

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870333

研究課題名(和文)脳磁図を用いた自閉症スペクトラムにおける感覚優位性の評価法開発

研究課題名(英文)Objective assessments of abnormal multimodal information processing in autism spectrum disorder; a magnetoencephalographic study

研究代表者

松崎 順子(Matsuzaki, Junko)

大阪大学・連合小児発達学研究所・特任講師

研究者番号：00634172

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：自閉スペクトラム症(Autism spectrum disorder:ASD)児は、モダリティ間にアンバランスさを示し、特性に応じた支援の重要性が周知されているが、神経基盤は未だ明らかではない。実生活場面では複合モダリティで情報処理を行うため、本研究ではASD児と定型発達児を対象に、黙読(視覚)、リスニング(聴覚)、黙読-リスニング(複合)課題提示中の脳活動を脳磁図を用いて計測し、神経基盤の解明と客観的な特性評価の開発に寄与することを目的とした。その結果、両群間の言語機能に顕著な相違を認めないにもかかわらず、ASD児は異常な皮質反応、半球優位性を示し、行動指標の重症度との間に対応関係を認めた。

研究成果の概要(英文)：Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized primarily by impaired social and communication skills, and by repetitive and stereotyped behavior. Although difficulties and variety in sensory and language processing have been reported in patients with ASD, the neurophysiological mechanisms remain unknown. The aim of this study is to clarify the Japanese hiragana word processing (unimodal: reading, listening, multimodal: reading/listening) in children with ASD and developing objective assessments of their abnormalities, using magnetoencephalography. We found that abnormal cortical activations of unimodal and multimodal information processing in children with ASD, even though they did not have any specific language impairment.

研究分野：社会脳科学

キーワード：自閉スペクトラム症 脳磁図 感覚優位性

1. 研究開始当初の背景

① 研究の学術的背景

自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder; ASD) 児(者)は主に対人的コミュニケーションと相互作用の障がいと限局された反復する行動や興味に特徴づけられる神経発達障がいであるが (APA, 2013)、それらの症状の程度や質は多様であり、ASD を単独疾患群として捉えるのではなく特異的に検討を構築する必要がある。ASD 児(者)の多くに視覚的理解力と聴覚的理解力との間に優位性が認められることが報告されており (Behrman, et al, 2006)、支援場面において、言葉での説明に加えて写真や文字を示すといった視覚支援の有用性が周知されている。事象関連電位や脳磁図などの電気生理学的指標を用いた ASD 児(者)の情報処理の特異性の検討では、視覚刺激に対する処理において、ASD 児は定型発達児よりも後頭皮質の活動が強く、視覚探索や弁別力に優れているとの報告が挙げられている (Falter, et al, 2013)。聴覚処理においては、聴覚野の反応遅延や、音刺激に対する γ 帯域律動に特異性を示すといった報告があり、ASD における神経回路発達の異常が示唆されている (Gandal, et al, 2010)。

以上のように、ASD 児と定型発達 (Typically developing children; TD) 児との間には、情報処理に対する反応相違が報告されているが、過去の報告はいずれも視覚、聴覚のモダリティ別に検討が行われており、モダリティ間のアンバランスさが個人内でどのように生じているのかは検討されていない。実生活場面では、視-聴覚のモダリティを同時に活動させ、情報の入力から統合・処理を行う必要があることを踏まえると、視覚、聴覚、視覚-聴覚刺激の同時提示課題を実施することで、個人内におけるモダリティの活動状態を捉える必要があると考える。

さらなる問題点として、ASD 児の情報処理における先行研究では、ASD 児と定型発達児の比較検討が多く、得られた反応相違が ASD 児におけるどの特性を反映しているのかは明らかと出来ない。

そこで我々は、ASD 児の視-聴覚のモダリティを検討する上で、実際の行動評価を元に②聴覚処理優位、視覚処理優位のグループを設定し、課題提示時の脳活動との関係を検討する。図 1 に示した実施予定の黙読課題は、脳磁図を用いた先駆的な脳機能研究者であり、本研究課題の協力者である平田らの先行研究 (2004) を参考に、小児用に更

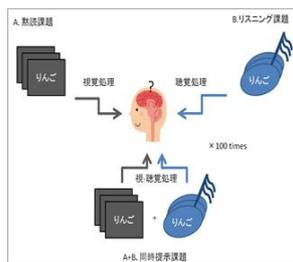


図 1. 本研究で実施する課題

したものである。脳磁図は空間・時間分解能ともに優れており、対象者の脳内で生じる自発的な磁場活動を捉えるため、侵襲性がなく、簡便に測定可能なことから、ASD 児の特性評価のための客観的指標として有用なツールである。研究申請者らは、近年、脳磁図を用いた ASD 児における聴覚感覚異常特性の神経基盤の検討に取り組み、ASD 児においても、聴覚感覚異常の特性を有する群と有さない群があり、実際の音刺激に対する聴覚野の M100 反応と聴覚感覚異常の重症度との対応関係を世界で初めて報告した (Matsuzaki, Kagitani-Shimono et al., 2012, 2014, 図 2)。

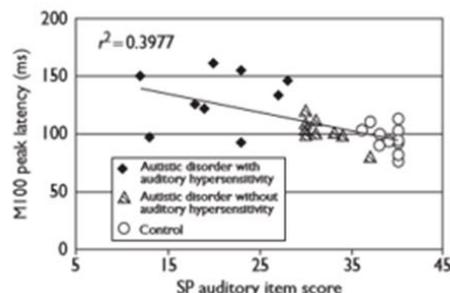


図 2. 聴覚感覚異常を呈する ASD 児の M100 潜時は遅延する

2. 研究の目的

本研究では、ASD における視覚、聴覚、視-聴覚情報処理の優位性の神経基盤の解明に寄与すること、客観的な評価方法を提案することを目的とし、以下の点を明らかとする。①定型発達児および ASD 児に行動評価を実施し、視覚優位性、聴覚優位性の個人内差を示す。②a) 視覚刺激 b) 聴覚刺激 c) 視-聴覚同時提示の 3 条件を実施し、脳磁図を計測する。③行動評価と脳活動との関係について、ASD 児と TD 児の比較、ASD 児における行動指標との関連および視聴覚処理の優位性が異なる群における比較検討を行う。

3. 研究の方法

(A) 対象者の選定

自閉スペクトラム症の診断を有する対象児は、大阪大学附属病院小児科発達外来および他専門機関において ASD の診断を受けた 8 歳から 15 歳の児童・生徒をリクルートの対象とした。ASD の診断は DSM-IV-TR (Text Revision of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition), DSM-5, 自閉症スクリーニング質問紙 (Autism screening questionnaire; ASQ) および自閉症診断に特化した行動観察 (Autism Diagnostic Observation Schedule; ADOS) で行われた者を対象とした。リクルートは、大阪大学附属病院小児科発達外来においてポスターを掲示し、発達障がいの精査・支援を目的として行われるパッケージ入院中にもパンフレットを配布した。比較対照群となる TD 児は、神経疾患や脳機能障がいの

ない8歳から15歳の児童・生徒を対象とした。大阪大学附属病院内掲示板、近隣の公共施設にポスターを掲示、広報誌に掲載した。

(B)行動学的評価

Wechsler Intelligence Scale for Children-Third edition ;WISC-III、絵画語い発達検査、標準抽象語理解検査、WAB 失語症検査、エジンバラ利き手評価

(C)脳磁図計測、核磁気共鳴画像法撮像

脳磁図計測時には、自発脳磁場、a) 黙読課題：日本語、かな文字からなる有意味語を視覚提示 b) リスニング課題：黙読課題と同様の有意味単語を聴覚提示 c) 黙読・リスニング課題を同時に提示した。核磁気共鳴画像法撮像時には覚醒条件にて実施した。

4. 研究成果

黙読単語(視覚)課題：脳磁図計測および行動評価を実施し、ASD 児 14 例、TD 児 17 例を対象に解析を行った。行動評価において、両群間の認知・言語機能には、いずれも顕著な相違が認められないにも関わらず、ASD 児は両側の視覚処理に関連する多くの局在において、TD と比較して有意に減衰した皮質活動を示した。一方で、右半球における Central sulcus, inferior frontal gyrus, anterior insula においては、ASD 児は TD 児と比較して増強した皮質活動を示した。さらに、ASD 児は superior temporal gyrus, post insula, central sulcus において、TD 児とは異なる Laterality index を示し、左半球優位性の欠如が、ASD 児の視覚性言語処理の特異性を示す可能性を示唆した。

ASD 児における行動指標の重症度と皮質活動の関連においては、抽象語理解力検査の reading 得点と右半球の central sulcus, inferior frontal gyrus との間に有意な負の相関が認められた。これらの局在は、文字単語のイメージ、思考のための内的言語の機能を担っており、軽度の読みの困難さにはこれらの局在における異常な神経活動が関与している可能性を示した。さらに、ADOS の social interaction 得点と右半球の anterior insula の皮質活動との間においても有意な負の相関が認められた。この局在は語想起に関連する局在であり、この局在における神経活動の異常が他者との相互的なコミュニケーションの困難さと関連する可能性が示唆された。本研究から、顕著な言語障がい呈さない ASD 児においても、視覚言語処理のプロセスは TD 児とは異なり、ASD 児の神経発達の軌跡の特異性による左半球優位性の欠如、イメージや思考、語想起を担う局在における神経の髄鞘化、connectivity の異常が関与することが示唆されたため、国際学会で報告し、論文報告の予定である。

リスニング(聴覚)課題：脳磁図計測および行動評価を実施し、ASD 児 16 例、TD 児 17 例を対象に解析を行った。行動評価において、

両群間の認知・言語機能には、いずれも顕著な相違が認められないにも関わらず、ASD 児は両側の聴覚言語処理に関わる局在、特に左半球の superior, middle temporal, orbito frontal で有意に減衰した皮質活動を示し、さらに、リスニング課題に対する γ 帯域において異常な functional connectivity を認めた。

ASD 児における行動指標の重症度と皮質活動の関連において、ASD 児は WAB の speech comprehension 得点および抽象語理解力検査の auditory 得点と、左半球の central sulcus との間に負の相関を認め、さらに WAB の speech comprehension 得点と左半球の orbito frontal との間に正の相関を認めた。これらの局在は、文字単語イメージ、感情処理の統合、意思決定の機能を担っているとされ、コミュニケーションにおける重要な役割を担っている。

以上の結果から、顕著な言語障がい呈さない ASD 児においても、聴覚言語処理のプロセスは TD 児とは異なり、特に聴覚言語理解の程度には、聴覚認知のみならず文字イメージ処理機能を担う central sulcus を含む dorsal stream における抑制系の神経伝達物質である gamma-aminobutyric acid (GABA) の機能異常が関与することが示唆されたため、論文報告予定である。

黙読-リスニング(複合)同時提示課題：脳磁図計測および行動評価を実施し、ASD 児 9 名、TD 児 7 例を対象に解析を行った。研究開始前の計画としては、黙読課題、リスニング課題実施時に、視-聴覚課題も同時に計測予定であったが、対象者への負担から別日程での計測と変更したため、対象者数が充分とはいえない。行動評価において、両群間の認知機能・言語機能には、いずれも顕著な相違が認められないにも関わらず、ASD 児 4 名、TD 児 3 名は、個人内において視覚性、聴覚性認知機能の間に有意な差を認めた。その一方で、ASD 児 5 名、TD 児 4 名は、個人内差を認めなかった。黙読課題、リスニング課題の単一モダリティにおいて顕著な相違を認めた局在、視-聴覚複合処理に関連する局在の同定および特異性にグループ解析を行うため、引き続き対象者数を増やし解析を継続する。結果については学会および論文にて報告予定である。

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 2 件)

- ① 松寄順子, 下野九理子, 聴覚過敏性と脳機能 自閉症スペクトラムと感覚の問題 その実態と対処法, 39, アスペハート, 2015.

- ② Junko Matsuzaki, Kuriko Kagitani-Shimono, Hisato Sugata, Masayuki Hirata, Ryuzo Hanaie, Nagatani Fumiyo, Masaya Tachibana, Koji Tominaga, Ikuko Mohri, and Masako Taniike. Progressively Increased M50 Responses to Repeated Sounds in Autism Spectrum Disorder with Auditory Hypersensitivity: A Magnetoencephalographic Study, PLOS ONE, 9:(7), 2014.

[学会発表] (計4件)

- ① Rei Ogawa, Kuriko Kagitani-Shimono, Junko Matsuzaki, Junpei Tanigawa, Ryuzo Hanaie, Tomoka Yamamoto, Koji Tominaga, Masayuki Hirata, Ikuko Mohri, and Masako Taniike. Cortical Activation for Reading Semantic Words in Children with Autism Spectrum Disorder: A Magnetoencephalographic Study. Society for Neuroscience, San Diego, November 2016.
- ② Junko Matsuzaki, Kuriko Kagitani-Shimono, Sho Aoki, Yoko Kato, Ryuzo Hanaie, Mariko Nakanishi, Aika Tatsumi, Tomoka Yamamoto, Koji Tominaga, Yukie Nagai, Ikuko Mohri, and Masako Taniike. Visual and Auditory Response Elicited by Movie Task in Autism Spectrum Disorder: A Magnetoencephalographic Study. Society for Neuroscience, San Diego, November 2016.
- ③ Junko Matsuzaki, Kuriko Kagitani-Shimono, Sho Aoki, Yoko Kato, Ryuzo Hanaie, Mariko Nakanishi, Aika Tatsumi, Tomoka Yamamoto, Koji Tominaga, Yukie Nagai, Ikuko Mohri, and Masako Taniike. Differential Responses to Daily Life Movie Task in Autism Spectrum Disorder. Annual Meeting of Japan Biomagnetism and Bioelectromagnetics Society, Kanazawa, June 2016.
- ④ Junko Matsuzaki, Kuriko Kagitani-Shimono, Ikuko Hirata, Ryuzo Hanaie, Fumiyo Nagatani, Tomoka Yamamoto, Masaya Tachibana, Koji Tominaga, Ikuko Mohri, and Masako Taniike. Differential Responses of Mismatch Field in Autism Spectrum Disorder with Auditory Hypersensitivity. The Japanese Society for Child Neurology, Osaka, May 2015.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松崎 順子 (MATSUZAKI, Junko)
大阪大学大学院 連合小児発達学研究所
附属子どものこころの分子統御機構研究
センター 特任講師
研究者番号: 00634172

(2) 研究協力者

小川 れい (OGAWA, Rei)
大阪大学大学院 連合小児発達学研究所
大学院生
谷河 純平 (TANIGAWA, Junpei)
大阪大学大学院 医学系研究科 小児科
学 大学院生
花家 竜三 (HANAIE, Ryuzo)
大阪大学大学院 連合小児発達学研究所
助教
山本 知加 (YAMAMOTO, Tomoka)
大阪大学大学院 連合小児発達学研究所
附属子どものこころの分子統御機構研究
センター 助教
富永 康仁 (TOMINAGA, Koji)
大阪大学大学院 連合小児発達学研究所
助教
下野 九理子 (KAGITANI-SHIMONO, Kuriko)
大阪大学大学院 連合小児発達学研究所
講師
毛利 育子 (MOHRI, Ikuko)
大阪大学大学院 連合小児発達学研究所
准教授
平田 雅之 (HIRATA, Masayuki)
大阪大学大学院 医学系研究科 国際医
工情報センター臨床神経医工学 教授
谷池 雅子 (TANIIKE, Masako)
大阪大学大学院 連合小児発達学研究所
教授