

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15555

研究課題名(和文) 注意欠陥・多動性障害における、幼児期の聴覚入力特性と「注意力」形成不全の関係

研究課題名(英文) Characteristics of brain auditory information processing and ADHD-like symptom.

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)：「聴覚情報処理の非定型性が、発達に影響を及ぼす」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。研究対象として、ADHDの症状を合併している自閉症幼児を対象に研究を進めた。音声刺激で聴覚皮質に誘発される聴覚反応(P1m)の左右半球の同調性を幼児用MEGで測定し、じっとしていることのできる能力との関係を調べた。じっと静止していることのできない幼児では、P1mの左右半球の同調が乏しいことが分かった。すなわち、聴覚情報処理の特徴が、多動性と関係していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research is to investigate a novel sprout model that "atypicality of auditory information processing affects development". We researched on children with autism with ADHD symptoms. The synchronicity of the auditory evoked responses (P1m) in left and right hemispheres induced by speech stimulation was measured with a child-sized MEG system. We investigated the relationship between this brain functional synchronicity and the behavioral ability to be kept still. In children who cannot stay still, it was found that the synchronicity of the P1m in left and right hemispheres are low. This study revealed that the characteristics of auditory information processing are related to ADHD-like symptoms.

研究分野：児童精神医学

キーワード：注意欠陥多動性障害 脳磁図 幼児 聴覚誘発反応 同調性

1. 研究開始当初の背景

注意欠陥多動性障害(以下 ADHD)は、有病率が約 3%にもおよび疾患であり、多動性、不注意、衝動性を症状の特徴とする神経発達症もしくは行動障害である。その病態メカニズムについては、薬理的にはドーパミン系の障害が想定されている。しかしながら、すべてのケースで薬物療法が奏功するわけではなく、多様性が大きいことから、病態生理については、いまだ詳細は不明である。

興味深いことに ADHD において、通常の聴力検査に問題はなくても、軽微な聴覚情報処理の異常が約 50%に存在すると報告されている。さらに近年、中枢神経系においても、ADHD においては、聴覚野に音で誘発される神経の活動の左右の同調性に異常があることも指摘され始めている。すなわち、聴覚情報処理過程においても、幼児期にわずかな異常があると、非定型的な「認知特性」を発達させ、「注意力」などの心理的発達に影響を与えていることが想定されている。ADHD 者は多因子の疾患であり、先天的な要因と後天的な要因が複雑に関与し、多様性の高い疾患である。一部の ADHD は、幼児期より聴覚入力に対する情報処理過程に異常が存在し、それと平行するかのように「注意力」を構成する認知特性が、異なる発達をとげ、定型とされる健常者と異なった表現型に発達を遂げていると考えられる。

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聴覚情報処理の幼少期の発達が、より高位のレベルにある「注意」「衝動制御」の成長に影響するかについて、自閉症スペクトラム症に合併する多動に焦点を置いて調べる。「聴覚情報処理の非定型性が、発達に影響をおよぼす」という新しい萌芽のモデルの検討が、本研究の目的である。そのために、中枢神経系の評価については、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 (表 1)

Group	ASD children	ASD children
	with hyperactivity	without hyperactivity
Number of subjects	17	18
Age (±SD)	67.2 (9.9)	59.6 (15.9)
Gender (M/F)	14/3	11/7
K-ABC mental processing scale (±SD)	100.0 (±19.7)	90.0 (±20.9)
ADOS	○	○
Module 1 (at most single words)	n = 0	n = 4
Communication + Social (range)	○	11.6 (7 - 14)
Module 2 (phrase speech)	n = 16	n = 14
Communication + Social (range)	12.33 (8 - 17)	10.7 (2 - 23)
Module 3 (fluent speech)	n = 1	n = 0
Communication + Social (range)	15.0	○

被験者の背景を、表 1 に示す。ADHD の症状の合併している自閉スペクトラム症と、合併していない自閉スペクトラム症の 5-7 歳児を公募し横断的調査を行った。多動性の有無については、ADOS の評価にある 'overactivity' の有無をもちいて分類した。最終的に、幼児用 MEG で左右の聴覚誘発磁場を精度良く推定できた 35 名を研究対象とした(表 1)。

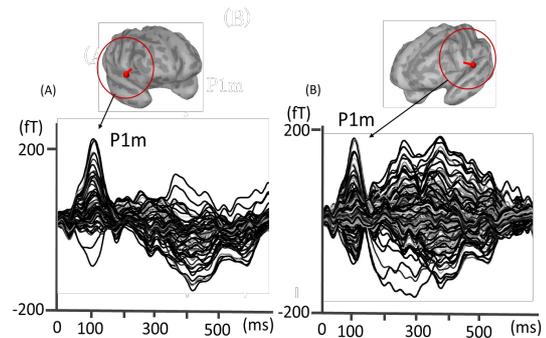
注意力の持続の指標としては、MEG 測定中に、じっと動かずにいられる時間の割合を指標として用いた(静止可能指数)。聴覚刺激には、特に、社会的情報に対する脳の反応を調べる観点から、日本語でコミュニケーションの際に相手に呼びかけたり、自分の発話に対して相手からの共感を得るために用いられる「ね」という音声刺激を用いた。子どもを対象に聴覚刺激に対する脳反応を捉えたいくつかの先行研究からは、1 歳から 10 歳の子どもにおいて、最も顕著に見られるのが、刺激提示後約 100ms に現れる成分であり、我々はこれを P1m とラベルして、その潜時の同調指数を下記の計算式で求めた。値が高いほど同調していることになる。

$$\text{同調指数} = 1 - |(left - right) / (left + right)|$$

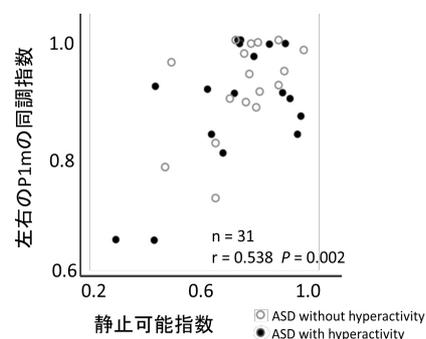
聴覚刺激への脳の反応測定には「幼児に優しく、脳の聴覚刺激への反応が絶対的に定量できる唯一の装置」という観点から、日本で唯一我々が保有する幼児用 MEG を用いて測えいした。聴覚刺激に対する脳の反応パターンと、静止保持能力との関連性を明らかにする。

4. 研究成果

音声刺激によって誘発された波形と、聴覚野に推定された電流源を下図に示す。



下図のように静止可能指数と、P1m の同調指数には正の相関関係が認められた。



そして、左右の聴覚野の反応の同調性と、静止保持能力の相関関係は、ADOS 評価における、多動性の有無に関係なく存在していた。

聴覚情報処理の異常は、「認知特性」に影響を与え、「注意力」「言語力」「ワーキングメモリー」などの様々な心理的発達に影響を与ると考えられる。今回は、「多動・衝動制御」に関わっている「身体的な静止保持能力」に関係していることを明らかにした。

今後は、縦断的な検討も必要である。さらに Pure な ADHD、学習障害、発達性強調運動障害など、他の発達障害に拡張して、検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Miyagishi Y, Ikeda T, Takahashi T, Kudo K, Morise H, Minabe Y, Kikuchi M. Gamma-band auditory steady-state response after frontal tDCS: A double-blind, randomized, crossover study. PLoS One. 2018 Feb 28;13(2):e0193422.

Yoshimura Y, Kikuchi M, Hayashi N, Hiraishi H, Hasegawa C, Takahashi T, Oi M, Remijn GB, Ikeda T, Saito DN, Kumazaki H, Minabe Y. Altered human voice processing in the frontal cortex and a developmental language delay in 3- to 5-year-old children with autism spectrum disorder. Sci Rep. 2017 Dec 7;7(1):17116.

Duan F, Watanabe K, Yoshimura Y, Kikuchi M, Minabe Y, Aihara K. Detection of atypical network development patterns in children with autism spectrum disorder using magnetoencephalography. PLoS One. 2017 Sep 8;12(9):e0184422. doi: 10.1371/journal.pone.0184422. eCollection 2017.

Takahashi T, Yamanishi T, Nobukawa S, Kasakawa S, Yoshimura Y, Hiraishi H, Hasegawa C, Ikeda T, Hirose T, Munesue T, Higashida H, Minabe Y, Kikuchi M. Band-specific atypical functional connectivity pattern in childhood autism spectrum disorder. Clin Neurophysiol. 2017 May 23;128(8):1457-1465.

Hasegawa C, Ikeda T, Yoshimura Y, Hiraishi H, Takahashi T, Furutani N, Hayashi N, Minabe Y, Hirata M, Asada M, Kikuchi M. Mu rhythm suppression reflects mother-child face-to-face interactions: a pilot study with MEG simultaneous recording. Sci Rep. 2016 Oct 10;6:34977. doi: 10.1038/srep34977.

Takesaki N, Kikuchi M, Yoshimura Y,

Hiraishi H, Hasegawa C, Kaneda R, Nakatani H, Takahashi T, Motttron L, Minabe Y. The Contribution of Increased Gamma Band Connectivity to Visual Non-Verbal Reasoning in Autistic Children: A MEG Study. PLoS One. 2016 Sep 15;11(9):e0163133. doi: 10.1371/journal.pone.0163133.

Yoshimura Y, Kikuchi M, Hiraishi H, Hasegawa C, Takahashi T, Remijn GB, Oi M, Munesue T, Higashida H, Minabe Y. Synchrony of auditory brain responses predicts behavioral ability to keep still in children with autism spectrum disorder: Auditory-evoked response in children with autism spectrum disorder. Neuroimage Clin. 2016 Jul 22;12:300-5.

〔学会発表〕(計 10 件)

演者: Mitsuru Kikuchi

発表: Atypical development of the central auditory system in young children with Autism spectrum disorder.

CCD-KITMEGWorkshop

場所: Macquarie University (Sydney) 日時: 2017年12月5日

演者: 菊知 充

発表: 自閉スペクトラム症の MEG 研究

第 29 回 小児脳機能研究会

場所: パシフィコ横浜(横浜) 日時: 2017年11月29日

演者: 菊知 充

発表: 幼児用 MEG をもちいた幼児脳機能の分析

日時: 2017年11月21日

5th INCF Japan Node International Workshop
Advances in Neuroinformatics AINI 2017
New Approaches to Neuroinformatics Education

演者: 菊知 充 三邊義雄

発表: 自閉症児社会性向上

第 6 回 大阪大学 COI シンポジウム セルフエンパワーメント社会の実現にむけて

場所: 大阪大学中之島センター(大阪) 日時: 2017年10月17日

演者: 菊知 充

発表: 自閉症幼児期における最近の MEG 研究
第 133 回日本精神神経学会学術総会 教育講演

場所: 名古屋国際会議場(名古屋) 日時: 2017年6月24日

演者: Mitsuru Kikuchi, Yuko Yoshimura, Yoshio Minabe

発表: Development of the central auditory

system in typically developing young children and children with Autism spectrum disorder.

Biomagnetic Sendai 2017

場所：Sendai International Center (仙台)

日時：2017年5月25日

演者：Mitsuru Kikuchi

発表：Atypical brain activity in children with autism spectrum disorder

The 3rd International Symposium on Cognitive Neuroscience Robotics: Toward Constructive Developmental Science

場所：Osaka (Japan) 日時：2016年12月12日

演者：菊知 充 三邊義雄

発表：自閉症幼児期のMEG研究

第31回日本生体磁気学会大会

場所：金沢市文化ホール(金沢市) 日時：2016年6月10日

演者：Mitsuru Kikuchi, Yoshio Minabe

発表：Atypical development of the auditory system in children with autism spectrum disorder

The 20th International Conference on Biomagnetism (BIOMAG2016)

場所：Seoul (Korea) 日時：2016年10月1-6日

演者：菊知 充

第55回日本生体医工学会大会 (富山国際会議場)

発表：Atypical development of the auditory system in children with autism: custom child-sized MEG studies

場所：富山国際会議場(富山市) 日時：2016年4月28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・診療放射線学部・准教授

研究者番号：50648459

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

吉村 優子 (Yoshimura Yuko)

長谷川 千秋 (Hasegawa Chiaki)

高橋 哲也 (Takahashi Tetsuya)