

## 研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名：応用行動分析による発達促進メカニズムの解明

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名は研究参加期間終了時点):

研究代表者 北澤 茂 (順天堂大学大学院医学部 教授)

主たる共同研究者

中野 良顕(NPO 法人 教育臨床研究機構 理事長)

瀬川 昌也(瀬川小児神経学クリニック 院長)(平成18年4月～)

3. 研究実施概要

コミュニケーションと社会性等の発達障害である自閉症の予後は不良とされていたが、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、通常の世界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。本研究では、臨床心理学、精神医学、神経生理学を組み合わせた学際的研究チームにより、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目指した。これまでに得られた主要な成果は以下のようにまとめられる。

① 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に基づく治療訓練を受けた親が専門家のコンサルテーション(月2回最大6時間)を受けながらABA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。その結果、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。

② 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。さらに、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が示唆された。

③ 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。一方、治療効果の客観的評価法の開発では、当初予定していた静音型MRIの開発を技術的困難性と費用の観点から断念し、近赤外スペクトロスコープ装置を用いることに方針を変更した。本装置を用いて、プローブ装着の容易な額からの計測を行い、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結果を得た。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。特に、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。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ためボルタメトリ法の特異的な電極を開発し、サルの線

条体から報酬応答を検出することに成功した。

#### 4. 事後評価結果

##### 4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

本研究は自閉症という現代社会で大きな問題となっている疾病の治療に使われるABAの有効性を検証し、さらにその発達促進の脳内メカニズムの解明を目指した挑戦的テーマである。

本研究チームは、中野グループと瀬川グループが自閉症患者を対象にABAの有効性を検証し、北澤グループが1)ABA治療効果を客観的に評価する指標の開発、2)ABAの手法をサルに適用して発達促進動物モデルの開発および開発した動物モデルを用いた発達促進の脳内メカニズムの解明を分担した。

ABAの有効性検証は、患者で行うという困難な研究であったが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。現時点では、検討例数が少なく慎重に判断しなければならないが、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の有効性を示唆するデータは大変興味深い知見である。

治療効果を評価するための客観評価指標の開発では、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定型発達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。またスリット視の研究で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た。

発達促進の実験動物モデル開発研究では、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。現時点では新しい行動をすぐに真似できる般化の傾向は認められないが、本研究からサルの模倣獲得速度は自閉症児の初期の模倣の学習速度に比べ圧倒的に遅いこと、サルは事物を使った模倣の獲得に比べ粗大運動の模倣の獲得に大きな困難を示すことを明らかにした。さらにドパミンを計測できるボルタメトリ法を開発し、サルの線条体から報酬応答を検出することに成功した。

本研究チームは、研究代表者のリーダーシップのもと、初期の研究目標達成に向け有機的に統合し、質の高い優れた成果をあげたことは高く評価できる。

これらの研究成果は、原著論文(国内17件、国際24件)、招待講演(国内50件、国際13件)、口頭発表(国内3件、国際1件)、ポスター発表(国内33件、国際33件)で公表された。論文発表は、*Nature Neuroscience*をはじめ定評のある学術雑誌に着実に発表しており高く評価できる。また、特許がでにくい研究テーマにもかかわらず5件の国内特許出願を行ったのは評価できる。本研究成果の一部はマスメディア(新聞・テレビ)でも紹介された。(13件)

##### 4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

ABA検証研究で得られた知見は、ABAによる自閉症治療効果に関する我が国初の科学的データとして貴重であり、今後、自閉症児の発達促進を促す方法の改善につながることを期待される。特に、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の有効性の発見は、慎重な解析が必要ではあるが、自閉症に限らず発達障害児の支援計画を設計し実践する際の示唆を与える極めて貴重な知見である。

本研究でABA治療に参加した患者を追跡調査することで、ABAの評価検証が更に進むことが期待される。また、定型発達群と自閉症群を視線計測に基づく客観指標により区別できることを示した本成果は、自閉症の早期スクリーニング方法として期待される。

本研究で模倣に近い行動を訓練したサルを使って、今後「模倣」に関する神経メカニズムの解明が進めば、模倣が苦手とされている自閉症のメカニズムの解明、治療法改善に示唆を与えることが期待される。

#### 4-3. 総合的評価

本研究はこれまで良く知られている遺伝学的アプローチとは異なる新しい研究戦略に基づき基礎から臨床にいたる学際的なチームを編成し質の高い優れた成果をあげたことは高く評価できる。特に、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の有効性を示したことの社会的意義は極めて大きい。今後、ABA 治療に参加した自閉症患者の追跡調査を含め、本研究を継続することで自閉症の早期診断、予防、治療法の改善などに示唆を与える社会的インパクトのある成果が期待できる。

なお、ABA の検証研究では、スタッフが月曜から土曜まで自閉症児の家庭を訪問し午前3時間、午後3時間、最大週 30～40 時間の個別訪問指導を2年間行ったのをはじめ、新人 ABA セラピストの訓練、自閉症児の親への ABA 治療訓練・コンサルテーションの継続実施、自閉症児の幼稚園通園時の付き添いなど、研究員、スタッフの長期間におよぶ大変な努力により可能となったものであり、これらの努力も高く評価したい。

以上