

令和 6 年 6 月 22 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16653

研究課題名（和文）成人期自閉スペクトラム症における性差と逆境的小児期体験の影響の検討

研究課題名（英文）The impact of gender differences and adverse childhood experiences on adult with autism spectrum disorder

研究代表者

岡崎 康輔（Okazaki, Kosuke）

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：70736925

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、成人期自閉スペクトラム症（以下、ASD）の特徴を性差や逆境的小児期体験、その他の特徴量を用いて検討を行った。本研究の成果として、ASDにおいて、逆境的小児期体験のなかでも小児期の性的虐待の経験は、成人期の事象関連電位に影響する可能性が示唆された。また、ロールシャッハ検査中の視線活動と機械学習モデルを用いてASDの特徴を検討したところ、ASDでは他の関心領域へ視線が移行する際の視線速度が、健常成人と比較し遅くなることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに自閉スペクトラム症（以下、ASD）を含む神経発達症の患者において逆境的小児期体験の高さは報告されてきた。本研究において、逆境的小児期体験、なかでも性的虐待が成人期ASDの脳機能に何らかの影響を及ぼし得ることが示されたことは、今後のASDの診断、治療の一助となりうることから学術的、社会的意義は高いと考えられる。また、これまでに示唆されていなかったASDの特徴が得られたことは、今後のASD研究の発展に寄与することができると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined the characteristics of adult with autism spectrum disorder (ASD) using gender differences, adverse childhood experiences (ACEs), and other features. The results of this study suggest that, in ASD, experiences of childhood sexual abuse among ACEs may affect event-related potentials in adulthood. Additionally, using eye-tracking activity during the Rorschach test and machine learning models to examine ASD characteristics, it was found that in ASD, the gaze speed when transitioning to other areas of interest is slower compared to neurotypical adults.

研究分野：神経発達症

キーワード：自閉スペクトラム症 逆境的小児期体験 眼球運動 機械学習

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ASD は神経発達症の一つであり、その有病率に最も顕著な性差を認める精神神経障害の一つである。これまでに健常対象における脳の機能的、形態学的な性差について報告されている (Baron-Cohen; 2002, Yamasue; 2008)。また、健常女性に比べて健常男性は共感性や友好性が低い一方で、理論的に体系立てて推論することが高く、さらに健常男性に比べて ASD ではよりその傾向を示すことから、“extreme male brain theory of autism” が提唱されている (Baron-Cohen; 2002)。このように、近年、ASD における有病率の性差に関連し、ASD の表現型について報告が相次いでいる (Kuusikko; 2008, Giarelli; 2010, May; 2014, Rodgers; 2019)。成人期になり、適応障害などをはじめとする精神疾患を呈して初めて ASD と診断されるケースがみられることも少なくなく、そのバリエーションが示唆され、異質性が注目されている。脳画像研究では、ASD の特徴として、脳量や白質、灰白質量の発達初期段階における急激な成長と児童、思春期における成長の遅滞が報告されている (Courchesne; 2001)。一方で、支援を行うことにより、白質神経繊維の統合性が改善する (Pardini; 2012) といった脳構造の可逆性が報告されており、遺伝要因と環境要因との相互作用が重要な役割を果たしている多因子疾患であることが示唆される。小児期の不適切な養育環境、虐待といった環境要因が、小児期に限らず成人期まで影響を与えることは、近年の国内外の調査で明らかになっている。これまでに、小児期の逆境体験が、小児期及び成人期における気分障害・不安障害・物質乱用などの精神疾患に関連していると報告されている (Green; 2010)。また、近年の脳形態画像研究は、逆境的な小児期体験 (Adverse Childhood Experience: ACE) が脳の発達にダメージをもたらすことも報告している (Tomoda; 2009, 2011, 2012)。ACE に伴う脳の構造的及び機能的変化は精神病症状及び行動異常のリスクに影響を及ぼすと報告されている (Bellis; 2002, Heim; 2010, Jensen; 2015)。すなわち、同じ診断基準のもと、同一の診断をもつ母集団において、小児期の逆境体験の有無など、複数の生物学的表現型が存在する可能性が示唆される。

ASD では社会相互性・コミュニケーション障害を中核症状を特徴とするが、メタ認知の障害及び他者の視点取得 (perspective-taking) の困難さが関連していると小児期、成人期 ASD において報告されている (Lombardo; 2010, Pfeifer; 2013)。安静時機能的 MRI 研究で、社会性に関与するデフォルトモードネットワーク領域間の機能的結合の弱さが報告されている (Jung; 2014)。また、社会性の障害を反映する神経生理学的検査として ERP と眼球運動がある。ERP では N170 及び P300 の異常が報告されている (Gunji; 2009, Inagaki; 2013)。眼球運動において、ASD では視線の焦点が定型発達者と異なること (Klin; 2002)、滑動性追跡眼球運動の困難さの報告がある (Gepner & Mestre; 2002)。その他、NIRS にて小児期及び成人期 ASD における前頭前皮質の機能不全は報告されており (Kuwabara; 2006, Kawakubo; 2009)、我々の研究グループにおいても反応抑制課題である stroop 課題を用いて小児期 ASD における前頭前皮質の機能不全を報告している (Uratani; 2019)。

2. 研究の目的

本研究は上記を踏まえて、成人期 ASD において、性差及び虐待などの ACE の質的、量的な相違により生物学的基盤が異なるという仮説のもと、成人期 ASD の症候学的な表現型及び神経心理、脳画像、神経生理学的な中間型表現型に影響を及ぼす因子を多面的に検討することを目的とした。

3．研究の方法

対象と方法

奈良県立医科大学附属病院に外来通院中の20～60歳の成人期ASD患者を対象とする。また、20歳～60歳の定型発達者を対照群とする。

熟練した1名の精神科医が、DSM-5におけるASDの診断基準を満たした対象患者にADOS-2 (Autism Diagnostic Observation Schedule Second Edition) (日本語版)を行いASD診断を行う。小児期のASD症状の評価をPARS-TR (Parent-interview ASD Rating Scale-Text Revision)、現在のASD症状の評価をAQ-J (Autism-Spectrum Quotient Japanese version)にて確認する。主診断がASDであるものを対象とする。併存症として、知的発達症、精神病性障害、神経認知障害、器質性疾患を伴うものは除外する。また逆境的小児期体験についてはACE質問紙表、CATS (Child Abuse and Trauma Scale) (日本語版)にて、ACEの有無、そして質的及び量的を評価する。下記図に示す背景情報、社会的機能、症状の重症度を評価し、認知機能、血液メタボローム解析、脳画像、神経生理学的検査を行う。

4．研究成果

2020年度より収集していた健常成人ならびに成人期ASDのデータの中から、ASD 21名および健常成人 22名において、逆境的小児期体験と聴覚性オッドボール課題中の事象関連電位(ERP)成分との関係性を評価した。その結果、性的虐待の重症度が高いほど、ASD群においてFz、Cz、C3、およびC4でのP300の振幅が大きくなることを示した。一方で、健常成人においては、児童期の虐待の重症度がCzおよびC3でのP300の潜時と関連していることを示した。さらに、知能指数は健常成人におけるFz、Cz、C3、およびC4でのMMNの振幅と有意に関連していることが示唆された。これらの結果は、ASDにおいて、逆境的小児期体験の成人期の脳機能への影響についてERPを用いることが可能であることを示しており、逆境的小児期体験の中でも性的虐待が成人期ASDの脳機能に強く影響しうることを初めて示した。

また、ロールシャッハ検査(RT)時の視線活動のデータを用いて、ASDの特徴の検出を2023年度で実施した。対象は、健常成人47名(男性26名、女性21名、平均年齢27.1歳)ASD48名(男性35名、女性13名、平均年齢27.4歳)であった。自閉スペクトラム症の診断は、DSM-5ならびにADOS-2にて実施した。視線活動データはTobii Pro Glasses 3を用いて取得し、RT実施時の視線活動をTobii Pro Labを用いて、RTの各図版にマッピングし眼球運動データを取得した。得られたデータを混合ガウスモデル(GMM)を用いて、クラスタリングした。GMMにてクラスタリングを行った各関心領域(AOI)における、存在確率、停留時間、あるAOIから他のAOIへ移動する確率、視線速度を抽出し、サポートベクターマシンの用いて判別を行った。結果、各AOI内での視線速度を用いることで、ASDの約70%を分類できることが示された。また、GMMにより6から12クラスターに各図版をクラスタリングし、得られたAOI内の視線速度を用いて分類をした際に、図版1、3、6は、2群を分類するうえで有用である可能性が示唆された。さらに、健常対照群と比較して、ASD群は他のAOIへ視線が移行する際の視線速度が遅くなることを示された。

本研究を通じて、当初の研究目的であった、ACEのASDへの影響を示すことができたと同時に、ERPがASDや健常成人におけるACEの脳機能への影響を評価しうるツールであることを示したと考えられる、また、健常成人と成人期ASDを比較的高い精度で判別できるモデルを機械学習モデルを用いて構築することができた。また、視線活動データは、両群を判別するうえで、有用な生物学的指標の1つであることが示唆された。本研究は、ASDのより適切な診断そして治療開発の一助となりうると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okazaki Kosuke, Ota Toyosaku, Makinodan Manabu, Kishimoto Naoko, Yamamuro Kazuhiko, Ishida Rio, Takahashi Masato, Yasuda Yuka, Hashimoto Ryota, Iida Junzo, Kishimoto Toshifumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Associations of childhood experiences with event-related potentials in adults with autism spectrum disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-70409-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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------