

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25285201

研究課題名(和文) 注意欠陥/多動性障害における注意機能特性の比較認知科学的解明と診断の確立

研究課題名(英文) Comparative Cognitive Research and Establishment of Diagnosis of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder with Reference to Its Attentional Properties

研究代表者

正高 信男 (Masataka, Nobuo)

京都大学・霊長類研究所・教授

研究者番号：60192746

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ヒトとサルを対象として、発達障害の認知特性を解明すると同時に診断法の確立を目的とした。近赤外分光法は主にヒトの脳活動計測に用いられる手法であるが、これをサルに応用することに成功した。これにより、今後はヒトと動物モデルでの直接的な比較が可能となり、発達障害の生物学的背景の解明が進むと期待される。また、発達障害児の毛髪中のストレスホルモン量を測定し、認知特性との関連を調べることにより、発達障害で見られる一部の認知機能障害は慢性的ストレスによる二次的な障害であることを見出した。この発見は、今後の発達障害のよりの確な診断に大きく貢献すると期待される。

研究成果の概要(英文)：This study was aimed to unveil the cognitive characteristics of neurodevelopmental disorders in a primate model and human subjects toward the establishment of better diagnosis of the disorders. Near-infrared spectroscopy is a novel technique that has been employed for measurements of cortical activities in human subjects. We were now able to apply this technique to non-human primates, with which direct comparisons between non-human primates and human subjects in terms of brain activities as biomarkers can be accomplished, and thereby aids further understanding of biological mechanisms underlying neurodevelopmental disorders. In addition, we unveiled that some cognitive deficits suggested to be involved in neurodevelopmental disorders were not caused by primary pathological changes, but secondary to chronic stress, which would be associated with social maladaptation due to their symptoms. This finding substantially contribute on better diagnosis of neurodevelopmental disorders.

研究分野：実験心理学

キーワード：意識・認知・注意 発達障害

1. 研究開始当初の背景

ADHD や自閉症スペクトラム障害などの発達障害が社会問題として注目を浴びて久しいが、それにも関わらず、その基礎研究は依然として大きな進展は見られず、診断法も確立しないままである。まず、発達障害かどうかの判断の元になる情報は家族や学校の教員による行動観察が主になる。そのため、障害の程度やその経時的な変化を明確に記述しにくい。また、発達障害かどうかの診断は医師の主観的判断に依存することから、診断する医師により判断が異なる可能性も出てくる。さらには、発達段階や年齢により周囲の環境や社会から受ける影響も異なることから、表面に現れる障害の質や程度が発達段階や年齢により変化する可能性もある。そこで、障害の程度やその変化を何らかの実験的方法を用いることにより定量化を可能にすることで、発達障害児への効果、さらには教育現場における指導方法による改善効果をより正確に評価することにつながり、発達障害児に対するより効果的な取り組みが可能になると思われた。

2. 研究の目的

発達障害の認知的基盤が明らかではなく、発達障害児の行動パターンが前頭連合野損傷者でみられる脱抑制や実行機能障害に酷似していることから、発達初期に前頭連合野で生じた不全が発達障害の主要因ではないかと考えられた。そこで、発達障害は発達初期に生じる前頭連合野の実行機能障害であるという仮説をたて、マカクザルとヒトを対象としてこれを検証し、認知特性を解明すると同時に、診断法の確立を目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、ヒト発達障害児と定型発達児およびサルを対象とした、高次処理系にかか

わる認知・行動実験と、その課題遂行中の前頭葉の活動を近赤外分光法 (NIRS) にて計測する。それらによって、認知機能の変化を、ヒトに特徴的なところと、ヒトおよび霊長類に共通する側面を明らかにする試みを行った。また、発達障害で示唆されている認知機能の変化が直接の前頭葉活動の変化によるものなのか、または発達障害の症状が引き起こす社会不適応状態による慢性的ストレスが原因となって、二次的な認知機能の不全を引き起こしている可能性を、発達障害児と定型発達児での毛髪中に蓄積されているストレスホルモン量を ELISA 法を用いて調べた。

4. 研究成果

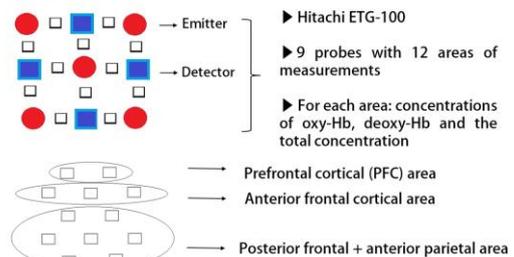
近赤外分光法は主にヒトの脳活動計測に用いられる手法であるが、これをサルに応用することに成功した。これにより、今後はヒトと動物モデルでの直接的な比較が可能となり、発達障害の生物学的背景の解明が進むと期待される。

• Subjects



- ▶ Female Japanese macaques at the age of 3~5 years old (n=3)
- ▶ NIRS probe holder was custom-made to fit to the skulls of monkeys.

• NIRS



• Visual stimuli

Stimulus types 4 categories (snake, monkeys, foods, flowers) of photos



Presentation

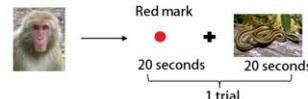


図 1: ニホンザルでの NIRS 計測と視覚刺激に用いた画像の例。

本実験ではメスのニホンザル 3 頭を用いた。NIRS はヒト用のものをサルで仕様できるようにカスタム改造した。

前頭前皮質、前頭皮質、ならびに頭頂皮質からの記録をおこなったが、今回はとりわけ前頭前皮質の活動に着目し、解析をおこなった。本研究では、サル、へビ、食べ物、花ということなるカテゴリーの画像を提示し、カテゴリーごとに異なる脳活動が計測できるかを調査した。

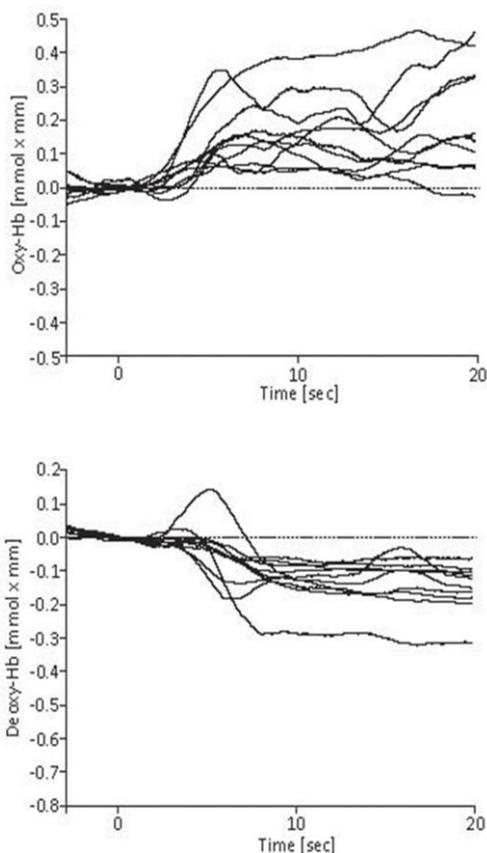


図2: 前頭前皮質での視覚刺激に対する反応の計測例。へビの画像を提示した際の、酸化ヘモグロビン(Oxy-Hb:上)と還元ヘモグロビン(Deoxy-Hb:下)、それぞれの例を示している。

図3-A、Bに花、食べ物、サル、へビに対する、3頭での平均をとった酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンがそれぞれ示されている。これらの反応の積算値をとったものが図C、Dに示されている。へビの画像刺激提示に対する酸化ヘモグロビン反応はサル

と食べ物の画像提示時の反応よりも有意に高く、また食べ物の画像を提示した際の還元ヘモグロビン反応は、花の画像提示時の反応よりも有意に低下することが見出された(表1)。

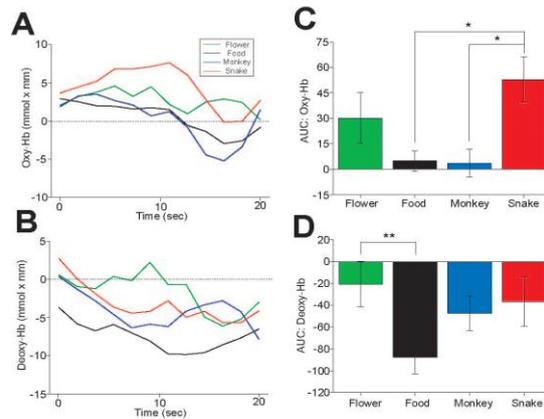


図3: 前頭前皮質でのカテゴリごとの視覚刺激に対する反応。

| Category | Snake | Monkey | Food | Flower |
|----------|-------|--------|------|--------|
| Oxy-Hb | ↑↑↑ | → | → | ↑ |
| Deoxy-Hb | ↓ | ↓ | ↓↓↓ | → |

↑↑↑: large increase, ↑: moderate increase, →: no change, ↓: moderate decrease, ↓↓↓: large decrease

表1

これらの結果から、NIRSを用いて、カテゴリ分類に関わる脳機能に関わる活動が計測できることが示された。

また、発達障害児の毛髪中のストレスホルモン量を測定し、認知特性との関連を調べることにより、発達障害で見られる一部の認知機能障害は慢性的ストレスによる二次的な障害であることを見出した。この発見は、今後の発達障害のよりの確な診断に大きく貢献すると期待される。

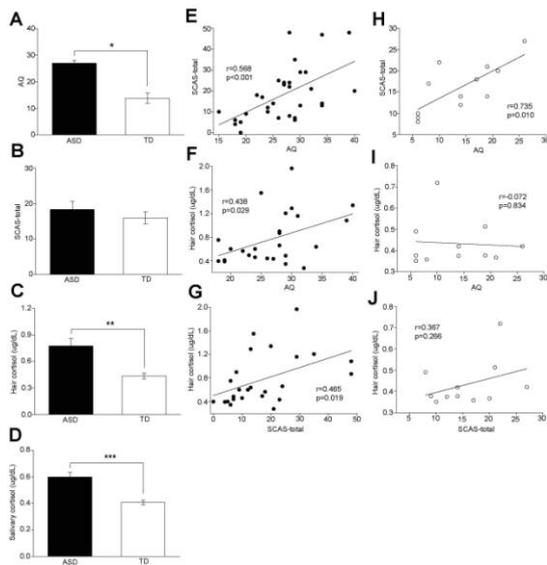


図4：自閉症児(ASD)と定型発達児(TD)での自閉症スペクトラム指数(AQ)、スペンサー児童不安尺度(SCAS)、ならびに唾液中と毛髪中のストレスホルモン量を比較、相関関係を調査した図を示す。

ASD児はAQがTD児と比較し、有意に高く(A)、また、唾液中(C)と毛髪中(D)のストレスホルモン量もASD児でTD児よりも有意に高いことを見出した。このことからASD児ではTD児よりも慢性的にストレスを経験していること、また、ストレスに対する反応もTD児よりも高いことを示している。さらにこれらの間には有意な相関関係があり、とりわけASD児では、AQが高いほど、不安傾向が強く、またストレスレベルも高いことがみいだされた。

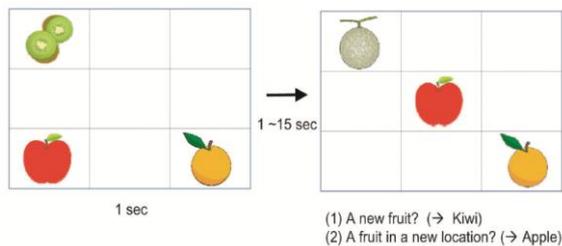


図5：本実験でもちいたワーキングメモリ課題。

3種類の果物が提示され、遅延時間後に3つのうち1つの果物が別のものになる(非空間性ワーキングメモリ)と同じ果物だが別の場所に提示される(空間性ワーキングメモリ)を同時に調査できる課題を開発した。

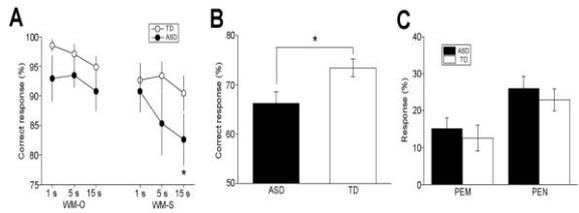


図6：ワーキングメモリ課題を含む認知課題の結果。

ワーキングメモリ(A)の他に、社会認知に関わる、まなざしから感情を読み取る課題(B)、ならびに行動柔軟性に関わるウィスコンシンカード分類テスト(C)を行った。ASD児では、空間ワーキングメモリと感情読み取り能力がTD児と比較し、低下していることを見出した。一方、行動柔軟性についても、低下しているという研究結果があるが、本研究ではそのような機能障害は見られなかった。

| | r | r ² | F | p |
|-----------------------------|--------|----------------|--------|--------|
| ASD | | | | |
| <i>WMT-S (all delays)</i> | | | | |
| AQ | 0.099 | 0.010 | 0.187 | 0.671 |
| SCAS | -0.401 | 0.161 | 3.64 | 0.072 |
| sCORT | 0.106 | 0.011 | 0.225 | 0.640 |
| hCORT | -0.534 | 0.285 | 8.39 | 0.009* |
| <i>WMT-S (15 sec delay)</i> | | | | |
| SCAS | -0.485 | 0.235 | 5.85 | 0.026* |
| hCORT | -0.408 | 0.167 | 4.20 | 0.053 |
| <i>WMT-O (all delays)</i> | | | | |
| AQ | 0.074 | 0.006 | 0.104 | 0.751 |
| SCAS | -0.115 | 0.013 | 0.255 | 0.619 |
| sCORT | 0.031 | 0.001 | 0.189 | 0.892 |
| hCORT | -0.263 | 0.069 | 1.56 | 0.226 |
| TD | | | | |
| <i>WMT-S (all delays)</i> | | | | |
| AQ | 0.016 | <0.001 | 0.003 | 0.961 |
| SCAS | -0.355 | 0.126 | 1.44 | 0.258 |
| sCORT | 0.453 | 0.117 | 2.33 | 0.161 |
| hCORT | 0.043 | 0.109 | 0.017 | 0.900 |
| <i>WMT-O (all delays)</i> | | | | |
| AQ | 0.003 | <0.001 | <0.001 | 0.992 |
| SCAS | -0.488 | 0.239 | 3.13 | 0.107 |
| sCORT | 0.464 | 0.128 | 2.47 | 0.151 |
| hCORT | -0.158 | 0.083 | 0.230 | 0.643 |

*: Statistically significant correlation; %CR: percentage of correct responses

表2:

ワーキングメモリ課題の成績と自閉症スペクトラム指数、不安尺度、ストレスホルモン

レベルなどとの相関関係を調査したところ、ASD児では、慢性ストレスレベルの指標である、毛中ストレスホルモン量と空間ワーキングメモリの課題成績とに有意な相関関係が認められた。一方、そのような相関関係はTD児では見られなかった。ASD児では、TD児よりも慢性ストレスレベルが高いことから、ASD児でみられる空間ワーキングメモリの障害は、一次的な病理変化によるものではなく、二次的な慢性ストレスの結果による可能性を見出した。

| | | <i>r</i> | <i>r</i> ² | <i>F</i> | <i>p</i> |
|------------|--------------|----------|-----------------------|----------|----------|
| <i>ASD</i> | <i>AQ</i> | -0.142 | 0.020 | 0.388 | 0.541 |
| | <i>SCAS</i> | -0.211 | 0.045 | 0.887 | 0.358 |
| | <i>sCORT</i> | 0.264 | 0.070 | 1.57 | 0.224 |
| | <i>hCORT</i> | -0.318 | 0.101 | 2.47 | 0.130 |
| | | | | | |
| <i>TD</i> | <i>AQ</i> | -0.262 | 0.069 | 0.735 | 0.411 |
| | <i>SCAS</i> | -0.252 | 0.064 | 0.678 | 0.430 |
| | <i>sCORT</i> | -0.409 | 0.167 | 1.81 | 0.212 |
| | <i>hCORT</i> | -0.144 | 0.021 | 0.189 | 0.674 |
| | | | | | |

表 3 :

同様にまなざし感情読み取り課題の成績と自閉症スペクトラム指数、不安尺度、ストレスホルモンレベルなどとの相関関係を調査したところ、ASD児においてもTD児においても相関関係は見られなかった。このことから、ASDにみられる感情読み取り機能の障害は主に一時的な病理変化による可能性が高いと考えられる。

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 10 件)

- ① R. Sawada, H. Doi & N. Masataka (2016) Processing of self-related kinematic information embedded in static handwritten characters. *Brain Research* 1642(1), 287-297. 査読有. DOI:10.1016/j.brainres.2016.03.039
- ② N. Kawai, K. Kubo, N. Masataka & S. Hayakawa (2016) Conserved evolutionary history for quick detection of threatening faces. *Animal Cognition* 19(3): 655-660. 査読有. DOI: 10.1007/s10071-015-0949-y
- ③ A. Lemasson, R. Jubin, N. Masataka & M.

- Arlet (2016) Copying hierarchical leader's voices? Acoustic plasticity in female Japanese macaques. *Scientific Reports* 6:21289. 査読有. DOI:10.1038/srep212891
- ④ M. Arlet, R. Jubin, N. Masataka & A. Lemasson (2015) Grooming-at-a-distance by exchanging calls in non-human primates. *Biology Letters* 11: 20150711. 査読有. DOI: 10.1098/rsbl.2015.0711
- ⑤ T. Isomura, S. Ogawa, M. Shibasaki & N. Masataka (2015) Delayed disengagement of attention from snakes in children with autism. *Frontiers in Psychology*, 6, 241. 査読有. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.00241
- ⑥ T. Isomura, H. Ito, S. Ogawa & N. Masataka (2014) Absence of predispositional attentional sensitivity to angry faces in children with autism spectrum disorders. *Scientific Reports*, 4, 7525. 査読有. DOI: 10.1038/srep07525
- ⑦ M. Shibasaki, T. Isomura & N. Masataka (2014) Viewing images of snakes accelerates making judgments of their colours: red snake effect as an instance of 'emotional Stroop facilitation'. *Royal Society Open Science* 1, 140066, 2014. 査読有. DOI: 10.1098/rsos.140066
- ⑧ M. Shibasaki & N. Masataka (2014) The color red distorts time perception for men, but not for women. *Scientific Reports* 4, 5899. 査読有. DOI: 10.1038/srep05899
- ⑨ T. Isomura, S. Ogawa, S. Yamada, M. Shibasaki, & N. Masataka (2014) The Effect of Inversion on the Anger Superiority Effect in children with and without Autism Spectrum Disorders. *Journal of Psychological Abnormalities in Children*. 3, 117. 査読有. DOI: 10.4172/2329-9525.1000117
- ⑩ T. Isomura, S. Ogawa, S. Yamada, M. Shibasaki, & N. Masataka (2014) Preliminary evidence that different mechanisms underlie the anger superiority effect in children with and without autism. *Frontiers in Psychology* 5, 461. 査読有. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00461

[学会発表] (計 2 件)

- ① T. Isomura, S. Ogawa and N. Masataka (2015) Attentional Sensitivity to Features of Angry Faces and Domain-General Cognitive Characteristics. 2015 International Meeting for Autism Research (14 May 2015, Salt Lake City, UT)
- ② N. Masataka (2014) Snake detection and red snake effect. 国際霊長類学会 (14 Aug 2014, Hanoi)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

http://www.pri.kyoto-u.ac.jp/sections/ninchi/?page_id=35

6. 研究組織

(1) 研究代表者

正高 信男 (MASATAKA, Nobuo)

京都大学・霊長類研究所・教授

研究者番号： 60192746

(2) 研究分担者

船橋新太郎 (FUNAHASHI, Shintaro)

京都大学・こころの未来研究センター・

教授

研究者番号： 145830

(3) 連携研究者

()

研究者番号：