

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293248

研究課題名(和文) オキシトシン療法による自閉症スペクトラム障害者の自己観の変化に関する脳科学的研究

研究課題名(英文) A psychological and neuroimaging study regarding to self in children, adolescents and adults with autism spectrum disorder

研究代表者

棟居 俊夫 (MUNESUE, Toshio)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任教授

研究者番号：50293353

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：幼児から成人までの自閉スペクトラム症児・者を対象に、自我意識に特に注目して、心理学的、脳機能画像学的、脳構造画像学的、およびオキシトシンを使用した薬理学的研究を行った。その結果、例えば、自閉症者が他者へ共感を示す時、その他者は定型発達の特徴ではなく自閉症の特徴を有する他者であることが心理学的課題により示され、自閉症の特徴を有する他者に共感を示している時に、自我に関連するとされる内側前頭前野の賦活が示された。

研究成果の概要(英文)：We conducted a series of psychological, neuroimaging and psychopharmacological studies focused on self in individuals with autism spectrum disorder (ASD). A result showed that the ventromedial prefrontal cortex, which is likely to be involved in self-related processing, was significantly activated in ASD individuals when they processed autistic characters rather than typically developing characters.

研究分野：児童青年精神医学

キーワード：自閉スペクトラム症 自我 オキシトシン

1. 研究開始当初の背景

脳下垂体ホルモンであるオキシトシンが自閉スペクトラム症(以下、自閉症)の症状、特に中核症状の一つである相互的な社会のおよびコミュニケーションの症状(以下、対人交流症状)を軽減するのではないかという期待が、長年の動物研究、健常成人を対象とした単回投与研究、そして自閉症者を対象とした単回投与研究の結果から高まってきたのは2000年代半ばである。その後、自閉症を対象とした連続投与研究がアメリカ、オーストラリア、そして日本で実施され始めた。本研究開始前には臨床試験の登録簿には20試験近くの無作為化比較試験が見出されていた。

ところで登録された臨床試験において採用された自閉症症状の評価法は多種多様である。これは対人交流症状の核心的な評価法が存在しないことを示唆している。人間社会を形作る対人交流の内実は、きわめて多様であり、自閉症の対人交流症状もその一部であり、これをどのように測定するかという課題が、いずれ議論の俎上に載せられることをわれわれは予想していた。

対人交流症状を説明する仮説の一つ(心の理論の欠陥)は、自閉症の病態の中核の一つが自我意識の障害と考えられることを示唆している。他者と交流できることは自我が定まっていることを前提とする。この自我の生物学的な計測は困難であろうが、われわれはそれを目指すことを考えた。

2. 研究の目的

脳機能学および心理学的手法により、自閉症の自我機能を推測する。

3. 研究の方法

幼児から成人までの自閉症児・者および定型発達児・者を対象に、Magnetic Resonance Imaging (MRI) 撮像、脳磁図(Magnetoencephalography, MEG)計測、Gazefinder®による視線計測、および心理学的な質問紙評価を行う。

4. 研究成果

主な結果のみを提示する。

- 1) 自閉症者は、定型発達者に比べ、明示された社会的情報(例:口唇の動きを伴わない他者の目)に目を向ける頻度が少なかった。従来、子どもの自閉症児について示されていた所見が成人でも示されることを提示した。(論文1)
- 2) 知的障害を有する青年および成人の自閉症者を対象としたオキシトシンによる無作為化比較試験を脳科学研究推進プログラムの委託により行った。よく使用される重症度評価法では、オキシトシンはプラセボに優位性を示しえなかった。付加的に行った解析(日常生活における対人交流のエピソードの収集)によると、

オキシトシン投与時にそのようなエピソードが有意に多いことが示唆された。これはオキシトシンが自我意識に作用した結果であると考察した。(論文3)

- 3) 自閉症児の対人交流症状の変化と養育者の自閉症傾向の変化が連動している可能性を縦断的研究により示した。(論文5, 11)
- 4) 自閉症者が物語の中に登場する定型発達者よりも、登場する自閉症者により共感を示すことを、心理学的検査および機能的MRI検査により提示した。この共感を示すとき、自我に関連するとされる内側前頭前野の賦活が見られた。(論文12, 24)

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計25件)

1. Fujioka T, Inohara K, Okamoto Y, Masuya Y, Ishitobi M, Saito DN, Jung M, Arai S, Matsumura Y, Fujisawa TX, Narita K, Suzuki K, Tsuchiya KJ, Mori N, Katayama T, Sato M, Munesue T, Okazawa H, Tomoda A, Wada Y, Kosaka H. Gazefinder as a clinical supplementary tool for discriminating between autism spectrum disorder and typical development in male adolescents and adults. *Mol Autism*. 2016; 7: 19. doi: 10.1186/s13229-016-0083-y. (査読有)
2. Takahashi T, Yoshimura Y, Hiraishi H, Hasegawa C, Munesue T, Higashida H, Minabe Y, Kikuchi M. Enhanced brain signal variability in children with autism spectrum disorder during early childhood. *Hum Brain Mapp*. 2016; 37: 1038-1050. doi: 10.1002/hbm.23089. (査読有)
3. Munesue T, Nakamura H, Kikuchi M, Miura Y, Takeuchi N, Anme T, Nanba E, Adachi K, Tsubouchi K, Sai Y, Miyamoto K, Horike S, Yokoyama S, Nakatani H, Niida Y, Kosaka H, Minabe Y, Higashida H. Oxytocin for Male Subjects with Autism Spectrum Disorder and Comorbid Intellectual Disabilities: A Randomized Pilot Study. *Front Psychiatry*. 2016; 7: 2. doi: 10.3389/fpsy.2016.00002. (査読有)
4. Yoshimura Y, Kikuchi M, Hiraishi H, Hasegawa C, Takahashi T, Remijn GB, Oi M, Munesue T, Higashida H, Minabe Y, Kojima H. Atypical development of the central auditory system in young children with Autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2016. doi: 10.1002/aur.1604. (査読有)
5. Hasegawa C, Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Takesaki N,

- Higashida H, Oi M, Minabe Y, Asada M. Changes in autistic trait indicators in parents and their children with ASD: A preliminary longitudinal study. *Psychiatry Res.* 2015; 228: 956-957. doi: 10.1016/j.psychres.2015.05.048. (査読有)
6. Yokoyama S, Al Mahmuda N, Munesue T, Hayashi K, Yagi K, Yamagishi M, Higashida H. Association Study between the CD157/BST1 Gene and Autism Spectrum Disorders in a Japanese Population. *Brain Sci.* 2015; 5: 188-200. doi: 10.3390/brainsci5020188. (査読有)
 7. Ono Y, Kikuchi M, Hirose T, Hino S, Nagasawa T, Hashimoto T, Munesue T, Minabe Y. Reduced prefrontal activation during performance of the Iowa Gambling Task in patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2015; 233: 1-8. doi: 10.1016/j.psychresns.2015.04.003. (査読有)
 8. Hirose T, Kikuchi M, Okumura E, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Takesaki N, Furutani N, Ono Y, Higashida H, Minabe Y. Attentional control and interpretation of facial expression after oxytocin administration to typically developed male adults. *PLoS One.* 2015; 10: e0116918. doi: 10.1371/journal.pone.0116918. (査読有)
 9. Hiraishi H, Kikuchi M, Yoshimura Y, Kitagawa S, Hasegawa C, Munesue T, Takesaki N, Ono Y, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Asada M, Minabe Y. Unusual developmental pattern of brain lateralization in young boys with autism spectrum disorder: Power analysis with child-sized magnetoencephalography. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69: 153-60. doi: 10.1111/pcn.12261. (査読有)
 10. Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Hashimoto T, Tsubokawa T, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. Reduced long-range functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2015; 10: 248-54. doi: 10.1093/scan/nsu049. (査読有)
 11. Hasegawa C, Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Nakatani H, Higashida H, Asada M, Oi M, Minabe Y. Broader autism phenotype in mothers predicts social responsiveness in young children with autism spectrum disorders. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69: 136-44. doi: 10.1111/pcn.12210. (査読有)
 12. Komeda H, Kosaka H, Saito DN, Mano Y, Jung M, Fujii T, Yanaka HT, Munesue T, Ishitobi M, Sato M, Okazawa H. Autistic empathy toward autistic others. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2015; 10: 145-52. doi: 10.1093/scan/nsu126. (査読有)
 13. 棟居俊夫. 自閉症とオキシトシン. *精神科*, 2015; 27: 282-286. (査読無)
 14. Yoshimura Y, Kikuchi M, Ueno S, Shitamichi K, Remijn GB, Hiraishi H, Hasegawa C, Furutani N, Oi M, Munesue T, Tsubokawa T, Higashida H, Minabe Y. A longitudinal study of auditory evoked field and language development in young children. *Neuroimage.* 2014; 101: 440-7. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.034. (査読有)
 15. Okamoto Y, Kitada R, Tanabe HC, Hayashi MJ, Kochiyama T, Munesue T, Ishitobi M, Saito DN, Yanaka HT, Omori M, Wada Y, Okazawa H, Sasaki AT, Morita T, Itakura S, Kosaka H, Sadato N. Attenuation of the contingency detection effect in the extrastriate body area in autism spectrum disorder. *Neurosci Res.* 2014; 87: 66-76. doi: 10.1016/j.neures.2014.06.012. (査読有)
 16. Jung M, Kosaka H, Saito DN, Ishitobi M, Morita T, Inohara K, Asano M, Arai S, Munesue T, Tomoda A, Wada Y, Sadato N, Okazawa H, Iidaka T. Default mode network in young male adults with autism spectrum disorder: relationship with autism spectrum traits. *Mol Autism.* 2014; 5: 35. doi: 10.1186/2040-2392-5-35. (査読有)
 17. 棟居俊夫. 自閉症のオキシトシンによる臨床試験の難しさ: その背景にあること. *コミュニケーション障害学*, 2014; 31: 176-81. (査読無)
 18. 東田陽博、横山茂、棟居俊夫、菊知充、三邊義雄. 自閉症スペクトラム障害とオキシトシン. *分子精神医学*. 2014; 14: 74-80. (査読無)
 19. Muramatsu T, Nakatani H, Kikuchi M, Munesue T. Visual perception of unstructured figures in patients with autism spectrum disorder: A preliminary study. *J Brain Sci.* 2013; 40: 5-27. (査読無)
 20. Yoshimura Y, Kikuchi M, Ueno S, Okumura E, Hiraishi H, Hasegawa C, Remijn GB, Shitamichi K, Munesue T,

- Tsubokawa T, Higashida H, Minabe Y. The brain's response to the human voice depends on the incidence of autistic traits in the general population. *PLoS One*. 2013; 8: e80126. doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.003. (査読有)
21. Higashida H, Munesue T. CD38 and autism spectrum disorders. *No To Hattatsu*. 2013; 45: 431-5. (査読無)
 22. Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. Atypical brain lateralisation in the auditory cortex and language performance in 3- to 7-year-old children with high-functioning autism spectrum disorder: a child-customised magnetoencephalography (MEG) study. *Mol Autism*. 2013; 4: 38. doi: 10.1186/2040-2392-4-38. (査読有)
 23. Ma WJ, Hashii M, Munesue T, Hayashi K, Yagi K, Yamagishi M, Higashida H, Yokoyama S. Non-synonymous single-nucleotide variations of the human oxytocin receptor gene and autism spectrum disorders: a case-control study in a Japanese population and functional analysis. *Mol Autism*. 2013; 4: 22. doi: 10.1186/2040-2392-4-22. (査読有)
 24. Komeda H, Kosaka H, Saito DN, Inohara K, Munesue T, Ishitobi M, Sato M, Okazawa H. Episodic memory retrieval for story characters in high-functioning autism. *Mol Autism*. 2013; 4: 20. doi: 10.1186/2040-2392-4-20. (査読有)
 25. 小坂浩隆, 棟居俊夫. 経鼻オキシトシン継続投与による自閉症スペクトラム障害者の治療の効果と安全性の探究. *精神薬療研究年報*. 2013; 45: 83-4. (査読無)

〔学会発表〕(計9件)

1. 棟居俊夫. ワークショップ: 児童思春期のうつ病の診断と治療. 第111回日本精神神経学会学術総会, 大阪国際会議場, 大阪市, 大阪府, 2015. 6. 5.
2. 三邊義雄, 棟居俊夫. 自閉スペクトラム症におけるオキシトシン. 会長企画シンポジウム: 発達障害の治療のトピックス. 第111回日本精神神経学会学術総会, 大阪国際会議場, 大阪市, 大阪府, 2015. 6. 5.
3. 棟居俊夫. ワークショップ: 自閉スペクトラム症者への経鼻的オキシトシン継続投与の臨床試験報告と今後の展開. 第111回日本精神神経学会学術総会, リーガロイヤルホテル大阪, 大阪市, 大阪府, 2015. 6. 4.

4. 棟居俊夫. 自閉スペクトラム症のオキシトシンの臨床研究に携わって得たもの. 第187回北陸精神神経学会, 金沢大学附属病院宝ホール, 金沢市, 石川県, 2015.1.25.
5. 熊谷有紀子, 棟居俊夫, 大井学. 通常学級に在籍する中学生の友人関係について. 第41回日本脳科学会, 福井県県民ホール, 福井市, 福井県, 2014.11.22.
6. 米田英嗣, 小坂浩隆, 齋藤大輔, 間野陽子, 藤井猛, 谷中久和, 石飛信, 棟居俊夫, 岡沢秀彦. 自閉症スペクトラム成人による自閉症スペクトラムをもつ他者に対する共感: fMRI研究. 日本発達心理学会第25回大会, 京都大学100周年記念館, 京都市, 京都府, 2014.3.21-23.
7. 守田知代, 小坂浩隆, 齋藤大輔, 藤井猛, 石飛信, 棟居俊夫, 猪原敬介, 岡沢秀彦, 柿木隆介, 定藤規弘. 自閉症スペクトラム障害における自己意識情動. 平成25年度生理研研究会第3回社会神経科学研究会. 自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター・大会議室, 岡崎市, 愛知県, 2013.11.28.
8. 棟居俊夫, 菊知充, 三邊義雄. 青年期双極性障害における強迫症状の自閉症傾向との関連. 第40回日本脳科学会, アクティシティ浜松コンgresセンター, 浜松市, 静岡県, 2013.9.29.
9. 棟居俊夫. シンポジウム「児童青年期の気分障害」: 青年期気分障害を双極性障害から考える. 第10回日本うつ病学会, 福岡国際会議場, 小倉市, 福岡県, 2013.7.19.

〔図書〕(計4件)

1. 棟居俊夫. 第38章 児童青年期の双極性障害(翻訳). 長尾圭造, 氏家武, 小野善郎, 吉田敬子(監訳). 新版児童青年精神医学, 明石書店, 2015. (Rutter M, Bishop D, Pine D, Scott S, Stevenson JS, Taylor EA, Thapar A (Ed): *RUTTER'S CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY*. Blackwell Publishers Limited, 2008.)
2. 棟居俊夫. 子どものトラウマに関連する抑うつ症状と精神病症状. 友田明美, 杉山登志郎, 谷池雅子編: 子どものPTSD: 診断と治療. 診断と治療社, 2014. 全292頁, 149-154頁.
3. 棟居俊夫. こころの病気を学ぶ. シナジー出版, 2013. 全268頁.
4. 棟居俊夫. 自閉症は治るか: 精神医学からのアプローチ. 金沢大学子どものこころの発達研究センター監修: 自閉症という謎に迫る: 研究最前線報告. 小学館新書, 2013. 全202頁, 57-88頁.

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

1. 名称：自閉症スペクトラムの検査方法
発明者：横山茂、東田博陽、棟居俊夫
権利者：金沢大学
種類：特許
番号：特願 2015-29837
出願年月日：2015年03月05日
国内外の別：国内

〔その他〕

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

棟居 俊夫 (MUNESUE, Toshio)
金沢大学
子どものこころの発達研究センター
ー・特任教授
研究者番号：50293353

(2) 研究分担者

横山 茂 (YOKOYAMA, Shigeru)
金沢大学
子どものこころの発達研究センター
ー・特任教授
研究者番号：00210633

三浦 優生 (MIURA, Yui)
金沢大学
子どものこころの発達研究センター
ー・特任助教
研究者番号：40612320

小坂 浩隆 (KOSAKA, Hiroataka)
福井大学
子どものこころの発達研究センター
ー・特命教授
研究者番号：7040906

齋藤 大輔 (SAITOH, Daisuke)
福井大学
子どものこころの発達研究センター
ー・特命准教授
研究者番号：30390701

守田 知代 (MORITA, Tomoyo)
大阪大学
工学研究科・特任講師
研究者番号：60543402

米田 英嗣 (KOMEDA Hidetsugu)
京都大学
白眉センター・特任准教授
研究者番号：50711595