

平成 28 年 5 月 10 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860919

研究課題名(和文) 乳幼児期および自閉症スペクトラム障害の社会性の発達に関連する脳機能の解明

研究課題名(英文) Atypical Development of the Central Auditory System in Young Children With Autism Spectrum Disorder

研究代表者

吉村 優子 (Yoshimura, Yuko)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・助教

研究者番号：70597070

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)：2歳から10歳の乳幼児から学齢児の健常発達児及び自閉症スペクトラム障害児を対象に、人の声や音によって引き起こされる大脳皮質の反応を小児用MEGにより捉え、月齢や認知機能、社会性の発達との関連について調査を行った。調査の結果、健常発達児と自閉症スペクトラム障害児では、人の声に対する脳反応の左半球の成長パターンが異なることが明らかとなった。さらに健常発達児では、左半球のP1mの成長の逆U字方の成長パターンが言語能力と関連することがわかった。

研究成果の概要(英文)：We investigated the auditory evoked field in 2-to-10 years old typical developing children and children with autism spectrum disorder using child customized MEG. We showed atypical developmental pattern in auditory evoked field in children with Autism spectrum disorder.

研究分野：child development

キーワード：magnetoencephalography auditory evoked field young children

### 1. 研究開始当初の背景

今や 116 人に 1 人の有病率 (Baird et al, Lancet, 2006) とされる、自閉症スペクトラム障害 (ASD) の早期発見に関する研究の要請がますます盛んになりつつある。近年では、その早期の診断と介入の有効性が期待されており、できるだけ早期にその兆候を捉え、本人及び家族に対して支援を行うことが望ましいとされる (Dawson et al., 2012; Estes et al., 2013)。しかしながら、現在は保護者による聞き取りと臨床的行動評価による診断が中心であり、客観的な指標がない。そのため、ことばの遅れや知的障害を伴わない高機能自閉症の場合には乳幼児期に発見されず、子どもの特性に適した関わりや支援がされないまま、学齢期以降に社会不適応や二次的障害を起こしたり、社会的困難が表面化して初めて診断されることがある (杉山, 2009)。ASD の中核的障害である社会性の発達に関連する脳機能を解明し、客観的な生理学的指標として応用しうる可能性を検討する必要がある。研究代表者はこれまで、幼児期の健常発達児及び ASD 児を対象に人の声によって引き起こされる脳反応 (P1m) と言語能力との関係について報告を行ってきた。今回は早期発見に応用しうる生理学的指標を解明するため、さらに対象児の年齢幅を広げ、社会性の行動学的評価を加えることにより、乳幼児期の聴覚反応の成長パターンの違いや認知・社会性の発達との関連について調査を行った。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、乳幼児を対象に人の声に対する脳反応を捉え、併せて臨床的な行動評価との関連を見ることにより、自閉症スペクトラム障害 (Autism spectrum disorder, ASD) の症状の一つである社会性の障害や言語・認知の発達に関連する脳機能を解明することである。そのため、2 歳から 10 歳の ASD 児および健常発達児を対象に、人の声やによって引き起こされる大脳皮質の反応を測定し、脳反応の違いの有無を明らかにする。さらに、脳反応と臨床的な認知発達、社会性の評価との関連性を明らかにする。

幼児の脳反応を計測するためには、幼児期で脳機能記録が実施可能な日本唯一の幼児用脳磁図計 (以下幼児用 MEG) を活用する。(図 1)



図 1. 幼児用 MEG

### 3. 研究の方法

健常発達および ASD 患者を含む 2 - 10 歳幼児～学齢児を石川県および富山県の療育機関から公募した。診断は ASD の国際的に標準化された診断方法である Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) および Diagnostic Interview for Social and Communication Disorder (DISCO) を用いてライセンス保持者が行った。社会性の評価として、養育者へのアンケートによる Social Responsiveness Scale (SRS) を用いた。認知機能評価については Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) を用いた。社会的参照に関連した行動の定量化のため、幼児の行動をビデオ記録した。人の声に対する脳の反応を測定するために、金沢大学が保有する幼児用 MEG を用いた。幼児用 MEG は、生理学的検査の中で“子どもにやさしい検査”であり、乳幼児であっても鎮静剤なしで、恐怖心を与えることなく比較的簡便に保護者の傍らで、左右半球の聴覚皮質の反応を分離して測定することが可能である。さらに、幼児への恐怖感を完全に除去するため、MEG 測定室には非磁性体素材を用いた、乳幼児向けの装飾を完備している。母子共に、落ち着いた静寂のなかで、リラックスしながら測定が可能であった。聴覚刺激として人の声「ね」という音声を用いた。「ね」は、その抑揚の変化によって共感や確認など話し手の意図を伝達する機能をもつ日本語の終助詞であり、早期からの母子間の言語的コミュニケーションでもよく用いられる。この「ね」という声を聞いたときの脳の聴覚誘発反応 (P1m、図 2) を調査し、反応の大きさや潜時について、左右半球それぞれ比較した。そして、P1m の大きさと潜時について、社会性の評価や、様々な認知機能との関係について調査した。本研究は、金沢大学医学倫理委員会の承認のもと、親権者に研究の内容を文書にて十分に説明した後に、文書にて同意を得た。

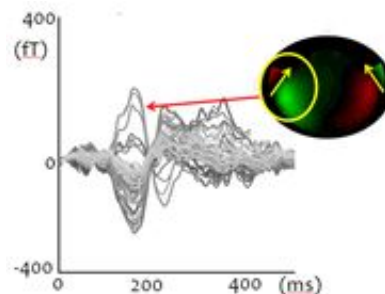


図 2. 左半球の聴覚誘発反応 (P1m)

### 4. 研究成果

2 歳から 10 歳の健常発達児と ASD 児の社会性及び認知発達に関連する脳反応 (P1m) を調査した結果、定型発達児では、左聴覚野の反応 (P1m) の強さが約 70 ヶ月をピークに減少に転ずる、逆 U 字型の成長パターンを示したのに対し、ASD 児は健常発達児のような逆 U 字型の成長パターンが見られず、多様な成

長パターンを示すことが明らかとなった(図3)。

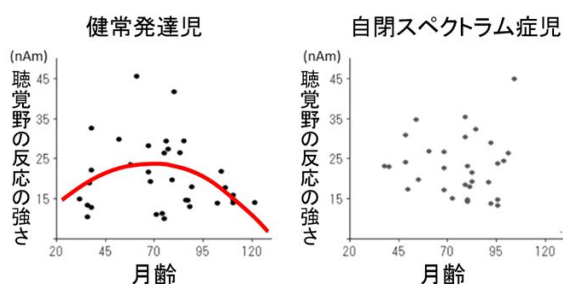


図3. 聴覚反応の成長パターンの違い  
さらに、健常児では脳反応の逆U字型の成長曲線と言語能力(言語の概念的推論能力)に関連があることが分かった(図4)。

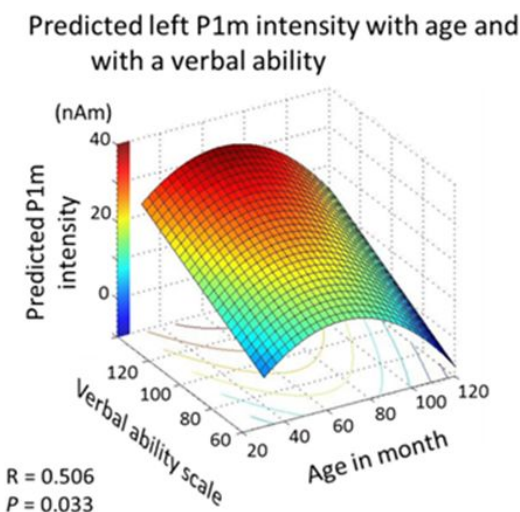


図4. 定型発達児における聴覚誘発反応(P1m)の左半球の大きさと言語能力の関係

本研究の結果から、定型発達児とASD児に置いては人の声に対して引き起こされる脳反応の成長のパターンが異なることが明らかとなった。また、健常発達児の結果からは健全な言語発達には左半球の脳反応の逆U字型の発達が重要であることが示された。自閉症スペクトラム児はこの典型的な言語発達に関連する聴覚野の成長過程を示さず、これらの結果は自閉症幼児早期診断のための客観的指標だけでなく、自閉症スペクトラムのさまざまなサブタイプを検討するために応用しうる。一方で、今回の調査の対象であった脳反応(P1m)とSRSによって評価される社会性の発達や社会的参照の行動指標との関連は解明することができなかった。本研究で対象とした聴覚皮質からの初期の成分であるP1mだけでなく、より高次な機能を反映するといわれるミスマッチフィールド(MMF)なども解析の対象として検討を進めていく必要がある。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者に下線)

〔雑誌論文〕(計8件)

Kurita T, Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Hasegawa C, Takahashi T, Hirose T, Furutani N, Higashida H, Ikeda T, Mutou K, Asada M, Minabe Y. Atypical Bilateral Brain Synchronization in the Early Stage of Human Voice Auditory Processing in Young Children with Autism. PLoS One. 2016 Apr 13;11(4):e0153077. 査読有 doi: 10.1371/journal.pone.0153077.

Takahashi T, Yoshimura Y, Hiraishi H, Hasegawa C, Munesue T, Higashida H, Minabe Y, Kikuchi M. Enhanced brain signal variability in children with autism spectrum disorder during early childhood. Hum Brain Mapp. 2016 Mar;37(3):1038-50. 査読有 doi: 10.1002/hbm.23089.

Yoshimura Y, Kikuchi M, Hiraishi H, Hasegawa C, Takahashi T, Remijn GB, Oi M, Munesue T, Higashida H, Minabe Y, Kojima H. Atypical development of the central auditory system in young children with Autism spectrum disorder. Autism Res. 2016 Jan 25. 査読有 doi: 10.1002/aur.1604.

Kikuchi M, Yoshimura Y, Mutou K, Minabe Y. Magnetoencephalography in the study of children with autism spectrum disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2015 Aug 10. 査読有 doi: 10.1111/pcn.12338.

Hasegawa C, Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Takesaki N, Higashida H, Oi M, Minabe Y, Asada M. Changes in autistic trait indicators in parents and their children with ASD: A preliminary longitudinal study. Psychiatry Res. 2015 Jun 11. 査読有 doi: 10.1016/j.psychres.2015.05.048.

Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Hashimoto T, Tsubokawa T, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. Reduced long-range functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014 Apr 9. 査読有 doi: 10.1093/scan/nsu049.

Hiraishi H, Kikuchi M, Yoshimura Y, Kitagawa S, Hasegawa C, Munesue T, Takesaki N, Ono Y, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Asada M, Minabe Y. Unusual developmental pattern of brain lateralization in young boys with autism spectrum disorder: power analysis with a

child-sized MEG. Psychiatry Clin Neurosci. 2014 Nov 30. 査読有 doi: 10.1111/pcn.12261

Yoshimura Y, Kikuchi M, Ueno S, Shitamichi K, Remijn GB, Hiraishi H, Hasegawa C, Furutani N, Oi M, Munesue T, Tsubokawa T, Higashida H, Minabe Y. A longitudinal study of auditory evoked field and language development in young children. Neuroimage. 2014 Jul 24;101C:440-447. 査読有 doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.034.

〔学会発表〕(計 10 件)

Yuko Yoshimura, Laurent Mottron, Natsumi Takesaki, Tetsuya Takahashi, Tetsu Hirose, Naoki Furutani, Hiroto Hiraishi, Chiaki Hasegawa, Sachiko Kitagawa, Yoshio Minabe, Mitsuru Kikuchi Mental rotation: a high-level perceptual strength of young ASD children. The International Meeting for Autism Research. Salt Lake City, Utah, USA. 2015,5.14

Mitsuru Kikuchi, Laurent Mottron, Natsumi Takesaki, Tetsuya Takahashi, Tetsu Hirose, Yuko Yoshimura, Naoki Furutani, Hiroto Hiraishi, Chiaki Hasegawa, Sachiko Kitagawa, Yoshio Minabe, Brain connectivity during a high-level visual perceptual task in young ASD children: a MEG investigation. The International Meeting for Autism Research. Salt Lake City, Utah, USA. 2015,5.16

吉村 優子 幼児期の脳機能研究-自閉症スペクトラムと定型発達の比較から、第 3 回赤ちゃん学会若手部会 場所:TKP 熱海研修センター(静岡) 日時:2015 年 8 月 1 日

長谷川 千秋 池田 尊司 平田 雅之 吉村 優子 平石 博敏 高橋 哲也 三邊 義雄 浅田 稔 菊知 充。母子対面中の脳活動に反映される自閉症特性:母子同時 MEG 研究から。第 4 回日本発達神経科学学会 場所:大阪 日時 2015 年 9 月 7 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://kodomokokoro.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

<http://bambiplan.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

吉村 優子 (Yoshimura Yuko)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・助教

研究者番号:70597070

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし