

令和 3 年 6 月 29 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K13109

研究課題名（和文）愛着関連障害と発達障害の判別システム：中間表現型を用いた研究

研究課題名（英文）Endophenotypes in neurodevelopmental disorders and attachment disorders

研究代表者

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：70382926

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：児童虐待・ネグレクト（マルトリートメント）に起因する反応性アタッチメント障害（RAD）と発達障害の判別を目的として、まずRAD児と定型発達（TD）児を対象に、脳MRI画像を中間表現型として用い比較検討した。RAD児では左側一次視覚野の灰白質容積が低下し、幼児期の被虐待経験と虐待併存数、ネグレクトが有意な影響を及ぼしていた。また、認知や感情調整に関連する脳梁・放線冠・前視床放線の白質微細構造が増加していた。さらに、被虐待児ではオキシトシン受容体遺伝子の特定領域のDNAメチル化が増加し、他者との愛着形成に重要とされる左前頭眼窩皮質の容積低下と関連して、その容積低下は子どもの愛着不安とも相関した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

虐待・ネグレクト（マルトリートメント）を受けて反応性アタッチメント障害を発症した子どもでは、情動や愛着に関連する脳部位の形態異常や幼児期に受けた虐待との関連が示唆された。これらの結果は、診断や評価に資する客観的なバイオマーカーが未確立である反応性アタッチメント障害の脳内メカニズムの理解や問題行動・臨床症状の理解に役立つ所見と考えられた。本研究成果は、子どもや青年の愛着関連障害と発達障害の判別および病態特徴に基づく治療・支援法の開発に貢献すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Our findings revealed there is gray matter volume (GMV) reduction of the left primary visual cortex in RAD children. We also found a potential sensitive period between 4 and 7 years of age and the number of types of childhood maltreatment (CM), exposure to neglect had the significant effect on GMV reduction. In diffusion tensor imaging study, fractional anisotropy values in the body of corpus callosum and corona radiata were significantly higher in the RAD than in the TD group. We observed that the CM group showed higher CpG 5,6 methylation than did the Non-CM group and confirmed negative correlations of GMV in the left orbitofrontal cortex (OFC) with CpG methylation. In addition, the CM group showed significantly lower GMV in the left OFC than did the Non-CM group. Furthermore, we confirmed the mediation effect of left-OFC GMV reduction on the relationship between OXTR methylation and insecure attachment style. These findings may help identify the core symptoms of RAD.

研究分野：小児精神神経学、小児発達学

キーワード：愛着関連障害 発達障害 児童虐待 マルトリートメント 脳画像解析 MRI 中間表現型 DNAメチル化

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

児童虐待・ネグレクトなどの不適切な養育(マルトリートメント)によって発症する「愛着関連障害(反応性アタッチメント障害・脱抑制型対人交流障害)」は、子どもの情緒の不安定さや自己統制能力に問題が生じ、学習・対人関係・社会活動に不適応をきたす。また、成長に伴ってうつ病や気分障害、睡眠障害など様々な精神疾患を併存する可能性が高いことから、早期診断および適切な治療が求められている。しかしながら、自閉スペクトラム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。愛着関連障害の神経基盤は十分解明されておらず、病態に基づく客観的な診断法、予防、治療・適切な介入法の確立が求められている。

2. 研究の目的

本研究では、愛着関連障害と発達障害の鑑別困難を克服するため、児童青年期における両者の中間表現型としての脳形態・機能・神経ネットワーク、認知・行動指標データなどの発達段階における変化を、定型発達児を対照に検証することである。

3. 研究の方法

本研究では、まず反応性アタッチメント障害(RAD)の病態解明を目的として、米国精神医学会の診断基準(DSM-5)に基づき診断されたRAD児および定型発達(TD)児を対象に実施した脳MRI画像と心理・行動指標データを比較解析した。いずれの研究も福井大学医学系研究倫理審査委員会の承認を得ており、すべての被験者に対して十分な説明と文書による同意を得た。

(1) 10~17歳のRAD児21名(平均年齢:12.76歳)と年齢と性別を一致させたTD児22名(平均年齢:12.95歳)を対象に、3テスラ磁気共鳴画像法(MRI)で脳形態を撮像した。SPMを用いてデータ解析し群間比較を行った。また、虐待を受けた年齢や虐待種別が脳形態に与える影響についてランダムフォレスト法を用いて感受性解析を行った。

(2) 10~18歳のRAD児25名(平均年齢:13.2歳)と年齢と性別を一致させたTD児33名(平均年齢:13.0歳)を対象に、3テスラMRIによる拡散テンソル画像(DTI)で脳白質微細構造の形態を撮像した。TBSSを用いてデータ解析し群間比較を行った。また、10~15歳のRAD児31名(平均年齢:12.7歳)と年齢と性別を一致させたTD児41名(平均年齢:12.5歳)を対象に、3テスラMRIによるDTIで脳白質微細構造の形態を、T1強調画像で脳形態を撮像した。FreeSurferでデータ解析し群間比較を行った。

(3)虐待を経験した児44名(平均年齢:11.4歳)と経験していない児41名(平均年齢:14.5歳)を対象に、唾液中のDNAメチル化率を測定した。また、そのうち虐待を経験した24名と経験していない児31名に磁気共鳴画像法(MRI)で脳形態を撮像した。SPMを用いてデータ解析し群間比較を行った。

4. 研究成果

(1) RAD児では左側一次視覚野の灰白質容積がTD児と比べて有意に低下し、感受性期解析では、4~7歳の被虐待経験と虐待種類の併存数、ネグレクト経験がRAD児の灰白質容積低下に有意な影響を及ぼしていることが示された(Fujisawa et al., NeuroImage: Clinical, 2018)。

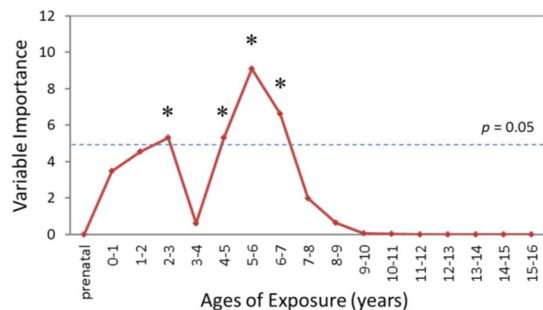


図1 視覚野容積低下の感受性期(虐待を受けた年齢との関連)

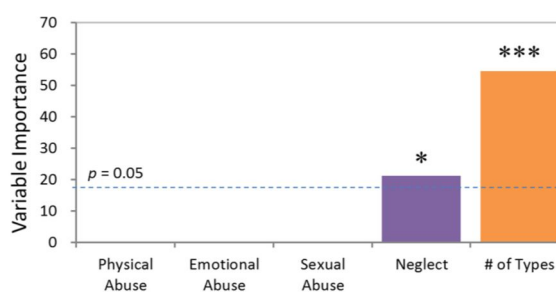


図2 視覚野容積低下と虐待種別・数との関連

(2)DTIを用いた白質微細構造解析で、RAD児ではTD児と比べて脳梁・放線冠・前視床放線において、白質線維の拡散異方性を示すFractional anisotropy(FA)値の有意な増加を認めた。また、視床の灰白質容積が増加し、その容積増加はRAD児の行為問題スコアと相関していた。認知や感情調整に関連する白質路と灰白質の形態不全はRAD児の問題行動に関わる臨床症状の理解につながる所見と示唆された(Makita & Takiguchi et al., Psychiatry Research: Neuroimaging, 2020, Jung et al., Cerebral Cortex, 2020)。

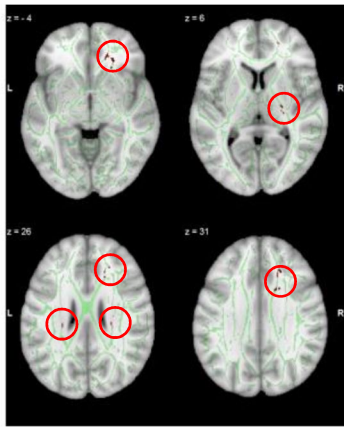
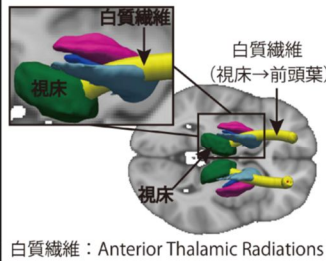


図3 RADでFAが増加していた脳領域



白質繊維：Anterior Thalamic Radiations

図4 前視床放線の部位(黄)

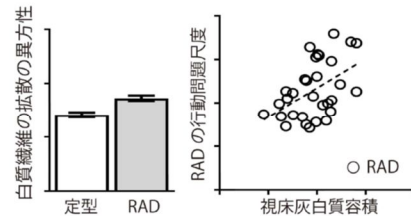


図5 TD・RADのFA値の比較

図6 視床容積と行為スコアの関連

(3)被虐待児ではオキシトシン受容体遺伝子の CpG 5,6 領域の DNA メチル化率が有意に増加し、他者との愛着形成に重要とされる左前頭眼窩皮質の灰白質容積低下と関連しており、さらにその容積低下が子どもの愛着不安の強さとも相関していることが示された。この結果は、被虐待経験がオキシトシン受容体の DNA メチル化を誘導し、子どもの愛着不安に直接影響は及ぼさないものの、左前頭眼窩皮質の容積低下を介して愛着不安を高めている可能性を示唆した (Fujisawa et al., Neuropsychopharmacology, 2019)。

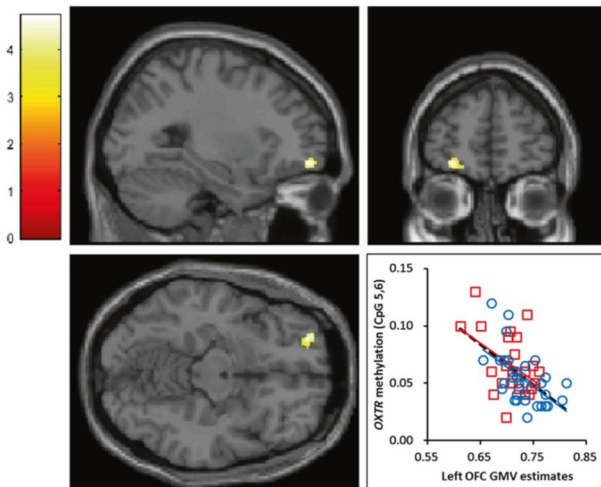


図7 オキシトシン受容体の DNA メチル化率と左前頭眼窩皮質容積の関連

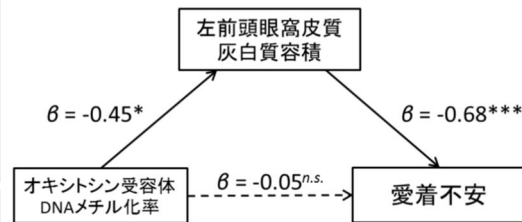


図8 オキシトシン受容体の DNA メチル化率と子どもが抱える愛着不安の関連における左前頭眼窩皮質容積の媒介効果

以上の結果より、虐待・ネグレクト(マルトリートメント)を受けて反応性アタッチメント障害を発症した子どもでは、情動や愛着に関連する脳部位の形態異常や幼児期に受けた虐待との関連が示唆された。これらの結果は、診断や評価に資する客観的なバイオマーカーが未確立である反応性アタッチメント障害の脳内メカニズムの理解および、情動不安定さや対人的問題行動などの臨床症状の理解に役立つ所見と考えられた。

本研究の成果は、子どもや青年の愛着関連障害と発達障害の判別および病態特徴に基づく治療・支援法の開発に貢献すると考えられる。引き続き脳 MRI 画像と臨床心理指標、遺伝子データの関連について、発達障害児の被験者を加えた追加解析を継続し、今後も学会や論文等で成果報告および社会発信に取り組んでいく予定である。

< 引用文献 >

1. Fujisawa TX, Shimada K, Takiguchi S, Mizushima S, Kosaka H, Teicher MH, Tomoda A. Type and timing of childhood maltreatment and reduced visual cortex volume in children and adolescents with reactive attachment disorder. *NeuroImage: Clinical*, 20, 216-221, 2018

2. Makita K, Takiguchi S, Naruse H, Shimada K, Morioka S, Fujisawa TX, Shimoji S, Tomoda A. White matter changes in children and adolescents with reactive attachment disorder: A diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 30, 111129, 2020

3. Jung M, Takiguchi S, Hamamura S, Mizuno Y, Kosaka H, Tomoda A. Thalamic volume is related to increased anterior thalamic radiations in reactive attachment disorder. *Cerebral Cortex*, 30, 7, 4238-4245, 2020

4. Fujisawa TX, Nishitani S, Takiguchi S, Shimada K, Smith AK, Tomoda A. Oxytocin receptor DNA methylation and alterations of brain volumes in maltreated children. *Neuropsychopharmacology*, 44(12), 2045-2053, 2019

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Fujisawa TX, Nishitani S, Takiguchi S, Shimada K, Smith AK, Tomoda A.	4. 巻 44
2. 論文標題 Oxytocin receptor DNA methylation and alterations of brain volumes in maltreated children.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 2045-2053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41386-019-0414-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Mizuno Y, Kagitani-Kuriko Shiono, Jung M, Makita K, Takiguchi S, Fujisawa TX, Tachibana M, Nakanishi M, Mohri I, Taniike M, Tomoda A.	4. 巻 9
2. 論文標題 Structural brain abnormalities in children and adolescents with comorbid autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-019-0679-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Jung Minyoung, Takiguchi Shinichiro, Hamamura Shoko, Mizuno Yoshifumi, Kosaka Hirota, Tomoda Akemi	4. 巻 30
2. 論文標題 Thalamic Volume Is Related to Increased Anterior Thalamic Radiations in Children with Reactive Attachment Disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 4238 ~ 4245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhaa051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 椎野智子、滝口慎一郎、友田明美	4. 巻 102
2. 論文標題 発達障害の脳科学	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 animus (アニムス)	6. 最初と最後の頁 17-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 藤澤隆史、島田浩二、滝口慎一郎、友田明美	4. 巻 122
2. 論文標題 児童期逆境体験 (ACE) が脳発達におよぼす影響と養育者支援への展望	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 精神神経学雑誌	6. 最初と最後の頁 135-143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujisawa TX, Shimada K, Takiguchi S, Mizushima S, Kosaka H, Teicher MH, Tomoda A.	4. 巻 20
2. 論文標題 Type and timing of childhood maltreatment and reduced visual cortex volume in children and adolescents with reactive attachment disorder	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 216 ~ 221
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2018.07.018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Jung Minyoung, Mizuno Yoshifumi, Fujisawa Takashi X, Takiguchi Shinichiro, Kong Jian, Kosaka Hirota, Tomoda Akemi	4. 巻 29
2. 論文標題 The Effects of COMT Polymorphism on Cortical Thickness and Surface Area Abnormalities in Children with ADHD	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 3902 ~ 3911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhy269	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 矢澤亜季、滝口慎一郎、友田明美	4. 巻 22
2. 論文標題 不適切な養育 (マルトリートメント) と脳	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 チャイルドヘルス	6. 最初と最後の頁 19-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 水野賀史、島田浩二、滝口慎一 郎、友田明美.	4. 巻 35
2. 論文標題 ADHDにおける遺伝子と脳画像の関連 解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BIO INDUSTRY	6. 最初と最後の頁 10-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 水野賀史、島田浩二、滝口慎一 郎、友田明美.	4. 巻 76
2. 論文標題 AD/HDの脳機能	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 544-548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Makita Kai, Takiguchi Shinichiro, Naruse Hiroaki, Shimada Koji, Morioka Shigemi, Fujisawa Takashi X., Shimoji Keigo, Tomoda Akemi	4. 巻 303
2. 論文標題 White matter changes in children and adolescents with reactive attachment disorder: A diffusion tensor imaging study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry Research: Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 111129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychresns.2020.111129	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Shizuka, Fujisawa Takashi X., Sakakibara Nobuko, Fujioka Toru, Takiguchi Shinichiro, Tomoda Akemi	4. 巻 10
2. 論文標題 Development of Social Attention and Oxytocin Levels in Maltreated Children	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-64297-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kosaka Takuya, Kawatani Masao, Ohta Genrei, Mizuno Yoshifumi, Takiguchi Shinichiro, Kumano Asami, Hayashi Hisako, Fujine Akio, Tsuda Akemi, Fujisawa Takashi X., Tomoda Akemi, Ohshima Yusei	4. 巻 43
2. 論文標題 Low threshold to Vestibular and Oral Sensory stimuli might affect quality of sleep among children with autism spectrum disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 55 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.07.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujioka T, Tsuchiya KJ, Saito M, Hirano Y, Matsuo M, Kikuchi M, Maegaki Y, Choi D, Kato S, Yoshida T, Yoshimura Y, Ooba S, Mizuno Y, Takiguchi S, Matsuzaki H, Tomoda A, Shudo K, Ninomiya M, Katayama T, Kosaka H	4. 巻 11
2. 論文標題 Developmental changes in attention to social information from childhood to adolescence in autism spectrum disorders: a comparative study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Autism	6. 最初と最後の頁 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13229-020-00321-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 滝口慎一郎, 牧田快, 藤澤隆史, 島田浩二, 友田明美
2. 発表標題 反応性愛着障害児における脳白質線維構造解析
3. 学会等名 第122回日本小児精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 滝口慎一郎, 水島栄, 齋藤大輔
2. 発表標題 臨床と研究の融合 脳科学的視点から子どもの発達を考える
3. 学会等名 日本子ども虐待防止学会第25回学術集会ひょうご大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤澤隆史、鈴木静香、榊原信子、藤岡徹、滝口慎一郎、友田明美
2. 発表標題 不適切養育が社会的注意とオキシトシン濃度に及ぼす影響
3. 学会等名 日本発達神経科学学会第8回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Takiguchi S, Kosaka H, Tomoda A.
2. 発表標題 Structural classification feature in children with ADHD using machine learning approach
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kosaka T, Hiratani M, Ohta G, Kometani H, Takiguchi S, Kawatani M, Ohshima Y
2. 発表標題 Effectiveness of ramelteon for sleep disorder in preschooler with developmental disorders
3. 学会等名 15th Asian Oceanian Congress of Child Neurology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takiguchi S, Fujisawa TX, Shimada K, Makita K, Mizuno Y, Kosaka H, Tomoda A
2. 発表標題 Effects of intranasal oxytocin on reward processing in reactive attachment disorder
3. 学会等名 第60回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 滝口慎一郎
2. 発表標題 アタッチメント(愛着)障害の脳画像研究
3. 学会等名 医療心理懇話会第3回集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 滝口慎一郎, 水島栄, 齋藤大輔
2. 発表標題 臨床と研究の融合 脳科学的視点から子どもの発達を考える
3. 学会等名 日本子ども虐待防止学会第24回学術集会おかやま大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 滝口慎一郎, 藤澤隆史, 島田浩二, 水野賀史, 友田明美
2. 発表標題 反応性愛着障害児における報酬系機能の縦断的变化の検討
3. 学会等名 日本小児精神神経学会第120回記念大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Takiguchi S, Kosaka H, Tomoda A.
2. 発表標題 The Effects of COMT Polymorphism on Cortical Thickness and Surface Area Abnormalities in Children with ADHD
3. 学会等名 AACAP's 65th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水野賀史、丁ミンヨン、滝口慎一郎、友田明美
2. 発表標題 ADHD 児における構造的ネットワークの変化
3. 学会等名 第60回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水野賀史、滝口慎一郎、友田明美
2. 発表標題 ADHD児における大脳皮質厚と表面積に対するCOMT遺伝子多型の影響
3. 学会等名 日本小児精神神経学会第120回記念大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jung M, Mizuno Y, Fujisawa TX, Takiguchi S, Kosaka H, Tomoda A
2. 発表標題 COMT genotype affect cortical thickness and surface area abnormalities in boys with ADHD - Machine learning and imaging genetics approach to ADHD
3. 学会等名 第2 回ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takiguchi S, Makita K, Fujisawa TX, Shimada K, Tomoda A
2. 発表標題 White matter tract abnormalities in children with reactive attachment disorder
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 滝口慎一郎, 水島栄, 齋藤大輔
2. 発表標題 臨床と研究の融合 脳科学的視点から子どもの発達を考える
3. 学会等名 日本子ども虐待防止学会 第26回学術集会いしかわ金沢大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 滝口慎一郎、友田明美
2. 発表標題 COVID-19 感染拡大に伴う休校措置中に一次保護措置となった発達障害児の養育者が抱える育児ストレスの特徴
3. 学会等名 第78回日本小児神経学会北陸地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mizuno Y, Jung M, Makita K, Takiguchi S, Fujisawa TX, Tomoda A.
2. 発表標題 Structural Brain Abnormalities in Children and Adolescents with Comorbid Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.
3. 学会等名 American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP's) 2020 Virtual Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤澤隆史、濱村尚子、島田浩二、滝口慎一郎、牧田快、友田明美
2. 発表標題 反応性愛着障害の症状スクリーニング 日本語版愛着関係問題質問票 (RPQ-J) の開発
3. 学会等名 日本発達心理学会第32回大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 滝口慎一郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2
3. 書名 今日の治療指針 2020年版（私はこう治療している）被虐待児症候群	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------