

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

[研究分野：疾病の神経生物学]

1. グループ共同研究代表者

福井大学大学院医学系研究科・教授・友田明美

2. 研究課題名

児童虐待に代表される小児期のストレスが脳発達におよぼす影響と敏感期解析

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：福井大学大学院医学系研究科・教授・友田明美

分担者：独立行政法人理化学研究所・研究員・水野 敬

分担者：熊本大学大学院生命科学研究部・准教授・米田哲也

分担者：姫路脳機能研究所・所長・大城宜哲

分担者：熊本大学大学院医学教育部・大学院生・鈴木華子

分担者：福井大学大学院医学系研究科・特命助教・八ツ賀千穂

分担者：東京福祉大学大学院・教授・松浦直己

分担者：熊本大学大学院医学教育部・研究補助員・増田将人

分担者：独立行政法人理化学研究所・ディレクター・渡辺恭良

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：ハーバード大学・准教授・Martin H. Teicher

分担者：ハーバード大学・主任研究員・Ann Polcari

5. 研究期間 平成21年4月1日～平成24年3月31日

6. 研究の概要、成果及び意義（1000字）

当グループでは、小児期における生活環境要因としての、身体的虐待や精神的虐待（暴言虐待や両親間の家庭内暴力暴露）などの不適切な養育が子ども達の健全な「脳の発育・発達」にどのような影響を与えるかについて日米双方で検討する共同研究を行った（友田、大城、鈴木）。また、被虐待児のADHD様症状に着目し、ADHD患児における脳内報酬系に対するMPH治療有効性に関わる臨床評価のためのfMRI研究を国内で遂行しその成果を協働で討議した（友田、水野、米田）。

「暴言虐待」では、コミュニケーション能力に重要な役割を持つ聴覚野で大脳白質髄鞘化が異常をきたしたりすることが明らかになった。さらに、「両親間の家庭内暴力暴露」では、最初に目に映った情報を処理する脳の視覚野で脳の容積が減少していることも明らかになった。

一方、ADHD患者では報酬系の障害による報酬遅延や報酬への感受性、ならびにドパミン神経系の異常が認められている。そこで当グループでは、中枢刺激薬メチルフェニデート（MPH）によるドパミン神経系の改善効果を、fMRIを用いて報酬課題遂行中の報酬系関連脳領域における報酬獲得時の神経賦活度により間接的に評価可能かどうか検証するために、学童期のADHD患者におけるMPH投薬前後の報酬系の脳神経基盤をfMRIにより評価した。その結果、未治療の小児ADHD患者と健常者の比較解析から、未治療のADHD患者において低い金銭報酬獲得時両側視床（特にDorsomedial nucleusを

中心とした領域) および側坐核の賦活度が有意に低下していた。また、治療後は症状改善とともに改善した。ADHD の鑑別とその神経病態生理の解明に fMRI は有用である可能性が示唆された。

平成 24 年度は本研究計画の最終年度に当たるため、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(友田、八ツ賀、松浦、増田、添付写真)

これまで日米共同で検討がなされてきた成果を、ハーバード大学 (Boston, USA) や神経放射線国際会議米国児童精神医学会議、北米神経科学会等で発表した。さらに、得られた成果を下記の通り論文投稿または発表した。

1. Tomoda A*, Kinoshita S, Korenaga Y, Mabe H. Pseudohypacusis in childhood and adolescents is associated with increased gray matter volume in medial frontal gyrus and superior temporal gyrus. *Cortex*, 48, 492-503, 2012.
2. Kawatani M, Hiratani M, Kometani H, Nakai A, Tsukahara H, Tomoda A, Mayumi M, Ohshima Y. Focal EEG abnormalities might reflect the neurophysiological characteristics of ADHD and PDD. *Brain Dev*, Jan 4, 2012.
3. Shi T, Li X, Song J, Zhao N, Sun C, Xia W, Wu L, Tomoda A. EEG characteristics and visual cognitive function of children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Brain Dev*, Mar 26, 2012.
4. Ishitobi M, Hiratani M, Kosaka H, Takahashi T, Mizuno T, Asano M, Murata T, Tomoda A, Wada Y. Switching to aripiprazole in subjects with Pervasive Developmental Disorders showing tolerability issues with risperidone. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, Jan 8, 2012.
5. Wang J, Zhou X, Wei Xia W, Sun C, Wu L, Wang J, Tomoda A. Parent-reported health care expenditures associated with autism spectrum disorders in Heilongjiang Province, China. *BMC Health Services Research*, Jan 10;12(1):7, 2012.
6. Santen GWE, Gijbbers ACJ, Carré A, M. Holvoet M, van Haeringen A, Lesnik-Oberstein SAMJ, Tomoda A, Polak M, Devriendt K, Ruivenkamp C, Bijlsma EK. Further delineation of the phenotype of chromosome 14q13 deletions: (positional) involvement of FOXP1 appears the main determinant of phenotype severity, no evidence for a holoprosencephaly locus. *Journal of Medical Genetics*, in press.
7. Tomoda A*, Sheu Y, Rabi K, Suzuki H, Navalta C, Polcari A, Teicher MH. Exposure to parental verbal abuse is associated with increased gray matter volume in superior temporal gyrus. *NeuroImage*, 54 Jan, S280-286, 2011.
8. Teicher MH, Rabi K, Sheu Y, Bernadini S, Andersen SL, Anderson CM, Choi J, Tomoda A. Neurobiology of early trauma and childhood adversity. In: *The Impact of Early Life Trauma on Health and Disease* by Vermetten E, Lanius R, Pain C (Eds.). Cambridge University Press, p112-122, 2010.
9. Bernadini S., Teicher MH, Rabi K., Sheu Y., Andersen S.L., Anderson C.M., Choi J., Tomoda A. Ontogenetic perspectives on the neurobiological basis of psychopathology following abuse and neglect. Formative Experiences. In: *The Interaction of Caregiving, Culture, and Developmental Psychobiology* by C.M. Worthman (Eds.), Cambridge University Press, p308-330, 2010.
10. Mizuno K, Tomoda A, Yoneda T, Watanabe Y.
Treatment with osmotic release oral system-methylphenidate (OROS-MPH) for 3 months normalizes brain activity involved in reward sensitivity in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Brain*, under review.
11. Lu X, Suzuki H, Tomoda A, Shikai N, Kitamura T, Cloninger CR. The Japanese version of the Junior Temperament and Character Inventory: Factor structure and agreement between father, mother, and child in grades 5 to 9. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, under review.
12. Suzuki H., Tomoda A., Lu X, Chen Z, Kitamura T., Cloninger C.R.
Effects of parenting styles on the parents' assessment of JTIC profile among Japanese non-clinical children. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, under review.

7. その他（実施上の問題点、特記事項等）
特記事項なし

◎ 参考資料があれば、添付ください。

