

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15506

研究課題名（和文）自閉スペクトラム症における遂行機能障害のメカニズムと神経学的基盤の解明

研究課題名（英文）Neural mechanisms of executive dysfunction in ASD

研究代表者

高橋 芳雄（Takahashi, Michio）

弘前大学・保健学研究科・准教授

研究者番号：70760891

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、自閉スペクトラム症（ASD）における遂行機能障害の神経学的基盤を明らかにすること目的として、ASD者と定型発達者からデータを取得した。両グループの認知機能検査の遂行成績を比較した結果、ASDグループで視空間ワーキングメモリ課題の遂行成績が有意に低下していた。また、認知的制御課題およびプランニング課題において、ASDグループで有意な課題遂行時間の遅延が認められた。また、右上前頭回の白質体積のおよび左島の拡散異方性係数が課題に対する反応の遅延と相関が認められた。これらの結果から当該領域における白質の構造的差異がASDにおける遂行機能の障害に関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、遂行機能検査の成績に影響を及ぼし得る様々な要因を統制することで、自閉スペクトラム症の本態的な遂行機能障害について明らかにすると同時に、その神経学的基盤についても解明した。これまでに、ASDの遂行機能障害に対して介入を行うことで、遂行機能障害だけでなく周辺症状も改善することが報告されている。本研究の成果は、自閉スペクトラム症の遂行機能に対する介入の最適化に大きく寄与する可能性があるという点で社会的な意義を有する。

研究成果の概要（英文）：The aim of the present study was to clarify the neural mechanisms of executive dysfunction in autism spectrum disorder (ASD). Therefore, we obtained the data of executive function tests and structural brain imaging from the individual with ASD or typical development.

As a result of comparing the performance of executive function tests between ASD and typical development, it was found that the lower score of the visuospatial working memory and the later performance speed of planning task and cognitive regulation task in ASD compared to typical development. In addition, the later performance speed of the planning task was related to the differences of white matter structure in the right superior frontal gyrus and left insular between ASD and typical development. These results suggest that structural differences in white matter in these regions are involved in the impairment of executive function in ASD.

研究分野：神経心理学

キーワード：自閉スペクトラム症 遂行機能

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; 以下 ASD) は社会的コミュニケーションの障害と、行動、興味または活動の限局性を中核症状とする神経発達障害である。これらの中核的症状に加えて、ASD 者では認知機能の一種である遂行機能に障害があることがわかっている。先行研究において、遂行機能は前頭葉および前頭葉と関連したネットワークと関係する脳部位の構造と密接な関連を持つことがわかっている。ASD 患者の遂行機能障害は、ASD の中核的な障害である社会性の障害や常同行動と密接に関連するだけでなく、ASD 者の社会的適応状態、生活の満足度とも関連することが示されている。

(2) ASD では幼少期から成人期を通じて脳構造に変異が生じていることがわかっている。脳形態画像研究では、幼少期における全体的な脳の体積の増大、前頭葉および側頭葉の皮質体積の減少あるいは皮質厚の減少があることが報告されている。また、拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Imaging; 以下、DTI) を用いた研究においても、発達期において異なる上縦束および帯状束の神経線維接続の変異があることが明らかになっている。

(3) 遂行機能は本来、輻輳的な構成概念であり、抑制制御、認知的柔軟性、プランニングなどといった種々の認知機能から構成され、それぞれの認知機能はヒエラルキーを有している。しかしながら、これまでの研究では“遂行機能”として一律に扱われるか、あるいは遂行機能を構成する一部の認知機能のみを抽出して、脳構造との関連について検討し、遂行機能障害の神経学的基盤について論じたものが殆どである。一方で、遂行機能の各コンポーネントは、それぞれ独立した成分であるものの、相互に一定の関連がある。そのため、遂行機能の一部のコンポーネントのみを抜き出して脳構造との関連を検討し、仮に両者に統計上有意な関連があったとしても、その関係が直接的な関係なのか、または他の遂行機能のコンポーネントを介した間接的な効果かということを判断することができない。このような問題を解決するためには個人の遂行機能を包括的に評価し、脳構造との関連を検討する必要がある。しかし、ASD における包括的な遂行機能障害の評価と脳画像を組み合わせた研究は行われておらず、ASD の遂行機能障害とその神経基盤の全体像については未だ明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、遂行機能を包括的に測定できるように組み立てられた検査バッテリーを用いて ASD 患者の遂行機能障害を測定すると同時に、撮像した脳画像を利用して、ASD 患者の遂行機能障害の神経基盤の全体像を明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

(1) 対象は知的水準が一定以上 ( $IQ \geq 80$ ) 18 歳以上の ASD の診断基準 (DSM-5) を満たす者と、対照群の定型発達者。研究対象者に対して認知機能検査および脳画像の撮像を行い、遂行機能と脳構造画像のデータを取得した。

(2) 脳画像の解析は T1 強調画像、DTI とともにクラウドベースの脳画像解析ソフトである MRICloud を使用した。脳構造の指標として、各脳部位の灰白質体積と白質体積を算出した。DTI の解析では、アトラスに従って分けられた各々の白質神経線維の異方性係数 (FA 値) を算出し、各々の神経線維束による脳部位間の接続強度について評価を行った。

(3) ASD 者と定型発達者間で遂行機能検査の各スコアについて比較を行い、ASD における遂行機能で障害さ入れているコンポーネントについて同定した後、障害があるとわかった遂行機能のコンポーネントと脳構造的指標との関連を検討した。遂行機能検査の比較の際には、その遂行成績に大きな影響を及ぼすと考えられる ADHD 特性を統制変数として投入した。

### 4. 研究

(1) 本研究において解析対象者となったのは ASD 者 11 名と定型発達者 37 名解析対象となった。遂行機能改題の成績に影響を与えられ、IQ と処理速度については、両グループで有意な差がみとられなかった。また、ADHD 特性については有意に ASD グループで有意に高い値を示した。

(2) ASD グループと定型発達グループで遂行機能検査の成績を比較した結果 (図 1) 視覚的ワーキングメモリーの成績が ASD グループで有意に低下していることがわかった。一方で、他遂行機能課題 (認知的制御、プランニング、聴覚的ワーキングメモリー) については差が認められなかった。これらの結果は、ASD の本態的な遂行機能の障害は視覚的ワーキングメモリーであることが明らかになった。さらに、遂行機能検査のスコアに加えて、課題に対する反応時間につい

て両グループで比較した。その結果、認知的制御課題における反応時間と、プランニング課題における課題解決時間において、ASDは有意な遅延を示した。これらの結果は、ASDにおけるこれらの領域の遂行機能障害は反応時間の遅延に由来するものであることが示唆された。

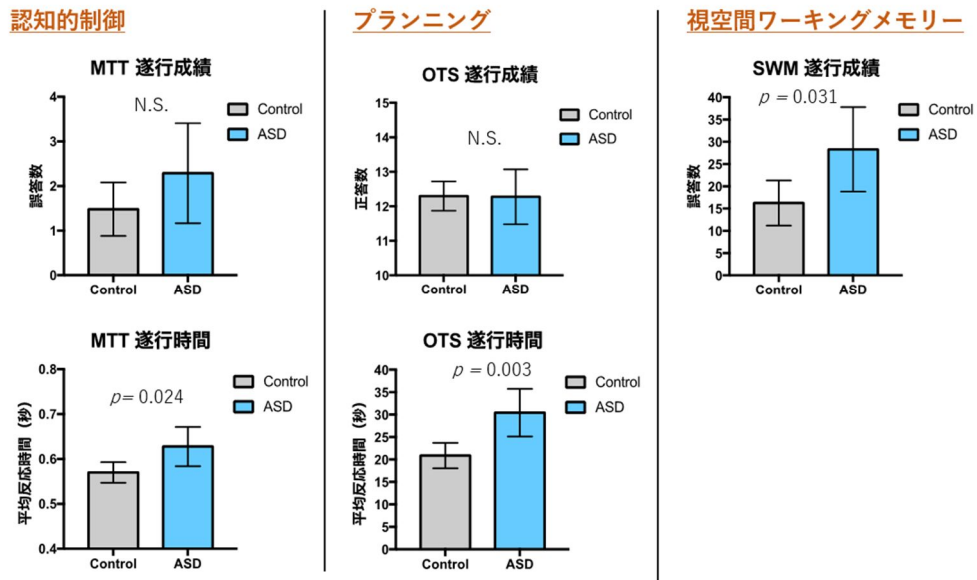


図1 遂行機能検査成績の比較

(3) 脳の各領域の構造的指標と ASD グループで認められた遂行機能課題における成績の低下や、反応時間の遅延の関連を検討した(図2)。結果、プランニング課題の課題遂行時間の遅延と右上前頭回の白質体積と有意な正の相関が認められた。また、当該領域の白質体積は ASD グループが定型発達グループと比較して有意に大きかった。加えて、プランニング課題の遂行時間の遅延は左島領域の拡散異方性係数と有意な正の相関があると同時に、当該領域の拡散異方性係数は ASD グループで有意に大きかった(図3)。

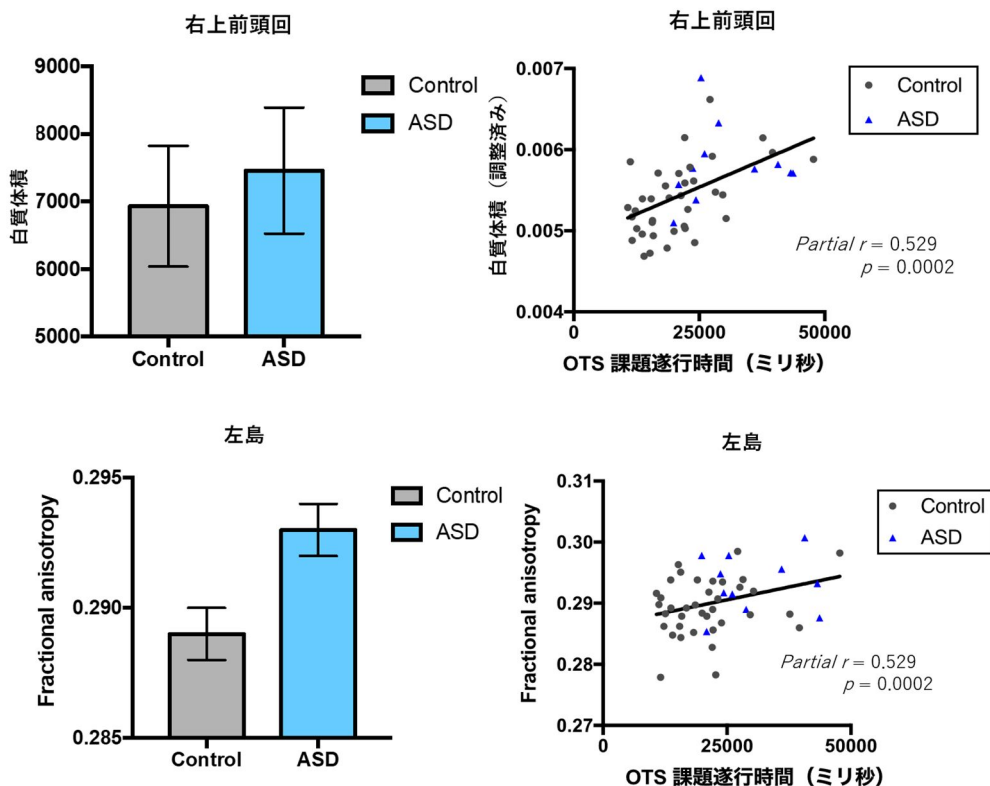


図2 脳構造とプランニング課題の反応時間の関連

(4) 本研究の結果は、遂行機能課題の成績に大きな影響を及ぼすと考えられる個人の知的機能水準、処理速度、ADHD 症状を統制したうえで ASD の遂行機能障害を同定し、かつ脳構造との関連を明らかにした画期的なものである。今後は、脳の構造だけでなく、機能についてもどのように ASD と関連した遂行機能障害と関係があるかについても明らかにしていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Michio Takahashi, Yuri Matsubara, Shuichi Ono, Kazuhiko Nakamura
2. 発表標題 The white matter microstructure of basal ganglia related atypical sensory processing in ASD
3. 学会等名 International Society for Autism Research 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Reduced Regional Gray Matter Volume in the Frontal lobe may be the Neural Basis Underlying Atypical Sensory Processing in Autism Spectrum Disorder
2. 発表標題 Yuri Matsubara, Michio Takahashi, Manabu Saito, Shuichi Ono, Kazuhiko Nakamura
3. 学会等名 International Society for Autism Research 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋芳雄、松原侑里、中村和彦
2. 発表標題 自閉スペクトラム症における 遂行機能障害の神経基盤の解明
3. 学会等名 第45回日本脳科学学会
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------