェネティクス解析から、愛着障害児では、背景にある愛着形成障害が社会脳の未成熟を招いていることを突き止めた(Fujisawa et al. Neuropsychopharmacology 2019, 図5, 6)。



(4) 自閉スペクトラム症(ASD)とADHDの併存ケースは頻度が高い。ASD+ADHD児と定型発達児の脳皮質容積の違いを明らかにし、併存群では体性感覚野の未発達が存在する可能性が示唆された (Mizuno et al. 投稿中)。

(5) 視覚過敏をもつ ASD 児と定型発達児で視覚刺激に対する反応を MEG を用いて調べた結果、ASD 児では両側脳皮質の反応が有意に大きく、明るい刺激に対して抑制が減弱しており、その程度は感覚異常と相関していることがわかった (Aoki et al. J Neurodevelop Disord 2019, 図 7)。

図7. 視覚過敏を有するASD児のMEG所見

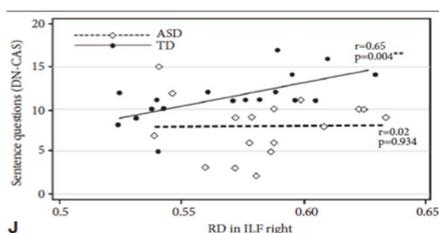


Aoki et al. J Neurodevelop Disord (2019)

(6) ASD 児では、言語理解能力と局所脳トラクトの相関が TD に比較して乏しく、ASD の認知機能と脳構造の関連を実証した (Kato et al. Psychiatry Investig 2019, 図 8) 。

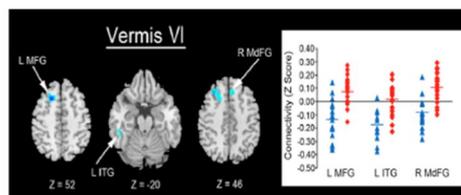
(7) ASD 児には運動が苦手な子どもが多く、小脳の異常が指摘されている。大脳と小脳の機能的結合性を調べた結果、ASD では TD に比べて大脳と小脳との機能的結合の有意な低下が示唆された (Hanaie et al. Front Hum Neurosci 2018, 図 9)。

図8. ASDの認知機能と脳構造の関連



Kato et al. Psychiatry Investig (2019)

図9. 運動が苦手なASD児の大脳と小脳の機能的結合性



Hanaie et al. Front Hum Neurosci (2018)

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

Aoki S, Kagitani-Shimono K, Matsuzaki J, Hanaie R, Nakanishi M, Tominaga K, Nagai Y, Mohri I, Taniike M. Lesser suppression of response to bright visual stimuli and visual abnormality in children with autism spectrum disorder: a magnetoencephalographic study. J Neurodev Disord, Jun 14;11(1):9, 2019. 査読有 doi: 10.1186/s11689-019-9266-0.

Yazawa A, Takada S, Suzuki H, Fujisawa TX, Tomoda A*. Association between parental visitation and depressive symptoms among institutionalized children in Japan. BMC Psychiatry, 19:129, 2019. 査読有 doi: 10.1186/s12888-019-2111-x.

Kato Y, Kagitani-Shimono K, Matsuzaki J, Hanaie R, Yamamoto T, Tominaga K, Watanabe Y, Mohri I, Taniike M. White Matter Tract-Cognitive Relationships in Children with High-Functioning Autism Spectrum Disorder. Psychiatry Investig. Mar;16(3):220-233, 2019. 査読有 doi: 10.30773/pi.2019.01.16.

Hanaie R, Mohri I, Kagitani-Shimono K, Tachibana M, Matsuzaki J, Hirata I, Nagatani F, Watanabe Y, Katayama T, Taniike M. Aberrant Cerebellar-Cerebral Functional Connectivity in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. Front Hum Neurosci, Nov 13;12:454, 2018. 査読有 doi: 10.3389/fnhum.2018.00454.

Jung M, Mizuno Y, Fujisawa TX, Takiguchi S, Kong J, Kosaka H, Tomoda A. The effects of COMT polymorphism on cortical thickness and surface area abnormalities in children with ADHD. Cerebral Cortex. Dec 3, 2018. 査読有 doi: 0.1093/cercor/bhy269.

Fujisawa TX, Shimada K, Takiguchi S, Mizushima S, Kosaka H, Teicher MH, Tomoda A. Type and timing of childhood maltreatment and reduced visual cortex volume in children and adolescents with reactive attachment disorder. Neuroimage: Clinical. 20:216-221, 2018. 査読有 doi: 10.1016/j.nicl.2018.07.018.

Kuwada A, Mohri I*, Asano R, Matsuzawa S, Kato-Nishimura K, Hirata I, Mitsuhoji T, Kagitani-Shimono K, Nakanishi M, Tachibana M, Ohno Y, Taniike M. Japanese Sleep Questionnaire for Elementary Schoolers (JSQ-ES): validation and population-based score distribution. Sleep Medicine. 41; 69-77, 2018. 査読有 doi: 10.1016/j.sleep.2017.07.025.

Nishikawa S, Fujisawa TX, Kojima M, Tomoda A*. Type and timing of negative life events

are associated with adolescent depression. *Front Psychiatry*,9:41, 2018. 査読有
doi: 10.3389/fpsy.2018.00041.

Shimada K, Kasaba R, Fujisawa TX, Sakakibara N, Takiguchi S, Tomoda A*. Subclinical maternal depressive symptoms modulate right inferior frontal response to inferring affective mental states of adults but not of infants. *J Affect Disord*, Mar 15;229:32-40, 2018. 査読有
doi: 10.1016/j.jad.2017.12.031.

Honda T, Sofuku K, Matsunaga H, Tachibana M, Mohri I, Taniike M, Tomonaga K.
Detection of Antibodies against Borna Disease Virus Proteins in an Autistic Child and Her Mother. *Jpn J Infect Dis*. 70(5):599, 2017. 査読有 doi: 10.7883/yoken.JJID.2016.277.

Matsuzaki J, Kagitani-Shimono K, Sugata H, Hanaie R, Nagatani F, Yamamoto T, Tachibana M, Tominaga K, Hirata M, Mohri I, and Taniike M. Delayed mismatch field latencies in autism spectrum disorder with abnormal auditory sensitivity: a magnetoencephalographic study. *Front Hum Neurosci*. Sep 6;11:446, 2017. 査読有 doi: 10.3389/fnhum.2017.00446.

Murata E, Mohri I, Kato-Nishimura K, Iimura J, Ogawa M, Tachibana M, Taniike M. Evaluation of behavioral change after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children with autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil*. 65:127-139, 2017. 査読有
doi: 10.1016/j.ridd.2017.04.012.

〔学会発表〕(計 7 件)

Fujioka T, Tsuchiya K, Saito M, Sakamoto Y, Nakamura K, Choi D, Mizuno Y, Takiguchi S, Fujisawa TX, Jung M, Matsuzaki H, Tomoda A, Okato A, Hirano Y, Sasaki T, Yoshida T, Matsuo M, Saito DN, Kikuchi M, Maegaki Y, Katayama T, Kosaka H, Developmental changes of attention to social information in Autistic Spectrum Disorder from childhood to adolescence. 7th World Congress of Asian Psychiatry (一般・ポスター) 2019

Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Takiguchi S, Kosaka H, Tomoda A. The Effects of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Polymorphism on Cortical Thickness and Surface Area Abnormalities in Children With ADHD. AACAP's 65th Annual Meeting. (一般・ポスター) 2018

Tomoda A. A difference in impaired neural reward processing in children with ADHD and children with reactive attachment disorder. The 14th Asian and Oceania Congress of Child Neurology (AOCCN2017) (招待講演) 2017 Fukuoka

Takiguchi S, Naruse H, Shimada K, Fujisawa TX, Takada S, Morioka S, Shimoji K, Tomoda A. White matter tract abnormalities in children with reactive attachment disorder: A diffusion tensor imaging study. 12th International ISBS Regional Neuroscience and Biological Psychiatry (Asia) "Stress and Behavior" Conference (口演) 2017 Yokohama, Japan

Fujioka T, Mizuno Y, Takiguchi S, Fujisawa TX, Tsuchiya KJ, Katayama T, Tomoda A, Hiratani M, Kosaka H. Attention to eye in still face strongly related to sociality compared to other social information in children with Autism Spectrum Disorder. 64th Annual Meeting of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (一般・ポスター) 2017 Washington, DC, USA

Nishitani S, Fujisawa TX, Takiguchi S, Shimada K, Smith AK, Tomoda A. Oxytocin receptor DNA methylation and gray matter volume in maltreated children. The 55th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) (一般・ポスター) 2017 Florida, USA

Yoshizaki A, Aoi Y, Yamamoto T, Murata E, Okada S, Matsuzawa S, Hoshino K, Kato-Nishimura K, Miyata R, Tachibana M, Mohri I, Taniike M. Development of an interactive smartphone application toward improvement of sleep habits in Japanese infant." World Sleep Society 2017, Plaquemine, Louisiana, 2017

〔図書〕(計 6 件)

友田明美. (執筆) 脳を傷つけない子育て. 河出書房新社, 2019, 160 頁

友田明美. (執筆) ここまで見えてきた赤ちゃんの心の世界. フレーベル館(汐稔幸編), 2018, 12-127 頁

友田明美, 藤澤玲子. (執筆) 虐待が脳を変える. 新曜社, 2018, 208 頁

友田明美. (執筆) 子どもの脳を傷つける親たち. NHK 出版, 2017, 24 頁

Tomoda A*, Takiguchi S, Shimada K, Fujisawa TX. (執筆) Structural and functional changes of brain due to childhood maltreatment and adversity. In: *Memory in Social Context: Brain, Mind, and Society*, edited by Tsukiura T & Umeda S. Springer, pp.251-266, Dec 2017. doi:10.1007/978-4-431-56591-8_14

Bennett A, Hopkins W, Feldman R, Gazzola V, Giedd J, Lamb M, Scheele D, Sheridan M, Suomi S, Tomoda A, Tottenham N. (執筆) Neural foundations of variability in attachment. In: *The Cultural Nature of Attachment: Contextualizing Relationships and Development*,

edited by Keller H & Bard KA. Ernst Strüngmann Forum Reports, vol. 22, Cambridge, MA: MIT Press, pp245-271, Oct 2017.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 2 件）

名称：愛着障害治療剤

発明者：友田 明美

権利者：福井大学

種類：特許

番号：第 6304744 号

取得年月日：H30.3.16

国内外の別： 国内

名称：愛着障害の判定方法

発明者：友田 明美

権利者：福井大学

種類：特許

番号：第 6487144 号

取得年月日：H31.3.1

国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ等

1) 研究室ホームページ

<http://tomoda.me/research.html>

2) 研究代表者の研究成果発表サイト

https://scholar.google.com.br/citations?hl=en&user=kHACuyEAAAAJ&view_op=list_works&sortby=pubdate

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：谷池 雅子

ローマ字氏名：TANIIKE MASAKO

所属研究機関名：大阪大学

部局名：連合小児発達学研究科

職名：教授

研究者番号：30263289

(2)研究協力者：藤澤 隆史

ローマ字氏名：FUJISAWA TAKASHI

研究協力者：島田 浩二

ローマ字氏名：SHIMADA KOJI

研究協力者：滝口 慎一郎

ローマ字氏名：TAKIGUCHI SHINICHIRO

研究協力者：水野 賀史

ローマ字氏名：MIZUNO YOSHIFUMI

※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、研究者個人に帰属されます。