

令和 4 年 6 月 12 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K02943

研究課題名（和文）自閉スペクトラム症における学習困難の神経科学的解明と介入法の提案

研究課題名（英文）Neuroscientific Elucidation of Learning Difficulties in Autism Spectrum Disorders and Proposed Intervention Methods

研究代表者

加賀 佳美 (Kaga, Yoshimi)

山梨大学・大学院総合研究部・講師

研究者番号：20436877

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：自閉スペクトラム症では、特異的な学習困難、特に漢字学習障害を来すことがあることが経験される。そこで、学習障害児に対して、漢字を用いた視覚課題を提示し、漢字を読むときの脳内メカニズムを解明するために脳磁図を用いて検討した。学習障害児では定型発達児に比べて、後頭極、側副溝、紡錘状回、楔部での反応低下、遅れを認めたことから、漢字の文字認識の遅れ、見分け困難、学習漢字への反応の低下、単語の形態認知の異常があることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人の漢字判読が脳内でどのように行われているのかは、よくわかっていないことが多い。今回学習障害児において、左後頭葉～側頭葉にかけて異常が認められたことから、日本人特有の漢字読字障害の病態生理を明らかにする事が出来た。この研究成果は、世界的にも初めての知見である。また視覚的な異常が示唆されたことから、意味的なアプローチや聴覚法による漢字指導など学習障害児の漢字学習の支援法について提案することができる社会的にも画期的な研究成果と言える。

研究成果の概要（英文）：It is experienced that autistic spectrum disorders can result in specific learning difficulties, especially Kanji learning disabilities. Therefore, a visual task using Kanji characters was presented to children with learning disabilities, and magnetoencephalography was examined to elucidate the brain mechanisms involved in reading Kanji characters. Compared to typically developing children, children with learning disabilities showed decreased and delayed responses in the occipital pole, collateral sulcus, fusiform gyrus, and cuneus, indicating that they had delayed recognition of kanji characters, difficulty distinguishing them, decreased responses to learned kanji characters, and abnormal word morphological recognition.

研究分野：認知神経科学

キーワード：限局性学習症 自閉スペクトラム症 脳磁図 事象関連磁場 N170 紡錘状回

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (ASD) は、こだわりや常同行動、コミュニケーションの異常を主体とする発達障害の一つで、行動上の問題や認知特性から、生活上の問題行動をきたしやすいことが知られている。しかし高機能 ASD では全般知能は正常であっても、下位項目にばらつきが多く学習面での問題が生じやすい例や、特異的読字障害、すなわち発達性ディスレクシア (Developmental Dyslexia: DD) を併存する例も多くみられる。認められる DD の特徴として、読字能力に比して読解能力が低いという報告がある [1]。かつては ASD の読解能力はむしろ高いこと (hyperlexia) が強調されていたが、近年では音韻処理能力の低さが、読解力を下げているという報告も多くみられる [2]。また White らは、単語、非単語、綴り課題を用いて、ASD 児では識字能力が低いことを報告している [3]。一般的に DD の病態生理として、「音韻処理障害説」が知られる。これは単語を区別する機能を果たす抽象的な音単位である「音素」と「拍」の認知や分割に困難があり、その結果として音素と綴り字の対応付けを習得できないため起こるとされている [4, 5]。「読字」の神経回路として、音韻処理を行う左頭頂側頭部、単語形態を認識する左後頭側頭部 (とくに紡錘状回) 構音にかかわるブローカ野が関与している。Shaywitz らの fMRI を用いた検討では、DD 症例では読字を行うとき、この頭頂側頭部と後頭側頭部の活性が低下していることを報告している [6]。臨床的に、ASD と DD の併存例では、漢字の書き順が不正確かつ漢字の一部に着目したような文字の書き方を示すことがある。これらの症例に、複雑な図形を模写させると、全体を描写できず、パーツに分けて模写するために、全体としてばらばらな図形になってしまう。すなわち漢字などの文字を認識する時、文字ではなく図形のように認知している可能性が考えられる。このように ASD では、特異的な視覚認知機構を持つため、文字の識別が悪く、その結果音韻処理に時間がかかるため、読字の困難さを引き起こしている可能性がある。ASD の読字処理の異常は DD 本来の病態とは異なっている可能性があるため、その指導法や治療法に対するアプローチも大きく変わってくることになる。そのため、ASD 併存の DD の障害パターンを明らかにし、その病態を解明することによって、適切なエビデンスのある学習指導法を提案することは、ASD 併存 DD 児の学習指導にとって非常に重要なことである。

2. 研究の目的

本研究の目的としては、自閉スペクトラム症 (ASD) の特異的な文字認識パターン、およびその読解力の問題の有無について明らかにすることである。しかし、これまでの研究ではアルファベット圏のものが多く、日本人特有の文字である漢字を識別するときの脳内の働きについては、よくわかっていない。そのためまず健常成人、そして健常小児の脳内機構を明らかにし、発達性ディスレクシア (DD) 児の病態生理を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 漢字認識に対する脳内機構を明らかにするために、もっとも空間分解能、時間分解能ともすぐれている脳磁図 (MEG) を用いて検討を行った。まず、MEG の計測に適した視覚認知特性を反映した漢字刺激課題を作成した。これまで、脳磁図 MEG を用いた視覚刺激の研究は少なく、脳波で見られる事象関連電位 N170 (文字の形態認知に関わる左の紡錘状回を起源とする電位) が、MEG ではどのように出現するのか、基礎実験が必要となった。そのため、健常成人 15 名について脳波と MEG の同時記録を行い、波形を同定した。課題は視覚提示による漢字単語課題 (図 1)。無音動画を中央に提示し、右視野に漢字熟語を提示した。漢字は 2 文字の単語でコントロール刺激として、「東京」ゴシック/明朝、有意味刺激として「未来」と「木来」、非字刺激として有意味単語、無意味単語を変化させた 2 つの非文字の組み合わせを 500msec 提示し、刺激間隔を 1000msec とし、それぞれ 160 回刺激を提示した。被験者には、中心の無音動画を注視するように指示し、右視野の漢字は無視するように配慮した。出現した波形についてそれぞれの刺激に対する相違について検討した。

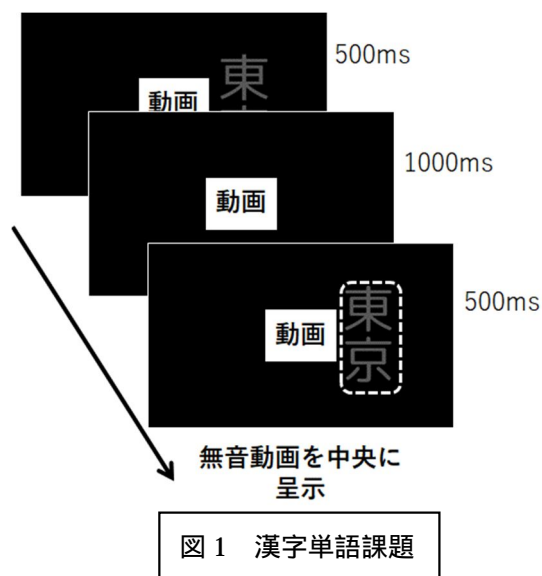


図 1 漢字単語課題

(3) 定型発達児 (TDC) および DD 児による検討を行った。DD 児は国立精神・神経医療研究センターに来院し、DD と診断された症例で (2) で行った課題について、有意味単語、非字単語の刺激について同様に MEG での解析を行い、2 群間で比較検討を行った。

4. 研究成果

(1) 刺激提示より 130msec 付近に後頭極で高く出現する M1 と紡錘状回 230msec 付近で出現する M2 の二つのピークを認めた。M1 は一次視覚野から出現する N1 に相当し、M2 は紡錘状回に出現する N170 に相当する磁場変化と考えられた。潜時が N170 より遅いのは、刺激提示が周辺視野であることが要因と考えられた。特に M2 は有意味単語に対する反応が非字単語よりも大きくなっており、漢字組み合わせの正誤によって異なる磁場変化を示した。以上より MEG でも N170 相当の磁場変化 (M2) があることがわかった。

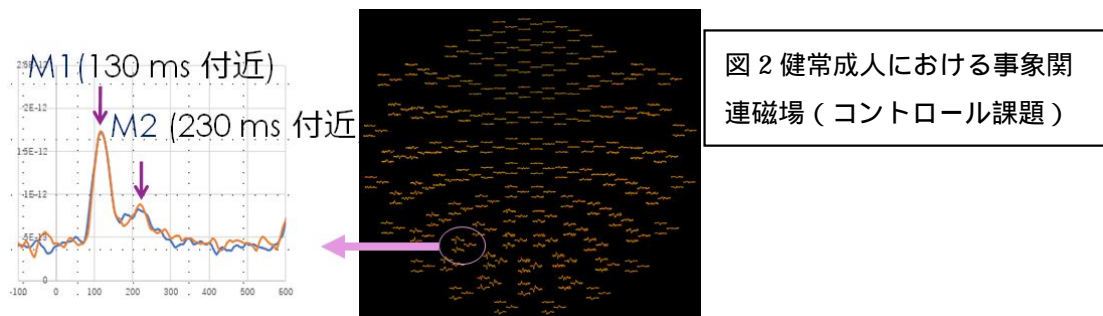


図 2 健常成人における事象関連磁場 (コントロール課題)

(2) 小児群は 10 ~ 15 歳までの TDC16 名と DD 児 10 名。DD 児 10 名のうち 4 名はアーチファクトなどから除外し 6 名で解析を進めた。TDC においても成人と同様に、刺激提示より 160msec 付近に後頭極で高く出現する M1 と紡錘状回 200msec 付近で出現する M2 の二つのピークを認めた。潜時については、成人よりさらに延長しており、これは、年齢的な変化と考えられた。図 3 に紡錘状回での、3 つの課題に対する事象関連磁場波形を示す。図のように TDC と差を比較して DD 児では、全ての課題に対して、M1、M2 の不明瞭化、潜時の延長、振幅の低下を認めた。左紡錘状回では、意味を含めた単語認識に関与している。DD 児では全ての条件に対して反応性が悪く、紡錘状回の機能障害の可能性が示唆された。また、DD 児では TDC に比べて、後頭極で文字課題における M2 潜時の延長、側副溝、紡錘状回、楔部での M1、M2 の不明瞭化を認めた。このことから、各領域から周辺視野の文字認識の遅れ、線画の見分け困難、学習漢字への反応性低下、単語の形態認知の異常が示唆され、DD 児の漢字認識に関する部位で機能異常を呈することが明らかとなった。

これらの知見は、日本語による検討は初めてであり、日本人特有の漢字困難を特徴とする DD 児の病態解明につながるものと思われる。今回の検討では、症例数が少なく、ASD に併存する DD 児の特徴については言及することが出来なかった。そのため今後、症例数を増やして検討していく予定である。

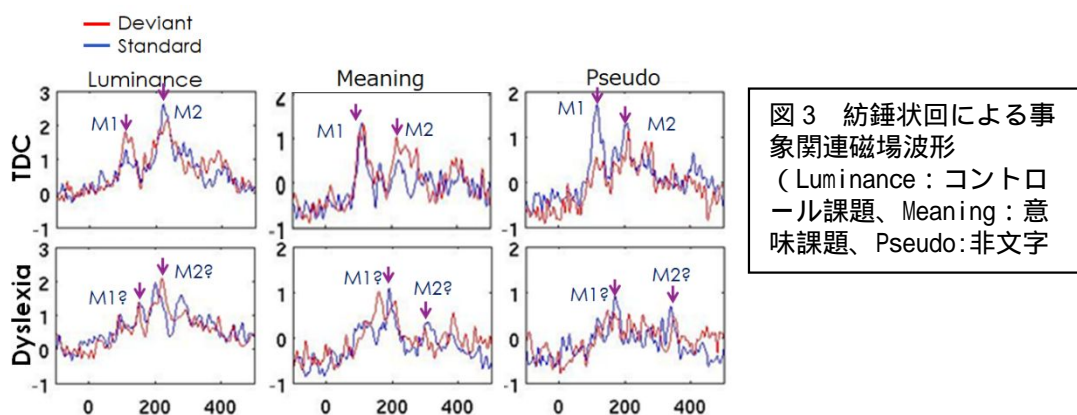


図 3 紡錘状回による事象関連磁場波形 (Luminance: コントロール課題、Meaning: 意味課題、Pseudo: 非文字)

引用文献: [1] Nation K, et al. J Autism Dev Disord. 2006; 36: 911-9. [2] Asberg J, et al. Res Autism Spectr Disord, 2008; 2: 95-109. [3] White S et al. Cog Neuropsychol 2006; 23: 748-761. [4] Snowling MJ. Psychol Res. 1981; 43: 219-34. [5]. Snowling MJ. Dyslexia. 2nd ed. Blackwell Oxford, 2000. [6] Shaywitz BA, et al. Biol Psychiatry. 2002; 52: 101-10. [7] Gonzalez GF, et al. Brain and Cognition 2016; 106: 42-54. [8] Bakos S, et al. Clin Neurophysiol, 2018; 129: 526-40.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kaga Y, Ueda R, Tanaka M, Kita Y, Suzuki K, Okumura Y, Egashira Y, Shirakawa Y, Mitsuhashi S, Kitamura Y, Nakagawa E, Yamashita Y, Inagaki M	4. 巻 42
2. 論文標題 Executive dysfunction in medication-naive children with ADHD: A multi-modal fNIRS and EEG study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 555-563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.05.007.	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 Ueda Riyo, Takeichi Hiroshige, Kaga Yoshimi, Oguri Masayoshi, Saito Yoshihiko, Nakagawa Eiji, Maegaki Yoshihiro, Inagaki Masumi	4. 巻 42
2. 論文標題 Atypical gamma functional connectivity pattern during light sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 129 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.11.001	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 加賀佳美	4. 巻 49
2. 論文標題 注意欠如多動症 (ADHD) の非侵襲的脳機能評価法脳波・事象関連電位・fNIRSを中心に	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床神経生理学	6. 最初と最後の頁 37 - 44
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 Kaga Yoshimi, Ohyama Tetsuo, Goto Yusuke, Aoyagi Kakuro, Ishii Sayaka, Inukai Takeshi, Aihara Masao	4. 巻 44
2. 論文標題 Impairment of autonomic emotional response for executive function in children with ADHD: A multi-modal fNIRS and pupillometric study during the Wisconsin Card Sorting Test	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 438 ~ 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2022.03.007	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 Ueda Riyo, Kaga Yoshimi, Kita Yosuke, Nakagawa Eiji, Okada Takashi, Inagaki Masumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Clinical profile of reading ability and reading and writing achievement of children with borderline full-scale intellectual quotient: a prospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pediatrics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12887-021-02865-z	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 Yamamoto Hisako, Nakagawa Eiji, Kita Yousuke, Kaga Yoshimi, Inagaki Masumi	4. 巻 41
2. 論文標題 Effect of anti attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medication on clinical seizures and sleep EEG: A retrospective study of Japanese children with ADHD	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 511 ~ 521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12215	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 Ueda Riyo, Kaga Yoshimi, Kita Yosuke, Tanaka Miho, Iwasaki Masaki, Takeshita Eri, Shimizu-Motohashi Yuko, Ishiyama Akihiko, Saito Takashi, Nakagawa Eiji, Sugai Kenji, Sasaki Masayuki, Okada Takashi, Inagaki Masumi	4. 巻 43
2. 論文標題 Postoperative improvement of executive function and adaptive behavior in children with intractable epilepsy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 280 ~ 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.08.005	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 奥村安寿子, 加賀佳美, 稲垣真澄, 北洋輔	4. 巻 53
2. 論文標題 多言語環境児における発達性読み書き障害の評価と診断: 日本語 - 英語バイリンガル症例のケースシリーズ研究	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 脳と発達	6. 最初と最後の頁 111-117
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 Ueda Riyo, Kaga Yoshimi, Takeichi Hiroshige, Iwasaki Masaki, Takeshita Eri, Shimizu-Motohashi Yuko, Ishiyama Akihiko, Saito Takashi, Nakagawa Eiji, Sugai Kenji, Sasaki Masayuki, Inagaki Masumi	4. 巻 113
2. 論文標題 Association between lack of functional connectivity of the frontal brain region and poor response inhibition in children with frontal lobe epilepsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 107561 ~ 107561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2020.107561	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 Suzuki Kota, Kita Yosuke, Shirakawa Yuka, Egashira Yuka, Mitsuhashi Shota, Kitamura Yuzuki, Okuzumi Hideyuki, Kaga Yoshimi, Inagaki Masumi	4. 巻 153
2. 論文標題 Reduced Nogo-P3 in adults with developmental coordination disorder (DCD)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Psychophysiology	6. 最初と最後の頁 37 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpsycho.2020.04.009	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 Ueda Riyo, Kaga Yoshimi, Kita Yosuke, Iwasaki Masaki, Takeshita Eri, Shimizu-Motohashi Yuko, Ishiyama Akihiko, Saito Takashi, Nakagawa Eiji, Sugai Kenji, Sasaki Masayuki, Inagaki Masumi	4. 巻 108
2. 論文標題 Adaptive behavior and its related factors in children with focal epilepsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 107092 ~ 107092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2020.107092	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 Saito Yoshihiko, Kaga Yoshimi, Nakagawa Eiji, Okubo Mariko, Kohashi Kosuke, Omori Mikimasa, Fukuda Ayako, Inagaki Masumi	4. 巻 41
2. 論文標題 Association of inattention with slow-spindle density in sleep EEG of children with attention deficit-hyperactivity disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 751 ~ 759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.05.004	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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 加賀佳美
2. 発表標題 発達障害の認知機能解析：限局性学習症を中心に．シンポジウム2 発達障害の事象関連脳活動：事象関連電位を中心に．
3. 学会等名 第57回日本臨床神経生理学会学術大会第50回記念大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加賀佳美、上田理誉、熊澤綾、稲垣真澄
2. 発表標題 ワーキングメモリ低下を併存する発達性読み書き障害の認知特徴
3. 学会等名 第25回認知神経科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江頭 優佳，加賀 佳美，軍司 敦子，北 洋輔，木村 元洋，廣永 成人，金子 裕，高橋 秀俊，花川 隆，稲垣 真澄
2. 発表標題 漢字熟語の逸脱検出時の脳磁場反応
3. 学会等名 第35回日本生体磁気学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江頭優佳，加賀佳美，軍司敦子，北 洋輔，木村元洋，廣永成人，金子 裕，高橋秀俊，花川 隆，稲垣真澄．
2. 発表標題 漢字熟語逸脱検出時の視覚ミスマッチフィールドの検討．
3. 学会等名 第3回MMN研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江頭優佳, 加賀佳美, 軍司敦子, 北洋輔, 木村元洋, 廣永成人, 金子裕, 高橋秀俊, 花川隆, 稲垣真澄
2. 発表標題 漢字熟語認知における逸脱を反映する脳磁場反応
3. 学会等名 第34回日本生体磁気学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加賀佳美
2. 発表標題 発達障害と事象関連電位 小児から成人まで : 事象関連電位から考える限局性学習症の病態生理
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加賀佳美
2. 発表標題 てんかんと睡眠の密接な関係: 小児てんかんと睡眠 認知・行動への影響に対する知見
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加賀佳美
2. 発表標題 ADHDの併存症 - 限局性学習障害 -
3. 学会等名 第63回日本小児神経学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加賀佳美
2. 発表標題 神経発達症の神経生理学的研究
3. 学会等名 第37回山梨小児神経懇話会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加賀佳美, 稲垣 真澄, 雲井 未歎
2. 発表標題 限局性学習症の症例検討実践教育セミナー
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加賀佳美
2. 発表標題 注意欠如多動症（ADHD）の非侵襲的脳機能評価法：ERPとfNIRS研究を中心に，シンポジウム17 発達障害の神経生理学解析
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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
研究 分 担 者	稲垣 真澄 (Inagaki Masumi) (70203198)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 知的・発達障害研究部・客員研究員 (82611)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	軍司 敦子 (Gunji Atsuko) (70392446)	横浜国立大学・教育学部・教授 (12701)	
研究分担者	竹市 博臣 (Takeichi Hiroshige) (60242020)	国立研究開発法人理化学研究所・情報システム本部・専任技師 (82401)	

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