

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601  
 研究種目：基盤研究(B)（一般）  
 研究期間：2019～2022  
 課題番号：19H03535  
 研究課題名（和文）自閉症の認知硬直性を惹起する神経遷移ダイナミクスの同定と動的脳刺激法による介入  
 研究課題名（英文）Investigation of neural transitory dynamics behind cognitive rigidity in autism and intervention with dynamic brain stimulation methods  
 研究代表者  
 渡部 喬光（Watanabe, Takamitsu）  
 東京大学・ニューロインテリジェンス国際研究機構・准教授  
 研究者番号：10710767  
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、脳神経活動状態の変化を追跡し、それに基づいた非侵襲的神経刺激を行い、自閉スペクトラム症（ASD）当事者の認知的硬直性を緩和させることにあった。我々はまず、エネルギー地形解析を拡張し、脳活動依存型脳刺激装置を開発し、神経活動が行動や認知に及ぼす影響は、周囲の神経活動の履歴に左右されるということも明らかにした。この開発過程で、エネルギー地形解析の元となっているペアワイズ最大エントロピー法を新たなヒトの行動へ適用することにも成功した。これらの成果をもとに、高機能ASD当事者の認知的硬直性、感覚の硬直性、非言語情報の非定型的処理を制御することができることを実験的に明らかにした。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義は、1. 方法論的發展として、エネルギー地形解析をより多くの脳領域を対象にも行えるように拡張したという点と、2. 概念的進歩としては、brain-behaviour causalityが脳活動状態依存に変化することを明らかにした点とがある。社会的意義は、この方法を用いることで、高機能自閉スペクトラム症の認知の硬直性や感覚の硬直性、社会疎通性の非定型性が緩和される傾向となった、という点にあると思われる。

研究成果の概要（英文）：In this project, we aimed to launch a system in which we could track brain state dynamics almost simultaneously and also control it with non-invasive neural stimulation methods, such as TMS. To this end, we first extended “Energy landscape analysis” and built such brain-state-driven neural stimulation (BDNS) system. Next, using the BDNS system, we found that, some brain-behaviour causality cannot be detected without monitoring brain state dynamics and stimulating a specific brain region at the right timing in terms of such brain state dynamics. Finally, we showed that a longitudinal BDNS-based neural stimulation over autistic individuals could mitigate their cognitive and sensitive rigidity. Furthermore, we found that such BDNS could make the atypical social interactions seen in autistic individuals closer to those seen in typically developing ones.

研究分野：認知神経科学・精神医学

キーワード：自閉スペクトラム症 MRI TMS エネルギー地形解析 神経タイムスケール解析 脳活動駆動型神経刺激装置

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

### 1-1. 学術的背景：臨床的背景

有病率 1% 以上を示す神経発達障害である自閉スペクトラム症 (ASD) は社会性の障害と活動興味の範囲の著しい限局 (RRB; 認知的硬直性, cognitive rigidity) という二つの中核症状によって特徴付けられる。これまでの ASD の神経生物学的研究は社会性の障害を対象としたものが多く、認知的硬直性の神経基盤はほとんど不明だ。

しかし cognitive rigidity は ASD 当事者の社会生活上無視できない。むしろ高機能 ASD 当事者では、その平均/平均以上の IQ を活用し社会性の障害を克服しても、認知的硬直性が原因で会社や学校で苦しむことも多い。したがって、ASD の cognitive rigidity の神経基盤の解明は社会的にも臨床的・神経生物学的にも重要な課題であると言える。

### 1.2. 学術的背景：認知神経科学的背景

一方、そのように cognitive rigidity 症状で苦しんでいることが多い高機能 ASD 者は、定型発達者とは異なるユニークな認知パターンを呈することが多い。例えば、非常に論理的であったり、たとえ繰り返し作業であっても集中力を保ってパフォーマンスを維持できたりする、といった点である。社会学的研究ではそういった知能のユニークさに creativity を見出している。本研究の代表者は、energy landscape analysis という独自の解析手法 (Watanabe et al., 2013, 2014, Nat Comms) を安静時脳活動に適用することで、こういった高機能 ASD のユニークな知能が非定型的に安定した大脳神経遷移ダイナミクスと相関している可能性を示した (Watanabe & Rees, 2017, Nat Comms)。

この認知神経科学的な知見を踏まえると、1.1 で触れた cognitive rigidity 症状も、ASD 当事者の大脳に見られる過度に安定した神経遷移ダイナミクスによって引き起こされているのではないかと、という推測ができる。そこで、本研究ではまず [1] 「高機能 ASD 当事者の cognitive rigidity は、彼らの大脳神経遷移ダイナミクスが定型発達者に比べて安定化していることと相関している」という仮説を拡張版 energy-landscape analysis と独自の心理課題 (自発的課題切替試験) を用いて検証する。次に、その神経遷移ダイナミクスと行動との相関関係に潜んだ因果性を直接調べるために、[2] 脳波駆動型非侵襲的磁気刺激法 (EEG-triggered TMS) を用い、「ある特定の脳活動状態に停留し続けてしまうという傾向こそが、ASD の cognitive rigidity の原因の一つである」という仮説を検証する。

## 2. 研究の目的

上記のように本研究は、[1] 成人高機能 ASD 当事者の cognitive rigidity の背景にある全脳レベルでの ASD 固有の巨視的神経遷移ダイナミクスを同定し、[2] EEG-triggered TMS を用いることで、その脳-行動間の因果律を立証することを一義的な目的とする。

## 3. 研究の方法

3.1. まず準備として、脳活動依存型の脳刺激装置の開発及びその性能の検証を行った。脳活動をほぼリアルタイムに解析・同定するための要素技術として、エネルギーランドスケープ解析の拡張を行い、その feasibility test は Human Connectome Project のデータを用いて行った。

3.2. この拡張型エネルギー地形解析と、新規に開発したリアルタイム脳波 (EEG) データ前処理システムと非侵襲的経頭蓋磁気刺激法 (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS) とを組み合わせることで脳活動依存型神経刺激システム (BDNS) を立ち上げた。

3.3. BDNS の性能を検証するため、65 人以上の健常被験者を用いた心理実験を実施し、BDNS が実際のデータ取得・解析から磁気刺激実施までどの程度のタイムラグを持っているのかという点や、刺激の空間分解能、ノイズに対する耐性などを定量化した。

3.4. これらの基礎性能を確認したのち、視覚認知の柔軟性への影響を調べるために、structure from motion 刺激を用いて視覚意識の柔軟性を定量化する心理物理実験 (test of bistable perception) を行った。

3.5. さらにこの BDNS の長期的影響を観察するために、最大 9 週間に及ぶ心理神経実験を実施した。それにより、認知の柔軟性を支配する前頭前野領域の活動及びそれによって因果的影響を受けている行動指標への、BDNS の長期的影響を計測した。

3.6. これらの成果をもとに、高機能自閉スペクトラム症 (ASD) 当事者の認知的硬直性を制御することができるか否かを実験的に検証した。具体的には、12 週間の BDNS 刺激期間、約 2 ヶ月の wash out 期間、12 週間のコントロール刺激期間からなるこの縦断実験を四十人以上の被験

者を対象に実施し、その神経生物学的・認知行動的影響を計測した。

#### 4 . 研究成果

4.1. K-means clustering 法を導入することによって、数百個レベルの regions of interest ( ROI ) x タイムポイント数 1000 程度のデータであっても energy landscape analysis を十分正確に ( fitting accuracy > 90% ) 適用することができるようになった。これを Human Connectome Project のデータで確認した。

4.2. この技術を利用し、BDNS を立ち上げることに成功した。その検証のためも含めて行った実験研究により、前頭前野を刺激して視覚認知の柔軟性をコントロールすることに成功した。この成果は、BDNS の性能を示すだけでなく、前頭前野は視覚認知の柔軟性に関して因果的効果をもっていないのではないかという従来の説を覆すものであり、かつ、brain-behaviour causality 自体が脳活動依存型に変動しているということを示す結果であった。これは国際学術誌に発表された ( Watanabe, *eLife* 2021 )

4.3. この BDNS を用いて特定の脳神経ネットワークの活動に時間依存的に介入することで、自閉スペクトラム症当事者に認められる認知の硬直性、感覚の硬直性、非言語情報の非定型的処理のいずれにも変化を惹起できるということが明らかになった。さらに、そのような反応には時間的な差があるという事実も判明した。この結果は現在投稿中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Watanabe Takamitsu	4. 巻 7
2. 論文標題 A numerical study on efficient jury size	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Humanities and Social Sciences Communications	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1057/s41599-020-00556-1	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 Watanabe Takamitsu	4. 巻 158
2. 論文標題 Autism spectrum disorder and brain state dynamics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 154 ~ 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.22124	査読の有無 無
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 Takamitsu Watanabe	4. 巻 95
2. 論文標題 Atypicality and controllability of autistic brain state dynamics in humans	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings for Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society	6. 最初と最後の頁 2 ~ S16-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/jpssuppl.95.0_2-s16-4	査読の有無 無
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 Takamitsu Watanabe	4. 巻 -
2. 論文標題 Causal roles of prefrontal cortex during spontaneous perceptual switching are determined by brain state dynamics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	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) 10.7554/eLife.69079	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 Ezaki T, Himeno Y, Watanabe T, Masuda N	4. 巻 -
2. 論文標題 Modelling state transition dynamics in resting state brain signals by the hidden Markov and Gaussian mixture models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The European Journal of 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) 10.1111/ejn.15386	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 Ezaki T, dos Reis EF, Watanabe T, Sakaki M, Masuda N.	4. 巻 3
2. 論文標題 Closer to critical resting-state neural dynamics in individuals with higher fluid intelligence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-0774-y	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 Watanabe Takamitsu, Lawson Rebecca P., Wallden Ylva S.E., Rees Geraint	4. 巻 39
2. 論文標題 A Neuroanatomical Substrate Linking Perceptual Stability to Cognitive Rigidity in Autism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 6540 ~ 6554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2831-18.2019	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 Watanabe Takamitsu, Rees Geraint, Masuda Naoki	4. 巻 8
2. 論文標題 Atypical intrinsic neural timescale in autism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.42256	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

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 Takamitsu Watanabe
2. 発表標題 State- and state-history-dependent prefrontal causal roles in spontaneous perceptual switching
3. 学会等名 Neuro2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takamitsu Watanabe
2. 発表標題 Causal roles of prefrontal cortex during spontaneous perceptual switching depend on brain state dynamics
3. 学会等名 Society for Neuroscience Annual Meeting 2021, Chicago. USA. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takamitsu Watanabe
2. 発表標題 Brain dynamics behind psychiatric disorders and intelligence
3. 学会等名 IEEE ICDDL 2021 Workshop. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takamitsu Watanabe
2. 発表標題 Detection and control of brain dynamics behind neuropsychiatric conditions
3. 学会等名 95th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Fukuoka, Japan. (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takamitsu Watanabe
2. 発表標題 Brain network structures and neural dynamics in psychiatric disorders
3. 学会等名 Nuero2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takamitsu
2. 発表標題 Brain dynamics behind autism
3. 学会等名 the 46th Meeting of Japanese Association of Communication Disorders, Japan (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡部 喬光
2. 発表標題 Timescales in autistic brains
3. 学会等名 日本神経科学学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部 喬光
2. 発表標題 大脳神経活動状態の遷移ダイナミクスから捉える高機能自閉症
3. 学会等名 日本精神神経学会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡部 喬光
2. 発表標題 A neuroanatomical basis linking perceptual inflexibility to cognitive rigidity in autism
3. 学会等名 北米神経科学学会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takamitsu Watanabe
2. 発表標題 Brain state dynamics underpinning perceptual internal model and controlling cognitive modes
3. 学会等名 Neuro2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takamitsu Watanabe
2. 発表標題 Comparison of global and local brain dynamics between pure ADHD and autistic ADHD
3. 学会等名 Society for Neuroscience Annual Meeting 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takamitsu Watanabe
2. 発表標題 Closed-loop brain stimulation to mitigate autistic neural and cognitive rigidity
3. 学会等名 IRCN-iPlasticity International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2023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
---------	---------