

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：22604

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K14364

研究課題名（和文）自閉症スペクトラム障害における社会的動機づけに関与する機能的脳ネットワークの同定

研究課題名（英文）Identifying functional brain networks associated with social motivation in autism spectrum disorders

研究代表者

青木 隆太（Aoki, Ryuta）

東京都立大学・人文科学研究科・特任准教授

研究者番号：50751103

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、脳イメージングとネットワーク解析を組み合わせ、自閉スペクトラム症（ASD）当事者と定型発達者の間での機能的脳ネットワークの特徴の差異を明らかにすることであった。大規模な安静時fMRIデータの解析により、ASD当事者では定型発達者よりもデフォルト・モード・ネットワーク（DMN）内に属する脳領域間の機能的結合性の平均値が低いこと、またDMN内の安静時機能的結合性ネットワークの時間的変動性が高いことが示された。さらに、ASD当事者に関して、臨床において標準的に用いられている症状評価尺度（ADOS）のスコアが高い人ほどDMN内の平均機能結合性が低いという個人間相関がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で実施した大規模脳画像データの解析を通じて、ASD当事者と定型発達者での機能的脳ネットワークの違いの一端が明らかになった。特にネットワークの時間的変動性に関して得られた知見は、ASD当事者が抱える感覚症状やコミュニケーションの際に感じる困難さと関連する可能性があり、今後さらに発展的な研究をおこなうに値する。一方で、ASDの神経メカニズムをより深く紐解くにはデータ収集時点での施設間のプロトコル（撮像シークエンスなど）の統一や個人レベルでの計測精度の精緻化（precision functional mapping）が極めて重要であることを示す結果も得られた。

研究成果の概要（英文）：We used functional magnetic resonance imaging (fMRI) and network analysis to investigate the differences in large-scale brain networks between individuals with autism spectrum disorder (ASD) and typically developing (TD) individuals. We analyzed large-scale resting-state fMRI datasets and found that individuals with ASD showed lower average functional connectivity among brain regions within the default mode network (DMN), as well as higher temporal variability in the DMN, compared to TD individuals. In addition, we found an inter-individual correlation among individuals with ASD such that those with higher scores on the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) showed lower average functional connectivity within the DMN.

研究分野：社会神経科学

キーワード：fMRI ASD

## 1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorders [ASD]) の中核的症状のひとつである社会的コミュニケーションの不全は、「心の理論 (theory of mind [ToM])」と呼ばれる他者の内的な心理状態を推測する能力の低下に起因すると考えられてきた。一方で近年、ASD の特徴は社会的な刺激や情報が報酬として感受されないことにあるとする「社会的動機づけ仮説」が提唱され、脳内の「報酬処理」領域に注目した研究が増えている。しかし、「心の理論」に関連する領域と「報酬処理」領域がどのような機能的ネットワークを構成しているか、またそのネットワークの特徴が ASD の諸症状とどのように関連するかについては未解明な点が多い。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、脳イメージングとネットワーク解析を組み合わせ、「心の理論」と「社会的動機づけ」に関与する機能的脳ネットワークの特徴に ASD 当事者と定型発達者の間で差があるかを明らかにすることである。特に、心の理論に関連する脳領域とのオーバーラップがみられるデフォルト・モード・ネットワーク (default mode network [DMN]) や、報酬処理に関連する脳部位である腹側線条体を含む皮質下領域が大脳皮質と形成する大域的ネットワークに注目する。機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging [fMRI]) によって計測された脳活動信号時系列をもとに、これらのネットワークからグラフ理論などに基づく特徴量を抽出し、ASD 当事者と定型発達者の判別や ASD 当事者から取得した症状指標の予測が可能かを検証する。

## 3. 研究の方法

解析には ASD に関する脳イメージングデータとしては世界最大規模の MRI データセットである Autism Brain Imaging Data Exchange (ABIDE) I & II を主に用いた。加えて、共同研究を実施している昭和大学発達障害医療研究所において ASD 当事者および定型発達者から取得された MRI データを独立なサンプルとして使用した。安静時 fMRI データに対して前処理とノイズ除去をおこなった後、機能的に定義されたアトラス (e.g., Power et al., 2011 *Neuron*) に従って DMN を含む多数の脳領域から fMRI 信号時系列を抽出し、ネットワーク解析を適用した。得られた fMRI 由来の指標を ASD 群と定型発達群の比較や ASD 群内での症状指標との相関解析に使用した。

## 4. 研究成果

### (1) ASD における DMN の特徴

ABIDE I, II および昭和大学のデータセットに含まれる 1,473 名 (ASD 当事者 629 名, 定型発達者 844 名, 延べ 25 施設分) の安静時 fMRI データを解析したところ、ASD 群では定型発達群と比較して DMN 内に属する脳領域間の機能的結合性 (functional connectivity) の平均値が低いことが示された (なお、機能的結合性は離れた領域間での fMRI 信号時系列の統計的依存性を反映する指標であり、必ずしも特定の機能や解剖学的結合性を意味するものではないことには注意が必要である)。さらに、ADOS スコア (臨床において標準的に用いられている ASD の症状評価尺度) を解析に使用することができた ASD 当事者 456 名において、ADOS スコアが高いほど DMN 内の平均機能結合性が低いことが明らかになった (Spearman  $r = -0.11$ , 次項図)。また、DMN 内の領域に関して、動的なグラフ理論に基づく指標であるネットワークの時間的変動性を算出したところ、ASD 当事者では定型発達者よりも DMN 内の安静時機能的結合性ネットワークの変動性が高い (すなわち時間的に不安定である) ことが判明した。

### (2) 皮質下領域が大脳皮質と形成するネットワークの特徴

皮質下領域と大脳皮質の間での機能的結合性を解析したところ、ASD 群では定型発達群と比較して視床と側頭葉 (主に聴覚皮質) の間での機能的結合性が高いことが示された。この結果は Tomasi et al., 2019 *Cerebral Cortex* の報告と合致している。一方、報酬処理に関与することから関心領域として設定していた腹側線条体と大脳皮質 (特に心の理論に関わる領域) の間での機能的結合性に関しては、ASD 群と定型発達群で頑健な差はみられなかった。

### (3) 感覚皮質領域における安静時 fMRI 信号の時間スケール

ASD 群では定型発達群と比較して、一次体性感覚野や視覚野において内在的な神経時間スケール (intrinsic neural timescale) を反映するとされる安静時 fMRI 指標が低い値をとることが報告されている (Watanabe et al., 2019 *eLife*). なお、この指標は信号時系列の自己相関関数に基づき算出されるものであり、必ずしも脳内情報処理自体の時間スケールを意味するものではないことに注意が必要である)。昭和大学で計測された安静時 fMRI データに対してこの指標を算出したところ、ASD 群において青年・

成人感覚プロファイル(Adolescent/Adult Sensory Profile [AASP])の感覚回避スコアが高い人ほど感覚皮質(主に視覚野, 聴覚野)における fMRI 信号の時間スケールが短いという負の相関関係がみられた. この結果は ASD 当事者が抱える感覚症状(感覚過敏, 感覚鈍麻など)が感覚皮質領域における fMRI 信号の時間的特性と関連することを示唆している. 本知見については他のデータセットでも頑健な結果が得られるかを検証中である.

総じて, 本研究において検証した範囲では ASD の社会的動機づけ仮説を直接的に支持する結果はみられなかった. むしろ本研究で得られた知見は, ASD 当事者と定型発達者での感覚情報処理特性の違いが, ASD 当事者にとってコミュニケーションの際に時々刻々と変わる感覚情報(発話や表情など)を定型発達者と同じように処理することを困難しているという可能性を示唆している.

また, 本研究で多施設データセットを解析するにあたり, 施設間でのデータの偏りを補正する統計的手法(e.g., ComBat)の有効性も検証したが, こうした事後的なデータハーモナイズ手法の効果は概して限定的であった. この知見は, データ収集時点での施設間のプロトコル(撮像シーケンスなど)の統一や個人レベルでの計測精度の精緻化(precision functional mapping)が精神疾患の神経メカニズム解明や臨床的価値のある脳イメージング技術の開発において重要であるという近年の指摘と合致するものと言える.

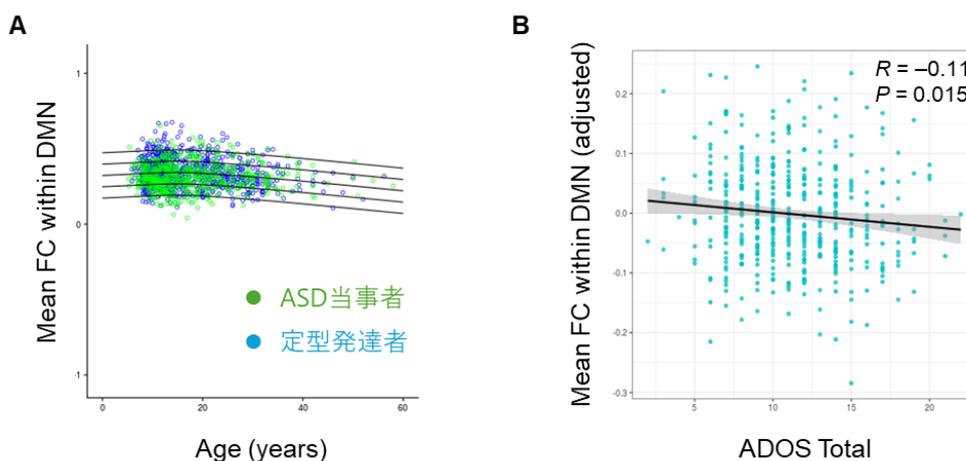


図 2 DMN 内に属する脳領域間の機能的結合性の平均値. A) ASD 当事者は定型発達者よりも DMN 内の機能的結合性の平均値(mean FC)が低い傾向を示した. B) ASD 群において, 臨床尺度(ADOS Total スコア)が高い人ほど DMN 内の機能的結合性の平均値が低かった. 各ドットは各個人のデータを表す.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------