

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25860841

研究課題名(和文) 前頭-頭頂葉機能インバランス仮説に基づく自閉性障害の脳機能解明と評価指標作成

研究課題名(英文) Investigation of the neural mechanisms underlying autism based on the hypothesis of functional imbalance between frontal and parietal region

研究代表者

涌澤 圭介 (Wakusawa, Keisuke)

東北大学・加齢医学研究所・非常勤講師

研究者番号：30645239

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：自閉スペクトラム症(ASD)は対人コミュニケーションの障害、こだわりを主徴とする症候群である。ASDを決定付ける認知的特徴の一つが、心理検査や実生活上認められる認知能力のアンバランスさである。このアンバランスを定量する検査手法や脳機能測定法は未だ無く、その探求が当研究の目的である。本研究ではASD児に対して新奇状況適応に関する課題と典型的な状況への適応に関する課題を行い、その結果にASD固有のアンバランスを同定した。また、それらに関わる脳活動のアンバランスがASD重症度と相関することも示した。言語表出に関わる脳部位と心情理解に関わる部位の脳線維連絡のアンバランスも同定した。

研究成果の概要(英文)：Autism spectrum disorder (ASD) is characterized by restricted interests and impaired social communication. One of the most specific cognitive characteristics of ASD is imbalanced cognitive profile shown in psychological test or in real life. However, there have been no test or neuro-imaging approaches to evaluate the quantity of this imbalance. Our purpose was to develop such approaches. We examined the performances of ASD individuals of the tasks related to adaptation to novel and typical daily situations (these tasks were developed by our previous study), and detected ASD-specific imbalanced pattern. We also found that the imbalance of cortical activities linked to these tasks were correlated with the severity of ASD. Furthermore, we detected another autistic imbalanced findings in brain; imbalanced proportion of the density of neural fiber between the cortical regions related to language production and those related to comprehension of others' mind.

研究分野：小児神経学

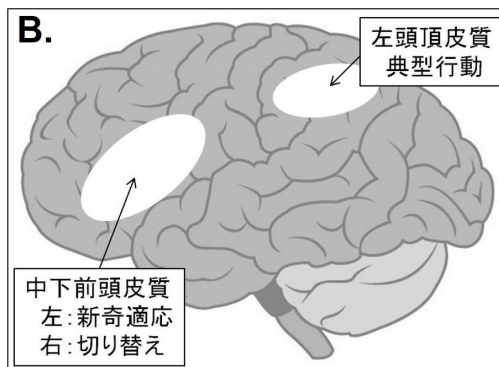
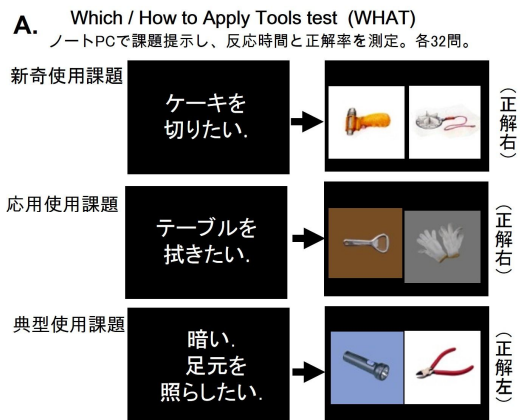
キーワード：自閉スペクトラム症

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (Autistic Spectrum Disorder; ASD) は社会性の障害を来す脳認知発達障害疾患であり、対人コミュニケーションの障害、こだわりを主徴とする (APA, 2013)。ASD は従来、広汎性発達障害 (Pervasive Developmental disorder; PDD) と呼ばれていた症候群である (APA, 1994)。近年患者数、治療需要共に増大しているが、世界的に見ても治療体制は包括的に機能していない。その主因は ASD の概念が拡大と再編途上にあることであり、その背景には ASD の脳機能病態が未解明である事が挙げられる。結果、現状では ASD は諸心理仮説に基づく行動観察から分類整理が試みられているが (APA, 2013)、ASD の ‘社会性’ を評価するにあたり、文化的背景や発達年齢評価等の問題が存在する。年齢や文化により許される行動が変わる為である。その為、様々な治療介入法は提唱されているが、十分な統一見解が得られていない。そういった中で、従来 ASD を定義する重要な認知的特徴は、認知の ‘質的’ 異常とされてきた (APA, 1994)。それは量が足りない = 単なる遅れ、ではない認知動態のバランスの悪さを意味する。一方で 2013 年の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) 改定にあたり、疾患概念拡張 (重症度の広がり) をカバーする為、スペクトラムという量的概念が導入されたが、診断基準からこの質的評価が除外された。質的評価と量的評価は両者必須である反面、両立に難しく、こういった改定の背景にあるのは、ASD の疾患概念が未だ発達途上であるという現実であると言える。

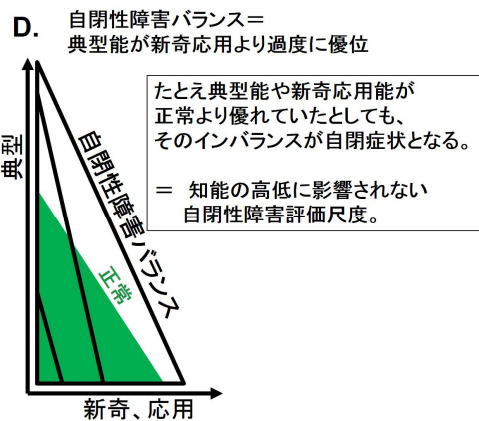
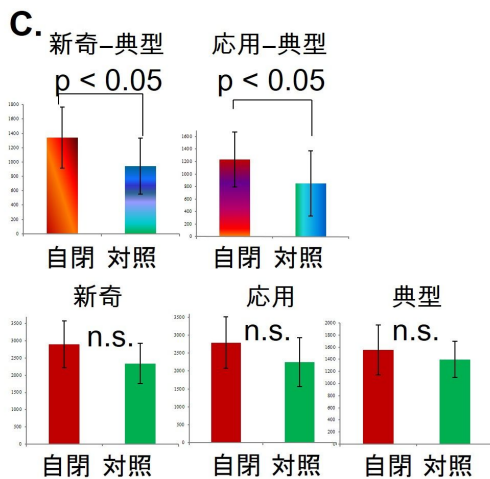
我々は 2007 年、こだわりに関する脳活動を fMRI にて同定した。ASD 症状のこだわりにおいては、新しい事や切り替えに弱く、ときに典型的な既習動作は正常より優れ得る。その背景には ASD 特有の予測や抽象概念、切り替えの弱さという特性があり、それは社会

的想像力の欠如と呼ばれる認知特性とされている。また同じくこだわりの背景にある、具体的で知覚レベル的でパターン的な事物認知の優位性は Veridical Mapping と呼ばれる認知特性であり、これもまた ASD を独自の認知動態である。生活適応への影響を反映したその認知動態をモデル化し、関連する脳賦活部位を同定する為、新奇物の適応使用或いは日常用具の応用使用に関わる課題と典型物使用に関わる課題 (Which / How to Apply Tools test; WHAT) (図 A) を正常成人対象に行い比較した。そして中下前頭皮質機能が新奇適応と切り替えに関わり、典型的行動に左頭頂皮質が関わることを同定した (図 B)。



続く WHAT を用いた正常知能 ASD 児と定型発達 (TD) 児の比較実験 (各群 n=11、平均年齢 11 歳) では新奇及び応用課題、典型使用課題各々の反応時間に両群間優位差は無かったが、それらの差分 (新奇 - 典型、応用 - 典型) において優位差を認めた (図 C)。この所見は左頭頂皮質機能優位、中下前頭皮質機能劣位というインバランスが、ASD こだわりの脳メカニズムを反映することを示唆す

る。更に特筆すべきは、本結果では各課題のスコア絶対値自体は正常でも、その個人内での相対的なインバランスが数値的に検出された点である。即ち量的異常が軽微で絶対的な異常が検出しがたい ASD 例でも、その認知特性を特定することが出来る可能性が考えられる。本手法は ASD の質的異常を量的・スペクトラルに捉えられる大きな可能性がある(図 D)。



近年、fMRI の他、拡散テンソル画像や Voxel-based morphometry (VBM)により、ASD の前頭領域と後頭領域の繊維連絡障害が指摘され、脳機能的結合性の異常が示唆されている (Neuman et al., 2003; Shulka et al., 2011; Just et al., 2012; Poustka et al., 2012)。我々の仮説に基づけば、中下前頭皮質と左頭頂皮質に対する繊維連絡の定量比較値が ASD の機能的インバランスと相関する可能性があり、このことは画像的に ASD を診

断出来る可能性につながる。

更に道具選択以外の ASD に関連する諸認知活動においても、具体的事象認知優位 v.s. 抽象的事象認知劣位という認知階層構造のインバランスを同定し、その機能関連脳部位を同定できれば、ASD の多様な認知特性を、インバランスと言う共通性で結びつけることができる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の当初の目的は ASD 者の WHAT データ数を増やし、認知的インバランスに関する結果の信頼性を高めること。ASD 者の拡散テンソル画像と形態 MRI 画像を収集し Tract-Based Spatial Statistics (TBBS) 解析と VBM 解析にて中下前頭皮質と左頭頂皮質に関する繊維連絡を評価し WHAT スコアとの関連を同定すること。小学生～高校生年齢小児に対する各年齢用 WHAT 標準化の基礎データ作成であったが、研究が進むにつれ方向性の見直しが必要となり、以下のように目的が改められた。

ASD 者の WHAT データ数を増やし、認知的インバランスに関する結果の信頼性を高める。また認知的インバランスが ASD 固有であることを示すため、対照群として症状類似性を認める ADHD 者のデータも収集する。

道具選択関連適応力の背景脳機能ネットワークを fMRI にて ASD 者と TD 者間で比較し、ネットワーク階層構造における脳賦活のバランスの違いを同定する。

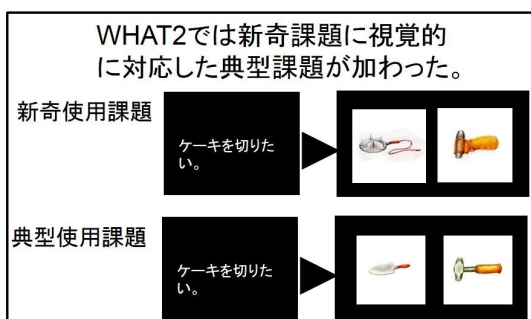
道具選択以外の認知階層構造のインバランスを探る別方向からのアプローチとして、非定型的な徴候を呈する ASD 例と典型的な ASD 例、そして TD 例の脳画像比較を行うことで ASD の持つ階層的認知の多様性を評価する。

3. 研究の方法

年齢、fIQ, vIQ, pIQ をペアマッチさせた 17 人ずつの ASD 児群 (10.7-15.8 歳、平均

12.1 歳、fIQ 94.8 ± 12.4、vIQ 93.6 ± 13.8、pIQ 97.7 ± 13.0) ADHD 児群 (9.8-14.1 歳、平均 12.0 歳、fIQ 95.5 ± 11.9、vIQ 99.1 ± 13.4、pIQ 95.4 ± 11.3) TD 児群 (10.3-14 歳、平均 11.8 歳、fIQ 96.3 ± 12.8、vIQ 99.0 ± 12.2、pIQ 93.8 ± 12.9) に PC 上で WHAT 施行してもらいデータ比較を行った。ASD 診断は DSM5、ADOS2、ADIR にて、ADHD 診断は DSM5 及び ADHD-RS にて行った。各群正答率は 80% 以上の場合を対象とし、そのスコア、反応時間を SPSS にて 2 要因分散分析し、事後分析はボンフェローニ検定を行った。インバランスの指標は応用課題と典型課題の反応時間の差分 (変数[応用 - 典型]) のみを使用した。厳密に言えば、新奇課題と典型課題は視覚的に一致してない課題だからである。変数[応用 - 典型]は一要因分散分析及び事後分析はボンフェローニ検定にて解析した。

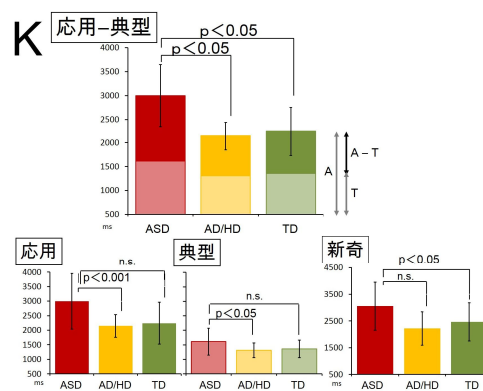
年齢、fIQ、vIQ、pIQ をペアマッチさせた 20 人ずつの ASD 者群 (21-37 歳、平均 28.8 歳、fIQ 89.5 ± 17.1、vIQ 90.6 ± 17.8、pIQ 90.1 ± 15.6) TD 児群 (20-36 歳、平均 28.3 歳、fIQ 93.6 ± 12.9、vIQ 93.4 ± 13.6、pIQ 94.8 ± 13.9) に WHAT2 (新奇課題に視覚的に対応した典型課題を追加した物) を施行してもらい、道具使用の適応的判断に関わる認知階層の各レベルにおける脳賦活部位の比較、そしてそれら脳賦活のバランスの比較、それら脳賦活のバランスと ADIR スコア、ADOS スコアの相関を評価した。ASD 診断は DSM5、ADOS2、ADIR にて行った。各群正答率は 80% 以上の場合を対象とした。解析には SPM12 を使用した。



非定型 ASD 例として言語失行型 ASD の 1 例と の ASD 群、TD 群間の FA 値、白質体積、灰白質体積を比較した。言語失行型 ASD は言語表出困難を特に示す例であり、本例は逆に文字盤の使用で高レベルの文章構成能力を示すという認知的インバランスの著しい例であった。画像の解析には FSL, SPM8, VBM8、Freesurfer を用いて、病態に関連する領域のバランス比較を行った。FA 値の比較には SPSS を用いた。

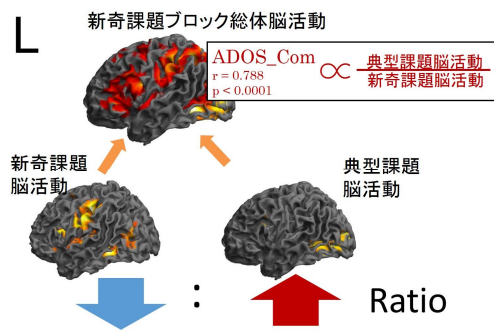
4. 研究成果

変数[応用-典型]は ADHD 群と TD 群に比して AS 群に優位な延長を認めた(図 K)。また、ASD 群における新奇課題スコアは応用課題スコアより有位に低く、ASD 群の応用課題反応時間は ADHD 群のそれより有意に長かった。

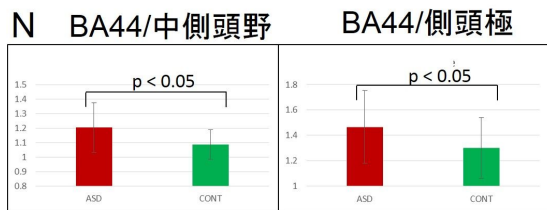
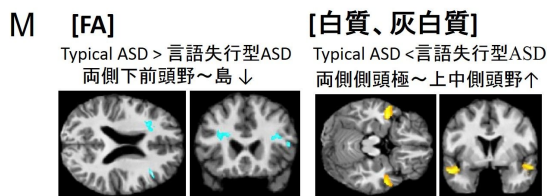


具体優位抽象劣位のインバランスは ASD 特有のものであることが示唆された。

各課題の脳賦活部位に群間での有位な差は認めなかったが、新奇適応に関するブロック課題中の総体的脳活動に関して、新奇物判断のイベント課題に特異的な脳活動と典型判断のイベント課題に特異的な脳活動の比が、ADOS のコミュニケーションスコアと相関を認めた。新奇適応脳活動の相対的な弱さと典型判断脳活動の相対的な強さが ASD の重症度と相関することを示唆する所見であり、ASD のインバランス仮説を裏付ける結果である。課題自体の群間有意差が無いという点が、寧ろ我々の手法の検出力の高さを示している。



言語失行型 ASD においては ASD、TD 両群より有意に両側下前頭野～島の FA 低下、両側側頭極～上中側頭野の白質、灰白質の体積増加を認めた(図 M)。この所見は、下前頭野が言語表出に関連し、側頭極～側頭野が他者の心情理解に関連することから考えるに、本言語失行型 ASD 例における表出の弱さとそれに比して保たれるコミュニケーションの能力の強さを反映しているものと考えられた。またこの両領域について FA 値の比を両群間で比較したところ ASD 群においては言語失行型 ASD と逆の傾向が相対的インバランスとして認められた(図 N) 心情理解能力の弱さを、言語能力で補おうとしている脳動態の反映かも知れない。



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)

Wakusawa K et al. Neurosci Res, Adaptive ability to cope with atypical or novel situations involving tool use: an fMRI approach.90, 2015, 72-82. (査読有)

[学会発表](計3件)

涌澤 圭介他、Investigation of the neural mechanisms underlying cognitive characteristics of ASD、18th World Congress of Psychophysiology, 10P2016, 2016年9月1日、ハバマ、(キューバ)

涌澤 圭介他、症例報告：拡散テンソル画像と脳構造解析を用いた、言語失行型自閉症の脳メカニズムの検討、第57回日本小児神経学会総会、2015年5月30日、帝国ホテル大阪(大阪)

涌澤 圭介他、宮城県極低出生体重児発達支援事業「さとめんこ」における自閉症スペクトラム児スクリーニングの中間報告、第56回日本小児神経学会総会、2014年5月31日、アクトシティ浜松(浜松)

[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]特記すべきこと無し

6 . 研究組織

(1)研究代表者

涌澤 圭介 (WAKUSAWA KEISUKE)

東北大学加齢医学研究所応用脳科学研究分野・非常勤講師

研究者番号：30645239

(2)研究分担者

竹林 淳和 (TAKEBAYASHI KIYOKAZU)

浜松医科大学精神科・講師

研究者番号：50397428

(3)連携研究者

瀧 靖之 (TAKI YASUYUKI)

東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野・教授

研究者番号：10375115

(4)研究協力者

土屋 賢治 (TSUCHIYA KENJI)

浜松医科大学子どもの心の発達研究センター・教授

研究者番号：20362189