

日米科学技術協力事業「脳研究」分野  
グループ共同研究実施報告書（2017 年度～2019 年度）

[研究分野：疾病の神経生物学]

1. グループ共同研究代表者

福井大学子どものこころの発達研究センター・教授・友田明美

2. 研究課題名

児童青年期におけるヒト脳発達に及ぼす影響に関する研究

3. 日本側グループ組織（代表者及び分担者の所属・職・氏名）

代表者：福井大学・教授・友田明美

分担者：京都大学・教授・明和政子

分担者：福井大学・准教授・藤澤隆史

分担者：福井大学・特命助教・滝口慎一郎

分担者：福井大学・特命助教・水野賀史

4. 米国側グループ組織（代表者及び分担者の所属・職・氏名）

代表者：カリフォルニア大学サンディエゴ校・教授・Jay Giedd

分担者：カリフォルニア大学サンディエゴ校・准教授・Ben Maxwell

分担者：カリフォルニア大学サンディエゴ校・教授・Tim Brown

分担者：コロンビア大学・教授・Nim Tottenham

分担者：スタンフォード大学・PD研究員・水野賀史

分担者：エモリー大学・PD研究員・西谷正太

5. 研究期間 2017年4月1日～2020年3月31日

6. 研究の概要，成果及び意義（1000字）

- 1) ヒトの脳は、胎児期、乳幼児期、思春期に爆発的に成長するが、その時期は脆弱な時期でもある。これまでの脳MR画像研究で、ヒト脳の成熟プロセスは比較的緩徐で前頭前皮質が20代後半まで進行することが報告されている。当グループでは、小児期における環境要因ストレスとしての子ども虐待に起因するアタッチメント障害を有する子どもの脳MR画像を取得し、定型発達児を対照に拡散テンソル画像（DTI）解析を行った。その結果、視床の灰白質容積と視床の白質線維が増加していることを明らかにした。さらに、RAD児の問題行動尺度スコアと視床の灰白質容積増加との間に関連性があることがわかった。アタッチメント障害の病態解明および病態特徴に基づいた治療方針の選択等を目指した臨床応用への発展に貢献した。
- 2) 自閉スペクトラム症と注意欠如多動症の併存患者は、定型発達児よりも左中心後回の脳容積が少ないことを明らかにした。さらに、この異常は児童期と前思春期のみ認められ、思春期では認められなかったことより、左中心後回の成熟遅延に起因する異常な体性感覚が、自閉スペクトラム症と注意欠如多動症併存患者の中核症状に繋がっている可能性が示唆された。本研究は、診断や評価に資するバイオマーカーが未確立である発達障害児の脳形態の特色を、脳形態MR画像で可視化し脳科学的に立証した。
- 3) 虐待などの不適切な養育「マルトリートメント」を受けた子どもの脳に及ぼす影響や、後年への影響が大きい感受性期、また、脳への影響を媒介するオキシトシン受容体DNAのメチル化について、米国グループとの共同研究で得られた成果を報告した。
- 4) 最終年度に当たる2019年度は、シンポジウム形式でこれまで得られた成果の発表を行い活発な討議を行った（於 コロンビア大学）。

7. その他（実施上の問題点，特記事項等）

特記事項なし

- 本日米共同研究で検討がなされてきた成果を、下記の通り論文として発表した。
- 1. Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Takiguchi S, Shimada K, Saito D, Kosaka H, Tomoda A\*. Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with the cortico-cerebellar functional connectivity of executive function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sci Rep*, 7(1):4850, 2017.
- 2. Bennett A, Hopkins W, Feldman R, Gazzola V, Giedd J, Lamb M, Scheele D, Sheridan M, Suomi S, Tomoda A, Tottenham N.  
Neural foundations of variability in attachment. *The Cultural Nature of Attachment: Contextualizing Relationships and Development*, edited by Keller H & Bard KA. Ernst Strüngmann Forum Reports, vol. 22, Cambridge, MA: MIT Press, pp245-271, 2017.
- 3. Fujisawa TX, Shimada K, Kojima M, Takiguchi S, Mizushima S, Kosaka H, Teicher M, Tomoda A\*. Type and timing of childhood maltreatment and reduced visual cortex volume in children and adolescents with reactive attachment disorder. *Neuroimage Clin*, Jul 23;20:216-221, 2018.
- 4. Fujisawa TX, Nishitani S, Takiguchi S, Shimada K, Smith AK, Tomoda A\*. Oxytocin receptor DNA methylation and alterations of brain volumes in maltreated children. *Neuropsychopharmacology*, May 9, 2019.
- 5. Jung M, Mizuno Y, Fujisawa TX, Takiguchi S, Kong J, Kosaka H, Tomoda A\*. The effects of COMT polymorphism on cortical thickness and surface area abnormalities in children with ADHD. *Cereb Cortex*, 29(9):3902-3911, 2019.
- 6. Mizuno Y, Shimono KK, Jung M, Makita K, Takiguchi S, Fujisawa TX, Tachibana M, Nakanishi M, Mohri I, Taniike M, Tomoda A\*. Structural brain abnormalities in children and adolescents with comorbid Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Transl Psychiat*, 9(1):332, 2019.
- 7. Jung M, Takiguchi S, Hamamura S, Mizuno Y, Kosaka H, Tomoda A\*. Thalamic volume is related to increased anterior thalamic radiations in children with reactive attachment disorder. *Cereb Cortex*, 7 March 2020.
- 8. Suzuki S, Fujisawa TX, Sakakibara N, Yazawa A, Fujioka T, Takiguchi S, Tomoda A\*. Development of social attention and oxytocin levels in maltreated children. *Sci Rep*, 10(1) 7407 - 7407, 2020.
- 9. Matsunaga, M., Kikusui, T., Mogi, K., Nagasawa, M., Ooyama, R., & Myowa, M. (2020) Breastfeeding dynamically changes endogenous oxytocin levels and emotion recognition in mothers. *Biology Letters*, 16(6): 20200139.
- 10. Niwa, F., Kawai, M., Kanazawa, H., Okanoya, K., & Myowa, M. (2020) The development of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis during infancy may be affected by antenatal glucocorticoid therapy. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, vol.13, no.1, 55-61, DOI: 10.3233/NPM-180040.
- 11. Shinohara, A. Kanakogi, Y., & Myowa, M. (2019) Strategic reputation management: Children adjust their reward distribution in accordance with an observer's mental state. *Cognitive Development*, 195-204.
- 12. Imafuku, M. Kanakogi, Y., Butler, D., & Myowa, M. (2019) Demystifying infant vocal imitation: The roles of mouth looking and speaker's gaze. *Developmental Science*, e12825. DOI: 10.1111/desc.12825
- 13. Imafuku, M., Kawai, M., Niwa, F., Shinya, Y., & Myowa, M. (2019) Audiovisual Speech Perception and Language Acquisition in Preterm Infants: A Longitudinal Study. *Early Human Development*, 128, 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.11.001>.
- 14. Matsunaga, M., Tanaka, Y., & Myowa, M. (2018) Maternal nurturing experience affects the perception and recognition of adult and infant facial expressions, *PLoS ONE*, 13(10): e0205738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205738>.
- 15. Fukushima, H., Tanaka, Y., & Myowa, M. (2018) Temporal matching between interoception and exteroception: electrophysiological responses in a heartbeat discrimination task. *Journal of Psychophysiology*, <https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000224>.
- 16. Myowa-Yamakoshi, M. (2018) The evolutionary roots of human imitation, action understanding and symbols. *Interaction Studies*, 19, 183-199. DOI 10.1075/is.17034.myo.
- 17. Arbib, M., Aboitiz, F., Burkart, J.M., Corballis, M., Coudé, G., Hecht, E., Liebal, K., Myowa-Yamakoshi, M., Pustejovsky J., Putt, S., Rossano, F., Russon, A.E., Schoenemann, P.T., Seifert, U., Semendeferi, K., Shnha, C., Stout, D., Volterra, V., Waciewicz, S., & Wilson, B. (2018) The comparative neuroprimatology 2018 (CNP-2018) road map for research on *How the Brain Got Language*, *Interaction Studies*, 19, 370-387. DOI 10.1075/is.18013.arb.

18. Tanaka, Y., Kanakogi, Y., Kawasaki, M., & Myowa, M. (2018) The integration of audio–tactile information is modulated by multimodal social interaction with physical contact in infancy, *Developmental Cognitive Neuroscience*, 30, 31–40. doi.org/10.1016/j.dcn.2017.12.001
19. Kumaki, Y. Moriguchi, Y., & Myowa-Yamakoshi, M. (2018) Expectations about recipients' prosociality and mental time travel relate to resource allocation in preschoolers. *Journal of Experimental Child Psychology*, 167, 278–294. doi.org/10.1016/j.jecp.2017.10.013