

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 16 日現在

機関番号：32408

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24531261

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラムにおける前頭葉機能の本態解明と実態に即した支援の効果の研究

研究課題名(英文) Neurophysiological and practical study of prefrontal function in autism spectrum disorders.

研究代表者

成田 奈緒子 (Narita, Naoko)

文教大学・教育学部・教授

研究者番号：40306189

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症スペクトラム障害児者における前頭葉高次機能が、より効率的に発現するための刺激入力の工夫を実験的・実践的両側面から検証した。実験的には、刺激入力のない状態で大脳皮質に起こるdefault mode networking (DMN) に着目した脳機能実験によって、ASD児者が健常群と異なる前頭葉血流変化を示すことを予備実験で確認した。また、実践的には特別支援学級に在籍する児への継続的前頭葉刺激活動が学習等に及ぼす効果を示した。

研究成果の概要(英文)：We have shown experimental and practical evidence of executive dysfunction in autism spectrum disorders (ASD). As experimental, we measured oxy-Hb concentration change using Near-infrared spectroscopy during default mode network and baseline in typical developed and ASD. Preliminary, ASD subjects showed delayed response of oxy-Hb concentration in response to DMN-baseline switch. Practical, we have applied continuous activation of prefrontal function to students in the special needs class of an elementary school. After 6 months trial, students showed increased performance rate in various task applied. We conclude that ASD subjects might be trained if effective prefrontal training task will be applied.

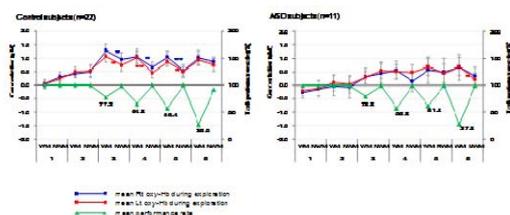
研究分野：発達脳科学・小児科

キーワード：自閉症スペクトラム 前頭葉 default mode network 特別支援

1. 研究開始当初の背景

申請者はこれまで一貫して自閉症およびその周辺疾患を含む ASD に関する基礎/臨床研究を行ってきた。基礎研究では、セロトニン (5-HT) 神経系の初期発生異常を本態とする自閉症モデルラットを作成し、これが胎生早期の 5-HT 神経の発生の異常、ひいてはヒト自閉症者にも共通する行動異常をきたすことを報告している。ASD 群では、感覚情報から入った刺激と情動として起こった刺激を合目的的に処理し、適切な行動を選択するという、大脳皮質前頭前野における認知機能異常がその症候の中核をなすと言われるが、申請者らの自閉症モデルラットの研究結果からは、この認知障害に 5-HT 神経機能の先天性異常が関与している可能性が強く示唆された。さらに、この基礎研究から得られた知見を基にして申請者は、平成 19 年度からは主に健常児や ASD 児者を被験者に用いた、以下に代表される種々の臨床的脳機能実験を行っている。

ASD 前頭葉機能におけるタスクスイッチングへの呼応の遅延 (「業績」1,3 参照) 近年、ASD 児者における前頭葉機能、特にワーキングメモリ (WM) 処理に当たる神経回路が異所性に介在している可能性を示唆する報告が散見され (J Autism Dev Disord 31:257-63, 2001, Child Dev 70: 817,1999)、統一された見解を得られていないことから、申請者らは、WM を要する記憶想起課題と記憶を要さない選択課題 (ノンワーキングメモリ、NWM) が交互に出される、前頭葉機能の切り替えを要するタスクスイッチ課題を作成し、近赤外線酸素モニター (Near-infrared spectroscopy, 以下 NIRS) による脳血流測定での比較検討を健常及び ASD 児者を対象として行った (下図青線:右側前頭葉、赤線:左側前頭葉)。健常者 (下図左) においては WM タスク遂行中に前頭葉酸素化ヘモグロビン相対濃度 (oxy-Hb) が上昇し、NWM タスク開始と共に有意に下降するタスクスイッチングに呼応した前頭葉賦活パターンの切り替えが観察されたが、ASD 者 (下図右) においてはこの傾向は著明ではなく、呼応の遅延の存在が推察された。しかし、課題の正答率 (下図緑線) は、WM、NWM 課題ともに健常者と ASD 者で有意な差は認めず、ASD 児者において WM を異所性神経回路を用いて処理している可能性が示唆された。



2. 研究の目的

本研究では、これまで申請者が段階的に蓄

積をした基礎的・臨床的研究成果を基にして、自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder, 以下 ASD と略す) 児者における前頭葉高次機能が、より効率的に発現するための刺激入力工夫を実験的・実践的両側面から検証することを目的とする。実験的には、刺激入力のない状態で大脳皮質に起こる default mode networking (DMN) に着目した脳機能実験によって、ASD 児者が健常群と異なる前頭葉血流変化の原因を明らかにする。また、実践的にはこれまで得られた結果を基に音や光、情動などの刺激、睡眠覚醒を含めた生活リズムなど ASD 児者の脳機能に影響する要因を減少できる環境整備を教育現場などで実際に一定期間実践し、前後に種々のパラメーターで検証し、最終的には成果を広く社会に提言、還元することを目的とする。

3. 研究の方法

A. 脳機能研究

1) 対象

実験は、健康なボランティア被験者 2 名 (22 歳男性、22 歳女性) と ASD 者 2 名 (14 歳男性、13 歳男性、計 2 名) を用いてパイロットスタディとして行った。ASD 者はいずれも専門医により診療機関において診断を受けている。すべての被験者には事前に実験の趣旨を説明し、文書による承諾を得た上で実験を行った。本研究の実施内容、及び遂行に関しては、文教大学教育学研究科研究倫理委員会の承認を得ている。

2) 測定機器

今回、タスク施行中の前頭葉脳血流の変化は、16 チャンネル (ch) の NIRS 機器である、株式会社スペクトラテック製の Spectratech OEG-16 を使用し oxyHb 濃度を連続して測定する方法 7) で検討した。

測定は、既報の方法に従い 3, 21-23)、脳の前額部 16 か所 (今回の実験では、前頭前皮質 (prefrontal cortex) にあたる部位を右から左にかけて 1 チャンネルから 16 チャンネルとした) の脳血流量を同時に、秒単位で計測した。脳の神経活動に伴う血流量の変化は、可視光と電波の間の電磁波である近赤外光を用いて非侵襲的に捉えた 22)。プローブは the international EEG 10/20 system の Fp2 ポジション上に 4 チャンネル (4ch)、Fp1 ポジションに 13 チャンネル (13ch) が一致するように被験者の前頭部に取り付けた 23)。

NIRS によって得られたデータは、血液の相対的变化量であるために、施行段階においてそれぞれ基準値の設定 (ベースライン補正) が必要となる。ベースライン補正は、施行毎にスタート地点の吸光度を 0 としたり、スタート地点と終了地点の吸光度データを結ぶ一次関数を求め、それを補正に用いたりするもの等、課題の特性に応じて設定される。今回のベースライン補正は、課題施行前のベースラインを 0 になるように設定し、施行時と

の差から算出されたデータを用いた 24, 25)。

最初に脱脂綿に消毒用アルコールを染み込ませたもので被験者の前額部を拭いて汚れを落とした。センサーバンドに着脱式センサー部をとりつけた後に、前額部にセンサーバンドを取り付けた。前額部上下にマジックテープを用いて固定した後、光混入によるアーチファクトを避けるために上から黒色のヘアバンドを巻いた。椅子に腰かけ、タスクのパワーポイントが表示されるパーソナルコンピュータ (HP Z400 6-DIMM Workstation、以下 PC1 と略す) へ体を向けるよう指示した。被験者に NIRS を装着した後に、キャリブレーションを行い、多くのチャンネルが測定可能になるまで繰り返した。NIRS を表示するパーソナルコンピュータ (dynabook Satellite K21、以下 PC2 と略す) は被験者の左手側に置き、注意が向かないよう画面は閉じて開始した。計測中は 0.655359 秒に一つデータが得られた。

3) タスク

被験者には NIRS 装着したのちに 120 秒間の DMN (自由に考え事を行う時間) を行い、その直後に 60 秒間の Baseline 測定 (あいうえおと繰り返し言い続ける) を行った。その後、指示された文字から始まる単語をできるだけ多く想起し音声に出すよう教示して、言語流暢性課題 (Verbal Fluency Test、以下 VFT と略す) を行った。本研究では、VFT 以外の測定結果を用いた。

<結果の解析>

NIRS により測定した前頭葉 oxyHb 濃度 oxy-Hb 相対値データを、DMN 施行開始時のベースラインを 0 になるように設定し、その差を算出して得られたデータをグラフ化した。

B. 実践研究

1) 対象

茨城県某市立 A 小学校特別支援学級の児童 23 名の中で、事前の説明会にて内容を説明し、保護者に承諾をいただいた男児 17 名、女児 1 名とした。さらに保護者の同意と協力を得られた児童 6 名 (男児 6 名; 7~10 歳; Oldfield のエディンバラ利き手テスト 17, 18) (参考付図 1) により強い右利き (LQ: $100[LQ=(R-L)/(R+L)] \times 100$) 3 名、両利き (LQ: 66.6, 70) 2 名、左利き (LQ: -75) 1 名) については、さらに NIRS を用い、課題を行った際の左右前頭葉の酸素化ヘモグロビン (以下 O2Hb と略す) 濃度の測定を行った。

2) 実験方法

実践は、6 か月間にわたり計 7 回学校を訪問し、授業時間を使って行った。全ての回においてリズム運動は行い、旗揚げを行う回と行わない回を設けた。つまり、リズム運動に加え旗揚げを行った回 (旗揚げあり) とリズム運動のみを行った回 (旗揚げなし) がある。一回の実験につき、学習効果測定として、数字結びテストと空間知覚テストを実験の始

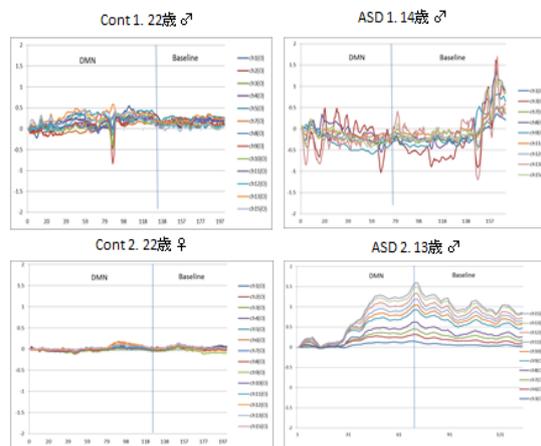
めと終わりに行い、この学習効果測定の間に行ったものをタスクとし実施した。学習効果測定に用いた数字結びテストとは、もともとトレイルメイキングテストといわれるもので、これは注意機能や前頭葉機能を把握できる評価尺度として有用とされているものである。本研究では、このテストの PartA を参考に独自に作成した。PartA とは、数字を 1 から 25 まで順に結ぶというもので、視覚探索や空間認知が行われるため、右側の脳機能を要する課題であるとし使用した。また、空間知覚テストとは、空間知覚力を要する問題のことであり、数字結びテストと同様に右側の脳機能を要する。一般に市販されている本を参考に作成した。

実験は、文教大学において一回行った。浜松ホトニクス社製の Near Infrared Spectroscopy (以下、NIRS と略す) を用いて旗揚げ施行時における左右前頭葉血流量を測定した。NIRS を装着した後、安静を 2 分間とり、旗揚げ、及びウノタン (株式会社インターチャンネル・ホロン『右脳トレーニングソフト「右脳鍛錬 ウノタン」』) のうち『高める記憶力』ソフトの中の状況把握課題を使用した。表示された事柄を全体として把握し、時間差で提示されるものに対して識別する課題である。課題は 20 問あり、1 問 5 点の 100 点満点で評価したそして最後にもう一度、安静を 2 分間とり終了とした。得られた結果を Wilcoxon 符号付き順位検定の統計をかけ、左右前頭葉脳血流量における有意差 ($p < 0.05$) を確かめることとした。

4. 研究成果

A. 脳機能研究

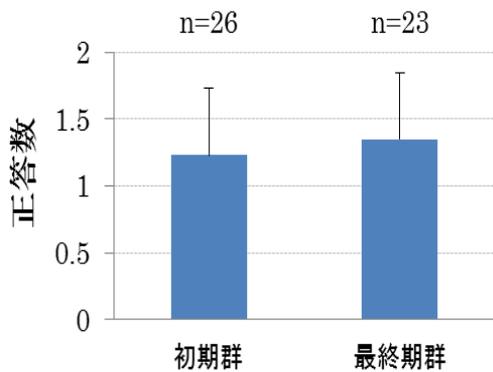
下図は、典型発達者 2 名 (Cont1, Cont2) および ASD 者 2 名 (ASD1, ASD2) における NIRS を用いた前頭葉 oxy-Hb の相対濃度変化のグラフである。典型発達者では DMN から Baseline への切り替わりに際して大きな oxy-Hb の変化は見られないのに対し、ASD 者では、DMN から Baseline に切り替わった際にむしろ oxy-Hb 相対濃度は増加傾向を示し、差異が認められた。



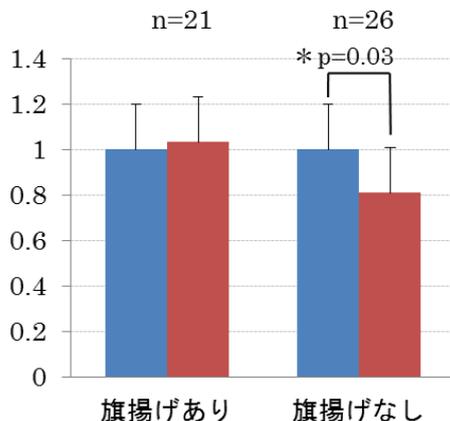
今回の実験は予備実験ではあるが、ASD 者における DMN からの前頭葉機能切り替えの遅延が示唆される結果であったことから、今後は例数を増やし、検証していく予定である。

B. 実践研究

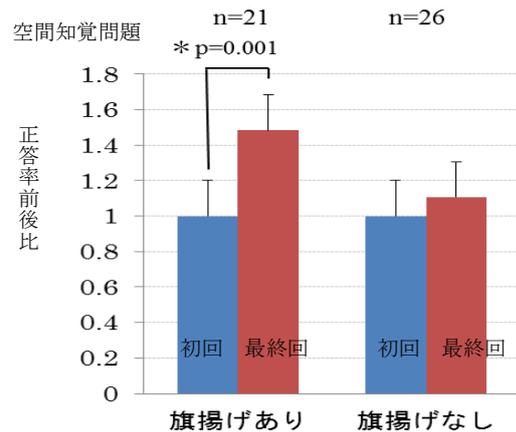
6 か月間にわたり計 7 回学校を訪問し、授業時間を使って行った実践の結果である。全ての回においてリズム運動は行い、旗揚げを行う回と行わない回を設けた下図は、初期群と最終期群におけるタスク後の数字結びテストの正答数の平均値を比較したものである。横軸の初期群とは 1 月と 2 月に参加した全ての被験者 26 名のことであり、最終期群とは 5 月と 6 月に参加した全ての被験者 23 名のことであり、最終期群では正答数が増加しており、タスクの継続的施行による効果が示唆された。



一方、下図は、数字結びテストの正答数をタスクの前後でそれぞれ比較したものである。旗揚げありとは、リズム運動と旗揚げを行った 4 月と 6 月の 2 回のことであり、旗揚げなしとは、リズム運動のみを行った 3 月と 5 月の 2 回のことであり、旗揚げありにおけるタスクの前後比較では、タスク後に正答数はやや増加した。一方、旗揚げなしにおいては、Wilcoxon の符号付き順位検定より、有意に正答数が減少していることが認められた ($p=0.03$)。このことから、旗揚げ施行による学習効果が示唆された。



そして、下図は、旗揚げありと旗揚げなしにおける空間知覚テストの正答率を、タスクの前後で比較したものである。旗揚げありでは、タスク後に正答率は Wilcoxon の符号付き順位検定より、有意に上昇した ($p=0.001$)。一方、旗揚げなしにおいても、正答率は上昇したが、有意な差は認められなかった。このことより、旗揚げ施行による学習効果が示唆されると同時に、空間知覚テストにおいてはリズム運動による学習効果がみられた。つまり、この問題では、リズム運動と旗揚げすなわちタスクの学習効果が示唆された。

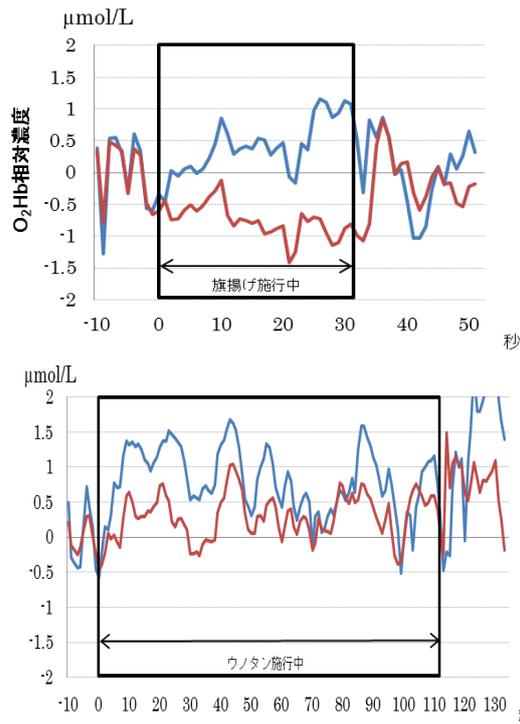


次に、NIRS を用いた脳機能測定を行った結果を示す。下の表は、実験に参加した児童 6 名のタスク実施 10 秒間 (旗揚げ: 10~19 秒、ウノタン: 20~29 秒) の左右前頭葉の平均 oxy-Hb 濃度相対値の変化を表している。旗揚げでは、6 名中 4 名 (被験者児童 A, B, D, E) が左側前頭葉に比べ右側前頭葉の O₂Hb 濃度が上昇した (6 名の平均: R-O₂Hb : 0.93 ± 0.05 μmol/L [平均値 ± 標準誤差], L-O₂Hb : 0.62 ± 0.07 μmol/L [R: 右側前頭葉, L: 左側前頭葉])。一方、ウノタンの施行中には 6 名中 5 名 (児童 A, B, D, E, F) が左側前頭葉に比べ右側前頭葉の O₂Hb 濃度が上昇した (6 名の平均: R-O₂Hb : 0.78 ± 0.06 μmol/L, L-O₂Hb :

	旗揚げ		ウノタン	
	R-O ₂ Hb	L-O ₂ Hb	R-O ₂ Hb	L-O ₂ Hb
A	0.464±0.05	-0.745±0.07	1.300±0.06	0.377±0.07
B	1.800±0.07	1.485±0.08	0.687±0.13	0.320±0.14
C	0.374±0.11	0.752±0.11	0.268±0.12	0.992±0.19
D	0.075±0.12	-1.073±0.09	-0.823±0.01	-1.391±0.05
E	0.565±0.04	0.556±0.04	2.293±0.09	2.228±0.09
F	2.312±0.06	2.773±0.23	0.992±0.20	-0.046±0.22
平均	0.932±0.05	0.625±0.07	0.787±0.06	0.413±0.07

0.41 ± 0.07 μmol/L)。
(平均 O₂Hb 濃度値 ± 標準誤差)

さらに児童 A におけるタスク実施 10 秒間の左右前頭葉の平均 O2Hb 濃度相対値の変化を典型例として下図にそれぞれ表した。児童 A は旗揚げを施行した際、左側前頭葉に比べ右側前頭葉の O2Hb 濃度が上昇した(児童 A の平均:R-O2Hb : $1.80 \pm 0.07 \mu\text{mol/L}$, L-O2Hb : $1.48 \pm 0.08 \mu\text{mol/L}$)。ウノタン施行時においても、同様に左側前頭葉に比べ右側前頭葉の O2Hb 濃度が上昇した(児童 A の平均:R-O2Hb : $0.68 \pm 0.13 \mu\text{mol/L}$, L-O2Hb : $0.32 \pm 0.14 \mu\text{mol/L}$)。



右側優位に脳機能を刺激すると考えられる旗揚げをリズム運動と共にタスクとして、継続的に学級活動の中で約 6 カ月の実践を行ったところ、タスクに旗揚げを含んだ回と含まない回では学習効果に差がみられた。全参加被験者及び全 4 回 (3, 4, 5, 6 月) すべてに参加した被験者における旗揚げを含むタスクにおいては、学習効果測定として用いた TMT 及び空間知覚力を要する練習問題の正答数の増加、すなわち学習効果がみられた。一方、旗揚げを含まないタスクにおいては、タスク後 TMT の正答数は減少し、空間知覚力を要する練習問題の正答率は上昇したが、有意な差は認められず、旗揚げを含むタスクはより学習効果を上げることができた。

また、旗揚げ及びウノタンを行った際の前頭葉機能の左右差につき検証を行った。その結果、実際に旗揚げを施行している際に前頭葉血流量が右側優位に増加していることが、測定した児童 6 名のうち 4 名に観察された。さらに、ウノタンを施行した際においても前頭葉血流量が右側優位に増加していることが、測定した児童 6 名のうち 5 名で観察され

た。このことより、障害のある児においても一般的に空間認知を賦活すると考えられている課題を施行する際には右側前頭葉優位の賦活が起こる傾向があることがわかった。

これまでの ASD や ADHD 児者においては、前頭葉高次脳機能である実行機能の先天的な機能障害が存在することが多数報告されている。申請者らもこれまで ASD 児者において WM への切り替えに応答して前頭葉を活性化させる機能が、健常群と比較して遅延することを報告しており (Journal of Pediatric Neurology, 10:1-8, 2012.) また Johnston ら (2010) は、ASD 児者における抑制制御機能の遅延を報告している (J Autism Dev Disord 1007-1016 2010)。しかし、これらの実験結果においては、必ずしも実行機能全般が低下しているわけではなく、例えば、WM に関しては Cui ら (2010) が報告するように Asperger 児において、音韻ループ課題では健常群に比べ有意に得点が高かったのに対し、視空間課題では有意に得点が低かったというように、不均衡な発達がみられることが特徴である (J Autism Dev Disord 40 958-967 2010)。前頭葉機能は特に学童期に発達することが知られ、Durstun ら (2006) の報告によれば、同一の認知課題を処理する際の前頭葉の賦活部位は同一児の 9 歳時と 11 歳時で異なることが実証されている (Developmental Science 9 1-20 2006)。つまり、全体の約 4 割を ASD 児が占める特別支援学級 (発達障害者障害白書 2011 年度版 日本文化科学社 2010) の学級活動において、本研究で用いたような空間認知課題等を継続的に施行することは学童期における発達の均衡を量るために有意義であると考えられ、また空間認知課題の継続的施行における効果を報告したのは本研究が初めてである。

さらに、DMN を司るのも前頭葉であることを考慮すると、今回の予備実験で推測された ASD 者における DMN 統制機能不全に対してもこれらの実践が有用であることは十分示唆されるため、今後はさらにこれらの関連について実証実験を重ねると共に、実践的に ASD 児・者において前頭葉機能賦活を促すトレーニングを行ってその前後での変化を評価する研究を行っていきたいと考える。

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 9 件)

- 1) IDA-ETO M, OYABU A, OHKAWARA T, TASHIRO Y, NARITA N, NARITA M. Prenatal exposure to organomercury, thimerosal, persistently impairs the serotonergic and dopaminergic systems in the rat brain: Implications for association with developmental disorders. Brain and Development Volume 35, Issue 3,

March 2013, Pages 261-264

2) Higuchi H, Narita M, Sakatani K, Narita N. Prefrontal cortical hemodynamic change due to facial expression switching task. Shonan Journal, 3: 41-55, 2012.

3) Narita N, Saotome S, Higuchi H, Narita M, Tazoe M, Sakatani K.

Impaired prefrontal cortical response by switching stimuli in autism spectrum disorders.

Journal of Pediatric Neurology, 10:1-8, 2012

4) 成田奈緒子、伊能千紘、油科郁佳 (原著論文・査読無) 小学校での活動効率と体力に関与する児童の睡眠動態 文教大学教育学部紀要 (2013)47:149-158

5) 小澤有希、小関英里圭、今泉奈津季、岡戸奈都子、樋口大樹、田副真美、成田正明、成田奈緒子 (原著論文・査読有) キャンプを用いた発達障害児の家族支援 (1) - 児の前頭葉抑制機能変化に関連する因子 - 発達障害研究 (2013) 35:334-340

6) 今泉奈津季、岡戸奈都子、小澤有希、小関英里圭、樋口大樹、田副真美、成田正明、成田奈緒子 (原著論文・査読有) キャンプを用いた発達障害児の家族支援 (2) - 保護者の心理的効果とそれに関連する生活習慣 発達障害研究 (2013) 35:341-347

7) 成田奈緒子、成田正明、田副真美 (原著論文・査読有)

自閉症スペクトラム児における統合型-HTP法を用いた描画の経時的変化 (原著論文・査読有) 日本小児心身医学会雑誌 (2013)22(3): 175-182

8) 成田奈緒子、保坂良輔、齋木雅人、樋口大樹、田副真美、成田正明、平川真規子 第二言語語彙想起効率に関連する前頭葉脳血流変化 文教大学教育学部紀要 (査読無) 2012, 46:201-213

[学会発表] (計 6 件)

1) 成田奈緒子 (招待講演)

自閉症スペクトラム障害における脳機能障害の客観的評価及び非侵襲的支援ツールとしてのNIRSの有用性. 第54回日本生体医工学会 2015.5.7-9 名古屋

2) 脳科学に基づいた発達支援 成田奈緒子 (招待講演)

日本学校心理士会2014年大会 2014.8.31 越谷

3) 柳澤一機、中村のぞみ、綱島均、成田奈緒子、酒谷薫

NIRS 信号による発達障害の診断補助指標の開発

第17回一般社団法人日本光脳機能イメージング学会学術集会 2014年7月26日 東京

4) 成田奈緒子、柳澤一機、綱島均、酒谷薫

近赤外線分光法を用いた自閉症スペクトラムの補助診断と病態把握の試み

第4回 NU-Brain シンポジウム (招待講演)

2014.3.8 東京

5) 成田奈緒子、柳澤一機、綱島均、酒谷薫

近赤外線分光法を用いた自閉症スペクトラムの補助診断と病態把握の試み

第20回医用近赤外線分光法研究会 2013.10.12 東京

6) 北村くるみ、佐藤佳奈、小澤有希、小関英里圭、今泉奈津季、岡戸奈都子、樋口大樹、若林祐子、田副真美、成田正明、成田奈緒子 キャンプを用いた発達障害児の家族支援 (3) - 継続施行による効果の総合的評価の試み -

第48回日本発達障害学会研究大会 2013.8.24-25 東京

[図書] (計 4 件)

1) 成田奈緒子 「睡眠第一！」ですべてうまくいく 2015.3 双葉社

2) 成田奈緒子 (監修) 肝心かなめの1年生一子育ては脳育て (保護者用資料・アドバイザー用資料) 2014.8 石川県教育委員会編

3) 加藤晴康、成田奈緒子、間宮裕子、坂詰真二 (著書・分担執筆) 幼児・小学生のための身長をグングン伸ばすための本 2014.7 カンゼン

4) 発達障害支援ハンドブック 日本発達障害学会監修 (共著) 金子書房 2012.8

[その他]

ホームページ等

<http://kosodatekagaku.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

成田奈緒子 (NARITA, Naoko)

文教大学教育学部特別支援教育専修

研究者番号: 40306189

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: