

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791218

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム障害の機能的連関 障害仮説に関する発達脳科学的研究

研究課題名(英文) Developmental neuro-scientific study on the functional connectivity hypothesis of ASD

研究代表者

土居 裕和 (Doi, Hirokazu)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・講師

研究者番号：40437827

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円、(間接経費) 990,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、脳波データによる機能的連関評価を応用したASD超早期診断技術開発の基盤となる知見を確立するため、主として乳児の機能的連関評価に適した脳波計測パラダイムの確立に関する予備的検討、ASD超早期スクリーニングの精度向上に併用可能な生物学的因子の探索的検討に取り組んだ。研究の結果、乳児の視覚的注意を引きやすい幾何学図形アニメーション観察中の背景脳波データ計測により、機能的連関評価に十分な長さの脳波データを安定して計測可能なことが示された。また、神経伝達に関連する遺伝子多型が、発達早期の社会的コミュニケーション能力と関連している可能性を見出した。

研究成果の概要(英文)：It is well-established that early intervention to children with autism-spectrum disorders greatly improves their later adaptation to the social world. Recent studies show that some of core symptoms of autism-spectrum disorders is attributable to the impairment of the functional connectivity in the neural system. On the basis of this, it might be possible to develop an early screening measure by quantifying the functional connectivity from infants EEG. To this end, an exploratory investigation was conducted on what kind of EEG measurement paradigm is suitable for the measurement of infants functional connectivity. The preset study also investigated a biological marker linked to infants social communication ability that can improve the screening accuracy when used conjointly with the functional connectivity measure. The results have shown a trend-level significance in the relation between visual attention towards social stimuli and the genotype of neurotransmitter-related gene.

研究分野：医歯薬学

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：ASD 機能的連関 遺伝子多型 脳波

## 1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害(ASD)は、国内におよそ120万人の患者が居ると推定されている発達障害である。ASDは、言語の発達の遅れを示すカナー型自閉症から、同年齢の健常者と比べて遜色のない知能を有するアスペルガー症候群まで、いくつかのサブカテゴリーが存在する。国内外の研究者により、その病因・病態解明の努力が続けられているが、ASDの神経基盤の全貌は未だ明らかになっていないのが現状である。

ASD児に早期に療育(社会的スキルトレーニング etc)を受けさせることで、社会適応能力が大きく改善することが明らかにされつつある(Cappadocia & Weiss, 2010)。ASD児への早期介入を実現するには、少しでも早い時期にASD児を見つけ出すASDの早期診断が極めて重要である。しかし、ASD診断が行動観察に依拠している現状では、乳児期におけるASD超早期診断は困難を極める。この問題を解決するには、乳児にも適用可能なASDの客観的診断指標の開発が有効であると考えられるが、この点に関する研究は世界的にみてもほとんど行われていない。

従来のヒト脳機能研究では、脳機能部位と脳機能(認知、行動 etc)との対応関係を解明する脳機能局在アプローチが主流であった。しかし、近年の研究により、高次脳機能の発現においては、単一の脳機能部位の働きではなく、脳機能部位間の機能的な結びつきの強さ=機能的連関が重要であることが明らかにされつつある(Halvershorn et al, 2011; Stramaglia et al, 2011)。

定型発達成人においては、前頭前野と感情を生み出す扁桃体・報酬系との機能的連関により、前頭前野が、感情の暴発や過度の衝動性を抑制していることが明らかにされている(Peper et al, 2011)。また、複数の情報を統合する際には、各情報を処理する脳機能部位(視聴覚情報であれば、視覚野と聴覚野)間の機能的連関により、情報統合が実現されることが明らかにされている(Joassin et al, 2011)。

これらを踏まえると、ASDにみられる各症状は、脳機能部位間の機能的連関の障害により発症した可能性がある(機能的連関障害仮説)。まず、限局された興味・常同行動と自己コントロール能力障害(McCrimmon et al, 2011; Agam et al, 2010)は、機能的連関障害により、前頭前野による感情・衝動性・行動コントロールが弱まった結果として発症した可能性がある。また、情報統合能力障害(Pillicano et al, 2005; Foss-Feig et al, 2010)に関しても、複数の情報を処理する脳機能部位間の機能的連関の障害により、情報統合能力が失われている可能性がある。

近年の研究から、脳波計測に基づく脳活動の機能的連関評価指標が確立されつつある。脳波計測は乳児でも簡易に実施可能である。このため、脳波データに基づく機能的連関評価によりASD超早期診断、ひいては、早期介入を実現できる可能性がある。しかし、現状では、乳児期の機能的連関と、その後のASD様行動傾向・ASD発症との関連性を結びつける実証的証拠はほとんど存在しない。

## 2. 研究の目的

本研究では、脳波データによる機能的連関評価を応用したASD超早期診断技術開発の基盤となる知見を確立するため、以下の各課題に取り組んだ。

- (1) 乳児の機能的連関評価に適した脳波計測パラダイムの確立に関する予備的検討
- (2) ASD超早期スクリーニングの精度向上に併用可能な生物学的因子の探索的検討
- (3) 乳幼児大規模集団を対象とした縦断的追跡の開始

## 3. 研究の方法

- (1) 乳児を対象とした脳波計測を実施し、機能的連関評価に必要な脳波データを安定して計測可能な脳波計測パラ

タイムの予備的検討を実施した。計測に使用した実験パラダイムは、a. 複数種類の幾何学アニメーション観察中の安静時背景脳波計測、b. 視聴覚的バイオロジカルモーション刺激を観察中の事象関連同期/脱同期反応計測である。

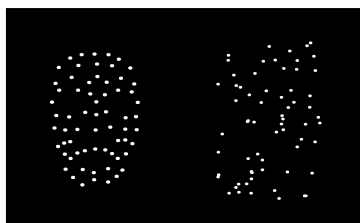


図 1. 視聴覚バイオロジカルモーション刺激の画像例

(2) ASD 早期スクリーニングの精度向上に併用可能な生物学的マーカーの探索的検証を目的として、乳児の社会的コミュニケーション刺激に対する選好注視反応と遺伝子多型との関連性を分析した。社会的コミュニケーション刺激としては、倒立/正立バイオロジカルモーション・直視/逸らせた視線の2種類を用いた。選好注視反応計測は、生後4ヶ月、10ヶ月、18ヶ月の3時点で実施した。

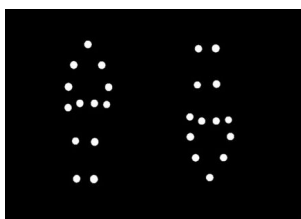


図 2. 選好注視反応計測に用いた視覚刺激例

#### 4. 研究成果

(1) 予備的検討の結果、視聴覚バイオロジカルモーション刺激に対する事象関連反応計測は、体動・眼球運動に由来すると考えられるアーチファクトの影響が大きく、信頼性の高い解析にたるデータが得られなかった。そこで、機能的連関解析系の立ち上げには、幾何学的アニメーション観察時の安静時背景脳波データを用いることとした。

背景脳波データは、眼球運動補正をかけた

うえで、5sec 毎の長さのエポックに分割した。アーチファクトが含まれるエポックを除去した後、各エポックに含まれる各周波数帯域のコヒーレンスを計測し、エポック間で平均を取った。その一例を図に示す。

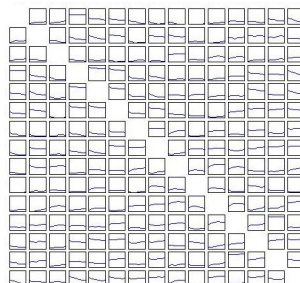


図 2. 波帯域(4-8Hz)のコヒーレンス

以上から、5分ほどの幾何学アニメーション観察中の安静時背景脳波データをもとに、国際10/20法で指定された電極間の各周波数帯域におけるコヒーレンスを評価可能であることを確認した。一方、安静時背景脳波におけるコヒーレンスは、容積伝導の影響を受けやすいことが知られている。この問題を克服するため、乳児における電流源間のコヒーレンス評価手法開発が今後の課題である。

(2) 社会的コミュニケーション刺激に対する選好注視反応と脳機能に影響を与えることが明らかになっている遺伝子多型との関連性を分析した。なお、視線刺激に対する注視反応計測では、分析実施に十分なサンプル数が得られなかったため、バイオロジカルモーション刺激に対する注視反応のみを解析を対象とした。遺伝子多型は出生時に採取した臍帯血サンプルから抽出したDNAをもとに

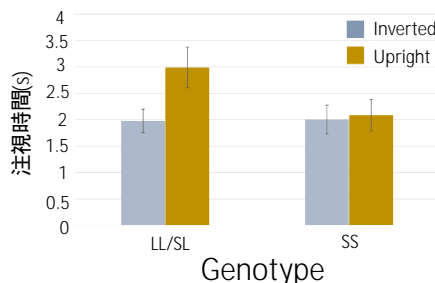


図 4. セロトントランスポータ遺伝子多型と選好注視反応の関連性

解析した。解析した遺伝子多型はエストロゲン受容体 ESR1, ESR2、オキシトシン受容体 OXTR、脳由来神経栄養因子 BDNF の一塩基多型と、セロトニントランスポータの縦列反復多型 5-HTTLPR である。

分析の結果、ESR1, ESR2, OXTR, BDNF とバイオロジカルモーション刺激に対する注視反応との間に関連性はみられなかった。一方、5-HTTLPR とバイオロジカルモーション刺激に対する選好注視反応との関連性が有意傾向になった。この結果は、機能的連関評価と 5-HTTLPR 遺伝子多型解析結果を併用することで、ASD 超早期スクリーニングの精度向上に結びつく可能性を示唆している。

(3) 縦断的追跡の開始に関しては、既に対象者のリクルートを開始している。今後、ASD ハイリスク群も募集対象に含めることで、機能的連関評価の早期スクリーニング指標としての有効性・妥当性評価する予定である。

#### 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 2 件)

土居裕和, 篠原一之, 注意の生理学的指標, 査読無, 精神科, 24(2), 147-153 2014.

Doi H, Nishitani S, Fujisawa T, Nagai T, Kakeyama M, Maeda T, Shinohara K “Prenatal Exposure to a Polychlorinated Biphenyl (PCB) Congener Influences Fixation Duration on Biological Motion at 4-Months-Old: A Preliminary Study”, 査読有, PLoS ONE, 2013, e59196.

〔学会発表〕(計 1 件)

Doi H, Nishitani S, Fujisawa T, Nagai T, Kakeyama M, Maeda T, Shinohara K. ”Prenatal exposure to polychlorinated biphenyl (PCB) congener impairs socio-cognitive ability in human four-month-olds” 11th WFSBP, 23 – 27 June, 2013, kyoto, Japan,

〔その他〕

<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/physlgy2/>

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

土居 裕和 (DOI hirokazu)  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号：40437827