

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2014

課題番号：26670535

研究課題名(和文)社会性の障害そのものの客観定量化

研究課題名(英文)Objective quantification of deficits in social behavior

研究代表者

山末 英典(Yamasue, Hidenori)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：80436493

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：平成24-25年度に収集済みの自主臨床試験データ、ベースライン(投薬開始前)/オキシトシン点鼻剤6週間投与後/プラセボ点鼻剤6週間投与後の動画記録54点(3時点 × 高機能自閉スペクトラム症当事者18名)から視線・表情を定量分析した。これらの動画は、Autism Diagnostic Observation Scheduleを実施中の被験者の反応を記録していた。またこれらの動画の音声記録54点から声色・抑揚の定量分析も行った。その結果、オキシトシン投与によって対人場面での無表情の割合が有意に減少する、すなわち表情が豊かになるといった結果を得ており、現在論文投稿を準備中である。

研究成果の概要(英文)：We quantitatively analyzed eye gaze, facial expression, and voice prosody during Autism Diagnostic Observation Schedule recorded in 54 videos. These videos were collected from our randomized, placebo-controlled, double blind and crossover within-subject-design clinical trial of six weeks continuous administration of intranasal oxytocin in 18 adult males with high-functioning autism spectrum disorders at baseline, after placebo treatment, and after oxytocin treatment. The results included a significant oxytocin-induced-decrease in ratio of neutral component of facial expression during real-life social interaction with others. The results are now under preparation for submission.

研究分野：精神医学

キーワード：社会行動 行動の定量評価 自閉スペクトラム症

1. 研究開始当初の背景

精神疾患を特徴づける際に、臨床的には行動に現れた特徴を訓練を受けた臨床家の観察によって評価する(例: J Autism Dev Disord, 30, 205-223. (2000))。しかし、こうした評価は客観性や定量性や再現性などの点で問題がある。そのため、臨床研究の場合には心理検査の成績などをもって疾患を特徴づける指標として用いることが多い(例: PLoS One, 7, e39561(2012))。だが、客観性・定量性・再現性などを高めるために用いられる定式化した心理検査の成績は、疾患を特徴づける症状や行動の偏りそのものとは隔たりがある。

これまで自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder: ASD) の社会性の障害に対する確立された治療法はなく、基本的に幼少期に症状が出現するとその後の経時的な重症度の変化は乏しく、一生涯持続すると考えられている。そのため、従来の社会性の障害の評価方法は繰り返し用いるには不向きである。このことが、社会性の障害の治療開発の際には障壁となっている。

応募者は、研究責任者として、高頻度でありながら治療法未確立で、巨大な Unmet medical needs となっている ASD の社会性の障害を標的に、マルチモダリティ MRI・分子ゲノムマーカーを多数同定し、更にそうしたバイオマーカーを薬効判定指標とするアカデミア主導自主臨床試験を複数行ってきた。そして上述の様な状況が問題となっていることを痛感し、本計画を着想した。

2. 研究の目的

対面面接中の ASD 当事者の視線・表情・声色・抑揚を定量化して、社会性の障害の客観定量指標を作成し、

- ◆ 従来の様々な臨床指標との相関を調べて、臨床的な妥当性と優位性を明らかにする。
- ◆ マルチモダリティ MRI 指標との相関を調べて、神経科学的な妥当性と優位性を明らかにする。
- ◆ オキシトシン 6 週間投与の薬効評価に用いて、治療開発上の妥当性と優位性を明らかにする。

それにより、曖昧で主観を偏重した現状の臨床評価に基づく、障害閾値の不正確さと診断の急増、治療開発の停滞、病態病因解明の困難、といった巨大な Unmet medical needs である ASD を取り巻く諸問題の解消に結びつける。

3. 研究の方法

平成 26 年度前半で視線・表情・声色・抑揚の定量分析を行って指標を得て、年度後半で得られた指標の統計解析を行って本指標の妥当性・有用性を検証して成果発信する。

1. **定量分析**: オキシトシン連続投与臨床試験で社会性の障害を重症度評価した際に収集済みの動画記録 54 点 (18 名 × 3 時点) から、1-1) 視線・表情や 1-2) 声色・抑揚などについて定量分析する。

2. 統計解析～妥当性・有用性の検証～:

2-1, 2-2. 本研究課題で定量した客観的定量的社会性指標と臨床試験で収集済みのベースラインの従来の臨床指標(2-1)やマルチモダリティ MRI 指標(2-2)との相関などを解析する。

2-3. 臨床試験の際のプラセボ投与と比較した際のオキシトシン投与効果を本研究課題で定量した客観的定量的社会性指標で検討する。

4. 研究成果

平成 24-25 年度に収集済みの自主臨床試験データ、ベースライン(投薬開始前)/オキシトシン点鼻剤 6 週間投与後/プラセボ点鼻剤 6 週間投与後の動画記録 54 点(3 時点 × 高機能 ASD 当事者 18 名)から視線・表情を定量分析した。これらの動画は、Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)を実施中の被験者の反応を記録しており、1 点が 50-90 分ほどである。ADOS ではトレーニングを受けて信頼性を確立した実施者が、定められた方法と道具を用いて被験者に問診や働きかけを行った。そしてこの際の被験者の表情や視線が判定出来る角度で動画を記録していた。

喜び/驚き/恐怖/嫌悪/怒り/悲しみの 6 つの表情に加え無表情の計 7 つの表情が推定可能で、それぞれの表情ごとに度合いを出力でき、そして視線についても定量分析出来るソフトウェアを用いて、動画記録から被験者の視線・表情を定量分析した。

またこれらの動画の音声記録 54 点から声色・抑揚の定量分析も行った。現在のところ、話速(変動、特に内容に沿った変動)、音量(特にその状況に応じた変化)、発音の明瞭さ、声の張り、抑揚、対話のタイミング(重なり時間、バージン)などが社会性の障害に関係する可能性があると考えられたため、これらを、ピッチ、スペクトル、ケプストラム、 Δ (デルタ)ケプストラムなどの特徴量、ならびにこれらの統計量により定量化する検討を試みている。この音声の分析については東京大学情報学研究所の小野順貴准

教授らのスーパーバイズを受けた。

こうして得られた指標と ADOS やマルチモダリティ MRI 指標との関連も検討した。また、オキシトシン投与効果も検討した。

その結果、マルチモダリティ MRI 解析によるオキシトシン効果の検討では、オキシトシン投与による表情や声色などの情報を用いた他者理解の増加やその基盤をなす内側前頭前野の脳活動の回復と関連した同部位の N アセチルアスパル酸濃度の変化 (Molecular Psychiatry 2015) 他者の社会的感情の推論のオキシトシン投与による正確化とその際の島皮質の脳活動の回復 (Brain 2014; 2015) といった結果を得て論文にて報告した。こうした論文について世界中から注目されて高い評価を受けて、ソウルやベルリンから依頼を受けて招待講演を行った。

また、ADOS の中でも表情解析に適した場面を抽出した上で、オキシトシン投与によって半構造化された対人場面での無表情の割合が有意に減少するという結果を得た ($p < 0.01$, Cohen's $d > -1.1$)。この結果は、オキシトシン投与によって、他者に向けた表情が豊かになるということを示唆している。また、この無表情の割合はベースラインの状態と定型発達者よりも ASD 当事者は高く、ADOS 得点と相関する、といった結果を得ており、これらについても現在論文投稿を準備中である。

音声記録から得た発話の指標からは、ADOS 得点が高い症例ほど発話の際の周波数の標準偏差が小さく (発話の際に抑揚が乏しい) 発話区間長の標準偏差も小さい (発話の長さにバリエーションが乏しい) といった有意な相関を見出した。ASD の臨床的な印象と一致する結果であり、これらの音声記録の解析についても更に検討を重ねた上で学会発表および論文発表を行っていく。また、ASD の社会性の障害を誘発し音声解析用に最適化した課題作成に取り組んでいく。

これらの結果から、本研究課題から開発した表情および音声解析指標は感受性に優れており、簡便で繰り返しの評価にも適していると考えられた。そのため、平成 26 年秋に開始したオキシトシン点鼻剤の ASD 当事者における社会性の障害への効果を検証する多施設検証的臨床試験において、これらの客観的定量的社会性指標を副次評価項目として採用した。これによって、更にこれらの指標が洗練されて有用性も実証されて実用性が高まることが期待される。

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 4 件)(*責任著者)

Yamasue H*. Using endophenotypes to examine molecules related to candidate genes as novel therapeutics: the "Endophenotype-associated

surrogate endpoint (EASE)" concept. **Neuroscience Research**. in press (doi: 10.1016/j.neures.2015.05.007)

Aoki Y, Yamasue H* (*責任著者). Reply: Does imitation act as an oxytocin nebulizer in autism spectrum disorder? **Brain**, First published online: 11 March 2015. (doi: [10.1093/brain/awv061](https://doi.org/10.1093/brain/awv061))

Aoki Y, Yahata N, Watanabe T, Takano Y, Kawakubo Y, Kuwabara H, Iwashiro N, Natsubori T, Inoue H, Suga M, Takao H, Sasaki H, Gono W, Kunitatsu A, Kasai K, and Yamasue H*. Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others' social emotions in autism. **Brain**, 2014 Nov; 137(Pt 11):3073-86. 2014 Aug 22. (doi: 10.1093/brain/awu231.)

Aoki Y, Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, Yahata N, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Kawakubo Y, Kasai K, and Yamasue H*. Oxytocin's neurochemical effects in the medial prefrontal cortex underlie recovery of task-specific brain activity in autism: a randomized controlled trial. **Molecular Psychiatry** 2015 Apr; 20(4):447-53. online publication 29 July 2014 (doi: 10.1038/mp.2014.74)

[学会発表](計 5 件)

山末英典「自閉症スペクトラム症におけるオキシトシン薬効発現の脳内メカニズムの探索」, 「脳標的化薬物デリバリー研究の最前線」, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 27 日, 神戸

山末英典「自閉症スペクトラム症の中核症状治療薬開発のためのオキシトシン臨床研究」, 「からだのフロンティア〜知る・深める・極める」, 第 120 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 第 92 回日本生理学会大会, 2015 年 3 月 23 日, 神戸

山末英典「oxytocin-function on brain and its future possibilities for treatment of ASD」, The 1st Biannual International Seminar of Translational Research Center for Autism (招待講演) 2015 年 1 月 23 日, 韓国(ソウル)

山末英典「中枢神経系疾患における unmet medical needs—自閉症の治療薬開発—」, 「日本の未来を拓く創薬と臨床研究」, 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会シンポジウム 23, 2014 年 12 月 5 日(金) 愛媛(松山)

山末英典「Neural and behavioral effects of oxytocin on autistic difficulty in social communication.」、「Oxytocin - Mechanistic Insights and Therapeutic Perspectives」、NEMO (Neuromodulation of Emotion) Research Group Division of Medical Psychology and Department of Psychiatry University of Bonn、(招待講演) 2014年11月27日、ドイツ(ベルリン)

〔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：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

山末英典 (Hidenori Yamasue)
東京大学医学部附属病院・精神神経科・准教授
研究者番号：80436493

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：