

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10326

研究課題名(和文) 注意の切替え機能に着目したASDの柔軟性低下に関わる脳神経メカニズムの解明

研究課題名(英文) Neural mechanisms of cognitive inflexibility and attention-shifting in autism spectrum disorder

研究代表者

鄭 志誠 (Tei, Shisei)

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：00621575

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症スペクトラム(ASD)を対象に注意の切替え機能と柔軟性の関係、そしてその背景にある脳内メカニズムを調査した。この結果、ASD群では、定型発達群に比べ、注意の切替え機能と社会性を要する柔軟性の低下が認められた。さらに注意の切替え機能と柔軟性の間にも有意な関係が示された。この結果はこれまでASDにおいて指摘されてきた、社交場面での文脈のくみ取りの困難さや、状況理解(気づき)の不足という議論を注意機能の側面からサポートしている。さらに背景にある脳内メカニズムの研究では、これらの困難さをよりよく説明する結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ASDの柔軟性低下の背景にある認知・脳内メカニズムを調査した。この結果、神経心理・脳機能の観点から新たなエビデンスを提供する事ができた。本研究の結果、ASDにおける低次の注意・視点の切り替えの変調は、共感・自己-他者理解を介し、高次の様々な柔軟な社会的意思決定に影響を及ぼす可能性が示唆された。これらの結果は、ASDのみならず社会的柔軟さの低下に関わる病態を理解する上でも有用であり、今後研究を進めていく上でも重要な基盤となりうる。さらにこれらの知見は、社会適応能力を効果的に高める臨床介入を考える上でも有益な情報となると考えている。

研究成果の概要(英文)：Individuals with autism spectrum disorder (ASD) frequently report difficulty in flexible responding to social situations. However, the underlying neurocognitive mechanism remains insufficiently explored. We investigated this issue in relation to attention shifting functions. We found decreased flexible and attention processing among participants with ASD, as compared to those with typical development. Moreover, we also observed a link between participants' capacity in flexible decision-making and attention shifting. These findings, together with our brain-imaging findings, support the recent idea that the inflexible behaviors in people with ASD may be crucially owing to their decreased situational understanding and/or reduced awareness of the social context; and that these phenomena might stem from their decreased and/or altered attention shifting.

研究分野：精神医科学

キーワード：柔軟性 注意機能 発達障害 意思決定 共感

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム(ASD)を含めた発達障害は、対人関係の形成や社会参加に困難をもたらし、孤立や甚大な経済損失にも関わるため、大きな社会問題になっている(Robic et al., 2015)。このため社会的な適応能力を高める支援は急務となっている。そしてこれには適応能力の背景にある認知の柔軟性のメカニズムの理解が不可欠である。しかし、これらの進展は未だ不十分である。

私たちはこれまで社会的な不適応行動を、経済ゲームや道徳ジレンマ等の意思決定課題で調べてきた。そして健常群では、適応的(柔軟)に判断を切替えるには、前頭前野の働きに加え、これまであまり注目されなかった側頭頭頂接合部(TPJ)も重要である事を明らかにした。TPJは注意を自発的に自分から他人へ切り替えて共感をしたり、周囲の状況変化を把握するのを促進したりして、柔軟な判断をサポートする可能性を見出した。しかし、これらがASDにおいても該当するのかについては、十分な知見が得られていない(Geurts, et al., 2009)。

2. 研究の目的

本研究では、TPJの働きが関わる低次の注意や視点切替えが、日常生活の様々な高次の柔軟性にも不可欠という考えのもと、ASDの行動の柔軟性低下に関わる認知・脳神経メカニズムを解明する事を目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、以下の4つの実験を行った。

1) 健常(定型発達)群とASD群を対象とした、視点切り替え課題と経済ゲームを用いた行動実験

社会的柔軟さを、視点の切り替え能力や利己-利他が関わる自己中心性の強度という観点から調べ、各群を比較した。ここでは、自分の視点を、パソコン画面に出てくる人物の視点に切り替え、パソコン画面の状況を判断する課題(visual perspective taking task 図1A; Tei et al., 2019)、そして自分と親密度が異なる複数の人たちの間でお金を分配する課題(social discounting 図1B)を用いた。

2) ASD群を対象とした、潜在連合テスト(IAT: Implicit Association Test)と経済ゲームを用いた行動実験

社会的柔軟さを、道徳の理解や社会的利益の追求の観点から調べ、各群を比較した。ここでは功利的な柔軟さが関わるIAT課題と経済ゲーム(Ultimatum Game)、そして柔軟性の心理尺度を組合せた。

3) 機能的磁気共鳴画像と視点切り替え課題(empathic embarrassment 課題)を用いた実験

社会的柔軟さを、共感や注意・視点の切り替えの観点から調べた。ここでは自分の視点を、パソコン画面に出てくる他者の(社会的に恥ずかしい状況におかれた)視点に切り替える課題を機能的磁気共鳴画像の撮像中に実施した。そして認知の柔軟性を調べる課題(Wisconsin card sorting task)や心理尺度も用いた。

4) 健常群を対象とした経頭蓋磁気刺激装置(rTMS)と経済ゲーム課題を組み合わせた実験

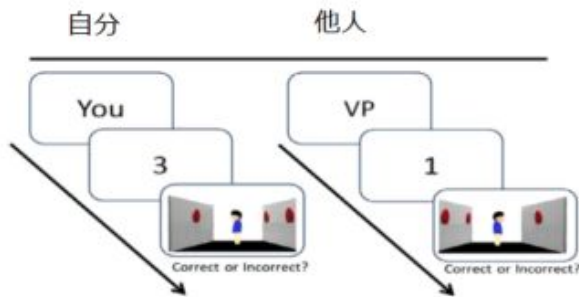
社会的柔軟さを状況・文脈に即した社会行動(帰属グループ、非帰属グループへの投資)という観点から調べた。ここでは経頭蓋磁気刺激装置によりTPJの活動を抑制し、経済ゲーム(Trust Game)を実施した。

4. 研究成果

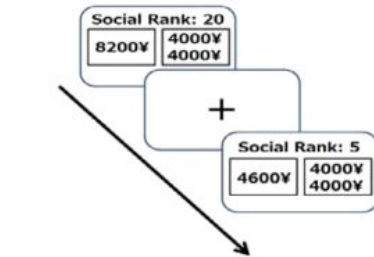
1) 健常(定型発達)群と ASD 群を対象とした、視点切り替え課題と経済ゲームを用いた行動実験

自分と他者との間で視点を柔軟に切り替える能力と、他者とお金を分配する際の金額との間に有意な関係が認められた (Tei et al., 2019; 図 1C)。さらに ASD は TD に比較し、お金を分配する相手との親密度を加味して分配金額を増減させる傾向が低い事も認められた(図 1D)。この点は、ASD が単なる利己的な行動をとるのではなく、柔軟さの低下の故、行動のバリエーションが減り、atypical な寛大さも示しうるといふ近年隆起している見解とよく一致している。

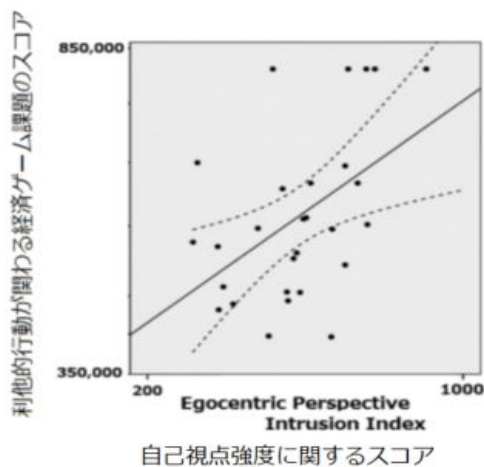
A Visual perspective taking Task



B Social Discounting Task



C



D

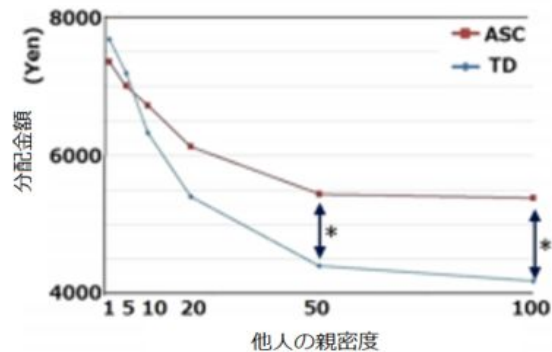


図 1 視点切り替え課題と経済ゲームを用いた行動実験とその結果

2) ASD 群を対象とした、潜在連合テスト(IAT)と経済ゲームを用いた行動実験

IAT と柔軟性を反映する心理スコア間に有意な相関が認められた (Tei et al., 2018)。ここでは、功利的柔軟さと道徳的モラルの間で葛藤が強まるほど、あるいは柔軟な注意制御が困難なほど、日常生活における柔軟さも低い傾向が示された。

3) 機能的磁気共鳴画像と視点切り替え課題(empathic embarrassment 課題)を用いた実験

脳活動の特性と心理尺度との相関結果から、社会的柔軟性の低下・対人不安の増強には、視点の切り替え、認知・情動的共感を支える脳神経ネットワークが寄与する可能性を見出した(Tei et al., 2020; 図 2)。ここでは仮説を支持する TPJ の寄与も認められた。また、開発を進めた同期解析 (ISC: Intersubject correlation analysis)を活用することで、より鋭敏な結果が得られた。

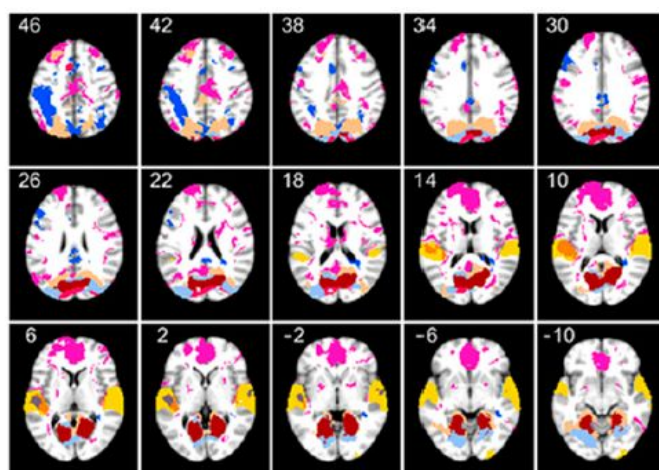


図2 視点切り替え課題を用いた実験においてISC解析を応用した脳内ネットワークの同定

4) 健常群を対象とした経頭蓋磁気刺激装置(rTMS)と経済ゲーム課題を組み合わせた実験

sham 刺激後に施行したゲームの結果では、予想通り、被験者はライバルグループと仲間のグループをそれぞれ認識し、柔軟に仲間グループに対して、より多くの投資を行った。一方 rTMS により TPJ の活動を抑制した直後では、このような文脈的柔軟な判断は sham 刺激後に比較し、有意に減弱した(Fujino et al., 2020)。

以上の一連の実験結果により、柔軟な行動の低下を様々な異なる側面から定量化・視覚化する事ができた。ここでは、心理スコア、行動課題データ、脳機能画像解析による脳活動の特性、そして rTMS を用いた課題の結果などを用いており、このようなマルチモーダルなアプローチが、社会的柔軟性という複雑な行動を調査するのに有用であることも示唆された。また ASD では他者への共感の変調が指摘されているが、本研究では予期せず ASD の利他的側面もとらえることができた。なお、この利他的な行動は、他者の親密度によって、利他的度合いがあまり変化しない、つまり文脈的な柔軟性が低いことも示唆された。これらの結果は、ASD の病態の複雑さを反映している可能性もあり、さらなるの研究を計画する上でも、有用な情報となった。これらの結果を踏まえ、今後、認知の柔軟性の関わる病態理解を進展させるべく、多角的に研究を発展させていきたい。

参考文献

- Fujino, J., Tei, S., Itahashi, T., Aoki, Y. Y., Ohta, H., Kubota, M., Hashimoto, R. I., Takahashi, H., Kato, N., & Nakamura, M. (2020). Role of the right temporoparietal junction in intergroup bias in trust decisions. *Human brain mapping, 41*(6), 1677–1688. <https://doi.org/10.1002/hbm.24903>
- Geurts, H. M., Corbett, B., & Solomon, M. (2009). The paradox of cognitive flexibility in autism. *Trends in cognitive sciences, 13*(2), 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.11.006>
- Robic, S., Sonié, S., Fonlupt, P., Henaff, M. A., Touil, N., Coricelli, G., Mattout, J., & Schmitz, C. (2015). Decision-making in a changing world: a study in autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders, 45*(6), 1603–1613. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2311-7>
- Tei, S., Fujino, J., Hashimoto, R. I., Itahashi, T., Ohta, H., Kanai, C., Kubota, M., Nakamura, M., Kato, N., & Takahashi, H. (2018). Inflexible daily behaviour is associated with the ability to control

an automatic reaction in autism spectrum disorder. *Scientific reports*, 8(1), 8082.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-26465-7>

Tei, S., Fujino, J., Itahashi, T., Aoki, Y., Ohta, H., Kubota, M., Hashimoto, R. I., Nakamura, M., Kato, N., & Takahashi, H. (2019). Egocentric biases and atypical generosity in autistic individuals. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 12(11), 1598–1608. <https://doi.org/10.1002/aur.2130>

Tei, S., Kauppi, J. P., Jankowski, K. F., Fujino, J., Monti, R. P., Tohka, J., Abe, N., Murai, T., Takahashi, H., & Hari, R. (2020). Brain and behavioral alterations in subjects with social anxiety dominated by empathic embarrassment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(8), 4385–4391. <https://doi.org/10.1073/pnas.1918081117>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Tei Shisei, Kauppi Jukka-Pekka, Jankowski Kathryn F., Fujino Junya, Monti Ricardo P., Tohka Jussi, Abe Nobuhito, Murai Toshiya, Takahashi Hidehiko, Hari Riitta	4. 巻 117
2. 論文標題 Brain and behavioral alterations in subjects with social anxiety dominated by empathic embarrassment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 4385 ~ 4391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1918081117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Rodriguez-Larios Julio, Faber Pascal, Achermann Peter, Tei Shisei, Alaerts Kaat	4. 巻 10
2. 論文標題 From thoughtless awareness to effortful cognition: alpha - theta cross-frequency dynamics in experienced meditators during meditation, rest and arithmetic	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-62392-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Fujino Junya, Tei Shisei, Itahashi Takashi, Aoki Yuta Y., Ohta Haruhisa, Kubota Manabu, Hashimoto Ryu ichiro, Takahashi Hidehiko, Kato Nobumasa, Nakamura Motoaki	4. 巻 41
2. 論文標題 Role of the right temporoparietal junction in intergroup bias in trust decisions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Brain Mapping	6. 最初と最後の頁 1677 ~ 1688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hbm.24903	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fujino Junya, Tei Shisei, Itahashi Takashi, Aoki Yuta Y., Ohta Haruhisa, Kubota Manabu, Hashimoto Ryu ichiro, Nakamura Motoaki, Kato Nobumasa, Takahashi Hidehiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Impact of past experiences on decision-making in autism spectrum disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tei Shisei, Fujino Junya, Itahashi Takashi, Aoki Yuta, Ohta Haruhisa, Kubota Manabu, Hashimoto Ryu-ichiro, Nakamura Motoaki, Kato Nobumasa, Takahashi Hidehiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Egocentric biases and atypical generosity in autistic individuals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Autism Research	6. 最初と最後の頁 1598 ~ 1608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/aur.2130	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tei Shisei, Kauppi Jukka-Pekka, Fujino Junya, Jankowski Kathryn F., Kawada Ryosaku, Murai Toshiya, Takahashi Hidehiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Inter-subject correlation of temporoparietal junction activity is associated with conflict patterns during flexible decision-making	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2018.07.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tei Shisei, Fujino Junya, Hashimoto Ryu-ichiro, Itahashi Takashi, Ohta Haruhisa, Kanai Chieko, Kubota Manabu, Nakamura Motoaki, Kato Nobumasa, Takahashi Hidehiko	4. 巻 8
2. 論文標題 Inflexible daily behaviour is associated with the ability to control an automatic reaction in autism spectrum disorder	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26465-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tei Shisei, Fujino Junya, Kawada Ryosaku, Jankowski Kathryn F., Kauppi Jukka-Pekka, van den Bos Wouter, Abe Nobuhito, Sugihara Genichi, Miyata Jun, Murai Toshiya, Takahashi Hidehiko	4. 巻 7
2. 論文標題 Collaborative roles of Temporoparietal Junction and Dorsolateral Prefrontal Cortex in Different Types of Behavioural Flexibility	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature scientific report	6. 最初と最後の頁 --
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-06662-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujino Junya, Tei Shisei, Jankowski Kathryn F., Kawada Ryosaku, Murai Toshiya, Takahashi Hidehiko	4. 巻 367
2. 論文標題 Role of Spontaneous Brain Activity in Explicit and Implicit Aspects of Cognitive Flexibility under Socially Conflicting Situations: A Resting-state fMRI Study using Fractional Amplitude of Low-frequency Fluctuations	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 60 ~ 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2017.10.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fujino Junya, Tei Shisei, Hashimoto Ryu-ichiro, Itahashi Takashi, Ohta Haruhisa, Kanai Chieko, Okada Rieko, Kubota Manabu, Nakamura Motoaki, Kato Nobumasa, Takahashi Hidehiko	4. 巻 8
2. 論文標題 Attitudes toward risk and ambiguity in patients with autism spectrum disorder	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Autism	6. 最初と最後の頁 --
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13229-017-0162-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kubota Manabu, Fujino Junya, Tei Shisei et al	4. 巻 30
2. 論文標題 Binding of Dopamine D1 Receptor and Noradrenaline Transporter in Individuals with Autism Spectrum Disorder: A PET Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 6458 ~ 6468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhaa211	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 鄭 志誠
2. 発表標題 社交不安の脳神経基盤と注意機能
3. 学会等名 早稲田大学 2020年応用脳科学カンファレンス
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鄭 志誠
2. 発表標題 しなやかな行動と気づき
3. 学会等名 東京国際大学 ファカルティセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤野 純也
2. 発表標題 認知的柔軟性の顕在的・潜在的側面と安静時脳活動について
3. 学会等名 日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤野 純也
2. 発表標題 認知的柔軟性の顕在的・潜在的側面と安静時脳活動について
3. 学会等名 日本臨床精神神経薬理学会・日本神経精神薬理学会合同年会プログラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤野純也
2. 発表標題 Decision making under sunk costs in autism spectrum disorder
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤野純也
2. 発表標題 Need for closure and flexible decision-making in individuals with and without autism spectrum disorder
3. 学会等名 第40回日本生物学的精神医学会・第61回日本神経化学会大会合同年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shisei Tei
2. 発表標題 Inflexible daily behaviour, atypical economic rationality, and an ability to control automatic/emotional reaction in autism spectrum disorder
3. 学会等名 国際自閉症カンファレンス東京2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Junya Fujino
2. 発表標題 Attitudes toward risk and ambiguity in patients with autism spectrum disorder
3. 学会等名 国際自閉症カンファレンス東京2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鄭 志誠
2. 発表標題 Neural correlates of cognitive flexibility and attention processing
3. 学会等名 早稲田大学 2021年応用脳科学カンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤野純也
2. 発表標題 社会的葛藤場面での意思決定における側頭頭頂接合部の役割
3. 学会等名 日本生物学的精神医学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤野純也
2. 発表標題 信頼関係における内集団バイアスと右側頭頭頂接合部
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	藤野 純也 (Fujino Junya) (90783340)	昭和大学・大学共同利用機関等の部局等・講師 (32622)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
フィンランド	Aalto University	University of Jyvaskyla	University of Eastern Finland	
英国	University College London			
米国	University of Oregon			