

令和 5 年 10 月 26 日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K14262

研究課題名（和文）自閉症の知覚機能亢進の機序に関する障害当事者とモデル動物の比較認知神経科学的研究

研究課題名（英文）A comparative neurocognitive study in autistic patients and animal models on the mechanism of perceptual enhancement

研究代表者

渥美 剛史（Atsumi, Takeshi）

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：90781005

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（ASD）の感覚過敏や特異な注意機能に關与する神経・分子基盤を解析した。妨害刺激の時間認知への効果を分析したところ、注意や反応抑制に關与する前頭葉機能が低いASD者では、妨害効果が強いほど強い感覚過敏がみられた。時間課題での情動顔呈示により、ASD者では成績が向上するほど、前頭前野を中心に高い神経活動がみられた。自閉症モデルマウスでは、分解能が低い系統で、課題非関連刺激の時間課題への強い効果がみられた。一方、マウス前頭前野の活性化ではその効果は低下傾向であった。以上から、一部の遺伝的背景のASDでは、前頭前野が感覚過敏や情動に起因した情報処理の増強に關与することが推察される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自閉症スペクトラム障害（ASD）では、無関係な情報にも逐一引きつけられる特異な注意機能や、些細な刺激への感覚過敏がみられる。これらは刺激の局所情報の処理が優位であるASDの知覚機能の亢進（EPF）を反映するものと考えられる。これまで、ASDの注意機能と感覚過敏の関係、およびその背景は明らかではなかった。感覚過敏のメカニズムについてその解明は未だ端緒についたばかりであるが、本研究の知見は一部のASD当事者では前頭前野の特異な活動が過敏性を増強に關与していることを示唆するものである。過敏性の神経・分子生物学的基盤の解明から、将来の分子ターゲットや介入法の構築への足がかりを得ることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We analyzed the neural and molecular biological basis of sensory hyperresponsiveness (SR) and specific attentional functions in autism spectrum disorder (ASD). An analysis of the effects of distractors on the stimulus temporal processing revealed that the stronger the distractor effect, the stronger SR in ASDs with relatively low frontal lobe functions such as attention. Emotional face presentation in the timing task showed higher neural activity in the prefrontal cortices in the ASD participants who exhibited an improvement in the task. In the autism model mice, the strain with lower temporal resolution showed a strong effect of task-irrelevant stimuli on the timing task. Activation of the mouse prefrontal cortex seemed to weaken the effect. It is speculated that the prefrontal cortices are involved in SR and the emotion-induced enhancement of information processing in specific genetic backgrounds of ASD.

研究分野：実験心理学、発達障害

キーワード：自閉症 感覚過敏 マウス fMRI 時間認知 抑制機能 QPS 注意

### 1. 研究開始当初の背景

ASD の多くが日常生活で感覚過敏の困難に直面しており、その発生機序解明と支援法構築は急務である。ASD では、無関係な情報へ注意が捕捉されやすいことも知られている。例えば、高速で切り替わる刺激から標的を検出するとき、妨害刺激さえも逐一処理してしまう (Keehn et al., 2016, 2017)。ASD の神経生理学的特徴としては GABA 作動性神経活動の不全が挙げられるが (Cellot & Cherubini, 2014)、GABA 性神経の障害マウスでは、過剰な刺激流入の調整に障害がみられる (Orefice et al., 2016, 2019)。すなわち ASD では、GABA 減少により刺激への神経応答抑制が困難になり、知覚機能での過剰な情報処理が生じ、日常における過敏性に繋がっていることが示唆される。

### 2. 研究の目的

ASD の知覚機能亢進や感覚過敏は、GABA 性神経活動の不全に起因する前頭前野からの抑制性制御異常により生じていることが考えられた。この仮説を検証するため、障害当事者を対象に感覚過敏の強さと注意機能亢進に関与する神経回路を心理物理と fMRI・TMS により明らかにする。またモデル動物の脳内への電気生理・薬理的操作により、機能亢進における前頭前野の神経活動と GABA の役割を明らかにする。本研究課題は、これらの研究においてヒトとモデル動物へ共通した心理物理実験を適用することで、障害の認知・行動特性からミクロなレベルまでの連続的な理解を試みることを目的とした。

### 3. 研究の方法

我々は、時間認知課題において高い処理精度を示す ASD 者ほど、強い感覚過敏を見出している (Ide et al., 2019; Kaneko et al., 2020; Atsumi et al., 2022, International Society for Autism Research [INSAR])。また、時間認知に重要な運動前野 (Ide, Atsumi et al., 2020; Miyazaki et al., 2016) において、GABA 濃度が低い ASD 者ほど強い感覚過敏を示すことも見出した (Umesawa, Atsumi et al., 2020)。運動前野は多感覚処理にも関与しており (Rizzolatti et al., 2014)、広く感覚刺激への過剰な応答に関与していることが推測された。一方で、ASD の特異な注意機能やその基盤となる前頭前野の機能が及ぼす影響については、未だ明らかではない。そこで、本研究課題では、

1) 課題非関連な妨害刺激が時間分解能に与える効果を心理物理学的に分析し、感覚過敏や前頭葉機能との関連を検討した。特に、同時性課題 (SJ) と時間順序判断課題 (TOJ) を用いて、時間分解能へ妨害刺激が与える影響を分析し、ASD と定型発達者 (TD) と比較した。また知覚的群化による分解能低下および、注意制御や反応抑制に関する実行機能の評価に用いられるウィスコンシンカード分類課題 (WCST) 成績との関連を検討した。

2) 情動顔呈示が TOJ 時間分解能へ与える効果の脳内基盤を機能的 MRI (fMRI) と MR スペクトロスコピー (MRS) で解析した。

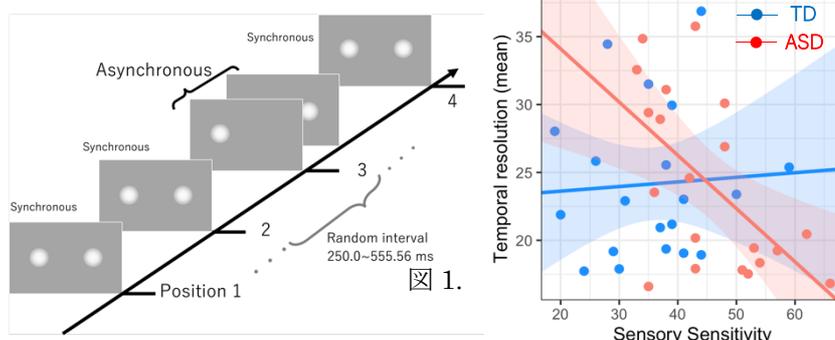
3) 自閉症関連遺伝子の欠失 (KO) マウスを対象に TOJ を訓練し、時間分解能および課題への注意バイアス効果を分析した。GABA<sub>A</sub> 受容体拮抗薬の局所投与が時間分解能に与える影響をマウスで検討した。さらに、注意のトップダウン制御に関与するとされる内側前頭前野 (mPFC, Kim et al., 2016) への微小電気刺激 (ICMS) が、時間処理への注意バイアスが与える影響を検討した。

4) 磁気刺激による、ヒト運動前野の興奮性ニューロンの神経可塑性誘導が TOJ 時間分解能に与える影響を検討した。

### 4. 研究成果

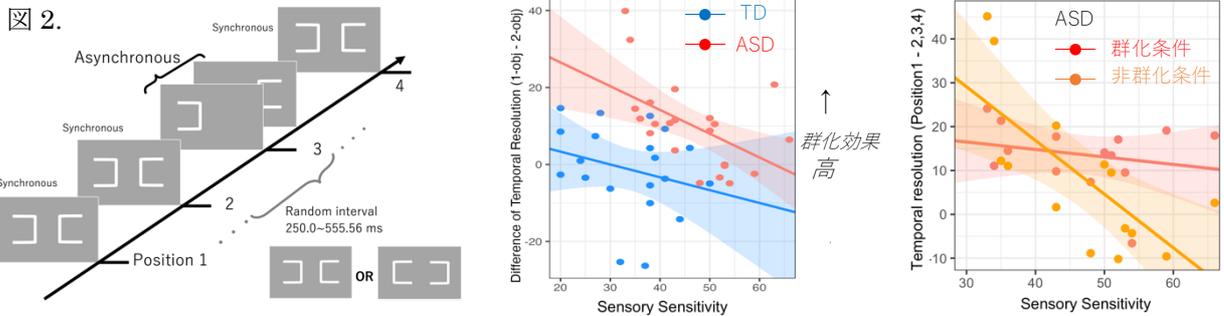
#### 1)

妨害刺激が時間処理へ与える影響を心理物理実験により分析した。モニタ左右の白色な刺激 2 対が 4 連続で出現するとき、うち 1 対が非同期で呈示されるという事態を設定した (図 1 左)。参加者は、非同期 1 対の呈示順序を答える TOJ および、4 連続のシー



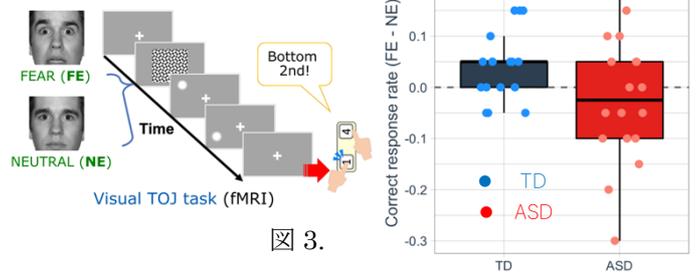
ケンスに非同期 1 対が含まれていたかを回答する SJ 課題を遂行した。ASD 者では、TOJ では課題非関連な同期刺激対により分解能が低下したが、SJ ではその妨害効果がみられなかった。ASD では、SJ 時間分解能が高いほど、感覚過敏が強い関係にあった (図 1 右)。

上記の実験を元に、2物体が1つの図形として知覚される群化を利用し、課題非関連な知覚が TOJ 時間分解能に与える影響を検討した (図 2 左)。ASD では群化により分解能が低下し、その効果が高いほど、感覚過敏は弱い関係にあった (図 2 中央)。さらに、ASD 群を WCST 合計点 (TE) 中央値で分割し解析したところ、TE が低い ASD 者における群化条件では、非関連な同期刺激対による妨害効果が高いほど感覚過敏は高い、という関係にあった (図 2 右)。SJ と比して、TOJ では前頭葉を含む広い脳領域での活動がみられる (Miyazaki et al., 2016)。TOJ 成績が前頭前野の活動と関連するため (Ide, Atsumi et al., 2020)、注意制御に関与する前頭葉の関連が強い TOJ において妨害の効果がみられたと考えられる。また、注意や反応抑制に関与する実行機能が低いことが、課題に無関連な知覚や強い感覚過敏を増強することが示唆される。



## 2)

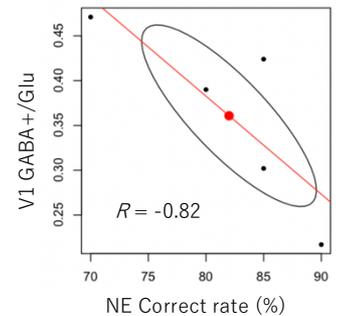
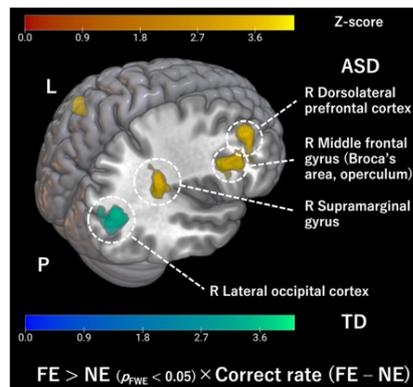
課題非関連な顔刺激が TOJ 時間分解能へ与える影響を MR 解析した。各試行では標的である 2 白色刺激 1 対の直前に、恐怖を示す (FE) あるいは中庸な表情 (NE) が呈示され、TOJ 課題成績への影響と神経活動 (BOLD 信号) への影響が分析された (図 3 左)。TD では FE 条件で成績が向上したが、ASD では群内で個人差がみられた (図 3 右)。



fMRI 解析では、FE 条件で成績が向上した ASD 者ほど、右側背外側前頭前皮質 (DLPFC)、ブローカ野弁蓋部、および縁上回で高い活動がみられた (図 4 上部)。TD 群では成績が高いほど右後部後頭皮質で低い活動がみられた (図 4 下部)。

ASD 者のうち 5 名において MRS により一次視覚野 (V1) の GABA 濃度を計測したところ、NE 条件で成績が高いほど濃度が低いという傾向がみられた (図 5)。

後部後頭皮質は形態認知やボトムアップな注意の制御に関連することで知られ、TD では情動シグナルに対して注意を抑制するボトムアップな制御様式が示唆された。ASD では、前頭前野の注意や時間関連領域を中心とした回路が活性化し、情報処理を向上するトップダウンな制御様式が示唆された。



## 3)

自閉症関連遺伝子 KO マウスへ TOJ 課題を訓練し、時間分解能を計測した。実験では、モノアミンやペプチド性シナプスの神経伝達を制御する STX1A 遺伝子、および体性感覚野に強く発現しニューロンの発達に重要な BDNF 分泌を制御する CAPS2 (CADPS2) 遺伝子の KO マウスを導入し、野生型 (WT) と比較した。左右ヒゲ近傍へ呈示されるエアパフの順序を回答する TOJ 時間分解能は、Stx1A > WT > Caps2 KO の順で高い傾向にあった (図 6)。

注意を向けた対象はより早く意識へ上る、という Prior entry 則 (Titchener, 1908) に着目し、課題非関連刺激が知覚に与える効果をマウスで分析した。標的エアパフ 1 対の直

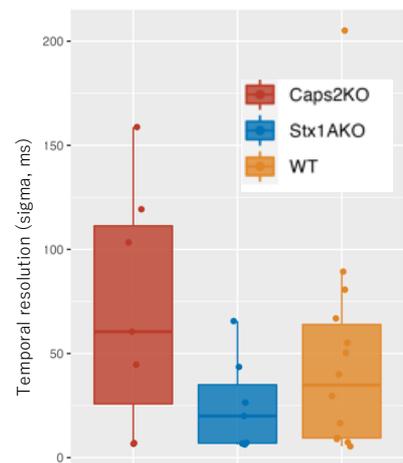


図 6.

図 4.

図 5.

図 3.

図 2.

前、左右視野いずれかで LED を呈示したところ、WT では LED 呈示側に対し主観的等価点 (PSS) がシフトした (図 7)。PSS シフトは Caps2 KO 群でより大きい一方、Stx1A 群では Prior entry 効果はみられなかった。さらにトップダウン注意制御の Prior entry 効果への影響を検討するため、課題中の高い mPFC 活動を WT マウス 1 頭で再現した。比較として電極を一次体性感覚野 (S1、バレル皮質) に留置し、LED 呈示直前の ICMS 効果を 2 箇所を実施したところ、mPFC への刺激は S1 と比べ、PSS シフトを抑制する傾向がみられた。

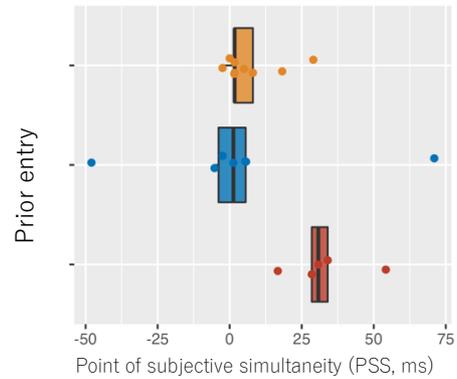


図 7.

時間分解能の向上への GABA<sub>A</sub> 受容体の役割について、薬理的な実験を行った。以前、我々は極度に高い TOJ 時間分解能を示す ASD 者の fMRI から、左腹側運動前野の高い活動が関与することを報告した (Ide, Atsumi et al., 2020)。また、WT マウスへの GABA<sub>A</sub> 受容体拮抗薬であるピククリンの投与により、TOJ 分解能が向上することを見出している (Atsumi et al., 2022, INSAR)。そこで、WT マウス 1 頭において、ヒト運動前野と類似機能を示すマウス M2 ヘガイドカニューラを留置し、TOJ 課題への影響を検討したところ、分解能の向上がみられた。その後、比較として左バレル皮質への同様な実験を行い、M2 より大きな効果が得られた。この個体の結果を確認すべく、WT マウス 2 頭で追試したところ、いずれも M2 への投与効果はバレル皮質条件を下回った。今後サンプル数や濃度を調整し結果を確認する必要があるが、運動前野単独の薬理的な活性化は必ずしも感覚刺激の時間処理を向上しないことが示唆される。

#### 4)

運動前野の神経伝達が時間処理へ与える影響について、ヒトを対象に磁気刺激介入によるアプローチを試みた。反復経頭蓋磁気刺激 (TMS) の発展型である四連発磁気刺激 (QPS) を用い、我々は前頭葉の興奮性ニューロンの神経可塑性を誘導することで、長期にわたり時間長知覚を変調することを見出している (Honma et al., 2021)。指先に振動刺激を呈示する触覚 TOJ および、左右視野に刺激を呈示する視覚 TOJ 課題を実施し、QPS (5ms, 240rep) 介入前後の分解能への効果を分析した。左腹側運動前野 (PMv) と、比較として、時間認知に関与する縁上回を含む右側頭頭頂結合部 (TPJ) を標的とした。QPS 効果の個人差は大きいものの、左 PMv への介入は視触覚で時間分解能をそれぞれ平均 2.13ms、2.9ms と改善の傾向を示した。一方、右 TPJ ではそれぞれ-1.31ms、-5.93ms の低下傾向であった。

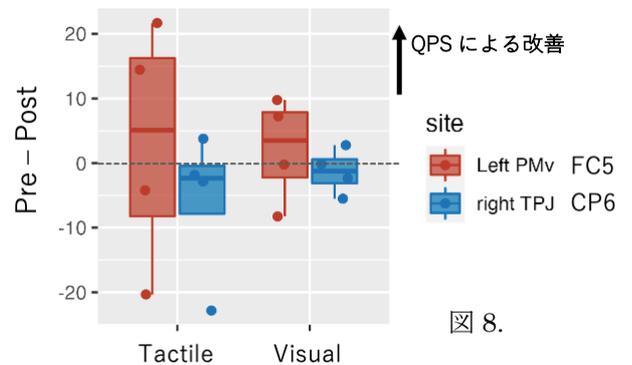


図 8.

研究 1 では、前頭葉機能の低下と感覚過敏の亢進の相関はみられなかった。一方で、前頭葉機能が相対的に低い ASD 群では、妨害刺激の時間分解能への影響が強い当事者ほど、強い感覚過敏を示すことが明らかとなった。また研究 2 から、情動シグナルは、前頭前野を中心とした回路の活性化と課題関連な情報処理を向上しうることが示唆された。したがって、ボトムアップ情報制御の困難が、感覚刺激への反応抑制困難から成る過敏性や分解能向上に関与するケースと、外因的な情動状態の喚起によるトップダウン情報制御の向上から処理能を亢進するケースがそれぞれ考えられた。

研究 3 では、自閉症関連遺伝子の変異による情報処理の多様性が示唆された。比較的分解能の低い Caps2 KO マウスでは、注意制御が困難であることが示唆された。トップダウン注意制御に関与する mPFC (Kim et al., 2016) の活性化により Prior entry 効果が軽減することから、ボトムアップ注意と分解能との関連を今後検討する必要がある。

進行中の研究 4 では、ヒト前頭葉の一部である運動前野の活性化により時間分解能の亢進が推察された。今後データの追加が必要であるが、磁気刺激介入の過敏性への影響やボトムアップ注意との関連を検討する必要がある。マウスにおける運動前野の GABA 受容体の薬理による活性化が分解能に与える影響は明らかではないが、今後追試や、より局所的に神経活動が操作可能な光遺伝学などの手法を導入することにより、確認する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Chakrabarty Mrinmoy, Atsumi Takeshi, Kaneko Ayako, Fukatsu Reiko, Ide Masakazu	4. 巻 54
2. 論文標題 State anxiety modulates the effect of emotion cues on visual temporal sensitivity in autism spectrum disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 4682 ~ 4694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.15311	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yaguchi (Kaneko) Ayako, Atsumi Takeshi, Fukatsu Reiko, Ide Masakazu	4. 巻 2020.12.23.424156
2. 論文標題 Temporal resolution relates to sensory hyperreactivity independently of stimulus detection sensitivity in individuals with autism spectrum disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 1~22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.12.23.424156	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Honma Motoyasu, Saito Shoko, Atsumi Takeshi, Tokushige Shin-ichi, Inomata-Terada Satomi, Chiba Atsuro, Terao Yasuo	4. 巻 25
2. 論文標題 Inducing Cortical Plasticity to Manipulate and Consolidate Subjective Time Interval Production	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuromodulation: Technology at the Neural Interface	6. 最初と最後の頁 511 ~ 519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ner.13413	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 渥美剛史, 井手正和, ムリンモイ・チャクラパティ, 寺尾安生	4. 巻 57
2. 論文標題 自閉スペクトラム症者における情動関連刺激に起因した視覚時間処理変調の神経相関	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 明治安田こころの健康財団 2021年度 研究助成論文集	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 渥美剛史, 井手正和, ムリンモイ・チャクラパティ, 寺尾安生
2. 発表標題 自閉スペクトラム症者における情動刺激への応答と視覚時間順序判断との神経相関
3. 学会等名 新学術領域研究「時間生成学」領域会議
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渥美剛史, 井手正和, 寺尾安生
2. 発表標題 Multisensory prior entry in mouse
3. 学会等名 日本動物心理学会第81回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松島佳苗, 渥美剛史, Mrinmoy Chakrabarty, 井手正和
2. 発表標題 児童青年期における視覚の時間的感度と自律神経活動に対する情動的シグナルの影響 ASDの感覚処理の神経生理学的基盤に関する予備的研究
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / 第1回CJK国際会議（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井手正和, 渥美剛史
2. 発表標題 知覚されない瞬時の刺激オンセット・オフセット変化による時間順序判断の精度の向上
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / 第1回CJK国際会議 2021年7月31日（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渥美剛史, 井手正和, 寺尾安生
2. 発表標題 自閉スペクトラム症者における視覚順序処理への非定型な妨害効果と感覚過敏との関連
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / 第1回CJK国際会議 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Atsumi, Masakazu Ide, Yasuo Terao
2. 発表標題 Atypical Temporal Distraction in Processing Visual Temporal Order in Individuals with Autism Spectrum Disorders
3. 学会等名 INSAR2021 (International Society for Autism Research) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Atsumi, Mrinmoy Chakrabarty, Reiko Fukatsu, Shigehiro Miyachi, Yasuo Terao, Masakazu Ide
2. 発表標題 Effect of Reduced GABAergic Signaling on Temporal Order Judgment in Mice
3. 学会等名 International Society for Autism Research (INSAR) 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渥美剛史, 井手正和, 寺尾安生
2. 発表標題 自閉スペクトラム症者における妨害刺激が視覚時間分解能に与える影響
3. 学会等名 新学術領域研究「時間生成学」第2回領域会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渥美剛史
2. 発表標題 『感覚の多様性に関連した病態と神経生理基盤』(シンポジウム "進化・発達からみた感覚の多様性")
3. 学会等名 日本心理学会第86回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渥美剛史, 井手正和, 寺尾安生
2. 発表標題 自閉スペクトラム症者と比した非診断群の自閉症傾向と感覚の多様性の関連
3. 学会等名 日本心理学会第86回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渥美剛史, 井手正和, Mrinmoy Chakrabarty, 寺尾安生
2. 発表標題 自閉スペクトラム症者における恐怖関連刺激による視覚時間順序判断低下の神経相関
3. 学会等名 NEURO2022(第45回日本神経科学大会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeshi Atsumi, Masakazu Ide, Yasuo Terao
2. 発表標題 Reduced Inhibition of Stimulus Temporal Segregation Associated with Sensory Hyperresponsiveness in ASD. (Panel session "Investigating the Excitatory/Inhibitory Imbalance Hypothesis in Autism - a Multidisciplinary Approach.")
3. 学会等名 INSAR2022 (International Society for Autism Research) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 井手正和 (分担執筆: 渥美剛史 他)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 金子書房	5. 総ページ数 192
3. 書名 科学から理解する 自閉スペクトラム症の感覚世界	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>渥美剛史のHP  <a href="https://www.atsumitakeshi.com">https://www.atsumitakeshi.com</a></p> <p>発達障害シンポジウム2022 『発達障害にどう向き合うべきか -社会モデル×脳科学の交差点-』  <a href="https://sites.google.com/view/sympo2022/">https://sites.google.com/view/sympo2022/</a></p> <p>発達障害シンポジウム2021 『絵は感覚のふしぎなのぞき窓』  <a href="https://sites.google.com/view/sympo2020/">https://sites.google.com/view/sympo2020/</a></p>
--

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
研究協力者	井手 正和  (Ide Masakazu)  (00747991)	国立障害者リハビリテーションセンター(研究所)・脳機能系障害研究部・研究員    (82404)	

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		
インド	IIIT-Delhi		