

「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

順天堂大学大学院医学系研究科・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。本研究は、応用行動分析(ABA)による自閉症治療の効果を検証するとともに、同じ手法を適用したサルに生理学的研究を行い、ABA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実験群(ABA治療を1年間適用した2名)、比較群1(ABAによるコンサルテーションを1年間適用した3名)を対象として中間査定を実施した。ABA適用群(実験群1と比較群1)と過去の臨床データから設定した非ABA群を比較した結果、ABA群のアウトカムの優位性が示唆された。

臨床神経学研究グループは、ABA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、治療効果の評価を行った。その結果、乳児期早期のサーカディアン・リズム形成障害に起因する徴候には改善が見られたが、ロコモーションの発達障害に起因する徴候の改善は顕著ではなかった。ロコモーションの訓練を別途行うことが予後の改善につながる可能性がある。

神経生理グループはABAの手法をニホンザル3頭に適用して発達促進の実験モデル開発を進めるとともに、治療に重要な役割を果たすと予想される脳の報酬応答の検出を目的とした研究を行った。本年度は無線ボルタメトリを開発し、2頭のラットの社会的相互作用に伴うモノアミンの変化の検出に成功した。報酬に応じて生じるドーパミン放出が検出できることをラットで確認し、さらにドーパミンの吸着が少ないダイヤモンド電極を用いた生体計測に成功した(Suzuki et al., *Anal Chem* 2007)。また、特定の行動で得られる報酬を表現するニューロンが前頭葉に存在することをサルで発見し、*Journal of Neuroscience* 誌に発表した

(Uchida et al., 2007)。

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（早い学習群と穏やかな学習群）に分かれるとされ、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19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: 応用行動分析(ABA)による高密度治療を2年間適用し、アウトカムを無作為化比較試験手続きによって分析し ABA 介入法の実験的有効性(エフィカシイ)を検証する。

方法: 科学的価値の高い研究方法(①正確な診断、②無作為化比較試験による分析、③独立査定者による知的機能と適応機能の標準検査を用いた事前・事後査定、④治療マニュアルによる介入忠実度の保証)を用いた。実験群1には、治療チームを組織し、毎日家庭に出向き、最大週40時間の高密度治療を実施し、週1回1時間のクリニック・ミーティングによって良質の介入を保証するとともに、子どもの反応をビデオ撮影しモニターした。両親に応用行動分析の基礎知識と技法を週1回90分、約3ヵ月教授して般化を促進した。比較群1には月2回1回最大3時間の支援を実施し、両親に毎日1時間、週5時間指導するよう要求し、一定書式による家庭指導報告書と、家庭指導ビデオを作成し提出させた。

結果: 実験群1(A, B)、比較群1(C, E, F)の年次査定の結果は別表の通りである。さらに ABA を全く経験しなかった比較群2(非 ABA 群; n=11) を過去の臨床データから設定して、暦月齢に対する Bayley 発達月齢の変化を3群間で比較した(共分散分析)。その結果、比較群2の発達速度は全群の発達速度に比べ有意に遅い(p=0.03)ことがわかり、ABA を経験した2群のアウトカムの優位性が示唆された。

		Bayley II 発達月齢	田中ビネー V	S・M 社会生活 能力検査	絵画語彙発 達検査	TK 式ノンバ ーバル検査
A	インテーク	26	64	49	untestable	untestable
	1年後	32	69	49	41	untestable
B	インテーク	29	74	59	86	untestable
	1年後	42	89	73	73	92
C	インテーク	18	untestable	54	untestable	untestable
	1年後	26	43	43	untestable	untestable
E	インテーク	32	103	75	129	82
	1年後	40	92	70	89	76
F	インテーク	27	78	83	114	73
	1年後	42	116	93	73	70

(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）

自閉症の病態に関与する脳幹アミン系神経系の活性は、睡眠要素、睡眠・覚醒リズムとロコモーションに直接反映される。したがって、これら生活要素の発達レベルおよびそれらが直接関与する臨床徴候をみることにより、個々の自閉児の脳の各部位の発達レベルを推察することが可能になる。また、アミン系神経系の活性は環境要因の影響を受ける。したがって、睡眠・覚醒(S・W)リズムとロコモーションの改善を詳細にみることにより、自閉症児を対象として種々の療育、教育がいかなる神経系の障害を改善させたかを判断することが可能となる。

今回、治療の対象とした自閉症 6 例中 4 例について、高密度療法が S・W リズム、ロコモーションおよび神経学的・神経心理学的所見をいかに変化させたかを検索、本療法が自閉症のいかなる機能、神経系を改善させたかを考察した。高密度療法を行った 2 例のうち、A 例では、這い這いパターン、視線の改善、利き手の決定を認めたが、S・W リズムの改善は明らかではなく、他の徴候にも明らかな改善を認めず、多動が増悪、人称の逆転が出現した。B 例は人称の逆転、二足歩行、DA 低活性は不変であったが、他の項目は S・W リズムを含め改善、前頭葉徴候は軽快した。コンサルテーション支援を行った 2 例は睡眠覚醒リズム、這い這い、部位別機能分化、社会性に改善がみられた。

高密度療法後、自閉症の徴候に改善をみたが、これは主として対象症例に軽度存在していた乳児期早期のサーカディアン・リズム形成障害に起因する徴候であり、本療法による日中の覚醒レベルの上昇がもたらした結果と考えられる。しかし、乳児期後半より出現するドーパミン活性障害や直立二足歩行の発達障害に起因する徴候の改善は顕著ではなかった。直立二足歩行の確立に必要な同世代の子どもとの接触と直立二足歩行の訓練を行うことが別途必要であろう。

(3) 神経生理研究グループ（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ている。19 年度中には 2 頭の成体のサルに加え、1 頭の子ザルに対し模倣課題とマッチング課題の訓練を行った。これら 3 頭は、それぞれ 15-20 種類程度の事物を用いた模倣課題（ブロックをバケツに入れる、マラカスを振る、積み木を積む、など）と数種類の身体を使った模倣課題（手を挙げるなど）を獲得した。事物を使った模倣に関しては、似た形状の事物（新しい積み木など）への般化が確認されたが、新規の動作もすぐに模倣できる

レベルの般化には至らなかった。今後、訓練を進めるとともに、模倣課題遂行中の神経活動の記録を行う。

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等の報酬応答の検出を目的としてボルタメトリ法の開発を行った。本年度は無線ボルタメトリを開発し、2頭のラットの社会的相互作用に伴うモノアミンの変化の検出に成功した(Kagohashi et al., *Neurosci Res* 2008)。また、報酬に応じて生じるドーパミン放出が検出できることをラットで確認した。さらに従来のカーボン電極に加えドーパミンの吸着が少ないダイヤモンド電極を用いた生体計測にラットで成功した(Suzuki et al., *Anal Chem* 2007)。次年度はサルの線条体におけるモノアミン計測を試みる。また、報酬応答の起源を探るためにサルの前頭眼野から記録を行い、特定の方向への眼球運動と報酬の組み合わせに応じるニューロンが存在することを発見した(Uchida et al., *J Neurosci* 2007)。特定の行動の価値を表現するニューロンが前頭葉に存在することを示す成果である。

非侵襲脳活動計測に比べ、幼児の負担が格段にすくない机上設置型の視線計測装置を用いて自閉症幼児の視線の動きを計測した。幼児の興味を引く社会的相互作用を含むビデオ映像刺激を開発して予備的な計測を行ったところ、自閉症幼児群では対象群に比較して顔を見ている時間が有意に短いことが明らかになった。しかし、顔を見る際の目と口を見る時間の比は7:3で対象群と差はなく、10代後半の高機能自閉症で従来報告されていた結果(口を見る時間が目を見る時間よりも長い、Klin et al., 2002)とは異なっていた。視線計測が治療効果の客観的評価法として有効であるかどうか今後さらに検討する。

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 良顕 (教育臨床研究機構)
- 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)
- ②研究項目:臨床神経学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(テーマ別)

①研究者名:北澤 茂 (順天堂大学)

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)

- Ohmae S, Lu X, Takahashi T, Uchida Y, and Kitazawa S. Neuronal activity related to anticipated and elapsed time in macaque supplementary eye field. *Exp Brain Res* 184: 593-598, 2008.
- Kagohashi M, Nakazato T, Yoshimi K, Moizumi S, Hattori N, and Kitazawa S. Wireless voltammetry recording in unanesthetised behaving rats. *Neurosci Res* 60: 120-127, 2008.
- Uchida Y, Lu X, Ohmae S, Takahashi T, and Kitazawa S. Neuronal activity related to reward size and rewarded target position in primate supplementary eye field. *J Neurosci* 27: 13750-13755, 2007.
- Suzuki A, Ivandini TA, Yoshimi K, Fujishima A, Oyama G, Nakazato T, Hattori N, Kitazawa S, and Einaga Y. Fabrication, characterization, and application of boron-doped diamond microelectrodes for in vivo dopamine detection. *Anal Chem* 79: 8608-8615, 2007.
- Moizumi S, Yamamoto S, and Kitazawa S. Referral of tactile stimuli to action points in virtual reality with reaction force. *Neurosci Res* 59: 60-67, 2007.
- Shibuya S, Takahashi T, and Kitazawa S. Effects of visual stimuli on temporal order judgments of unimanual finger stimuli. *Exp Brain Res* 179: 709-721, 2007.