

「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」

平成 17 年度採択研究代表者

北澤 茂

(順天堂大学医学部 教授)

「応用行動分析による発達促進のメカニズムの解明」

1. 研究実施の概要

コミュニケーションと社会性の広汎な発達の障害である自閉症の予後は不良とされてきたが、応用行動分析を用いて早期(5歳以前)に週40時間の高密度治療を2-3年行くと、約半数の児童が介助なしで通学できるまでに「回復」として報告され、注目を集めている。しかし、治療効果は大きく2群に分かれるとされ、さらなる改良が望まれる。本研究は、応用行動分析による自閉症治療の効果を検証するとともに、治療予後の予測因子を探る。また、同じ手法を適用したサルに生理学的研究を行い、応用行動分析による発達促進の脳内メカニズムの解明を進める。これらの研究を通じて治療法の改良を目指す。

本年度、応用行動分析臨床研究グループは無作為化比較試験デザインを用いて応用行動分析の治療効果の検証を開始した。実験群(男児2名)には応用行動分析に基づく週30-40時間の早期高密度介入を2年間継続適用し、比較群(4名)には月2回のコンサルテーション支援を適用して、両群の変化を比較して早期高密度行動介入の効果を検証する。3週間ごとに早期学習尺度の査定を両群に実施し短期効果のモニタリングを行った。臨床神経学研究グループは、早期高密度行動介入が直接の治療対象としない睡眠・覚醒リズムやロコモーションの発達障害に注目し、参加児童に対する治療効果のモニタリングを開始した。これらの根幹徴候と治療効果が相関するかどうかについても、今後検討を進める。

神経生理グループは応用行動分析の手法をサルに適用して発達促進の実験モデル開発を進めた。ニホンザル3頭に事物を使った模倣課題を訓練し、それぞれに4-15種類の課題を習得させた。今後、新規課題を即時に模倣できるレベルを目指して訓練を進める。習得速度は自閉症児と比較しても極めて遅く、学習促進法のテストを行う実験系として利用できるものと期待される。また、応用行動分析の治療効果を客観的に評価することを目指して、テスト課題の開発と独立成分解析を使った脳活動評価法の開発に取り組んだ。特に、健常成人被験者を用いた研究で、左右の手に加えた刺激順序の判断に経験を加味した「ベイズ推定」が用いられることを明らかにし、*Nature Neuroscience* 誌に発表した。

今後、臨床研究参加児の数を増加させるとともに、基礎研究を着実に推進していく。

2. 研究実施内容

コミュニケーションと社会性の広汎な発達の障害である自閉症の予後は不良とされてきたが、応用行動分析を用いて早期（5歳以前）に週40時間の高密度治療を2-3年行くと、約半数の児童が介助なしで通学できるまでに「回復」として報告され、注目を集めている（Lovaas 1987; McEachin et al. 1993; Sallows and Graupner 2005）。しかし、治療効果は大きく2群（早い学習群と穏やかな学習群）に分かれるとされ（Sallows and Graupner 2005）、2群に分かれる要因の究明と治療法のさらなる改良が望まれている。本研究では、応用行動分析臨床研究グループが応用行動分析による自閉症治療を行い、臨床神経学研究グループと協力して効果の検証と治療予後の予測因子を探る。また、神経生理学研究グループは同じ手法を適用したサルに生理学的研究を行い、応用行動分析による発達促進の脳内メカニズムの解明を進める。これらの3グループの研究を通じて自閉症治療の開発・改善を目指す。以下、平成18年度の各グループの研究実施内容を報告する。

(1) 応用行動分析臨床研究グループ（教育臨床研究機構、中野グループ）

研究目的:4歳前の自閉幼児を無作為化比較試験デザインによって実験群と比較群の二群に分け、実験群には応用行動分析に基づく早期高密度介入を2年間継続適用し、比較群には月2回のコンサルテーション支援を適用して、両群の変化を比較して早期高密度行動介入の効果を検証する。

方法:公募した子どもたちの診断と精神発達指数(MDI)の査定を独立した専門医に依頼し、IQ、診断、年齢がマッチする群を作り、高密度治療群かコンサルテーション支援群に無作為に割り当てた(表1)。実験群(男児2名)には週30-40時間の高密度介入、比較群(男児4名)には月2回計6時間のコンサルテーション介入を開始した。実験群に対する高密度介入のクオリティをコントロールするため、介入と平行して週1回のクリニック・ミーティングを実施した。また治療効果の一般化と維持を促すため、両群6家族の保護者を対象に全12回の養育行動訓練も実施した。最終的な治療効果の検証は介入2年後に行うが、治療開始前にはできないことを確認した課題を使って、3週間ごとに早期学習尺度(ELM)の査定を両群に実施し短期効果のモニタリングを行った。

結果:ELMの査定において、高密度治療群の子どもBは治療開始後12週までに理解言語、表現言語、非言語模倣、言語模倣の4領域で8割以上の正反応率を達成した。今後、参加児の数を年々増加させ、高密度群を最大5名まで拡大して効果を検証する。

	高密度治療群		コンサルテーション支援群			
	A	B	C	D	E	F
暦年齢	3 yrs. 7mos.	3 yrs. 10 mos	3 yrs. 2 mos.	2 yrs. 11mos.	3 yrs. 2 mos.	3 yrs. 3 mos.
MDI Bayley Scales of Infant Development	50	65	<50 (DQ:47)	<50 (DQ:57)	67	70
診断	Autism	PDD NOS	Autism	Autism	Autism	PDD NOS

表1 高密度群とコンサルテーション群の暦年齢、MDI、診断

(2) 臨床神経学研究グループ（瀬川小児神経学クリニック、瀬川グループ）

自閉症の初期の徴候である睡眠・覚醒リズムとロコモーションの発達の遅れは、セロトニン神経系の異常を反映して生じ、ロコモーション発達の障害がドーパミン神経系の発達障害をもたらして、多動、パニックの他、大脳部位別機能分化障害、知能・学習障害をもたらす可能性がある(Segawa M, Nomura Y. Pathophysiology of Autism: Evaluation of sleep and locomotion. In: Tuchman R, Rapin I, eds. Autism: A neurological disorder of early brain development. International Review of Child Neurology Series (ICNA). Mac Keith Press, London. pp.248-264, 2006)。臨床神経学研究グループは、高密度治療が自閉症の病態改善にいかに関与するかを明らかにすることを目的として、これら根幹徴候に注目して男子例6例（3歳2ヶ月～4歳1ヶ月、表1）の予備的な検討を行った。ELMにおいて顕著な治療効果を示した子どもBは、3歳7ヶ月時、軽度の記憶制御と対人関係の障害を認めたが、他に情緒・行動障害はなく、大脳左右機能分化の障害のみを示した。治療開始時の睡眠・覚醒リズムとロコモーションの改善のレベルが、高密度治療の効果を決める要因である可能性を今後検討して行く。

(3) 神経生理学研究グループ（順天堂大学、北澤グループ）

神経生理グループは応用行動分析の手法をサルに適用して発達促進の実験モデル開発を進めた。ニホンザル3頭に事物を使った模倣課題を訓練し、訓練期間に応じてそれぞれ4～15種類の課題を習得させることに成功した。15種類を獲得した1頭は、自分では直接見ることが難しい「舌を突き出す」等の口形の模倣課題も習得した。さらに、対面した指導者の手の動きによって、鏡像関係の手の動きが誘発される事例が観察された。今後、新規課題を即時に模倣できるレベルを目指して訓練を進める。サルの模倣課題の習得速度は自閉症児（穏やかな学習群の1例）の1/10程度であり、穏やかな学習群の子どもに対する学習促進法のテストを行う実験系として利用できるものと期待される。

また、応用行動分析の治療で重要な役割を果たすと予想されるドーパミンニューロンの活動の検出を目的としてボルタメトリ法の開発を行い、覚醒ラットの線条体において内側前脳束の電気刺激に伴うドーパミン放出の高時間分解能計測（4 Hz）に成功した。今後、覚醒ラットを用いて報酬に伴うドーパミン信号が検出できるかどうかを検討する。その上で、訓練中のサルへの適用を試みる。

また、応用行動分析の治療効果を客観的に評価することを目指して、行動学的なテスト課題の開発と独立成分解析を使った脳活動評価法の開発に取り組んだ。特に、健常成人被験者を用いた研究で、左右の手に加えた刺激順序の判断に経験を加味した「ベイズ推定」が用いられることを明らかにした。本成果はNature Neuroscience誌に掲載された (Miyazaki et al., 2006)。

3. 研究実施体制

(1)「応用行動分析臨床研究」グループ

①研究者名

中野 良顯(教育臨床研究機構 理事長)

②研究項目

- ・ 応用行動分析に基づく自閉幼児に対する早期高密度治療のアウトカム

(2)「臨床神経学研究」グループ

①研究者名

瀬川 昌也(瀬川小児神経学クリニック 院長)

②研究項目

- ・ 臨床神経学のおよび神経心理学的な早期高密度治療のアウトカム査定と評価

(3)「神経生理」グループ

①研究者名

北澤 茂(順天堂大学 教授)

②研究項目

- ・ サルを用いた発達促進モデルの開発と脳機能研究と非侵襲脳活動計測法を用いた治療効果の評価

4. 研究成果の発表等

(1)論文発表(原著論文)

「応用行動分析臨床研究」グループ

- 中野良顯・宮崎麻衣子・加藤明子・井藤友紀・山本崇博.(2006). 「早期高密度行動治療を受けた6人の自閉症児のアウトカムを検証する」日本行動分析学会第24回大会発表論文集 136頁。

「神経生理」グループ

- Miyazaki, M., Yamamoto, S., Uchida, S. & Kitazawa, S. Bayesian calibration of simultaneity in tactile temporal order judgment. *Nat Neurosci* **9**, 875-7 (2006).
- Wada, M., Yoshimi, K., Higo, N., Ren, Y.R., Mochizuki, H., Mizuno, Y. & Kitazawa, S. Statistical parametric mapping of immunopositive cell density. *Neurosci Res* **56**, 96-102 (2006).
- Shibuya, S., Takahashi, T. & Kitazawa, S. Effects of visual stimuli on temporal order judgments of unimanual finger stimuli. *Exp Brain Res*, DOI 10.1007/s00221-006-0829-4 (in press).