

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17106

研究課題名(和文)「共同注視」に注目した自閉症の脳病態研究

研究課題名(英文)Brain Pathology Research on Autism Focusing on "Joint Gaze"

研究代表者

林 剛丞 (Hayashi, Taketsugu)

新潟大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：70837179

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：患者群10名および対照群11名のMEG測定を終え、解析の段階に入っている。画像解析ソフトBrainstormを用いて、両群の脳内関心部位における刺激提示300-350msecの活動性の差異について解析した。多重検定の対策として $\alpha=5\%$ のタイプIエラー率の設定でfalse discovery rate(FDR)補正を行った。複数の部位で患者群と対照群の活動性の差異を検出し、これがASDにおける視線認知異常に関連していると考えられた。現在、これについて論文作成中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「心の理論」の機能獲得の遅れは自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder: ASD)の重要な徴候であるが、発達初期の「共同注視」の障害がその後の心の理論の障害を強く予測すると言われている。「共同注視」は注視点を指標とすることにより、定量的に評価することが可能である。そこで、我々はこの「共同注視」に注目し、その責任脳回路を特定することにより、「心の理論」やASDの脳基盤に迫ることができると考えた。「共同注視」を形成するシステムが明らかになれば新たな治療法の開発や生物学的指標の構築に繋がる可能性もあり、非常に学術的価値は高い。

研究成果の概要(英文)：MEG measurements for 10 patients and 11 controls have been completed and are now in the analysis phase. Using the image analysis software Brainstorm, we analyzed the differences in activity at 300-350 msec of stimulus presentation in the regions of interest in the brains of the two groups. A false discovery rate (FDR) correction was performed with a type I error rate setting of $\alpha=5\%$ as a measure of multiple testing. We detected differences in activity between the patient and control groups at multiple sites, which we hypothesized to be related to gaze cognitive abnormalities in ASD. We are currently preparing a paper on this.

Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)

研究分野：児童精神

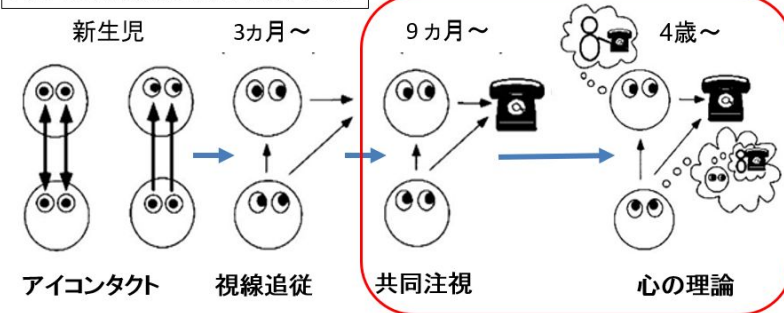
キーワード：自閉スペクトラム症 視線認知 共同注意 脳磁図 MEG 定型発達

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; ASD) は社会的コミュニケーションの障害と行動や興味における反復的・常同的・限定的な様式の特徴もつ神経発達障害である。特に社会的コミュニケーションの障害は ASD の中核症状と考えられており、これを最もよく説明できるのは「他者の心の動きを類推したり、他者が自分とは異なる信念を持つことを理解する機能」と定義される「心の理論」の障害であると言われている。社会的コミュニケーションにおいては他者と同じ対象に注意を向ける能力が重要であり、それによって同じ topic を共有することができる。そのため他者の視線方向に対して注意を向けるように発達する。これを「共同注視」といい、「他者が見ているものに注意を向けて見る」能力と定義されている (Butterworth and Jarrett, 1991)。

健常発達の子どもは図 1 のように出生直後からヒトの目に対する選好性が認められ、3 ヶ月頃から視線追従、9 ヶ月頃から共同注視が認められ、さらに 4 歳頃から心の理論の能力を獲得する。そして発達初期の「共同注視」の障害が

図1. 視線認知の発達と心の理論



その後の「心の理論」の障害を強く予測すると言われている (Charman et al., 1997)。誤信念課題などの「心の理論」課題中の脳イメージング研究が多数行われてきているが、その機能の非常に高次であるために課題内容とその回答方法がどうしても複雑となってしまう、その定量性の困難さから一定した結果が得られていない。「共同注視」は注視点を指標とすることにより、定量的により再現性の高い評価が可能である。そこで、我々はこの「共同注視」に注目し、その責任脳回路を特定することにより、「心の理論」や ASD の脳基盤に迫ることができると考えた。

「共同注視」は注視点を指標とすることにより、定量的に評価することが可能である。そこで、我々はこの「共同注視」に注目し、その責任脳回路を特定することにより、「心の理論」や ASD の脳基盤に迫ることができると考えた。

2. 研究の目的

共同注視という他者の視線方向に無意識に惹きつけられるヒトの傾向は、サッカーやバスケットボールにおいてノールックパス (実際パスする方向と違う方向を見ながらパスをする) という技術が存在することからも明らかである。この傾向は「視線・矢印課題」を用いて、定型発達者は矢印 (非社会的刺激) よりも人の視線 (社会的刺激) に視線が引きつけられるが、ASD 児は矢印と人の視線との間に差がなかったという研究により実験的に示されている (Senju et al., 2004)。また、この「視線・矢印課題」中の脳活動を、機能的 MRI を用いて計測した研究により、共同注視機能に上側頭溝や舌状回、紡錘状回、内側前頭前野などの関与が示唆されている (Vaidya et al., 2011; Greene et al., 2011)。しかし、共同注視のような高次機能が脳の局所のみで行われているとは考えにくく、**複数の脳部位が共同して回路として機能**していると考えられる。さらに、この共同注視は**無意識に働く早い脳活動**と考えられるため、時間分解能が秒単位の機能的 MRI ではこの脳活動の同期は捉えきれない。その

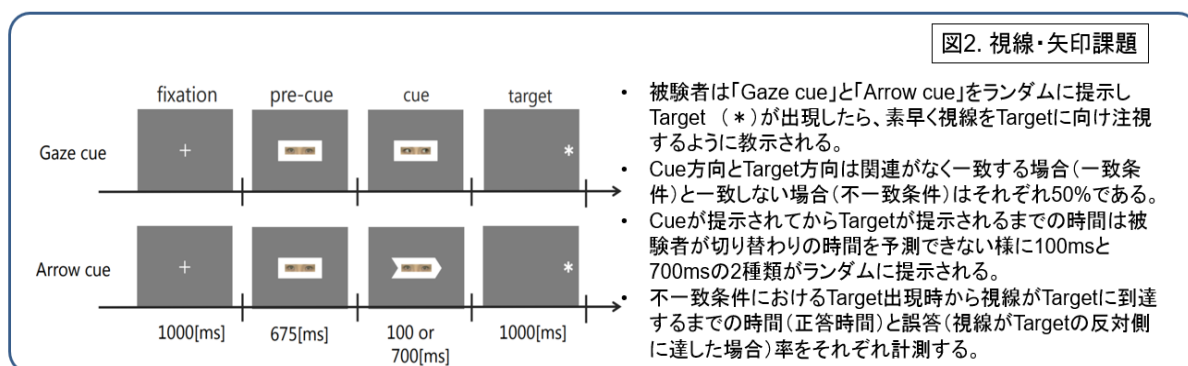
ため、本研究では 1/1000 秒という優れた分解能を有し、全脳の同期を捉えることのできる 306 チャンネル全頭型の脳磁図計を用いる。これにより、共同注視の脳基盤を捉えることができると考えた。

我々は、この「視線・矢印課題」施行中の脳活動性を脳磁図計で測定することで「共同注視」の責任脳回路の特定を試みる。脳磁図計は 1/1000 秒単位と時間分解能が非常に高く、課題遂行時の機能選択性の高い評価が可能であり、さらに脳内各部位の活動の相互関連性を評価することができる。この特徴を生かし、課題と脳活動性の時間的な関係、その継時的な変化を計測する。「共同注意」のような高次機能は各脳部位単体が担う能力ではなく、様々な部位が連携することで発現する能力であると考えられる。そのため、時間分解能に長けた脳磁図計を用いて全脳で脳活動の同期を計測し、共同注視の責任回路を特定する。これによりこれまで指摘されている関連部位の関連性やその流れを解明し、「共同注意」を形成するシステムが明らかになれば新たな治療法の開発や生物学的指標の構築に繋がる可能性もあり、非常に学術的価値は高い。

3. 研究の方法

本研究では対象として ASD 患者群 30 名および年齢、性別、IQ をマッチさせた健常対照群 30 名をエントリーする。ASD の診断には精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版(DSM-5)を用い、別々に診察した精神科医 2 名の一致をもって診断する。

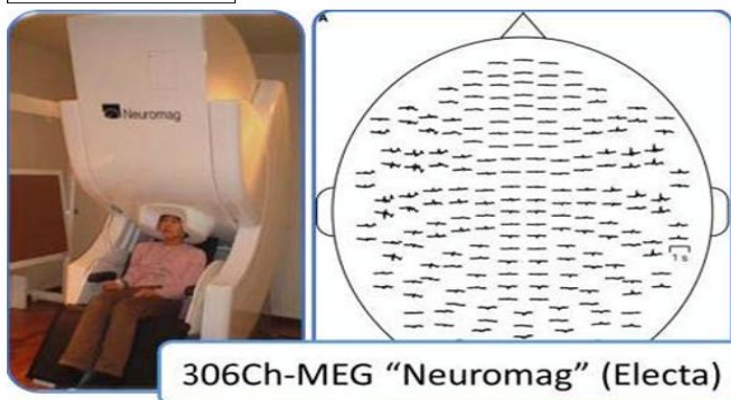
脳磁図計検査施行中の遂行課題としては、Senju ら (2004)の視線・矢印課題をベースに改変したものを使用する(図2)。



矢印と人の視線を用いた課題を施行中の脳磁図計測を行う。脳磁図画像解析ソフトを用いて各ターゲット部位(上側頭溝、舌状回、紡錘状回、内側前頭前野)の課題遂行中の活動性、部位相互の活動関連性、活動の継時的推移を検討する。

脳磁図計は306チャンネル全頭型の“Neuromag”(Elekta社, Helsinki, Finland)を用いる(図3)。脳磁図計は脳波検査や近赤外線スペクトロスコープ(NIRS)より優れた空間分解能と、fMRIやNIRSよりも優れた時間分解能を有し、本研究に最適なデバイスである。

図3. 脳磁図計



4. 研究成果

患者群 10 名および対照群 11 名の MEG 測定を終え、解析の段階に入っている。画像解析ソフト Brainstorm を用いて、両群の脳内関心部位における刺激提示 300-350msec の活動性の差異について解析した。多重検定の対策として $\alpha=5\%$ のタイプ I エラー率の設定で false discovery rate (FDR) 補正を行った。複数の部位で患者群と対照群の活動性の差異を検出し、これが ASD における視線認知異常に関連していると考えられた。現在、これについて論文作成中である。

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 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hayashi T, Akikawa R, Kawasaki K, Egawa J, Minamimoto T, Kobayashi K, Kato S, Hori Y, Nagai Y, Iijima A, Someya T, Hasegawa I	4. 巻 30
2. 論文標題 Macaques exhibit implicit gaze bias anticipating others' false-belief-driven actions via medial prefrontal cortex.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 4433-4444
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.celrep.2020.03.013	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Zain E, Sugimoto A, Yamada C, Sakuma F, Nakazawa Y, Parawansa FBP, Wahyu MD, Kasahara H, Yoshinaga K, Shirozu H, Hayashi T, Egawa J, Iijima A, Watanabe Y, Someya T
2. 発表標題 A preliminary study of brain activities during cue stimulation task execution Using magnetoencephalography in patients with internet gaming disorder.
3. 学会等名 23rd Pacific International Scientific Conference.（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉本篤言, 吉永清宏, 林剛丞, 江川純, 染矢俊幸
2. 発表標題 脳磁図(MEG)を用いた自閉スペクトラム症(ASD)の視線認知メカニズム研究.
3. 学会等名 第63回日本児童青年精神医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉本篤言, 林剛丞
2. 発表標題 脳磁図(MEG)を用いた自閉スペクトラム症(ASD)固有の視線認知発達の検討.
3. 学会等名 川野小児医学奨学財団令和3年度助成研究成果発表会（招待講演）
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
---------	---------