

200400756A

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

自閉症の病態診断・治療体制構築のための 総合的研究

課題番号 H16-こころ-001

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

平成 17 (2005) 年 3 月

主任研究者 加我牧子

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

自閉症の病態診断・治療体制構築のための 総合的研究

課題番号 H16-こころ-001

平成 16 年度 総括・分担研究報告書

平成 17 (2005) 年 3 月

主任研究者 加我牧子

目 次

I. 総括研究報告

自閉症の病態診断・治療体制構築のための総合的研究 加我牧子	1
----------------------------------	---

II. 分担研究報告

1. 自閉症児における視空間ワーキングメモリーに関する研究 加我牧子	7
2. 近赤外分光法を用いた視空間ワーキングメモリーの評価に関する研究 加我牧子	15
3. 自閉症の早期診断に関する研究： 高機能広汎性発達障害児の早期行動異常について 橋本俊顕	25
4. 自閉症スペクトラムを示す遺伝性疾患の頻度と認知機能・脳機能の特異性 ー結節性硬化症の自閉症合併の背景ー 大野耕策	29
5. 自閉徴候を示す症例における FMR-1 遺伝子発現の量的評価について 杉江秀夫	35
6. 自閉症発症に関する遺伝子多型と新生児期異常の検討 杉江秀夫	39
7. Bronx waltzer mouse にみられるサーカディアンリズム障害 ー照明条件による行動パターンの変化ー 稲垣真澄	43

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	57
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別冊	61
-----------------	----

I. 総括研究報告

自閉症の病態診断・治療体制構築のための
総合的研究

加我牧子

厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業)
総括研究報告書

自閉症の病態診断・治療体制構築のための総合的研究

主任研究者 加我牧子
国立精神・神経センター精神保健研究所部長

研究要旨

自閉症の病態を明らかにするために1) 臨床例の脳機能の検討と早期発見方法の確立、2) 自閉症状を示し、かつ遺伝子異常が判明している精神遅滞症候群の臨床症状と遺伝学的解析、さらに3) 自閉症の社会適応を困難にする睡眠障害を有するモデル動物における研究という三方向からのアプローチを行った。臨床研究グループでは自閉症児の認知機能評価のうち ATMT を用いて特にワーキングメモリーの障害の存在を明らかにした。さらに近赤外線分光法をもちいてこの責任病巣の解明を目指した研究をスタートさせた。自閉症児の早期診断のためチェックリストを作成し、多数例に適用してリストの妥当性を検討したところ重症度や精神遅滞の程度の予測が可能と思われた。遺伝学的研究グループでは FMR-1 遺伝子発現からみた脆弱 X 症候群の頻度は精神遅滞男児 1200 名中 0.5% であり、諸外国の報告に比し低いことが判明した。自閉症発症頻度の高い結節性硬化症の 2 つの原因遺伝子のうち TSC2 変異の方が知的障害の重症例が多いが、同じ変異でも知的障害のレベルは多様であり、遺伝子変異が知的障害や自閉症の重症度を、決定するのではないことを示した。さらに自閉症発症の要因におけるセカンドヒットセオリーの実証が可能かどうか解明するため臨床例の出生前、周生期要因の影響についての基礎的検討とセロトニントランスポーター遺伝子との相関を検討した。一方、モデル動物研究グループでは病態診断と治療法開発のため多動性行動異常や常同性を示すモデル動物を用いて、自閉症児にみられること多い睡眠異常の有無と様相、神経伝達物質との関連を解析した。

分担研究者

橋本俊頭	鳴門教育大学教授
大野耕策	鳥取大学医学部教授
杉江秀夫	浜松市発達総合医療福祉センター所長
稲垣真澄	国立精神・神経センター精神保健研究所室長

者本人、家族、社会にとって大きな損失を生じる。従って、関連性障害である Asperger 症候群や AD/HD、特異的発達障害を検討の視野に入れ、診断・治療をめざした総括的な病態研究が必要である。本研究では自閉症の本態・病因・病態解明のため自閉症の 1) 認知機能障害の解明、2) 関連遺伝子解明、3) 行動異常の病態解明を三大目的として、初年度をスタートした。

A. 研究目的

自閉症は乳児期にコミュニケーション障害を発症しており、幼児期には認知障害、強迫的常同的行動異常、情緒障害が明らかになる。学齢期には臨床症状のみからは AD/HD や特異的発達障害(学習障害)と鑑別不可能な症状を呈することも多い。精神遅滞の程度とは必ずしも平行しないコミュニケーション障害や社会的不適応のおこし易さを示し、年齢・発達とともに臨床的な症状や困難度は変化しながらも、生涯にわたり継続する。つまり、患

B. 研究方法

1) 自閉症の認知機能解明

自閉症では前頭葉機能障害が疑われており、加我らは自閉症 (AD) 児の前頭葉機能特にワーキングメモリーの評価のため小児用 ATMT (Advanced Trail Making Test) を作成し、視空間ワーキングメモリー (VWM) の発達的变化に

つき健常児と比較して検討を行った。

対象はAD児5名、健常児100名、健常成人10名である。視覚刺激として数字と平仮名を用い、数字ATMTではタッチパネル上に呈示されるボタンを1から順番に、平仮名ATMTでは同様のボタンを「あ」から五十音順に触れるように被験者に教示した。画面上に同時に呈示されるボタンの数は5個(A課題)および20個(B、C課題)とした。ATMTのA課題とB課題では目的の数字にふれてもディスプレイ上の数字配置に変化は無いが、C課題では数字を1つ触れる毎に全ての配置が変わる条件とした。

検査はA、B、C課題の順に5クール行い、VWM利用率を算出した。また、健常成人9名を対象に、小児用ATMTを実施している時の脳血流内変化から、VWMの利用特性と脳活動との関連について近赤外線分光法(near infrared spectroscopy: NIRS)を用い、オキシヘモグロビン(Oxy-Hb)濃度を測定する形で非侵襲的に評価した。自閉症の早期診断のためのリスト作成については、DSM-IVの基準により広汎性発達障害(以下PDD)と診断され、かつIQ70以上の患児60名、IQ70未満の患児60名、PDDを伴わないIQ70未満の知的障害児12名、正常発達児60名を対象とし橋本らが行った。リストは25項目からなり記載した内容の行動が認められたか否かを養育者から聴取した。

2) 関連遺伝子解明研究

大野らは自閉症を合併しやすい結節性硬化症に注目し、原因遺伝子TSC1、TSC2の変異率と臨床症状の重症度との関連性を解析した。

杉江らは自閉症の臨床徴候を4パターンにスコア化し症例ごとに優位な徴候を分類した。

この分類に基づいて脆弱X症候群の責任遺伝子であるFMR-1の発現量を測定した。さらに自閉症と診断した症例および自閉傾向(AT)、単純精神遅滞(MR)の症例を対象としてセロトニントランスポーター関連遺伝子である5-HT2AR遺伝子の102T/C多型を検索し、遺伝子多型と周生期因子の関係につき、自閉症児、自閉傾向児、精神遅滞児で比較を行った。

3) モデル動物を用いた行動異常解明研究

稲垣らは多動性行動異常と常同性を示すモデル動物として、遺伝性難聴マウスのBronx waltzer mouse (bv)の回転性行動異常を示す多動群と寡動群について4照明条件(8~20時/20~翌8時;明暗(L/D)、恒明(L/L)、恒暗(D/D)、暗明(D/L))下の行動パターンの特徴と条件変更時の変化について比較し、サーカディアンリズム障害の関係について検討した。

(倫理面への配慮)臨床研究についてはプライバシーに配慮して十分な説明を行った上で本人ならびに親権者の同意を得て行った。調査研究については「疫学研究に関する倫理指針」を参照した。研究的遺伝子検査については三省合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、当該施設の倫理委員会の許可のもとに行った。実験動物は処置を注意深くおこない、疼痛緩和や苦痛を与えない配慮を行った。

C. 研究結果及び考察

1) 自閉症の認知機能解明

小児用ATMTによる検査の結果、自閉症児では、同年代の健常児と比較して

VWM 利用率が低い傾向がみられた。また、健常児では数字 ATMT よりも平仮名 ATMT における反応時間の方が速く、VWM 利用率も高い傾向がみられたが、AD 児では平仮名 ATMT で反応時間が速く、VWM 利用率が高い傾向がみられた。これらの点から自閉症児では数字や平仮名の情報処理機構とその発達に健常児と異なっている可能性が考えられた。一方、前頭領域における Oxy-Hb 濃度は VWM を利用したときの方が顕著に上昇した。今回の結果は、ワーキングメモリーの処理過程を、前頭領域における Oxy-Hb 濃度上昇の結果として捉えることができる可能性を示唆していた。

乳幼児期行動に関するチェックリストを用いた調査の結果、平均該当項目数は知的障害を伴う PDD 児群は $14.4 \pm 3.7SD$ 、高機能 PDD 児群は $9.5 \pm 4.2SD$ 、PDD を伴わない知的障害児群は $6.0 \pm 2.8SD$ 、正常発達児群 $2.4 \pm 2.5SD$ の順に多かった。高機能 PDD 児群と正常発達児群との比較では、中核症状に関連した全ての項目で有意差を認めた。高機能 PDD 児群では知的障害の有無によりコミュニケーションに関する項目で有意差を認めた。高機能 PDD 児群と PDD を伴わない知的障害児群との比較では、社会性に関する項目とコミュニケーションに関する項目で有意差を認めた。また、PDD 児の中では喃語、呼びかけに対する反応、表情、言葉の遅れ、模倣の問題などの項目が知的レベルに相関していた。

2) 関連遺伝子解明研究

結節性硬化症症例で TSC1 変異の 9 例、TSC2 変異の 12 例について知的障害の重症度と點頭てんかんの合併を調べた結果、重度の知的障害の合併が TSC1 で 33.3%、TSC2 で 83.3%と TSC2 に多く、點頭てんかんの合

併も TSC1 で 22.2%、TSC2 で 57.1%と TSC2 に頻度が高かった。これらの結果、TSC2 変異が重度の脳障害をおこすことが示唆された。TSC1 と TSC2 遺伝子に同じナンセンス変異を持つ患者について臨床症状の比較をした結果、同一変異でも知的障害の重症度、てんかんの重症度にはバラツキがあり、特定の遺伝子領域の変異が知的障害の重症度と関係しているとは言い難いと考えられた。

男児を中心に脆弱 X 症候群 (Fragile X syndrome : FRAXA) のスクリーニングを行った結果、精神遅滞男児約 1,200 例における本疾患の頻度は 0.5%であり、欧米に比較するとかなり低頻度であることが判明した。FRAXA については genomic DNA から FMR-1 遺伝子の一部をサブクローニングし定量 PCR のスタンダード (基準) を作成した。自閉症 225 例、自閉傾向 36 例、精神遅滞 30 例で多型検索を行った結果、自閉症では多型 TT が多い傾向であったが、自閉傾向と精神遅滞では多型頻度に差はなかった。自閉症では他の二群に比較して出生時体重が有意に重かった。5-HT_{2A}R 多型と周期因子については、出生時母年齢、父年齢、在胎週数、出生時体重は 3 群とも多型間で差はなかった。自閉症では新生児期異常が TT に有意に高頻度であったが、他の二群では差はなかった。

3) モデル動物を用いた行動異常解明研究

L/L 条件では全群にサーカディアンリズムのフリーラン ($\tau > 24h$) が認められた。bv 寡動群は明期と暗期の差が乏しく活動期と休息期の境界が不明確で、記録

途中でサーカディアンリズムが消失した例が存在した。D/D 条件下ではほぼ全例でリズムが短縮するフリーラン ($\tau < 24\text{h}$) があり、とくに bv 寡動群で有意に短縮していた。L/D および D/L 条件間での変化に対しては、全ての群に新たな明暗周期への再同調がみられたが、再同調に要した日数は bv 群で短く、とくに bv 寡動群でその傾向が顕著な特徴がみられ、セロトニン神経系の機能障害が考えられた。今後、自閉症児にみられる頑固な睡眠障害の治療モデルの研究に発展させていきたい。

D. 考察

従来定量化できなかった自閉症児の前頭葉機能のうち視覚性ワーキングメモリの利用率という立場から評価する手法を確立できた。さらに、この機能局在を非侵襲的に評価できることが示唆され、今後の研究を進める上で大きな進歩が得られた。

PDD を疑われる児に対し乳幼児期行動歴をあらたに作成したチェックリストによって調べることは、早期診断やその後の知的発達、重症度を予測する上で有効であった。

自閉症合併頻度の高い結節性硬化症の原因遺伝子のうち TSC2 変異が重度の脳障害をおこすことが示唆された。脆弱 X 症候群の頻度は欧米における報告より明らかに低いことも証明された。自閉症では新生児期異常が多型 TT に有意に高頻度であった。

モデル動物の睡眠異常研究の結果は自閉症児への治療研究への応用の道を開いた。

E. 結論

自閉症児のVWMの評価に小児用ATMTは有用であり、VWM利用率は自閉症児の認知

処理の特徴を定量的かつ客観的に評価できるため、一層の応用を進める必要がある。VWMの利用に特異的な脳活動をNIRSによって非侵襲的に評価する手法が確立された。

幼児を対象として作成したチェックリストにより早期診断やその後の知的発達、重症度を予測できるため臨床応用を進める必要がある。

結節性硬化症では TSC2 遺伝子に変異をもつ例に知的障害の重症例が多かった。一方で結節性硬化症では早期発症のてんかんの治療が知的予後や自閉性障害の出現の防止に重要であると思われる。

今後 FMR-1 遺伝子の発現量を症候別に検討するとともに、薬物療法への反応性との関連についても検討することが重要である。また 5-HT_{2A}R 多型 TT になんらかの新生児期異常が加わることが自閉症発症のリスクを高めるかどうか、今後さらに検討する必要がある。

モデル動物実験では、bv 寡動群において健常とは異なったサーカディアンリズムパターンを認め、環境条件に影響を受けやすい特徴が認められ、自閉症でみられる睡眠障害のモデルとして、今後一層発展させる必要がある。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

堀口寿広, 稲垣真澄, 加我牧子, 杉江秀夫: 脆弱 X 症候群と発達障害: 認知機能の特徴. 発達障害医学の進歩 16:45-51,

2004.

白根聖子, 稲垣真澄, 佐田佳美, 加我牧子: 漢字および図形に対する認知機能評価—第3報 注意欠陥/多動性障害児の視覚性単一波形 P300 の特徴—. 脳と発達 36: 311-317, 2004.
橋本俊顕: アスペルガー症候群の診断—類似疾患との鑑別および治療—. 小児科 45: 1126-1132, 2004.

Ohara S, Ukita Y, Ninomiya H, and Ohno K. Axonal dystrophy of dorsal root ganglion sensory neurons in a mouse model of Niemann-Pick disease type C. *Experimental Neurology* 187: 289-298, 2004.

杉江陽子, 杉江秀夫. 発達障害と遺伝—最近の知見—. 発達障害医学の進歩 16: 37-44, 2004.

小林奈麻子, 稲垣真澄. Bronx waltzer mouse の多動性回轉行動に対する D1 アゴニスト投与の影響. 日本神経精神薬理学雑誌 24:354, 2004.

2. 学会発表

小久保奈緒美, 稲垣真澄, 軍司敦子, 小林奈麻子, 加我牧子, 梶本修身. 小児の Visuospatial working memory の発達: Advanced trail making test を指標として. 第15回小児誘発脳波談話会 (東京)

西村美緒, 橋本俊顕, 福本礼, 宮崎雅仁, 森健治, 黒田泰弘. 後方視的に見た高機能広汎性発達障害児の乳幼児期の行動異常: 重症度と関連はあるのか? 第46回日本小児神経学会 (東京)

大野耕策. シンポジウム「先天性グリコシル化異常症」. 第49回日本人類遺伝学会大会. (東京)

Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Nakabayashi M, Sasada Y, Fukashiro K, Hirata A, Suzuki M. Relationship between 5-HT_{2A}R gene polymorphism and neonatal factors in autism.

51st Annual Meeting of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Washington DC, USA, October 19-24, 2004

小林奈麻子, 稲垣真澄. Bronx waltzer mouse の多動性回轉行動に対する D1 アゴニスト投与の影響 第34回日本神経精神薬理学会 (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Ⅱ.分担研究報告

1. 自閉症児における視空間ワーキングメモリーに 関する研究

加我牧子

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

自閉症児における視空間ワーキングメモリーに関する研究

分担研究者 加我牧子

国立精神・神経センター 精神保健研究所 知的障害部 部長

研究要旨

小児用 ATMT (Advanced Trail Making Test) を作成して自閉症児を対象に実施し、視空間ワーキングメモリー (VWM) の発達的变化について健常児と比較検討した。ATMT は VWM の利用率を客観的に算出でき、小児用 ATMT は発達障害児の注意持続時間や集中力に適した難易度に課題を設定した。自閉症児では、同年代の健常児と比較して VWM 利用率が低い傾向がみられた。また、健常児では数字 ATMT よりも平仮名 ATMT における反応時間の方が速く、VWM 利用率も高い傾向がみられたが、自閉症児では平仮名 ATMT で反応時間が速く、VWM 利用率が高い傾向がみられた。これらの点から自閉症児では数字や平仮名の情報処理機構とその発達が健常児と異なっている可能性が示された。

A. 研究目的

自閉性障害は発達歴ならびに既往歴と臨床症状に基づいて診断されるが、現在までの研究によりその基盤に前頭葉機能の障害があると考えられている。前頭葉機能についてはワーキングメモリーの障害も成因の一部に関連していると言われている。私たちは新たに開発した小児用 Advanced Trail Making Test (ATMT) を自閉症児に適用し、自閉症児の認知機能の他覚的評価法としての意義を明らかにすることを目的として研究を行った。

ATMT は従来から前頭葉機能評価に使用されている Trail Making Test (TMT) をデータベースで使用できるように梶本らが開発したもので¹⁾、advanced TMT、すなわち ATMT と命名されている。ATMT は視空間ワーキングメモリー (Visuospatial Working Memory; VWM) の利用率を他覚的に評価できる検査であるが、成人を対象とした検査法であり年少児や発達障害児に適用するには難易度や検査所要時間の点で無理があった。そこで私たちは小児特に発達障害児に

も検査が可能になるようにあらたに小児用 ATMT を作成し、自閉症児の VWM の発達的变化について検討することにした。

B. 研究方法

1. 対象 自閉症児は 5 名であり、5 歳 (FIQ=60)、8 歳 (FIQ=82)、11 歳 (FIQ=50)、13 歳 (FIQ=40)、15 歳 (FIQ=45) が各々一名であった。平均年齢は 10.8 ± 4.21 歳であった。WISC-III による FIQ は、平均 55.4 ± 16.61 であった。対照は、健常小児 100 名 (6~15 歳、平均年齢 11.4 ± 2.4 歳、男女比 64:36)、健常成人 10 例 (平均年齢 31.1 ± 2.7 歳) であった。

2. 小児用 ATMT の方法

視覚刺激として数字と平仮名を用いた。数字 ATMT ではタッチパネル上に呈示されるボタンを 1 から順番に、平仮名 ATMT では同様のボタンを「あ」から五十音順に触れるように被験者に教示した。なお検査前に、数字は 1 から 20 まで、五十音は「あ」から「と」(20 番目) まで順番に言えることを確認した。両面上に同時に呈示

されるボタンの数は課題により 5 個 (A 課題) および 20 個 (B、C 課題) とした。正反応時には正解を示すチャイムが鳴り、誤反応では誤りを示すクリック音が鳴る設定とした。

正反応時には A 課題ではボタン上の文字の色が反転し、B、C 課題ではそのボタンが消えて 20 番目の次の数字または文字が書かれたボタンが出現する。つまり、画面上に呈示されるボタンの数は常に一定とした。したがって、B、C 課題では自分が触れた数字または平仮名を記憶して次のボタンを探さなければならない。このとき、A、B 課題では 1 回の正反応ごとにボタン位置は変化しないように設定してあり、探索中にボタン位置を記憶しておくことで、次に押すべきボタンをわざわざ探さなくてもすぐに続けて押すことができる。つまり、視空間ワーキングメモリー (VWM) を利用して効率的に情報処理を行うことができる。通常、複数のボタン位置を記憶して続けて押すと、反応時間は短縮する。

一方、C 課題では 1 回の正反応ごとにすべてのボタン位置が変化するため、被検者は複数のボタン位置を記憶しても続けて押すことができない。したがって、C 課題では 1 回ごとに視覚探索のみによりボタン押しをしなければならず、VWM の利用による反応時間の短縮はみられない。検査にあたって A、B、C 課題は休憩をはさみながらこの順に 5 クール行い、A 課題は試行 20 回、B、C 課題は試行 100 回の結果をもとに以下の手順を用いて VWM 利用率を算出した。

図 1 の上段のグラフは、B 課題における反応時間の分布 (ヒストグラム) を表わしており、横軸が反応時間 (msec) を、縦軸が度数 (回) を示す。同様に、下段のグラフは C 課題における反応時間の分布を表わしている。この図においてまず、C 課題における反応時間の分布から上位 5% の値①を決定した。つぎに、B 課題におけるボタン押しのうち反応時間が①よりも早い場合、VWM を利用したと定義し¹⁾、B 課題における

ボタン押しすべてのうち VWM を利用した反応②が何%存在したかを算出した (図 1)。ただし、B 課題で注意視野内にあるボタンは記憶する必要なしに続けて押すことができるため、視空間ワーキングメモリーの算出では対象外とした。

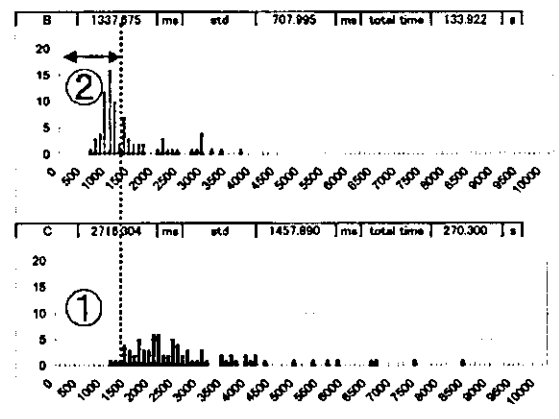


図 1. 視空間ワーキングメモリー利用率の算出方法

健常児の VWM 利用率の発達的变化は健常児を 2 歳ごとの 6 群 (5-6、7-8、9-10、11-12、13-14、15-16 (歳) 群) に分けた。自閉症児の行動的特徴の心理学的検査としてエラー率やエラーパターンを検討した。エラーパターンは (1) 間違ったボタンを押した回数、(2) 正しいボタンの近くを押した回数、(3) 正しいボタンから離れた場所を押した回数に分類し、各群のエラータイプとエラー率を分析した。

(倫理面への配慮)

すべての被験者並びにその保護者に検査の目的と内容を説明し、同意を得られた場合にのみ検査と評価を行った。

C. 結果

1. 反応時間

健常児では、A 課題、B 課題、C 課題と課題の難易度が高くなるほど平均反応時間は延長した。また、年齢が高くなるほど平均反応時間が短縮し、その結果総テスト時間も年齢が高くなるほど短縮していた。健常児では、数字 ATMT よりも

平仮名 ATMT の処理に要する時間が長い傾向があったが、年齢が高くなるほど差は小さくなる傾向が見られた (図 2)。

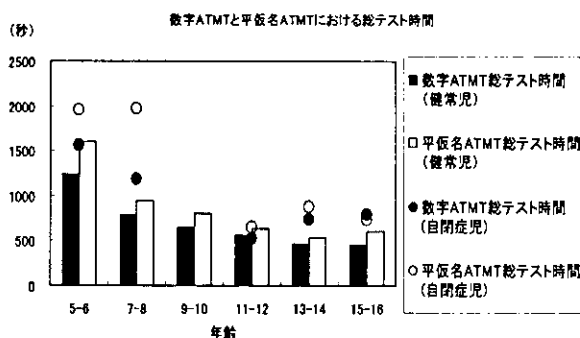


図 2. 健常児の数字 ATMT と平仮名 ATMT の総テスト時間

自閉症児では各課題における平均反応時間は健常児と比較してやや遅く、個人差と個人内の分散が非常に大きかった。また、A 課題では自閉症児 5 名全 5 例が数字 ATMT よりも平仮名 ATMT の処理に要する時間の方が短い点で、健常児とは異なったパターンを示した。ただし、健常児と同様に、年齢が高くなるとその差が小さくなる傾向はみられた (図 3-5)。図は、横軸に年齢 (2 歳ごとに分類した 6 群と成人群の計 7 群)、縦軸に A、B、C 課題における平均反応時間と一標準偏差をプロットした。

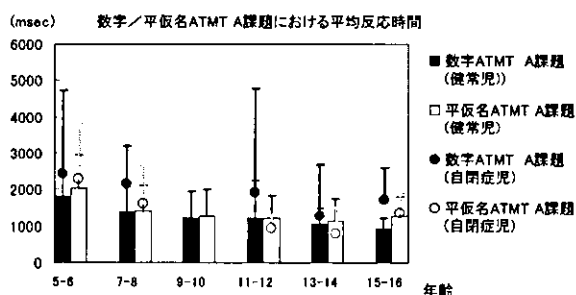


図 3. 健常児と自閉症児の数字 / 平仮名 ATMT A 課題における平均反応時間

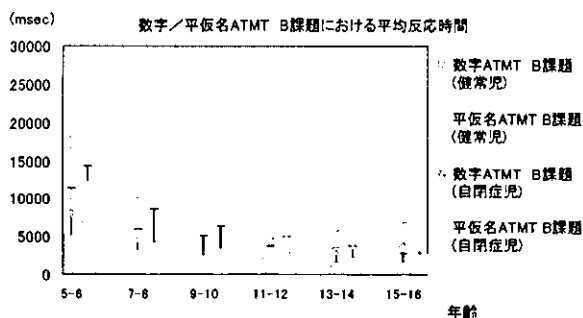


図 4. 健常児と自閉症児の数字 / 平仮名 ATMT B 課題における平均反応時間

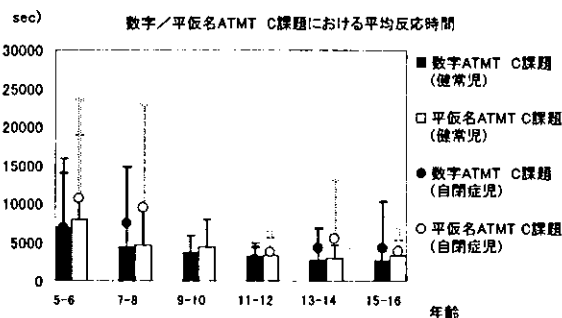


図 5. 健常児と自閉症児の数字 / 平仮名 ATMT C 課題における平均反応時間

2. VWM 利用率

健常児では、数字 ATMT・平仮名 ATMT とともに年齢とともに VWM 利用率は高くなる傾向が見られた (図 6、7)。数字 ATMT では、5-6 歳群における視空間ワーキングメモリー利用率は 10.7% であり、ほかの群に比べて有意に低かった ($F=9.04, p<.001$)。数字 ATMT では VWM 利用率が 10 歳頃までに急激に高くなり、その後は緩やかに高くなる傾向が見られた。13 歳以降になるとおよそ 40% に達しており、成人の値とほぼ同等になっていた。

自閉症児では、数字 ATMT における VWM 利用率の年齢別平均値は健常児よりも低く、年齢が高くなるほど VWM 利用率が高くなる傾向は見られなかった。 (図 6)。

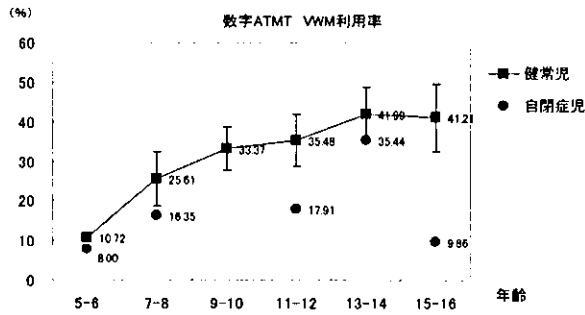


図6. 健常児と自閉症児の数字 ATMT における視空間ワーキングメモリー利用率の発達的变化

一方、健常児の平仮名 ATMT の5-6 歳群における視空間ワーキングメモリー利用率は数字 ATMT とほぼ同等で 10.7%であったが、その後 12 歳頃まで徐々に高くなる傾向があった。平仮名 ATMT では 13-14 歳で VWM 利用率が 30.5% とほかの群に比べて有意に高く ($F=13.1, p<.001$)、成人とほぼ同等であった。

自閉症児では、平仮名 ATMT における VWM 利用率の年齢平均値は 5 例中 3 例で健常児より低く、5 例中 1 例は健常児より極めて高かった (37.6%)。全体的に数字 ATMT と比較して健常児との差が少なかった。年齢が高くなるほど VWM 利用率が高くなったが、統計的有意差はなかった (図 7)。

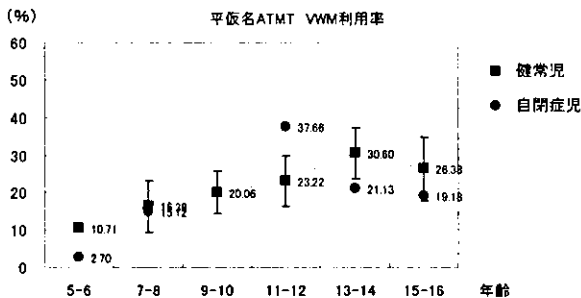


図7. 自閉症児の平仮名 ATMT における視空間ワーキングメモリー利用率の発達的变化

また、健常児では数字 ATMT よりも平仮名 ATMT における反応時間の方が早く VWM 利用率も高い傾向がみられたが、自閉症児では平仮名 ATMT で反応時間が速く、5 例中 2 例で数字 ATMT より

平仮名 ATMT における VWM 利用率が高かった (図 8)。

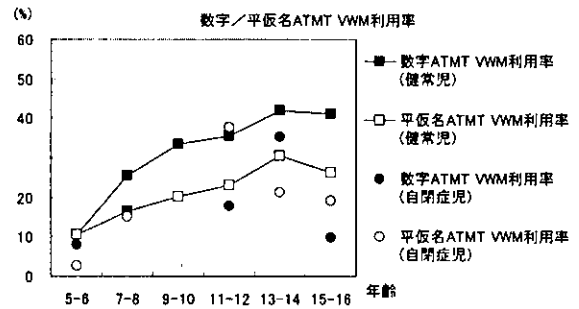


図8. 自閉症児の数字/平仮名 ATMT における視空間ワーキングメモリー (VWM) 利用率の発達的变化

3. 誤答数とエラーパターン

健常児では数字 ATMT・平仮名 ATMT いずれにおいても年齢とともに平均エラー数が減少する傾向があり、15-16 歳では成人の平均エラー数とほぼ同等になっていた。また、間違っ たボタンを押す回数 (Error1) と正しいボタンから離れた場所を押した回数 (Error3) は、5-6 歳群を除いてほとんどみられなかった。

一方、自閉症群では Error1、Error3 のいずれも健常児と比較して多い傾向があり、年齢が高くなるとエラー数が減少する傾向は見られなかった (図 9、10)。

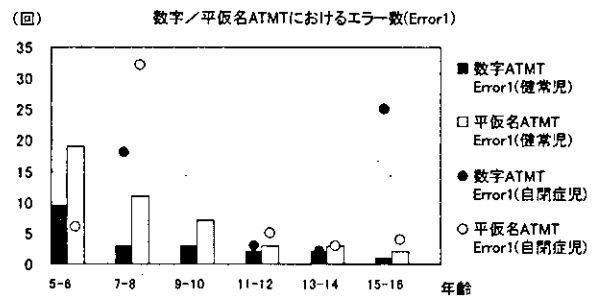


図9. 自閉症児の数字 ATMT における間違っ た番号を押した回数 (Error1) の発達的变化

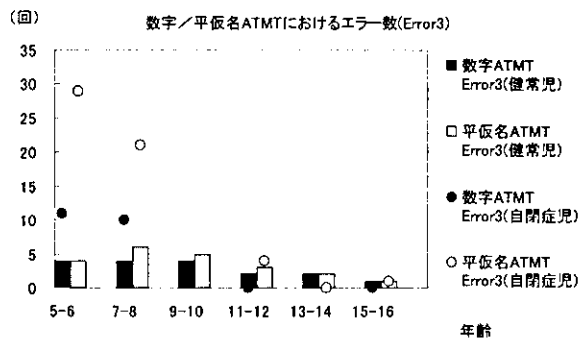


図 10. 自閉症児が平仮名 ATMT で正しい番号と離れた場所を押した回数 (Error3) の発達的变化

間違っ たボタンを押した場 合について、健常児と自閉症児がどのような間 違いのパター ンを示すのか調 べたところ、健常小児の数字 ATMT では (1) 順番を 1 つとばす間 違い (図 11)、 (2) 下一桁が同じ数字を押す間 違い、 (3) 似た形態の数字を押す間 違いが見られた (図 12)。また、健常小児の平仮名 ATMT では (1) 似た形態の文字を押す間 違い、 (2) 順序を (カ行またはサ行など行単位で) とばす間 違い、 (3) サ行とタ行が交叉する (例えば「さ」のつぎは「し」を押すべきだが、「ち」を押してしまう。このように、行が違って段は正しい場 合の) 間 違いが見られた (図 13)。ただし、これらは 10 歳未満の年少児で認められることが多く、10 歳以上の児童では順序をとばす以外の間 違いパターンは減少していた。



図 11. 順序を 1 つとばす間 違い



図 12. 下一桁が同じ数字、似た形態の数字を押す間 違い

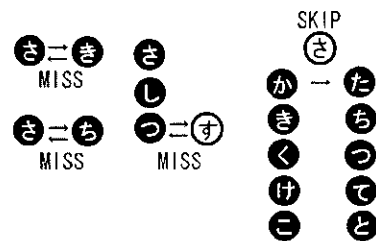


図 13. 似た形態の文字を押す間 違い、行を交叉する間 違い、行ごととばす間 違い

これに対して、自閉症児では間違っ たボタンを押した回数 (Error1) と正しいボタンから離れた場所を押した回数が健常児の平均と比較して多かっ た。自閉症児では、健常児と同様の間 違いパターンが多く見られたが、その他に順番をひとつとばしてしまう間 違いや行を交叉して順番をひとつ戻す間 違い、形態ではなく音韻的に類似した番号を押す間 違いなど、いくつか特徴的なパターンもみられた (図 14)。

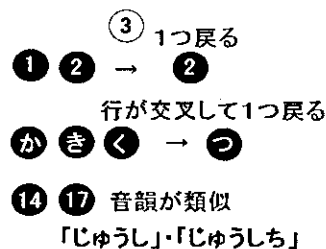


図 14. 自閉症児で見られたそのほかのエラー

D. 考察

本研究の目的は、小児用 ATMT を用いて自閉症児の視空間ワーキングメモリー (VWM) を評価し、その発達的变化について健常児との比較の上で検討することであった。自閉症児は前頭葉機能のなかでも実行機能に障害があると考えられており、障害の範囲や大きさは注意欠陥・多動性障害などのほかの発達障害よりも深刻である。実行機能にはいくつかの下位カテゴリーがある

が、Pennington らのレビュー研究によれば、自閉症児では実行機能のなかでも特に言語的ワーキングメモリに障害があることが示唆された²⁾。一方、Geurts らは、高機能自閉症児の実行機能（抑制、視覚性ワーキングメモリ、計画、認知の柔軟さ、言語の流暢性）について実験的に調べた結果、高機能自閉症児は干渉の制御と視覚性ワーキングメモリを除くすべての領域で実行機能に障害があると報告した³⁾。

先行研究で自閉症と関連する実行機能の下位カテゴリーに関して一貫性のある見解が得られないのは、対象者の選択と実行機能の評価方法に違いがあるためだと考えられる。しかしながら、自閉症の行動的特徴である‘社会的相互交渉の質的障害’や‘コミュニケーションの質的障害’、‘常同的または反復的な行動’などはいずれも、記憶の保持と検索、前方向視的处理を必要とする領域である。したがって、自閉症との関連で最も注目すべき下位カテゴリーとしてワーキングメモリに注目することができるであろう。

ワーキングメモリは音韻ループと視空間スケッチパッドという2つのシステムに支えられていると考えられており、それぞれが言語性ワーキングメモリと視覚性ワーキングメモリに関わると想定されている⁴⁾。ワーキングメモリの測定には、通常いくつかの神経心理学テストを組み合わせたテストバッテリーが用いられる。音韻ループ課題の代表的なテストとして、Reading Span Test や数唱、再生・再認課題、カウンティングリコール・リスニングリコール、逆唱などがある。視空間スケッチパッド課題には、マトリクス課題と迷路課題、サックード課題などがあり、それぞれスタティックタイプとダイナミックタイプがある⁵⁾。これまで、自閉症とワーキングメモリの障害との関連について言及した研究は少なくないが、視空間スケッチパッドのワーキングメモリを定量的に評価

する方法は未だに乏しいのが現状である。

今回我々の開発した小児用 ATMT は、能動的に情報を探索しその情報を保持（記憶）しながら処理するという、ワーキングメモリの一連の過程を必要とする課題である。VWM 利用率には、探索したボタンの位置と番号（文字）をどの程度効率的に記憶したかが関係している。探索中に複数の位置情報と視覚情報を正確に記憶すれば、それだけ反応時間が短縮し、VWM 利用率は高くなる。反対に、VWM 利用率が低ければ、能動的な探索と同時に視空間的情報を保持して処理する容量が小さいとも考えられる。

健常児では、平仮名 ATMT よりも数字 ATMT における反応時間の方が速く、いずれも年齢が高くなるほど VWM 利用率が高くなる傾向が見られた。今回検討した自閉症児5例の平均 VWM 利用率は数字 ATMT と平仮名 ATMT とともに同年齢の健常児と比較してやや低く、年齢が高くなるほど利用率が高くないことが推測された。また、各課題における平均反応時間は健常児と比較して遅くばらつきも非常に大きかった。特に、平均反応時間については数字 ATMT よりも平仮名 ATMT で早い点とばらつきが小さい点が健常児とは異なる自閉症児の特徴であった。これらは、自閉症とワーキングメモリの障害の関連を示唆しているであろう。

本研究では、行動学的指標としてエラーの分類とパターンの分析を行った。健常児では、年齢が高くなるほどエラー数は減少し、間違ったボタンを押すタイプ以外のエラーは10歳未満の小児を除きほとんど見られなかった。また、小児では順序をとばす間違いや似た形態の数字や文字を押し間違えるタイプのエラーが多く見られた。一方、自閉症児では健常児に比べてエラー数が多く、年齢が高くなるほどエラーが減少する傾向は見られなかった。特に、自閉症児では間違ったボタンを押すタイプのエラーだけでなく、正しい番号から離れた場所を押すエラー

が多いことが特徴であった。さらに、間違っただボタンを押すエラーでは健常児では見られないパターンとして、順序を1つ戻ってしまう間違いが認められた。

自閉症児の記憶の特徴として‘記憶のタイムスリップ現象’、‘フラッシュバック’があるが、本研究の結果も自閉症児の記憶が系列化した情報を一方向的に処理できていないことを示唆している。またGoldberg^{6, 7)}は、CBT (Cognitive Bias Task)を用いて左前頭葉は既存の情報から、右前頭葉は新規な刺激から行動を導くとしている。青柳らの研究によれば、自閉症児ではCBT得点が有意に低く左前頭葉機能に障害があることを示唆している⁸⁾。つまり、自閉症児では既存の情報に基づき行動を導く機能が障害されていると考えられている。

本研究では、順番に従って数字または平仮名を探索し押すという課題において、順番を遡る間違いは自閉症児のみで見られた特徴であった。これは、自閉症児が特定の順序に従って遂行すべき課題においてどこまで遂行できたかという既存の情報を利用してできていないことを示しており、Goldbergらの先行研究を支持している。ほかにも、自閉症児では形態的に類似した番号や文字を押す間違いではなく、音韻的に類似した番号や文字を押すという特徴的な間違いがみられた。これは、図形やパターンの認知に優れる反面、言語的ワーキングメモリーが劣っていることを示唆しており、高機能を除く自閉症児と実行機能について調べた先行研究を支持している。同様に、A課題において数字ATMTよりも平仮名ATMTの平均反応時間が早いという現象は、自閉症児だけでみられた特徴であった。この結果も、自閉症児において図形やパターンの認知が健常児と比較して優れていることを示唆している。数字と比較すると、平仮名はひとつひとつの文字の順序には絶対性が無く操作的な順序だと言える。また、1から20までの数字では桁

が上がっても同じ規則性とパターンを持つ反面、平仮名ではパターンには既存の情報が構造的には存在していない。このことから、本研究の結果はGoldbergや青柳らの先行研究を支持していると言えよう。

5例と対象例数が少ないものの自閉症児では、検査中にVWMを含む包括的なワーキングメモリーが適切に利用できていなかった。小児用ATMTは6歳以上の小児にも充分実施可能で、VWMを定量的に評価する客観的方法であると考えられる。また、本研究の結果は小児用ATMTが自閉症児に特異的な認知処理を検査できる可能性を示唆しており、今後は、ATMTに関わる脳機能の局在を明らかにすることにより例数を増やすと同時に自閉症児の認知機能を特徴づける局在性についての検討を行う必要がある。

E. 結論

自閉症児の視空間ワーキングメモリー (VWM) の評価に小児用ATMTは有用であり、VWM利用率は自閉症児の認知処理の特徴を抽出できる定量的かつ客観的評価法だと考えられ、一層の応用を進める価値がある。

文献

1. 岩瀬真生、高橋秀俊、中鉢貴行、梶本修身、清水彰、武田雅俊. Advanced trail making test (ATMT) による Visuospatial working memory の測定. 精神医学45:1291-1296, 2003.
2. Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. J Child Psychol Psychiatry 37:51-87, 1996.
3. Geurts HM, Verte S, Oosterlaan J, Roeyers H, Hartman CA, Mulder EJ, Berckelaer-Onnes IA, Sergeant JA. Can the Children's Communication Checklist differentiate between children with autism, children with ADHD, and normal controls? J Child Psychol

Psychiatry 45:1437-53, 2004.

4. 荻阪直行. 視覚性ワーキングメモリ. 心理学評論. 41:142-153, 1998.

5. 河村暁, 中山健, 前川久男. 児童期のLD児におけるワーキングメモリ測定を試み. LD研究 12:79-90, 2004.

6. Goldberg E, Podell K, Harner R, Riggio S, Lovell M. Cognitive bias, functional cortical geometry and the frontal lobe: laterality, sex, and handedness. J Cogn Neurosci 6:276-296, 1994.

7. Goldberg E, Podell K. Adaptive decision making, ecological validity, and the frontal lobes. J Clin Exp Neuropsychol 22:56-68, 2000.

8. 青柳閣郎, 相原正男, 金村英秋, 芹澤みゆき, 岩垂喜貴, 中澤眞平. 閉性障害および注意欠陥/多動性障害における前頭葉機能の側性化 (lateralization) に関する研究 cognitive bias taskを用いた検討. 脳と発達34: 409-413, 2002.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 田中恭子, 堀口寿広, 稲垣真澄, 加我牧子: 精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究-第4報 専門外来における精神遅滞児の医学的検査指針について-. 脳と発達 36: 224-231, 2004

2) 羽鳥誉之, 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子: 言語音および非言語音 (tone burst) の認知機能に関する臨床神経生理学的研究 第1報: 刺激音別 P300 の健常発達. 脳と発達 36: 232-239, 2004

3) 加我牧子, 堀本れい子, 稲垣真澄, 鈴木聖子: 読み書きの障害を呈する学習障害児の視・聴覚性 P300. 臨床脳波 46: 261-267, 2004

4) 白根聖子, 稲垣真澄, 佐田佳美, 加我牧子: 漢字および図形に対する認知機能評価-第3報 注意欠陥/多動性障害児の視覚性単一波形 P300 の特徴. 脳と発達 36: 296-303, 2004

2. 学会発表

1) 加我牧子, 稲垣真澄, 鈴木聖子, 小久保奈緒美: 注意課題における脳波変化と行動学的指標- 第22回日本小児心身医学会総会, 高槻, 2004. 10. 2.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究協力者

小久保奈緒美, 稲垣真澄, 軍司敦子

Ⅱ.分担研究報告

2. 近赤外分光法を用いた視空間ワーキングメモリーの 評価に関する研究

加我牧子

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

近赤外分光法を用いた視空間ワーキングメモリーの
評価に関する研究

分担研究者 加我牧子

国立精神・神経センター 精神保健研究所 知的障害部 部長

研究要旨

健常成人 9 名（男性 6 名，女性 3 名；20-32 歳）を対象に，小児用 ATMT (advanced trail making test: ATMT) を実施している時の脳血流内変化から，視覚刺激に対するワーキングメモリー (VWM) の利用特性と脳活動との関連について非侵襲的に評価した。ATMT は，タッチパネルディスプレイ上に表示される 1 から 5 までの数字を順に触れる A 課題と，1 から 20 までの数字を順に触れる B 課題，C 課題から構成され，5 回ずつ実施した。なお，A 課題と B 課題ではディスプレイ上の数字配置に変化は無いが，C 課題では数字を 1 つ触れる毎に全ての配置が変わる条件とした。脳血流内変化の記録には，近赤外分光法 (near infrared spectroscopy: NIRS) を用いた。前頭領域におけるオキシヘモグロビン (Oxy-Hb) 濃度は課題の遂行にともなって上昇し，課題開始後 5.0~20.0 秒における平均 Oxy-Hb 濃度は，C 課題よりも B 課題実施時に顕著に上昇した ($p < 0.05$)。B 課題では，ディスプレイ上に示された数字位置が固定されるため，ターゲット数字以外の数字に対しても位置の探索や記憶など複雑なプロセスが生じている。本研究の結果は，このようなワーキングメモリーの処理過程を，前頭領域における Oxy-Hb 濃度上昇として捉えることができる可能性を見出し，今後は小児への応用を進める必要がある。

A. 研究目的

自閉症は，活動の反復常同性異常や対人関係，コミュニケーションに障害を示す発達障害であり，その基本障害として，「心の理論」の欠陥等に反映される認知障害 (Frith, 1989) およびそれらの情報の統合・処理過程の脆弱性がもたらす社会性障害が考えられる。その発症は，生得的な脳の機能的・器質性障害であるという意見が大半を占めており (Bailey, 1993; Volkmar and Pauls, 2003)，遺伝的要素の可能性も報告されている。

自閉症の中枢神経病態解明への研究戦略として行動観察を主とした知見や生物学的検査による研究がすすめられている一方，脳波 (electroencephalography: EEG) や脳磁図 (magnetoencephalography: MEG)，陽電子断層撮影法 (Positron Emission Tomography: PET)，

機能的磁気共鳴映像法 (functional Magnetic Resonance Imaging: fMRI) などの非侵襲的な脳機能計測による所見も検討されている (Courchesne, et al., 1987; Senju, et al., 2003, 2004; Gage, et al., 2003; Gervais, et al., 2004)。分担研究者らは，聴覚刺激の弁別に関する事象関連電位 P300 成分を記録し，広汎性発達障害児 (Pervasive Developmental Disorders: PDD) では健常児に比べて P300 の頂点潜時が延長していることを明らかにしてきた (羽鳥ら, 2003; 稲垣ら, 2003)。また，P300 は通常，頭頂領域での優位性を示すが，PDD では頭皮上分布に優位性は認められなかったことから，聴覚情報に対する中枢処理過程の特異性が指摘された。さらに自閉症では，言外の言葉の意味理解や表情の裏にある感情理解が困難であることから，言語意味理解自体の障害について