

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月14日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2009～2012

課題番号：21683007

研究課題名（和文） 実行機能を中間表現型とした心理-脳神経プロファイルに基づく
ADHD アセスメント研究課題名（英文） ADHD assessment based on psycho-neuro profiles utilizing executive
functions as endophenotypes

研究代表者

大村 一史 (OMURA KAZUFUMI)

山形大学・地域教育文化学部・准教授

研究者番号：90431634

研究成果の概要（和文）：本研究では生理指標（事象関連電位）と行動指標（心理行動実験）の組合せによって測定される実行機能を ADHD の中間表現型に据えて、ADHD に関連するパーソナリティ特性や遺伝子多型により実行機能（課題成績および脳活動）がどのように影響を受けるのかを検討し、心理-脳神経プロファイルに基づいた ADHD アセスメントの基礎確立を試みた。中間表現型としての課題遂行中の脳活動は、特に自己制御に関連する衝動性傾向に強く影響を受けるものの、その影響の程度は一定ではなく、実行機能の個人差には、定型発達と非定型発達を分ける分水嶺が存在する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to investigate the influence of ADHD-related personality traits and endophenotypes on individual differences of executive functions measured using electrophysiological and behavioral indexes. We tried to establish a basic framework for ADHD assessment based on psycho-neuro profiles. Although brain activities during several executive tasks were modulated by impulsivity related to self-control ability, the degree of impact was not constant; instead individual differences of brain activities showed wide variations. Typical and atypical developments may have different effects on individual differences of executive functions. It is plausible that there are some of dividing ridges of the executive functions between typical and atypical developments.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	8,500,000	2,550,000	11,050,000
2010年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2011年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
総計	16,500,000	4,950,000	21,450,000

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・臨床心理学

キーワード：ADHD、実験系心理学、アセスメント、脳・神経

1. 研究開始当初の背景

「年齢に対して著しく不相応な注意散漫、多動、衝動性が見られる場合、注意欠陥・多動性障害（attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD）と診断される（知的障害の

心理学-発達支援からの理解、小池・北島、2001）。ADHD は、脳機能の異常に起因する、不注意、多動性、衝動性という三つの行動を特徴とする障害であるが、近年、神経心理学的観点から、ADHD の本質的な障害が衝動性

(行動制御の弱さ)にあり、注意散漫や多動は二次的に現れたものとする考え方が提唱されている。ADHDでは、将来の目標遂行のために目前の反応を抑制できない自己のコントロールの障害として観察される。具体的には、前頭葉における行動抑制機能の障害と、それに関連する実行機能(注意の統制、行為の持続、および適切な計画性など)の問題が指摘されているが、未だ完全には明らかにされていない。さらに30~60%の児童が症状を残したまま成人するという報告があり、生涯にわたる発達的な見地からの検討が必要とされている。

先行研究から、ADHDの生物学的な神経基盤として、前頭葉-線条体(fronto-striatal)のシステム不全や、神経伝達物質の異常が指摘されているものの、未だにその行動的特徴だけに基づいてアセスメントがなされている。さらに、一口にADHDといっても、各児童生徒が示す行動的特徴には大きな多様性(個人差)があり、行動的な側面からだけではADHDの本質を捉えがたい。ADHDのアセスメントを行う上で、その行動を引き起こす原因を検討するために、本研究ではADHDが持つ遺伝子多型(polymorphism)に注目した。遺伝子多型とは遺伝子を構成しているDNAの塩基配列の個体差であり、進化や環境に適応する過程で、または偶発的に生じた表現型に大きな変化を伴わない遺伝子変異である。この遺伝子多型を考慮したとしてもなお、ADHDの病態は複数の遺伝的要因および環境的な要因が絡み合い非常に複雑であるため、生物学的個人差(遺伝子多型)と疾患として表に現れたADHDとの関連を直接検討することは難しい。そこで、近年、遺伝子とその表現型であるADHDの関係解明に関して、「中間表現型(endophenotype)」という概念が注目されている。遺伝子と表現型(ADHD)の間に、遺伝的に規定される生物学的因子(例えば、神経心理学検査や行動実験によって測定される実行機能など)を想定した概念である。この中間表現型という概念を導入することにより、測定された中間表現型のみに関連する遺伝子を少数に絞り込み、遺伝子-中間表現型-表現型の枠組みからADHDの本質により深く迫ることが可能となる。

実行機能とは、将来の目標を達成するために、適切に問題処理をこなしていく神経認知的な処理過程のことを言う。この実行機能を実現する脳内の神経ネットワークは、視床、大脳基底核および前頭皮質含む広範な領域(前頭葉-線条体システム)に広く分布しているとされている。近年、ADHDの各症状は、行動抑制やワーキングメモリ等の主要な実行機能の弱さによる結果として引き起こされるという考え方が提唱されていることと、その背景に脳機能の異常が考えられること

から、実行機能の測定には心理行動指標だけでなく、その脳内メカニズムの裏付けを得るためにも、脳波および事象関連電位等の生理指標を積極的に活用して研究を行う必要がある。ADHD児の示す事象関連電位の特徴として、後期陽性成分(P3)の振幅が低く、潜時自体が遅いという報告があり、高次認知機能を示す成分に何らかの異常があるとされるものの、症状の多様性のために、事象関連電位単独の研究だけでは未だにその原因ははっきりした結論には至っていない。

以上のことから、生理指標としての事象関連電位と行動指標としての心理行動実験を併せて測定された実行機能をADHDの中間表現型として仮定し、遺伝子-脳-行動間の関係(心理-脳神経プロファイル)を統合的に結びつけて、そのメカニズムを検討することは、ADHDのアセスメントとその後の支援に大いに役立つであろうと考えられた。

2. 研究の目的

本研究では生理指標(事象関連電位)と行動指標(心理行動実験)の組合せによって測定される実行機能をADHDの中間表現型に据えて、遺伝-脳-行動的なアプローチにより、健常者からADHD者までを幅広く対象とした研究からADHDの神経科学的なメカニズムに迫ることを目的とした。ADHDに関連する遺伝子多型により実行機能(課題成績および脳活動)がどのように影響を受けるのかを成人を対象に検討し、ADHD児にまで適用可能な心理-脳神経プロファイルに基づいたADHDアセスメントの基礎を確立することを試みた。

3. 研究の方法

(1) 研究協力者

健常者からADHD者までを幅広く対象として、脳波計測を伴う複数の心理実験を用いた実行機能の検討を中心に展開した。それぞれの心理実験ごとに独立して研究協力者がリクルートされ、一部に重複を許した。本研究は、山形大学地域教育文化学部倫理委員会によって承認され、実験開始時に全ての研究協力者から、書面によるインフォームド・コンセントを得た。

(2) 実験手続き

いずれの実験においても、研究協力者は、エディンバラ利き手調査、遺伝子情報採取、脳波計測を伴う心理実験、質問紙への回答という手順で実験に参加した。実験に要した時間は一人あたり約2~3時間程度であった。

(3) 課題

①連続遂行課題 (Continuous Performance Task: CPT)

研究協力者 (30 名) はコンピュータのディスプレイに提示される刺激に応じて2つの反応 (Go 反応: キー押し、Nogo 反応: キー押し抑制) のうちいずれか一つの反応が求められた。この各々の刺激に対して可能な限り素早く正確に反応することが求められた。

②Hybrid Flanker-Go/Nogo 課題

認知的干渉の検出に広く使用されている Flanker 課題と行動抑制の検討に利用される Go/Nogo 課題を同時に組合せた Hybrid Flanker-Go/Nogo 課題を作成し、研究協力者 (30 名) には、同一刺激に対して、それぞれの課題に応じた2種の異なる教示を与えた。

③時間弁別課題

研究協力者 (30 名) は、この時間弁別課題に先立ち、1500 ミリ秒の時間感覚を学習する時間知覚課題をおこなった。続く、時間弁別課題では、コンピュータ画面の中央に、0 が呈示されてから X が呈示されるまでの時間が1500 ミリ秒か否かを弁別し、対応するボタンを右手人差し指で押すように教示を受けた。ボタン押し後には、正答・誤答のフィードバックを与えた。

④Hybrid Flanker-Stroop 課題

色名漢字を用いて、Flanker 課題と Stroop 課題を組合せた二重干渉課題を研究協力者 (30 名) に対して実施した。Flanker 干渉と Stroop 干渉が二重または一重となるように刺激を組合せることによって、認知的干渉の程度を検討することを試みた。

上記課題以外にも、脳波計測を伴わない課題として、Stop-signal 課題および時間評価課題を用意し、その行動データを付随的にアセスメントに利用することを試みた。

(4) 質問紙

実行機能の個人差を検討するために、衝動性傾向、気質などを測定する質問紙を組合せて研究協力者に回答を求めた。

次の質問紙を使用して、総合的なパーソナリティ特性の把握を試みた。BIS-11 (Barratt Impulsiveness Scale 11th version: 健常者の衝動性を測定)、BIS/BAS (behavioral inhibition system/behavioral approach system: 行動抑制システム・行動接近システムの感受性を測定)、EC (Effortful Control: 注意の制御能力の個人差を測定)、TCI

(Temperament and Character Inventory: 生物学的基盤に基づいた気質を測定)、WURS (Wender Utah Rating Scale: 健常成人の

ADHD 症状を評価)、AQ (Autism-Spectrum Quotient: 健常範囲の知能を持つ成人の自閉性傾向、あるいはその幅広い表現型の程度を測定)。

(5) 遺伝子多型解析

遺伝子情報の採取は、口内の細胞から侵襲性が最も低い方法により行った。採取された遺伝子は、地域教育文化学部の共同研究者の研究室で解析された。遺伝子解析等に時間を要し研究が計画通り進まない場合にも備え、遺伝子情報を後から利用できるように、心理・生理・遺伝子等の各パートをコンポーネント化し、各パートが単体で研究として成立するように配慮した。

(6) 分析

多チャンネル脳波計 (64ch) を用いて、脳波計測を伴う心理実験によってとらえた実行機能の個人差を、その課題成績および事象関連電位による脳活動から検討した。さらに、生物学的個人差である遺伝子多型を説明変数として、群内における課題成績・脳活動に及ぼす各遺伝子多型の影響も検討した。複数の実行機能課題を組合せることで、アセスメントに有効な課題バッテリーを見いだすための探索的な視点から研究を幅広く展開した。

すべての実験はコンピュータで制御され、課題成績および脳活動の記録・管理も外部に接続していない研究室内 LAN によるイントラコンピュータネットワーク内でデータベース化され、情報が漏洩することのないように安全に処理された。実験課題は心理実験作成ソフトおよびグラフィックソフトを用いて作成し、得られた実験データは波形解析ソフトやダイポール解析ソフト、数値解析用ソフトウェア等を用いて解析した。

4. 研究成果

(1) 連続遂行課題 (CPT)

CPT を用いて、行動抑制に関する事象関連電位を検討した。Go 刺激に対する後期陽性成分 P3 (Go-P3) と Nogo 刺激に対する P3 (Nogo-P3) では、潜時および振幅の明確な差異が認められ、さらに Nogo 刺激に対しては反応抑制や刺激のコンフリクト検出に関与するとされる陰性成分 N2 (Nogo-N2) が特異的に観察された (図 1)。

使用した実験課題と測定条件の妥当性を確認するとともに、これらの成分の変動が個人差によって説明されるかどうかをパーソナリティ特性から検討した。頭頂部における Go-P3 の潜時が BIS-11 で測定される衝動性傾向に負の相関が認められた (図 2)。また TCI で測定される新奇性探求は同部位の潜時

と正の相関を示した (図3)。Go-P3の潜時がパーソナリティ特性の脳活動への反映を示すマーカーとなり得る可能性が示唆された。

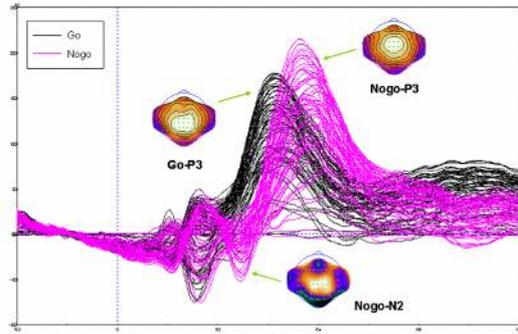


図1 CPT 遂行時の脳活動

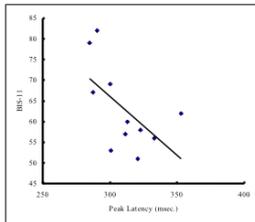


図2 BIS-11 と Go-P3 の相関

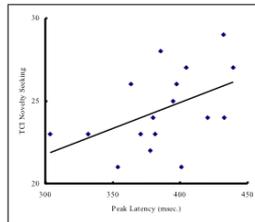


図3 TCI 新奇性探求 と Go-P3 の相関

(2) Hybrid Flanker-Go/Nogo 課題

二種類の実行機能測定課題を組合せた Hybrid Flanker-Go/Nogo 課題においては、同一刺激に対して、同一反応を要求する条件が存在する。研究協力者にとっては、教示が異なるだけで、同様の反応を要求する2組の条件 (Flanker 課題における Cong 条件と Go/Nogo 課題における Go 条件) を比較したところ、Cong 条件と比べて、Go 条件において反応時間が有意に延長し、P3の平均振幅が有意に大きいことが認められた (図4)。

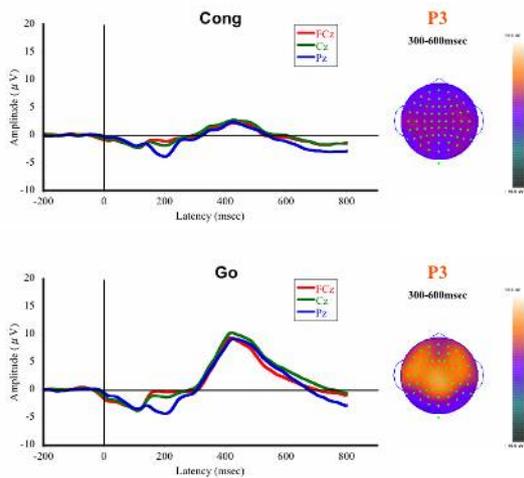


図4 Cong 条件と Go 条件の脳活動の差異
パーソナリティ特性との間には有意な関係は認められなかった。Go/Nogo 課題では反

応の抑制と促進が排他的に作用するため、Flanker 課題に比べて反応時間が遅延したと推測される。同一刺激に対して同反応を誘発しても、教示によってERPが異なることから、事前に与える教示が後に続く脳内の処理プロセスに影響することが示唆される。さらに、この処理プロセスはパーソナリティ特性には影響されにくいと考えられる。

(3) 時間判別課題

高次認知機能に関連するとされるガンマ帯域反応 (Gamma-band response: GBR, 30-80Hz) を利用して、心理的時間感覚の学習が脳波に及ぼす影響および心理的時間感覚とパーソナリティ特性との関連を検討した。時間学習を伴った時間判別課題時のガンマ帯域反応の個人変動をパーソナリティ特性と遺伝子多型の両面から詳細に検討したところ、学習した時間を正しく弁別できた場合に右下前頭回から側頭葉 (電極部位: F8, FT8, T8) にかけて出現するガンマ帯域反応 (40Hz; 80-120ms) のパワー値 (図5) と衝動性傾向を測定する BIS-11 との間に正の相関が認められた。

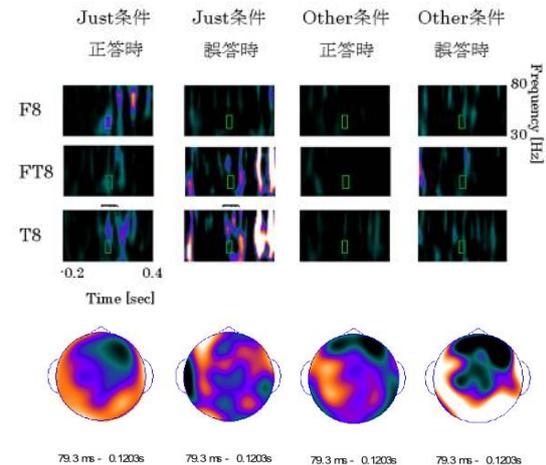


図5 時間弁別課題における各条件のGBR

しかし、ガンマ帯域反応の過活動が障害特性としての衝動性と関連するのを示すには不十分であった。健常者の示す衝動性傾向と ADHD 者の示す衝動性傾向は質的に異なる可能性もある。今後はこの結果を基に、両者の示す衝動性傾向を延長線に見据えた量的なアプローチと、両者を隔てる分水嶺を探る質的なアプローチの両方から捉えていく必要がある。衝動性傾向と時間知覚課題の成績はほぼ無相関関係であったが、時間弁別課題の成績には相関が見られた。衝動性傾向は心理的時間感覚の学習そのものにはあまり影響を及ぼさないが、学習内容を運用することに強く影響を及ぼすことが示唆された。この時間感覚の運用の困難さが、ADHD の問題

行動の根底にある可能性がうかがわれた。

(4) Hybrid Flanker-Stroop 課題

認知的二重干渉を引き出すことを目的に、色名漢字を使用した Flanker 課題を Stroop 課題と組合せた Hybrid Flanker-Stroop 課題遂行時の脳活動を測定した。認知的干渉は Stroop 課題における不一致条件において最も顕著となり、Flanker 課題における不一致と Stroop 課題における不一致条件の組合せではむしろ、反応時間が促進され、純粋な線形性の加法干渉効果を引き出すには至らなかった。事象関連電位では、Stroop 課題時の不一致条件と一致条件の difference wave において N450 が認められた。この N450 の個人変動に関して、パーソナリティ特性と遺伝子多型の両面から検討中である。

(5) 遺伝子多型

口内より採取した遺伝子情報は、DRD4、DAT、COMT、5-HTT をターゲットとして、解析をおこなった。このうち、DRD4 および 5-HTT は日本人特有の遺伝子分布のためか、多型がある一方に偏っており、先行研究において確認されているタイプ分けが困難であった。そのため、現段階では、DAT (10/10 vs. others) および COMT (Val/Val vs. Met/Val, Met/Met) を用いて、それぞれの多型が実行機能にどのように影響するのかを検討したところ、両多型のタイプによる群分けでは、各実行課題遂行中の事象関連電位成分には有意な差が見られなかった。多型タイプを従属変数として組み込んだ回帰分析でも強い影響は確認できなかった。遺伝子多型が実行機能に及ぼす影響は、現段階では、サンプルサイズの少なさから、統計的有意差を見いだすには至っていないと考えられる。さらに、多型解析に時間を要したことや、日本人に多い多型に偏ったことが原因となり、研究期間中に多型情報を有効に活用した成果を上げることができなかった。こういった問題点を解決すべく、研究期間終了後も多型情報の利用は引き続き行い、脳波データの再解析を通じて、実行機能への影響を深く検討したい。

(6) まとめ

本研究では、複数の実行機能関連課題を探索的に実施し、生理指標（事象関連電位）と行動指標（心理行動実験）の組合せによって測定される実行機能を ADHD の中間表現型に据えて、ADHD に関連するパーソナリティ特性や遺伝子多型により実行機能（課題成績および脳活動）がどのように影響を受けるのかを検討し、心理-脳神経プロファイルに基づいた ADHD アセスメントの確立を試みた。

中間表現型としての実行機能の個人差は、特に衝動性傾向の影響を色濃く受けること

が観察されたが、その影響の程度は常に一定というわけではなく、健常者と ADHD 者では、その影響の程度は変化し、群ごとのバラツキが大きく異なることが考えられた。現実的には、ADHD 群、健常群という従来からの群間比較のみの実験計画では、障害の多様性を捉えきれないという問題に直面してきた。さらに、地方都市では、サブタイプや投薬治療を完全にコントロールして、一定数の研究協力者を確保するには相当の困難さがあった。この限界を補うために、本研究では、実験計画を見直し、表現型としての障害を認知行動特性の連続的な偏差の延長として捉え、名義的な群分けに依らない個人差研究の手法を援用する柔軟な実験計画を推進した。群間内でのバラツキを考慮した量的な個人差研究を展開していく中で、定型発達（健常群）と非定型発達（ADHD 群）の間には、量的で連続的な関係が認められつつも、両者を隔てる質的な分水嶺の存在が色濃く感じられるようになってきた。

定型発達内では、実行機能関連の課題成績や脳活動の分散が小さいのに対し、非定型発達内ではこれらの分散が大きいことや、衝動性関連の行動指標と ERP 成分の一つである P3 潜時の相関関係が、両群で逆のパターンを示すことなどがわかってきた。健常群において衝動性スコアが高いほど、P3 の潜時が早くなる傾向は、ADHD 群で P3 潜時が遅延する従来の結果と相反するように感じられるが、これは、健常群が示すいわゆる健全な範囲での衝動性と、ADHD が示す衝動性では量的な連続性を保ちつつも、その間に質的な違いが存在するかもしれないことを示唆している。質的・量的アプローチを高次元で統合したマルチレベルアプローチによって明らかにしていく必要性が指摘できた。

研究期間終了後も、探索的に得られた知見を積み上げることによって、生物学的マーカーを基礎にした検出力の高いアセスメント法の提案を継続する。特に、本研究では遺伝子採取を伴う倫理的観点から成人のみを対象として実験を行ったものの、今後は、ADHD 全般への寄与を視野に入れ、得られた知見を教育現場へフィードバックし、将来的には、本研究で得られた実験研究による実証に基づく知見 (evidence-based) から考案された特別支援教育プログラムを教育現場へ導入すること目指していく。

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3件)

- ① 大村一史. 脳波に基づく Default-mode network から迫る発達障害の神経基盤. 山形大学紀要(教育科学), 査読有, 15巻4号, 2013, 25-39.
- ② 大村一史. ガンマ帯域活動を対象とした ADHD 研究の新展開. 山形大学紀要(教育科学), 査読有, 15巻3号, 2012, 25-36.
- ③ 大村一史. ADHD における実行機能の指標としての事象関連電位. 山形大学紀要(教育科学), 査読有, 15巻2号, 2011, 37-48.

〔学会発表〕(計8件)

- ① 大村一史. 教育講演 「個に応じた適切な支援を導く神経教育的アプローチ」. 日本 K-ABC アセスメント学会 第15回山形大会(招待講演), 2012年08月05日, 山形大学(山形市).
- ② 大村一史. 教育講演 「脳研究から捉えた個性の理解に基づく介入の提案」. 第12回日本音楽療法学会東北支部学術大会(招待講演), 2012年06月23日, 山形テルサ(山形市).
- ③ Omura, K., Suzuki, E., Yamaguchi, K., & Kusumoto, K. Electrophysiological responses of speed-accuracy trade-off on a continuous performance task in non-clinical children. Cognitive Neuroscience Society 2012, 2012年04月04日, The Palmer House Hilton (Chicago, IL, USA).
- ④ 大村一史. 一般公開講演 「脳研究から理解する発達障害の個性」. 第29回山形音楽療法研究会研修会, 2011年12月11日, 山形市総合福祉センター(山形市).
- ⑤ Omura, K., Suzuki, E., Yamaguchi, K., & Kusumoto, K. Event-related potential variability related to personality traits on a continuous performance task. Cognitive Neuroscience Society 2011, 2011年4月4日, Hyatt Regency San Francisco (San Francisco, CA, USA).
- ⑥ 大村一史. 発達障害とパーソナリティ-ADHDの生物学的基盤と支援- 「個人差から迫る ADHD」. 日本パーソナリティ心理学会 第19回大会(招待講演), 2010年10月11日, 慶應義塾大学(東京都).
- ⑦ Omura, K., & Okada, N. A complementary approach to impulsivity in ADHD using a time perception task. Cognitive Neuroscience Society 2010, 2010年4

月18日, The Hilton Montréal Bonaventure (Montréal, Québec, Canada).

- ⑧ 三浦光哉, 大村一史. 特別支援教育コーディネーター30時間研修の効果. 日本LD学会, 2009年10月10日, 東京学芸大学(東京都).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大村 一史 (OMURA KAZUFUMI)
山形大学・地域教育文化学部・准教授
研究者番号: 90431634