

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19591210

研究課題名（和文） 児童虐待の脳発達におよぼす影響と敏感期に関する研究

研究課題名（英文） Neurobiological and behavioral consequences of exposure to childhood traumatic stress and preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood abuse on regional brain development.

研究代表者

友田 明美（TOMODA AKEMI）

熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授

研究者番号：80244135

研究成果の概要（和文）：小児期の被虐待による脳発達に及ぼす影響として、被性的虐待の視覚野への影響、被暴言虐待の聴覚野への影響、被厳格体罰の前頭前野への影響、両親間のDV目撃による視覚野への影響が高解像度 MRI 解析で明らかになった。さらに年齢によって虐待ストレスの局所脳へ及ぼす影響が異なり、しかも様々な領域で時期が異なる感受性（臨界）期の存在を示唆する所見が得られた。小児期の虐待ストレスが、感覚系が活動的に働く領域に影響を及ぼしており、脳構成細胞である軸索・デンドライト・グリアを含めたネットワーク形成不全が起こっている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）： Brain development is largely guided by genetic factors, but the final form is sculpted by environmental factors and early experience. Exposure to traumatic events such as childhood abuse and neglect, have been associated with alterations in the size or functional activity of a variety of brain regions. We have conducted a voxel-based morphometry (VBM) study in young adults with histories of exposure to repeated episodes of childhood sexual abuse and found that the most significant differences were bilateral reductions in gray matter volume (GMV) in the visual cortex (BA 17, 18). Similarly, we conducted a VBM analysis in young adults exposed to parental verbal aggression, and observed an increase in the left superior temporal gyrus (BA 22). These findings fit with an emerging hypothesis that exposure to early adversity may be associated with alterations in sensory systems that process and convey the adverse sensory experience. Severe abuse during childhood can cause abnormal brain development and have a negative impact later in life.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・小児科学

キーワード：(1) 社会医学 (2) 脳・神経 (3) 臨床 (4) ストレス (5) 小児発達学

1. 研究開始当初の背景

近年、子どもへの虐待は増え続け、児童相談所での相談件数は10年前の約16倍に達し、昨年度は4万件を突破した。虐待は、その多くが子どもを死に至らしめ、生命の危機に瀕しなかった場合でも PTSD を始めとする重篤な精神疾患や人格障害を患わせる。その脳病理学的背景として、社会性を司る脳領域に形態異常(萎縮や肥大)や機能異常(脳活動性異常)がもたらされていることも明らかになってきた。子どもの脳は身体的な経験を通して発達していく。この決定的に重要な時期に虐待を受けると、子どもの脳では厳しいストレスの衝撃が脳の構造や機能に消すことのできない傷を刻みつけてしまい、分子レベルの神経生物学的な反応がいくつか起こり、神経の発達に不可逆的な影響を及ぼしてしまうことがこれまでの研究でわかってきた。

2. 研究の目的

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、高解像度MRIによる脳画像解析を用いて脳形態異常および機能異常を明らかにする。更に、虐待という極端なストレスを受けた子ども達の脳が加齢と共にどのように変化していくのか、虐待を受けた年齢によって脳が受ける影響はどのように違うのか、について検討を加え、幼児期における虐待ストレスの脳発達への感受性期(Sensitive Period)を解明する。

3. 研究の方法

本研究では、被虐待児の神経学的評価(神経学的診察所見、神経心理学的検査、高解像度MRIを用いた脳形態画像および拡散強調画像解析、P300脳波による神経生理学的検査)を行い、被虐待児における脳形態、大脳白質髄鞘化の発達の程度、神経生理学的データの検討のみならず、それらと他の臨床データとの関連、状態像との関連など、様々な角度からの検討を行い、彼らの「脳障害」の実態を明らかにする。さらに虐待が引き金となる心的外傷後ストレス障害(PTSD)・うつ病発症にいたる背景の特徴把握に迫る。加えて、米国ハーバード大学精神科学教室との共同研究を行なう。更に小児の脳発達における感受性(臨界)期を解明するために、虐

待を受けた年齢によって被虐待児たちの脳が受ける影響がどのように違うのかを3T-MRIで獲得された被虐待児脳を対象に検討する。大脳皮質の厚さ・表面積を詳細に計測できる、大脳皮質表面解析(FreeSurfer)を用いて、虐待を受けた年齢の違いによる脳の容積および皮質の厚さなどを検討する。虐待を受けた年齢による脳の様々な領域(とくに前頭前野、大脳辺縁系)の容積の変化を正常対照群の容積と比較し、情動的な経験が特定の領域の発達に何らかの影響を及ぼすのかを究明する。

4. 研究成果

(1)小児期における生活環境要因としての、身体的虐待(厳格な体罰)や精神的虐待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、高解像度MRIによる脳画像解析を用いて被虐待者の脳形態異常を明らかにした。さらに、虐待を受けた年齢によって子ども達の脳が受ける影響に関する違いについて検討を加え、小児期における脳発達の感受性期の存在を証明した(研究業績6,7,9,11)。

(2) 米国ハーバード大学精神科学教室との共同研究により、被暴言虐待者では、左の上側頭回容積が14.1%肥大していることをVBM解析で明らかにした(研究業績1)。

(3)子ども時代に性的虐待を受けた女子大生23名と、年齢・民族・利き手・学歴・生活環境要因をマッチさせた全く虐待歴のない精神的トラブルを抱えていない正常対照女子大生14名とで、MRIによる脳形態の違いを高解像度MRIによる脳画像解析を用いて比較検討し、被虐待者群における一次視覚野(17・18野)の有意な皮質容積減少を明らかにした。更に、思春期発来前に性的虐待を受けると、視覚野の発達に影響を与えるということを証明した。さらに、年齢によって虐待ストレスの局所脳へ及ぼす影響が異なり、しかも様々な領域で時期が異なる感受性期が

存在することを明らかにした(研究業績 7,9)。
(4) 小児期に両親間のDVを目撃して育った経験が発達脳にどのような影響を及ぼすのかを検討するため、米国ハーバード大学精神科との共同研究で得られた被験者を対象に高解像度MRIの形態および機能画像解析(Voxel-Based Morphometry, Voxel-Based Relaxometry)を行った。解析の結果、健常群に比べ右の視覚野(17・18野:舌状・楔状回)の容積がDV暴露群では顕著に減少し(P=0.001)、またDV暴露群で、右の中後頭回(18野)の脳血流量が増加していた(P<0.035)。同部位の神経活動の過敏性または過活動を示唆する所見と考えられた。現在、投稿中)。

以上、小児期のトラウマが視覚野や聴覚野の発達に影響を及ぼしていることが示唆され、“こころ”に負った傷は容易には癒やされないことが予想された。被虐待児の精神発達を慎重に見守ることの重要性を強調したい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12件)

1. Tomoda A., Sheu Y., Rabi K., Suzuki H., Navalta C., Polcari A., Teicher M.H. Exposure to parental verbal abuse is associated with increased gray matter volume in superior temporal gyrus. *NeuroImage*, May 17. [Epub ahead of print], (2010), 査読有
2. Fukuda S., Yamano E., Jodoi T., Mizuno K., Tanaka M., Kawatani J., Takano M., Tomoda A., Imai-Matsumura K, Miike T., Watanabe Y. Effort-reward imbalance for learning is associated with fatigue in school children. *Behavioral Medicine*, Apr-Jun; 36(2): 53-62 (2010), 査読有
3. Yamano E., Fukuda S., Jodoi T., Mizuno K, Tanaka M, Kataoka Y, Kawatani J., Takano M., Tomoda A., et al. Temperament and character as predictors of fatigue-induced symptoms among school children in Japan: A 1-year follow-up study. *Compr. Psychiatry* May-Jun; 51(3): 256-65 (2010), 査読有
4. Jodoi T., Kawatani J., Shiraishi S., Miike T., Tomoda A. Childhood chronic fatigue syndrome and school phobia in junior high students in Japan. *Bulletin of the IACFS/ME*, 17(3): 107-114 (2009), 査読有
5. Kalay L. *, Fujimori S., Suzuki H., Minamoto K., Ueda K., Wei C.N., Tomoda A., Harada K., Ueda A. Description of environmental determinants of quality of life in children with intellectual disability in Japan using the delphi technique. *Environ. Health Prev. Med.*, Oct 7. [Epub ahead of print] (2009), 査読有
6. Tomoda A. *, Suzuki H., Rabi K., Sheu Y., Polcari A., Teicher M.H. Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment. *NeuroImage*, 47, T66-71 (2009), 査読有
7. Tomoda A. *, Navalta C., Polcari A., Sadato N., Teicher M.H. Childhood sexual abuse is associated with reduced gray matter volume in visual cortex of young women. *Biol. Psychiatry*, 66: 642-648 (2009), 査読有
8. Tomoda A. *, Kawatani J., Jodoi T., Hamada A., Miike T. Metabolic dysfunction and circadian rhythm abnormalities in adolescents with sleep disturbance. *NeuroImage*, 47, T21-26 (2009), 査読有
9. Andersen S.L.#, Tomoda A.#, Vincow E., Valente E., Polcari A., Teicher M.H.* (# Equally contributed.) Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development. *J. Neuropsychiatr. Clin. Neurosci.* 20, 292-301 (2008), 査読有
10. Tanaka M*, Fukuda S., Mizuno K., Imai-Matsumura K, Jodoi T., Kawatani J., Takano M., Tomoda A., et al. Reliability and validity of the Japanese version of the Chalder Fatigue Scale among youth in Japan. *Psychol. Rep.* 103, 682-690 (2008), 査読有

11. Schiffer F*, Teicher M.H., Anderson C., Tomoda A., Polcari A., Navalta C.P., Andersen S.L. Determination of hemispheric emotional valence in individual subjects: A new approach with research and therapeutic implication. *Behav. Brain Funct.* 3:13 (2007) ,査読有
12. Tomoda A.*, Mizuno K., Murayama N., Joudoi T., Igasaki T., Miyazaki M., Miike T. Event-related potentials in Japanese childhood chronic fatigue syndrome (CCFS). *J. Pediatr. Neurol.* 5, 199-208 (2007) ,査読有

[学会発表](計22件)

1. Kinoshita S, Korenaga Y, Mabe H, Nishijima Y, Tomoda A. 7th Annual World Congress for International Brain Mapping & Intraoperative Surgical Planning Society (Washington DC, USA, May 24, 2010). Pseudohypacusis in childhood and adolescents is associated with increased gray matter volume in medial frontal gyrus and superior temporal gyrus.
2. 水野敬, 川谷淳子, 上土井貴子, 友田明美, 三池輝久. fMRIを用いた思春期の慢性疲労による注意配分機能低下の神経基盤に関する検討第52回日本小児神経学会学術集会 2010.5.20. 福岡国際会議場 ,福岡市
3. 友田明美, 鈴木華子.小児期における家庭内暴力(DV)目撃経験の脳発達におよぼす影響 第113回日本小児科学会学術集会, 2010.4.25. 岩手市民文化ホール,盛岡市
4. 鈴木華子, 友田明美. 身体的虐待と体罰の違いはどこにあるか.第15回日本子ども虐待防止学会 2009.11.27,大宮ソニックシティ,さいたま市
5. Mizuno K, Tanaka M, Kawatani J, Jodoi T, Tomoda A, Miike T, Watanabe Y. The American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 56th annual meeting (Honolulu, USA, October 31, 2009). Attentional Functions in Childhood Chronic Fatigue Syndrome. The American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 56th annual meeting (Honolulu, USA, October 31, 2009).
6. Tomoda A, Kawatani J, Jodoi T, Mizuno K, Miike T, Watanabe Y. The American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 56th annual meeting (Honolulu, USA, October30, 2009).Attention Deficit /Hyperactivity Disorder (AD/HD) and Chronic Fatigue in Childhood.
7. Tomoda A. 6th Annual World Congress for International Brain Mapping & Intraoperative Surgical Planning Society (Boston, USA, August 26, 2009). Neurobiological behavior consequences of early stress and childhood maltreatment.
8. Suzuki H, Tomoda A. American Psychological Association meeting (Toronto, Ontario Canada, Aug 6-9, 2009) Differences between physical abuse and corporal punishment: Japanese qualitative study.
9. Tomoda A. Neuroscience 2008 annual meeting (November 15-18, 2008 Washington DC, USA) Adverse effects of harsh corporal punishment in childhood on brain gray matter volume.
10. Tomoda A. The American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 55th annual meeting (October 27, 2008 Chicago, USA) Metabolic dysfunction and circadian rhythm abnormalities in adolescents with sleep disturbance.
11. Tomoda A. Japan-China Symposium “Strategies to Reduce Risks on the Brain Development Contingent to Urbanization” (October 23-25, 2008 Tsukuba) Neurobiological & Behavior Consequences of Early Stress and Childhood Maltreatment.
12. Tomoda A, Kawatani J, Joudoi T, Hamada A, Miike T. International chronic fatigue syndrome 2008 Conference (September 3-6, 2008 Okinawa, Japan) Metabolic dysfunction and circadian rhythm

- abnormalities in adolescents with sleep disturbance.
13. Tomoda A. 5th Annual World Congress for International Brain Mapping & Intraoperative Surgical Planning Society (August 26-30, 2008 Los Angeles, USA) Prefrontal cortex involvement as adverse effects of harsh corporal punishment in childhood on brain gray matter volume.
 14. Suzuki H., Tomoda A., Adverse effects of harsh corporal punishment in childhood on brain gray matter volume, 第111回日本小児科学会学術集会・英語セッション, 2008.4.25, 東京国際フォーラム, 東京
 15. Tomoda A. 3rd Symposium of Children Rehabilitation and 7th Specialized Training Class of Disabled Children Rehabilitation Skills in China (January 10-14, 2008 Harbin, China) AD/HD and brain development.
 16. Tomoda A. Neuroscience 2007 annual meeting (November 2-7, 2007 San Diego, USA) Adverse effects of verbal abuse on brain gray matter volume.
 17. Tomoda A. The American Academy of Child & Adolescent Psychiatry 54th annual meeting (October 23-28, 2007 Boston, USA)
 18. Tomoda A., Rabi K, Sheu Y, Navalta CP, Polcari A, Teicher MH. Adverse effects of harsh corporal punishment on brain gray matter volume. October 23-28, 2007, America.
 19. Tomoda A. Harvard Psychiatry Research Day (April 25, 2007 Boston, USA) Adverse effects of verbal abuse on brain gray matter volume.
 20. 友田明美. 児童虐待の脳発達に及ぼす影響・暴言による虐待. 第110回日本小児科学会学術集会 2007.4.20, 国立京都国際会館, 京都市
 21. Tomoda A. 2007 Annual Meeting of the American Psychosomatic Society (March 7-10, 2007 Budapest, Hungary) Child abuse and its long consequences.
 22. Tomoda A. 9th Asian & Oceania Congress of Child Neurology (Jan 24-27, 2007 Cebu, Philippine) Symposium "Symposium on Learning Disabilities" Child abuse and its long consequences.
- 〔図書〕(計12件)
1. Teicher M.H*, Rabi K., Sheu Y., Bernadini S., Andersen S.L., Anderson C.M., Choi J, Tomoda A. Neurobiology of childhood trauma and adversity. The Hidden Epidemic: The Impact of Early Life Trauma on Health and Disease, 112-122, Cambridge University Press (2010)
 2. Bernadini S., Teicher M.H*, 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: The Interaction of Caregiving, Culture, and Developmental Psychobiology, Cambridge University Press (2010)
 3. 友田明美. 脳の発達, 発達心理. 小児科学 第10版(五十嵐隆 編), 文光堂 (2010)
 4. 友田明美 脳の発達段階と中枢刺激薬依存の関係. 現代のエスプリ: ADHD 薬物療法の新時代(石川 元 編), 134-142, 至文堂 (2010)
 5. 友田明美 小児慢性疲労症候群. 今日の診断指針 第6版(金澤一郎 編), 1929-1930, 医学書院 (2010)
 6. 友田明美 被虐待児における脳発達. 小児科臨床ピクシス: ここまでわかった小児の発達(宮本信也 編), 中山書店 (2010)
 7. 友田明美 小児慢性疲労症候群. 子どもの心の診療シリーズ: 子どもの身体表現性障害, 248-255, 中山書店

- (2010)
8. 友田明美
小児慢性疲労症候群・睡眠障害を含む。
小児科臨床ピクシス：起立性調節障害(田中英高 編)，82-86，中山書店 (2010)
 9. 友田明美
不登校状態にある人に対する臨床的検査。
不登校外来(三池輝久 編)，40-52，診断と治療社 (2009)
 10. Navalta C.P.*., Tomoda A., Teicher M.H.
Trajectories of Neurobehavioral Development: The Clinical Neuroscience of Child Abuse. Stress, Trauma, and Children's Memory Development: Neurobiological, Cognitive, and Clinical Perspectives, 50-82, Oxford University Press (2008)
 11. Teicher M.H*., Tomoda A., Andersen S.L., Navalta C.P., Polcari A., Kim D.
Neuropsychiatric disorders of childhood and adolescence. The American Psychiatric Publishing Textbook of Neuropsychiatry and Behavioral Neurosciences, 5th Edition, 1045-1113, American Psychiatric Publishing, Inc. (2008)
 12. 友田明美
小児の健康
現代の養生訓・未病を治す(橋本信也 編)，202-211，中央法規出版 (2008)

[その他]

ホームページ等

<http://www.medphas.kumamoto-u.ac.jp/research/bunya/66.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

友田 明美 (TOMODA AKEMI)
熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授
研究者番号：80244135

(2)研究分担者

(3)連携研究者

三池 輝久 (MIIKE TERUHISA)
熊本大学・大学院生命科学研究部・名誉教授
研究者番号：90040617
(H19：研究分担者)
高野 美雪 (TAKANO MIYUKI)

熊本大学・大学院生命科学研究部・臨床心理士

研究者番号：40433031

(H19：研究分担者)

上土井 貴子 (JODOI TAKAKO)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90363522

(H19：研究分担者)

川谷 淳子 (KAWATANI JUNKO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・社会人大学院生

研究者番号：30423669

(H19：研究分担者)

白石 晴士 (SHIRAISHI SEIJI)

熊本大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：60448529

(H19：研究分担者)

(4)研究協力者

M.H. Teicher

Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, USA