

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23601010

研究課題名(和文) 視聴覚環境と脳の相互作用：正常発達と自閉症スペクトラム

研究課題名(英文) The interaction between audiovisual environment and brain: normal development and autism spectrum disorders

研究代表者

山崎 貴男 (YAMASAKI, TAKAO)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・特任助教

研究者番号：70404069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：自閉症スペクトラム(ASD)では社会的相互作用の障害が特徴的であり、非典型的知覚がその障害の一因となっている可能性がある。本研究では非侵襲的神経生理学的手法(視覚誘発電位(VEP)、光トポグラフィー(NIRS))を用いて、ASDの視聴覚機能の変化を明らかにすることを目的とした。ASDでは低次視覚野レベルでの感情顔の自動的視覚処理機能が低下していることをVEPにより見出した。NIRSにより母親の声は健常児の側頭部の音声・言語処理領域の活動を活性化させるが、ASD児では活性化がみられないことを明らかにした。従って、これらの視聴覚障害がASDにおける社会的認知障害の神経基盤である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The hallmark feature of autism spectrum disorders (ASD) is impaired social interaction. It is possible that atypical sensory perception contributes to social cognition impairments in ASD. Thus, the present study was aimed to elucidate how the audiovisual abilities were functionally altered in individuals with ASD by using non-invasive neurophysiological methods such as visual evoked potentials (VEPs) and near-infrared spectroscopy (NIRS). In VEPs, we found that individuals with ASD have altered automatic visual processing for emotional faces within the lower level of the visual cortex. In NIRS, we demonstrated that a mother's voice modulated the activities of temporal voice and language areas in healthy children but not ASD children. Therefore, we conclude that these audiovisual impairments could be neural basis of the disrupted social cognition observed in individuals with ASD.

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：子ども学

キーワード：自閉症スペクトラム 視聴覚認知 事象関連電位 光トポグラフィー

1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム(ASD)では対人コミュニケーションの障害が特徴的であり、近年、その根底に知覚レベルの障害が存在する可能性が指摘されている(Dakin et al: Neuron 48:497- 507,2005) . ASD は音や光に敏感に反応したり、目から入ってくる情報が多すぎると混乱するなどの視聴覚過敏がある . 脳発達異常を同じくする同一診断カテゴリーであるものの、脳機能の個体差は極めて著しい . これは脳機能が遺伝的なプログラミング(遺伝的要因)と、脳の発達早期からの個人的体験(環境要因)のダイナミックな相互作用で決定されることを意味する . 従って、特に ASD 者では乳幼児・学童期など早期からの視聴覚環境整備が必要であり、ASD 者の視聴覚機能異常の脳内基盤の解明が望まれている .

2. 研究の目的

非侵襲的脳機能計測法(視覚誘発電位(VEP)、光トポグラフィー(NIRS))を用いて、ASD 者と定型発達(TD)者における視聴覚認知機能の違いを検討し、TD 者での正常発達過程、ASD 者での機能異常の脳内基盤を解明することを目的とする . さらに本研究成果をもとに、どのような視聴覚入力がこども達の脳に良いあるいは悪い影響を与えるのかを検討し、こども達が身体的・精神的に穏やかに暮らすことのできる視聴覚環境づくりに貢献したいと考えている .

3. 研究の方法

(1)VEP を用いた無意識下の顔認知の研究

(業績:雑誌論文 参照)

対象:TD 者 10 名と高機能 ASD(HFASD)者 10 名を対象とした .

刺激:正立および倒立の顔(恐怖, 中立)と物体の画像を backward-masking paradigm を用いて、ランダムに閾下(サブリミナル)呈示した(図 1) .

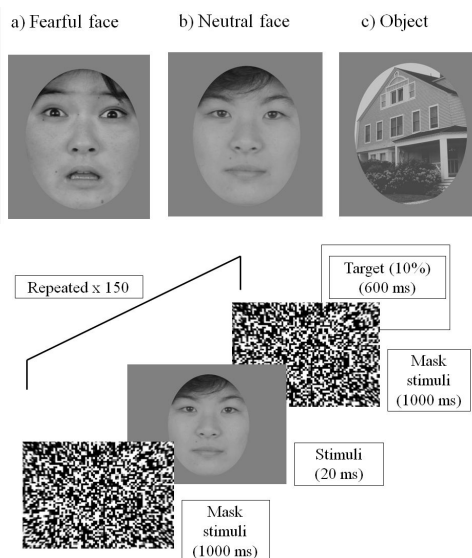


図 1: サブリミナル刺激

記録: 128 チャンネル高密度脳波計を用いて、後頭部から VEP を記録した .

解析: VEP 反応の各刺激間での違い、両群間での違いを分散分析を用いて検討した .

(2)NIRS を用いた音声・言語認知の研究

(業績:雑誌論文 参照)

対象: 就学前 TD 児童(3-6 歳)20 名を対象とし、3-4.5 歳(Y)群 10 名と 4.5-6 歳(O)群 10 名の 2 群に分けた .

刺激: 母親の声(MV), 知らない女性の声(UV), 環境音(ES, 雨風や乗り物の音)の 3 種類をランダムに呈示した .

記録: 多チャンネル NIRS 計測装置を用いて、側頭葉の脳活動を計測した(図 2) .

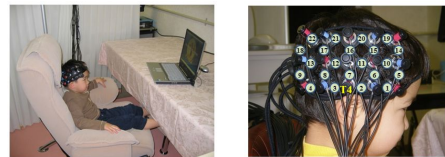


図 2: NIRS 記録

解析: 酸素化ヘモグロビン濃度を指標とし、各刺激に対する側頭葉の反応性の違い、左右差、2 群間での違いを分散分析にて評価した . さらに、性差、側頭葉の刺激に対する順応効果も検討した .

4. 研究成果

(1)VEP を用いた無意識下の顔認知の研究

TD 者では、正立サブリミナル恐怖顔に対する VEP 反応(N1)が正立サブリミナル中立顔に比べて有意に大きかった . その一方、HFASD 者では正立サブリミナル恐怖顔と中立顔との間で VEP 反応に差が見られなかった(図 3) .

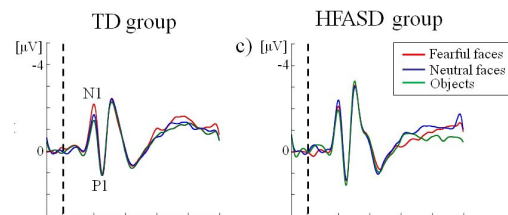


図 3: VEP 反応

以上の結果から、HFASD 者では低次視覚野における感情(恐怖顔)の自動的視覚情報処理機能が TD 者とは異なっていると考えられた . 従って、この障害が ASD でみられる社会コミュニケーション障害の原因のひとつとなっている可能性が示唆された .

(2)NIRS を用いた音声・言語認知の研究

3-4.5 歳(Y)群では、両側の側頭葉(特に右側側頭葉)で、母親の声(MV)に対する反応が環境音(ES)に比べて有意に大きかった . また左側側頭葉では、母親の声(MV)に対する反応が知らない女性の声(UV)に比べて有意に大

きかった(図4)。これらの反応は4.5-6歳(0)群に比べて有意に強かった。さらに、性差および順応効果は4.5-6歳(0)群のみに存在し、母親の声(MV)に対する左側側頭葉の反応のみで認められた。

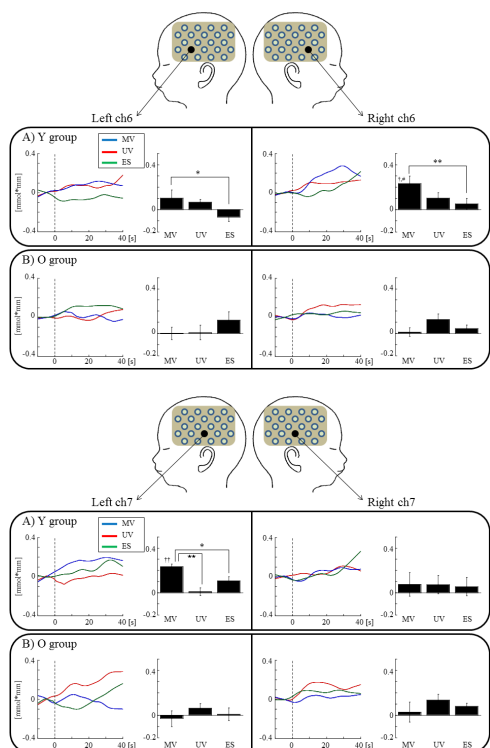


図4：NIRS反応

以上の結果から、就学前児童では成人と同様の音声・言語認知機構がすでに存在することが分かった。さらに就学前児童(特に3-4.5歳)では音声・言語認知機構の成熟に母親の声が重要であること、これらの機構の成熟に伴い4.5-6歳児では母親の声の役割が減少することが分かった。

ASD 児童において同様の実験を行ったところ、TD 児童でみられる母親の声に対する側頭葉の反応性が乏しいことが分かった。

(3)本研究の総括・考察

本研究で施行したASD者における視聴覚認知に関する研究の結果は、ASDの社会コミュニケーション障害の根底には、知覚レベルの異常が存在するという仮説(Dakin et al: Neuron 48:497-507,2005)に矛盾しない結果であった。これまで、ASDにおける視聴覚認知の脳内基盤として、高次皮質連合野レベルの神経間統合の異常が目目されてきたが(Bertone & Faubert: J Autism Dev Disord 36: 55-64, 2006)、本研究および我々がこれまでに行ってきた研究結果(業績：雑誌論文 および図書 参照)を併せると、ASDでは従来の仮説よりももっと広汎で複雑な脳内ネットワークの障害が存在する可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計33件)

*corresponding author

Yamasaki T*, et al. Electrophysiological biomarkers for improved etiological diagnosis of cognitive impairment. Current Biomarker Findings, in press (査読有)。

Uehara T, Yamasaki T, et al. Efficiency of a "small-world" brain network depends on consciousness level: a resting-state fMRI study. Cerebral Cortex 24 (6): 1529-1539, 2014(査読有)。

DOI: 10.1093/cercor/bht004

Yamasaki T*, et al. Higher level but not lower level parallel visual pathways are functionally altered in patients with mild cognitive impairment. Clinical Neurophysiology, in press, abstract (査読有)。

山崎貴男*, 他. ADバイオマーカー：電気生理学. 認知神経科学 15 (3): 193-198, 2014 (査読有)。

山崎貴男*, 他. 自閉症スペクトラムにおける視覚「プロップ障害仮説」の脳内基盤の検証：事象関連電位を用いた研究. 発達研究 28: 181-188, 2014 (査読無)。

後藤和彦, 杉剛直, 松田吉隆, 後藤聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 他. 脳波モデルを用いた視覚誘発電位の振幅推定と特徴解析. 電子情報通信学会技術研究報告 113 (409): 57-60, 2014 (査読有)。

Yamasaki T*, Ogata K, Maekawa T, Ijichi I, Katagiri M, Mitsudo T, Kamio Y, et al. Rapid maturation of voice and linguistic processing systems in preschool children: a near-infrared spectroscopic study. Experimental Neurology 250: 313-320, 2013 (査読有)。

DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.10.005

Yamasaki T*, Fujita T, Kamio Y, et al. Electrophysiological assessment of visual function in autism spectrum disorders. Neuroscience and Biomedical Engineering 1 (1): 5-12, 2013 (査読有)。

DOI:10.2174/2213385211301010003

Yamasaki T*, et al. Altered motion perception in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An fMRI study. Clinical Neurophysiology 124 (8): e37, 2013, abstract (査読有)。

http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2013.02.108

Fujita T, Kamio Y, Yamasaki T*, et al. Altered automatic face processing in individuals with high-functioning autism spectrum disorders: evidence from visual evoked potentials. Research in Autism

- Spectrum Disorders 7 (6): 710-720, 2013 (査読有).
DOI:org/10.1016/j.rasd.2013.03.001
Maekawa T, Katsuki S, Kishimoto J, Onitsuka T, Ogata K, Yamasaki T, et al. Altered visual information processing systems in bipolar disorder: evidence from visual MMN and P3. *Frontiers in Human Neuroscience* 7: 403, 2013 (査読有).
DOI: 10.3389/fnhum.2013.00403
Sueyoshi Y, Goto K, Sugi T, Matsuda Y, Goto S, Fukuda H, Goto Y, Yamasaki T, et al. Physiological state evaluation of VEP recording by combination of image and EEG. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2013*: 3078, 2013 (査読有).
embc.embs.org/files/2013/3078_FI.pdf
Goto K, Sugi T, Matsuda Y, Goto S, Fukuda H, Goto Y, Yamasaki T, et al. Analysis of visual evoked potentials for different stimuli: effects of color combination and patterns. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2013*: 3012, 2013 (査読有).
embc.embs.org/files/2013/3012_FI.pdf
Goto K, Sugi T, Matsuda Y, Goto S, Fukuda H, Goto Y, Yamasaki T, et al. Characteristic analysis of visual evoked potentials and posterior dominant rhythm by use of EEG model. *International Conference on Control, Automation and Systems*: 233-236, 2013 (査読有).
DOI: 10.1109/ICCAS.2013.6703899
後藤和彦, 杉剛直, 松田吉隆, 後藤聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 他. 等輝度色フリッカー刺激を用いた視覚誘発電位の定量解析 - 正弦波パターンと矩形波パターンによる反応性の相違 -. *臨床神経生理学* 41 (1): 1-6, 2013 (査読有).
後藤和彦, 杉剛直, 松田吉隆, 後藤聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 他. 視覚誘発電位頭皮上分布推定のための数式モデルを用いた成分分離. *電子情報通信学会技術研究報告* 112 (417): 1-6, 2013 (査読有).
Yamasaki T*, et al. Selective impairment of optic flow perception in amnesic mild cognitive impairment: evidence from event-related potentials. *Journal of Alzheimer 's Disease* 28 (3): 695-708, 2012 (査読有).
DOI: 10.3233/JAD-2011-110167
Yamasaki T*, et al. Understanding the pathophysiology of Alzheimer 's disease and mild cognitive impairment: A mini review on fMRI and ERP studies. *Neurology Research International* 2012: 719056, 2012 (査読有).
DOI: 10.1155/2012/719056
Yamasaki T*, et al. Relevance of in vivo neurophysiological biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer 's disease. *Journal of Alzheimer 's Disease* 31 (S3): S137-154, 2012 (査読有).
DOI:10.3233/JAD-2012-112093
Yamasaki T*, et al. A deficit of dorsal stream function in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer 's disease. *2012 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering*: 28-31, 2012 (査読有).
DOI: 10.1109/ICCME.2012.6275685
②Horie S, Yamasaki T*, et al. Differential roles of spatial frequency on reading processes for ideograms and phonograms: a high-density ERP study. *Neuroscience Research* 72 (1): 68-78, 2012 (査読有).
DOI: 10.1016/j.neures.2011.10.003.
②Horie S, Yamasaki T*, et al. Distinct role of spatial frequency in dissociative reading of ideograms and phonograms: An fMRI study. *Neuroimage* 63 (2): 979-988, 2012 (査読有).
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.046.
③Goto K, Sugi T, Matsuda Y, Goto S, Fukuda H, Goto Y, Yamasaki T, et al. Real-time evaluation system for accurate VEP recording and analysis. *2012 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering*: 429-434, 2012 (査読有).
DOI: 10.1109/ICCME.2012.6275686
④山崎貴男*, 他. 急性中毒症状が明らかでなく初期診断が困難であった間欠型一酸化炭素中毒の1例: 急性発症性認知症の鑑別診断. *認知神経科学* 14 (3): 193-198, 2012 (査読有).
⑤山崎貴男*, 他. アルツハイマー病の早期診断バイオマーカーを探る. *福岡医学雑誌* 103 (11): 215-224, 2012 (査読有).
⑥Yamasaki T*, Fujita T, Ogata K, Goto Y, Munetsuna S, Kamio Y, et al. Electrophysiological evidence for selective impairment of optic flow perception in autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders* 5 (1): 400-407, 2011 (査読有).
DOI:10.1016/j.rasd.2010.06.002
⑦Fujita T, Yamasaki T*, Kamio Y, et al. Parvocellular pathway impairment in autism spectrum disorder: evidence from visual evoked potentials. *Research in Autism Spectrum Disorders* 5 (1): 277-285, 2011 (査読有).
DOI:10.1016/j.rasd.2010.04.009
⑧Goto K, Sugi T, Goto S, Goto Y, Yamasaki T, et al. Topography estimation of visual evoked potential by combinational use of mathematical models. *2011 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering*: 205-210, 2011 (査読有).

有).

DOI:10.1109/ICCME.2011.5876734

⑲ Yamasaki T*, et al. A deficit of dorsal stream function in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Clinical Neurophysiology* 122 (S1): S20, 2011, Abstract (査読有).

DOI:10.1016/S1388-2457(11)60065-5

⑳ 後藤和彦, 杉剛直, 松田吉隆, 後藤聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 他. 視覚誘発電位記録状態の実時間評価システム. *生体医工学* 50 (5): 433-442, 2012 (査読有).

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsmbe/50/5/50_433/_pdf

㉑ 後藤和彦, 杉剛直, 松田吉隆, 後藤聡, 福田裕樹, 後藤純信, 山崎貴男, 他. 脳波モデルを用いた視覚誘発電位と後頭部優位律動の振幅推定. *生体医工学* 50 (6): 599-605, 2012 (査読有).

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsmbe/50/6/50_599/_pdf

㉒ 後藤和彦, 杉剛直, 後藤純信, 山崎貴男, 他. 正弦波パターンと矩形波パターンの2種類の刺激パターンによる視覚誘発電位の定量解析. *臨床神経生理学* 39 (1): 10-17, 2011 (査読有).

㉓ 後藤純信, 吉田健, 山崎貴男, 他. 視覚認知とその障害 半側空間無視の病態生理. *認知神経科学* 13 (1): 71-78, 2011 (査読有).

[学会発表](計13件)

Yamasaki T, et al. Higher level but not lower level parallel visual pathways are functionally altered in patients with mild cognitive impairment. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) of the IFCN, 2014, 03, Berlin, (Poster).

Goto K, Sugi T, Matsuda Y, Goto S, Fukuda H, Goto Y, Yamasaki T, et al. Characteristic analysis of visual evoked potentials and posterior dominant rhythm by use of EEG model. 2013 13th International Conference on Control, Automation and Systems, 2013, 10, Gwangju, Korea (Oral).

Sueyoshi Y, Goto K, Sugi T, Matsuda Y, Goto S, Fukuda H, Goto Y, Yamasaki T, et al. Physiological state evaluation of VEP recording by combination of image and EEG. The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2013, 07, Osaka, Japan (Poster).

Goto K, Sugi T, Matsuda Y, Goto S, Fukuda H, Goto Y, Yamasaki T, et al. Analysis of visual evoked potentials for different stimuli: effects of color combination and

patterns. The 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2013, 07, Osaka, Japan (Poster).

山崎貴男, 他. ADバイオマーカー: 電気生理学. 第18回認知神経科学学会学術集会, 2013. 07, 東京 (シンポジウム).

Nagaike A, Mitsudo T, Nakajima Y, Ogata K, Yamasaki T, et al. Neural substrates of the temporal perception during successive visual stimuli: a high-density ERP study. The 16th Annual Meeting of the Association for the Scientific Study of Consciousness, 2012. 07, Brighton, UK (Poster).

Yamasaki T, et al. A deficit of dorsal stream function in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. 2012 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering, 2012. 07, Kobe, Japan (Symposium).

Goto K, Sugi T, Matsuda Y, Goto S, Fukuda H, Goto Y, Yamasaki T, et al. Real-time evaluation system for accurate VEP recording and analysis. 2012 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering, 2012. 07, Kobe, Japan (Symposium).

Yamasaki T, Fujita T, Kamio Y, et al. Electrophysiological evaluation of visual impairment in ASD. Exploring Autism Research Collaboration Between Japan and United States Joint Academic Conference on Autism Spectrum Disorders, 2011. 12, Tokyo, Japan (Poster).

Yamasaki T, et al. A deficit of dorsal stream function in patients with amnesic mild cognitive impairment. 14th European Congress on Clinical Neurophysiology and 4th International Conference on Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation, 2011. 06, Roma, Italy (Symposium).

Nagaike A, Mitsudo T, Nakajima Y, Ogata K, Yamasaki T, et al. An ERP study on temporal assimilation between the two neighboring short time intervals in the visual modality. The 15th Annual Meeting of the Association for the Scientific Study of Consciousness, 2011. 06, Kyoto, Japan (Poster).

Goto K, Sugi T, Goto S, Goto Y, Yamasaki T, et al. Topography estimation of visual evoked potential by combinational use of mathematical models. 2011 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering, 2011. 05, Harbin, Heilongjiang, China (Oral).

藤田貴子, 山崎貴男, 神尾陽子, 他. VEPを用いた自閉症スペクトラムにおける視機能評価 小細胞系の障害. 第41回日本臨床神

経生理学会学術大会, 2011. 11, 静岡 (サテライトシンポジウム).

〔図書〕(計5件)

*corresponding author

Yamasaki T*, Maekawa T, Takahashi H, Fujita T, Kamio Y, et al. Electrophysiology of visual and auditory perception in autism spectrum disorders. In: Patel VB, Martin CR, Preedy VR, Eds. The Comprehensive Guide to Autism, New York: Springer Science+Business Media, 791-808, 2014.

Sugi T, Goto K, Goto S, Goto Y, Yamasaki T, et al. Topography estimation of visual evoked potentials using a combination of mathematical models. In: Wu J, Ed. Biomedical Engineering and Cognitive Neuroscience for Healthcare: Interdisciplinary Applications. Hershey, Pennsylvania: IGI Global, 129-141, 2013.

Yamasaki T*, et al. Electrophysiological assessment of the human visual system. In: Harris JM, Scott J, Eds. Neuroscience Research Progress, Visual cortex: Anatomy, functions and injuries, New York: Nova Science Publishers, 37-67, 2012.

Yamasaki T*, et al. Motion perception in healthy humans and cognitive disorders. In: Wu J, Ed. Early detection and rehabilitation technologies for dementia: Neuroscience and biomedical applications. Hershey, Pennsylvania: IGI Global, 156-161, 2011.

Yamasaki T*, Fujita T, Kamio Y, Tobimatsu S. Motion perception in autism spectrum disorder. In: Columbus AM, Ed. Advances in Psychology Research, Volume 82, New York: Nova Science Publishers, 197-211, 2011.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山崎 貴男 (YAMASAKI TAKAO)
九州大学・医学研究院・特任助教
研究者番号：70404069

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

神尾 陽子 (KAMIO YOKO)
国立精神神経医療研究センター・部長
研究者番号：00252445