

機関番号：82611

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21830176

研究課題名（和文）自閉症のある人における注意機能の特性と社会性の認知メカニズムに関する研究
研究課題名（英文）A study of attentional functions and social cognition in individuals with autism spectrum disorder.

研究代表者

片桐 正敏 (KATAGIRI MASATOSHI)

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所

児童思春期精神保健研究部 流動研究員

研究者番号：00549503

研究成果の概要（和文）：

本研究は、自閉症スペクトラム障害（ASD）のある人たちを対象に、社会的な注意機能とその認知メカニズムについて検討することが目的である。平成21年度は、ASDのある人たちにおける注意機能の促進に関する実験的検討を行った。その結果、発達的な遅れがない2歳児、3歳児のASDのある子どもたちの社会的応答性が、大人によって子どもの行動を模倣するミラーリングをおこなった直後、もしくはその間向上したことを明らかにした。この研究は、ミラーリング効果が自閉症の症状の程度や発達段階にかかわらず、効果があるということが示され、かつ自閉症の重症度ではなく、IQによって人への注意機能や社会的応答性が変化することが示された。本研究の成果は、国際誌（Research in Autism Spectrum Disorders）に掲載された。

平成22年度は、社会的な刺激に対する脳の情報処理について検討を行った。ASDのある人は、社会的刺激に対して特異的な応答を行うことが知られているものの、その脳の情報処理ははっきり分かっていない。特に声に対する応答が弱いことが知られており、声、特に母親の声の処理は定型発達者と異なるのかを検討することで、ASDの社会性の認知メカニズムを知る手がかりが掴める可能性がある。研究では、近赤外線分光法（NIRS）を用いて、ASDのある子どもが声を聞いているときの脳血流を計測した。その結果、定型群で認められた声に対する側頭部位の脳血流応答がASDのある人では認められなかった一方、非言語音ではASDのある人のみ左側頭部位で有意な脳血流応答が認められた。この結果は、ASDのある人は声に対して特異的な情報処理を行っている可能性を示すものであり、非言語音に注意処理資源を用いて情報処理を行っていることを示唆する。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study is to discuss a mechanism between social attentional functions and social cognitions in individuals with autism spectrum disorder (ASD).

In 2009, this study investigated “Mirroring Effect” in 2- and 3-year-olds with ASD. As a result, although the mirroring effect differed by age, the effect was observed in both 2- and 3-year-olds with ASD. In addition, the overall magnitude of the mirroring effect differed by IQ, but not by the severity of autistic symptoms. Mirroring interaction is promising as an early intervention for a wide range of children with ASD. This study was published in the international journal (Research in Autism Spectrum Disorders).

In 2010, this study investigated perceive information processing about social stimuli in the temporal cortex. Children with ASD tend to attend to social stimuli less than typically developing children, particularly the auditory modality of mother’s voice. Although this reduction in auditory experiences may influence the development of language, emotion, and communication in children with ASD. Change in cerebral oxygenation in response to each auditory stimulus was measured using multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS). In the control group, the temporal regions showed significantly greater activation in response to familiar and unfamiliar voice than to environmental sounds, and the left temporal regions showed significantly greater activation for familiar voice than unfamiliar voice. In children with ASD, however,

neither familiar nor unfamiliar voice activated the temporal regions. This lack of voice-selective temporal cortex activation in children with ASD indicates that they follow an abnormal developmental course in which cortical maturation differs from the typical left-biased lateralization related to voice processing.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 21 年度	1,070,000 円	321,000 円	1,391,000 円
平成 22 年度	960,000 円	288,000 円	1,248,000 円
年度			
年度			
年度			
総 計	2,030,000 円	609,000 円	2,639,000 円

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：特別支援教育

キーワード： 自閉症スペクトラム障害、注意、社会性、社会的応答性

1. 研究開始当初の背景

自閉性障害は、広汎性発達障害の下位診断項目に属し、対人相互反応における質的な障害、意思伝達の質的障害、限局的な行動と興味・反復的で常同的な行動様式を示す発達障害であると定義されている。アスペルガー症候群は、自閉性障害と並び広汎性発達障害の1亜型であり、意思伝達の質的な障害が比較的軽微なものについて診断される。近年これらの障害は、自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder, ASD) と呼ばれている。

彼ら/彼女らの中には知的な遅れが認められないものも多く、高い知能を持った人たちも存在する。特に認知機能のいくつかは、定型発達者と同等かそれ以上の能力を示す。ASD は対人的な相互交渉の躓きに代表されるような社会性の問題を持ち合わせている一方、優れた認知的な側面も存在する発達障害である。この優れた知覚特性は、自閉症が持つ社会性の困難さと関係があることが分かってきている。

2. 研究の目的

自閉症のある人たちは社会性の問題を抱えているが、その認知的な特性と社会性との関連は依然として明らかではない。本研究は、自閉性障害、アスペルガー症候群のある人たちを含めた ASD のある人を対象に、彼ら/彼女らの注意特性と社会性の問題との関係を認知・神経科学の側面から明らかにし、ASD のある人に対する臨床への示唆をもたらすことを目的とする。

この目的を達成するために、以下の2点に

対して実験的検討を行った。

(1) ASD の注意機能を促進するための方法について検討し、臨床への示唆をもたらす (平成 21 年度の研究)。

(2) 社会的な刺激に対する脳の情報処理について検討することで、社会的刺激における ASD の特異的処理を検討する (平成 22 年度の研究)。

3. 研究の方法

(1) 平成 21 年度の研究

参加者

参加した 25 人の ASD のある幼児のうち、データが十分に取得できなかった 9 名 (男性 8 名、女性 1 名) の分析を除外し、16 名 (4 名が自閉性障害、12 名が PDD-NOS のある児童) を分析対象とした。全ての参加者は、児童精神科医および臨床心理士による研究チームにより、DSM-IV-TR の診断基準に基づいて診断された。ASD の症状の程度は、日本版 childhood autism rating scale-Tokyo version (CARS-TV) によって査定された。知的機能は、田中ビネー知能検査 V を用い、発達の評価は遠城寺式乳幼児分析的発達検査表を用いて査定された。

参加者は年齢によって 2 つのグループに分けられた。2 歳のグループは、7 名であり、男性 6 名、女性 1 名 (平均年齢 23.7 ヶ月 (22-27 ヶ月)) であった。このグループの平均 CARS スコアは、33.3 (29-41.5)、IQ の平均は 78.4 (60-100) であった。3 歳のグループは 9 名であり、男性 4 名、女性 5 名 (平均年齢 37.7 ヶ月 (37-40)) であった。この

グループの平均 CARS スコアは、34.3 (28-51.5)、IQ の平均は 92.3 (55-135) であった。

手続き

本実験は、ASD の診断面接の間を利用してプレイルームで行われた。2セットの同じおもちゃ（バルーン、小さい車、カエルの人形、カップ、プレート、およびドラムスティック）が子どもと実験者の間のフロアマットに置かれ、鏡像配置された。

実験は1セッション3フェーズから構成された。3つのフェーズは、2分間のベースラインフェーズ（BL1）、3分間のミラーリングフェーズ、そして2分間のベースラインフェーズ（BL2）の順で行われた。1番目と最終フェーズの BL1、BL2 では、実験者は子どもが操ったものと異なったおもちゃを操作した。子どもが実験者のおもちゃと同じおもちゃを取ると、実験者は子どもと別のおもちゃに持ち替えた。ミラーリングフェーズでは、実験者はできるだけ素早く、正確に子どものすべての行動を再生した（動作、表情、および発声を含む）。それぞれのフェーズの終わりは、アシスタントによって口頭で示された。全てのセッションは、後のコード化のために録画された。

インフォームドコンセントは、全ての保護者から口頭、および書面にて行い、同意を得た。実験手続きは、国立精神・神経センターの倫理委員会によって承認された。

コーディングと分析

各フェーズの間の行動は、全てビデオテープから直接コード化された。本実験では、実験者の模倣的介入を通して対人相互交渉に必要な社会的な行動が見られるのかを調査することが目的であるため、子どもの行動は社会的注意と社会的情動行動の2つに分類し分析された。

社会的注意は、実験者の顔を見ることで定義された。社会的情動行動は、実験者への笑顔、言語表出、言葉かけ、接近行動、接触行動を含むポジティブな社会的情動シグナル、おもちゃを用いて実験者と共に遊ぶ、子ども自身の行動を模倣するように実験者に要求する行動が定義された。1セッション全7分間の子どものビデオ記録は、partial-interval time-sampling 法を用いて5秒間隔に全84のインターバルに分割された。それぞれ5秒間の中でおきた社会的行動（社会的注意、社会的情動行動、もしくはどちらでもない社会的行動）がコード化された。2つのコード化されたサンプリングインターバル中の行動は、社会的行動の数として分析に使用された。

(2) 平成 22 年度の研究

参加者

11名のASDのある子ども、およびASD群と年齢、IQ、利き手を統制した11人の子どもが参加した。全ての参加者は右利きで、男性、かつ知的発達に遅れない子どもであった。知能は、日本版WISC-III知能検査、もしくは田中ビネー知能検査法Vによって測定され、全IQが通常の範囲内(88-132)であった。統制群のIQは単語、理解、積木模様課題、組み合わせを用いたWISC-IIIの短縮版を用いて測定された。年齢および全IQについてASD群と統制群との間に有意な差はなかった。インフォームドコンセントは、全ての参加者から口頭で得た。さらに参加者の保護者からは、口頭ならびに書面にて得た。

実験手続きは、国立精神・神経センターの倫理委員会と九州大学の倫理委員会によって承認された。

手続き

3つのタイプの刺激（母親の声、未知の人物の声、および非言語音）が使用された。母親の声は、それぞれの参加者の母親に4つの短文（お経、物語、昔話、童謡）を読んでもらったものを録音した。各文は10秒間記録された。次に言葉の抑揚を保持しつつも、極力意味処理が行われなくするための、母親の声刺激は合計40秒間（10秒×4つの文）の刺激として編集された。未知の人物の声は同様に記録され、編集された。環境音を用いた非言語音は、雨風の音、消防車のサイレン、ドアの閉める音などから構成された。音刺激は各環境音あたり10秒間抽出され、40秒間（10秒×4種類の環境音）の刺激として編集された。3つの聴覚呈示条件はそれぞれ3回反復され、ランダムに呈示された。刺激と刺激の間隔は無音であり、間隔は40秒であった。全実験時間は12分であった。参加者は、動きによるアーチファクトを減少させるために、座り心地の良い椅子に座って、正面にあるPCモニター上に写し出された無声映画を見てもらった。

分析

NIRS計測は、左右側頭領域をカバーするために日立製左右22チャンネルのETG-4000 optical topography systemを用いた。参加者の左右側頭部位には、脳波計測の際に基準となる国際10-20法のT3とT4の真下にemitterが位置するようにプローブが配置された。

oxy-Hbは、NIRSによって計測可能であるoxy-Hb、deoxy-Hb、total-Hbの3つのパラメータの中でBOLD信号と最も強い相関関係を示すoxy-Hbの濃度変化を分析した。

ベースライン区間は、それぞれの聴覚刺激が与えられている試行のオンセットから遡って10秒間とした。ベースラインの平均oxy-Hb濃度値、およびオフセット直後からの5秒間は、線形フィッティングのため設定された。本実験では、聴覚刺激呈示中の20秒間を賦活ピークとして定義した。

分析チャンネルは、聴覚野、および声の賦活領域として知られている中側頭回(middle temporal gyrus, MTG)および上側頭回(superior temporal gyrus, STG)、STSおよびウェルニッケ野(Brodmann area 22)を含んでいる、基準点に近い左右NIRSチャンネルの2、3、6、7、8、11、および12チャンネルを関心領域(region of interest, ROI)として分析を行った。

母親の声、未知の人物の声、環境音で構成された非言語音を聞いている時のoxy-Hb変化量は、ROIチャンネルごとに聴覚刺激聴取時に有意なoxy-Hbの賦活がみられたか検定を実施した。チャンネルごとにoxy-Hb変化量のピーク値を1サンプルt-testsによって評価し、それぞれの条件でoxy-Hbの有意な血流変化がみられるか検討した。

4. 研究成果

(1) 平成21年度の研究成果

3要因混合計画の分散分析(analysis of variance, ANOVA)の結果、3要因の交互作用は認められなかったが($F(2, 28) = 1.03, n.s.$)、グループとフェーズ、カテゴリーに有意な主効果が示された($F(1, 14) = 9.72, p < .01$; $F(2, 28) = 8.99, p < .001$; $F(1, 14) = 9.23, p < .01$, respectively)。社会的注意と社会的情動行動の頻度は、2歳児のASD群よりも3歳児のASD群において多く見られた。フェーズについて下位検定を行ったところ、BL1フェーズよりもミラーリングフェーズにおいてより高い頻度で社会的行動が見られた($p < .001$)。また、BL1フェーズよりもBL2フェーズにおいてより高い頻度で社会的行動が見られる傾向があることが分かった($p = .054$)。

社会的注意は社会的情動行動よりもより高い頻度で観察されたが、2歳児の群では、社会的注意はBL1フェーズよりもミラーリングフェーズにおいてより高頻度で観察され($p < .05$)、3歳児群では、社会的情動行動はBL1フェーズよりもミラーリングフェーズにおいてより高頻度で観察された($p < .05$; Fig. 1)。

社会的行動がミラーリングの結果促進したかを調べるために、ピアソンの積率相関係数(両側検定)を用いて自閉症の症状の程度、およびIQとの関係について分析した。

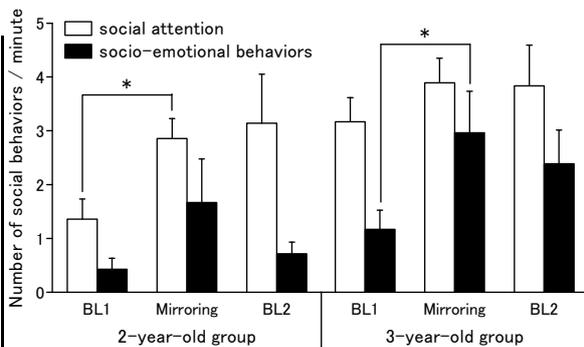


Fig. 1.

Mean number of social behaviors (social attention or socio-emotional behaviors) per minute shown by 2-year-old and 3-year-old toddlers with ASD during each of three experimental phases. $*p < .05$.

ミラーリング行動による社会的応答性の促進の程度(ミラーリング効果)は、それぞれの参加者のミラーリングフェーズもしくはBL2フェーズにおける彼ら/彼女らの行動数から、BL1フェーズにおいて観察された社会的行動の数を引くことによって算出された。その結果、自閉症の症状の程度を示すCARSスコアとミラーリング効果の相関は認められなかったが、IQと社会的注意のミラーリング効果には負の相関関係が認められ($r = -.63, p < .01$)、社会的情動行動のミラーリング効果には正の相関関係が認められた($r = .56, p < .05$)。

本実験は、知的発達の遅れがないか、わずかに知的発達の遅れがある2歳児と3歳児のASDのある子どもでは、社会的注意機能をはじめとした社会的行動がミラーリングによって増加することを示した。つまり、先行研究で言語の遅れを示すASDのある子どもを対象として検討されたミラーリング効果は、本実験の低年齢でかつ高機能の子どもの均質なサブグループでも再現された。

ASDのある2歳児が、ASDのある3歳児より少ない社会的行動を示したが、ミラーリング効果は年齢によって社会的行動の出現のタイプが異なった。すなわち、2歳児では社会的注意が大きく増加し、3歳児では社会的情動行動が増加した。さらにASDのある幼児のIQが低ければ低いほど、社会的注意に対するミラーリング効果が大きくなり、IQが高ければ高いほど、社会的情動行動に対するミラーリング効果が大きくなった。この実験結果は、模倣が知的発達の遅れを示す子どもにとって有益であることを示唆したこれまでの研究を支持する。

本実験の知見は、多くの臨床的示唆を含んでいる。ミラーリングは、ASDのある2歳児の注意機能の向上を報告した1事例研究でも示唆されているように、ASDのある幼児への

療育に有用である。ミラーリングは、ASD の症状の程度や発達段階にかかわらず、効果があるということが示された。このミラーリング効果の基盤となるメカニズムははっきりと分かっていないが、ミラーイメージ法における動的な相互交渉は、多くの ASD のある子どもへの早期介入の方法として極めて有望であると考えられる。

本実験では、ASD のある子どもの行動が実験者の行動と同じことに気づくことで、多感覚の統合能力が ASD のある子どもにも存在することが観察された。このことに対する一つの解釈としては、オモチャで遊ぶこと自体がなじみのある行動であった、というものである。なじみのある状況では、ASD のある子どもでもミラーニューロン・システムが働き、他者が行った行動と自分の行動が同じであると気づけることをミラーリング効果は示唆している。本実験の結果は、ミラーニューロン・システムの障害によって模倣障害を含む早期の ASD の兆候を十分に説明することが困難であるという最近の研究結果と合致するといえる。

(2) 平成 22 年度の研究成果

1) 統制群の結果

母親の声を聴取した時の oxy-Hb の血流変化は、左半球 T3 周辺のチャンネルで有意に増加した (left 2 ch, $p < \text{FDR} .01$; Fig. 2)。未知の人物の声を聴取した時、左半球では有意な oxy-Hb の増加が認められなかったが、右半球 T4 周辺のチャンネルで有意な増加が認められた (right 2 ch, $p < \text{FDR} .01$; Fig. 3)。非言語音である環境音を聴取した時の oxy-Hb の変化は、どのチャンネルでも有意な増加が認められなかった。これらの結果から、両側の側頭皮質では、非言語刺激よりも言語刺激において有意な増加が認められ、この血流増加のパターンは声の親近性 (母親の声/未知の人物の声) によって異なることが示された。

2) ASD 群の結果

母親の声および未知の人物の声に対する oxy-Hb の血流変化は、左側頭部位で僅かに増加が認められたが、左右半球において有意な変化は認められなかった。しかし非言語音では、左側頭部位で賦活が認められた (left 2 ch, 3 ch, and 8 ch, $p < \text{FDR} .05$, $p < \text{FDR} .01$, $p < \text{FDR} .05$, respectively; Fig. 4)。

すなわち声刺激は、統制群で認められた側頭領域での賦活とは対照的に、ASD 群では母親の声、未知の人物の声に関わらず、両側側頭領域で有意な賦活が認められなかった一方で、非言語音は左側頭領域で有意な血流の増加が認められた。

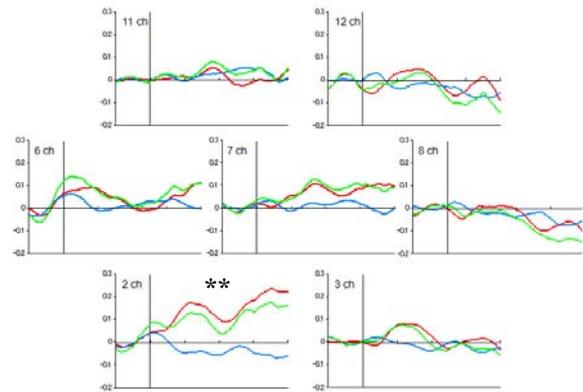


Fig. 2.

Hemodynamic response of the left temporal region averaged over all control participants. Shown are time courses of relative changes in oxy-Hb (red line), deoxy-Hb (blue line), and total-Hb (green line). ** $p < \text{FDR} .01$

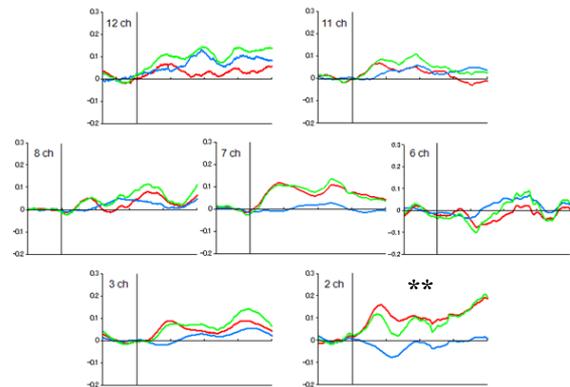


Fig. 3.

Hemodynamic response of the right temporal region averaged over all control participants. ** $p < \text{FDR} .01$

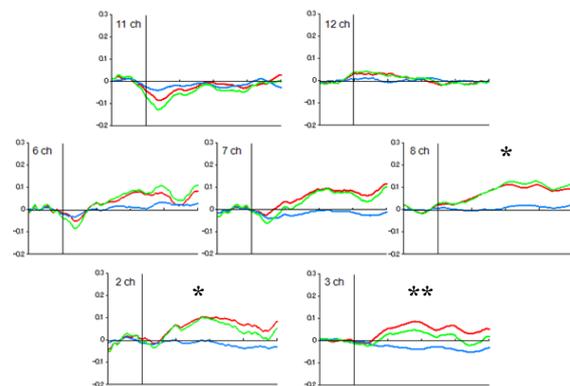


Fig. 4.

Hemodynamic response of the right temporal region averaged over all ASD participants. ** $p < \text{FDR} .01$, * $p < \text{FDR} .05$

考察

本実験に参加した統制群では、人の声を聴取している時に両側側頭領域で有意な血流増加が認められたが、非言語音を聴取している時ではどの領域においても血流増加が認められなかった。この結果は、声と環境音を直接検討した NIRS の先行研究と一致する。すなわち、左右の側頭葉は声に対して選択的に応答する部位であることが確認された。

一方、高い言語能力を示す本実験の ASD のある参加者では、人の声を聴取している時に両側側頭領域の有意な血流増加が認められなかったが、非言語音を聴取している時では左側頭領域の有意な血流増加が認められた。

ASD 群ではヒトの声に対する脳活動が認められなかった一方で、非言語音を聴取した時に左側頭領域で血流増加が認められた。この結果は側頭領域における声の効果について、ASD のある成人に行った fMRI の知見、また母親の声よりも電子音を選好するという ASD の脳波研究の知見と一致する。電子音や本実験で用いたドアの閉める音やサイレンの音といった環境音で構成された非言語音は、音とモノの関連性が明らかな音であるため、ASD のある人は言語刺激と比べて刺激入力 of 統制と調整がしやすいと想定される。本実験では、より複雑な刺激である言語音と比べて、音と物の対応関係が明らかな刺激である非言語音の方が ASD の聴覚情報処理をより促進する刺激であるといえる。

ASD のある子どもたちでは、母親の声、未知の人物の声に対して STS / STG、そして MTG 領域の活動を反映すると考えられる両側側頭領域で脳血流反応が観察されなかった。上述したように母親の声は、統制群において左半球で脳血流反応が見られた一方で、ASD 群では見られなかった。しかし、ASD 群では非言語音を聞いたときに左側頭領域で有意な血流の反応が見られた。これらの結果は、ASD における両側の神経ネットワークの機能不全、および声と言語処理に関連する側頭領域の側性化の不全を示唆する。

ASD のある人の脳機能画像研究は、様々な脳の非対称性、特異さを報告してきた。多くの ASD 研究では、右半球優位を指摘している。しかし、活動の亢進と機能的な優位性は同義ではなく、慎重に検討する必要がある。本実験では統制群において、母親の声に対して oxy-Hb が減少せずに持続的な賦活が左半球で認められた。他方、ASD 群では母親の声に対して統制群で見られたような持続的な賦活が認められず、すぐに活動が低下した。非言語音に対しては、ASD 群では左半球で oxy-Hb の持続的な活動が認められた。これまでの ASD 研究では、声に比べて環境音に注意を向けたとき強い脳活動が示されていることから、ASD 群に見られた側頭部位の特異な

脳活動は、声刺激に対する注意捕捉メカニズムの問題があることをうかがわせる。

本実験では、知能および言語に遅れない ASD のある子どもは、統制群と比較して側頭領域で声よりも非言語音に対して脳血流の増加を示した。こうした特異な脳血流反応が横断的、縦断的にさらに低年齢の子どもでも確かめられるのならば、側頭領域の脳血流パターンは、ASD 診断の一つの広域表現型のマーカーとなり得る可能性がある。NIRS は、低コストなニューロイメージング装置であり、簡単なセットアップですむために、精神疾患のある人や子どもの計測に適しているといえる。こうした点は、発達障害のある子どもの脳機能研究において利点となる。

本実験の限界として、実験の参加者、高機能の男児のみで構成されており、サンプルサイズは大きくはない。NIRS の脳活動データは個人差が大きいことから、今後様々な ASD のサブタイプを持つ大きなサンプルでデータを集める必要がある。これらの知見が、知的障害を伴う ASD のある子ども、およびより若い年齢の子どもや女兒で再現されるかどうか、そして社会言語発達や嫌悪閾値と声処理との関係がどうであるか確かめる必要がある。

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 1 件)

- ① Katagiri, M., Inada, N. & Kamio, Y. (2010). Mirroring Effect in 2- and 3-Year-Olds with Autism Spectrum Disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4, 474-478. 査読有

[学会発表] (計 2 件)

- ① 片桐正敏, 山崎貴男, 飛松省三, 神尾陽子 (2009) 自閉症のある子どもたちにおける Familiar Voice の認知に関する研究. 第 12 回日本光脳機能イメージング研究会, 新梅田研修センター, 大阪市, 12 月 5 日.
- ② Katagiri, M., Yamasaki, T., Tobimatsu, S., & Kamio, Y. (2010). Familiar voice processing in children with ASD. *IX International Congress Autism Europe*, Centro Culturale "Le Ciminiera", Catania, Italy, 8-10 October. 査読有

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況（計0件）

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片桐 正敏 (KATAGIRI MASATOSHI)

独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 児童思春期精神保健
研究部 流動研究員

研究者番号：00549503