

令和元年6月18日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K17363

研究課題名(和文) 自閉スペクトラム症における認知的柔軟性欠如の神経メカニズムの解明

研究課題名(英文) Investigation of neural correlates of cognitive inflexibility in autism spectrum disorder

研究代表者

板橋 貴史 (Itahashi, Takashi)

昭和大学・発達障害医療研究所・講師

研究者番号：70636943

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：成人ASD当事者を対象に、安静時、課題fMRI、行動研究を実施し、認知的柔軟性に関わる神経基盤と周辺要因について検討を行った。安静時fMRIでは、認知的柔軟性に寄与していることが予想される島皮質に対して、その機能的分化が健康成人と異なるかを検討した。その結果、島皮質における機能分化がASDと健康成人では異なる事が明らかになり、特に認知、情動に関わる領域がASDにおいて感覚に関わる領域に置き換わっていることが明らかになった。課題fMRIでは、両側の上側頭回の賦活が低下し、その低下度合いと社会相互性の障害の重症度が相関することを明らかにした。周辺要因として心的距離に焦点をあて、調査を行い検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

常同行為やそれに関連する認知的柔軟性の欠如は、ASD当事者の日常生活を送る上での様々な難しさと密接に関連していると考えられる。本研究はASDにおける認知的柔軟性の神経基盤を調査した。当初予定していた課題は負担が大きく変更を余儀なくされたが、認知的柔軟性に関わる脳機能ネットワークの中でも重要な役割をしていると考えられる島皮質の機能的な違いを明らかにしたことは、学術的意義があると考えられる。今後、心的距離などの様々な要因がどのようにASDの困難さと関わっているかを明らかにすることは社会的意義もあると予想される。

研究成果の概要(英文)：We investigated the neural correlates of disrupted cognitive flexibility in adults with autism spectrum disorder (ASD) using resting-state fMRI, task-based fMRI, and behavioral tests. We first investigated whether the ASD group exhibited atypical functional differentiations in the insular cortices using resting-state fMRI and unsupervised machine learning. We observed atypical functional differentiations in bilateral insula. Notably, the ASD group exhibited enlarged sensorimotor regions in the anterior part of left insula and loss of the brain regions responsible for cognition and emotion. For task-based fMRI, we identified reduced brain activations in the bilateral superior temporal gyri during emotional prosodic processing. In addition, we also tried to investigate the effects of social and psychological distances on the cognitive flexibility.

研究分野：信号処理

キーワード：自閉スペクトラム症 島皮質 安静時機能結合 聴覚 心的距離

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症（Autism Spectrum Disorder; 以下、ASD）は社会相互性の障害や反復的で情動的な行動様式を持つ発達障害の一種である。ASD 特有の行動様式の強い固執は、認知的柔軟性の欠如に関与しており、この行動様式の固執が社会不適応や問題行動に繋がっていると考えられている。しかし、ASD の認知柔軟性欠如に関する報告は限られている。

認知的柔軟性には島皮質を中心とした脳機能ネットワークが関与していることが示唆されている (Dajani et al., 2015)。しかしながら、この脳機能ネットワークがヒトの認知的柔軟性をどのように実現しているのか明らかになっていない。また、ASD における認知的柔軟性の欠如とどのように関連しているのか明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、ASD 当事者を対象とし、認知的柔軟性に関わる脳機能ネットワークの異常を fMRI を用いて捉えることで、ASD の認知的柔軟性欠如に関わる神経メカニズムを明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 安静時 fMRI を用いた認知的柔軟性に関わる脳領域の機能的分化に関する検討

認知的柔軟性には様々な脳領域が関与していることが知られているが、その中でも島皮質が重要な役割を担っている可能性が指摘されている (Dajani et al., Trends in Neuroscience, 2015)。ASD の島皮質の異常は繰り返し報告されていることから (e.g., Uddin et al., JAMA Psychiatry, 2013)、ASD 症状の神経基盤として重要な役割を果たしていることが考えられる。

この検討では、安静時 fMRI と教師なし機械学習の手法を用いて機能的に均一な脳領域に分割し、その機能分化の違い及びその脳領域の機能的特性について健康成人および ASD 成人当事者を対象に検討を行った。

#### (2) 課題 fMRI を用いた神経基盤の検討

当初は逆転学習課題を想定していたが施行数の多さから ASD 当事者が研究に耐えられない可能性があるため、異なる課題を策定し使用した。感情のこもった声を刺激とし、それに対する潜在的な処理をする際にどのような脳の振る舞いをするかを検討した。

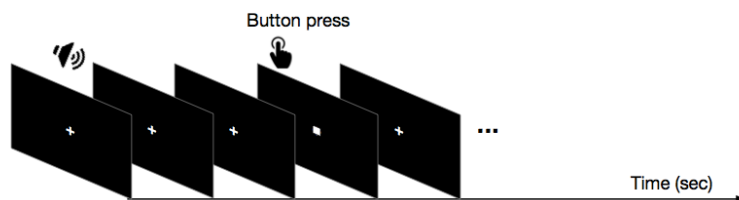


図 2 聴覚課題のデザイン

具体的には、研究協力者には、画面上に四角がでたときにボタン押しをすることのみを教示することで、潜在的な他者の感情処理についての神経基盤とその際の切り替わりに着目して検討を行った (図 2)。

#### (3) 心的距離の認知的柔軟性に対する影響の検討

これまでの先行研究により、他者の状態推定などにおいて他者との心的距離が近ければ近いほど、その推定が容易であることが知られている。これまで ASD を対象とした行動研究において、ASD との社会的な距離に依存して、他者報酬、他者参照などを含めた能力において健康成人と異なる振る舞いをする事が知られている。しかし、友人といっても健康なヒトと ASD 当事者では心的距離が異なる可能性があり、その点が日常的なコミュニケーションにおける認知的柔軟性に影響を与えている可能性がある。この点を検討するため、ASD における仲の良い人との心的距離、距離を定義する基準などについて調査・検討を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 安静時 fMRI を用いた認知的柔軟性に関わる脳領域の機能的分化に関する検討

36 名の ASD 男性当事者と 38 名の健康成人男性から取得した安静時 fMRI データを用いて解析を行った。機能的分割にはスペクトラル・クラスタリングの手法を用い、島皮質を機能結合のパターンから 8 個の領域に分割した。

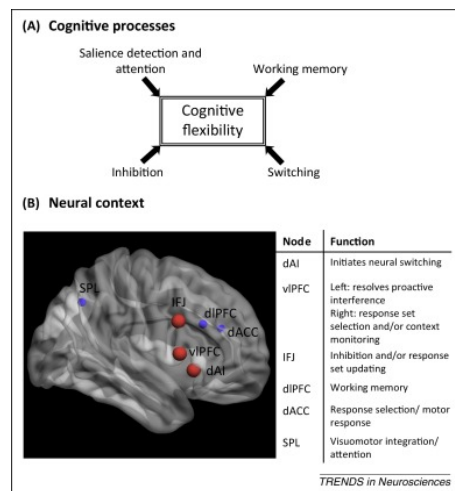


図 1. 認知的柔軟性に関わる神経基盤 (Dajani et al., 2015)

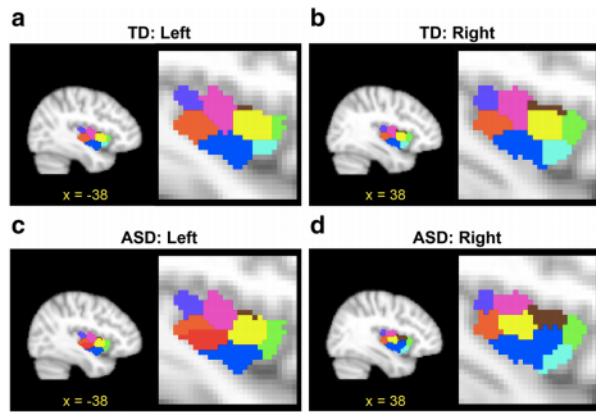


図 3. 健康成人およびASD当事者の島皮質の機能的分化の結果。

島皮質の両側において、ASD 当事者は健康成人と比べて異なる機能分化をしていることが明らかになった (図 3)。とりわけ、右の島皮質では、感覚入力に関する領域が ASD 当事者において体積が大きいことが明らかになった。更に、これらの脳領域の機能的な違いを Neurosynth を用いて明らかにした。健康成人では、左島皮質前部には認知、感覚および情動に関わる領域が存在するのに対して、ASD では感覚に関する領域しか存在しないことが明らかになった (図 4 左)。一方、右島皮質については、健康成人に比べて体積に異常は見られるが、機能的には健康成人とは変わらないことが明らかになった (図 4 右)。

これらのことから、ASD において島皮質前部の認知に関わる脳領域がないことが認知的柔軟性の欠如に関わっている可能性がある。

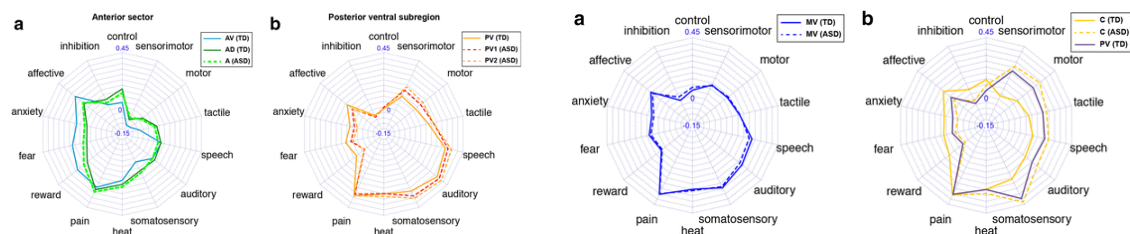


図 4. メタ解析によるデコーディングを用いた脳領域の機能評価。(左) 左島皮質、(右) 右島皮質の結果。

### (2) 課題 fMRI を用いた神経基盤の検討

ASD 当事者は健康成人と比べて、右の上側頭回中部および右に上側頭回後部において賦活が低下していることが明らかになった (図 5 左)。加えて、これらの賦活の減少が ASD の社会性障害の重症度と関連していることを明らかにした (図 5 右)。

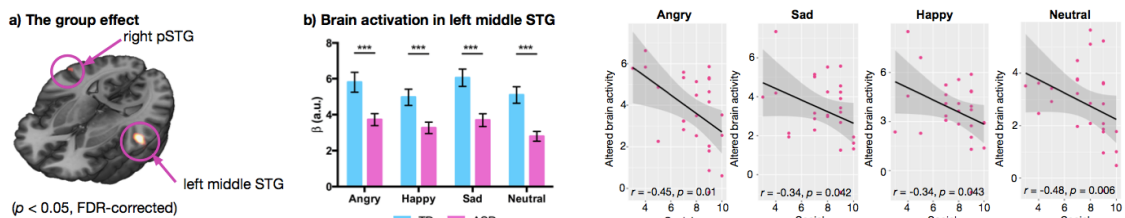


図 5 感情処理に関わる脳基盤における群間差と症状との関連

今後は、全脳の機能結合パターンやダイナミクスの変化がどのように群間差で異なるかを検討し、認知的柔軟性との関連や常同行動との関連を探る。

### (3) 心的距離の認知的柔軟性に対する影響の検討

ASD と健康成人 20 名程度からデータを取得し、検討を行った。友人の数や距離については群間差はなかった。仲が良いという基準については、ASD では接触回数などの頻度が含まれていた。両群共通して、自分の悩みを打ち明けられるかといった基準が含まれていた。今後、このような定性的なデータの特徴ベクトル化し、研究協力者間の異同や症状との関連を明らかにしていく。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Yamada, T., Itahashi, T., Nakamura, M., Watanabe, H., Kuroda, M., Ohta, H., Kanai, C., Kato, N., Hashimoto, R-I.: Altered functional organization within the insular cortex in adult males with high-functioning autism spectrum disorder: Evidence from connectivity-based parcellation. *Molecular Autism* (2016). (Equally contribution)

(査読有)

〔学会発表〕(計2件)

- ① Itahashi, T., Fujino, J., Nakamura, M., Ohta, H., Kanai, C., Kato, N., Hashimoto, R-I.: Neural correlates of implicit emotion prosodic processing in adults with autism spectrum disorder. Organization for Human Brain Mapping 2018, シンガポール (2018年6月17日)
- ② Itahashi, T., Okada, R., Itoi, C., Ohta, H., Fujino, J., Nakamura, M., Kanai, C., Kato, N., Hashimoto, R-I.: Atypical global signal correlations in adult males with autism. Organization for Human Brain Mapping 2017, バンクーバー, カナダ, (2017年6月25日)

〔図書〕(計0件)

該当なし

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

該当なし

○取得状況 (計0件)

該当なし

〔その他〕

ホームページ等

該当なし

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者

該当なし

(2) 研究協力者

該当なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。