

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16622

研究課題名（和文）小児脳磁図を用いた自閉症の運動機能の拙劣さに関わる神経ネットワーク特性

研究課題名（英文）Neural Network related to Motor Dysfunctions in Children with Autism Spectrum Disorders Using Child-customized MEG

研究代表者

AN KYUNGMIN (AN, KYUNGMIN)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任助教

研究者番号：80866054

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）：自閉スペクトラム症（以下ASD）は社会性の障害と、限定された反復的な行動に特徴がある。加えて、運動遂行の拙劣さもその中核的な特徴として知られている。ASDでは局所的な脳機能だけでなく脳全体のネットワークも異なることが知られており、運動機能に関してASDで実際どのように神経ネットワークが異なるか検証することが課題となっている。

本研究では小児用MEGを用いて、定型発達児とASD児を対象に運動遂行課題中の位相振幅カップリングを調べ運動遂行中の神経ネットワークを明らかにした。この結果を論文化し、この分野のトップジャーナルである「Neuroimage: Clinical」に2020年度1月に出版した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では自閉児の運動機能の拙劣さに関わる神経ネットワークの変化を明らかにするために、健常児19名・ASD児18名から子どもに優しい小児用MEGを用いて運動遂行課題中の脳活動を測定した。運動遂行課題中の位相振幅カップリングを調べ、運動遂行中の神経ネットワークを明らかにした。その結果、自閉症児の運動機能に関わる神経ネットワークに変化が見られた。本研究の成果はASDの運動機能の拙劣さを説明する脳のメカニズムの解明につながり、小児ASDの新たなバイオマーカーの発見につながる。

研究成果の概要（英文）：Autism spectrum disorder (ASD) is characterized by social impairment, restricted interests, and repetitive behaviour. Parallel to these symptoms of ASD, low motor functions are known as one of the key characteristics of ASD. Individuals with ASD are known to have alterations not only in local brain function but also in the brain networks. In this study, we investigated the neural network related to the motor functions in typically developing children and children with ASD. We calculated the phase-amplitude coupling during a motor task and revealed that children with ASD have altered neural networks during motor functions. In January 2021, we published these results in Neuroimage: Clinical, which is one of the top leading journals in this field.

研究分野：脳神経科学

キーワード：自閉スペクトラム症 小児用脳磁図 神経ネットワーク 運動機能の拙劣さ

## 1. 研究開始当初の背景

ASD は社会性の障害、限定された反復的な行動を特徴とする神経発達障害である。近年になり早期に発見し療育することでその予後を大きく改善できることが明らかになった(山本・楠本、2007)。よって次の問題はいかに早期に ASD を発見できるかである。現在は児の行動を観察することが唯一の診断方法であるが、これに脳機能検査を組みあわせることで、客観性を高め、さらなる早期診断が可能になると期待されている。

旧来から臨床的によく観察される現象として、ASD に運動機能の拙劣さがあることが指摘されてきた。自転車にうまく乗れないなど粗大運動の障害から、箸がうまく使えないなど微細運動の障害まで広く観察されてきた。そして ASD の運動機能の拙劣さは乳児期より明らかとなるため、最も発達早期から同定できる ASD の特徴として有望である。そのため早期診断のきっかけとなりうるが、単体では協調運動障害など他の発達障害にみられる特徴と重複するため診断の精度が低いことが課題であった。しかし、我々は脳機能検査による指標を組み合わせることで ASD 診断の精度を飛躍的に向上させられる可能性を見いだした。

我々は幼児でも楽しみながら取り組める運動遂行課題を独自に開発し、ASD 児では健常児よりも運動遂行のタイミングが遅れることと、運動遂行に伴って運動野で生じる高周波律動である「オシレーション」が弱いことを報告した。これは、ASD の運動機能の拙劣さの背景にある脳活動の特異性を非侵襲的に明らかにしたものであり、Journal of Neuroscience 誌に掲載された (An et al., 2018)。オシレーションは 30Hz 以上の周波数(帯域)で複数のニューロンが同期して活動することで生じるが、強い同期を維持するためには個々のニューロンのリズムを整える抑制性ニューロンの適切な活動が不可欠であり、脳皮質の神経伝達物質の一つ、アミノ酪酸(GABA)の濃度によって影響を受けることが知られている (Buzsáki・Wang, 2012)。我々が計測したオシレーションのパターンからは、ASD では運動野の抑制性ニューロンの機能不全と、その背後にある GABA 濃度の低下が起きているものと考えられる。

近年、神経ネットワークの変化に着目することで ASD 診断の精度が高まることが分かっている (Song ら, 2019)。ASD 早期診断の精度をさらに高めるためには、我々が明らかにしたオシレーションだけでなく、神経ネットワークを組み入れることが有効であろう。そのために、運動野のみならず運動指令に関わる補足運動野なども含めた神経ネットワークを明らかにすることで、ASD の運動機能の拙劣さとの関連を解明する必要があった。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は ASD の運動機能の拙劣さに関わる神経ネットワークの変化を明らかにすることであった。この研究から子どもに優しい脳イメージング装置である脳磁図(MEG)(図1)を用いて、ASD の運動機能の拙劣さを引き起こす運動野の神経ネットワークの変化はどのようなものなのかを明らかにすることであった。運動機能の行動指標および神経ネットワーク指標を合わせて ASD の診断指標を開発する目的でこの研究を行った。

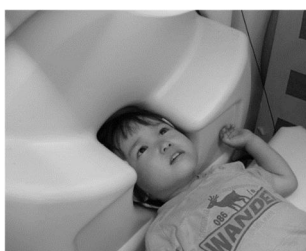


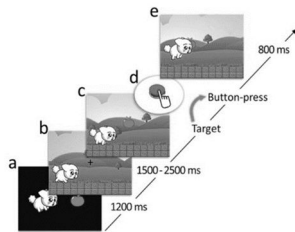
図1 実験中の被験者の様子

MEG の中で実際に計測を受けている被験者の様子。スタッフはベッド左側よりサポートする。表情から不安を感じていないことが分かる。

(注) 被写体となっている被験者およびその両親からは、当申請書へ掲載することについて口頭および書面により同意を得ている。

## 3. 研究の方法

ASD の運動機能の拙劣さを説明しうる神経ネットワークの変化を明らかにするために本研究を計画・実施した。元々の計画としては ASD 児・健常児それぞれ 20 名を募集してデータを取るつもりだったが、COVID-19 の世界的なパンデミックで被験者から MEG 計測はできなかつたため、去年まで測定した運動課題時の MEG データ(健常児 19 名、ASD 児 18 名)を用いて解析を行った。本研究で利用した MEG データは我々が独自に開発した子ども専用の運動遂行課題(図2)を実施し、課題中の被験者の脳活動を小児用 MEG で測定したデータであった。

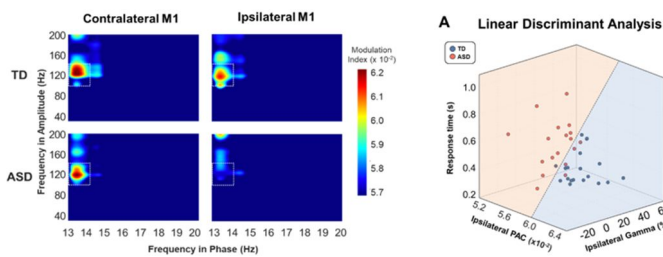


**図2 運動遂行課題**

画面左から犬が走ってくる(a, b)。しばらくすると画面の中央に果物が現れる(c)。果物が現れた後、できるだけ速くボタンを押すことで犬が跳ね、うまく犬に果物を与えることができる(d, e)。子どもが集中して行えること、実際に ASD の運動機能の拙劣さを検出できる。

MEG データから各被験者の神経ネットワークを解析するため、指標として位相振幅カップリング(PAC)を算出を行った。PAC 解析は、観測された振幅変動を伴った信号を説明できる高周波数成分と、低周波数成分の組を計算により見つけ出す方法である。異なる周波数成分の間の相関は、脳全体の大きなスケールの神経ネットワークを行きかう情報を、より処理の早い局所的なスケールの神経ネットワークへ落とし込む機能を反映していると言われている(Canolty ら, 2010)。

PAC 解析により計算した神経ネットワークの状態が、健常児と ASD 児の間でどう異なるか、群間比較し、そのパターンを明らかにした。そして、線形判別分析を用いて神経ネットワーク指標から ASD のバイオマーカーを見つけることができた。



**図3 研究結果**

健常児に比べて ASD 児の運動機能に関わる PAC が対側運動領域で小さいことがわかった。線形判別分析した結果高い精度で健常児と ASD 児を判別することができた。

(注)この図は 2021 年に「Neuroimage: clinical」から出版された An らの論文の内容であり、著作権は「Neuroimage: clinical」にある。

#### 4. 研究成果

健常児 19 名、ASD 児 18 名が運動遂行課題の中測定された MEG データを用いて位相振幅カップリングを計算し、運動遂行中の神経ネットワークの変化を明らかにした。そして、この研究から見つけた運動反応時間と脳活動・神経ネットワークの指標を用い、定型発達児と ASD 児を高い精度で判別することを発見した。

この結果を論文化し、この分野のトップジャーナルである「Neuroimage: Clinical」に投稿し、2020 年度 1 月に出版した。本研究の成果は ASD の運動機能の拙劣さを説明する脳のメカニズムの解明につながり、小児 ASD の新たなバイオマーカーの発見につながる。

国際的な研究動向をみると、米国および英国では、ASD を対象として、顔認識課題や視覚刺激課題に関連した神経ネットワークの解析に PAC が応用され研究が進められている(Khan ら, 2013; Seymour ら, 2019)。しかし ASD の運動機能の拙劣さに関連する神経ネットワークに着目した研究はこれまでになかった。ASD の運動遂行に最適化された適切な実験課題がこれまでなかったためであった。この中で我々は子どもに最適化された運動遂行課題(An et al., 2018)を独自に開発し、実際にこの課題の成績と ASD 児で観察される抑制性 GABA 神経伝達と関連する オシレーションの異常があることを示した。

本研究はこうした動向の中で、抑制性 GABA 神経伝達の異常が引き起こす神経ネットワークの変化を、PAC を指標として検出し ASD の運動の拙劣さを表象する神経ネットワークの変化を明らかにしたものである。この PAC 研究のために、PAC 解析のパイオニアであるパーミンガム大学の Ole Jensen 教授との国際共同研究を成功的に行ない、国際共同研究からこの研究成果を出したことも意味があることだと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 An Kyung-min, Ikeda Takashi, Hasegawa Chiaki, Yoshimura Yuko, Tanaka Sanae, Saito Daisuke N., Yaoi Ken, Iwasaki Sumie, Hirose Tetsu, Jensen Ole, Kikuchi Mitsuru	4. 巻 29
2. 論文標題 Aberrant brain oscillatory coupling from the primary motor cortex in children with autism spectrum disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 102560 ~ 102560
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nicl.2021.102560	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kyung-min An, Chiaki Hasegawa, Tetsu Hirose, Mitsuru Kikuchi
2. 発表標題 Reduced Cross-frequency Coupling during Motor Control in Children with Autism Spectrum Disorders
3. 学会等名 Korean Society for Human Brain Mapping
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kyung-min An
2. 発表標題 幼児用MEGを用いた自閉スペクトラム症児の運動機能の拙劣さに関わる脳活動研究
3. 学会等名 第12回自閉症学研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kyung-min An
2. 発表標題 幼児用MEGを用いた自閉スペクトラム症児の運動遂行中の神経ネットワーク解明
3. 学会等名 第24回日本薬物脳波学会/第38回日本脳電磁図トポグラフィ研究会
4. 発表年 2022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			
英国	University of Birmingham			