

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670537

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム障害幼児における、知覚入力と「こころ」の形成過程の関係

研究課題名(英文) Relationship between sensory processing and sociality in young children with autism spectrum disorder.

研究代表者

菊知 充 (Kikuchi, Mitsuru)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・教授

研究者番号：00377384

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の主目的は、脳機能の下位のレベルに位置する知覚の幼少期の発達が、より高位のレベルにある「こころ」の成長に影響していることを調べることである。そこで、3歳から8歳の健常児と自閉症幼児を対象に、音声の情報処理に関わる、左右脳半球の反応を分析した。その結果、自閉症幼児においては聴覚情報処理のごく初期の段階で、左右半球のシンクロが低下していることを世界で初めて示した。このことは、これまで調べることが困難であった自閉症幼児期の脳内ネットワーク発達の特徴を、幼児でも優しい検査方法で調べる事ができること示した。一方で、それに関連する表現型を明らかになっていない。

研究成果の概要(英文)：Main aim of the present study is to investigate the relationship between sensory processing and sociality in young children with autism spectrum disorder (ASD). The auditory evoked field (AEF), recorded by magnetoencephalography, and the synchronization of these processes between right and left hemispheres was recently suggested to reflect various cognitive abilities in children. Using Omega complexity analysis, we investigated the global coordination of AEFs in 3 to 8-year-old typically developing (TD) children and children with ASD in 50-ms time-windows. Children with ASD displayed significantly higher Omega complexities compared with TD children in the time-window of 0 - 50 ms, suggesting lower whole brain synchronization in the early stage of the auditory processing. These results suggest lower right-left hemispheric synchronization in children with ASD compared with TD children. We could not find significant relationships between Omega complexities and symptoms (e.g., sociality).

研究分野：児童精神医学

キーワード：自閉症 脳内ネットワーク 聴覚誘発反応 脳磁図 幼児

### 1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害(以下 ASD)は、有病率が約 1%にもおよびありふれた疾患であり、社会性の障害のみならず、多様な知覚の特徴を有する疾患である。今回の発想は、申請者の日常の臨床的観察や、当事者からの報告から得られたものである。ASD 者は幼児期より知覚入力に対する情報処理過程に偏りが存在し、それと平行するかのように「こころ」が普通とは異なる発達をとげ、定型とされる健常者へのコミュニケーションに障害が生じている事実がある。自閉症スペクトラム障害者に見られる特殊な知覚情報処理は、成人においては、これまでに多数報告されている。しかしながら、幼児期において、従来の脳機能を測定する機器では非侵襲的に脳機能測定を行うことが困難であることから、幼児期における特殊な知覚情報処理は十分に検討されていなかった。ASD 者の知覚入力への情報処理が、出生前後より普通でないことを想定するならば、ASD 幼児に普通でない「こころ」が形成されていくことも想像に難くない。異なるシステムから生まれた「こころ」は、定型発達者の「こころ」と共感を得ようとしても、それが困難になることは自然な現象とも考えられる。

### 2. 研究の目的

本課題は、脳機能の下位のレベルに位置する知覚の幼少期の発達が、より高位のレベルにある「こころ」の成長に影響していることを調べる。ASD は、社会性の障害のみならず、共感覚や絶対音感など様々な知覚の先鋭化を示す疾患である。人の脳に「こころ」が形成される前に、知覚入力が存在することは自明である。そこで、出生前から存在する ASD 幼児の偏った知覚が、健常幼児と異なる「こころ」を発達させ、社会性の障害に代表される心理的発達に影響を与えていることが想定される。「こころは、知覚の発達しだいで、多様な成長をする」という新しい萌芽的モデルの検討が、本研究の目的である。そのために、幼児期で脳機能記録が実施可能な日本唯一の幼児用脳磁図計(以下幼児用 MEG)を活用する。

### 3. 研究の方法

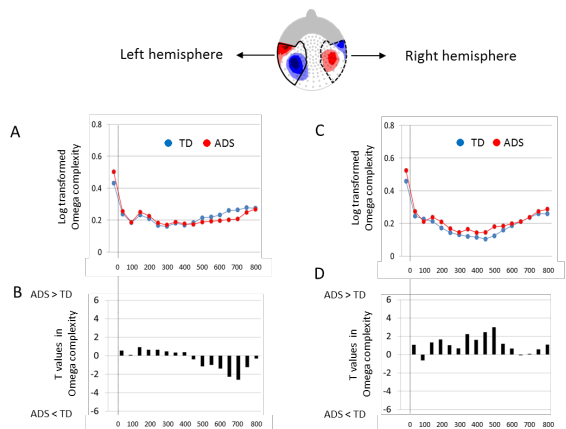
定型発達および ASD 患者を含む 3 - 6 歳幼児を公募し横断的研究を行った。研究代表者(金沢大学精神科医師)のフィールドである石川県および富山県の療育機関から公募した。更には金沢市の協力を得て、保健福祉センターにおける 3 歳児健診をリクルート場所として利用した。診断は ASD の国際的に標準化された診断方法である Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)および Diagnostic Interview for Social and Communication Disorder (DISCO) を用いてライセンス保持者が行った。また、養育者へのアンケートによる社会性評価である

Social Responsiveness Scale (SRS) も用いた。認知機能については国際的に標準化された Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) を用いて評価した。社会的参照に関連した行動の定量化のため、幼児の行動をビデオ記録した。知覚の入力への脳の反応測定には「幼児に優しく試行できる装置」「脳の知覚への反応が絶対的に定量できる唯一の装置」という 2 つの観点から、日本で唯一我々が保有する幼児用 MEG を用いた。幼児用 MEG は、生理学的検査の中で“子どもにやさしい検査”であり、乳幼児であっても鎮静剤なしで、恐怖心を与えることなく比較的簡便に保護者の傍らで脳の知覚への反応の絶対値を測定することが可能である。さらに、幼児への恐怖感を完全に除去するため、MEG 測定室には非磁性体素材を用いた、乳幼児向けの装飾を完備している。母子共に、落ち着いた静寂のなかで、リラックスしながら測定が可能であった。音や触覚、視覚に対する脳の反応の発達パターンを調べた。本研究期間中には、人の声「ネ」に対する脳の聴覚誘発反応を調査し、脳内左右半球間の反応の同調性の高さをしらべるために、50ms の時間窓ごとに Omega complexity 解析を行った。時系列の解析には、Matlab および Vision analyzer を用いた。そして、得られた指標と、個々の社会性や、様々な認知機能との関係について調査した。本研究は、金沢大学医学倫理委員会の承認のもと、親権者に研究の内容を文書にて十分に説明した後に、文書にて同意を得た。

### 4. 研究成果

今回は、3 歳から 8 歳の健常児 50 人と自閉症幼児 50 人を対象に、音声の情報処理に関わる、左右脳半球の反応を分析し、自閉症幼児においては左右半球のシンクロが低下していることを世界で初めて示した。このことは、これまで調べることが困難であった自閉症幼児期の脳内ネットワーク発達の特徴を、幼児でも優しい検査方法で調べる事ができること示した。

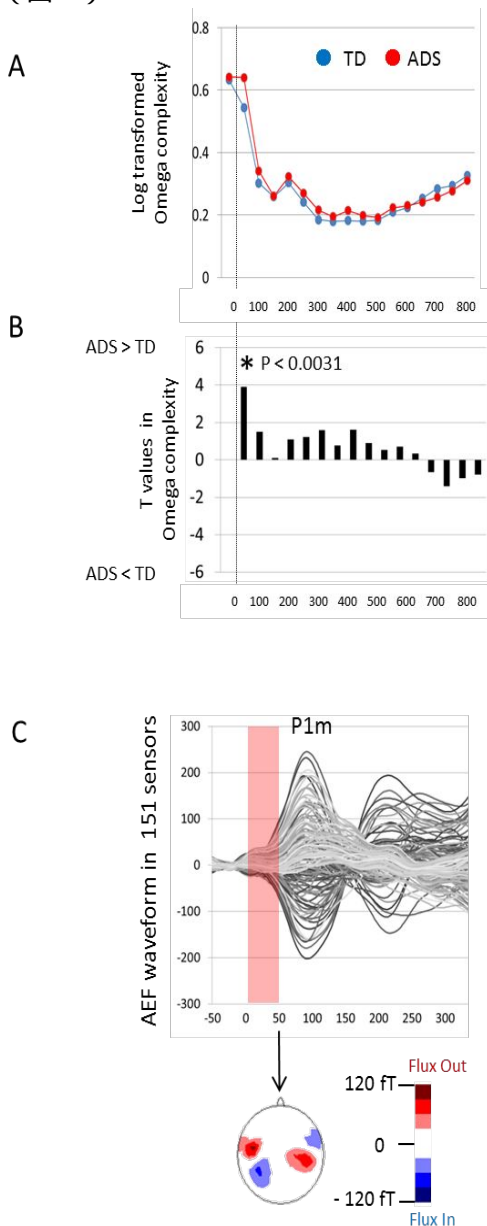
(図 1)



まずは、図 1A, C に、左半球および右半球に相当する部位の log 変換後の Omega

Complexity 値を示した。値が高いほど、聴覚誘発磁場のセンサーレベルにおける各半球内の同調性が低いことを表す。さらに ASD と定型発達児 (TD) を比較した T 値を図 1B、D に示す。左半球において、自閉症児が TD 児に比較して遅い時間帯で同調性が高く、右半球において自閉症児が TD 児に比較して、広い時間帯で同調性が低い傾向を示した。いずれも有意水準には至っていない。

(図 2)



次に、左右半球の同調性を調べるために、左右のセンサーを合わせて、Omega complexity 解析を実施した。その結果、図 2 に示すように、0-50ms の時間帯において、ASD 児の複雑性が有意に高かった (図 2B  $P < 0.0031$ )。これらの結果が示すことは、TD 群に比べて、ASD 児は、聴覚誘発磁場のごく初期において、左右の脳の間調性が低いことを示している。本研究の成果は PLoS One. 2016 に掲載されている。自閉症幼児の早期診断のための客観的指標となりえる成果である。一方で、今回観察された、音声への脳の反応の左右の間調

性の低さが、どのような症状と関連するかは、解明することができなかった。ADOS および SRS によって評価される社会性や、K-ABC で評価される各種認知機能との関係が認められなかった。

本研究の主目的は、脳機能の下位のレベルに位置する知覚の幼少期の発達が、より高位のレベルにある「こころ」の成長に影響していることを調べることであった。その結果、ASD 児には聴覚入力における情報処理の初期の段階で、TD とは違う側面があることを本研究で明らかにした。一方で、それに関連する表現型が明らかにできなかったことから、今後さらに、症状評価および末梢の聴覚情報処理を含めた検討を進めていく必要があると考えられた。

### 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 8 件)

Kurita T, Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Hasegawa C, Takahashi T, Hirose T, Furutani N, Higashida H, Ikeda T, Mutou K, Asada M, Minabe Y. Atypical Bilateral Brain Synchronization in the Early Stage of Human Voice Auditory Processing in Young Children with Autism. PLoS One. 2016 Apr 13;11(4):e0153077. 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0153077.

Takahashi T, Yoshimura Y, Hiraishi H, Hasegawa C, Munesue T, Higashida H, Minabe Y, Kikuchi M. Enhanced brain signal variability in children with autism spectrum disorder during early childhood. Hum Brain Mapp. 2016 Mar;37(3):1038-50. 査読有 doi: 10.1002/hbm.23089.

Yoshimura Y, Kikuchi M, Hiraishi H, Hasegawa C, Takahashi T, Remijn GB, Oi M, Munesue T, Higashida H, Minabe Y, Kojima H. Atypical development of the central auditory system in young children with Autism spectrum disorder. Autism Res. 2016 Jan 25. 査読有 doi: 10.1002/aur.1604.

Kikuchi M, Yoshimura Y, Mutou K, Minabe Y. Magnetoencephalography in the study of children with autism spectrum disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2015 Aug 10. 査読有 doi: 10.1111/pcn.12338.

Hasegawa C, Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Takesaki N, Higashida H, Oi M, Minabe Y, Asada M. Changes in autistic trait indicators in parents and their children with ASD: A preliminary longitudinal study.

Psychiatry Res. 2015 Jun 11. 査読有 doi: 10.1016/j.psychres.2015.05.048.

Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Hashimoto T, Tsubokawa T, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. Reduced long-range functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014 Apr 9. 査読有 doi: 10.1093/scan/nsu049.

Hiraishi H, Kikuchi M, Yoshimura Y, Kitagawa S, Hasegawa C, Munesue T, Takesaki N, Ono Y, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Asada M, Minabe Y. Unusual developmental pattern of brain lateralization in young boys with autism spectrum disorder: power analysis with a child-sized MEG. Psychiatry Clin Neurosci. 2014 Nov 30. 査読有 doi: 10.1111/pcn.12261

Yoshimura Y, Kikuchi M, Ueno S, Shitamichi K, Remijn GB, Hiraishi H, Hasegawa C, Furutani N, Oi M, Munesue T, Tsubokawa T, Higashida H, Minabe Y. A longitudinal study of auditory evoked field and language development in young children. Neuroimage. 2014 Jul 24;101C:440-447. 査読有 doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.034.

〔学会発表〕(計 10 件)

菊知 充, Atypical development of the auditory system in children with autism: custom child-sized MEG studies. 第 55 回日本生体医工学会大会 (富山国際会議場) 発表: 場所: 富山国際会議場(富山市) 日時: 2016 年 4 月 28 日

菊知 充 三邊 義雄: Atypical brain auditory processing in young children with autism spectrum disorder. 第 58 回 神経化学会, 場所: 大宮ソニックシティ(さいたま市) 日時: 2015 年 9 月 13 日

菊知 充: 幼児の長所を見える化し、弱点克服をモニターする、第 5 回 CiNet シンポジウム 第 3 回大阪大学 COI シンポジウム、場所: 東京国際フォーラムホール(東京) 日時: 2015 年 6 月 17 日

Mitsuru Kikuchi, Laurent Mottron, Natsumi Takesaki, Tetsuya Takahashi, Tetsu Hirose, Yuko Yoshimura, Naoki Furutani, Hirotoshi Hiraishi, Chiaki Hasegawa, Sachiko Kitagawa, Yoshio Minabe, Brain connectivity during a high-level visual perceptual task in young

ASD children: a MEG investigation. The International Meeting for Autism Research. Salt Lake City, Utah, USA. 2015,5.16

Yuko Yoshimura, Laurent Mottron, Natsumi Takesaki, Tetsuya Takahashi, Tetsu Hirose, Naoki Furutani, Hirotoshi Hiraishi, Chiaki Hasegawa, Sachiko Kitagawa, Yoshio Minabe, Mitsuru Kikuchi Mental rotation: a high-level perceptual strength of young ASD children. The International Meeting for Autism Research. Salt Lake City, Utah, USA. 2015,5.14

菊知 充: 自閉症スペクトラム障害児の MEG 研究、第 57 回日本小児神経学会学術集会(大阪) 場所: 帝国ホテル大阪(大阪) 日時: 2015 年 5 月 29 日

長谷川 千秋 池田 尊司 平田 雅之 吉村 優子 平石 博敏 高橋 哲也 三邊 義雄 浅田 稔 菊知 充. 母子対面中の脳活動に反映される自閉症特性: 母子同時 MEG 研究から。第 4 回日本発達神経科学学会 場所: 大阪 日時 2015 年 9 月 7 日

菊知 充: 広汎性発達障害の早期診断のための診断システム開発, 第 45 回公益財団法人アステラス病態代謝研究会, 場所: 日本工業倶楽部(東京) 日時: 2014 年 10 月 18 日

菊知 充: 自閉症スペクトラム障害の認知特性と脳機能の特徴, 第 14 回、「精神疾患と認知機能研究会」場所: 海運クラブ(東京) 日時: 2014 年 11 月 8 日

菊知 充: Neuroimaging for brain development in young children, 第 4 回 賀戸久先生記念研究会、場所: TOKYU REIT 虎ノ門ビル(東京) 日時: 2014 年 11 月 7 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://kodomokokoro.w3.kanazawa-u.ac.jp/>  
<http://bambiplan.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菊知 充 (Kikuchi Mitsuru)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・教授

研究者番号：00377384

(2)研究分担者

林 則夫 (Hayashi Norio)

群馬県立県民健康科学大学・講師

研究者番号：50648459

(3)連携研究者

なし