

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03106

研究課題名(和文)これまでの研究の総力を結集させた愛着障害の早期診断・病態解析システムの開発・治療

研究課題名(英文)Development of 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) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：不適切な養育が背景にある愛着障害の子どもの脳では、金銭報酬機能が極端に低下していた。また、オキシトシン点鼻の単回投与により報酬変化の感受性が改善したが、プラセボでは効果はなかった。彼らの大脳白質(とくに放線冠や脳梁)では定型発達群と比べて、白質異常(拡散異方性の低下)が示唆された。本研究成果は、愛着障害の病態解明および病態特徴に基づく治療薬開発を旨とした臨床応用への発展に貢献すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Reactive attachment disorder (RAD) is a severe social functioning disorder associated with early childhood maltreatment, characterized by emotionally withdrawn-inhibited behavior. Previously, we reported RAD is associated with decreased ventral striatum activity during reward task. The neuropeptide oxytocin (OT) has been reported to enhance brain reward system in healthy adults. This study examined the neural effects of intranasal OT on reward processing in children and adolescents with RAD.

Twenty male children and adolescents with RAD and age- and gender-matched 28 typically developing (TD) individuals performed high and low monetary reward task during fMRI. The effects of intranasally administered OT were tested in a randomized, double-blind, placebo-controlled, within-subject, cross-over design.

We found that intranasal OT increased reward sensitivity in the striatum in RAD patients. These findings indicate that OT may promote reward processing and reward-related behavior in RAD.

研究分野：小児発達学、小児精神神経学、子ども学

キーワード：反応性愛着障害(RAD) アタッチメント ADHD 脳画像解析 fMRI 線条体

1. 研究開始当初の背景

虐待など不適切な養育により引き起こされる「愛着障害」は、免疫機能・内分泌・自律神経系の低下、睡眠障害を伴い、うつ状態さらに様々な社会性障害を生み出す。自閉症などの発達障害と症状が酷似しており、臨床的に鑑別診断が難しい。これらの障害は、報酬系や実行機能系と呼ばれる動機、意欲、環境における適切な行動の選択において中心的な役割を果たしている神経ネットワークの機能に長期的な変化を引き起こす。

2. 研究の目的

反応性愛着障害(RAD)の神経基盤を探るとともに、治療開発のために、RAD 患児を対象に、二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験でオキシトシン・プラセボ点鼻の単回投与による脳機能への効果を評価する。

3. 研究の方法

(1) 米国精神医学会による国際統一診断基準(DSM-5)においてRADの診断基準を満たしたRAD児18名(平均年齢:12.9歳)、定型発達児28名(平均年齢:12.9歳)を対象に、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を実施し、オキシトシン点鼻の単回投与前後における報酬の感受性に関わる脳の活性化を比較した。

(2) DSM-5においてRADの診断基準を満たしたRAD児25名(平均年齢:13.2歳)と定型発達児33名(平均年齢:13.0歳)を対象に、磁気共鳴画像法(MRI)を実施した。両群の被験者で拡散テンソル画像(diffusion tensor image:DTI)を取得し、脳には白質線維の方向による水の拡散のしやすさの違い(拡散異方性 diffusion anisotropy)を評価するために、拡散異方性の程度を表すFA(Fractional Anisotropy)値を求めた。

4. 研究成果

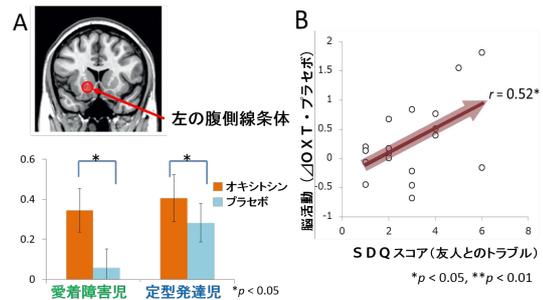
(1) RAD群の左半球における腹側線条体でオキシトシン点鼻の単回投与による報酬感受性の改善が認められたが、プラセボ効果は認められなかった(上図参照)。また脳賦活度の変化は、(友人とのトラブルに関する)SDQスコアと正の関連を認めた。

(2) ルーマニア孤児研究など不適切な養育を受けた子どもの先行研究と同様に、RAD群では、放線冠や脳梁などにおいて、拡散異方性FA値が定型発達群より有意に低下しており、RAD群での白質異常が示唆された($P < 0.05$, TFCE-corrected)(下図参照)。また、RAD群の左半球における海馬(Hippocampus)や鉤状束、皮質脊髄路の拡散異方性の程度(FA)ピーク値はリンパ芽球のInterleukin(IL-1, IL-6)値と負の相関を認めた。また、血中プレアルブミン値において、RAD群は基準値より有意に低下していた。このことから、RAD群では感情や精神病理に関わる部位の脳内白質異常と一部の低栄養状態が現在もあるこ

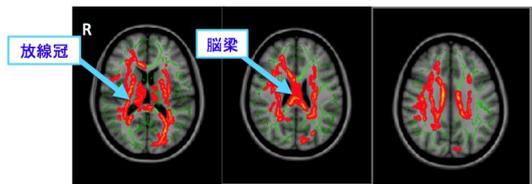
とが示唆された。

本研究から得られる成果は、RADの病態解明および病態特徴に基づく治療薬開発を目指した臨床応用への発展に貢献すると考えられた。今後RADの病態の理解を深め、治療方法の開発につなげるためには、RADの報酬への反応や社会性や対人関係の問題に關与する神経生物学的な基盤を明らかにしていく必要がある。

オキシトシン単回投与による機能回復



愛着障害児の拡散テンソル画像解析 白質走行信号(FA値)が低下



Red: the differences in FA between the TD and RAD groups (TD > RAD).

愛着障害児では、定型発達児と比べてFA値が有意に低下 ($p < 0.05$ TFCE-corrected).

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20件)

Wang X, Liang S, Fujisawa TX, Nishitani S, Tomoda A, Wu L*, Shinohara K*. Association of estrogen receptor alpha polymorphisms with symptoms of autism Among Chinese Han children. Neuroendocrinol Lett, 査読有 37(6):439-444, 2016.

Ichikawa H, Mikami K, Okada T, Yamashita Y, Ishizaki Y, Tomoda A, Ono H, Usuki C, Tadori Y. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorder In Japan: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Child Psychiatry Hum Dev, Dec 21, 2016. 査読有 doi: 10.1007/s10578-016-0704-x (原著)

Komeda H, Osanai H, Yanaoka K, Okamoto Y, Fujioka T, Arai S, Inohara K, Koyasu M, Kusumi T, Takiguchi S,

Kawatani M, Kumazaki H, Hiratani M, Tomoda A, Kosaka H. Decision making processes based on social conventional rules in early adolescents with and without autism spectrum disorders. *Sci Rep*. 査読有 2016 Nov 29; 6:37875. doi: 10.1038/srep37875 (原著)

Mizuno K*, Kawatani J, Tajima K, Sasaki A, Yoneda T, Komi M, Hirai T, Tomoda A, Joudoi T, Watanabe Y. Low putamen activity associated with low reward sensitivity in childhood chronic fatigue syndrome. *Neuroimage Clin*, 査読有 12:600–606, 2016. doi: 10.1016/j.nicl.2016.09.016 (原著)

Kosaka H, Okamoto Y, Munesue T, Yamasue H, Inohara K, Fujioka T, Anme T, Orisaka M, Ishitobi M, Jung M, Fujisawa TX, Tanaka S, Arai S, Asano M, Saito DN, Sadato N, Tomoda A, Omori M, Sato M, Okazawa H, Higashida H, Wada Y. Oxytocin efficacy is modulated by dosage and oxytocin receptor genotype in young adults with high-functioning autism: a 24-week randomized clinical trial. *Transl Psychiatry*, 査読有 Aug 23;6(8), e872, 2016. doi: 10.1038/tp.2016.152 (原著)

Nishizato M, Fujisawa TX, Kosaka H, Tomoda A*. Developmental changes in social attention and oxytocin levels in infants and children. 査読有 *Sci Rep*, 7(1):2540, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-02368-x (原著)

Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Takiguchi S, Shimada K, Saito D, Kosaka H, Tomoda A*. Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with the cortico-cerebellar functional connectivity of executive function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. 査読有 *Sci Rep*, 7(1):4850, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-04579-8 (原著)

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. 査読有 *J Affect Disord*, Mar 15;229:32-40, 2018. doi:10.1016/j.jad.2017.12.031 (原著)

Naruse H, Fujisawa TX, Yatsuga C, Kubota M, Matsuo H, Takiguchi S, Shimada S, Imai Y, Hiratani M, Kosaka H,

Tomoda A*. Increased anterior pelvic angle characterizes the gait of children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *PLoS One*, Jan 18;12(1):e0170096, 2017. 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0170096 (原著)

Nishikawa S, Fujisawa TX, Kojima M, Tomoda A*. Type and timing of negative life events are associated with adolescent depression. 査読有 *Front Psychiatry*,9:41. doi: 10.3389/fpsy.2018.00041, Feb 14, 2018. (原著)

友田明美.
児童虐待が児の脳発育に及ぼす影響.
周産期医学 第47巻5号 653-660, 東京医学社, 2017年(総説)

友田明美.
マルトリートメントに起因する愛着障害の脳科学的知見.
精神神経学雑誌, 119巻9号; 621-627, 2017年, 9月(総説)

友田明美.
脳科学・神経科学と少年非行.
犯罪社会学研究, 42号; 11-18, 日本犯罪社会学会編 2017年, 10月(総説)

高田紗英子, 榊原信子, 島田浩二, 藤澤隆史, 西川里織, 滝口慎一郎, 友田明美.
養育者支援に関する脳科学的エビデンス.
子どものこころと脳の発達, 第8巻1号; 70-78, 金芳堂, 2017年, 10月(総説)

藤澤隆史, 友田明美.
脳科学からみた子どもの発達におけるレジリエンス-トラウマからの回復-.
日本乳幼児医学心理学研究特集「子どもの発達におけるレジリエンス-最新の脳科学から社会経済的な背景まで-」, 26巻2号; 81-89, 2017年, 11月(総説)

友田明美.
ADHDと愛着障害.
児童青年精神医学とその近接領域, 58巻5号; 623-627, 日本児童青年精神医学会編 2017年, 11月(総説)

友田明美.
体罰や言葉での虐待が脳の発達与える影響
日本心理学会発行『心理学ワールド』80号; 13-16, 新曜社, 2018年, 1月(総説)

水島 栄, 友田明美.

マルトリートメントを経験した子どもへの生物学的研究の臨床応用の可能性とレジリエンスのための支援.
こころの科学 198号 特別企画「現場から考える愛着障害」(金井 剛編); 31-37, 日本評論社, 2018年, 3月(総説)

友田明美.
愛着障害と脳科学.
児童青年精神医学とその近接領域, 57巻 5号; 31-37, 2018年, 3月(総説)

水野賀史, 島田浩二, 滝口慎一郎, 友田明美
ADHDの脳機能
日本臨牀, 76巻 04号, 2018年.(総説)

[学会発表](計 19件)

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)
2017.5. 12, 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)2017.7.24, 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) 2017.10.23-28 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) 2017.12. Florida, USA

友田明美.
報酬系からADHDの脳を科学する MPH徐放

錠の報酬系への作用について .
第120回日本小児科学会モーニングセミナー (特別講演) 2017.4.16 東京都

友田明美.
トラウマ、愛着と発達障害～次世代を担う子どもたちの発達を支えるために必要なもの～第117回日本小児精神神経学会(特別講演) 2017.6.4 東京都

友田明美.
愛着(アタッチメント)障害の脳科学的知見
日本小児神経学会シンポジウム「発達障害診療の中で被虐待児をいかに拾い上げるか? どのように連携構築していくか?」
2017.6.16 大阪市

友田明美.
周産期から見つめ直す児童虐待: 愛着形成障害の脳科学.
第30回福井県母性衛生学会(特別講演) 2017.6.18 福井市

友田明美.
ACEと子どもの脳発達.
第113回日本精神神経学会学術総会シンポジウム「多くの精神障害の発症に関与するACE (Adverse Childhood Experiences) について -精神科医の再認識-」2017.6.22 名古屋

友田明美.
アタッチメント(愛着)と子どもの発達.
日本赤ちゃん学会第17回学術集会 市民公開講座(特別講演) 2017.7.9 久留米市

友田明美.
マルトリートメントとアタッチメント(愛着)形成障がい.
日本赤ちゃん学会第17回学術集会 ラウンドテーブル「虐待とあかちゃん」(シンポジウム) 2017.7.9 久留米市

友田明美.
子ども虐待と脳科学-アタッチメント(愛着)の視点から-.
日本小児科医会 第19回「子どもの心」研修会(特別講演) 2017.7.17 東京都

友田明美(代表オーガナイザー).
Neural basis of reactive attachment disorder: A functional and volumetric MRI study
第40回日本神経科学大会「進化する神経科学 Pushing the Frontiers of Neuroscience」
シンポジウム: 大脳皮質の機能と発達におけるアタッチメント形成と幼若期ストレスの役割. 2017.7.22 千葉市

友田明美.
虐待と脳 - 児童虐待による脳への傷と回復への支援 -.
日本子ども虐待医学会 (特別講演)
2017.8.5 横浜市

友田明美.
発達障害とマルトリートメントに起因する愛着障害との類似と相違 - 神経生物学的知見から治療戦略まで -.
第4回包括的緩和医療科学学術研究会・第5回 Tokyo 疼痛緩和次世代研究会合同研究会 (教育講演) 2017.8.27 東京都

友田明美.
愛着障害と脳科学.
第58回日本児童青年精神医学会 (教育講演)
2017.10.6 奈良市

友田明美.
マルトリートメントに起因する愛着障害の脳科学 - 学校のできる支援のあり方 -.
北陸学校保健学会年次大会 (特別講演)
2017.11.19 金沢市

友田明美.
子ども虐待と脳科学 - アタッチメント (愛着) とトラウマの視点から -.
鹿児島精神神経学会 (特別講演)
2017.12.2 鹿児島市

友田明美.
不適切な養育による脳のダメージと回復 - アタッチメント (愛着) とトラウマの視点から -.
JaSPCAN おおさかミニ学術集会 (特別講演)
2018.1.28 大阪市

[図書] (計 15 件)

友田明美. (執筆)
児童虐待の脳への影響.
体と心 保健総合大百科 (小学館 編), 2016 年版; 98-100, 2016, 4 月

友田明美. (執筆)
自閉スペクトラム症.
「こどもの神経疾患の診かた」(新島順一, 山本仁, 山内秀雄 編) 医学書院, p164-168, 2016. 5 月

友田明美. (執筆)
虐待・体罰と脳.
「新版 自閉スペクトラム症の医療・療育・教育」(金生由紀子, 渡辺慶一郎, 土橋圭子 編) 金芳堂, p277-286, 2016. 12 月

友田明美, 川谷正男, 宮地泰士, 森岡茂己, 小篠史郎. (執筆)
神経発達症 (発達障害)
小児神経専門医テキスト (日本小児神経学会 編), 診断と治療社, p315-325, 2017. 6 月

友田明美. (執筆)
子どもの脳を傷つける親たち.
NHK 出版, 2017. 8 月

滝口慎一郎, 友田明美. (執筆)
愛着障害の最新治療 - こころの傷を癒やしにかえて.
福井大学病院の得意な治療がわかる本 (福井大学医学部附属病院 編), パリユーメディカル, p 130, 2017. 7 月

水野賀史, 友田明美. (執筆)
経験豊富なスタッフによる AD/HD の最新治療.
福井大学病院の得意な治療がわかる本 (福井大学医学部附属病院 編), パリユーメディカル, p131, 2017. 7 月

小坂浩隆, 友田明美. (執筆)
さまざまな症状を示す自閉スペクトラム症への最新治療.
福井大学病院の得意がわかる本 (福井大学医学部附属病院 編), パリユーメディカル, p128-129, 2017. 7 月

水野賀史, 島田浩二, 友田明美. (執筆)
ADHD の脳画像
子ども・大人の発達障害診療ハンドブック - 年代別にみる症例と発達障害データ集 (内山登紀, 宇野洋太, 蜂矢百合子 編) 中山書店, p241-243, 2017. 12 月

友田明美, 藤澤玲子. (執筆)
虐待が脳を変える - 脳科学者からのメッセージ.
新曜社, 2018. 1 月

友田明美, 重見研司, 白石裕子, 滝口慎一郎. (執筆)
被虐待児.
障がい児・者に対する手術室看護マニュアル (重見研司 編), 金芳堂, p140-147, 2018. 1 月

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.

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.

友田明美. (執筆)
児童虐待による脳への影響.
「子ども虐待の予防とケアのすべて」(子ども虐待の予防とケア研究会編) 第一法規,
p270-279, 2017. 3月

水野賀史, 島田浩二, 友田明美. (執筆)
ADHDの脳画像.
「発達障害診療ハンドブック」中山書店,
2017 .3月

〔産業財産権〕
出願状況(計1件)

名称:子育て困難の予防法に関する発明「ストレス評価装置およびストレス状態の評価方法」
発明者:島田浩二、友田明美
権利者:福井大学
種類:特許
番号:特願 2017-39071
出願年月日:H29年3月2日
国内外の別:国内

取得状況(計1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

〔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=kHACuyEAAAAAJ&view_op=list_works&sortby=pubdate

6. 研究組織

(1)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: 8 0 2 4 4 1 3 5

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

藤澤 隆史 (FUJISAWA TAKASHI)
福井大学・子どものこころの発達研究センター

ー・特命講師

研究者番号 9 0 4 3 4 8 9 4

島田 浩二 (SHIMADA KOJI)
福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命助教

研究者番号 0 0 7 1 1 1 2 8

滝口 慎一郎 (TAKIGUCHI SHINICHIRO)
福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・特命助教

研究者番号 7 0 3 8 2 9 2 6

水野 賀史 (MIZUNO YOSHIFUMI)
福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院)・特命助教

研究者番号 5 0 7 5 6 8 1 4