

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：13401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K12720

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム障害の早期診断のためのオミックス解析と発達コホート研究

研究課題名(英文) Micro-RNA analysis and birth cohort study for mothers and children in order to detect early diagnosis for autism spectrum disorders

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) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：自閉スペクトラム症(ASD)の発症リスク因子である環境ストレスとしてのマイクログリア活性化分子ネットワークに着目し、ASDのバイオマーカー候補としてmiRNA(micro-RNA)解析を行った。福井県A町で出生した子の発達に関する前向きコホート調査参加者の母子に対し、視線計測検出装置による社会性の評価を行った。その結果、母のメンタルヘルスは乳児期における子の社会性発達へ影響することが示唆された。また、月齢により異なる側面の社会性が発達するが、その発達の程度はOXTR遺伝子多型によって異なる可能性が示唆された。

本成果は、ASDの病態解明を目指した臨床応用への足掛かりになりうる。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether microRNAs is associated with features of high-functioning autism spectrum disorders(ASD).42 subjects with ASD and 127 age- and IQ-matched typically developing controls underwent blood sampling and their microRNAs were analyzed.Relative to TD controls,subjects with ASD showed significantly lower microRNAs expressions.We examined visual attention using an eye tracking system in infants(6-90 months of age)and measured the concentration of oxytocin(OT)in saliva samples.We observed a negative association between age and both attention toward social cues and salivary OT levels,and a positive association between age and attention for non-social cues.Our results suggest that there is an age-dependent association between visual attention for social cues and OT levels in infants and children, and that the development of visual attention to the eyes as social cues is associated with both OXTR polymorphisms and OT levels.These variations contribute to heterogeneity in ASD.

研究分野：小児精神神経学、小児発達学

キーワード：自閉スペクトラム症(ASD) マイクロRNA バイオマーカー 視線計測検出装置 オキシトシン受容体(OXTR)遺伝子多型 GazeFinder 発達コホート調査 社会的情報

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (ASD) は多因子性の疾患で、遺伝的要因とともに環境要因の重要性も指摘されている。とくに胎児の環境としての母体は、様々な化学的、物理的環境、感染や社会的環境に起因するストレスにさらされ、免疫システムを介して神経発達に必須な脳内サイトカインネットワークに影響を与える。また、ASD 児は社会的情報 (顔における目など) への注視時間が短いという報告がある。

2. 研究の目的

本研究では、ASD の発症リスク因子である環境ストレスとしてのミクログリア活性化分子ネットワークに着目し、ASD のバイオマーカー探索を目的に miRNA (micro-RNA) 解析を行い、ASD の病態との相関を乳幼児の発達コホート研究から明らかにする。本研究課題から得られる成果は、ASD の病態解明や治療薬開発を目指した臨床応用へと展開するための足掛かりになる。

3. 研究の方法

(1) ASD の発症リスク因子としてのバイオマーカー探索を目的に、高機能 ASD 児 43 名 (TD=29, ASD=14) および ASD 者 126 名 (TD=98, ASD=28) を対象とした miRNA (micro-RNA) 解析を行った。

(2) ASD 児は社会的情報 (顔における目など) への注視時間が短いという報告がある。福井県永平寺町で出生した子の発達に関する前向きコホート調査参加者のうち同意が得られた母子に対し、幼児期 ASD の早期発見を目的として開発された視線計測検出装置

(Gazefinder®) を用いて視線計測を行った。さらに、オキシトシン受容体 (OXTR) 遺伝子多型と視線計測による社会性発達評価との関連を解析した。

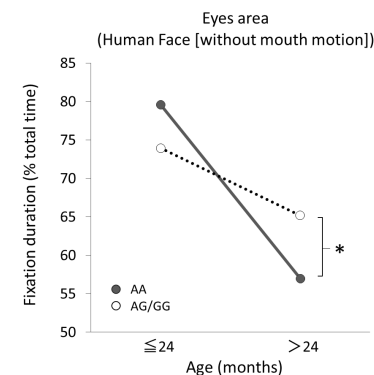
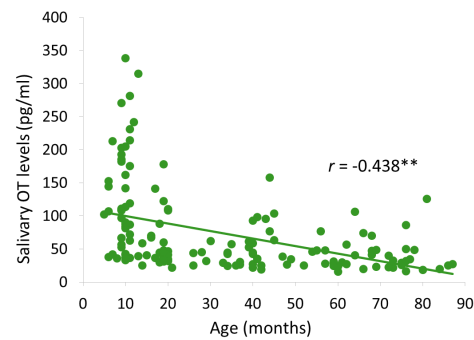
4. 研究成果

(1) 高機能 ASD 児および ASD 者を対象とした miRNA (micro-RNA) 解析結果・アレイを用いた網羅的解析により、3200 個の中からマーカー候補を絞った。

・ ASD 児および ASD 者において、子どもと成人に共通して miRNA 発現に有意差が見られた 3 候補 (miR-122-5p, miR-3925-5p, miR-4755-3p) を見出した。

(2) 子の社会性発達の評価に視線を用いることが有用であることが示唆されているが、子を対象として視線計測を用いた研究では、定型非定型の比較・検討が多く、乳幼児期を通じた発達の变化については一致した見解が得られていない。本研究では、定型発達の乳幼児 149 名 (5-90 カ月) を対象に、唾液中 OT 濃度と OXTR (rs53576) の測定を行った。併せて Gazefinder® により注視パターンを計測し、OT・OXTR と視線活動の関連性について検討した。その結果、月齢に伴い社

会的な領域に対する注視時間は低下、代替ターゲット領域に対しては注視時間が増す傾向が示された (上図)。また、乳幼児期の子の唾液中 OT 濃度は月齢とともに低下する傾向が示され、社会的情報 (人の顔刺激) への注視時間との間に関連性が示された。さらに、OXTR (rs53576) A ホモ群は、24 カ月以降において顔刺激のターゲット領域 (目への注視) への注視時間がより低下する傾向が示された (下図) (Nishizato & Tomoda et al., *Scientific Reports*, 2017)。



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 17 件)

島田浩二, 滝口慎一郎, 藤澤隆史, 友田明美.

子ども虐待の脳科学研究

小児内科, 48(2), 149-153, 2016 (総説)

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)

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)

友田明美.
被虐待者の脳科学研究.
児童青年精神医学とその近接領域(特集・「子ども虐待とケア」), 57 巻 5 号; 31-37, 2016, 12 月(総説)

友田明美.
児童虐待に起因する愛着形成障害の脳科学的知見.
精神神経学雑誌, 117 巻 11 号; 928-935, 2016, 12 月(総説)

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)

友田明美.
小児の虐待 - 脳科学的な解析から - .
小児科臨床, 第 69 巻第 10 号 1613-1622, 2016, 10 月(総説)

友田明美.
不適切な養育と子どもの依存.
日本小児禁煙研究会雑誌 6 巻 2 号; 3-9, 2016 年 10 月(総説)

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)

友田明美.

子育て支援の意義を確認する～児童虐待といやされない傷～.
FOUR WINDS 乳幼児精神保健学会誌
2016 年第 9 号 (p 10 ~ 17) 9 月

友田明美.
子ども虐待と脳科学 前編：虐待と脳の関連
『子育て支援と心理臨床』福村出版 vol12: 9 月号 (p 94 ~ 97) , 2016 年(総説)

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. *Scientific Reports*, 31;7(1):2540, 2017. doi: 10.1038/s41598-017-02368-x (原著)

友田明美
乳幼児期の被虐待体験とその後の精神発達への影響 -反応性アタッチメント障害と発達性トラウマ障害-.
精神科治療学(特集「こころの病理をさかのぼる - 精神医学における乳幼児期の意 - 」), 31 巻 7 号; 865-871, 2016, 7 月(総説)

友田明美.
子育て困難を支援する“愛着障害の診断法と治療薬”の開発～発達障害や愛着障害の脳科学研究～.
薬学雑誌, 136 巻 5 号; 711-714, 2016, 5 月(総説)

友田明美.
児童虐待と傷つく脳 -学校は児童虐待にどう対応すればよいか-.
日本健康相談活動学会誌, 11 巻 1 号; 3-4, 2016, 4 月(総説)

〔学会発表〕(計 31 件)

友田明美.
脳と虐待 -児童虐待による脳への傷と回復への支援.
第 31 回日本助産学会学術集会(教育講演) 2017.3.18 あわぎんホール(徳島県徳島市)

友田明美.
児童虐待に起因するアタッチメント障害と

発達障がいとの類似と相違：脳科学的知見。
日本 ADHD 学会（シンポジウム）発達障がいの理解のために－脳科学研究を中心
に。2017.3.5 横浜市社会福祉センター（神奈川県横浜市）

滝口慎一郎, 藤澤隆史, 島田浩二, 高田紗英子, 西川里織, 小坂浩隆, 友田明美。
反応性愛着障害の神経基盤探索～報酬系課題による fMRI 研究～。
平成 28 年度福井大学高エネルギー医学研究センター研究発表会（一般・口演）2017.2.20 福井大学（福井県吉田郡）

友田明美。
周産期から見つめ直す児童虐待・愛着形成障害の視点から。
日本周産期・新生児医学会 第 35 回周産期学シンポジウム（教育講演）2017.2.10 ナレッジキャピタル コングレコンベンションセンター（神奈川県横浜市）

友田明美。
児童虐待に起因する愛着障害の脳科学研究。
JaSPCAN おおさか大会（教育講演）
2016.11.26 大阪国際会議場（大阪府大阪市）

友田明美。
児童虐待に起因する愛着形成障害と発達障害の類似と相違：脳科学的知見。
第 20 回日本精神保健・予防学会学術集会 特別シンポジウム「アトリスク精神状態 ARMS と発達障害の類似と相違」2016.11.13 京王プラザホテル（東京都新宿区）

友田明美。
脳科学・神経科学と少年非行～少年の脳の発達に関する脳科学・神経科学の知見～ 第 43 回日本犯罪社会学会（シンポジウム）「脳科学と少年司法」2016.10.29 甲南大学岡本キャンパス（兵庫県神戸市）

西里美菜保, 藤澤隆史, 友田明美。
母親のメンタルヘルスが子どもの社会的情報への注視時間に及ぼす影響。
第 57 回 日本児童青年精神医学会総会（一般・口演）2016.10.28 岡山コンベンションセンター（岡山県岡山市）

藤岡 徹, 新井清義, 藤澤隆史, 土屋賢治, 片山泰一, 友田明美, 平谷美智夫, 小坂 浩隆
自閉スペクトラム症児の適応能力と社会的情報への注視時間の関連性。
第 57 回日本児童青年精神医学会総会（一般・口演）2016.10.28 岡山コンベンションセンター（岡山県岡山市）

小泉 径子, 松村 由紀子, 石川 俊介, 升谷 泰裕, 岡崎 玲子, 岡本悠子, 藤岡 徹, 滝口 慎一郎, 友田 明美, 小坂 浩隆。

オキシトシン単回投与が非協力者の魅力度評価に与える影響
第 57 回日本児童青年精神医学会総会（一般・口演）2016.10.28 岡山コンベンションセンター（岡山県岡山市）

友田明美。
ADHD と愛着障害。
第 57 回日本児童青年精神医学会総会（シンポジウム）「ADHD の併存症の診断と治療」
2016.10.27 岡山コンベンションセンター（岡山県岡山市）

Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Takiguchi S, Shimada K, Saito DN, Kosaka H, Tomoda A.
The abnormal regional neural function and functional integration of the cerebellum in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. 63rd Annual Meeting of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (一般・ポスター) 2016.10.24-29 New York City, USA

Koizumi M, Matsumura Y, Ishikawa S, Matsumoto H, Masuya Y, Okazaki R, Okamoto Y, Fujioka T, Takiguchi S, Tomoda A, Kosaka H
The effect of oxytocin on detection of altruistic person for children. The 22nd International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP) World Congress and the 36th CACAP Conference (一般・口演) 2016.9.22 Calgary, Canada

Tomoda A.
A difference in impaired neural reward processing in children with ADHD and children with reactive attachment disorder. The 22nd International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP) World Congress and the 36th CACAP Conference (第 22 回国際児童青年精神医学会議および第 36 回カナダ児童青年精神医学会議)
Symposium: “Structural and functional imaging studies in far east Asian children and adolescents with ADHD” (シンポジウム) 2016.9.21 Calgary, Canada

Tomoda A.
Neural basis of reactive attachment disorder: A functional and volumetric MRI Study.
「小児期愛着形成障害に起因する発達障がいのシナプス分子病態と治療」
第 38 回日本生物学的精神医学会・日本神経化学会大会合同年会（シンポジウム）2016.9.9

福岡国際会議場(福岡県福岡市)

友田明美.

報酬系から ADHD や愛着障害の脳を科学する —MPH 徐放錠の報酬系への作用について—.

第 26 回日本外来小児科学会年次集会 (教育講演) 2010.6.8.28 かがわ国際会議場(香川県高松市)

Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Shimada K, Takiguchi S, Saito D, Kosaka H, Tomoda A.

The regional neural function and functional integration of the cerebellum in children with ADHD: A resting-state fMRI study.

The 8th International Neuroscience and Biological Psychiatry Regional “Stress and Behavior” Conference (一般・口演)

2016.7.25. 東京都市大学横浜キャンパス(神奈川県横浜市)

滝口慎一郎, 藤澤隆史, 島田浩二, 水島栄, 齋藤大輔, 岡本悠子, 小坂浩隆, 友田明美.

反応性愛着障害における報酬機能不全
第 8 回日本子ども虐待医学会学術集会 (一般・口演) 2016.7.23 福岡大学病院(福岡県福岡市)

友田明美.

神経発達障害の包括的理解のために: 生物学的指標 (発達的中間表現型) という視点.

第 58 回日本小児神経学会学術総会 (教育講演) 2016.6.5 京王プラザホテル(東京都新宿区)

Mizuno K, Joudoi T, Tomoda A, Watanabe Y.

Neural bases of decrease in reward sensitivity in pediatric AD/HD, RAD and CFS.

第 58 回日本小児神経学会学術総会 (一般・口演) 2016.6.4 京王プラザホテル(東京都新宿区)

②④熊崎 博一、松本 吉央、吉川 雄一郎、宮尾 益知、小坂 浩隆、友田 明美、中野 三津子、前田 貴記、村松 太郎、三村 將:

自閉スペクトラム症児へのヒト型ロボットを用いたコミュニケーション訓練法についての検討.

第 112 回日本精神神経学会学術総会, 2016.6.4 幕張メッセ(千葉県千葉市)

②⑤友田明美.

アイトラッカーを用いた社会発達メカニズムの解明. (一般・口演)

第 58 回日本小児神経学会学術総会 (シンポ

ジウム)「発達の視点から見る脳機能 ~脳機能イメージングを用いた検討~」2016.6.4 京王プラザホテル(東京都新宿区)

②⑥友田明美.

児童虐待に起因する愛着形成障害の脳科学的知見.

第 111 回日本精神神経学会学術総会 (シンポジウム)「精神科医は、増え続ける児童虐待にどう関わるか 脳科学・児童相談所医師他からの現状報告とメッセージ」2016.6.3 大阪国際会議場(大阪府大阪市)

②⑦Takiguchi S, Fujisawa TX, Mizushima S, Saito DN, Shimada K, Okamoto Y, Nishikawa S, Takada S, Mizuno Y, Kosaka H, Tomoda A.

The neural effects of intranasal oxytocin administration in reactive attachment disorder.

第 58 回日本小児神経学会学術総会 (一般・口演) 2016.6.3 京王プラザホテル(東京都新宿区)

②⑧川谷正男, 巨田元礼, 米谷 博, 滝口慎一郎, 大嶋勇成, 友田明美, 平谷美智夫
発達性ディスレクシアの同胞例における臨床的多様性

第 58 回日本小児神経学会学術総会 (一般・ポスター) 2016.6.3 京王プラザホテル(東京都新宿区)

②⑨水野賀史, 丁ミンヨン, 藤澤隆史, 滝口慎一郎, 島田浩二, 齋藤大輔, 小坂浩隆, 友田明美.

ADHD 児における安静時の小脳の脳活動. (一般・ポスター)

第 58 回日本小児神経学会学術集会 2016.6.3 京王プラザホテル(東京都新宿区)

②⑩友田明美.

子どものこころの発達を見守る ~発達障害や愛着障害の脳科学研究~.

第 12 回日本自閉症スペクトラム学会資格認定講座(特別講演)2016.5.29 平谷こども発達クリニック(福井県福井市)

②⑪友田明美.

不適切な養育と子どもの依存.

第 15 回日本トラウマティック・ストレス学会仙台大会 (シンポジウム)「児童期のトラウマと物質乱用」2016.5.21 仙台国際センター(宮城県仙台市)

②⑫友田明美.

子どものこころの発達を見守る ~発達障害や愛着障害の脳科学研究~.

日本小児科学会大分地方会 (特別講演) 2016.5.20 翔薬別府支店会議室(大分県別府市)

③⑩友田明美.
子育て支援の意義を確認する～児童虐待と
いやされない傷～.
加古川小児科医会総会(特別講演)2016.4.23
加古川総合保健センター(兵庫県加古川市)

③⑪Tomoda A (Invited speaker).
Neural foundations of variability in attach-
ment: Reward systems and/or visual
cortex abnormalities in reactive attachmen-
t disorder.
Ernst Strüngmann Forum Contextualizing
Attachment (シンポジウム)
2016.4.7,2016 Frankfurt am Main,
Germany

〔図書〕(計5件)

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

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.(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)
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

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: ストレス評価装置及びストレス状態の
評価方法
発明者: 島田浩二, 友田明美
権利者: 福井大学
種類: 特願
番号: 2017-39071
出願年月日: 2017.3.2
国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:
〔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
<http://t-profile.ad.u-fukui.ac.jp/profile/ja.20041317a1f67414520e17560c007669.html#論文>

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: 80244135

(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・特命講師

研究者番号 90434894

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 00711128

小坂 浩隆 (KOSAKA HIROTAKA)

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: 70401966