

帝塚山大学大学院心理科学研究科  
博士論文審査報告書

氏名	盛永 政和
学位の種類	博士 (心理学)
学位記番号	甲 第 27 号
学位授与年月日	平成 29 年 3 月 22 日
学位授与の要件	帝塚山大学学位規程第 5 条第 1 項
学位論文名	リズム・運動介入による神経発達障害児の行動変容及び神経可塑性の誘導

学位請求論文審査委員会

委員長 (主査) 山本隆宣 (帝塚山大学心理学部/大学院心理科学研究科教授)

委員 (副査) 玉瀬耕治 (奈良教育大学名誉教授)

委員 (副査) 福井裕行 (徳島大学大学院医歯薬学研究部教授)

1. 論文内容の要旨

神経発達障害は、Diagnostic and statistical manual of mental disorders; Fifth Edition (DSM-5)で定義された脳・中枢神経の成長発達に関する不全であり、様々な社会的不適応を示している。我が国のみならず、米国においてもその割合は高く、神経発達障害のある児童生徒に対する適切な支援を検討する上で、その病態メカニズムの解明は重要である。本研究では特に Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)と Autism Spectrum Disorder (ASD)に焦点を当てて研究を行い、その行動特性である不注意傾向、多動・衝動傾向、ASD 傾向の発現メカニズムをモノアミン神経系動態から明らかにした。即ち、行動と特定の神経系との関係性に焦点を当てた。さらに非薬物的介入という点にも注目した。心理教育的介入トレーニング法によって認知機能や社会生活の改善、神経の可塑的変化の誘導可能性を検討するという極めて挑戦的な研究である。着眼点として、従来の脳イメージング手法により、障害に関係する脳領域の部位を特定するというのではなく、特定の脳神経系活動を把握するという試みである。そこで申請者はまず ADHD 及び ASD における脳内モノアミン神経系、特に noradrenaline (NA)、dopamine (DA)、及び serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT)の 3 つのモノアミン神経系活動との関連性の研究に着手した。

まず、メタ分析の結果、ADHD の 3 つのサブタイプ(不注意優勢状態、多動性-衝動性優勢状態、混合状態)に分類した研究が、モノアミンとの関連に関してこれまでほとん

どされてこなかったことを確認した。さらに、これまでの研究においては「ADHD v.s. Control」または「ASD v.s. Control」といった比較のみであり、ADHD の各サブタイプと ASD、そしてコントロール群を包括的に比較したものは見当たらないことを見出した。

一方、動物モデルを用いた研究についての基本的且つ詳細な分析を行った。ADHD モデル動物である高血圧自然発症ラットや無アルブミンラット(Nagase Analbuminemic Rat: NAR)を使った研究では脳内のモノアミン神経伝達物質が測定されているが、いずれも前頭皮質において NA、DA、及び 5-HT の全てがコントロール群に比べて有意に減少していることや ASD モデルラットの研究においても、脳における 5-HT レベルが減少していることを見出し、同時にヒトにそれらが挿入できるかという疑問を呈した。

以上の解析を土台として申請者は、ヒト ADHD 及び ASD におけるモノアミン神経系に関する研究において、モデル動物研究に比べ、ヒトでは個体差の大きさに起因すると考えられるばらつきの可能性をまず前提にして本格的研究に取り組んだ。その上でヒト研究においては、非侵襲的に脳内モノアミン神経系活動を測定する意義についても確信し、申請者は尿中モノアミン代謝産物排泄動態の研究に着手した。

第 1 研究では、特異的脳内 5-HT 神経系破壊毒である 5,7-Dihydroxytryptamine を用いて脳内の 5-HT 神経系を破壊したときの、脳内 5-HT 含量と尿中の 5-HT 代謝産物である 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)排泄量の関係を比較することで、5-HT 神経系の脳・尿相関を検討した。その結果、5-HT 神経系動態には脳・尿相関があることを明らかにした。これまで、NA と DA 動態については既に脳・尿相関が明らかにされていたため、本研究によって NA、DA、5-HT の 3 種のモノアミン全てにおいて脳・尿相関が認められることを確認した。

第 2 研究では、ADHD モデル動物である NAR と、その野生型である Sprague Dawley rat (SDrat)の尿中モノアミン代謝産物排泄を比較した。NAR と SDrat はともに前頭前野における NA、DA、5-HT の減少が明らかとなっているが、尿中最終代謝産物排泄も同様の結果を示したので、自然発症型の動物モデルにおけるモノアミンの脳・尿相関が認められることを確認した。

第 3 研究では、「子どもの強さと困難さアンケート(Strengths and Difficulties Questionnaire: SDQ)」を用いて、対象児らを多動の程度によって分類し、多動と尿中モノアミン代謝産物排泄との関連を検討した。その結果、多動・衝動傾向は DA 神経系の亢進と、NA 神経系の抑制と関連していることが明らかとなった。

第 4 研究では、ADHD 及び ASD に見られる他の行動特徴である不注意傾向と ASD 傾向について、尿中モノアミン代謝産物排泄との関連を検討した。ADHD Rating Scale-IV 及び Autism Spectrum Quotient-10 (AQ-10)を用いて、神経発達障害児を不注意傾向優位群、多動・衝動傾向優位群、ASD 傾向優位群の 3 群に分類した。そして、これら 3 つの優位型の尿中モノアミン代謝産物動態を観察し、行動特徴との関連性を検討した。その結果、不注意、多動・衝動、ASD 傾向といった 3 つの行動特徴のメカニズ

ムと、3つのモノアミンのアンバランスとの関連を包括的に明らかにした。更に ADHD は行動指標のみならず、尿中モノアミン代謝産物測定からも不注意優勢タイプと多動性・衝動性優勢タイプの 2 群に明確に区別されることも明らかにした。また、これら 3 種の優位型はコントロール群とも明確に区別されることも明らかにした。具体的には、不注意傾向は NA 神経系の亢進と DA 神経系の抑制が、多動・衝動性傾向は DA 神経系の亢進と NA 神経系の抑制が生じており、ASD 傾向は NA 神経系の亢進と 5-HT 神経系の抑制が生じていることを明らかにした。更にコントロール群は 3 種のモノアミンがバランスを保っていることも明らかにし、著者は ADHD 及び ASD におけるモノアミン・インバランス仮説を提唱した。

第 5 研究では、ASD 児を対象に神経の可塑的变化を誘導することを目的としてリズム・運動介入を行い、行動特徴、認知能力、モノアミン神経系活動が変化し得るかどうかを検討した。その結果、リズム・運動介入によって、ASD 児の実行機能の改善及び神経可塑性を誘導し得ることを明らかにした。一方で、AQ-10 を用いた ASD 特性の評価において変化は見られなかったことを示した。

## 2. 論文審査結果の要旨

本研究の独創的な特色としては、大きく 3 点挙げられる。1 点目は尿中モノアミン代謝産物排泄について ADHD の各サブタイプ、ASD、コントロール群を包括的に比較した点である。これを可能にしたのは、尿中のモノアミン類の排泄が脳内モノアミン神経系の機能変化を反映しているという根拠を脳内モノアミン特異的神経毒による破壊後の尿中動態を調べた結果、見事に相関が認められることを証明したことにある。つまり非侵襲的バイオマーカーの開発と確立にある。2 点目は単一のモノアミン代謝産物排泄の定量値を比較するのではなく、3 種のモノアミン代謝産物排泄のアンバランスに着目した点である。この証明は判別分析統計的方法を用いた結果、ヒト生体試料に付随する個人差を克服した解析による。3 点目は、リズム・運動介入効果を認知機能的側面とモノアミン神経系の両側面から評価した点である。特に心理教育的介入としての身体運動の認知系とリズム認知系を組み合わせた非薬物的トレーニング方法を導入した点である。これら 3 点の豊富なアイデアに基づく研究成果はこれまでに見当たらず、本研究の極めて優れた独自性を示すもので、大学院博士課程の博士論文として高く評価できる。

本研究による神経発達障害の行動特徴に関するメカニズムの解明は、神経発達障害研究における基礎研究領域のみならず心理・教育臨床領域にも多大な貢献を与えるものである。また、この研究は「臨床神経心理学」という新しい分野を切り開いたと言える。

以上により、学位請求論文審査委員会は本論文が博士（心理学）の授与に値するものと認めた。