

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」
研究課題「応用行動分析による発達促進の
メカニズムの解明」

研究終了報告書

研究期間 平成17年10月～平成23年3月

研究代表者：北澤 茂
(順天堂大学 医学部 教授)

§ 1 研究実施の概要

コミュニケーションと社会性の発達障害である自閉症はかつての10倍の頻度で発生している。その予後は不良とされてきたが、応用行動分析(ABA)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、通常の社会生活ができる迄に回復する例が約半数あると報告され、注目を集めてきた。本研究は、ABAによる自閉症治療の効果を検証するとともに、同じ手法をサルに適用して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、治療法の改良を目指した学際的な研究である。

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)は、無作為化比較試験デザインを用い、ABAに基づく週20-40時間の高密度治療を2年間適用する高密度治療群5名と、ABAに基づくコンサルテーション(月2回最大6時間)を2年間適用するコンサルテーション群7名を用意して、それらを過去の順天堂小児科の症例から初期の条件をマッチして設定した非ABA治療群21名のデータと比較し、ABA治療の有効性を検討した。独立した査定者が評価した発達月齢(ベイリー2版)に共分散分析を適用した結果、発達速度に関して高密度治療群(0.53)とコンサルテーション群(0.67)の間に有意差はなく、非ABA治療群(0.33)は有意に低いという結果が得られた。ABAに基づく治療訓練を受けた親が専門家のコンサルテーションを受けながらABAを実施するという治療モデルも有効であることを示す成果である。

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)はABA治療の効果を自閉症の諸徴候とともに、睡眠-覚醒リズム、ロコモーションおよび臨床神経学的所見の改善に注目して検討した。その結果、日常生活上の環境要因を正し、睡眠-覚醒リズムの改善とロコモーションを改善させることがABAの効果の良否と相関することが示唆された。これには同年代正常小児との接触と直立二足歩行を行う機会をつくることをABA治療と並行して確保することがABAの治療効果をあげることにつながることを示唆された。できれば自閉症の初期徴候が出そろう、病因神経系の臨界齢に入る1歳~1歳半までにABAが開始できる発達障害チェック機構の整備が望まれる。

神経生理グループ(順天堂大学、北澤グループ)はABAの治療効果を客観的に評価する指標の開発を進め、約80秒のビデオ画像を見る際の視線位置の時系列データから正常群と自閉症群を分離する定量指標を導くことに成功した。この指標は成人にも有効で、知能指数とは相関せず、自閉症指数と相関した。ABA治療群に対し、このテストを適用したところ、残念ながら治療にともなう有意な改善は見られなかった。また、自閉症成人は部分的な情報を総合して全体像をつかむ能力に障害があることを示す証拠を発見し報告した。これらの行動指標を改善できるような治療・指導法の開発に今後役立てたい。

光トポグラフィを使った評価指標の開発にも挑んだ。プローブ装着の容易な額からの計測を行ったところ、成人の精神疾患の鑑別に使われている言語流暢性課題に伴う信号変化が、ほぼす

べて額の血流の変化を反映しているという驚くべき結果を得た。小児自閉症の治療効果の評価においても、脳の血流変化ではなく、額の皮膚血流変化、すなわち自律神経応答に注目した課題開発が有効であることを示唆する成果である。

また、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。とくに、予後と相関することが知られている模倣獲得に注目し、模倣しないことが定説であったニホンザル3頭に20種類以上の模倣課題を習得させることに成功した。習得速度は模倣が苦手とされる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。さらに、ABAによる治療効果が、試行ごとに生じるドーパミン放出を原因として大脳基底核と大脳皮質で並行して生じる、という作業仮説を検証するために、ドーパミン放出を計測するボルタメトリ法の電極開発に取り組んだ。タングステンをダイヤモンドでコートした電極の開発を行い、それを用いて線条体から報酬応答を検出することに成功した。今後、これらのサルの実験系を活かして、ABAによる模倣獲得の神経メカニズムを解明し、神経メカニズムに基づいた治療法の改善を提案していきたい。

以上、心理学、医学、神経科学にまたがる3グループの研究成果をもとに今後も自閉症治療の改良と普及につとめ、成果を社会に還元していきたい。

§ 2. 研究構想

(1) 当初の研究構想

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性障害(自閉症)はかつての10倍の頻度で発生している。自閉症の予後は不良で一般社会の中で生活を送ることはまれとされていた。しかし、UCLAのLovaas教授らは応用行動分析を用いた教育法を開発し、早期に(5歳以前に)、集中して(週40時間)、2-3年間教育を施すことによって、約半数の症例で、小学校1年生の普通教育を補助なしに受けることができるレベルまで発達を促すことができることを示した(Lovaas, 1987)。数年後のフォローアップでもその効果が大部分の症例で持続していることが確かめられた(McEachin et al., 1993)。しかし、行動分析学は行動の原因を「神経生理学的な出来事」に求めない方針のまま大きな成果をあげてきたので、その成果の背景にある神経メカニズムは未解明のまま残されている。そこで我々は応用行動分析による発達促進のメカニズムを解明するための臨床研究と脳機能研究を組み合わせた学際的共同研究を構想した。

まず、臨床研究グループ(上智大学、中野良顯教授)は応用行動分析の治療効果を比較群(他の治療を受ける群)付きの群間比較実験デザインを用いて検証する。応用行動分析に基づく早期集中介入は、他の治療に比べると客観的な証拠に裏付けられた治療法であるが、複数の研究者による群間比較法を用いた効果の反復再現研究が不足している点が問題点として指摘されてきた。当初の研究構想は、以下の通りだった。「高密度治療では一人の子どもに最大週40時間、3年間にわたって指導を行う。模倣・言語・遊び・身辺自立の領域を含む総合的カリキュラムを用意し、最初の2年間は複数の指導者が1対1で指導する。3年目には、幼稚園・保育園環境への統合も支援する。高密度治療に必要な人的資源は、自閉症早期治療専門の民間機関を中心に、治療に参加する指導者を募集し、研修することで確保する。科学的に有効性が証明された自閉症の治療法の提供に資することが本研究の極めて重要な目標である。治療開始前の診断と治療開始前後の評価は、治療の有無についての事前情報を持たない独立した第3者機関に依頼して行い、科学的客観性を保つ。」

一方、神経生理グループ(順天堂大学、北澤)は応用行動分析による早期集中介入と全く同じ課題(手を揃えて座る、目を合わせる、粗大運動を模倣する、等)をサルに適用して発達促進の動物実験モデルを開発する。この動物モデルに対し、神経生理学的手法を適用して応用行動分析による強化の脳内過程を明らかにする。特に、本研究ではサルにも訓練者の褒め言葉、表情などが強化子として作用するかどうかをドーパミンの同時計測で明らかにする。

また、応用行動分析の治療効果を脳活動計測で客観的に評価することを目指す。構想当時Daltonら(Nat Neurosci, 2005)は自閉症成人と健常成人を比較して、顔を見た時の扁桃体の活動が自閉症群で有意に高いことを報告した。自閉症児では「顔を見ることにネガティブな情動が生じて目が合いにくい」ことを示唆する結果である。もしこの仮説が正しければ、応用行動分析に

よる治療により顔を見たときの扁桃体の活動が正常群のレベルまで低下する可能性がある。本研究では、被験者に対してできるだけ負担を与えないようにMRI計測の静音化をメーカーと協力して進め、脳活動計測を用いた治療効果の判定を試みる。

本研究の成果は、自閉症の効果的な治療法、更にはより一般的な発達障害予防法の開発に繋がることが期待される。以上が当初の構想である。

(2)新たに追加・修正など変更した研究構想

1) 臨床神経学研究グループ(瀬川グループ)の参加

研究開始直後の2005年に出版されたSallows & Graupner らの研究によると、自閉症にはABA治療によく反応する群と、あまり反応しない群の2群が存在する。これら2群が分かれる要因を探るために、自閉症の診断基準とは独立した睡眠・覚醒リズム、ロコモーションの評価を瀬川小児神経学クリニックの瀬川昌也院長に依頼し、臨床神経学研究グループを編成した。あわせて、中野グループを応用行動分析臨床研究グループと改称した。

2)応用行動分析臨床研究グループの修正、追加

2-1) 最大週40時間、3年間の介入を、2年間に修正した。理由は、5ヵ年という研究期間、限られた研究費、最終年度に参加児全員に対して高密度治療を完了させること、という条件を満たすためだった。

2-2) 科学的に有効性が証明された自閉症の治療法の提供に資するため、ABA治療マニュアルの翻訳出版を追加して実行することにした(Lovaas, O. I. (2003). Teaching individuals with developmental delays: Basic intervention techniques. Austin, TX: PRO-ED.)。

2-3) 同様の追加事業として、本研究によって収集した映像を活用した、日本版のABA治療マニュアルを開発することを計画した。

3) 静音型MRIの開発から近赤外スペクトロスコピーの利用への方針変更

治療効果の客観的評価法の開発に関して、研究費総額を鑑みて静音型MRIの開発と利用を断念して近赤外スペクトロスコピー装置を用いることに方針を変更した。

4) 客観評価指標開発のための心理物理計測実験の追加

近赤外スペクトロスコピー装置の測定プローブの装着は、知覚過敏のあるお子さんや、10分程度の着座が困難な自閉症幼児には難しいことが判明したため、別途、3分程度の着座で計測可能な心理物理計測課題の開発を追加した。

§ 3 研究実施体制

(1) 「応用行動分析臨床研究」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
中野 良顯	教育臨床研究機構	理事長	H17. 10～
山本 崇博	教育臨床研究機構	研究員兼理事	H17. 10～
山本 麻衣子	教育臨床研究機構	技術員兼理事	H17. 10～
井藤 友紀	教育臨床研究機構	技術員兼理事	H17. 10～18. 7
檜尾 麻里	教育臨床研究機構	技術員兼理事	H17. 10～
加藤 明子	教育臨床研究機構	技術員兼理事	H17. 10～
牧野 昌美	教育臨床研究機構	研究補助員兼理事	H17. 10～21. 3
葛西 純子	教育臨床研究機構	研究補助員	H18. 9～21. 3
飛田 美奈子	教育臨床研究機構	研究補助員	H18. 9～21. 5
石幡 愛	東京大学	D2	H18. 9～22. 3
鈴木 菜奈子	跡見学園女子大学大学院	M1	H19. 9～20. 3
齋藤 眞理子	教育臨床研究機構	研究補助員	H19. 10～22. 3
笠井 千郁	上智大学	学部 4 年	H19. 11～21. 10
山崎 那王	教育臨床研究機構	学部 4 年	H20. 9～21. 2
菊地 友和	教育臨床研究機構	研究補助員	H20. 3～22. 3
渡辺 考一	ダイヤモンド社	書籍編集者	H22. 3～
小林 茉里子	教育臨床研究機構	研究補助員	H21. 7～22. 9
吉村 あけみ	教育臨床研究機構	研究補助員	H21. 7～22. 9
菅野 朋子	東京成徳大学大学院	M2	H21. 11～22. 9
若松 文	教育臨床研究機構	研究補助員	H22. 5～22. 9
根本 彩紀子	上智大学	学部 3 年	H22. 5～22. 9
古河 尚子	教育臨床研究機構	事務	H21. 3～23. 3

② 研究項目：応用行動分析による自閉幼児に対する早期高密度治療の適用とアウトカムの解明

(2) 「臨床神経学研究」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
瀬川 昌也	瀬川小児神経学クリニック	院長	H18. 4～
野村 芳子	瀬川小児神経学クリニック	副院長	H18. 4～
八森 啓	瀬川小児神経学クリニック	医師	H18. 4～
木村 一恵	瀬川小児神経学クリニック	医師	H18. 4～
瀬川 昌巳	瀬川小児神経学クリニック	医師	H18. 4～H20. 6
長尾 ゆり	瀬川小児神経学クリニック	医師	H21. 4～
鈴木 明子	瀬川小児神経学クリニック	看護師	H18. 4～H19. 9

松本 美佐子	瀬川小児神経学クリニック	看護師	H18.4～H20.9
根本 泉	瀬川小児神経学クリニック	看護師	H20.1～
須藤 由美	瀬川小児神経学クリニック	臨床検査技師	H21.4～
雪下 昌子	瀬川小児神経学クリニック	臨床検査技師	H22.1～
三浦 祥子	瀬川小児神経学クリニック	事務、研究補助	H18.4～H19.3
石川 真季子	瀬川小児神経学クリニック	事務、研究補助	H18.4～
浅川 順子	瀬川小児神経学クリニック	事務、研究補助	H20.2～
難波 由美	瀬川小児神経学クリニック	事務、研究補助	H18.4～
本多 和子	瀬川小児神経学クリニック	臨床心理士	H18.4～

② 研究項目：臨床神経学および神経心理学的検査による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 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
北澤 茂	順天堂大学	教授	H17.10～
中里 泰三	順天堂大学	客員准教授	H17.10～
宇賀 貴紀	順天堂大学	先任准教授	H17.10～
高橋 俊光	順天堂大学	助教	H17.10～
吉見 健二	順天堂大学	助教	H19.12～
陸 暁峰	順天堂大学	准教授	H17.10～20.10
和田 真	順天堂大学	助教	H17.10～21.6
中野 珠実	順天堂大学	助教	H21.4～
神代 真理	順天堂大学	博士研究員	H21.4～H22.3
井上 雅仁	順天堂大学	助教	H21.4～
滝川 順子	順天堂大学	客員准教授	H17.10～
川越 礼子	順天堂大学	客員准教授	H17.10～
岩野 孝之	順天堂大学	D3	H20.4～
高田 英俊	JST	研究補助員	H17.10～H19.3
細谷 早苗	JST	研究補助員	H17.10～
阿部 有希子	JST	研究補助員	H17.10～
君塚 春葉	JST	研究補助員	H18.4～
山根 瑞穂	JST	研究補助員	H19.4～H19.10
神園 知亜	JST	研究補助員	H19.11～
牧野 昌美	順天堂大学	チーム事務	H17.10～21.6
山城 雄一郎	順天堂大学	名誉教授	H18.4～H19.3
清水 俊明	順天堂大学	教授	H19.4～
飯島 恵	順天堂大学	助教	H18.4～
田中 恭子	順天堂大学	准教授	H18.4～
石田 絢子	順天堂大学	チーム事務	H21.7～

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 研究実施内容及び成果

4. 1 応用行動分析による自閉幼児に対する早期高密度治療の適用とアウトカムの解明 (教育臨床研究機構 中野グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

1. 無作為割り当て

参加児の高密度治療群とコンサルテーション群への無作為割り当ては、治療機関とは独立の医療機関が、IQ (ベイリー第 2 版による発達検査)・性別・暦年齢・診断 (DSM-VI で自閉性障害または PDD-NOS) において類似するペアを選び、以下の手順で行った (図 1)。

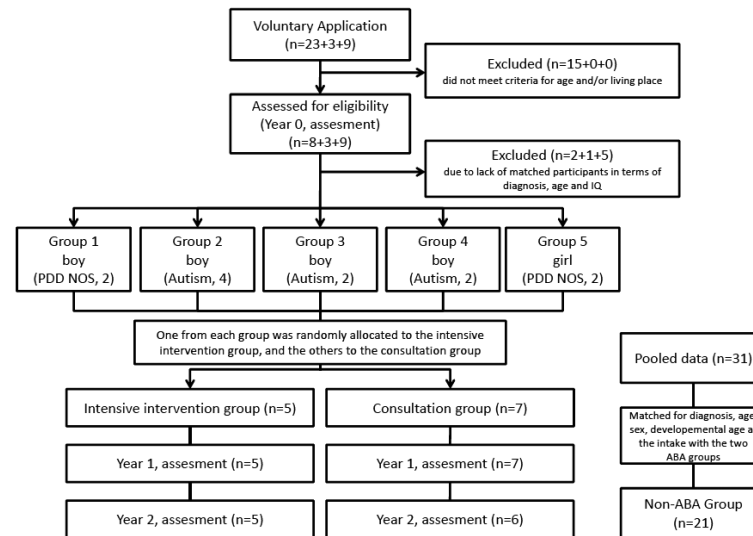


図 1 無作為割り当ての手順

その結果、各群に割り当てられた参加児と特徴は表 1 の通りである。

表 1 高密度治療群、コンサルテーション群の群わけ、受診時データ、週治療時間

子ども	群分け	インテーク時の 暦年齢	診断	週あたりの治療時 間	治療者	治療前の ABA 経験歴
A	高密度治療群	3:07	Autism	25.6h/w	訓練を受けた スタッフ	有
B	高密度治療群	3:10	PDD-NOS	27.1h/w	訓練を受けた スタッフ	有
G	高密度治療群	2:04	Autism	26.8h/w	訓練を受けた スタッフ	無
I	高密度治療群	2:10	Autism	25.6h/w	訓練を受けた スタッフ	無
J	高密度治療群	2:05	PDD-NOS	24.2/w	訓練を受けた スタッフ	無
C	コンサルテーション群	3:02	Autism	9.0h/w ※	母親 学生アルバイト	無
E	コンサルテーション群	3:02	Autism	3.9h/w	母親	有
F	コンサルテーション群	3:03	PDD-NOS	7.3h/w	母親・父親 学生アルバイト	有
H	コンサルテーション群	2:10	Autism	0.8h/w	母親	無
K	コンサルテーション群	2:06	Autism	2.4h/w	母親	無
L	コンサルテーション群	2:05	PDD-NOS	1.7h/w ※	母親	無

※インフォーマルな指導 (口頭による報告)

(2 年度目に参加を取りやめた 1 名を除く 11 名)

2. 各群への介入

2-1 高密度治療群への介入

(1) 治療チームとセラピスト

参加児ごとに、スーパーバイザー（研究代表者）、1名のケース・リーダー、4～5名のセラピストからなる治療チームを組織した。ケース・リーダーは心理学の修士号を持ち、5年以上の自閉症高密度治療の臨床経験を有した。他のセラピストは、新人セラピスト訓練を終了した初級セラピストだった。治療チームは週例クリニック・ミーティングにおいて、スーパーバイザーから2年間助言と指導を受けて高密度治療を実施した。

(2) 治療密度

ケース・リーダーとセラピストが、月曜から土曜まで、交代で子どもの家庭に出向き個別指導を行った。午前3時間、午後3時間、最大週30～40時間の治療を目標とし、子どもの発育を考慮し週20時間程度の治療から始め（表2）、徐々に増やしていくようにした。模倣などの基本的なスキルを獲得したら、幼稚園への段階的統合を開始した（表3）。

表2 治療初期のスケジュールの例

	月	火	水	木	金	土
午前	家庭指導 9:00- 11:00	家庭指導 9:00- 11:00	ミーティ ング	家庭指導 9:00- 11:00	家庭指導 9:00- 11:00	家庭指導 9:00- 11:00
午後	家庭指導 15:00- 17:00	家庭指導 15:00- 17:00	家庭指導 15:00- 17:00	家庭指導 15:00- 17:00	家庭指導 15:00- 17:00	家庭指導 15:00- 17:00

表3 治療後期のスケジュールの例

	月	火	水	木	金	土
午前	幼稚園 9:00- 13:30	幼稚園 9:00- 13:30	ミーティ ング	家庭指導 9:00- 12:00	幼稚園 9:00- 13:30	家庭指導 9:00- 12:00
午後	家庭指導 15:00- 18:00	家庭指導 15:00- 18:00	家庭指導 15:00- 18:00	家庭指導 15:00- 18:00	家庭指導 15:00- 18:00	家庭指導 15:00- 18:00

(3) 治療マニュアルと治療手続き

高密度治療マニュアルとして、Lovaas (2003) *Teaching individuals with developmental delays: Basic intervention techniques* と、中野・宮崎(2005)『こどもの上手な教え方』を用いた。後者は応用行動分析による自閉症治療の経験に基づいて我々が開発した全12章190頁の初心者用マニュアルで、次の内容をカバーする。「自閉症について知る」、「標的行動を選ぶ」、「標的行動を定義する」、「子どもの行動を変えるには」、「問題行動の働きを知る」、「問題行動を減らす」、「不連続試行を使って指導する」、「子どもの正しい反応を補助する」、「新しい行動を作り出す」、「弁別学習」、「般化の意味を知り日常場面に応用する」、「子どもの行動の般化を促す」。高密度治療の基本的手続きは、オペラント条件づけ（不連続試行）、シェーピングとチェーニング、弁別訓練、偶発教授法だった。

(4) カリキュラム

カリキュラムは、5段階（Lovaas & Smith, 2003）からなる。①「教える関係を確立する」。この段階では、不連続試行訓練（DTT）によって、「座って」「こっちに来て」などの1段階指示に従う、かんしゃくなどの妨害行動を減らすことを教えた。②「基本的スキルを教える」。この段階では、異なる1段階指示の弁別、粗大運動模倣、見本合わせ、言葉を手がかりとする事物の同定（理解言語）、衣服の着脱、初歩のおもちゃ遊びを教えた。③「初歩的コミュニケーション」。この段階では、不連続試行訓練と偶発教授法によって、話し言葉や音の模倣、事物を見て名前を言う（表現言語）、言葉を手がかりとする動作と絵の同定（理解言語）、身辺自立と遊びのスキルの拡大を教えた。話しことばを獲得できない子ども

には、絵交換コミュニケーション・システムやリーディング&ライティングを教えた。④「コミュニケーションの拡大および同年齢児との交流」。この段階では、不連続試行訓練と偶発教授法によって、色や形の名前を言う、大・小、はい・いいえなどの初歩的概念の獲得、感情の認識、初歩的な文章表現の獲得、ごっこ遊びと同年齢児との交流、トイレット・トレーニングを教えた。⑤「上級コミュニケーションと統合支援」。この段階では、家庭指導と合わせ、小集団や統合場面への参加を支援した。抽象概念の獲得、他者との文による会話、事物や出来事の内容による説明、物語や文脈の理解、他者の視点の理解、モデルから学ぶ、一人で作業する、簡単な手伝いを教えた。教えたカリキュラムの一覧を示す(表 4)。

表 4 指導カリキュラム一覧

① 教える関係の確立 学習体制 「座って」と言われたら椅子に座る 「おいで」と言われたら人の所に移動する 指示に従って座って簡単な課題を行う 指示に従って移動して簡単な課題を行う ② 基本的スキル 見本合わせと分類 異なる物同士を合わせる 同一の立体的事物同士を合わせる 同一の事物カード 同士を合わせる 色カード 同士を合わせる 形カード 同士を合わせる 立体的事物な事物カード を合わせる (道もあり) 名前が同じに見えた目が見える事物同士を合わせる (立体的、カード) 動作模倣 事物を使った大きな動作をまねる 大きな動作をまねる 事物を使った細かな動作をまねる 細かな動作をまねる 口の動きをまねる 人形を使った動作をまねる 1 つの事物を使って様々な動作をまねる 移動しながら複数の動作をまねる 理解言語 簡単な指示に従う 身近な立体的事物の理解 基本的な身体部位の理解 遊び 簡単なおもちゃ遊び 型はめパズル パズルボックス ビジュアルスズル 絵合わせパズル まねて車・人形で遊ぶ ボールを転がす ボールを投げたり取ったりする ボールを蹴る 手遊び歌をする 人と一緒に歌を見る 身辺自立 スプーンで食べる いろいろな物を食べる 衣服を脱ぐ(上着、シャツ) 衣服を着る(ジャンパー、シャツ、ズボン、靴下) 靴をはく	見本合わせと分類 キャラクターカード 同士を合わせる(カード 同士、カードと物) 類似した人物のカード 同士を合わせる(カード 同士、カードと人) 動作のカード 同士を合わせる 事物のカード(ペーパー)ごとに分ける 事物の色ごとに分ける 数字カード 同士を合わせる ひらがなカード 同士を合わせる 単語カード 同士を合わせる 理解言語 事物のカードの理解 人・キャラクター・カードの理解 部屋にある事物の理解 動作の名前(1語)の理解(カード、他者、自分) 部屋の名前の理解(カード、実物) 場所の名前の理解(カード) 働く人の名前の理解 指示された2つの事物を取る 指示された2つの動作を行う 指示された事物を移動して持つ 指示された事物を離れた所から指さす 事物の用途の理解 部屋の用途の理解 動物の鳴き声の理解 じゃんけんの手形の理解 言語模倣 単語をまねる 同音2音をまねる 異なる2音をまねる 3音以上の音をまねる 単語をまねる 声の大きさをまねる 表現言語 事物の名前の表現(立体的、カード、本) 身体部位の表現 類似した人・キャラクターの名前の表現(実物、カード) 部屋にある事物の表現 動作の名前(1語・2語)の表現(カード、他者) 部屋の名前の表現(カード、実物) 場所の名前の理解(カード) 働く人の名前の表現 事物の名前を続けて言う(立体的、本) じゃんけんの手形の理解 遊び 簡単なおもちゃで順番を守って遊ぶ 簡単な運動(片手でボールを投げる、) 簡単なボードゲーム(ロッチェー) おもし ボールゲーム	ジグソーパズル 身辺自立 ゴム紐つき帽子をかぶる ボタンのめはし ファスナーの開け閉め 要求行動 ほしい事物を指さして選ぶ 「ちょうだい」の身振りで要求する 「ちょうだい」と言って要求する 絵カード・コミュニケーション カードを見て同じカードを取る(物、色、数字) カードを見て同じ物を取る カードを見て同じ人の所にいく カードを見て部屋の中にある物をさわる カードを見てその事物を離れた所から指さす カードを見てその部屋に移動する カードを見て複数の物を取る 絵カードを手渡ししてほしい物を要求する(PECS) 絵カードを指さしてほしい物を選ぶ リーディング&ライティング RAW ボード上で絵カード 同士を合わせる RAW ボード上で物に絵カードを合わせる RAW ボード上でひらがなカード 同士を合わせる RAW ボード上で単語カード 同士を合わせる RAW ボード上で単語カードを単語付き絵カードに合わせる RAW ボード上で単語カードを事物カードに合わせる RAW ボード上で単語カードを動作カードに合わせる ④ 中級コミュニケーションと同年齢児との交流 見本合わせ 単語カードと絵カードを合わせる 概念形成 色の名前の理解・表現(カード、立体的) 形の名前の理解・表現(カード、立体的) 事物のカテゴリの名前の理解・表現(立体的、カード) 事物の大きさの理解・表現 事物の性質の理解・表現(長さ、硬さ、速さ、流れてる、汚い、湿か、高さ、暑さ) 表情の理解・表現 感情の名前の理解・表現 性別の理解・表現 行事・季節の名前の理解・表現 行事・季節・働く人に関連する物の分類 文脈の名前の理解・表現(カード、実物)	量の理解・表現 音の大きさの理解・表現 イントラバーバル 動物の鳴き声クイズ(鳴き声を答える、動物を答える) 物の用途のクイズ(用途を答える、事物を答える) 部屋・場所の用途のクイズ(用途を答える、部屋・場所を答える) 働く人クイズ(仕事を答える、職業名を答える) 身体部位の機能のクイズ(部位を答える、機能を答える) 自分の名前や年齢などを答える 文章・文脈の理解 2成分の指示に従う 「人物」の(身体部位)さわって」という指示に従う 「色」の(事物)さわって」という指示に従う 「性質」の(事物)さわって」という指示に従う 「(部屋)から(事物)持ってきて」という指示に従う 「(部屋)に(事物)を持って行って」という指示に従う 「(部屋)に行つて(動作)して」という指示に従う 「目的語」を(動作)して」という指示に従う 順序配列カードを時系列に並べる 絵の中のおかしな所を指さす 文章の表現 事物やカードを見て関連する言葉を読み合う 互いに構造的簡単な文章を読み合う・2語 カードを見て「(事物)を(動作)して」と言い合う カードを見て「(人物)が(動作)して」と言い合う 事物やカードを見て「(性質)(事物)」と言い合う 身体部位を見て「(人物)の(身体部位)」と言う 事物を見て複数の側面について話す 社会的スキル あいさつの言葉をやりとする 相手し指名をされたら答える 自分に関連する情報を言い合う(名前、年齢、好きな物など) 相手の名前を覚えて呼びかける 「どうぞ」と言って物を渡す 物をもらったら「ありがとう」と言う 「遊ぼう」と言って人を遊びに誘う 呼びかけられたら「なあに?」と答える 「かしこ」と言って物を借りる 「いくよ!」「いいよ」と言ってボールや車をやりとりする
③ 初歩のコミュニケーション 遊び ふり遊び(動物や乗り物のまね) ごっこ遊び・電車・お買い物もの、レストラン) どっちだゲーム(両手のどちらに事物が隠されているかを当てる) 絵カードと色カードを使ったゲーム(ハンマーとピンゴ、すごろく) 簡単な運動をする 簡単な点つなぎをする 補助輪付き自転車こぎ 身辺自立 トイレット・トレーニング 巾着の開け閉め 服をたたむ フックにタオルや服を掛ける 飲み物をお皿に載せて運ぶ かばんを背負うまたは肩にかける かばんのポケットから帳面を出し入れる スプーンとフォークをケースにしまう 箸でつまむ うがいをする 要求 「はい?」の質問に「うん」「いいえ」と答える 図画工作 見本を見てつみきを積む 見本を見てブロックを組み立てる 見本を見て線を描く 見本を見て粘土で遊ぶ はさみで紙を切る のりで絵を貼る 色を塗る シールを貼る 指示された事物の絵を描く 集団活動の準備 活動スケジュール 複数の課題に取り組み 離れた所にいる人の指示に従う 小集団に対する指示に従う 小集団場面でリーダーの動作を模倣する 自分の名前を呼ばれたら返事をする 活動が終わった時に「でき!」と言う 決められた時間区間を閉じ 決められた時間枠の中に立つ 音楽に合わせて行動する 人と声を合わせて歌う リーディング&ライティング RAW ボード上で単語カードを事物カードに合わせる RAW ボード上で単語カードを動作カードに合わせる RAW ボード上で事物カードを見て色を表す単語カードを選ぶ	R&W ボード上で事物を見て性質を表す単語カードを選ぶ ⑤ 上級コミュニケーションと統合支援 模倣 楽器を使ってリズムをまねる 音階のクレッシェンド 行進・体操をまねる 理解言語・表現言語 幼稚園で使う事物の名前の理解・表現 友だち・先生の名前の理解・表現 会話 わからない質問に対して「わからない/知らない」と言う 要求 知りたい事柄について「教えて」と言って答えを求める 概念形成 位置関係の理解・表現 基準物の上・下・前・後・横にある事物の名前を言う 基準物の上・下・前・後・横にある事物の名前を言う 最初・次に・最後にという指示に従う 最初・次・最後にさわったものを答える 次のもの・前のものを答える 曜日のカードを順番に並べる カレンダーを見て昨日・今日・明日の日付を答える じゃんけんの勝ち負けの理解 文章・文脈の理解・表現 「だれが どこへ 何」の質問を聞き分けて答える 直前の出来事に関する質問に答える 行った場所 見たもの 行ったこと 物語を聞いて簡単にまとめて説明する 「もしたらどうする?」という質問に答える 「どうして?」という質問に答える 互いに同じ構造的簡単な文章を読み合う・3語以上 カードを見て「(人物)が(事物)を(動作)して」と言い合う 自分のしている動作について「(人物)が(事物)を(動作)して」と言い合う 人形を操作しながら主語・目的語・述語を含む文章で話す ある文字から始まる単語を複数言う ある色の物の名前を複数言う	あるカテゴリに属する物を複数言う 絵のおかしな所を言葉で説明する 物語の手順を説明する カードに描かれた出来事の原因・結果を説明する 絵カードの人物の表情・感情を読み取り原因を説明する 適切な単語を使った文章で話す 1枚の絵を見て複数の事柄について話す(夏休み、冬休みの写真) 今日の出来事について話す 昨日の出来事について話す 幼稚園で使うせりふを暗誦する 身辺自立 服脱・ズモックの着脱 椅子を動かす ひもを結ぶ 安全ピンでのめはし 靴の左右をそろえて並べる 箸でつまむ お弁当の準備、片付け 登園の準備をする 服の裏表を直す 文字 ひらがな1文字(清音)の理解・表現 ひらがなの単語の理解・表現 清音・半濁音・拗音の理解・表現 2語以上の文章を読む カタカナ1文字の理解・表現 カタカナの単語の理解・表現 ひらがなをなぞる 絵を見てその名前をひらがなで書く カタカナをなぞる 見本を見てカタカナを書く 絵を見てその名前をカタカナで書く 簡単な日記を書く 数・数字 1ケタの数字カードの理解・表現 1対1対応で事物を数える 数字カードを順番に並べる ドットカードと数字カードを合わせる 数字カードと数字カードを合わせる 書かれた数だけ事物を取る 単位をつけて数える 事物を数えて(数値)を言う 2ケタの数字の理解・表現 日付を聞いてカレンダーを指さす カレンダーを見て日付を答える 数字をなぞる 見本を見て数字を書く 書かれた数字を書く 事物を数えて数字を書く 数字の大小を答える 時計の時刻カードを順番に並べる	遊び 年齢相応のボードまたはカードゲーム(ばばぬき、ジョーキング・リスト、パス・ストップ、さいころすごろく、三目並べ、神経衰弱) 年齢相応のおもちゃ遊び スロープ、プラレール、アンパンマンれなあい) しりとり フルーツバスケット だるまさんごころんだ おちたおちた かくれんぼ ややおのみせ 社会的スキル 人に質問する 相手し指名をされたら答える クイズの出題になる(正誤を知らせる) クイズのヒントを出す リーダーになって指示を出す 人に簡単なインタビューをする これから自分が行うことを相手に伝える 自分が条件に当てはまる時に指示された行動をする テーマに沿った絵を描き発表あう 図画工作 見本を見て折り紙を折る 簡単な工作をする(切って貼る) 立体的事物を見て絵を描く リーディング&ライティング 見本を見て1文字カードで単語を綴る 事物カードを見て1文字カードで名前を綴る 自立支援 ひらがなの指示を読んで行動する ひとりでワークシートを完成させる

(5) 家庭での個別指導

1 セラピストの1訪問による家庭指導時間は3時間とした(表5)。最初と最後は、指導の準備と記録のまとめをした。セラピストは家に着くと15分間、教材やおもちゃを用意した。子どもの集中力の持続と疲労を考慮して、指導時間を45分、45分、30分の3ブロックに分けた。ブロック内では3～5分間の課題指導と自由遊びを交互に行った。ブロック間に15分の休みを入れた。子どもは指導用の部屋を離れ、リビングで家族と過ごした。指導者は記録をまとめ、次のブロックでの指導の準備をした。

表5 1回のセッションのスケジュールの例

9:00	指導者、参加児の自宅へ到着。おもちゃ・教材の準備 前日までの記録確認
9:15	個別指導 ※最大5分間程度1つの課題に取り組んだ後、子どもは床遊び。
10:00	休み時間
10:15	個別指導
11:00	休み時間
11:15	個別指導
11:45	指導のまとめ。おもちゃ・教材の片づけ
12:00	指導者、帰宅

(6) 幼稚園への統合支援

1対1の指導で模倣などの基本的スキルを獲得したら、幼稚園への段階的統合を開始した。通園時間は子どもごとに決めたが、原則は問題行動なしに参加できる活動から始め、段階的に拡大させることとした。セラピストが交代で付き添い介助した。介助の原則は、子どもが失敗経験を重ねることなく最大限の成功体験を得させること、一人で行えるようになった活動には補助しないこととした。何らかの理由で補助者が付き添えない場合、原則として幼稚園を欠席させた。幼稚園で教える標的行動は、幼稚園の日課を自立して行うために必要なスキルのすべてとした。

(7) クオリティ・コントロール

研究機関で、毎週1回1時間の週例クリニック・ミーティングを2年間実施した。参加児、保護者、指導者全員、スーパーバイザーが参加した。セラピストが交代で参加児に課題を教え、1週間の指導のプログレス・モニタリングを行い、スーパーバイザーの助言をもとに、次週の課題と指導方法を決定した。また、保護者が参加児の家庭での様子を報告し、スーパーバイザーが子どもへの接し方について助言した。介入の質を維持するため、すべてのセラピストに関して家庭指導を2週に1回ビデオ録画し、指導技法を評価した。

(8) 新人セラピスト訓練

教育臨床研究機構のWebサイトと、大学や大学院の心理学の授業において、新人セラピストを募集した。5年間に11人が応募し訓練を受けた。11人のうち9人が、訓練を終了して高密度治療の指導チーム・メンバーとして研究に参加した。1人は、新人セラピスト訓練終了時に高密度治療の実施期間が終了したため、指導には参加しなかった。1人は、訓練中にリタイヤした。新人セラピスト訓練は、中野・宮崎(2005)『こどもの上手な教え方』の自習、勉強会、指導実習、週例クリニック・ミーティングへの参加からなっていた。勉強会はテキスト『こどもの上手な教え方』を用い1回1.5時間全8回行った。実習は家庭指導場面で行った。1セッション3時間、全12セッションだった。週例クリニック・ミーティングでは、新人セラピストも子どもを教え、スーパーバイザーから助言を受けた。訓練終了後、高密度治療に必要な指導スキルを習得したか否かを、ケース・リーダーら上級セラピストが評価表を用いて評価した。2人の独立の評価者から、全スキルを習得したと評価された新人セラピストは、正式のメンバーとして高密度治療の家庭指導を担当し、幼稚園での介助を行った。

(9) 親勉強会

親訓練の目的は、①子どもが獲得した行動を日常場面に般化、維持させること、②日常生活場面で ABA の技法を実践し親子の交流の質を向上させること、だった。勉強会は 1 回 90 分全 12 回、スーパーバイザーと上級セラピストが交代で教えた。中野・宮崎(2005)『こどもの上手な教え方』をテキストに用い、ABA の基礎知識と技法を教えた。90 分の中身は、前回の復習、今回のテーマと目標の提示、活字教材による講義だった。以後、実習も加え、ABA による指導の実際を体験させた。実習では、親に子どもの増やしたい行動・減らしたい行動を選ばせ、子どもの現状をチェックさせ、増やしたい行動と減らしたい行動を定義させ、定義された「増やしたい行動」の指導計画を立てさせ、実際に子どもを教えさせた。宿題では、子どもの行動を観察し記録し、子どもの好きなものごとを調査し、「増やしたい行動」を教え、反応の記録を取ることを課した。主に母親が参加したが、毎回両親とも参加する家族や、ときに父親や祖母が参加する家族もあった。

2-2 コンサルテーション群への介入

(1) 親勉強会

高密度治療群の親に対する訓練と同様の親訓練を 3 カ月行った。

(2) コンサルテーション

親勉強会終了後、最大月 2 回、1 回最大 3 時間のフォローアップ・コンサルテーションを行った。コンサルテーションは、1 人の上級セラピストが家庭訪問して行った。親には、①毎日 1 時間週最低 5 時間の個別指導を実施してもらう、②一定書式の家庭指導報告書と指導場面の録画ビデオを作成し提出してもらうことにした。家庭訪問時には、親が事前に送付してきた「家庭指導報告書」の記録に基づいて話し合った。必要に応じて特定の課題を子どもに直接教えてみてもらい、それを観察して教え方についてアドバイスを与えた。

3. 結果

3-1 測定手続

すべての参加児の 2 年間の指導時間を測定した。また独立機関と治療機関が諸種の標準検査を用いて、治療による進歩を測定した。

独立機関が用いた査定ツールは、Bayley Scales of Infant Development 2nd ed., K-ABC (1 年後、2 年後)、田中ビネー知能検査 V だった。治療機関が用いた査定ツールは、田中ビネー知能検査 V、S-M 社会生活能力検査、TK 式ノンバーバル検査、LC スケールだった。

さらに治療機関では、構造的行動観察システムを開発し、親子場面での子どもの行動を 6 カ月ごとに測定した。

観察場面は治療機関のプレイルーム (5.2m×5.8m) で、所定のおもちゃを複数配置し、母子を招き入れ、日本事務光機株式会社製「自然観察法による無線式多目的観察システム」によって全行動を録画した。

観察条件は、①5 分間の自由遊び。母親は壁際の椅子に座り、積極的な働きかけは差し控える。②3 分間の母親のリードによる交流遊び。母親が子どもに誘いかけ、言葉の使用や発声を奨励しながら遊ぶ。③3 分間の母親の指示による遊び。母親が子どもに指示を出し、指示に従う機会を設けながら子どもと遊ぶ。④3 分間の自由交流遊び。母親も子どもも自由に交流して遊ぶ、だった。

観察スケジュールは、受理時から 6 カ月ごとに、2 年間で計 5 回とした。観察対象は 5 つの行動カテゴリーだった。①単語や文の発声、②単語や文ではない発声 (意味を聞き取れなかった音や笑い声も含む)、③体や物を使った自己刺激 (ア.大きな体の動き、イ.手や足を使った自己刺激、ウ.口を使った自己刺激、エ.不適切な物の操作や使用、オ.適切だが感覚刺激を得るためだけに行われる物の操作や使用、カ.適切だが過剰な物の操作や使用)、④人からの逃避、⑤おもちゃ遊びや社会的遊び。

分析対象は経過時間つき録画映像だった。1 人のケース・リーダーが映像を再生し、30 秒部分インターバル法を用い、5 つの行動カテゴリーの生起・非生起を記録した。全体の

25%の映像を第二観察者が独立に観察し信頼性を測定した。観察者間一致率は90%だった。

3-2 高密度治療群のアウトカム

(1) 子どもA

指導時間は週35時間を超える時もあったが、2年間の平均は週27.1時間だった。短い週は祝休日や体調不良のためだった。赤色は幼稚園への統合支援時間を表す。前半は1対1指導を行い、1年7カ月後から幼稚園への統合支援を始めた。統合支援は週当たり9.9時間だった(図2)。

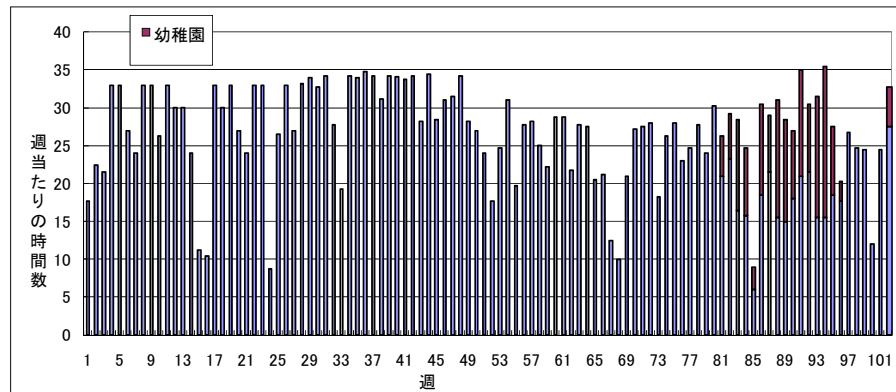


図2 子どもAの2年間の指導時間

標準検査の査定結果を図3に示す。田中ビネーIQは、64-69-53で、1年目は+5ポイント、2年間で-11ポイントの増加だった。S-M検査は横ばい、ノンバーバル検査は算出不能だった。

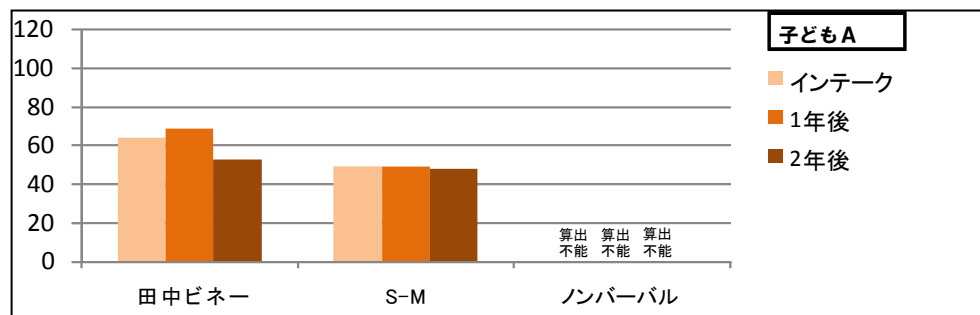


図3 子どもAのIQ、社会性、言語の変化

構造的行動観察場面での6カ月ごとの行動変化を図4に示す。単語・文ではない発声(音声による自己刺激)が最初多かったが、有意味発声や遊びの増加に伴い減少した。非言語性自己刺激は減少せず、手やおもちゃを目前にかざし前後や左右に動かす行動が多く、指導中も自由遊び中も頻繁に観察された。機能は感覚的自己強化だったが、課題回避機能を果たす場合もあった。

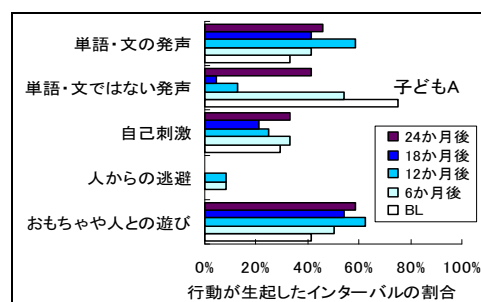


図4 構造的行動観察場面における子どもAの行動生起率

(2) 子どもB

指導時間は週 40 時間に達した週もあったが、2 年間の平均は週 25.6 時間だった(図 5)。少ない週はA児同様、祝休日や体調不良によるもので、郷里へのまとまった帰省も含まれた。指導開始から約 3 か月後に介助者付き登園を開始した。週 1 回、3 時間 30 分の登園から始め、徐々に日数と在園時間を拡大した。年長組になると週 4 日、全時間参加するようになった。1 対 1 指導担当のセラピスト 1～3 名が交代で全時間介助した。

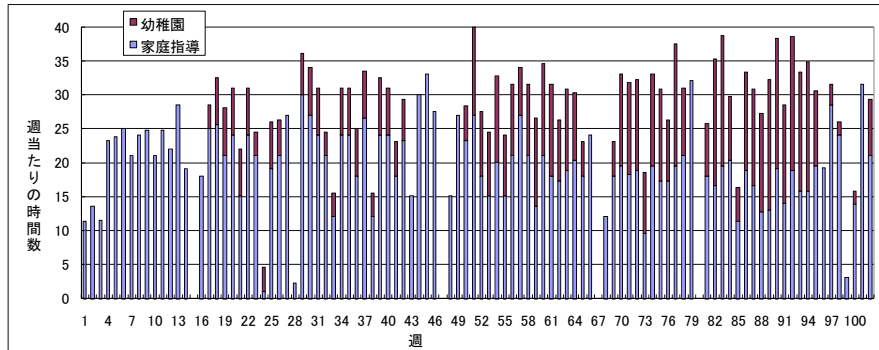


図 5 子ども B の 2 年間の指導時間

標準検査の査定結果を図 6 に示す。田中ビネーIQは 74-89-79 で、1 年目で+15 ポイント、2 年間で+5 ポイント増加した。S-M検査は 59-73-72 で、2 年間で+13 ポイント、ノンバーバルは算出不能-92-84 だった。

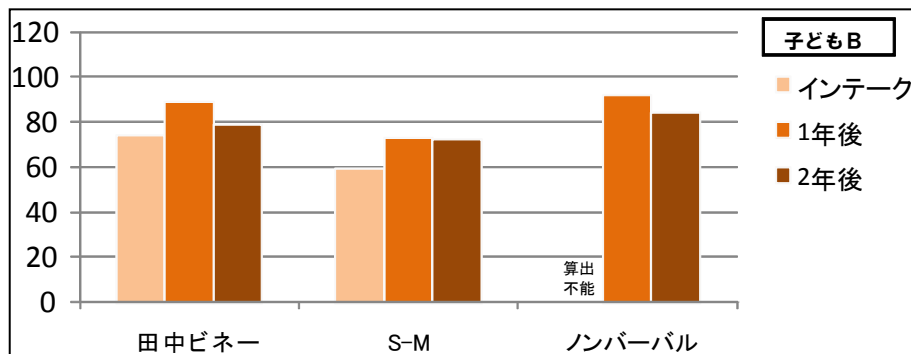


図 6 子ども B の I Q, 社会性、言語の変化

構造的行動観察場面における 6 カ月ごとの行動の変化を図 7 に示す。おもちゃや人との遊びと単語・文の発声が顕著であり、単語や文ではない自己刺激的発声は少なく、自己刺激や人からの逃避はほとんど見られなかった。

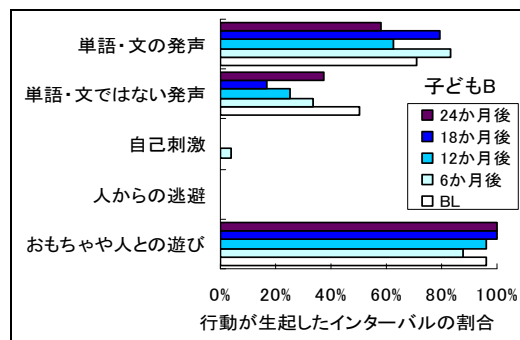


図 7 構造的行動観察場面における子ども B の行動生起率

(3) 子どもG

指導時間は週 45時間を超える週もあったが、2年間を平均すると 26.8 時間だった(図 8)。少ない週は他児同様、祝休日や体調不良によるものだった。38 週目の 45 時間は 4 日間連続の集中的トイレ・トレーニングによるものだった。71 週目から幼稚園への統合支援を開始した。統合支援の時間は週平均 9.3 時間だった。

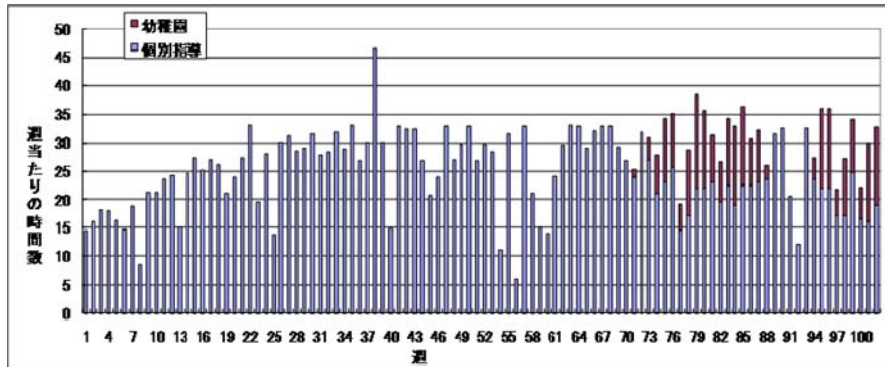


図 8 子どもGの2年間の指導時間

標準検査の査定結果を図9に示す。田中ビネーは受理時と1年目は治療機関で、2年後は他機関で査定した。算出不能-50-算出不能だった。田中ビネーではIQ35-75の参加条件を満たしていないが、受理時ベイリー検査ではIQ35-75の範囲に収まっていた。S-M検査は47-42-42で横ばい、ノンバーバルは算出不能、LCスケールは1, 2年目のみ査定した。

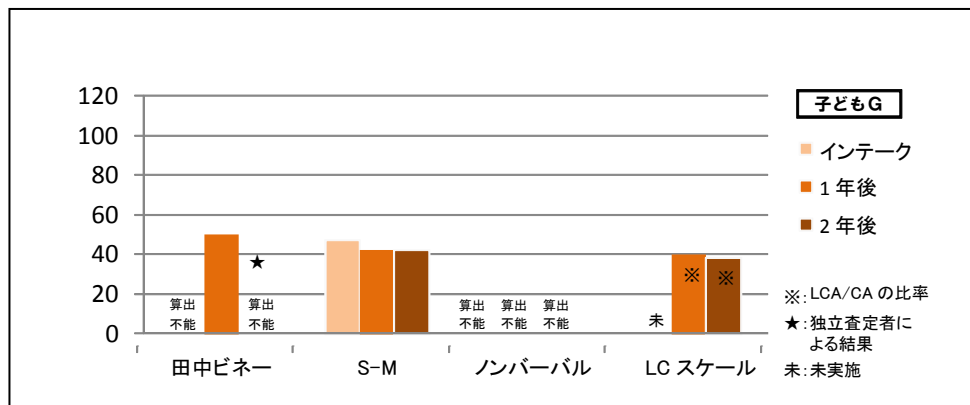


図 9 子どもGのIQ、社会性、言語の変化

構造的行動観察場面における6カ月ごとの行動の変化を図10に示す。自閉性の音声・非音声の自己刺激が顕著であるが、おもちゃや人との遊びや単語や文の発声も増加しており、人からの逃避はわずかだった。

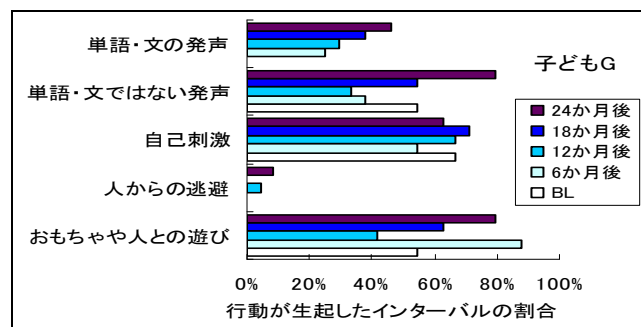


図 10 構造的行動観察場面における子どもGの行動生起率

(4) 子ども I

指導時間は週 40 時間に及ぶこともあったが、2 年間の平均は 25.6 時間だった(図 11)。少ない週は、祝休日や体調不良のほか、三角頭蓋の手術入院によるものだった。40 時間は集中的トイレット・トレーニングの週である。1 年 7 か月後に幼稚園に入園し、統合支援を開始した。

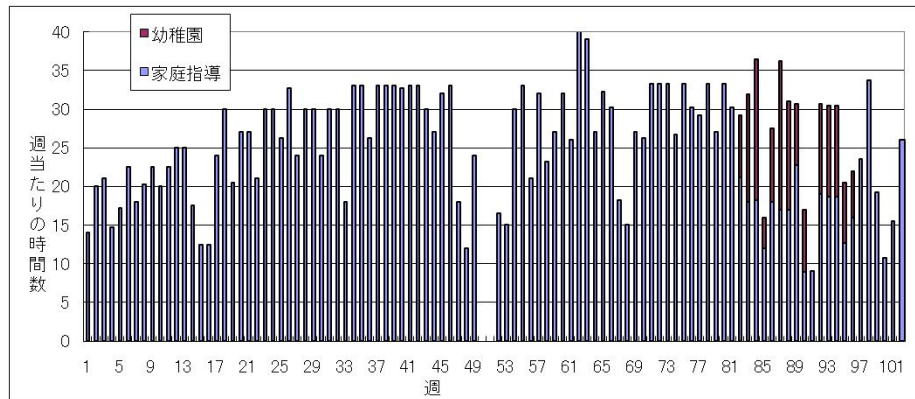


図 11 子ども I の 2 年間の指導時間

標準検査の査定結果を図 12 に示す。田中ビネーは他機関で査定した。算出不能-算出不能-29 で 2 年間に +29 ポイントの増加だった。田中ビネーでは IQ35-75 の参加条件を満たしていないが、受理時ベイリー検査では IQ35-75 の範囲に収まっていた。S-M 検査は 46-50-48 で横ばい、ノンバーバルは 63-算出不能-算出不能、LC スケールは 17-28-24 だった。

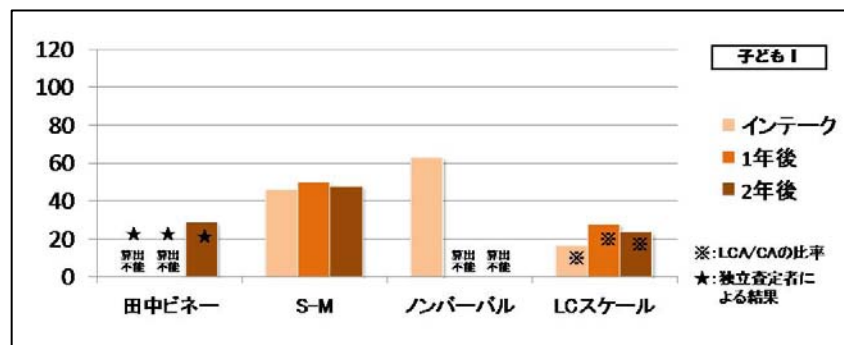


図 12 子ども I の IQ, 社会性、言語の変化

構造的行動観察場面における 6 カ月ごとの行動の変化を図 13 に示す。言語がなく、自閉性の音声・非音声の自己刺激が多く、おもちゃによるひとり遊びも顕著だった。

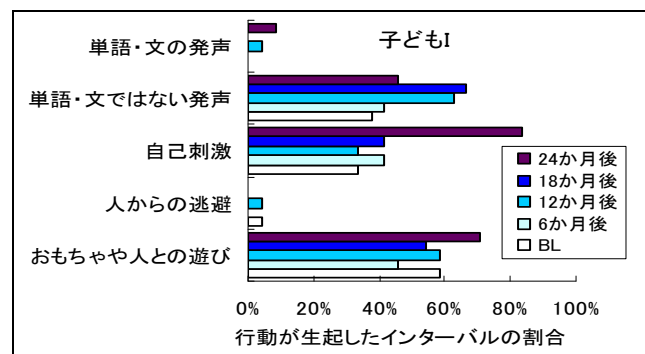


図 13 構造的行動観察場面における子ども I の行動生起率

(5) 子ども J

指導時間は 40 時間に近い週もあったが、2 年間の平均は週 24.2 時間だった(図 14)。最初は 3 歳に満たず 1 セッション 2 時間、週 10 セッションから始め、約半年かけて 3 時間まで伸ばして行った。最長は集中的トイレット・トレーニングを行った週である。1 年 1 カ月後に幼稚園に週 2, 3 回参加させ、統合支援を開始した。

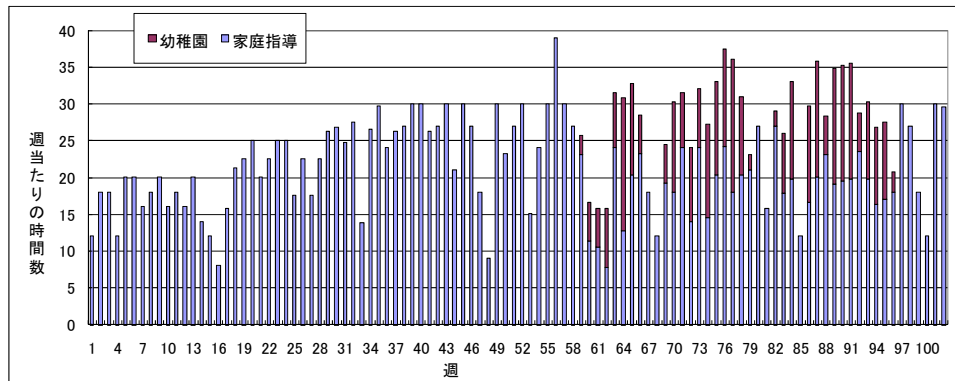


図 14 子ども J の 2 年間の指導時間

標準検査の査定結果を図 15 に示す。田中ビネーは他機関で査定された。43-65-67 であり、2 年間で+24 ポイント増加した。S-M検査は 44-49-43 で横ばい、ノンバーバルは 60・算出不能・算出不能、LCスケールは 56-67-60 だった。

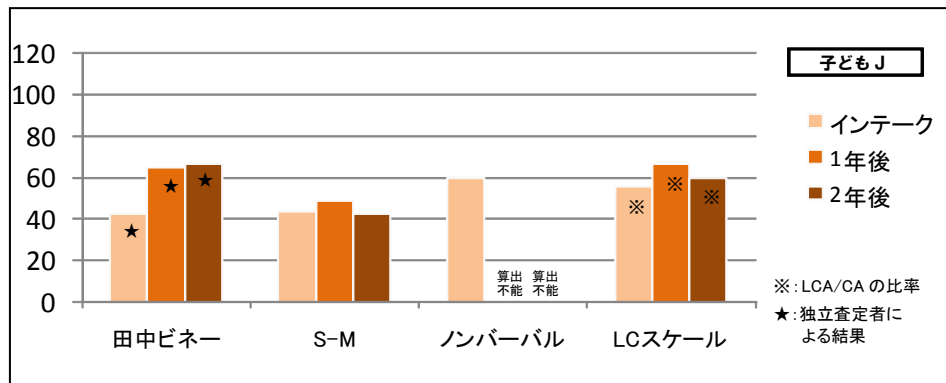


図 15 子ども J の I Q, 社会性、言語の変化

構造的行動観察場面における 6 カ月ごとの行動の変化を図 16 に示す。おもちゃや人との遊びが顕著であり、単語・文の発声があるが、その他の発声も多かったが、自閉性の自己刺激や人からの逃避はほとんど見られなかった。

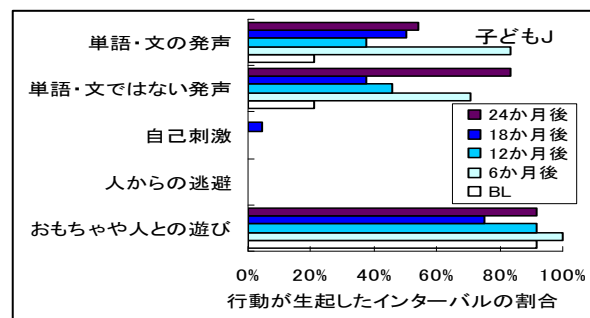


図 16 構造的行動観察場面における子ども J の行動生起率

3-3 コンサルテーション群のアウトカム

(1) 子どもC

3カ月間の親勉強会の後、18カ月間に28回、1回あたり約2時間のコンサルテーションを行った。母子のほか、父親、アルバイトが参加することもあった。1対1指導は母親とアルバイトが、遊びの合間などの空いた時間にインフォーマルに行い、母親の報告によれば指導時間は1日1～2時間だったが、記録は提出されなかった。

図17に標準検査の査定結果を示す。田中ビネーは、算出不能・43-52で、田中ビネーではIQ35-75の参加条件を満たしていないが、受理時ベイリー検査ではIQ35-75の範囲に収まっていた。S-M検査は54-43-48、ノンバーバル検査は算出不能だった。

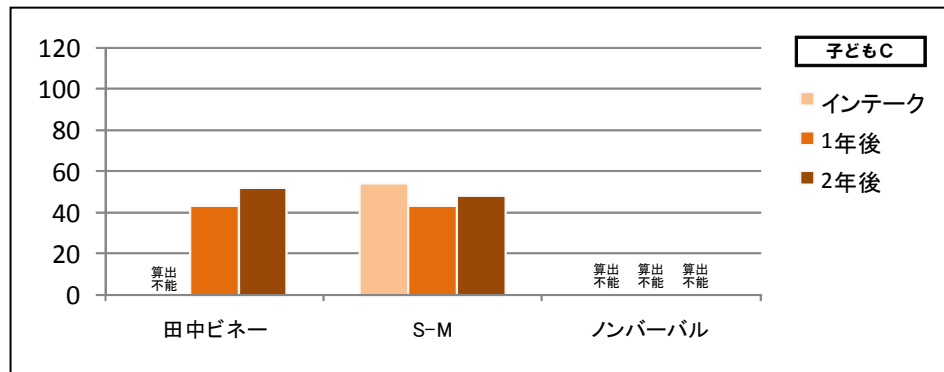


図17 子どもCのIQ、社会性、言語の変化

構造的行動観察場面における6カ月ごとの行動の変化を図18に示す。おもちゃや人との遊びが顕著であり、その他の発声と自己刺激も多かったが、単語・文の発声も増え、人からの逃避は18か月以後消失した。

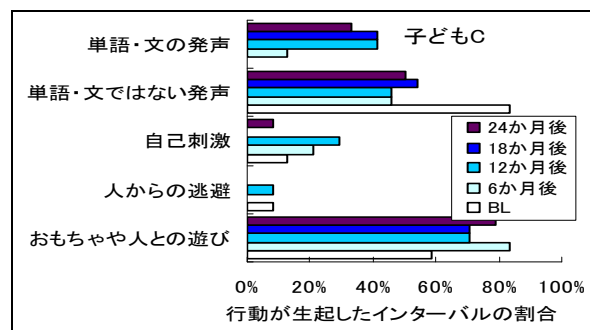


図18 構造的行動観察場面における子どもCの行動生起率

(2) 子どもE

3カ月間の親勉強会の後、21カ月間に35回、1回1時間30分～2時間30分のコンサルテーションを行った。参加者は母子で、指導を実演してもらい、助言と実演示範をした。また友達遊びのビデオ映像をめぐって話し合った。1対1指導は母親が行い、記録に残された指導時間は、週3.85時間、21カ月間だった。

図19に標準検査の査定結果を示す。田中ビネーIQは103-92-105である。IQ35-75の参加条件を大幅に上回っているが、受理時ベイリー検査ではIQ35-75の範囲に収まっていた。S-M検査は75-70-71、ノンバーバル検査は82-76-70だった。E児はベースライン段階ですでに2語文以上のコミュニケーションができていた。

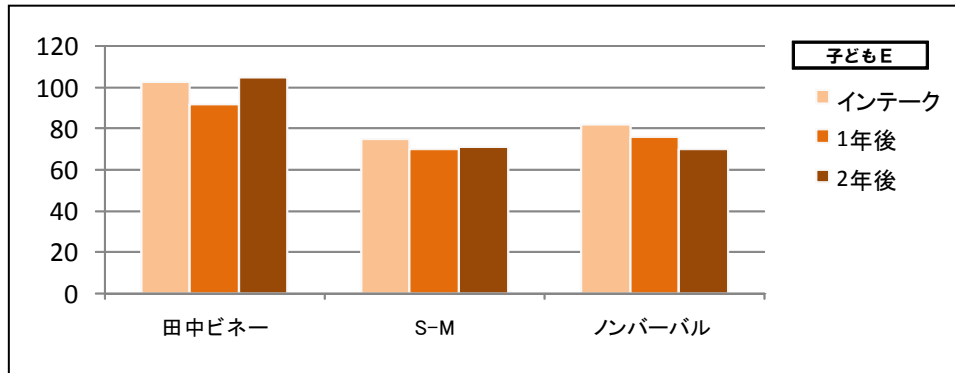


図 19 子どもEのIQ, 社会性、言語の変化

構造的行動観察場面における6カ月ごとの行動の変化を図20に示す。おもちゃや人との遊びと単語・文の発声が顕著だった。その他の発声は少なく、自閉性の自己刺激は18か月以降消失し、人からの逃避は皆無だった。

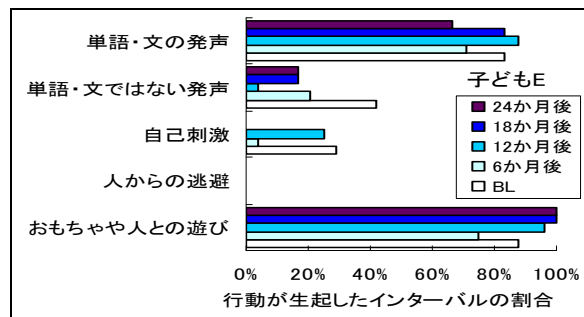


図 20 構造的行動観察場面における子どもEの行動生起率

(3) 子どもF

3カ月間の親勉強会の後、18カ月間に28回、1回2時間～2時間45分のコンサルテーションを行った。参加者は母子で、ときに父親の同席もあった。1対1指導は母親が行い、記録に残された指導時間は、週8時間、18カ月間だった。母親が積極的に指導計画を立て、熱心に指導した。休日には父親も指導した。母親はABAの基礎知識を意図的に活用して日常場面で問題行動に対処し、学習の機会を設定し、会話の持続を支援した。

図21に標準検査の査定結果を示す。田中ビネーIQは78-116-109である。IQ35-75の参加条件を上回っているが、受理時ベイリー検査ではIQ35-75の範囲に収まっていた。2年間で+31ポイント増加した。S-M検査は83-93-93、ノンバーバル検査は73-70-94だった。F児もベースライン段階ですでに2語文以上のコミュニケーションができた。

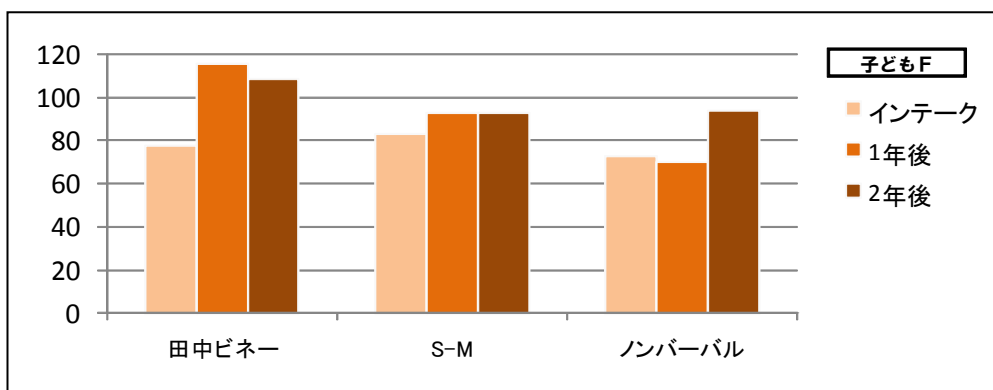


図 21 子どもFのIQ, 社会性、言語の変化

構造的行動観察場面における6カ月ごとの行動の変化を図22に示す。おもちゃや人との遊びと単語・文の発声が顕著であり、増加傾向を示した。その他の発声は少なく、自閉性の自己刺激や人からの逃避は6か月以降消失した。

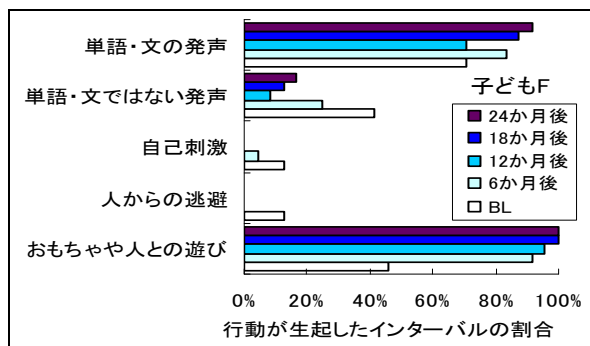


図22 構造的行動観察場面における子どもFの行動生起率

(4) 子どもH

3カ月間の親勉強会の後、19カ月間に34回、1回1時間のコンサルテーションを行った。参加者は母子で、1対1指導は母親が行い、最初の1ヵ月半は週2時間教えた。その後H児はフルタイムで保育園に入園し、帰宅後か休日に週1〜3日、1回20〜30分教えるようになった。兄弟の病気で個別指導できなかつたり、親の都合でコンサルテーションが中止されたりしたこともあった。

図23に標準検査の査定結果を示す。田中ビネーIQは算出不能・78-67だった。田中ビネーではIQ35-75の参加条件を満たしていないが、受理時ベイリー検査ではIQ35-75の範囲に収まっていた。2年間で+67ポイント増加した。S-M検査は58-80-71、ノンバーバル検査は算出不能-79-70、LCスケールは、検査せず-73-77だった。

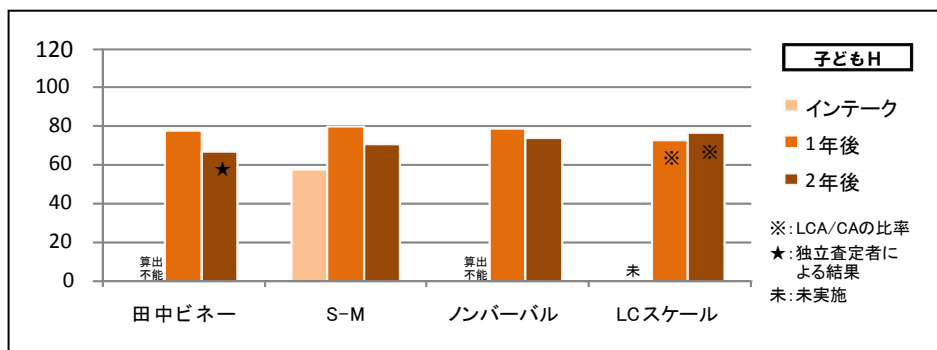


図23 子どもHのIQ、社会性、言語の変化

構造的行動観察場面における6カ月ごとの行動の変化を図24に示す。おもちゃや人との遊びと単語・文の発声が顕著であり、その他の発声は減少傾向を示し、自己刺激が多少見られ、人からの逃避は皆無だった。

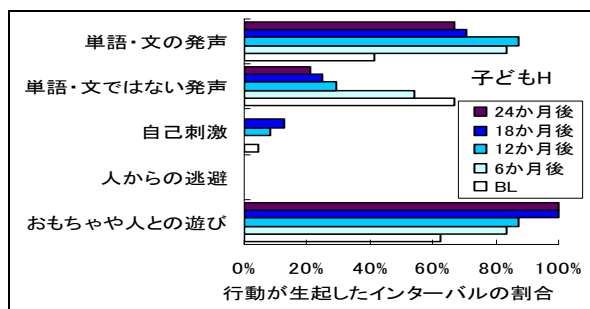


図24 構造的行動観察場面における子どもHの行動生起率

(5)子どもK

3 カ月間の親勉強会の後、21 カ月間に 39 回、1 回 2.13 時間のコンサルテーションを行った。参加者は母子で、父親が参加することもあった。1 対 1 指導は母親が行い、週 5 日、1 回 30 分、週平均 2.4 時間教えた。

図 25 に標準検査の査定結果を示す。田中ビネーIQは 66-89-126 だった。2 年間で+60 ポイント増加した。S-M検査は 42-58-95、ノンバーバル検査は 58-92-106、LCスケールは 30-93-100 で、どの検査でも著しい進歩を示した。精神科医は自閉性障害の部分寛解と判定した。

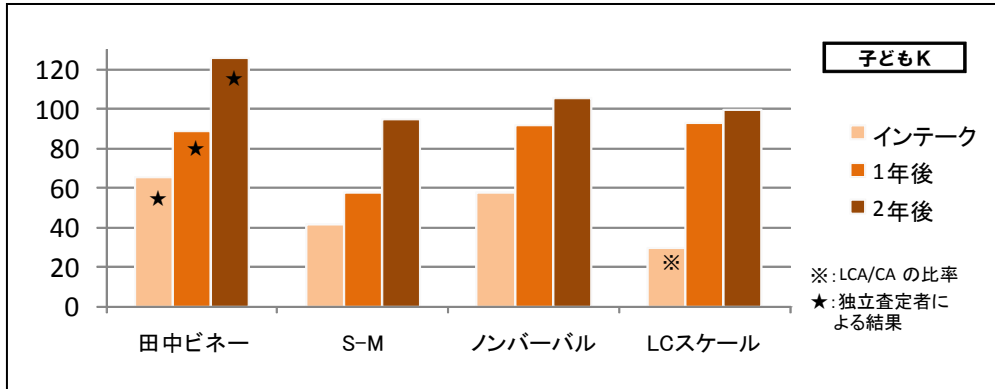


図 25 子どもKのIQ、社会性、言語の変化

構造的行動観察場面における 6 カ月ごとの行動の変化を図 26 に示す。おもちゃや人との遊びと単語・文の発声が顕著で増加傾向を示し、その他の発声は減少傾向を示し、自閉性の自己刺激はわずかで、人からの逃避は皆無だった。

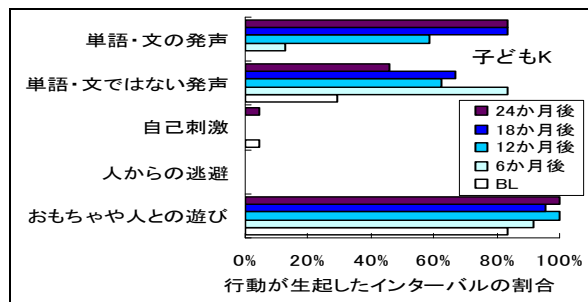


図 26 構造的行動観察場面における子どもKの行動生起率

(6)子どもL

4 カ月間の親勉強会の後、20 カ月間に 26 回、1 回 1.25 時間のコンサルテーションを行った。参加者は母子で、1 対 1 指導は母親が行い、週 4~5 日、1 回 20 分教えた。指導は年上のきょうだいの勉強時間に行われた。

図 27 に標準検査の査定結果を示す。田中ビネーIQは 81-91-105 だった。2 年間で+24 ポイント増加した。IQ35-75 の参加条件を満たさなかったのは、受理時ベイリー検査のみで選抜したためだった。2 年間で+24 ポイント増加した。S-M検査は 64-93-104、ノンバーバル検査は 68-57-66、LCスケールは、64-104-111 で、どの検査でもかなりの進歩を示した。精神科医は PDD-NOS の完全寛解と判定した。

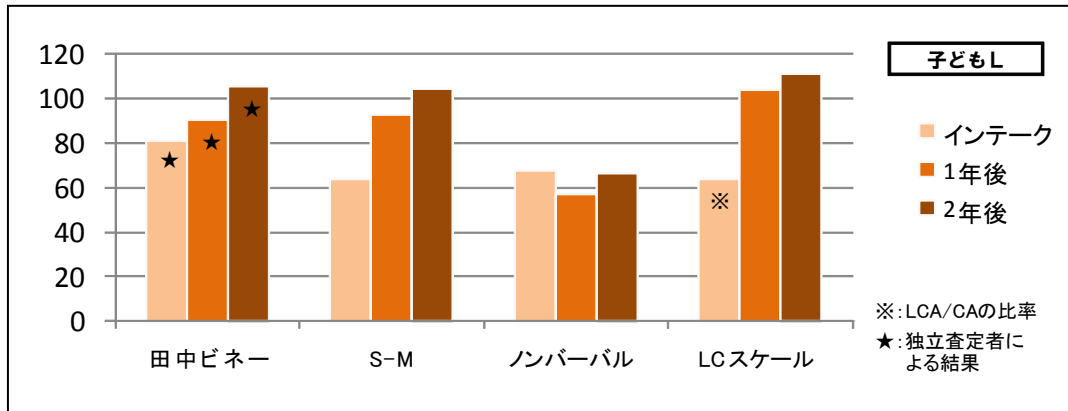


図 27 子ども L の IQ, 社会性、言語の変化

構造的行動観察場面における 6 カ月ごとの行動の変化を図 28 に示す。おもちゃや人との遊びと単語・文ではない発声が顕著であり、次いで単語・文の発声が多く、自閉性の自己刺激はほとんどなく、人からの逃避は皆無だった。

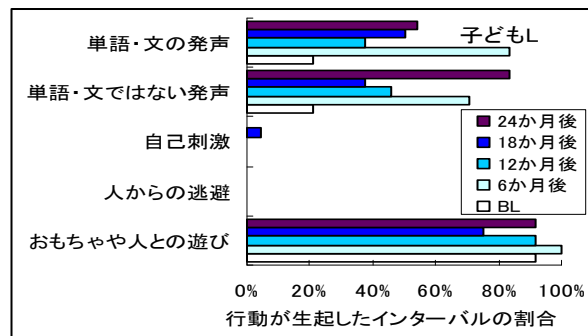


図 28 構造的行動観察場面における子ども L の行動生起率

3-4 非ABA群との比較

本研究では独立査定者による客観的な発達の評価指標として、ベイリー幼児発達スケール第二版による評価を定期的に行った。ベイリーによる発達月齢の変化を集中治療群、コンサルテーション群に加え、順天堂大学小児科において過去に複数回の評価を行った 31 症例からインテーク時の月齢と発達月齢をマッチさせた 21 例を抽出して非 ABA 群を設定し、3 者の比較を行った(図 29)。共分散分析法を適用したところ、群と月齢の交互作用が有意($p=0.022$)となり、発達の速度(図の回帰直線の傾き)は月齢に対し 0.53(高密度治療群)、0.67(コンサルテーション群)、0.33(非 ABA 群)となり、非 ABA 群のみが 3 群全体の発達速度 0.51 よりも有意に低下していた($p=0.0091$)。ABA 群が全体として非 ABA 群よりも発達を促進する効果があることを示す結果である。

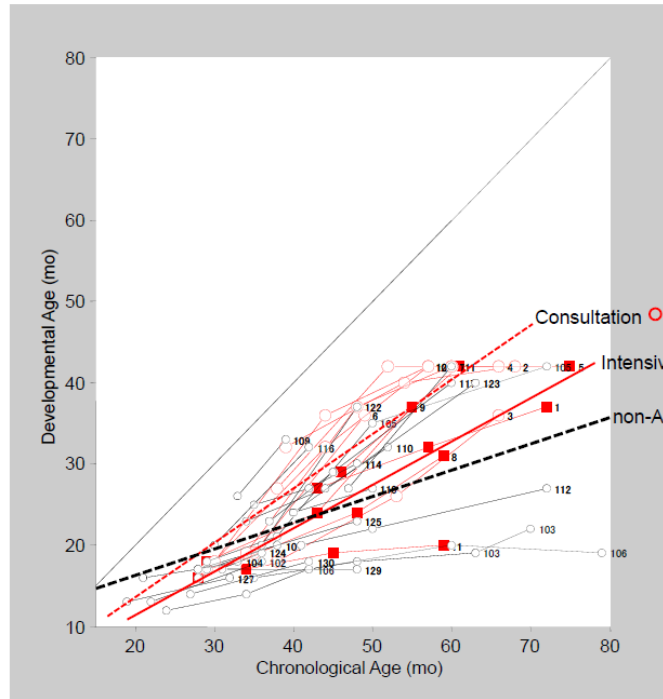


図 29 ベイリー発達月齢の変化の群間比較
(ベイリーの最高得点は 42 カ月であることに注意)

4. 考察

今回の研究では、発達速度に関して高密度治療群とコンサルテーション群の間に有意差はなく、非 ABA 治療群は有意に低いという結果が得られた。しかし高密度群とコンサルテーション群のアウトカムを比べてみると、ABA に基づく治療訓練を受けた親が専門家のコンサルテーションを受けながら ABA を実施するという治療モデルも有効であることが示唆された。このことを、先行研究(例えば、Lovaas, 1987; Sallow & Graupner, 2005)の結果と比べて考察してみよう。

第一の問題は、我々の研究における高密度治療群とコンサルテーション群は比較可能な等質の群だったかである。最初に述べたように、無作為割り当ては、治療機関とは独立の医療機関が、IQ(ベイリー検査)・性別・暦年齢において類似するペアを選んで、厳正に行われた。従って両群は等質だったと考えられる。

しかし、効果測定には、ベイリー検査ではなく、田中ビネー検査が用いられた。そして無作為割り当てに用いられたベイリー幼児発達スケール第二版による検査結果と、効果測定に用いられた検査結果との間には、大きな違いがあることが明らかになった。

まず、高密度治療群 5 人について、田中ビネー検査による受理時の IQ を調べてみると、うち 2 人(40%)は研究参加条件の IQ35 を下回っていたことが明らかになった。すなわち子ども G と子ども I の IQ はどちらも算出不能であり、研究参加条件(IQ35-75)を満たすことができなかった。先行研究では IQ35 未満の子どもたちは自閉症よりも知的障害としての特徴が顕著となるため排除されている。もし我々も田中ビネー検査を用いて無作為割り当てをしていたとすれば、この 2 人は候補児から排除すべきであったことになる。

またコンサルテーション群 6 人についても、同じく田中ビネー検査による受理時の IQ を調べてみ

ると、うち 3 人(50%)は研究参加条件の IQ 上限 75 を上回っていた。すなわち、子ども E の IQ は 103、子ども F の IQ は 78、子ども L の IQ は 81 であり、同様に研究参加条件(IQ35-75)を満たしてはいなかった。また他の2人、子ども C と子ども H は、田中ビネー検査では算出不能であり、研究参加条件の IQ の下限を下回っていた。もし田中ビネー検査を用いて無作為割り当てをしていたとすれば、合わせて 5 人(83.3%)が候補児からもれていたことになる。

すなわち、ベイリー検査によれば両群は等質であり比較可能であるが、田中ビネー検査を用いていたとすれば両群は等質ではなかったことになる。そして田中ビネー検査による限り、高密度治療群は最初からコンサルテーション群より機能が低い群であった。

本研究では、先行研究(Lovaas, 1987, Sallows & Graupner, 2005)にならい、ベイリー検査の得点を用いて無作為割り当てを行った。そしてサンプル数を増やしていけば、両群は限りなく等質になると考えられるが、しかし振り返ってみると単一の検査を用いて無作為割り当てすることには問題があり、他に利用できる検査があれば、それらの結果も合わせて検討する必要があることが判明した。

第二の問題は、用いた検査は適切だったかである。本研究では社会性や言語についても査定したが、社会性の測定には S-M 社会生活能力検査を用いた。これはヴァインランド社会的成熟度尺度の翻案であり、昭和 55 年に新版 S-M 社会生活能力検査として完成された。しかしもともになったヴァインランド検査はその後大幅に改訂されており、本研究から得られたデータを、他国で用いられているヴァインランド検査のデータと比較することはできない。さらに、言語測定に用いたノンバーバル検査や、LC スケールも、国際的に広く用いられている検査とは言えない。早期高密度発達支援研究のアウトカムの国際比較を可能にするためには、諸外国で用いられている標準検査と同じバージョンの日本版が緊急に必要である。

第三の問題は、本研究で用いたマッチト・ペア無作為割り当て法は適切だったかである。この方法は必ずしも万全であるとは言えないという指摘もある(例えば、Kazdin, 1980; Lovaas, 2003)。すなわち、無作為割り当ての最も重要な特徴は、個々の被験者がすべての実験群に出現する確率がすべて等しくなるように割り当てることであるが、マッチト・ペア無作為割り当てによると異なった群を作り出す可能性があるという(Kazdin, 1980, p. 126)。本研究で実行可能だった唯一の方法は、マッチト・ペア無作為割り当てだったが、それによって、等質ではなく異なった群を作り出す可能性はあったということになる。

以上の諸点に加えて、我々の研究における参加児の数の少なさも考慮しなければならない。これらの問題を総合すると高密度群とコンサルテーションのアウトカムを比較することには、慎重でなければならず、今後参加児の数を増やし、適切な最新版の検査を用いて、等質の 2 群を編成したうえで介入を行い、その結果を比較する必要があると言えるだろう。

以上の留保はあるものの、本研究の結果は ABA に基づく治療訓練を受けた親が専門家のコンサルテーションを受けながら ABA を実施するという治療モデルも有効であることを示している。この点は Sallows & Graupner (2005) らの報告とも共通している。

文献

Kazdin, A. E. (1980). *Research design in clinical psychology*. New York: Harper & Row.

Lovaas, O. I. (1987). Behavioral treatment and normal educational and intellectual functioning in young autistic children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 55, 3-9.

Lovaas, O. I. (2003). *Teaching individuals with developmental delays: Basic intervention techniques*. Austin, Texas: PRO-ED

Sallows, G. O., & Graupner, T. D. (2005). Intensive behavioral treatment for children with autism: Four-year outcome and predictors. *American Journal on Mental Retardation*, 110, 6, 417-438.

(2) 研究成果の今後期待される効果

1) Feasibility study としての成功

我々は「自閉症児を対象とした、週20-40時間の2年以上の長期的なABA訪問治療は可能か」という問いに日本で初めて挑戦した。そして本研究によってそれは可能であることを実証した。我々が開発した自閉症早期介入臨床モデルは、他大学・研究機関・センター・特別支援学校等において、発達障害児の支援計画を設計し実践する際に広く活用することができる。

2) 治療マニュアルの開発と翻訳

我々は、高密度治療マニュアルとして、Lovaas (2003) *Teaching individuals with developmental delays: Basic intervention techniques* と、中野・宮崎(2005)『こどもの上手な教え方』を用いた。このうち Lovaas(2003)は、本研究費によって翻訳出版することが可能となり、現在、校正刷段階に入っている。この著作には、今から30-40年前のプログラムによる最初のマニュアル(Lovaas, 1981)と比べると、それ以後に開発された多数の新しい教育プログラムが反映され、個々のプログラムの教え方について、弁別学習という枠組みに基づいて広く詳しく説明されている。自閉症早期発達支援の最新の有効なプログラムバイブルとしての意味を持つ本書が出版されることはまことに画期的なことであり、中野・宮崎(2005)『こどもの上手な教え方』と合わせて、日本の発達障害児教育を方向づけるガイドラインとなるにちがいない。

3) 個人差に応じた「個別の指導プログラム」の開発

治療マニュアルの一般的記述は、子どもの個人差に応じて個別化して、個々のニーズに応えられるように具体化されなければならない。本研究では最重度から軽度までの11人の発達障害児に対して個別にカリキュラムを開発して柔軟に適用し、彼らの発達を最適に支援した(表4 指導カリキュラム一覧参照)。2年間の週例クリニック・ミーティングをベースとする個別カリキュラム開発と修正の方法は、他の研究実践機関において広く活用されることが期待される。

4) 親教育法の確立

我々は親が①子どもが獲得した行動を日常場面に般化維持させ、②日常生活場面でABAの技法を実践し親子の交流の質を向上させるため、11家族に3カ月の親教育を実施した。その効果はとりわけコンサルテーション群の子どもたちの伸びに反映されていると考えられる。この親教育法は

発達障害児の親の支援にとどまらず、健常児の親の子育て支援にも幅広く活用できるものである。

5) 新人セラピストの訓練方法の確立

我々は 5 年間に 11 人の新人セラピストを訓練した。高密度治療への参加を条件とする、①講義(テキスト、中野・宮崎『こどもの上手な教え方』)、②役割演技(家庭指導実習と週例クリニック・ミーティングでのスーパービジョン)、③ケース討議(「問題に基づく学習」方法による臨床哲学と指導法の内省)からなる新人訓練プログラムは、良質のABAセラピストを教育する上で有効であることが明らかになった。この方法は教員、臨床心理士、学校心理士などの養成のモデルとして広く活用することができる。以上の研究成果を組織化して社会に還元することによって、共生社会の実現をめざす我が国の教育理念(①すべての子どもたちを歓迎する、②積極的期待を伝達し、チャレンジングな課題を教える、③学習への努力を支援する)の実現に資することが可能となるだろう。

4. 2 臨床神経学のおよび神経心理学的検査による早期高密度治療のアウトカム査定と評価 (瀬川小児神経学クリニック 瀬川グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

自閉症の病因には、生後 4 カ月に睡眠・覚醒のサーカディアン・リズムの確立に関与するセロトニン神経系の異常、活性低下が示唆されており、さらに 4 カ月までに発現する抗重力筋の活性化に関与するセロトニン神経系の活性低下がこれに加わる (Segawa M: Epochs of development of the sleep-wake cycle reflect the modulation of the higher cortical function particular for each epoch. *Sleep and Biological Rhythms* 4(1); 4-15, 2006.). 前者は母子関係、環境順応能、大脳左右機能分化の発達障害をもたらすが、後者は、抗重力筋の活性化を障害し、ロコモーション(はいはい、直立二足歩行)の発達障害をもたらす。これは、*atonia* のレム期への限局出現を障害、それによる脚橋被蓋核の活性低下がドパミン神経系の活性を低下させ、ドパミン受容体過感受性を伴うことにより、多動、他傷、自傷、パニック等異常行動、前頭葉機能発達障害をもたらす。さらに 1 歳代中期の上下肢協調運動のとれた二足歩行の発達障害は、室頂核・視床・皮質路を介し、大脳部位別機能分化障害をもたらし、高次機能の発達障害につながる (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.). 一方、海馬、扁桃は胎生 30 週で発達が停滞した状態にある。これは、陳述記憶、内在性記憶は可能であるが、その修正、馴れの機構の障害をもたらし、単純記憶の亢進とその消却障害、こだわりにつながる (瀬川昌也: 発達期の教育と環境. In: 財団法人 長寿科学振興財団 編. *認知症の予防と治療 Advances in Aging and Health Research* 2006. 財団法人 長寿科学振興財団, 東京. pp.35-42, 2007.). これにノルアドレナリン神経系の活性低下が関与すると考えられる。

セロトニンとノルアドレナリン神経系、特に前者の活性は、環境要因に影響される。したがって、生後の発達の過程でその臨界齢に適切かつ強力な環境要因が与えられ、それが活性化されることが、脳を正常に発達させることに必須である。また、その発達の各臨界齢には特定のセロトニン神経系が関与、臨界齢をもって脳の特定の機能、形態の発達に関与する。自閉症の発症には、生後 4 カ月までにサーカディアン・リズムを形成させるセロトニンの障害が関与するが、その臨界齢を考慮するとこの異常は出来れば生後 4 カ月に、遅くとも 1 歳半までに日中の覚醒を促す環境要因を強力に与えること、ロコモーションを訓練することが、このセロトニンの活性化につながり、これにより自閉症発症を阻止、少なくとも症状の軽減、改善をもたらすと予想される。

DSM-IV では、自閉症の診断は 36 カ月にみられる徴候で下されることになっている。しかし、これは自閉症のすべての徴候が出そろった段階であり、非専門家でも間違いなく診断できることを目的とした診断基準である。したがって、この診断に基づき、治療を開始することは手遅れの段階での治療と言え、完治は望めないものと言える。

高密度療法(以下 ABA)は米国を中心に成果をあげているが、それが自閉症のいかなる神経機

構の障害を改善し、自閉症の知性および社会性の発達障害を改善させるのかは解明されていない。一方、ABA ではその効果が著しい群と不十分な群の 2 群に大別されることが諸家により指摘されている。本研究では、これが対象とされた自閉症児のいかなる病態の差に起因するかを究明するとともに、ABA がいかなる機序で自閉症の知性および社会性を改善させるかを明らかにし、自閉症の病態のさらなる解明、よりよい治療法および教育法の解明を戦略目標とした。

研究実施方法としては、各症例の睡眠・覚醒(S-W)リズム、ロコモーションを中心に発達歴を詳細に聴取、アミン系神経系の発達異常を推定、さらに乳幼児異常行動歴をチェックし、初発症状発現の月・年齢を明らかにした。また、各症例の S-W リズムを親・養育者に記録してもらい、その良否を判定、さらに、アミン系神経系の異常の有無の検索を目的とした臨床神経学的、臨床神経心理学的検査を ABA 前および後に施行、その推移を検索、ABA が自閉症のいかなる病態を改善させたかを検索した。

本研究では、DSM-IV の診断基準に基づき診断された、症状のすべてが出現した自閉症の病態の改善に早期高密度治療がいかに関与するか、自閉症の諸徴候とともに、S-W リズム、ロコモーションおよび臨床神経学的所見の改善の有無を検索した。

研究成果のまとめ

1) S-W リズムとロコモーション

初年度(平成 18 年度)の研究から、著効例(中野グループ表 1 の B 児、図1左の S-W リズム)は S-W リズムとロコモーションの発達障害が、訓練・指導により改善していた例、効果不十分な例は、これらの生体现象の異常が残っている症例であった(A 児、図1右)。さらに、その後の年度の研究結果をみると、効果が持続する良好例は、幼稚園年代に同年代正常小児との接触、直立二足歩行を行う機会が多く、二相性の S-W リズムが確立していたが、この環境に置かれず、家庭内で週 44 時間の訓練を受けていた症例では、多動、粗暴行動を含む行動異常が出現、効果も十分ではなかった。

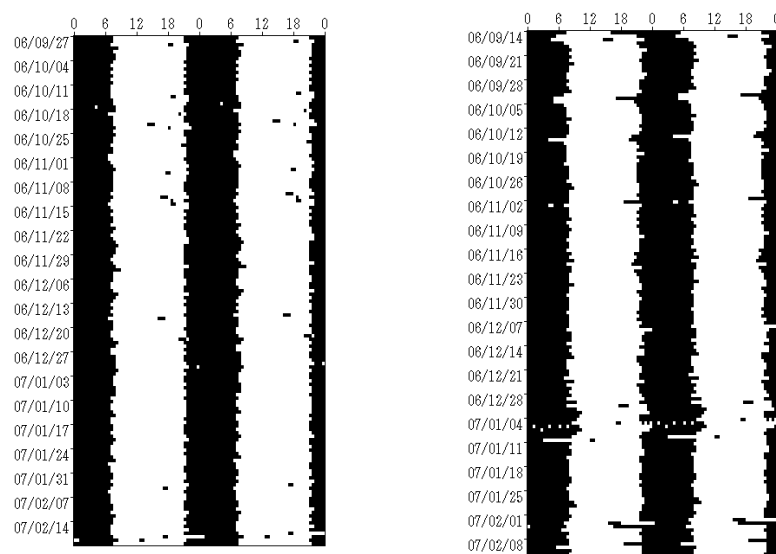


図1 S-W リズムの改善の良好例(左)と不良例(右)

この結果を自閉症の病態およびそれに関与するセロトニン神経系の臨界齢を考慮、検討すると、1歳半～2歳までおよび4歳までにそれぞれ環境要因の強化・訓練により、S-Wリズムおよびロコモーションを改善させておかないと、これらの徴候は残存する。さらに、この過程に関与するアミン系神経系の障害は、単種感覚野から単種感覚連合野を介して単種出力系への線維結合を不完全なものとし、さらに、4カ月以後の抗重力筋活性化に関与するアミン系神経系の障害はドパミン神経系の発達を阻害、この月齢で発達する単種感覚・運動結合系と多種感覚および運動連合野との結合に関与する連合野の発達の障害をもたらす。また、幼児期に発達する前頭前野の連合皮質の発達には、大脳基底核・視床・皮質路、主としてドパミン神経系が関与するが、眼窩前頭皮質、前帯状回に投射する非運動系連合野の発達にはドパミン神経系とともにその線条体に投射するセロトニン神経系が関与する。これには直立二足歩行による両神経系の活性化が必要であるが、眼窩前頭皮質の活性化には同年代の小児との接触が必要である。

ABAは感覚・運動統合系へ多種の感覚入力を与えるとともに、多種の出力法を訓練することにより、自閉症で十分に発達をしていないこの系を活性化し、特に単種感覚・運動系と多種感覚および出力系との統合の発達を促す効果があると考えられる。これが奏効すると、幼児期にはこれに関与する前頭前野の連合野(自閉症では十分に機能していない)の活性化をもたらす。しかし、この領域が正しく機能するためには、ドパミンおよびドパミンとセロトニン神経系による運動系大脳基底核・視床・皮質路および非運動系大脳基底核・視床・皮質路からの入力を活性化させる環境入力および非運動系回路の投射部位を直接刺激する同年代の小児との接触が必要となる。さらに、ドパミン入力を欠く場合、連合野は入力を得るため、線条体でのドパミン受容体の代償性過感受性が発現させることが十分に予想される。

すなわち、ABAは自閉症児の感覚運動統合の神経機構を活性化し、知能、社会性を改善させると考えられる。しかし、視覚認知テストの結果は、感覚座標に入った画像の運動座標への転送が不完全、特に転送画像が正確に転送されているかをチェックする機能が十分に発達しないことを示す。乳児期から幼児期早期の睡眠・覚醒リズムとロコモーションの発達の遅れに起因するドパミン神経系の発達障害による多種感覚運動統合系の発達に関与する連合野の発達を障害、ABAの効果発現を不十分なものとする、さらに、幼児期での二相性睡眠・覚醒リズムの確立、直立二足歩行、友人との接触がないことは、この年代で発達すべきドパミンの発達障害をもたらす、前頭前野の活性化を発現させないことは十分に考えられる。また、幼児期早期の上下肢協調運動のとれた二足歩行が可能になることは、大脳の部位別機能分化の発達につながる。

2) 視覚認知テスト

20年度では、年齢を考慮し、前頭系機能の発達が改善また促進されるかを臨床神経学的検査、知覚認知テストを行って検索、さらに21年度では視覚認知テストにより、学習面に関与する神経機構の発達が促されるか否かを検索した。

高密度群3例とコンサルテーション群3例に対して視覚認知の検索を行った。視覚認知機能はDevelopmental test of Visual Motor Integration(VMI)第5版を用いて検索した。視覚認知テストは

Keith E. Beery (小児発達心理学者)により開発された(1967)目と手の協応をみる検査である。検査対象年齢は3歳0カ月から17歳11カ月。人種、文化、差別に左右されない非言語的検査である。被験者は消しゴムを使わず、検査用紙にある24個の図形の模倣あるいは模写する。

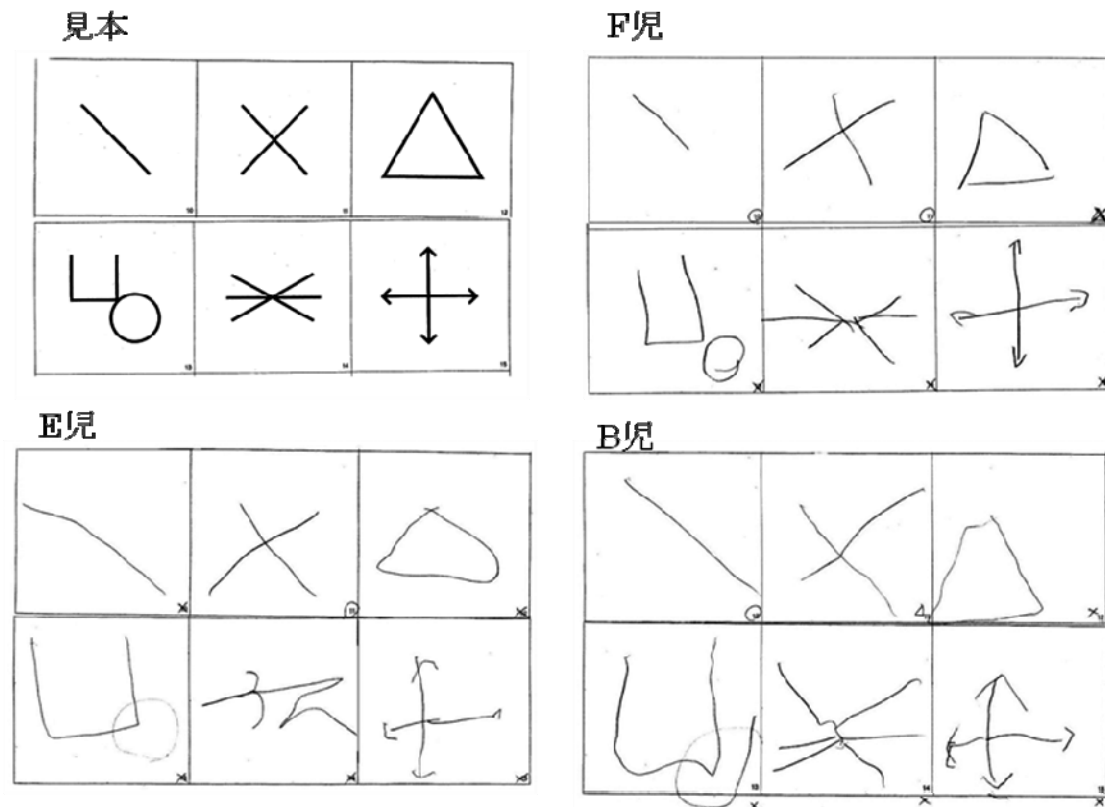


図2 VMI 施行3例 3本の線の模写が中央からの線分に放射状に分解している点に注目

高密度群2例、コンサルテーション群1例で施行できなかった。これらの3例は、言語的指示を理解できない、用紙上の二次元情報を意味のある情報としてとらえられない認知障害があり、いずれも利き手不定であった。また、全例で前頭葉徴候を呈し、うち2例は乳児期のS-Wリズム、はいはいの発達が不良であった。検査遂行が可能であった3例は、VMI第5版の発達年齢をやや下回るが、標準得点は平均域であった。しかし、三角形および三本の線の模写に著明な異常が認められた。これは、視覚認知統合の過程で視覚座標から運動座標への画像の転送およびその転送が正確になされているか否かをチェックする機構が十分に発達していないことを示唆する。

これらの結果は、ABAは前頭葉、前頭前野の神経機構および学習に関与する神経機構、特に連合野の発達には十分な効果を果たさないことを示唆する。したがって、ABAの効果をあげるためには、睡眠・覚醒リズムおよび抗重力筋の活性化とロコモーションを制御する脳幹アミン系神経系、また、後者により活性化させるドーパミン神経系と、それぞれの発達の臨界齢に十分に活性化する環境要因を適切に与える必要がある。

(2) 研究成果の今後期待される効果

ABAは多種感覚入力を与え、多種運動出力を引き出す豊満環境として十分な作用を持つ。したがって、この機構の発達が始まる生後4カ月から1歳半の間に開始すれば、さらなる効果が上がると考えられる。前文に記したように36カ月で自閉症と診断することは、全ての症状が出揃った時点で診断することであり、他の疾病に例を挙げれば、腹部触診で腫瘍に触れ、胃がんと診断したことに等しい。4カ月までの睡眠・覚醒リズムの発達の遅れ、四つ這い、また、ロコモーションの不全は、昼間睡眠と夜間睡眠の経月齢変化、はいはい、二足歩行のパターンと対比すれば100%の確かさでこのセロトニンの異常が証明でき、自閉症の早期診断につながる。したがって、この時点から睡眠・覚醒リズムを確立し、ロコモーションを訓練するとともに、生後4カ月過ぎ、遅くとも6カ月過ぎからABAを施行すれば、自閉症の発症阻止は可能と言える。

乳幼児の睡眠・覚醒リズムおよびロコモーションの発達を明確にチェックする乳幼児診断の体制をつくり、医療側の知識の啓発は自閉症の発症阻止とともに、近年みられる幼小児の異常行動の発現を完全に阻止することにつながると考えられる。この面の研究体制をつくることは焦眉の急と言える。

4.3 サルを用いた応用行動分析による治療、発達促進モデルの開発と脳機能の生理学的研究 (順天堂大学 北澤グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

われわれは、サルを用いた応用行動分析による治療、発達促進モデルの開発と、治療効果判定のための客観指標の開発に取り組んだ。以下ではまず客観指標開発、動物モデルの順で実施内容と成果を報告する。

1. 治療効果判定のための客観指標の開発

1-1. 心理物理課題

1) ビデオを見る時の目の動き (Nakano et al. 2010b, Proc R Soc B)

社会性の障害を定量的に評価する指標として、視線計測を使うことはできないだろうか。映画の中の会話シーンを使った Klin ら(2002)の研究では、対照群では目をよく見るのに対し、自閉症者は口を見る、という結果が得られた。それ以来、自閉症者は目を見ないで口を見ると、固く信じられてきた。しかし、子供では目を見る時間に差がない(van der Geest, Kemner, Verbaten, & van Engeland, 2002)、あるいは対照群も自閉症群もどちらも口をよくみていた (von Hofsten, Uhlig, Adell, & Kochukhova, 2009)というデータが報告されるなど、子供では必ずしも「定説」が成り立たないのではないか、という疑問も生まれてきた。子供と大人で目や口の見方に発達に伴う変化があるとすれば、社会性の障害による違いを発達による変化から切り分ける必要がある。

そこで我々は、幼児向けのテレビ番組等から6秒程度の社会的なシーンを12個抜き出して作成した77秒間の動画(図1)を視聴しているときの小児と成人の視線パターンを自閉症群と対照群で比較して、発達的变化との切り分けを試みた。小児自閉症群25名(実年齢平均4歳11カ月、発達年齢平均3歳6カ月)、発達年齢を合わせた小児対照群25名(実年齢平均3歳1カ月)、成人自閉症群27名(平均29歳)、成人対照群27名(平均31歳)の映像観察時の注視点を近赤外光を用いた視線計測装置(Tobii, 50Hz)により計測した。



図1 使用したビデオ画像の代表的なシーン 1人、2人、3人、多数の登場人物の12シーンを約6秒ずつ組み合わせた。

77秒間のビデオの見方を定量化することは、シーンが時々刻々と変化するので難しく思われる。私たちはこの問題を見る場所の距離を時々刻々と計算することで解決した。もし、2人の人が、いつも同じ場所を見ているとすれば、2人の視線の距離はいつでも 0 である。このような、全く同じ見方をする人は距離が 0 と考える。一方、2人の人がいつも画面上で 500 ドット離れたぜんぜん違う場所を見ているとすれば、2人の距離は 500 であると考え。104 人の参加者の全部の二人のペアについて、見ている場所の距離を時々刻々計算して、距離の中央値を二人の間の距離、と考えることにした。この距離を使って、全員を 2 次元の平面の上に並べてみたのが図2である。多数のペアの距離がなるべく保たれるように平面の上にプロットする方法(多次元尺度法)を使ってプロットした。すると、対照群は中央に集中して分布したのに対し、自閉症群はそのまわりに大きく分散して分布していた(図2a)。対照群は皆同じような場所をほぼ同じタイミングで見ているのに対し、自閉症群では思い思いの場所を思い思いの順番で見ていることを示す結果である。

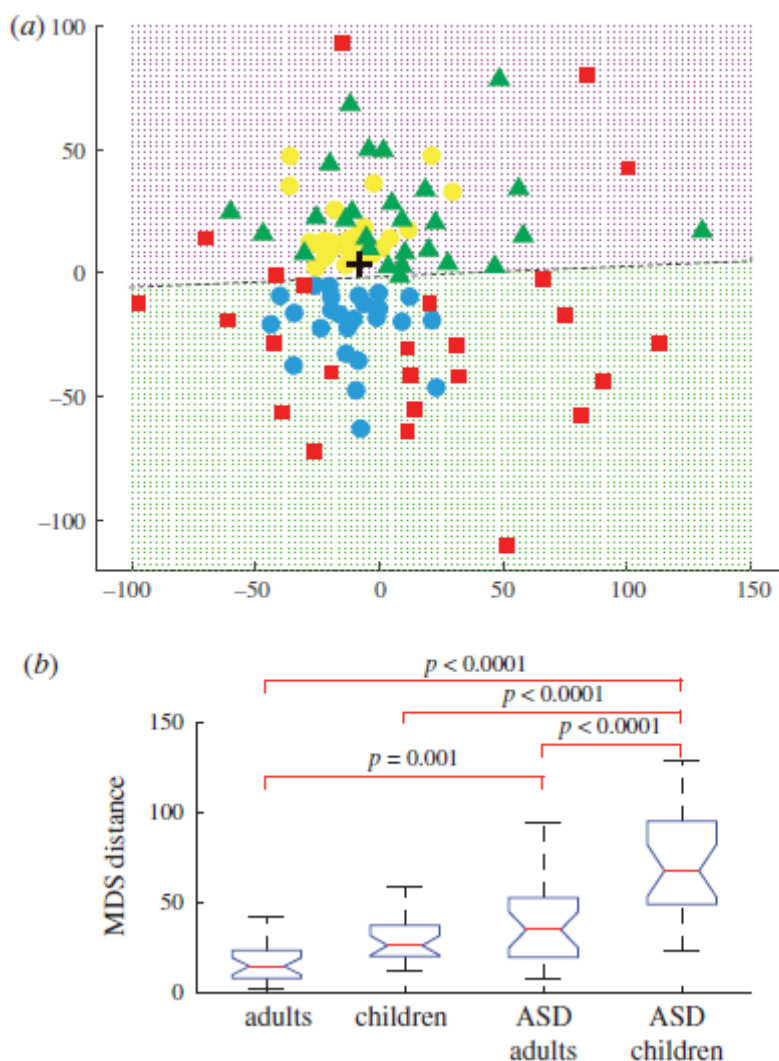


図2 多次元尺度法を使った視線の動きの比較。(上)対照群(成人:黄色丸、子供:青丸)は原点付近に分布する一方、自閉症群(成人:緑三角、子供:赤四角)は対照群の周辺に分布した。大部分の成人と子供が横に伸びる点線の上と下に分かれて分布することにも注意。(下)中央値(十字)からの距離の群間比較
自閉症群と対照群には成人も子供も有意差がある。

この分布の中央値(十字)は、もっとも典型的な目の動かし方に相当すると考えられる。そこでこの「中心」からの距離を各群で比較したところ、小児でも成人でも自閉症群は対照群と比べて有意に

中心から遠いことが明らかになった (one-way ANOVA, $F=21.1$, $p<0.00001$)。この「距離」を使うと、大人は 75%、小児は 87% 程度の正確さで自閉症群と対照群を弁別することができた。この「距離」は発達によらない自閉症の指標になるものと期待される(図 2b)。実際、Baron-Cohen ら(2001)が考案した質問紙法に基づく「自閉症指数」との相関を成人で調べたところ、正の相関を示した。視線計測は、質問がわからない小児にもすぐに適用できる点が長所である。

さらに、注目すべき点は、自閉症群・対照群ともに成人は平面の上半分、小児は下半分にプロットされたことである。実際、成人は 54 名全員が境界線の上部に位置しており、小児は 50 人中 45 人が境界線の下部に位置していた。つまり、視線の時空間パターンは y 軸に沿って発達的に変化するらしい。その発達的变化が自閉症群でも同様にみられることから、自閉症による社会性の障害とは独立して、発達に伴う注視パターンの変化が存在していることが明確に示された。

つぎに、映像刺激に登場する人物の顔の各特徴と各被験者の注視点との距離をフレーム毎に解析し、顔の各特徴への注視時間の割合を各群で比較した。その結果、目に対する注視時間は成人対照群が他の群よりも有意に長く(成人対照群:44%、小児対照群 33%、成人自閉症群:33%、小児自閉症群 30%)、口への注視時間は小児対照群が他の群よりも有意に長かった(成人対照群:14%、小児対照群 23%、成人自閉症群:17%、小児自閉症群 13%)。Klin ら(2002)の先行研究と同様に、我々の研究でも成人の自閉症群は対照群よりも口をみる時間が長い傾向はみとめられたが、統計的には有意な差ではなかった。また、顔全体への注視時間は小児自閉症群が他群よりも有意に短かった(成人対照群:71%、小児対照群:69%、成人自閉症群:62%、小児自閉症群:51%)。しかし、成人の自閉症群と対照群の間には、有意な差がみとめられなかった。これらの結果から、成人の場合は目、小児の場合は口や顔に対する注視時間に対照群と自閉症群で有意な違いがみとめられるが、小児と成人のどちらにも共通してみられる違いというものはみつからなかった。

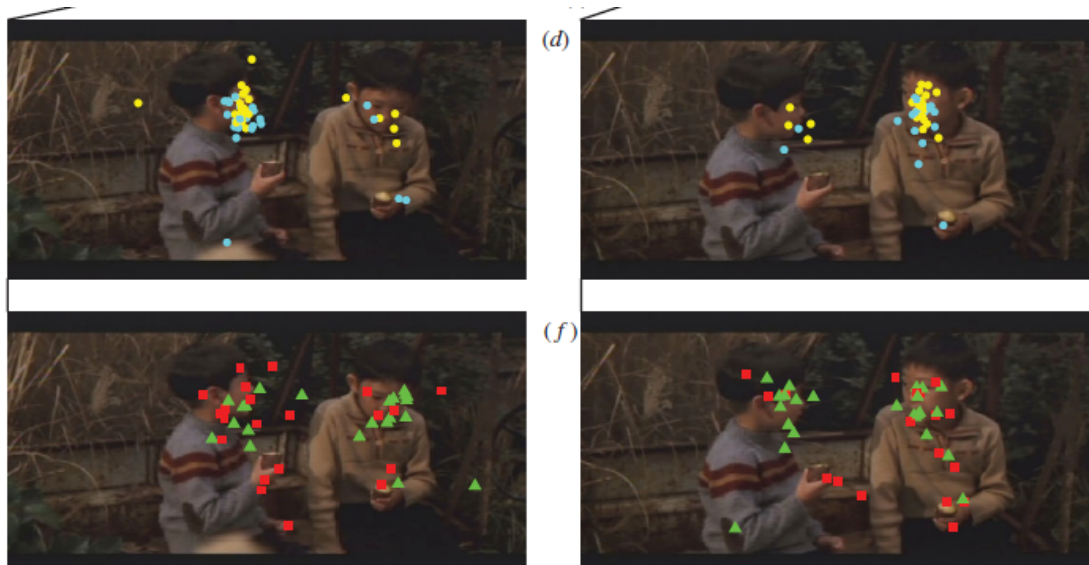


図3 会話シーンの視線の動きの違い 上段:対照群(大人:黄色丸、子供:水色丸)。下段:自閉症群(大人:緑三角、子供:赤四角)。左列:左の男の子が「会いに行こうか」と話した瞬間。右列:右の男の子が「どうやって?」と話した瞬間。

そこで、多次元尺度法の結果でみられた群間の違いはどこからくるのかを明らかにするため、各クリップの主な対象に対する注視割合の時間的な変化を群間で比較し、注視パターンの動的な時間空間変化の違いを調べた。年齢によらず自閉症群と対照群の間に大きな違いがみられたのは、例えば二人の少年が会話をしているシーンであった。一人の少年が「会いに行こうか?」と話した直後、対照な成人と小児のほとんどがその少年の顔を注視しているのに対し、自閉症群はその少年の手や顔の周辺をみていたり、特に成人の自閉症群では顔を注視しているものの、その対象がもう一方の少年の顔であつたりした(図3左)。さらに、相手の少年が「どうやって?」と応答した時は、対照群は皆一斉に視線をその少年の顔に移動させたのに対して、自閉症群はその少年の手や胸元をみたり、あるいは聞き手の少年の方をみていた(図3右)。つまり、対照群は会話のやり取りに応じて、皆同じようなタイミングで視線を話者から次の話者へと移動させているのに対し、自閉症群にはそのようなダイナミックな注視パターンがみられなかったのである。

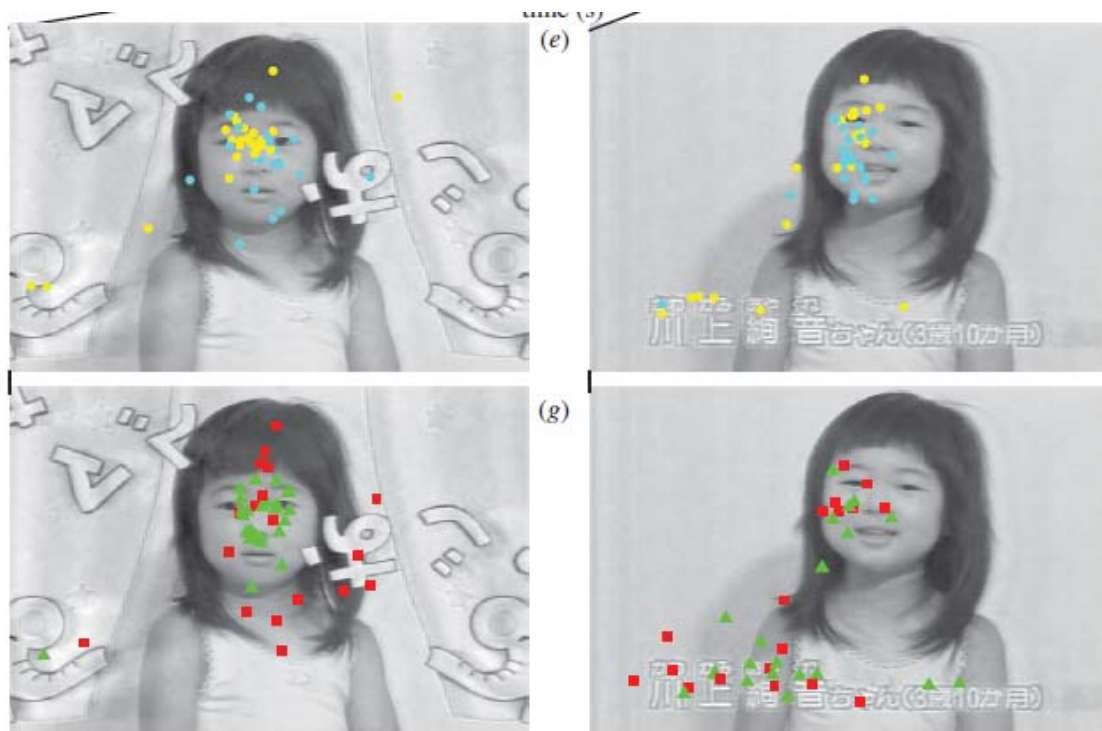


図4 自分の名前を話す少女のシーンでの視線の違い 左:話し始める前、右:名前を話し始めた直後、上段:対照群、下段:自閉症群

また、少女が自己紹介をしているシーンでは、少女の名前のテロップが画面の下部に表示されているのだが、対照群は少女の顔を注視している時間が長いのに対して、自閉症群は字を読めない小児でもテロップをみる時間が長かった(図4)。さらに、対照群の間にも明確な違いがあり、成人は少女の顔のなかでも目を見ている時間が長いのに対して(黄色丸)、小児は少女の口を見ている時間が長かった(右上青丸)。少女が話し出す前は、小児でも少女の口より目をみている時間が長いことから(左上)、言語発達過程にある小児は、言語情報を理解する上で口の動きを重要な手掛かりとしている可能性が考えられる。実際、対照発達の1歳と3歳の小児は、話者の口を見る傾向

があることや(von Hofsten et al., 2009)、生後6カ月の時点で対話している母親の口を見ている時間の長かった子供ほど、1年後の言語能力が高かったこと (Young, Merin, Rogers, & Ozonoff, 2009) が近年相次いで報告されている。一方、すでに言語能力が発達した成人は、話者の目を注視することで、言語以外の情報も同時に収集しているのかもしれない。

以上の通り、視線の時系列パターンを多次元尺度法で定量化することにより、自閉症の有無と発達の2つの独立した要因による注視パターンの変化を同定することに成功した。さらに、発達に伴い話者の口から目へと注視する対象がシフトすること、自閉症では話の流れにそった視線移動ができていないことや、顔よりも文字を好む傾向などが明らかになった。

応用行動分析による介入をすることで、ビデオの見方に「改善」、すなわち周辺から中央への移動が起こるのだろうか。治療期間の前後2回ないし1年ごとに3回、視線計測を行った10名に関しては、残念ながら有意な距離の短縮は見られなかった(図5)。米国で応用行動分析の治療効果を報告した Sallows and Grauper (2005)は、社会性の改善が動作性IQや言語性IQの改善よりも遅れるというデータを示している。今回われわれが開発した指標は、会話の流れに沿って0.1秒単位のタイミングのよい視線の切り替えをして初めて改善する極めて鋭敏な指標である。応用行動分析による指導で、話者に対する注目が高まるとしても、まだ会話の流れに自然に沿うというところまでの改善は生じていないことを示すのだろう。

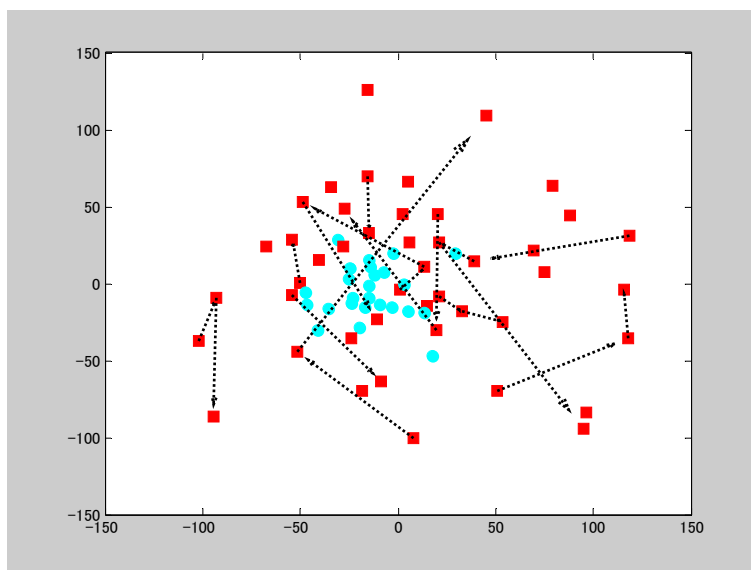


図5 視線計測データに多次元尺度法を適用した ABA 治療効果の評価

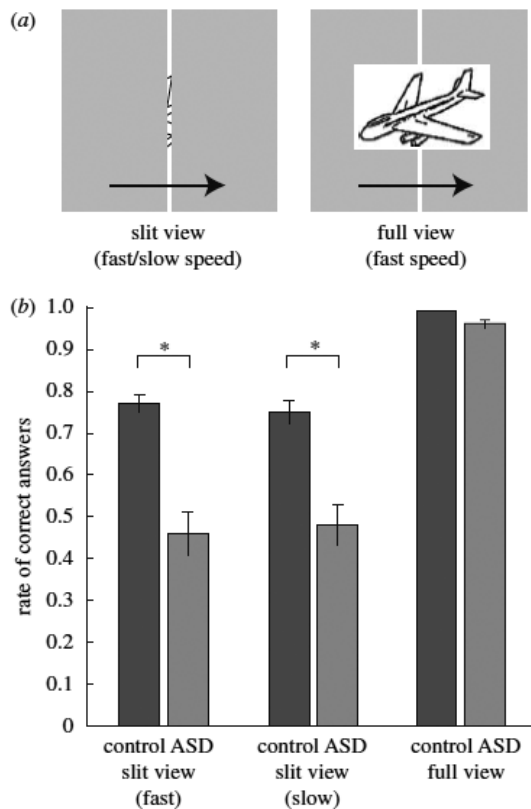
自閉症児(赤四角)と対照児(青丸)の時系列パターンに対して多次元尺度法を適用した。ABA 治療参加児10名(1名は計測できず)については2-4回の計測を行い、点線でつないだ。治療前後の有意な改善傾向(対照群中央値との距離の有意な減少)は見られなかった。

2) スリット視 (Nakano et al. 2010a)

自閉症では社会性の障害に加えて、実行機能や認知機能の障害が報告されている一方、局所的な特徴の処理には優れていると報告されている。このような自閉症のアンバランスな認知スタイルに対して、局所の情報を統合して全体処理をする能力に障害により局所的な情報処理が亢進しているとする“Weak Central Coherence”仮説が提唱されている(Frith, 1989; Happe & Frith, 2006)。

しかし、これまでの研究は、細部の特徴と全体の特徴が常に競合するような刺激を使用しており、「細部の情報を統合する能力」を直接検証しているものではなかった。そこで、注意は細部に固定した状態で、その細部情報を統合して全体像を認知できるかを、スリット視を用いて成人の自閉症群と対照群で検証した(Nakano et al. 2010a)。もし成人で有意な差を認めるならば、ABA の治療効果判定に応用することができるだろう。

具体的には、自閉症群 17 名(平均 32 歳)と対照群 16 名(平均 29 歳)に、物体を描いた線画



(3-4° , 40 種類(Snodgrass & Vanderwart, 1980))が垂直スリット(幅 0.14 度)の後ろを動くスリット視(運動速度は2種類)と物体の全体が見える場合の3条件を提示し、見えた物体の名前を口頭で回答してもらった(図6)。その結果、対照群ではスリット視の成績が76%であったのに対し、自閉症群では47%と著しく低下していた(ANOVA, $p<0.0001$)。一方、全体が見える条件では、両群とも9割以上の高い正答率であったことから、物体の認知には問題がなく、スリット視に障害があることが示された。

図6 スリット視の成績

スリットの後ろを動く絵が何を答える課題で、自閉症成人の成績は対照群より有意に低かった。スリットの前を絵が動くとき(full view)では2群の差はない。(Nakano et al. 2010a)

次に、各刺激においてスリット視の成績を自閉症群と対照群で比較したところ、両群とも高い成績の刺激と自閉症群のみ著しく成績が低い刺激に分けられた。自閉症群でも正答率が高かった刺激は、車やオートバイ、蝶、蛇などで、車輪があるものや細部に特徴的な模様がある絵であった(図7中)。一方、正答率が低かった刺激は、鉄砲やトランペット、ラクダなど、局所だけの情報では推測しにくい絵であった(図7下)。そこで、各刺激の密度を計算し、自閉症群と対照群の成績との相関を解析した結果、自閉症群でも正答率の高かった刺激の密度は高く、逆に正答率の低い刺激は密度が低かった。その相関は対照群と比べて有意に高かったことから、自閉症群は局所の情報に頼ってスリット視を行っていることがわかる(図7上, ANCOVA, $p<0.0001$)。これらの結果は、自閉症では、視覚の局所情報の認知処理には問題がない一方、それらを統合して全体を再構成するのが困難であることを示している。

このような部分情報を時間を越えて統合することの困難は、自閉症の診断項目の中ではせまい興味、関心と関係が深いと思われる。ABA によってこのような認知傾向も改善するかどうか、改善しないとすれば、改善法があるのかどうか、今後さらに検討を続けたい。

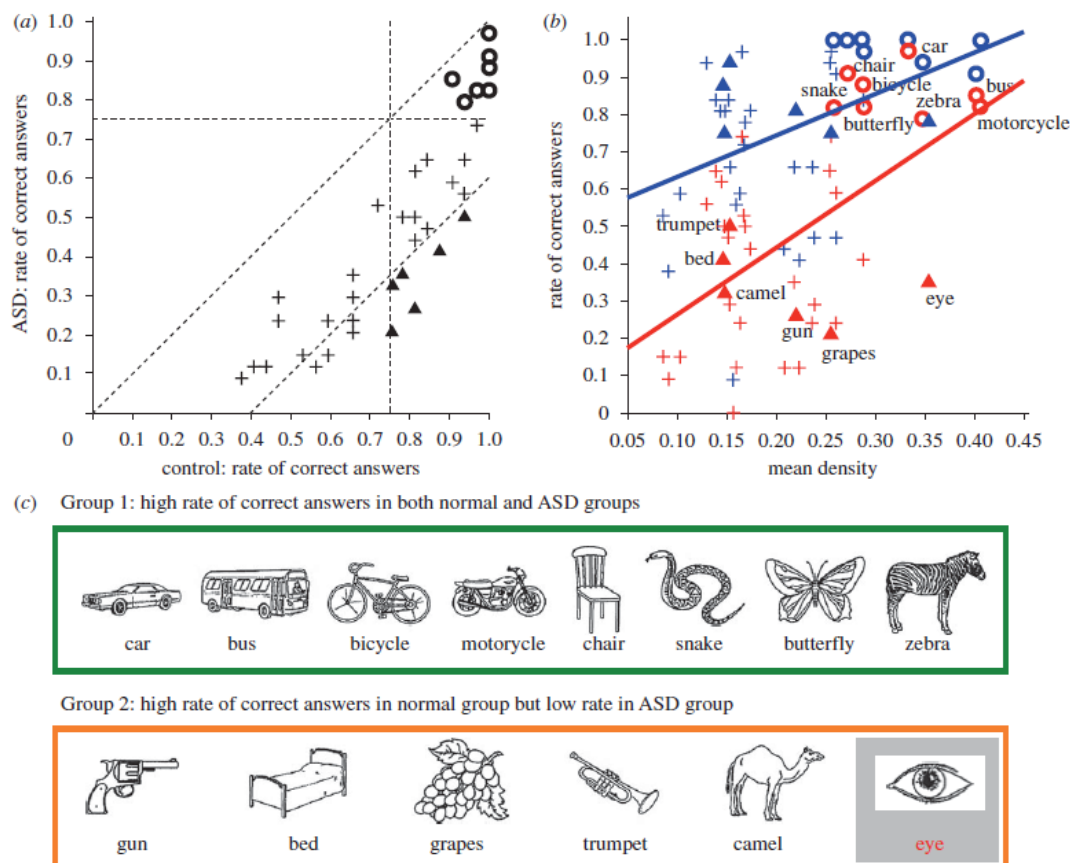


図7 得意な絵(中段緑枠)と不得意な絵(下段、赤枠) 自閉症では密度が高い絵はよく回答できるのに、空白が多い絵では成績が大きく下がった。局所の少ない情報を統合して全体像をつかむのが困難であることを示唆する。

3)時間順序判断課題 (Miyazaki et al., 2006, *Nat Neurosci*, 等)

右手と左手に加えた刺激の時間順序判断は左右の一次体性感覚野だけでなく、頭頂葉・前頭葉の空間座標を表現する領域と上側頭回後部の多種感覚が収束する動き情報を表現する領域が関与する(Kitazawa et al., 2007)。自閉症は離れた皮質間をつなぐ脳梁などの長距離線維が不足するために生じる「切り離し症候群」であるという仮説(Geschwind and Levitt, 2007)が正しいとすれば、自閉症では多数の領域が関与する時間順序判断に何らかの支障をきたすと予想される。現在、言語機能が十分に発達した高機能自閉症児童を対象としてこの予想を検証中であり、ポジティブな予備データが得られつつある。時間順序判断課題は自閉症幼児には難しすぎるので、ABA 治療期間中の査定には向かないが、長期的なスパンでは適切な評価課題となる可能性がある。

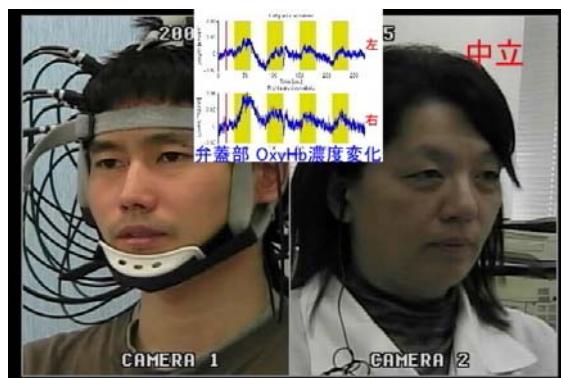
本研究では、定型発達の成人を対象として、時間順序判断のメカニズムを解明する研究を行い

過去の経験を生かした「ベイズ推定」を行って判断の精度を向上させていること(Miyazaki et al., *Nat Neurosci*, 2006)等の新知見を得た。

1-2. 非侵襲脳活動計測

1) 表情の真似課題

近赤外分光ロスコピー(以下 NIRS, Near Infrared Spectroscopy)を用いて、治療効果の客観評価を行える課題の開発に取り組んだ。われわれはまず、Dalton et al. (2005)の顔の表情真似課題に注目し、表情の真似をする際のいわゆる「ミラーニューロン領域」の応答がよい指標になるだろう



と考えた。実際に成人被験者で予備実験を行うと、対面した相手の表情を真似する期間(図8の黄色ハッチ)で左右両側の頭頂弁蓋部直上のチャンネルで、血流の上昇が観察される被験者もいた。しかし、同じ被験者でも、前に座る対面者や表情によっては、むしろ血流が減少することもあり、安定した評価課題として利用することを断念した。

図8 表情真似課題における近赤外分光ロスコピー

この課題のもう一つの大きな問題は、被髪部で計測する必要があることである。髪を分けて垂直にプローブを固定するには固定具をきつく頭に巻く必要があり、実際に経験してみると、大人でも長時間の計測は愉快的な経験とは言い難い。自閉症児のみならず年少の児童に対してはおおむね適用外であると判断した。そこで、髪のない額に装着できる幼児用のプローブを導入し、額から計測できる前頭葉の活性化が必要な課題開発を進めることにした。

2) 言語流暢性テスト

「し」や「た」など特定の音で始まる単語をできるだけ多く言う、という言語流暢性課題は、額から大きな信号が計測できることで有名である。額の表面に取り付けたプローブからの信号の平均波形は、先端医療として精神疾患の鑑別診断に役立てられている。言葉のない自閉症児の治療効果の評価には使えないため、前頭葉の前額表面(前頭極)を活性化する課題を検索したところ、実は言語流暢性課題もfMRIやPETを用いた研究では前頭極の活動が報告されていないことが明らかになった。これらのfMRIやPETを用いた研究で活動すると報告されているのは主として左のブローカ野周辺である。

この違いが、近赤外分光ロスコピーが皮膚の血流も計測してしまうことに起因するとしたら、脳機能計測に近赤外分光ロスコピーを用いること自体の正当性を基礎から検討せざるをえない。そこで我々はやむを得ず、言語流暢性課題における額プローブからの信号に対する皮膚血流の影響を評価することにした。

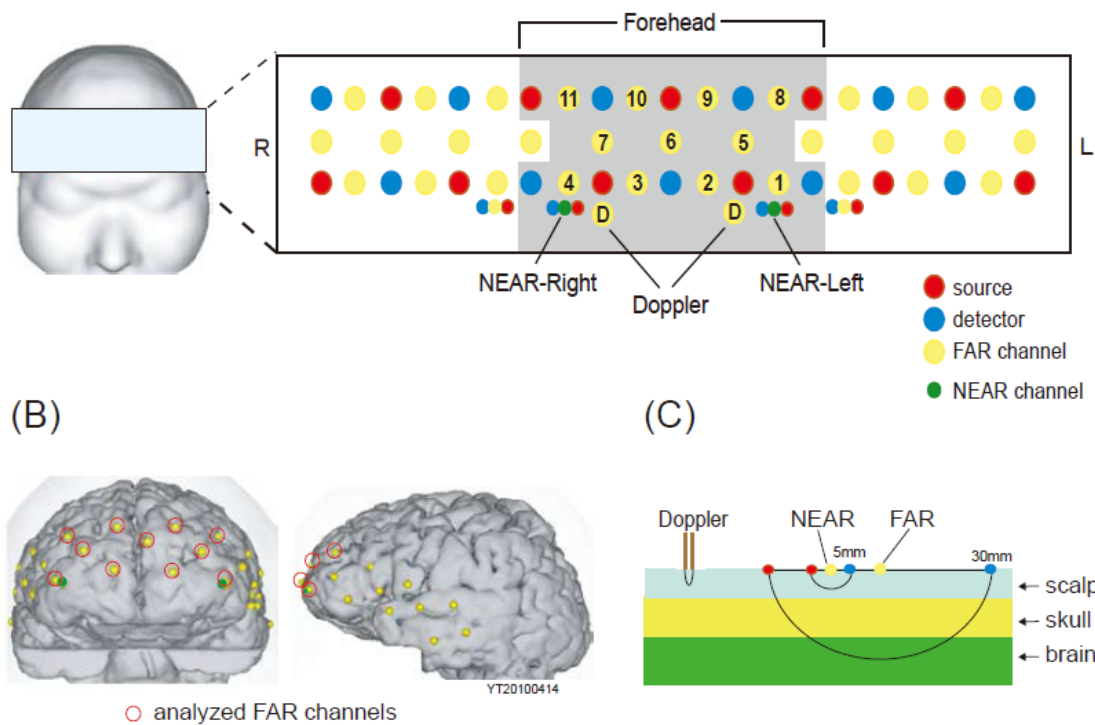


図9 言語流暢性課題における NIRS 信号計測プローブの配置：入光(赤丸)と受光(青丸)プローブ間の血液量を反映した信号が得られる。距離 30mm の場合は光が脳表まで達するので、皮膚と脳の血流を反映した信号が、距離 5mm の場合は頭皮の血流だけを反映した信号が記録できる。(Takahashi et al., 投稿中)

被験者 50 名に対して、図 9 のプローブ配置で、言語流暢性課題(60 秒の単語生成+100 秒の単純発声)を 2 回連続して繰り返す際の信号を計測したところ、距離 30mm も距離 5mm も初回に大きく、二回目は小さいよく似た箱型の変化を示した。距離 5mm の場合は脳の信号は一切含まないため、通常用いられるプローブ間距離 30 mm の信号も皮膚血流の信号として説明できる可能性がある。

しかし、なお、同じ波形で脳の血流も変化している可能性がある。そこで我々は額の血流を圧迫止血したときに信号がどの程度減少するかを調べることにした。

4 個のプローブを距離 30mm で配置し、左、中央、右の 3 チャンネルを設定した。中央チャンネルの 2 個のプローブとその間の皮膚をゴムを介して圧迫すると、中央チャンネルの信号は平坦となったが、左右のチャンネルは圧迫しないときと同様の増減を示した。圧迫したプローブは左右のチャンネルの計測にも使われているので、プローブ自体は有効に機能している。つまり、圧迫による皮膚血流の阻害で信号が消失したことになる。

驚いたことに、言語流暢性課題に伴って、額から記録できる明瞭な NIRS 信号は、脳の活動ではなく、皮膚血流の増減を反映していた。すでに先端医療でも使われているように、この皮膚血流の増減の時間波形には精神疾患を鑑別に役立つ情報が含まれている。皮膚血流は自律神経系の支配下にあるから、言語流暢性課題のストレスに対する自律神経応答に有意義な情報が含まれて

いると言えるだろう。

もしそうであるとすれば、自閉症の治療効果の評価にも額の血流で明瞭に記録できる自律神経応答が使えるのではないか。自閉症では目の合う顔刺激に対して扁桃体の活動が過剰になる傾向がある(Dalton et al., 2005)。扁桃体は視床下部と緊密に連絡して、自律神経応答に大きな影響を及ぼしているから、顔を見るだけの単純な課題で額の血流を測定するだけで、間接的に扁桃体の応答の異常を検出できる可能性もある。ABA には眼を合わせる練習もプログラムに入っているから、治療の効果として有効な指標となる可能性がある。今後、試してみたい。

2. 発達促進の実験モデル開発

ABA の治療効果は大きく 2 群、早期学習群と緩慢学習群、に分かれる(Sallows & Goupner, 2005)。つまり、ABA はどの自閉症児も「治す」魔法の杖ではない。さらなる改良、改善が必要である。その方法を探るには、脳内で何が起きているのか、ABA の有効性の神経基盤を解明する必要がある。

ABA の第一段階は 1 対 1 の不連続試行によって特徴づけられる。一試行は「刺激」-「反応」-「結果」のいわゆる 3 項随伴で構成されている。

たとえば、絵カードを見て何かを答える課題を例にしよう(表1)。

表1:不連続試行(一試行)の例

刺激(環境)	反応	結果
“これなに” 絵を呈示	正しい答え (+)	最大に褒める
	プロンプトで (P+)	ちょっと褒める
	無反応 (NR)	褒めない
	後ろを向いた (-)	褒めない

指導者:「これ何?」(といいながらカードを見せる。)

お子さん:「コップ」

指導者:「ピンポーン。すごいね。よくできました。」(同時に頭をなでる、あるいは高い高い)

以上がお子さんが正しい反応をした場合の一試行である。もし、お子さんが答えに詰まる場合には即座に「こ」と補助(プロンプト)を出す。そこでお子さんが「コップ」と答えられたら、プロンプトなしの正反応よりは控え目に、「そうだね。よくできたね。」などとちょっと褒める。お子さんが反応できなかったり(無反応)、間違った反応をした場合は、一切褒めない。カードを戻して試行を終了する。無反応や誤反応のカードについては次回はプロンプトを増やし、プロンプト付きでできた場合はプロンプトを減らす。こうしてプロンプトなしに正反応できるカードを 1 枚、また 1 枚と増やしていく。そこで重要なのは正反応では最大に褒め、プロンプト付きでは少なく褒め、無反応や誤反応では褒めない、というように反応に応じて結果に明白な差をつけることである。この結果に差をつけることで望ましい反応が強化され、望ましくない反応は消去されていく。これはスキナー(Skinner 1953)以来のオペラント条件付けを実際の治療に応用したことに相当する。

ABA 治療においては、正反応が 7 割程度になる課題の水準を子供の成績に応じて常に維持することが重要であると言われている。これは、正反応には報酬に関して正の予測誤差を、誤った反応や無反応には負の予測誤差を与えよ、ということである。Shultz ら(1997)が明らかにしたように、中脳のドパミンニューロンの活動は報酬の予測誤差を反映している。そして、このドパミンの活動には我々の脳を変え、行動を変える強い作用がある。Reynolds ら (2001)は大脳皮質を電気刺激した直後に中脳のドパミンニューロンを電気刺激すると、大脳皮質と線条体の間のシナプス結合が増強することを示した。ドパミンの D1 受容体をブロックすると、この増強が生じないことから、大脳皮質と線条体の間のシナプス結合の増強はドパミンの D1 受容体を介して生じることが明らかになった。基底核が行動選択装置であるとすれば、褒めるたびに生じる基底核の可塑性が、刺激に対する正しい反応を選択させることを通じて子供を成長させていく可能性がある。

さらに、ドパミンには大脳基底核だけではなく、大脳の聴覚野の構成を変えるほどの力もある。Bao ら(2001)はラットの中脳の腹側被蓋野に電極を挿入して、9 kHz の高音を聞かせた直後(500 ms 後)に腹側被蓋野を電気刺激して脳にドパミンを放出させた。音と電気刺激の組み合わせを繰り返すと、一次聴覚野の 9 kHz に応じるニューロンの領域が拡大し、近傍に新たに 9 kHz に応じる領域が広がることを示した。つまり、ドパミンは大脳皮質に作用して、一次聴覚野や二次聴覚野を変える力がある。Gervais ら(2004)によれば、自閉症成人の一次、二次聴覚野は人の声よりも車の音などの物音に強く反応するのに対し、定型発達群では人の声に強く反応する。ABA では、常に指導者の朗らかな褒め言葉が「高い高い」などの一次強化子に先行するから、子供の聴覚野も人の声に大きく変わるのではないだろうか。

つまり、ABA においては、ドパミンがタイミングよく放出されることで、基底核と大脳皮質の両方で脳を成長させているのではないか。これが ABA の有効性の神経基盤の作業仮説であった。これが正しければ、ドパミン系に作用する薬物との併用で、ABA の治療速度を向上させる道筋も見えてくるだろう。

以上のごとき作業仮説の検証を目指して、我々はまず実際に ABA 治療と同様の動物モデルを作り、次いで、ドパミンの放出を線条体だけではなく、大脳皮質でも直接計測する手法をも開発して、ABA の動物モデルに適用することを目指した。

2-1. ABA による模倣獲得動物モデルの作成

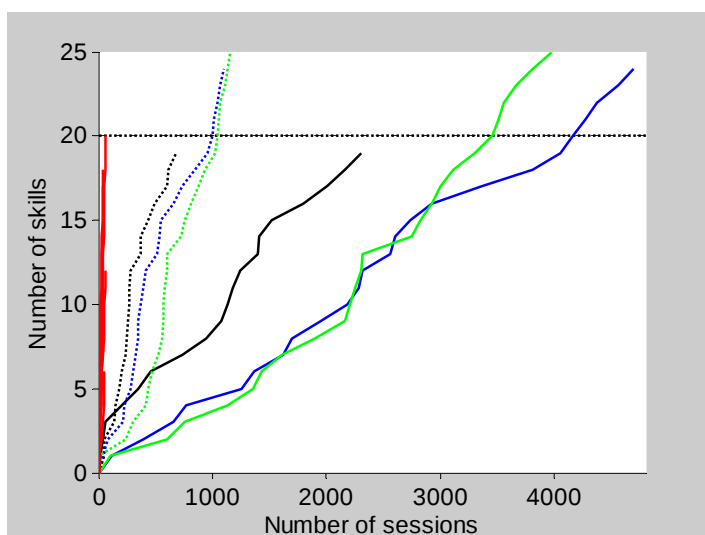
ABA の治療予後が早期学習群と緩慢学習群のどちらに入るかは初期の模倣の学習速度で予測できるという(Sallows & Graupner, 2005)。つまり緩慢学習群の予後を改善するにはまず、模倣獲得を促進しなければならない。そこで我々は促進法開発に役立つ模倣獲得の動物モデル開発に取り組んだ。われわれが対象として選んだニホンザルを含むマカクザルは、「模倣できることを支持する有力な証拠はない(Moore, 2004)」、あるいは「模倣しない (Meltzoff and Decety, 2003)」というのが欧米の定説である。これは、模倣獲得がニホンザルにとっては挑戦的な課題であることを意味しており、もし時間をかけて成功すればまさに緩慢学習群のよいモデルになると考え、取り組んだ。

Lovaas(2003)によれば事物を用いた模倣課題と粗大運動の模倣課題を合計 50 種類程度獲得すると、全く新しい動作も初めから模倣できるようになるという。そこで、われわれは新規動作への般

化が成立する 50 種類の動作模倣獲得を目標として、3 頭のサルに模倣課題訓練を行った。

3 頭のサルに 2 年 9 カ月—4 年 11 カ月 (週平均 6 時間程度) の ABA による模倣訓練を行った結果、これらのサルは事物を使った動作模倣(ブロックをバケツに入れる、タンバリンをたたく、マラカスを振る、積み木を重ねる、等々)を 19—25 種類、粗大運動の模倣課題(手をたたく、口に手を当てる、片手を上げる、両手を突き出す、等)を 8-9 種類、計 28—33 種類の獲得した。しかし、獲得に要したセッション数(1 セッション 10 試行)は 3 セッション連続で 3 名の異なる指導者で 8 割正解を獲得のクライテリアとした場合、事物を使った 19—25 種類の獲得に 2000-4500 セッションを要した(図 12、実線)。これほど多くのセッションを費やしたにもかかわらず、1 行動の模倣ができるまでに要するセッション数(グラフの傾きの逆数)は一定で、新しい行動をすぐに真似する(グラフが上に立つ傾向)般化の傾向は認められなかった。

ただし、同じ運動(たとえば「振る」)を初めて見る対象に行う場合には、初回から 5 割程度の確率で正しい動作が可能だった。つまり、新しい動作(動詞)への般化は弱い、新しい対象への般化はある程度認められた。



中野グループが高密度指導を行った 5 名の自閉症児のデータ(赤線)と比較するために、児童で用いたクライテリア(2 連続セッション、2 指導者)で再プロット(点線)してみても、その獲得速度の差は歴然としている(5—20 倍自閉症児が速い)。つまり、サルは模倣に関して「超緩慢学習群」であると言える。

図 12 サル(黒、緑、青:3 頭)と自閉症児(赤線:5 名)の事物を使った模倣課題の学習曲線

縦軸が獲得課題数、横軸が累積セッション数(1 セッション 5—10 試行)。実線は厳しい基準(3 セッション連続、3 指導者)、点線と児童は緩い基準(2 セッション連続、2 指導者)で獲得を定義した場合。

またサルは事物を使った模倣の獲得に比して、粗大運動の模倣の獲得に大きな困難を示した。着座の制約があるため、上肢と手の運動に限られる不利を考えても、4 種類から 5—6 種類に課題を増やすところで、3 頭のサルともに 200 セッション以上を要した。相手の動作を 4 種類程度に分類して、対応する動作を学習することはできても、毎回相手の運動を評価してそれを真似る、ということが苦手のようなのである。また、バンザイを教える時など、適切な高さに横棒を置いて手を伸ばす対象を設定する必要があった。その横棒を急にとると、サルはまったくバンザイはできず、手をたたく、など棒を使わない動作のレパートリーを選択した。つまり、横棒が設定してある際には、動作の模倣ではなく、棒に触れるという事物へ向かった動作を行ったに過ぎないようである。自閉症児の獲

得速度は5名ともにサルの10倍以上速かった。

自閉症の重症例では事物を使った模倣に比べて、粗大運動の模倣課題獲得に困難を示す場合があると言われる。従って、サルは重症例の模倣獲得過程のモデルとして適切であると考えられる。

2-2. 電気生理実験 (ボルタメトリ)

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を大脳基底核と大脳皮質、それぞれの領域で検出することを目的としてボルタメトリ法の開発を行った。まず、伝統的なカーボンファイバー電極を使って、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マウスで確認した (図 13, Natori et al., 2009)。米国のラットの研究 (Day et al., 2007) が Nat Neurosci に先行して出版されてしまったのは残念だった。

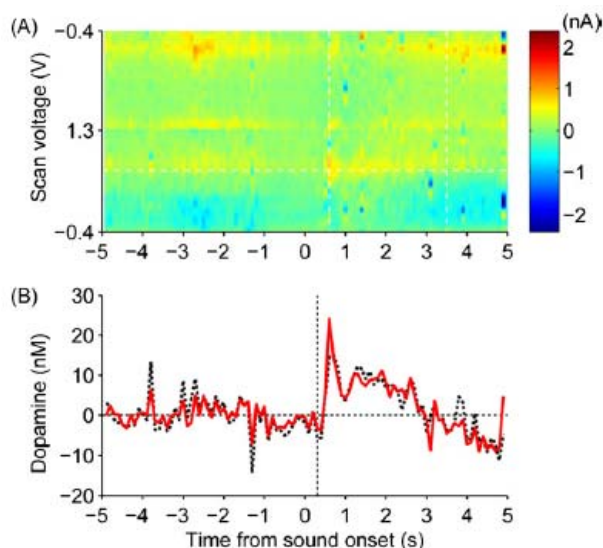


図 13 マウス線条体で計測したドーパミンの報酬応答 固形飼料を分配する装置の起動音(時刻 0)の 0.2 秒後から鋭く立ち上がるドーパミンの一過性応答がボルタメトリ法で記録できた。(Natori et al., 2009)

われわれは、この手法をサルの線条体に適用して、ABA を行う際にドーパミンが放出されていることを検出したい。しかし、従来用いられてきた炭素電極は、サルの脳に入れる際に簡単に破損する。そこでまず、慶応大学栄長研究室と共同してタングステンの

表面をダイヤモンドでコーティングした特殊な電極 (図8)を開発し(Suzuki ら、2007)サルの脳への刺入に耐える強度を確保することに成功した。そして、とうとう、ダイヤモンド電極を使ってサルの線条体からドーパミン放出の報酬応答を記録することに成功した。しかし、計測は頭部を固定したサルから行っており、ABA 訓練中のヘッドフリーの状態での計測と、線条体、大脳皮質それぞれの計測は今後の課題として残された。

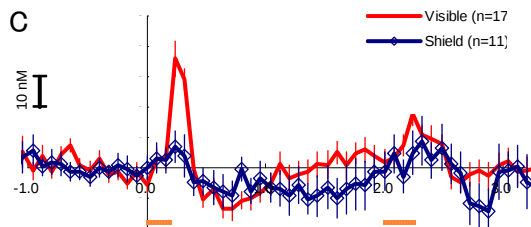
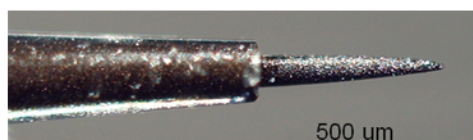


図8 ダイヤモンド電極(左)を使ったサルの大脳基底核におけるドーパミン報酬応答(右)

ジュースをもらう 2 秒前に光を見せることを繰り返すと、光を見るだけでドーパミンの放出が起こる(赤線のピーク)。

(2) 研究成果の今後期待される効果

1) 視線計測指標の活用

視線計測の時系列パターンの相互の距離だけをもとに、定型発達群と自閉症群を区別することに成功した。この客観指標は、言語を持たない幼児から成人まで広く使うことができる。今後、自閉症以外の疾患(たとえば小児では発達性言語障害、成人では統合失調症)との鑑別にも使えるかどうかを調べ、短時間で負担の少ないスクリーニング法として利用できる可能性を検討したい。

2) NIRS 信号に反映される自律神経応答(皮膚血流)の応用

言語流暢性課題を遂行中の被験者の、額に装着したプローブからの信号は皮膚血流を良く反映することが明らかになった。すでに先端医療でも使われているように、この皮膚血流の増減の時間波形には精神疾患の鑑別に役立つ情報が含まれている。皮膚血流は自律神経系の支配下にあるから、言語流暢性課題のストレスに対する自律神経応答に有意義な情報が含まれていると言えるだろう。

自閉症の治療効果の評価にも額の血流で明瞭に記録できる自律神経応答が使えるのではない。顔を見るだけの単純な課題で額の血流を測定するだけで、間接的に扁桃体の応答の異常を検出できる可能性もある。ABA には眼を合わせる練習もプログラムに入っているから、治療の効果として有効な指標となる可能性がある。今後、試してみたい。

3) 「接続異常症候群」仮説の検証

解剖学的な研究によれば、自閉症の大脳皮質では短距離線維が過剰となる一方、左右の半球を連絡する脳梁や、前後を結ぶ長距離の線維は相対的に不足している (Herbert et al., 2004)。また、細胞接着因子などの神経接続に関わる複数の遺伝子の異常が報告されている(Wang et al., 2009)。言語機能を発揮するにはウェルニケ野とブローカ野、社会性を発揮するには、前帯状皮質、下前頭回、扁桃体、頭頂葉と側頭葉の結合部、等の離れた複数の領域の協働が必要である (Amaral, Schumann, & Nordahl, 2008)。従って、遠距離線維の不足は各領域の機能的な離断を招き、言語機能や社会性の発揮に著しい不利をもたらすだろう。一方、短距離線維の過剰は狭い興味と繰り返しの行動につながる一方、局所処理に有利であるので特殊な能力の発揮に結びつく可能性がある。そこで、我々は、自閉症は遠距離皮質間の離断と短距離接続の過剰で生じる「接続異常症候群」であると提案したい。この仮説が正しいとすれば、社会性はもちろん、複数の領域の協働を要する多様な課題の成績が低下するはずである。

本研究の成果の一つ、スリット視はその一例であると我々は考えている。スリット視には、一次視覚野だけでなく、動きの処理に関わる MT 野や物の形の処理に関わる LOC 野、頭頂葉など複数の離れた脳領域が関与している(Bisiach, Luzzatti, & Perani, 1979; Yin, Shimojo, Moore, & Engel, 2002)。局所の情報を時間的に統合して全体像を構築するには、これらの脳領域間を結ぶネットワークが不可欠であり、自閉症でスリット視の能力が低下していたのは、長距離の神経接続が不足して、脳の領域間をつないで情報を統合する機能が低下していた可能性があると考えている。

今後は、症状の定量化を行う一方で、MRI を使って領域間をつなぐ神経線維の画像計測を行って両者の相関を調べることでこの仮説の検証を図りたい。

4) 模倣の神経基盤の解明

自分が運動する際にも、他人が運動するのを観察する際にも活動するミラーニューロンの発見以来、発見者の Rizzolatti を始めとして「ミラーニューロンが模倣の基礎」という説が定着した。また、顔の表情を真似る際の前頭弁蓋部の活動が自閉症者で健常群より低いというデータ(Dapretto, 2006)をもとに「自閉症はミラーニューロンの障害である」という説も強く主張されている。しかし、ミラーニューロンを持つサルは、模倣しないというのが欧米の定説である。ミラーニューロンが障害されているはずの自閉症児の方がミラーニューロンを持つサルよりも、はるかに早く模倣を獲得するというわれわれの成果からも、模倣の成立には「ミラーニューロン以外の何か」が必要であることが明らかである。われわれは模倣の成立には、「自他の区別」こそ重要であると考えている。

模倣を徹底的に訓練した我々のサルは、模倣の鍵を握る「ミラーニューロン以外の何か」が発見される可能性のある貴重な実験系である。今後、模倣に関連すると言われる領域を中心に神経活動の記録も行い、模倣の神経基盤の解明に貢献したい。

5) ABA 治療の神経科学的背景のさらなる解明

我々は応用行動分析は「褒めること」によって生じるドーパミンの放出が脳基底核や大脳皮質を変化させることによって治療効果を発揮すると考えている。この仮説の検証を我々が開発した動物モデルとダイヤモンド電極を使ってさらに研究していく。

また、一方で、応用行動分析を受けたお子さんの協力を将来得られるならば、自閉症では対照群と異なると報告されている脳の活動や神経線維の量が、対照群に近付いたのかどうかを調べたい。こうして明らかになる治療効果の神経科学的背景が、さらに効果的な治療法の開発につながると信じて、今後も着実に研究を発展させていきたい。

§ 5 成果発表等

(1) 原著論文発表 (国内(和文)誌 17件、国際(欧文)誌 24件)

応用行動分析臨床研究グループ(中野グループ)

1. 樫尾 麻里・中野 良顯・上野 智美. (2006). 自閉症の小学生に対する小集団ソーシャルスキル訓練の効果の分析. 上智大学心理学年報, 30, 51-60.
2. 加藤 明子・中野 良顯. (2006). 自閉症幼児の親に対する応用行動分析に基づくコンサルテーションの効果の分析. 上智大学心理学年報, 30, 61-69.
3. 近藤 博達・中野 良顯. (2006). 自閉症児の観察学習に関する文献展望：自閉症児の観察学習過程の分析. 上智大学心理学年報, 30, 97-104.
4. 井藤 友紀・中野 良顯. (2006). 自閉症児早期高密度行動治療のためのパラプロフェッショナルを育成する：大学生向け訓練プログラムの開発と適用. 上智大学心理学年報, 30, 35-49.
5. 宮崎 麻衣子・中野 良顯. (2006). セラピストとしての親の療育行動を支援する：自閉症児の親に対する改良版親支援プログラムとフォローアップ・コンサルテーション・システムの開発と適用. 上智大学心理学年報, 30, 23-33.
6. 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(関西学院大学), 136頁.
7. 中野良顯. (2006). 教室で使える授業技術 日本教育評価研究会『指導と評価』第52巻第6号, 2006年6月号, 23-26頁.
8. 中野良顯. (2006). 自閉症早期教育介入の科学的エビデンスと行動分析. 日本行動分析学会ニューズレター2006年秋号 No.44, 9-11頁.
9. 中野良顯. (2007). 特別支援教育の推進 日本教育評価研究会『指導と評価』2007年12月号, 9-13頁.
10. 宮崎麻衣子. (2007). 軽度自閉症. 日本教育評価研究会『指導と評価』. 第53巻, 第12号, 30-34.
11. 鈴木史織・中野良顯.(2008). 強化力が異なる2つのコンピュータープログラムの開発と効果の検討: 自閉性障害を持つ子どもへの適用 立命館人間科学研究第16号, 57-68頁.
12. 中野良顯.(2009). 学習と行動をどう支援するか 日本評価研究会『指導と評価』2009年5月号, 9-12頁.
13. 中野良顯.(2009). 特別支援教育の充実: アメリカから何を学ぶか 日本評価研究会『指導と評価』2009年5月号, 38-41頁.
14. 中野良顯. (2010). セルフコントロールの考え方 日本教育評価研究会『指導と評価』2010年2月号, 4-8頁.-12頁.

15. 中野良顯. (2010). 子どもの行動をどう理解しどう支援するか 日本教育評価研究会『指導と評価』2010年5月号, 9-12頁.
16. 中野良顯. (2010). 特別のニーズのある子どもにどう人間関係力を育てるか 日本教育評価研究会『指導と評価』2010年7月号, 32-35頁.
17. 中野良顯.(2010). 特別支援教育と生徒指導 日本教育評価研究会『指導と評価』2010年12月号, 16-19頁

神経生理研究グループ (北澤グループ)

18. Kansaku, K., Muraki, S., Umeyama, S., Nishimori, Y., Kochiyama, T., Yamane, S. & Kitazawa, S. Cortical activity in multiple motor areas during sequential finger movements: An application of independent component analysis. *Neuroimage* 28, 669-681 (2005).
19. Yamamoto, M., Kowatari, Y., Ueno, S., Yamane, S. & Kitazawa, S. Accelerated recognition of left oblique views of faces. *Exp Brain Res* 161, 27-33 (2005).
20. Yamamoto, S., Moizumi, S. & Kitazawa, S. Referral of tactile sensation to the tips of L-shaped sticks. *J Neurophysiol* 93, 2856-63 (2005).
21. Wada, M., Moizumi, S. & Kitazawa, S. Temporal order judgment in mice. *Behav Brain Res* 157, 167-75 (2005).
22. Miyazaki, M., Yamamoto, S., Uchida, S. & Kitazawa, S. Bayesian calibration of simultaneity in tactile temporal order judgment. *Nat Neurosci* 9, 875-7 (2006).
23. 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).
24. Uchida, Y., Lu, X., Ohmae, S., Takahashi, T. & Kitazawa, S. Neuronal activity related to reward size and rewarded target position in primate supplementary eye field. *J Neurosci* 27, 13750-5 (2007).
25. Suzuki, A., Ivandini, T.A., Yoshimi, K., Fujishima, A., Oyama, G., Nakazato, T., Hattori, N., Kitazawa, S. & Einaga, Y. Fabrication, characterization, and application of boron-doped diamond microelectrodes for in vivo dopamine detection. *Anal Chem* 79, 8608-15 (2007).
26. Moizumi, S., Yamamoto, S. & Kitazawa, S. Referral of tactile stimuli to action points in virtual reality with reaction force. *Neurosci Res* 59, 60-7 (2007).
27. Shibuya, S., Takahashi, T. & Kitazawa, S. Effects of visual stimuli on temporal order judgments of unimanual finger stimuli. *Exp Brain Res* 179, 709-21 (2007).
28. Yamamoto, K., Kawato, M., Kotosaka, S. & Kitazawa, S. Encoding of movement dynamics by purkinje cell simple spike activity during fast arm movements under resistive and assistive force fields. *J Neurophysiol* 97, 1588-99 (2007).
29. Kagohashi, M., Nakazato, T., Yoshimi, K., Moizumi, S., Hattori, N. & Kitazawa, S. Wireless voltammetry recording in unanesthetized behaving rats. *Neurosci Res* 60, 120-7 (2008).
30. Ohmae, S., Lu, X., Takahashi, T., Uchida, Y. & Kitazawa, S. Neuronal activity related to

anticipated and elapsed time in macaque supplementary eye field. *Exp Brain Res* 184, 593-8 (2008).

31. Ono, F. & Kitazawa, S. The effect of marker size on the perception of an empty interval. *Psychon Bull Rev* 16, 182-189, (2009).
32. Natori, S., Yoshimi, K., Takahashi, T., Kagohashi, M., Oyama, G., Shimo, Y., Hattori, N. & Kitazawa, S. Subsecond reward-related dopamine release in the mouse dorsal striatum. *Neurosci Res* 63, 267-272, (2009).
33. Nakano, T., Yamamoto, Y., Kitajo, K., Takahashi, T. & Kitazawa, S. Synchronization of spontaneous eyeblinks while viewing video stories. *Proc R Soc B* 276, 3635-3644, (2009).
34. Nakano, T., Tanaka, K., Endo, Y., Yamane, Y., Yamamoto, T., Nakano, Y., Ohta, H., Kato, N. & Kitazawa, S. Atypical gaze patterns in children and adults with autism spectrum disorders dissociated from developmental changes in gaze behaviour. 277, 2935-2943. *Proc R Soc B*, (2010).
35. Ono, F. & Kitazawa, S. The effect of perceived motion-in-depth on time perception. *Cognition* 115, 140-146, (2010).
36. Ono, F. & Kitazawa, S. Shortening of subjective tone intervals followed by repetitive tone stimuli. *Atten Percept Psychophys* 72, 492-500, (2010).
37. Oyama, G., Yoshimi, K., Natori, S., Chikaoka, Y., Ren, Y. R., Funayama, M., Shimo, Y., Takahashi, R., Nakazato, T., Kitazawa, S. & Hattori, N. Impaired in vivo dopamine release in parkin knockout mice. *Brain Res*, 1352, 214-222 (2010).
38. Wada, M., Watanabe, S., Chung, U. I., Higo, N., Taniguchi, T. & Kitazawa, S. Noninvasive bioluminescence imaging of c-fos expression in the mouse barrel cortex. *Behav Brain Res* 208, 158-162, (2010).
39. Wada, M., Higo, N., Moizumi, S. & Kitazawa, S. c-Fos expression during temporal order judgment in mice. *PLoS One* 5, e10483, (2010).
40. Nakano, T., Ota, H., Kato, N. & Kitazawa, S. Deficit in visual temporal integration in autism spectrum disorders. *Proc R Soc B* 277, 1027-1030, (2010).
41. Nakano, T. & Kitazawa, S. Eyeblink entrainment at breakpoints of speech. *Exp Brain Res* 205, 577-581, (2010).

(2) その他の著作物（総説、書籍など）

応用行動分析臨床研究（中野グループ）

1. 中野良顯. (2006). 障害概念の変遷と新しい特別支援教育, 特別支援教育と教育評価, カリキュラム・ベース・アセスメント, 機能的行動査定, 直接行動観察, プログラム評価のためのデザイン. 辰野千壽監修『教育評価事典』図書文化所収.
2. リンカーン・ケーゲル&クレア・ラゼブニック(著), 中野良顯(監修), 八坂ありさ(訳). (2006). 自閉症を克服する:行動分析で子どもの人生が変わる. NHK 出版.

3. 中野良顯.(2007). 「ロヴァス法」小野次朗・上野一彦・藤田継道編 よくわかる軽度発達障害 (110-111 頁) . ミネルヴァ書房.
4. 中野良顯・小野次朗・榊原洋一監訳/ウィリアム・ヒューワード著.(2007). 特別支援教育. 明石書店.
5. アイカセス・中野良顯.(2008). 自閉症の行動分析療法. 丹野義彦・坂野雄二編『うつ病、パーソナリティ障害、不安障害、自閉症への対応』(187 頁-246 頁) 金子書房.
- *. ロヴァス, O. I.中野良顯訳.(印刷中). ベーシックス：自閉症児教育マニュアル. ダイアモンド社.

臨床神経学研究グループ (瀬川グループ)

6. Segawa M (2006). Epochs of development of the sleep-wake cycle reflect the modulation of the higher cortical function particular for each epoch. *Sleep and Biological Rhythms* 4(1); 4-15.
7. Segawa M, Nomura Y (2006). 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.
8. 瀬川昌也. (2006). 子どもの脳の発達とロコモーション. 皆さんの健康と医療(神田医師会) 177(平成 18 年 3 月号); 1-2.
9. 瀬川昌也. (2006). 睡眠の加齢発達と神経学的背景. In: 日本睡眠学会 編. 臨床睡眠検査マニュアル. ライフ・サイエンス, 東京. pp.48-50.
10. 瀬川昌也. (2006). 睡眠発達障害と脳の発達. In: 上島国利編 睡眠障害診療のコツと落とし穴. 中山書店, 東京. pp.200-202.
11. 瀬川昌也. (2006). 発達性神経・精神疾患と睡眠障害. In: 上島国利編 睡眠障害診療のコツと落とし穴. 中山書店, 東京. pp.198-199.
12. 瀬川昌也. (2007). 発達期の教育と環境. In: 財団法人 長寿科学振興財団 編. 認知症の予防と治療 *Advances in Aging and Health Research* 2006. 財団法人 長寿科学振興財団, 東京. pp.35-42.
13. 瀬川昌也. (2008). 知・情・意の発達と脳. *BRAIN and NERVE* 60(9); 1009-1016.
14. 瀬川昌也. (2010). はいはいの発達的变化とその評価. In: 五十嵐隆 総編集, 久保田雅也 専門編集. 小児科臨床ピクシス 19 ここまでわかった小児の発達. 中山書店, 東京. pp.43-47.
15. 瀬川昌也. (2010). 歩行の発達的变化とその評価. In: 五十嵐隆 総編集, 久保田雅也 専門編集. 小児科臨床ピクシス 19 ここまでわかった小児の発達. 中山書店, 東京. pp.48-51.
16. 瀬川昌也. (2010). 運動障害と脳の発達. *Current Insights in Neurological Science* 18(1); 2-4.

神経生理研究グループ（北澤グループ）

17. Kitazawa S, and Kansaku K. Sex difference in language lateralization may be task-dependent. *Brain* 128: E30, (2005).
18. Kitazawa, S., Moizumi, S., Okuzumi, A., Saito, F., Shibuya, S., Takahashi, T., Wada, M. & Yamamoto, S. Reversal of subjective temporal order due to sensory and motor integrations. in *Sensorimotor Foundations of Higher Cognition (Attention and Performance XXII)*, Vol. 22 (eds. Haggard, P., Kawato, M. & Rossetti, Y.) 73-97 (Oxford Univ Press, 2007).
- *. Fujisaki, W., Kitazawa, S. & Nishida, S. Multisensory timing. in *The New Handbook of Multisensory Processes* (ed B Stein) (MIT Press, in press).
19. 北澤 茂, 和田 真. 時間順序の知覚. *生体の科学* 57, 37-43 (2006).
20. 北澤 茂. 脳の時間順序判断. *Brain and Nerve* 60, 263-272 (2008).
21. 神代 真里, 北澤 茂. サルは真似をするのか. *精神科* 15, 160-167 (2009).
22. 北澤 茂. 小脳の機能. *Clinical Neurosci* 27, 761-764 (2009).
23. 北澤 茂. 応用行動分析による自閉症治療からの示唆. 岩田誠, 河村満編. 発達と脳—コミュニケーション・スキルの獲得過程 (脳とソシアル) 発達と脳—コミュニケーション・スキルの獲得過程 (脳とソシアル). 東京: 医学書院, 2010: 39-56.
24. 北澤 茂. 自閉症の理解と治療に向けて. 太田順, 青沼仁志編. シリーズ 移動知 第4巻 社会適応—発現機構と機能障害—. 東京: オーム社, 2010: 213-254.
25. 北澤 茂. 脳の中の時間. 立花隆編. 解き明かされる脳の不思議. 東京: クバプロ, 2009: 127-144.
26. 北澤 茂. 目や手の動きで変わる時間の流れ. 小泉英明編. 脳科学と芸術. 東京: 工作舎, 2008: 156-160.
27. 北澤 茂. 共感する心と脳. *こころの科学* 150, 79-84 (2010).
- *. 中野 珠実, 北澤 茂. 「接続異常症候群」としての自閉症. *基礎心理学研究* 29, 印刷中 (2010).

(3) 国際学会発表及び主要な国内学会発表

①招待講演 (国内会議 51 件、国際会議 13 件)

応用行動分析臨床研究グループ（中野グループ）

1. 中野良顯. 自閉症への挑戦：応用行動分析による早期発達支援 日本生理学会主催、文部科学省特定領域研究後援「統合脳5領域」生理学若手サマースクール 2006 国立オリンピック記念青少年センター. 2006 年 8 月 1 日.
2. 中野良顯. 私のキャリア発達と学問. 第 29 回日本キャリア教育学会研究大会基調講演. 多摩美術大学. 2007.

3. 中野良顯. 応用行動分析による自閉症児の高密度治療『応用行動分析による自閉症の治療と脳科学』誠愛リハビリテーション病院小児自閉症研修会, 福岡県大野城市. 2009 年 10 月 25 日.
4. 中野良顯. 多様な子どもへの対応 地域の学び推進機構主催第 1 回地域教育応援セミナー「地域プログラムの安全対策」, 東京大学教育学部, 2009 年 2 月 21 日.
5. 中野良顯. 自閉症児・発達障害児の早期発達支援: 行動分析による適応スキルの指導 第 61 回健康心理学研修会, 日本福祉教育専門学校 高田馬場校舎 2010 年 3 月 14 日.
6. 中野良顯. (2010). 行動療育家の視点に立った倫理. 学会企画シンポジウム『行動分析家が人を対象にした研究ならびに臨床的活動を実践するときに必要な倫理的考慮』話題提供 日本行動分析学会第 28 回年次大会発表論文集 24 頁. 2010 年 10 月 9 日、神戸親和女子大学.

臨床神経学研究グループ (瀬川グループ)

7. Segawa Masaya, Nomura Yoshiko (Segawa Neurological Clinic for Children): Abnormalities in development of sleep-wake rhythm and locomotion are early signs of psychomental developmental features. The 11th World Congress of World Association for Infant Mental Health. Yokohama, 2008 年 8 月 3 日.
8. Masaya Segawa (Segawa Neurological Clinic for Children). (2009). Sleep and Locomotion Development of the Brain. Baltic Child Neurology Association, Tartu Estonia, 15 September 2009.
9. Segawa M. Sleep and Locomotion Development of the Brain. Baltic Child Neurology Association. Tartu Estonia, 15 September 2009.
10. 瀬川昌也 (瀬川小児神経学クリニック). 小児の正常発達と疾患からみたオトナの神経学. 第 8 回南総臨床神経学セミナー, 千葉県鴨川市, 2009 年 11 月 6 日.

神経生理研究グループ (北澤グループ)

11. Kitazawa, S. Where tactile stimuli are ordered in time. "Probabilistic mechanisms of learning and development in sensorimotor systems" ESF-EMBO symposia on "Three-Dimensional Sensory and Motor Space", San Feliu de Guixols, Spain (2005, October).
12. Kitazawa, S.: Reversal of subjective temporal order due to sensory and motor integrations. Attention and Performance XXII. Sensorimotor foundations of higher cognition., 2006.7.2-8, Chateau de Pizay, France.
13. Kitazawa, S.: Reversal of subjective temporal order due to eye and hand movements. ESF-EMBO symposia on "Three-Dimensional Sensory and Motor Space", 2007.10.10, Sant Feliu de Guixols, Spain.
14. Kitazawa S. & Nishida S. Adaptive anomalies in conscious time perception. Tutorial workshop in the 12th Annual Meeting of the Association for the Scientific Study of Consciousness. Taipei, Taiwan. 2008.

15. Kitazawa S. Toward a cure and a better understanding of autism. ESF-JSPS Frontier Science Conference Series for Young Researchers: "Social Cognitive Neuroscience".Hotel Villa del Mare, Acquafredda di Maratea Italy, 1 March 2009
16. Kitazawa S. Adaptations and illusions in conscious time perception. Rahmen des Schwerpunktkolloquiums Neurowissenschaften der Universität Hamburg, Hamburg, Germany, 16 Feb 2010.
17. Kitazawa S. Toward a cure based on a better understanding of autism. Global COE International Symposium, Interacting Brains. Tokyo, Keio University, Japan, 7 March 2010.
18. Kitazawa S. Toward a cure based on a better understanding of autism. International Conference on Systems-neuroscience and Rehabilitation., Research Institute of National Rehabilitation Center, Tokorozawa, 11 March 2010
19. Kitazawa S. Temporo-spatial gaze patterns in children and adults with autism. “NUOVE TECNOLOGIE PER LA DIAGNOSI E L’INTERVENTO NEI DISTURBI DELLO SPETTRO AUTISTICO”, Cagliari, Italy, 12 Oct 2010.
20. Kitazawa S. Quantitative evaluation of gaze and cognition in autism. in “New Frontiers in Brain Sciences: Towards Systematic Understandings of Human Brain”. Okazaki, Japan. 16 December, 2010.
21. 北澤茂：サルを用いた発達研究の可能性. OIST ワークショップ：これからの霊長類研究、沖縄、2006 年 5 月 16 日.
22. 北澤茂：Investigation of the neural mechanisms that facilitate development using applied behavior analysis. RIKEN 越境脳科学セミナー、和光、2006.6.10.
23. 北澤茂：Where tactile signals are ordered in time. 第 29 回日本神経科学大会シンポジウム、京都、2006 年 7 月 20 日.
24. 北澤茂：Where tactile signals are ordered in time. Seminars on Cognitive Neuroscience and Neuroimaging, 国立リハビリテーションセンター、所沢、2006 年 9 月 6 日.
25. 北澤茂：時間順序判断における異種感覚の統合. 日本心理学会第 70 回大会ワークショップ、福岡、2006 年 11 月 3 日.
26. 北澤茂：触覚の生じる場所～時間順序判断からの示唆～. The Trans-disciplinary symposium on the frontier of mind-brain science and its practical applications (III) - Toward the science of KANSEI. 日立基礎研究所、東京、2006 年 11 月 24 日.
27. 北澤茂：脳の中の時間. 情報処理学会第 122 回ヒューマンインターフェース研究会特別講演、伊豆長岡、2007 年 2 月 9 日.
28. 北澤茂：触覚はいつどこで生まれるのか. 「第 4 回人間総合科学会学術集会」特別講演、東京、2007 年 2 月 17 日.
29. 北澤茂：自閉症と応用行動分析の脳科学～よりよい治療法の開発を目指して～. 「脳を育む」シリーズ講演会、大阪、2007 年 3 月 17 日.

30. 北澤茂: コミュニケーションの障害としての自閉症とその治療への取り組みからの示唆. 分野融合フォーラム「豊かな文化・生活の実現のためのイノベーション」、科学技術振興機構、東京、2007年7月30日.
31. 北澤茂: 自閉症治療に挑む心理学と脳科学. 第4回日本子ども学会シンポジウム「危機とともに生きる子どものための科学」、慶応大学、東京、2007年9月16日.
32. 北澤茂: 脳内の時間順序認識と脳内座標. 認識と運動における主体性の数理脳科学 2007年度第1回研究会、国際高等研究所、京都、2007年9月22日.
33. 北澤茂: 自閉症と応用行動分析の脳科学～よりよい治療法の開発を目指して～. 第3回CREST公開シンポジウム「脳を育む: 発達・学習・機能回復の脳科学」、虎ノ門パストラル、東京、2007年11月10日.
34. 北澤茂: 脳の中の時間 ～分散した情報からの再構成～. 第20回 自律分散システムシンポジウム、浜の湯ホテル、上諏訪、2008年1月24日.
35. 北澤茂: 自閉症治療に挑む心理学と神経科学. 領域架橋型シンポジウム「自閉症スペクトラム研究: 早期診断マーカーを求めて」、東京国際交流館、東京、2008年1月26日.
36. 北澤茂: 応用行動分析(ABA)による自閉症治療. 第30回昭和大学神経研究会、昭和大学、東京、2008年2月2日.
37. 北澤茂: 自閉症治療に挑む心理学と脳科学. 心のセンシング—生命融合科学的アプローチ、高志会館、富山、2008年3月10日.
38. 北澤茂: 応用行動分析を使った自閉症治療からの示唆. 第19回日本発達心理学会シンポジウム「コミュニケーション基礎機能の神経基盤を考える」、大阪国際会議場、大阪、2008年3月19日.
39. 北澤茂: 脳の中の時間: 腕の交差や目の動きで逆転する時間. 第5回自然科学研究機構シンポジウム、東京国際フォーラム、東京、2008年3月20日.
40. 北澤茂: 脳の中の時間. 日本生理学会若手の会サイエンスカフェ「脳が刻む「時間」と本当の「時間」- 時間認知のメカニズム」、cafe246、東京、2008年3月26日.
41. 北澤茂. 侵襲型BMI(3)多次元共同脳科学推進センター キックオフシンポジウム 生理研、岡崎 2008年4月16日
42. Kitazawa S. Facilitation of development in autistic children and monkeys using applied behavior analysis. 第31回日本神経科学大会シンポジウム, "Towards the Neuroscience of Language and Sociability", 東京国際フォーラム、東京 2008年7月9日
43. 北澤茂. 到達運動の学習と制御の神経機構、ジストニア研究班夏季ワークショップ、虎ノ門パストラル、東京、2008年 7月26日
44. 北澤茂. 言語と社会性の起源～自閉症治療からの示唆～「言語の起源と進化」ワークショップ 日本進化学会第10回東京大会、 東京大学駒場キャンパス、東京 2008年8月23日

45. 北澤茂. 自閉症治療に挑む心理学と脳科学 新適塾 千里ライフサイエンス財団 千里ライフサイエンスセンター、大阪 2008年9月12日
46. 北澤茂. 時間知覚の様々な例外、日本心理学会第 72 回大会シンポジウム 心と脳のなかの時間 ～ 感覚・知覚における時間の問題、北海道大学、札幌 2008 年 9 月 19 日
47. 北澤茂. 触知覚メカニズムを考える.日本心理学会第 72 回大会ワークショップ身体と感覚の結びつき-ラバーハンドイリュージョンと幻肢-, 北海道大学、札幌 2008 年 9 月 20 日
48. 北澤茂. 自閉症児は目を見ないのか ～視線計測からわかること～、さきがけ懇話会「知と構成 2008」 定山溪温泉 めくもりの宿 ふる川、札幌、2008 年 9 月 27 日
49. 北澤茂. 時間順序の知覚の脳内メカニズム、第 6 回知と行動研究シンポジウム「知と行動研究のストラテジーVI」、大阪箕面、2008 年 11 月 6 日
50. 北澤茂. 独立成分分析を用いた脳機能イメージング、第 8 回東京臨床脳画像解析研究会、東京ガーデンパレス、御茶ノ水、2008 年 11 月 26 日
51. 北澤茂. 自閉症の脳科学、多次元共同脳科学推進センターシンポジウム”総合的な脳科学を理解する人材育成に向けて”、虎ノ門パストラル、東京、2008 年 12 月 6 日
52. 北澤茂. 自閉症治療に挑む心理学と脳科学 「脳とこころの発達」日本学術会議連携シンポジウム日本学術会議講堂、乃木坂、東京 2008 年 12 月 12 日
53. 北澤茂. 自閉症治療に挑む心理学と脳科学 「脳科学と社会医学」第 190 回衛生学・公衆衛生学合同ゼミナール、順天堂、東京 2008 年 12 月 15 日
54. Kitazawa S. Locating self and external events in time, space and social contexts. RIKEN summer seminar 2009, Interacting Brains. Wako RIKEN Japan, 21 July 2009 .
55. 北澤茂. 自閉症治療に挑む心理学と脳科学. 京都大学こころの未来特別レクチャー. 京都大学こころの未来研究センター, 2009 年 10 月 23 日.
56. 北澤茂. 脳の中の時間. 名古屋大学環境医学研究所市民公開講座 名古屋大学野依記念館, 2009 年 10 月 24 日.
57. Yoshimi K. High-speed dopamine detection in the brain using diamond microelectrode. 理研 BSI セミナー. 理化学研究所 BSI, 2009 年 11 月 13 日.
58. 北澤茂・中野珠実. 「接続異常症候群」としての自閉症. 日本基礎心理学会第 28 回大会特別講演. 日本女子大記念講堂, 2009 年 12 月 5 日.
59. 北澤茂. 自閉症は治せるか? 東京大学認知科学センター若手主催シンポジウム 脳と心の最先端. 東京大学駒場, 2010 年 2 月 13 日.
60. 北澤茂. 脳機能局在と情報通信の関係. 脳情報通信融合研究キックオフシンポジウム. 東京国際フォーラム, 2010 年 3 月 10 日.
61. 中野珠実. 自閉症の視覚認知スタイルの異常. 動物心理学会第 151 回例会 自閉症研究と

比較認知科学の接点. 京都, 2010 年 3 月.

62. Kitazawa S. Toward a cure based on a better understanding of autism. Symposium in the 87th Annual Meeting of the Physiological Society. Morioka, Japan. May 19, 2010.
63. Kitazawa S. Quantitative evaluation of gaze and cognition in autism. in Neuroscience of social interaction in humans: From understanding the neural basis to uncovering the pathophysiology and new treatments for autism. Symposium in Neuro 2010. Kobe, Japan. 11 September 3, 2010.
64. 北澤茂. 自閉症の理解と治療に向けて. 「発達臨床と理論」研究懇話会. 東京、都市センターホテル, 2010 年 11 月 28 日.

②口頭発表 (国内会議 4 件、国際会議 1 件)

1. Kitazawa S, Endo Y, Yamane M, Takahashi M. Temporo-spatial gaze patterns in autistic children. 38th Annual Meeting, Society for Neuroscience, Washington, Nov 17 2008.
2. Shihoko Natori, Kenji Yoshimi, Maki Kagohashi, Genko Oyama, Yasushi Shimo, Nobutaka Hattori, Shigeru Kitazawa. Reward-associated dopamine release in the striatum of behaving mice. 第31回神経科学会 東京国際フォーラム 2008年7月9-11日.
3. 中野 珠実・北澤 茂. 会話の切れ目で生じる瞬目の引き込み現象. 日本神経科学学会. 神戸, 2010年9月.
4. 北澤茂. 自閉症の理解と治療に向けて. 東京大学医学部薬理学特別講義. 東京大学, 2009 年10月16日.
5. 北澤茂. 自閉症の脳科学. 第5回CREST公開シンポジウム. 都市センターホテル, 2009 年11月28日.

③ポスター発表 (国内会議 35 件、国際会議 33 件)

応用行動分析臨床研究グループ (中野グループ)

1. Nakano, Y., Miyajima, K., Kato, A., & Yamamoto, T. Teaching two-word mands to a girl with autism using PECS. Poster session presented at the third international ABA conference, Beijing, China, 2005.
2. Takahiro Yamamoto, Yoshiaki Nakano, Maiko Miyazaki, Yuki Ito, Akiko Kato, & Mari Sasaki. Long-term outcome of five children with autism who received an early intensive behavioral intervention in Japan. The 32nd Annual ABA Conference, May 29, Atlanta, Georgia, 2006.
3. 中野良顕・山本崇博・加藤明子・宮崎麻衣子・檜尾麻里: 応用行動分析に基づく自閉幼児の高密度治療: 効果のエビデンスを求めて. 科学技術研究機構戦略的創造研究事業脳の機能発達と学習メカニズムの解明 領域第4回領域内研究報告会, 千里ライフサイエンスセンター, 2007.3.6.
4. 加藤明子・宮崎麻衣子・中野良顕: 自閉幼児が学びやすい環境をつくる: 高密度治療の初期プログラムの開発. 科学技術研究機構戦略的創造研究事業脳の機能発達と学習メカ

ニズムの解明領域第4回領域内研究報告会，千里ライフサイエンスセンター，2007.3.6.

5. 檜尾麻里・中野良顯・宮崎麻衣子: 小集団ソーシャルスキル訓練によって自閉小学生に友人の服装をほめる行動を教える. 科学技術研究機構戦略的創造研究事業脳の機能発達と学習メカニズムの解明領域第4回領域内研究報告会ポスター，千里ライフサイエンスセンター，2007.3.6.
6. 宮崎麻衣子・中野良顯・山本崇博・檜尾麻里: 自閉幼児の親のための『親勉強会』カリキュラムの開発. 科学技術研究機構戦略的創造研究事業脳の機能発達と学習メカニズムの解明領域第4回領域内研究報告会，千里ライフサイエンスセンター，2007.3.6.
7. 中野良顯・山本崇博・加藤明子・宮崎麻衣子・檜尾麻里: RCT による自閉幼児の高密度行動治療のアウトカム研究(1). 日本行動分析学会第25回大会発表論文集 38 頁. 立教大学. 2007.
8. 宮崎麻衣子・中野良顯・山本崇博・加藤明子.(2007). 高密度行動治療が自閉幼児の行動特徴に及ぼす影響. 日本行動分析学会第25回大会発表論文集 37 頁. 立教大学.
9. 檜尾麻里・中野良顯.(2007). 小集団ソーシャルスキル訓練によって自閉小学生に相手の服装をほめる行動を教える. 日本行動分析学会第25回大会発表論文集 87 頁. 立教大学.
10. Yoshiaki Nakano, Takahiro Yamamoto, Akiko Kato, Maiko Miyazaki, & Mari Kashio. (2007). Home-based early intensive behavioral intervention for children with autism: A randomized controlled study. Association for Behavior Analysis International 4th International ABA Conference Program, p.41. August 13, 2007 Sydney, Australia.
11. Mari Kashio, & Yoshiaki Nakano.(2008). Teaching elementary school students with autism to compliment others on their clothes in a small group social skills training. 34th Annual Convention of Association for Behavior Analysis: International, Chicago, May23-27.
12. Maiko Miyazaki, Yoshiaki Nakano, Takahiro Yamamoto, Akiko Kato. (2008). The Influence of an early intensive behavior intervention on individual behavior profiles of young children with autism. 34th Annual Convention of Association for Behavior Analysis: International, Chicago, May23-27.
13. 中野良顯・宮崎麻衣子・加藤明子・山本崇博・檜尾麻里. (2008). 早期高密度行動治療効果のRCT分析: 治療1年目の自閉幼児の機能改善. CREST 脳の機能発達と学習メカニズムの解明 CREST 研究第5回領域内研究報告会, 2008年3月5日. 千里ライフサイエンスセンター
14. 山本崇博・中野良顯.(2008). 「無発語自閉幼児の初期カリキュラム開発と治療チーム・マネージメント」CREST 研究第5回領域内研究報告会、2008年3月5日、千里ライフサイエンスセンター.
15. 宮崎麻衣子・中野良顯・加藤明子.(2008). 「早期高密度行動治療の休み時間における自閉幼児の日常言語の変化」CREST 研究第5回領域内研究報告会、2008年3月

5 日、千里ライフサイエンスセンター。

16. 中野 良顯・山本 崇博・加藤 明子・宮崎 麻衣子・檜尾 麻里. (2008). RCTによる自閉幼児の高密度行動治療のアウトカム研究 (2). 日本行動分析学会第 26 回年次大会発表論文集.
17. 山本 崇博・中野 良顯. (2008). 無発語自閉幼児の初期カリキュラム開発と治療チーム・マネジメント. 日本行動分析学会第 26 回年次大会発表論文集.
18. 宮崎麻衣子・中野良顯・山本崇博・加藤明子・檜尾麻里. (2008). 高密度行動治療が自閉症幼児の行動特徴に及ぼす変化 (2) 日本行動分析学会第 26 回年次大会発表論文集.
19. 中野良顯・宮崎麻衣子・加藤明子・山本崇博・檜尾麻里.(2009).「早期高密度行動治療効果の RCT 分析：2 年間の治療による自閉幼児の機能改善 (1)」CREST 脳の機能発達と学習メカニズムの解明 CREST 研究第 6 回領域内研究報告会、2009 年 3 月 11 日、千里ライフサイエンスセンター.
20. 中野良顯・加藤明子・宮崎麻衣子・山本崇博・檜尾麻里.(2009).「早期高密度行動治療効果の RCT 分析：2 年間の治療による自閉幼児の機能改善 (2)」CREST 脳の機能発達と学習メカニズムの解明 CREST 研究第 6 回領域内研究報告会、2009 年 3 月 11 日、千里ライフサイエンスセンター.
21. Yoshiaki Nakano & Mari Kashio. (2010). How to Increase the Number of Therapists for ASD Children: Manual Development and Quality Control. 2010 ABAI Autism Conference, Chicago, Jan 22.
22. Yoshiaki Nakano, Takahiro Yamamoto, Maiko Miyazaki, Mari Kashio, and Akiko Kato.(2010). Outcome Research of an early intensive behavioral treatment for young children with autism: A RCT study. 36th Annual Convention of Association for Behavior Analysis: International, San Antonio, May27-31.
23. 中野良顯・山本崇博・宮崎麻衣子・檜尾麻里・加藤明子. (2010). 早期高密度行動治療の RCT 分析：長期治療による自閉幼児の機能改善。日本行動分析学会第 28 回年次大会 (神戸親和女子大学) 発表論文集 51 頁。
24. 檜尾麻里・中野良顯.(2010). 良質の新人セラピストを養成する：マニュアル開発・セラピスト訓練・クオリティ・コントロール。日本行動分析学会第 28 回年次大会 (神戸親和女子大学) 発表論文集 67 頁。

臨床神経学研究グループ (瀬川グループ)

25. Masaya SEGAWA, Yoshiko NOMURA, Kei HACHIMORI, Kazue KIMURA, Yuri NAGAO (Segawa Neurological Clinic for Children). Aminergic neurons involved in development of sleep-wake rhythm and locomotion develop abilities of mind, memory and learning age dependently. IMBES (The International Mind, Brain, and Education Society) Conference 2007. FortWorth, Texas, U.S.A. 2007/11/3.

26. Miyazaki, M., Nozaki, D., Nakjima, Y., Uchida, S. & Kitazawa, S. Bayesian Modeling of human time estimation. "Probabilistic mechanisms of learning and development in sensorimotor systems" ESF-EMBO symposia on "Three-Dimensional Sensory and Motor Space", San Feliu de Guixols, Spain (2005, October).
27. Wada, M., Yoshimi, K., Higo, N., Ren, YR., Mochizuki, H., Mizuno, Y. & Kitazawa, S.: Statistical parametric mapping for cell density of microglia and dopamine neurons. 36th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2006.10.16, Atlanta.
28. Kagohashi, M., Moizumi, S., Yoshimi, K., Nakazato, T. & Kitazawa, S.: Wireless voltammetry: dopamine measurement in the freely moving rat. 36th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2006.10.17, Atlanta.
29. Yoshimi, K., Kagohashi, M., Moizumi, S., Hattori, N., Nakazato, T. & Kitazawa, S.: Week-long voltammetric recording in the rat striatum: circadian rhythm of dopamine level. 36th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2006.10.16, Atlanta.
30. Takahashi, T., Moizumi, S., Okuzumi, A., Saito, F. & Kitazawa, S.: Saccades affect subjective temporal order of somatosensory signals. 36th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2006.10.18, Atlanta.
31. Miyazaki, M., Yamamoto, S., Uchida, S. & Kitazawa, S.: Bayesian calibration of simultaneity in temporal order judgment. 36th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2006.10.18, Atlanta.
32. Ohmae, S., Lu, X., Uchida, Y., Takahashi, T. & Kitazawa, S.: Estimation of saccade onset, direction, and amplitude from neural activities in the macaque supplementary eye field. 36th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2006.10.14-18, Atlanta.
33. K.Yoshimi, A. Suzuki, G. Oyama, M. Kagohashi, N. Hattori, T. Nakazato, Y. Einaga, S. Kitazawa.,Diamond microelectrodes for in vivo dopamine detection,37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (SFN) San Diego,2007
34. Suzuki, T. Ivandini A, K. Yoshimi,A. Fujishima, G. Oyama, T. Nakazato, N. Hattori, S. Kitazawa, Y. Eianga. ,Fabrication of Boron-Doped Diamond Microelectrodes for in vivo Analysis of Dopamine,Material Research Society (Boston, MA),2007
35. Nagai, Y., Suzuki, M. Miyazaki, M. & Kitazawa, S. Eye-position dependent acquisition of multiple prior distributions in tactile temporal order judgments. ESF-EMBO symposia on "Three-Dimensional Sensory and Motor Space", 2007.10.10, Sant Feliu de Guixols, Spain.
36. K. Yoshimi, A. Suzuki, G. Oyama, M. Kagohashi, N. Hattori, T. Nakazato, Y. Einaga, S. Kitazawa.,Diamond electrode for in vivo dopamine detection in the brain,Neuro2007(神経科学会・神経化学会合同)横浜,2007
37. 吉見建二, 大山彦光, 籠橋麻紀, 中里泰三, 北澤茂, 服部信孝,生理的モノアミン伝達促進剤 (-)BPAP のマウス線条体ドーパミン放出に対する作用,第 48 回日本神経学会総会 平成 19 年 5 月 16 日～18 日 名古屋,2007
38. 大山彦光, 吉見建二,籠橋麻紀, 中里泰三, 北澤茂, 服部信孝,In vivo voltammetry 法によるマウス線条体細胞外ドーパミン高速測定系の確立,第 48 回日本神経学会総会 平成 19 年 5 月

16 日～18 日 名古屋,2007

39. 吉見建二, 籠橋麻紀, 大山彦光, 名取司保子, 鈴木あかね, 栄長泰明, 下泰司, 中里泰三, 北澤茂, 服部信孝, 高速・低侵襲の線条体ドパミン測定, 2nd Movement Disorder Society Japan (MDSJ) 2007
40. Natori S, Yoshimi K, Kagohashi M, Oyama G, Shimo Y, Hattori N, Kitazawa S. Detecting reward-associated dopamine changes release in the striatum of behaving mice. 第 31 回神経科学学会、東京,2008
41. Abe K, Takahashi T, Takikawa Y, Arai H, Kitazawa S. Application of independent component analysis for estimating numbers in mind from MRI signals. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience (SFN) San Diego,2007
42. 名取司保子, 吉見建二、大山彦光、籠橋麻紀, 北澤茂, 下泰司、服部信孝(2008) ドパミン報酬応答の直接高速測定. 第 49 回 日本神経学会総会 横浜 (2008 年 5 月 15-17 日).
43. G. Oyama, K. Yoshimi, S. Natori, Y. Chikaoka, Y. Shimo, S. Kitazawa, R. Takahashi, N. Hattori. (2008). Reduced dopamine release in the striatum of Parkin knockout mouse. Movement Disorder Society Annual meeting 24th Jun 2008, Chicago, USA
44. 名取司保子, 吉見建二、大山彦光、籠橋麻紀, 北澤茂, 下泰司、服部信孝(2008) マウス線条体における報酬誘発ドパミン放出. 脳と心のメカニズム第 9 回夏のワークショップ, 札幌 8 月 9 日
45. G. Oyama, K. Yoshimi, S. Natori, Y. Chikaoka, Y. Shimo, S. Kitazawa, R. Takahashi, N. Hattori. (2008). Reduced dopamine release in the striatum of parkin knockout mouse. Society for Neuroscience Annual meeting 2008 (2008 年 11 月 15-19 日)
46. Shihoko Natori, Kenji Yoshimi, Genko Oyama, Yasushi Shimo, Nobutaka Hattori, Shigeru Kitazawa. (2008). Reward-associated dopamine release in the striatum of behaving mice. Society for Neuroscience Annual meeting 2008 (2008 年 11 月 15-19 日)
47. 岩野孝之、川越礼子、高橋俊光、滝川順子、渋谷賢、北澤茂. NIRS による内的な発話の検出. 脳と心のメカニズム第 9 回冬のワークショップ、留寿都、2009 年 1 月 14 日
48. 名取司保子・吉見建二・大山彦光・北澤茂・下泰司・服部信孝 .(2009). 予測外報酬に対するドパミン応答の in vivo ボルタメトリ法を用いた測定. 第 50 回日本神経学会総会 仙台国際センター, 2009 年 5 月 20 日～22 日.
49. 大山彦光・吉見建二・近岡洋子・下泰司・高橋良輔・北澤茂・服部信孝. (2009). Parkin ノックアウトマウスにおける線条体ドパミン放出能の加齢変化. 第 50 回日本神経学会総会. 仙台国際センター, 2009 年 5 月 20 日～22 日.
50. G. Oyama, K. Yoshimi, S. Natori, Y. Chikaoka, Y. Ren, Y. Shimo, R. Takahashi, T. Nakazato, S. Kitazawa, & N. Hattori. (2009). Aging effect on dopamine release in parkin knockout mice. The Movement Disorder Society's 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Paris France, June 7-11.

51. Shinya Yamamoto, Makoto Miyazaki, Takayuki Iwano & Shigeru Kitazawa. (2009). Two opposing mechanisms in the calibration of simultaneity in temporal order judgments. 10th International Multisensory Research Forum, New York, July 1.
52. G. Oyama, H. Shiotsuki, K. Yoshimi, S. Natori, Y. Chikaoka, Y. Ren, K. Ikeda, Y. Shimo, R. Takahashi, N. Hattori, & S. Kitazawa. (2009). Reduced dopamine release in parkin knockout mice. 36th International Union of Physiological Sciences (IUPS). Kyoto, July 27-August 1.
53. S. Natori, K. Yoshimi, Y. Shimo, N. Hattori, & S. Kitazawa. (2009). Detecting reward-associated dopamine release in the striatum of behaving mice. 36th International Union of Physiological Sciences (IUPS). Kyoto, July 27 - August 1.
54. K. Kansaku, K. Takano, T. Takahashi and S. Kitazawa. (2009). Asymmetric effects of transcranial magnetic stimulations on the reversal of subjective temporal order due to arm crossing. 39th Annual Meeting, Society for Neuroscience, Washington, Oct. 17-21.
55. K. YOSHIMI, Y. NAYA, N. MITANI, M. INOUE, S. NATORI, T. OCHIAI, A. SUZUKI, Y. EINAGA, S. KITAZAWA. (2009). Diamond microelectrode amperometry in the awake primate brain. 39th Annual Meeting, Society for Neuroscience. Chicago, U.S.A., Oct. 17-21.
56. A.Z Weitemier, K. YOSHIMI, Y. NAYA, N. MITANI, A. Suzuki, S. NATORI, Y. EINAGA, J. McHugh, S. KITAZAWA. (2009). Differential detection of monoamines and pH using diamond microelectrode. 39th Annual Meeting, Society for Neuroscience. Chicago, U.S.A., Oct. 21.
57. K. Yoshimi. (2009). High-speed dopamine detection in the brain using diamond microelectrode. 理化学研究所 BSI フォーラム(11 月 13 日)
58. K. YOSHIMI, Y. EINAGA, T. NAKAZATO, S. KITAZAWA. (2009). Reward-related dopamine release in the rodent and primate brain. The 3rd International Symposium on Mobiligence, Awaji Yumebutai International Conference Center in Awaji Island, November 19 to 21.
59. T. Nakano, Y. Yamamoto, K. Kitajo, T. Takahashi, S. Kitazawa. Synchronization of spontaneous eyeblinks while viewing video stories. 脳と心のメカニズム 冬のワークショップ, 北海道, 2010 年 1 月.
60. 西川奈津子・吉見 建二・名取 司保子・井上 雅仁・高橋 俊光・納谷 祐樹・三谷 尚子・栄長 泰明・北澤 茂・下 泰司・服部 信孝. (2010). ダイヤモンド電極による霊長類線条体におけるドパミン報酬応答の測定. 第 51 回日本神経学会総会, 東京国際フォーラム, 2010 年 5 月 20 日~22 日.
61. T. Nakano, H. Ota, N. Kato, S. Kitazawa. (2010). Deficit in visual temporal integration in autism spectrum disorders. 9th Annual international meeting for autism research (IMFAR). Philadelphia, May 21.
62. T. Nakano, K. Tanaka, H. Ota, N. Kato, S. Kitazawa. (2010). Temporo-spatial gaze patterns in autistic children and adults while viewing video stories. 9th Annual international meeting for autism research (IMFAR). Philadelphia, May 21.
63. 高橋俊光・滝川順子・川越礼子・岩野孝之・渋谷賢・北澤茂. (2010). 文字流暢性課題遂行時の前額部 NIRS 信号への皮膚血流の影響. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク・夏のワークショップ, 札幌市, 2010 年 7 月 28-29 日.

64. 吉見建二・井上雅仁・栄長泰明・北澤茂. (2010). ダイヤモンド電極によるサル脳 in-vivo 高速ドパミンモニター. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク・夏のワークショップ, 札幌市, 2010 年 7 月 28-29 日.
65. T. Nakano.& S. Kitazawa. Eyeblink entrainment at breakpoints of speech. 脳と心のメカニズム・夏のワークショップ, 札幌市, 2010 年 7 月 28-29 日.
66. 吉見建二・井上雅仁・名取司保子・西川奈津子・栄長泰明・北澤茂. (2010). Phasic reward responses in the monkey brain detected by diamond microelectrode. Neuro 2010. Kobe, September 11.
67. T. Takahashi, Y. Takikawa, R. Kawagoe, S. Shibuya, T. Iwano, & S. Kitazawa. (2010). Influence of Skin Blood Flow on Near-infrared Spectroscopy Signals Measured in the Forehead during a Verbal Fluency Task. Functional Near Infrared Spectroscopy. Harvard University, Massachusetts, October 15-17.
68. K. Yoshimi, M. Inoue, S. Natori, N. Nishikawa, N. Mitani, Y. Einaga, Y. Shimo, N. Hattori, & S. Kitazawa. (2010). High-speed dopamine detection in the awake primate brain. The Movement Disorder Society's 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (MDS) Buenos Aires.

(4) 知財出願

①国内出願 (5 件)

1. 特許公開 2007-192767 (認定済)、出願番号：特願 2006-13465、発明者：和田 真、北澤茂、発明の名称：染色組織標本の陽性細胞の可視化解析方法、特許出願人：順天堂大学、出願日：平成 18 年 1 月 23 日
2. 特許公開 2008-216077 (出願中)、出願番号：特願 2007-054606、発明者：和田 真、谷口 達樹、北澤 茂、発明の名称：染色組織標本の陽性細胞の自動検出法、特許出願人：順天堂大学、株式会社アイヴィス、出願日：平成 19 年 3 月 5 日
3. 特許公開 2008-212066 (出願中)、出願番号：特願 2007-054607、発明者：和田 真、発明の名称：染色組織標本の陽性細胞の計数方法、特許出願人：順天堂大学、出願日：平成 19 年 3 月 5 日
4. 出願番号：特願 2010-170176、発明の名称：光測定装置、共願者：株式会社 島津製作所様 との共願、本学発明者：生理学第一講座 北澤教授、高橋助教、出願日：平成 22 年 7 月 29 日
5. 出願番号：特願 2010-016619、発明の名称：脳内物質測定用電極、発明者：栄長泰明、吉見建二、出願人：学校法人順天堂、学校法人慶応義塾、出願日：2010 年 1 月 28 日

②海外出願 (0 件)

③その他の知的財産権 なし

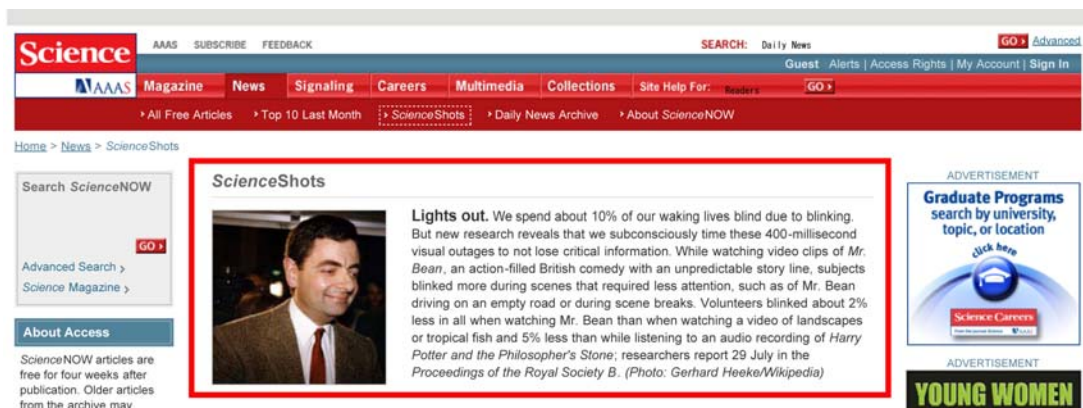
(5) 受賞・報道等

①受賞

なし

②マスコミ(新聞・TV等)報道

1. 日経新聞 2006 年 5 月 29 日朝刊「脳が順序を錯覚」
2. 科学新聞 2006 年 9 月 29 日「脳の時間順序判断の仕組み」
3. 読売新聞 2007 年 1 月 31 日朝刊「自閉症 高密度治療で改善 脳科学の視点で効果検証」
4. Science Shots, July 29, 2009



5. Scientific American July 31, 2009
<http://www.scientificamerican.com/podcast/episode.cfm?id=synched-blinks-avoid-data-loss-09-07-31>
6. NewScientist July 29, 2009
<http://www.newscientist.com/article/dn17526-synchronised-blinking-stops-viewers-missing-the-action.html>
7. The Daily Telegraph, July 29, 2009
8. Daily Mail July 29, 2009
9. Daily Record July 29, 2009
10. 朝日新聞 2009 年 7 月 29 日夕刊
11. 読売新聞(大阪本社版)2009 年 7 月 29 日夕刊
12. RadioLab October 5, 2009
<http://blogs.wnyc.org/radiolab/2009/10/05/blink/>
13. 日経産業新聞 2009 年 2 月 27 日「ドパミン計測リアルタイムで;順天堂大と慶応大」

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開
なし

② 社会還元的な展開活動
なし

§ 6 研究期間中の主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2006 年 1 月 25 日	CREST 研究 チーム内ミーティン グ	順天堂大学 10 号館 1123 号室	22	研究参加者が一同に介 し、研究方針を確認すると ともに、中野 良顯教授が 応用行動分析の歴史と実 際について講演を行っ た。
2006 年 8 月 16 日	CREST チームミーティング	教育臨床 研究機構	10	公募被験者の査定結果の 確認と参加者の無作為抽 出
2006 年 11 月 20 日	CREST チームミーティング	順天堂大学 10 号館 407 号室	20	3 グループの経過報告
2007 年 6 月 15 日	CREST チームミーティング	順天堂大学 10 号館 1123 号室	20	2007 年度インテークと査 定方針の相談
2007 年 12 月 13 日	CREST チームミーティング	順天堂大学 10 号館 1123 号室	20	研究経過報告会
2008 年 1.月 9 日	「脳と心」 冬のワークショップ	留寿都 北海道	100	Andreas Myer-Lindenberg 教授を招聘して imaging genetics の現況について 講義を受けるとともに研究 方針についてアドバイスを 受けた(共催)
2008 月 3 月 25 日	CREST チームミーティング	順天堂大学 10 号館 1123 号室	8	2008 年度インテークにつ いて
2009 月 6 月 6 日	CREST チームミーティング	順天堂大学 10 号館 1123 号室	8	研究データ報告会
2009 年 7 月 29 日	Perspective of Decision Neuroscience: beyond the Biological Approach of Brain Science 国際生理学会シン ポジウム	京都国際会議 場	100	Organizer: Kitazawa S, Lee D Speakers: Sakagami M Lee D Canli T d'Acremont M Hsu M
2010 月 6 月 23 日	CREST チームミーティング	順天堂大学 11 号館 4 階南 会議 室 2 番	4	研究取りまとめの方針に ついて

§ 7 結び

本研究の最も大切な目標は ABA の治療を実際に行って、その効果を第 3 者評価するという点にありました。この目標が達成されたのは中野グループの日々たゆまぬ努力と献身の賜物であることは、強調してし過ぎることはありません。週 40 時間の高密度治療は、治療時間だけを数えています。その結果の解析とデータに基づくプログラムの作成、お子さんの喜ぶとおきのアイテムの準備や指導法の工夫にはさらに倍の時間がかかります。数名のスタッフで、同時に最大 3 名の高密度治療を行いながら、それ以上の人数のコンサルテーション指導も実行した中野グループの皆さんに心からのお礼を申し上げます。

また、臨床の忙しい合間をぬって、一人一人のお子さんに長い時間をかけて、綿密な診断と査定を繰り返し行って下さった順天堂大学小児科の田中恭子先生と飯島恵先生にも心から感謝申し上げます。また、田中先生には過去の全症例の経過をご提供いただきました。この中から、インターク時の条件のマッチするお子さんを選ぶことで、ABA 治療を受けないお子さんの自然経過を反映すると考えられる比較群を設定することができました。そのおかげで、今回の研究の参加者数の範囲でも ABA 治療が有効であることを統計的に示すことができました。

小児神経学へのご造詣の深い瀬川先生には、ABA のプログラムの項目にない観点からの評価と、ABA の治療効果を増すための貴重なご提言をいただきました。改めて御礼を申し上げます。

もちろん忘れてならないのは、2 年間という長い期間研究に参加して下さいましたお子さんと保護者の方々です。高密度治療群のご家庭も、コンサルテーション群のご家庭も、多くの時間を割いて研究に参加して下さい、貴重なデータの収集にご協力下さいました。小さいご兄弟とお子さんを連れられて、記録的な猛暑の中を、定期的な査定のためにお越し下さったり、仕事を休んで協力して下さい、本当にありがとうございました。心から御礼を申し上げます。縦軸に発達の指標、横軸に年齢を取ったグラフでは 1 点にしか見えないデータの背後には、多くの参加者と研究者の皆さんの思いと労力と人生がこめられていることを改めて感じています。

今回の ABA 研究の意義をもう一点あげるとすれば、コンサルテーション群(親治療群)に有意な治療効果が認められたことです。専門家による集中治療はすべての希望されるお子さんに行き渡ることはありません。ABA の手法を保護者の方に専門家が教えて、定期的にチェックする、という治療モデルは社会的にも実現可能なモデルだと思います。今回の治療モデルを、社会事業へ展開していくことができれば、素晴らしいと思います。

しかし一方、お一人お一人のお子さんは症状も違い、治療効果にも差がありました。北澤グループが開発した視線計測法は「いつ、誰に注目して眼を動かすか」、という社会的な行動の違いを鋭敏に反映する指標です。多数派の見方が正しいということに抵抗はありますが、ABA 治療の前後で多数派の見るパターンに近づく有意な傾向はありませんでした。ABA 治療にはまだまだ改良が必要だと思います。今回得られた貴重なデータと治療プログラムを出発点として、改良の方向を探ることが研究者にとっての責任だと思います。

北澤グループは ABA をサルに適用して、欧米の定説を覆す「人まねをするサル」を育て上げようと、のべ 6 名の若いスタッフがこちらも日々、献身的な訓練を続けてくれました。ほぼ全期間をかけて、般化が生じると言われる「50 課題」を目標に訓練を続けましたが、30 課題に至るまで、初めてみる行動をすぐにまねすることはありませんでした。しかし、タンバリンを振ること、ハンマーで玉をたたき落とすこと、を覚えたサルに、ハンマーでタンバリンを叩いてみせる、というような新しい組合せの動作を見せた場合には、5 割の確率で正しく真似することができました。タンバリンを見たら振る、のではなく、柔軟に相手の動作に合わせている、という意味で部分的な般化と呼べるかもしれません。

模倣は自閉症児が苦手とする課題で、本文中で述べた通り、発達促進の第一の関門です。模倣の神経メカニズムを知ることは、自閉症のメカニズム解明と治療法改良の良い手掛かりになるはずです。現在のところ、自分が餌を摘むときだけでなく、相手が餌を摘むのを見たときにも活動する「ミラーニューロン」が模倣にとって大切で、「ミラーニューロン」の異常が自閉症の原因である、という学説が力を持っています。しかし、「ミラーニューロン」は模倣が極端に苦手なサルから記録されたニューロンです。模倣ができない動物の神経活動が模倣の基盤である、というのは合理的でしょうか。むしろ、模倣に大事なのは「自他を区別する」ことではないかと私は考えています。自閉症で問題とされる「相手の立場に立ってものを考える」、ということも、自他の区別がなければ難しいように思います。その意味で、われわれが、部分的にはありますが、模倣に近い行動を訓練したサルの脳を調べることで、模倣に重要な「自他を区別する」神経メカニズムが見つかるのではないかと期待しています。本当は研究期間中に発見したかったのですが、今後の課題として残してしまったことが心残りです。

また、近赤外スペクトロスコピー法で脳血流を計測して、自閉症の治療効果の判定を行うこと、を目標として掲げました。お子さんにも無理なく行える可能性があるのは、髪のない額に鉢巻のように柔らかい測定具をつけることだと思います。そこで、額から取れる信号を「言語流暢性課題」を使って成人で調べたところ、意外なことに皮膚血流の貢献がほとんどである、というデータが得られてしまいました。もちろんこれは、前頭葉機能が近赤外スペクトロスコピー法で計測できない、ということの意味しません。前頭葉の額に近い場所がよく活動すれば、計測できるでしょう。しかし、皮膚血流の成分との分離は常に問題となるでしょう。また、額から得られる信号に診断的な価値があることはこれまでの研究から確かめられており、われわれのデータは診断における近赤外スペクトロスコピー法の有効性を否定するものではありません。むしろ、額の皮膚血流の原因となる自律神経応答に、精神疾患の診断的意義があることを示す結果と捉える事ができます。そうだとすれば、額の血流応答を使って、自閉症の何らかの評価が可能になるかもしれません。これも今後検討したい点の一つです。

タングステン電極をダイヤモンドで被覆したダイヤモンド電極は慶応大学理工学部栄長先生の研究室で作成したものを、順天堂で絶縁して生体応用に成功しました。実り多い共同研究をして下さった栄長先生と学生さんたちに感謝申し上げます。我々は応用行動分析は「褒めること」によって生じるドーパミンの放出が脳基底核や大脳皮質を変化させることによって治療効果を発揮すると考えています。この仮説の検証を我々が開発した動物モデルとダイヤモンド電極を使ってさらに研究していきたいと思います。

研究代表者としてのプロジェクト運営については、もっと頻繁に3グループ間の連絡をとって手法の共通化や改善を図り、さらに有効なデータを蓄積することができたのではないかと反省する点が多くあります。しかし、それでもなお、心理学、医学、神経科学にまたがる3グループが、同じ目標に向かって実質的な共同研究を進めてきたことは確かです。このような協力体制をCRESTの終了後も継続して、さらに効果的な治療法の開発につながる研究を着実に発展させていきたい、と願っています。