

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K17418

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム障害の診断、評価における脳画像の客観的指標への応用

研究課題名(英文) The application of brain imaging for objective indices in evaluation of Autism Spectrum Disorder

研究代表者

横田 晋務 (Yokota, Susumu)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：70734797

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では自閉症スペクトラム障害(ASD)に特異的な脳形態、脳機能、およびそれらと認知機能との関連を解明することを目的とした。ASD児・者60名、定型発達児・者150名からデータ収集を行った。取得データは質問紙による心理データ、およびIQ、実行機能に関する行動データを取得した。脳形態、脳機能については、磁気共鳴画像法を用いた。研究成果として、定型発達児を対象とした認知機能パターンと局所灰白質量との関連について解析を行い、言語性IQと動作性IQの個人内差と右側中側頭回における局所灰白質量との関連を見出した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to investigate the relationship between cognitive traits and brain structure or function in persons with Autism Spectrum Disorder (ASD). Participants were 60 children and adults with ASD and 150 typically developing children and adults. All participants have answered questionnaires on their daily life or autistic traits and performed behavioral tests on IQ and executive functions. They were also scanned in magnetic resonance imaging. And I have acquired brain structural and functional images. Using the data from typically developing children, I have revealed that individual cognitive discrepancies between verbal and performance IQ were related with regional gray matter volume in right middle temporal gyrus.

研究分野：発達障害学

キーワード：自閉症スペクトラム障害 認知機能 MRI

1. 研究開始当初の背景

我が国では、2014年に障害者の差別禁止や社会参加を促す国連の障害者権利条約を批准し、今後、障害者を巡る研究動向は多くの注目を浴びると考えられる。本研究で対象とする自閉症スペクトラム障害(以下、ASD)は、社会的コミュニケーションや社会的相互作用などの社会性における質的障害を有する障害である(DSM-5)。ASDに対する支援では、従来より、早期に適切に診断、介入し、ASD児の発達促進を図ることが期待されてきた(Bacon et al., 2014)。しかし、現状では保護者へのインタビューや本人の行動観察による診断がなされており、ASDの診断における客観性の高い指標の開発が急務である。また、ASD児への支援に関する問題点として、多くの先行研究では、支援者や保護者、担任教師の評定からASD児の状態像の変化、すなわち支援効果を捉えている(Ozonoff, 1999)。したがって、診断においても支援においても、ASD児を評価するための客観的指標の導入が重要である。

このようなASDの診断や状態像の変化を捉えるための客観的指標の1つとして、本研究では中間表現型である脳形態、脳機能に焦点を当てる。磁気共鳴画像法(MRI)を用いた脳形態に関する先行研究では、ASDの特徴として、脳量や白質、灰白質量の発達初期段階における急激な成長と児童期、思春期における成長遅滞が明らかにされている(Courchesne et al., 2001)。さらに、支援による脳形態の変化を縦断的に解明した先行研究においては、支援期間と白質神経繊維の統合性に相関が認められた(Pardini et al., 2012)。これらより、ASD児は全般的な脳発達が定型発達児とは異なること、さらに支援による脳構造の可塑性が認められることが考えられ、脳

形態画像の診断、支援効果の評価指標としての有用性が期待できる。さらに、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いた脳機能に関する先行研究においては、安静時における前頭前野、前帯状回、海馬傍回などの脳領域間結合の低下が指摘されている(Greicius et al., 2003)。安静時脳機能測定は、特定の課題を用いないため、幼児にも容易に実施が可能である点、認知能力に依存しない脳活動を捉えることができる点から、上述の脳形態画像と合わせて、脳機能画像の診断指標、支援効果の評価指標への有用性が指摘されている(Gilbert et al., 2008)。しかし、ASD児・者の状態像の異質性(Heterogeneity)を考えると、ASD児・者の重症度や認知機能といった状態像と脳形態との関連を解明することが重要であると考えられる。この点について先行研究では、ASDにおける脳形態や脳機能の特異性がASDの状態像、特に認知機能の障害とどのように関連するのかという点について知見が少ないことが問題点として挙げられる。

これまでの研究では、心の理論障害に関する認知機能の解明を目的として心の理論を必要とする行為として欺き行為を取り上げ、ASD児における欺き行為の発達過程とそれに影響を与える認知的要因について、ASD児を対象とした行動実験(Yokota & Tanaka, 2013; 横田・田中 2013; 2014)、定型発達児を対象とした機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いた脳機能イメージング(Yokota et al., 2013)による検討を行い、ASD児における心の理論の障害に関連する認知機能について解明した。

2. 研究の目的

このように、ASDに関する脳イメージングによる知見の蓄積は見られるが、これらの知

見はいずれも定型発達群との群間比較から捉えられた ASD 群の特異性である。本研究は ASD 群内における認知機能と脳形態との関連を解明することにより、多様な状態像を示す ASD における脳画像データの客観的評価指標への応用を目指す。

上述のように、脳形態についての先行研究では、定型発達群との群間比較による ASD 群の特異性を検討した先行研究が多く、ASD 群内における認知機能や状態像と脳形態との関連については解明されていない部分が多い。Sahyoun et al.(2010)は、ASD 児における視覚的 / 言語的類推能力と白質の統合性に有意な関連がみられることを明らかにし、定型発達児と ASD 児で情報処理の仕方が異なることを示唆している。また、実行機能と背外側前頭前野における灰白質量との関連を検討した Griebeling et al.(2010)は、有意な関連を見出していない。このように、ASD 児における認知機能との脳形態との関連については知見が少ない上に一致していない。また、脳機能と認知機能に関して、従来の課題遂行中の脳機能測定では、課題遂行や教示理解のための言語能力が必要とされること、課題遂行成績の差の影響を排除することが難しいことが問題として挙げられる。この点に関して、安静時脳機能測定は、特定の課題を用いず、教示などを行う必要がないため、幼児にも容易に実施が可能である点、認知能力に依存しない脳活動を捉えることができることが利点として挙げられる。ASD 児・者における安静時脳活動に関する先行知見をまとめると、社会性の障害と関わる前頭前野内側部と側頭頭頂接合部、上側頭溝と紡錘状回(Schipul et al., 2011)、情動や感覚処理と関わる扁桃体や島と側頭-前頭領域(Ebisch et al., 2011)における機能的結合の低下が報告されている。しかし、先行研究においては機能的結合の程度と認知機能については個々に検討がなされてい

るため、本研究ではこれらを統合して検討することにより、上記 1)と併せて ASD 児における脳形態、脳機能と認知機能との関連について、包括的に明らかにすることを目的とする。そこで、本研究では、ASD 児を対象に、認知機能と脳形態、脳機能との関連について解明することを目的とした。

3 . 研究の方法

研究期間を通じて ASD 児・者 60 名、定型発達児・者 150 名からデータ取得を行った。取得データは質問紙により、生活習慣データ、各種心理尺度データを取得した。認知機能については、対象者の年齢に応じた知能検査により IQ を測定し、日本版 DN-CAS を用いて実行機能に関する行動データを取得した。

脳形態、脳機能については、MRI による三次元 T1 強調画像、拡散テンソル画像などの脳形態画像、および脳機能画像として安静時脳活動を撮像した。

得られた脳画像は、前処理・個人解析を行った後、集団解析により、白質量および局所灰白質量について定型発達群との比較を行う。さらに、WISC-IV の 4 つの群指数、および日本版 DN-CAS の PASS 得点と局所灰白質量が有意に相関する脳領域について統計的手法を用いて解析を行う。拡散テンソル画像については、白質神経繊維の統合性の程度を示す拡散異方性(Fractional anisotropy; FA)を用いて構造的な結合の評価を行った。拡散異方性についても定型発達群との比較、および認知機能データとの相関について解析を行った。解析には脳イメージングデータ解析用のソフトである SPM 8 (Statistical Parametric Mapping 8)を用いた。

4 . 研究成果

ASD 児・者のデータ取得に時間を要したため、研究期間中に得られた成果は主に定

型発達児を対象とした脳形態と認知機能との関連を明らかにしたものである。

定型発達児における認知機能のパターンと脳形態の際について検討を行い、知能指数のパターンから 6 群(C1-C6)を抽出した(図 1)。これらの群では、全般的な認知機能の水準と、各群指数のパターンに異なりが認められた。6 群間における脳形態の差異について検討を行った結果、全般的に知能指数の低い群は右側中側頭回における灰白質量が多く、言語性知能が優れている群、動作性知能が優れている群では、同様の領域における灰白質量が少ないことが明らかとなった(図 2)。結果より、認知機能全般の差異ではなく、特に、言語性知能と動作性知能の差については、中側頭回の関与が推察される。

中側頭回については、高次の言語聴覚的処理や短期記憶保持、算術処理との関連(Chou et al., 2006; Friederici et al., 2009; Makris et al., 2013; Willems et al., 2009)、言語性知能と動作性知能の差の大きさと皮質厚との関連が見出されており(Margolis et al., 2013)、本研究の結果との一致が認められる。

今後は、拡散テンソル画像や脳機能画像を用いて認知機能との関連について検討を行うとともに、ASD 児と定型発達児との比較から ASD 児に特異性について検討を行う。

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 1 件)

Yokota, Takeuchi, Hashimoto, Hashizume, Asano, Asano, Sassa, Taki, Kawashima, Individual difference in cognitive performance and brain structure in typically developing children, *Developmental Cognitive Neuroscience*, 査読あり, 2015 年, 1-7

〔学会発表〕(計 2 件)

Yokota, Takeuchi, Asano, Asano, Sassa, Taki, Kawashima, White matter fiber tract integrity and intelligence in typically developing

children, *Organization for Human Brain Mapping*, 2016 年 6 月 27 日, ジュネーブ, スイス

Yokota, Takeuchi, Hashimoto, Hashizume, Asano, Asano, Sassa, Taki, Kawashima, Individual difference in cognitive performance and brain structure in typically developing children, *Organization for Human Brain Mapping*, 2015 年 6 月 15 日, ホノルル, アメリカ合衆国

6 . 研究組織

(1)研究代表者

横田晋務 (YOKOTA, SUSUMU)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号 : 70734797

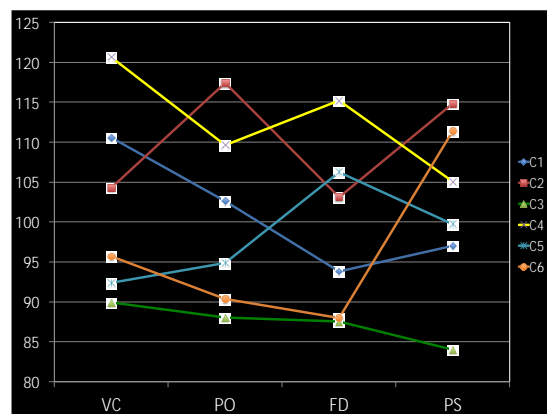


図 1 抽出された認知機能のパターン

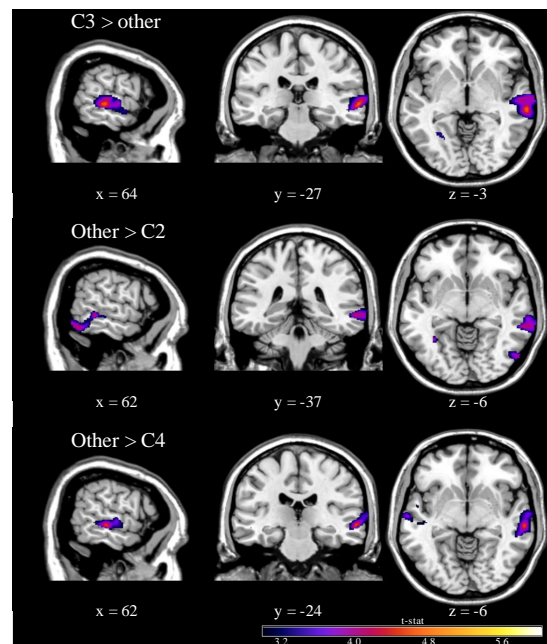


図 2 局所灰白質量において群間差の見られた領域