

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591391

研究課題名（和文）脳機能計測を用いた自閉症スペクトラム障害の異種性の解明—経年変化による検討—

研究課題名（英文）Developmental change of prefrontal function in children with Autism spectrum disorders

研究代表者

渡辺 慶一郎（WATANABE KEIICHIRO）

東京大学・学生相談ネットワーク本部・講師

研究者番号：10323586

研究成果の概要（和文）：本研究は近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）を用いて、自閉症スペクトラム障害（ASD）の前頭葉機能の経年変化パターンを明らかにすることを目的とした。定型発達群のデータにより、認知課題遂行中の前頭前野の血流変化に関して、発達に伴い血流変化が大きくなることが明らかになった。また、精神年齢と暦年齢を統制した ASD 群と定型発達群との比較を行なったところ、ASD 群では前頭前野の血流変化が小さい傾向が見られた。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was exploring the developmental change of prefrontal function in children with autism spectrum disorders (ASD) using the near-infrared spectroscopy. In the typically developing children, the relative change of oxy-hemoglobin was correlated with their age. On the other hand, children with ASD presented the smaller change than age- and IQ-matched typically developing children. Furthermore, there were no correlations between the oxy-hemoglobin and their age.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1200,000	360,000	1560,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：発達障害、神経心理、脳・神経、自閉症、認知科学

1. 研究開始当初の背景

自閉症・アスペルガー障害などの自閉症スペクトラム障害は、対人関係の問題を主体とし、遺伝要因と環境要因とが絡み合い発症する疾患である。全般的な知的機能や行動特徴などの臨床症状は個々によって異なり、単一の疾患というよりはさまざまな表現型を持ったスペクトラムであると考えられることからこのような呼び名がついている。その背景には注意、言語、他者の感情・行動予測などの認知機能障害が想定されているが、こ

した臨床的異常の背景にある脳機能障害は明らかになっていない。また、自閉症スペクトラム障害は、3歳以前に発症しその後、一生続く疾患であるため、ある時点での脳機能障害の解明だけでなく、脳機能の発達的变化や成熟という視点での検討が必要であるにも関わらず、そのような視点に立った研究はほとんど行われていない。

2. 研究の目的

本研究は、自閉症スペクトラム障害の前頭

葉機能障害を中間表現型とみなし、その経年変化パターンを明らかにすることにより、生物学的マーカーに基づく異種性を検索することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象 定型発達児童48名と東京大学医学部附属病院こころの発達診療部に通院する患者をリクルートし、10名のデータ収集を行った。自閉症の診断および重症度については、DSM-IV、CARS (Childhood Autism Rating Scale)を用いて評価した。認知機能を評価するために、ウェクスラー知能検査(WISC-III)を、実生活場面での行動の評価のために、CBCL (child behavior check list)を実施した。さらに、定型発達児に対しては、小児・青年用精神疾患簡易構造化面接法(M. I. N. I KID)および対人反応性尺度(SRS)を実施し、精神疾患を持たないことを確認した。実施に際しては、保護者および本人に対し、書面にて説明を行ない、書面で同意を得た。

(2) 装置 2チャンネル NIRS 装置(NIRO200, 浜松ホトニクス社)を用いて、左右前頭前野(Fp1, Fp2 (国際 10/20 法))での脳血流量を計測した。認知課題には、語流暢課題を用い、「あ」で始まる言葉をできるだけたくさん言うよう被験者に教示した。語流暢課題は30秒間として、課題の開始前30秒間の安静時をベースラインとして、認知課題遂行中の平均ヘモグロビン変化量を解析した。

4. 研究成果

(1) 定型発達児の前頭前野の発達

定型発達群の縦断的および横断的データにより、認知課題遂行中の前頭前野の血流変化に関して、発達に伴い血流変化が大きくなるという経年変化を捉えることができた(図1)。

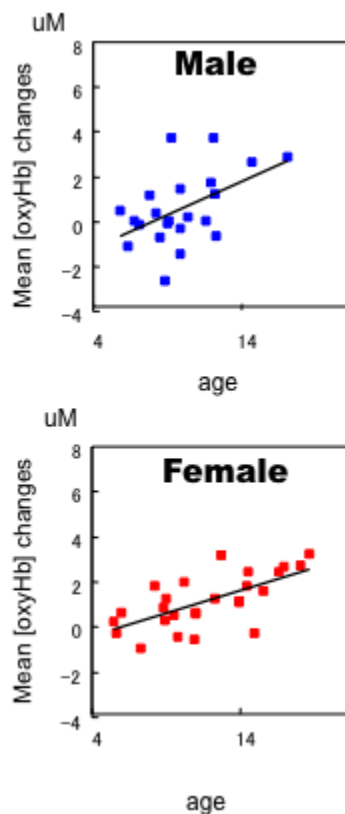


図1. 年齢とoxy-hemoglobin変化量の相関
課題遂行成績(単語の生成数)を統制しても、
年齢と血流変化の有意な相関が示された。

(2) 自閉症スペクトラムの前頭前野の発達
精神年齢と暦年齢を統制した自閉症スペクトラム(ASD)群と定型発達群との比較を行なったところ、課題遂行成績に差は認められなかったが、ASD群では前頭前野の血流変化が小さい傾向が見られた(図2)。

さらに、年齢と血流変化量との相関を調べたところ、ASD群では有意な相関が認められなかった(図3)。

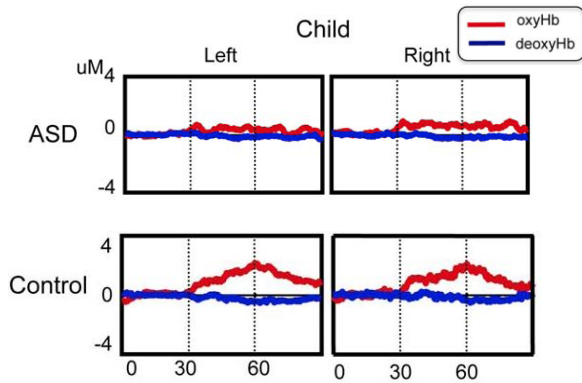


図2. 両群の hemoglobin 波形

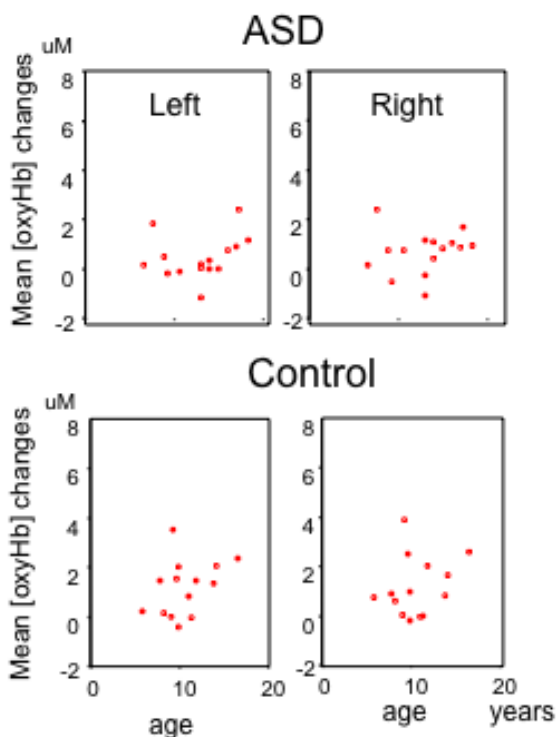


図3. 両群の散布図

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8件)

- ①Sumiyoshi, C, Kawakubo, Y, 他3名
Impaired ability to organize
information in individuals with autism
spectrum disorders and their siblings.

Neurosci Res, 69, 252-257, (2011), 査読
有

②Iwanami, A., Okajima, Y, Ota, H, Tani, M, Yamada, T, Hashimoto R, Kanai, C, Watanabe, H, Yamasue, H, Kawakubo, Y, Kato, N. Task dependent prefrontal dysfunction in persons with Asperger's disorder investigated with multi-channel near-infrared spectroscopy. Research in Autism Spectrum Disorders, 5(3), 1187-1193, (2011) 査読有

③川久保友紀・桑原斉・笠井清登: "アスペルガー障害の精神生理・神経生理" 精神科 16. 53-58 (2010), 査読なし

④川久保友紀: "発達障害児研究の今:何がどこまで明らかになったのか" 学校マネジメント 48. 10-13 (2009), 査読なし

⑤Kawakubo Y, Kuwabara H, Watanabe K, et al.: "Impaired Prefrontal Hemodynamic Maturation in Autism and Unaffected Siblings" PLoS ONE 4. (2009), 査読有

⑥C. Kato, M. Tochigi, S. Koishi, Y. Kawakubo, K. Yamamoto, H. Matsumoto, O. Hashimoto, S. Y. Kim, K. Watanabe, Y. 他4名: "Association study of the commonly recognized breakpoints in chromosome 15q11-q13 in Japanese autistic patients" Psychiatr Genet 18. 133-136 (2008), 査読有

⑦C. Kato, M. Tochigi, J. Ohashi, S. Koishi, Y. Kawakubo, K. Yamamoto, H. Matsumoto, O. Hashimoto, S. Y. Kim, K. Watanabe, 他4名: "Associations study of the 15q11-q13 maternal expression domain in Japanese autistic patients" Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 147. 1008-1012 (2008), 査読有

⑧M. Tochigi, C. Kato, J. Ohashi, S. Koishi, Y. Kawakubo, K. Yamamoto, H. Matsumoto, O. Hashimoto, S. Y. Kim, K. Watanabe, Y. Kmm, E.: "No association between the ryanodine receptor 3 gene and autism in a Japanese population" Psychiatry Clin Neurosci 62. 341-344 (2008), 査読有

〔学会発表〕(計5件)

①川久保友紀・高橋礼花・桑原斉・渡邊慶一郎・金生由紀子「AD/HD 児童における塩酸メチルフェニデート服用の効果ー日本版 DN-CAS 認知評価システムを用いた認知機能の評価」『第50回日本児童青年精神医学会』2009年10月

②川久保友紀: "AD/HD 児童に対する薬物療法による前頭葉機能の変化-DN-CAS および NIRS を用いた評価" 第47回日本特殊教育学会. (20090921). 宇都宮大学(栃木)

③ Kawakubo Y. Electrophysiological abnormalities of spatial attention in adults with autism during the gap overlap task. The 7th International conference of attention, Allahabad, India, December 2008

④ 川久保友紀・笠井清登・稲垣真澄: “近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)を用いた前頭葉機能の発達的变化.” 第38回日本臨床神経生理学会. (20081114). 神戸国際会議場

⑤ Kawakubo Y., Kuwabara H., Kasai K.: “The broader phenotype in parents of individuals with autism spectrum disorders” 7th Annual international meeting for autism research (IMFAR). (20080515). London

〔図書〕(計3件)

① 川久保友紀・金生由紀子: “臨床精神医学講座(第4章:広汎性発達障害・自閉症関連検査)” 中山書店 276-284 (2010)

② 川久保友紀・笠井清登: 自閉症(星和書店). 112-121 (2009)

③ 滝沢龍・川久保友紀・桑原斉・笠井清登: III. 精神疾患への応用 1. 統合失調症・自閉症の前頭葉機能障害と NIRS の臨床応用. 福田正人 編「精神疾患と NIRS」, 中山書店, pp. 92-102, 2009

〔産業財産権〕

○出願状況(計2件)

①名称: Stimulation subject presentation device for living body optical measurement apparatus and method for presenting stimulation subject

発明者: Kasai K., Takizawa R., Kawakubo Y., Takahashi A., Kuwabara H., Kawasaki S., Ichikawa N.

権利者: Hitachi medical co.

種類: patent

番号: JP2009060113

取得年月日: 2011.02.18

国内外の別: 国外

②名称: 生体光計測装置における刺激課題呈示装置及び刺激課題呈示方法

発明者: 高橋礼花、川久保友紀、滝沢龍、桑原斉、笠井清登、川崎真護、市川祝善

権利者: 日立メデイコ

種類: 特許

番号: 特願 2008-146721 20080612

出願年月日: 2008年6月12日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://childpsy.umin.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 慶一郎 (WATANABE KEIICHIRO)

東京大学・学生相談ネットワーク本部・講師

研究者番号: 10323586

川久保 友紀 (KAWAKUBO YUKI)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号: 40396718

(H20→H21: 連携研究者)

(2) 研究分担者

金 樹英 (Kim Sooyung)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号: 90401108

(3) 連携研究者

石井 礼花 (Ishii Ayaka)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 40609020

笠井 清登 (Kasai Kiyoto)

東京大学・医学部・附属病院・教授

研究者番号: 80322056