

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：22604

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25870592

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム障害と統合失調症における自己表象の異常に関する脳機能画像研究

研究課題名(英文) Functional imaging studies of alterations in self-representations in autism and schizophrenia

研究代表者

橋本 龍一郎 (Hashimoto, Ryuichiro)

首都大学東京・人文科学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：00585838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、自閉症スペクトラム(Autism Spectrum Disorder: ASD)と統合失調症にみられる自己表象の神経基盤の変容を明らかにするため機能的fMRI研究をおこなった。ASD研究では、安静時および自己を含む人物評価に関わる脳活動を検討し、また統合失調症研究では、自己表象の変容に深く関連する言語性幻聴と安静時脳活動の関係を検討した。その結果、それぞれの疾患に脳領域間の機能結合の異常を認め、自己表象を支える神経ネットワークの変容が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The project conducted a series of fMRI experiments to examine functional alterations of neural substrates for self-related representation in autism spectrum disorders (ASD) and schizophrenia. In the ASD study, we examined functional connectivity during the resting-state and evaluation of self and other people. In the schizophrenia study, we examined relationship between the resting-state activity and auditory verbal hallucinations that are related to abnormalities of self-representations. The analyses revealed abnormalities in functional connectivity between brain regions in each of ASD and schizophrenia, indicating alterations of neural networks that may subserve self-related representations in these disorders.

研究分野：認知神経科学

キーワード：脳機能イメージング 統合失調症 自閉スペクトラム症 セルフ

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症(Autism Spectrum Disorder: 以下 ASD)と統合失調症は、臨床的に観察される症候は相違点が多く、異質な疾患として分類されている。しかし近年、当事者および親族の遺伝子研究や脳画像法などの研究から、2つの疾患の間に共通する生物学的特徴を認める報告も増加している。臨床的にも成人の高機能 ASD の診断には一定の割合で統合失調症と誤診される場合があることも知られており、特に対人応答をはじめとする社会機能に関しては類似する障害が多い。

ASD・統合失調症に類似してみられる社会・対人機能のなかで、特に「自己」概念の異常は、両疾患の中核症状に関連が深い点で特に重要と考えられる。ASDにおける「自己」概念の異常は、カナー、アスペルガーの古典的研究によってすでに ASD の中核的問題とされており、近年の実験心理学的アプローチでも、ASD の自己表象の異常は、カナー、アスペルガーの記述とは異なる形で再確認されている。また、統合失調症の言語性幻聴や妄想、思考障害を始めとして中核症状の多くは、自己概念の障害から説明でき得る。これらの理由から、自己表象、および自己関連処理の神経基盤の解明を通して、ASD・統合失調症の神経基盤の原因に関する異同が明らかにされる可能性が考えられた。

2. 研究の目的

ASD・統合失調症における自己表象、および自己関連処理に関する神経機構の機能異常について、fMRI を用いた機能イメージング法により明らかにする。

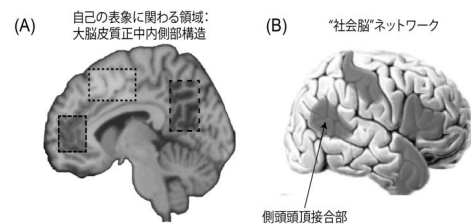
ASD 研究については、成人高機能 ASD 当事者を対象とする。自己関連処理に関して、自己の身体感覚情報のモニタリングなど、オンライン的性質が強い処理と、自己の性格・特性に関する反芻など、オフライン的性質が強い処理に区別し、それぞれの処理に関わる脳機能システムの変容を fMRI によって検討する。統合失調症研究については、統合失調症の中核症状のなかでも特に「自己」概念の異常と関連が深いと考えられる症状として、言語性幻聴に注目し、その神経メカニズムを fMRI により検討する。

3. 研究の方法

ASD のオンライン自己関連処理については、実験協力者の安静時における fMRI 信号を計測するとともに、MRI 環境下で計測可能な自律神経系計測システム(BIOPAC MP150)を用いて、脈波および皮膚電気反応を同時計測した。これらの自律神経系の生理指標と時間的に連動する脳領域を統計的に同定した。fMRI・自律神経系の計測に加えて、感覚異常に関する質問紙調査(日本版 青年・成人感覚プロフィール)を行い、自律神経系の活動と脳活動の連動性、および感覚異

常との関係性についても検討した。

ASD のオフライン的自己関連処理については、自分を含む人物の特性に関して主観的な判断を求める心理課題を作成し、その課題を遂行しているときの脳活動を fMRI により測定した。大脳正中構造(cortical midline structure: CMS)や前頭極(frontopolar cortex)など、先行研究から自己関連処理に深く関係する脳領域、さらに側頭頭頂接合部や感覚運動野などの社会脳関連領域を関心領域として同定し、これらの領域を中心とした機能結合解析をおこなった。主観的判断は、自己、および他者の視点を取る二通りの条件を設定し、視点取得による機能結合への効果について、成人高機能 ASD と年齢・性別を統制した定型発達群との間で比較した。



(図1) 自己参照処理関連領域

統合失調症の fMRI 研究では、25名の当事者、および年齢・性別を統制した同数のコントロール群から安静時脳活動を計測した。また、幻聴の頻度、声の大きさなどを評価した AHRs(auditory hallucinations rating scale)を日本語訳し、統合失調症患者から幻聴の程度を評価した。左縁上回を関心領域として、安静時の機能結合解析をおこなった。機能結合の強さに関して、当事者・健常対照群間の比較、および当事者内において、個人の幻聴の強さと相関解析をおこなった。

4. 研究成果

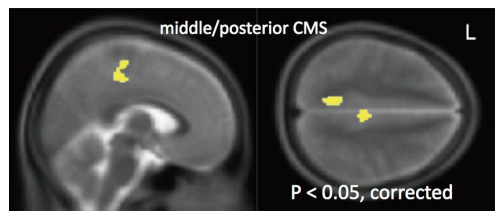
(1) ASD のオンライン自己関連処理研究:

最初に、ASD 当事者において、自律神経系の活動指標である皮膚電気反応(SCR: skin conductance response)が安静時脳活動に与える影響を一般線形モデルにより検討した。SCRの時系列データを fMRI のサンプリング周期である 2 秒ごとの区間に分割し、区間毎の時間積分を求めて関心のある説明変数とした。fMRI 画像の各ボクセルの時間信号を従属変数とし、SCR が統計的に有意な影響を与える脳活動部位を同定した。また統計モデルには白質・脳脊髄水部のボクセルの時間信号をそれぞれ平均した時系列データを余剰変数とした。その結果、中心前回、上前頭回、上頭頂回、角回を含む左半球の複数領域、および両側中前回において、有意な活動を認めた。また、自律神経系の活動に加え、ASD の身体・感覚表象の変容と安静時脳活動の関連を調べるため、視覚、聴覚、体性感覚のそれぞれの一次感覚野から fMRI 信号の平均時系列データを抽出し、それを説明変数として各ボクセル

ルの時間信号に対して回帰分析をおこなった。各感覚について、それぞれ独立に解析をおこなった結果、一次聴覚野と左半球の中心後回、一次体性感覚野と縁上回、一次視覚野と中心前回、帯状回、中心前回、下前頭回、下前頭回弁蓋部において有意な機能結合を認めた。これにより、各感覚野の機能結合のパターンが異なることが示唆された。従来のイメージング研究から、これらの領域は、社会機能、認知、多感覚統合に関与する領域と考えられており、過去のASD研究からも異常な活動が報告されている。本研究の結果は、これらの機能領域の活動異常が、ASDにおける自己の身体・感覚情報処理の変容と関連している可能性を示唆している。

(2) ASD のオフライン自己参照処理研究：
人物の性格・特性の評価に関する行動データの解析の結果、ASD は定型発達と比較して、自己評価に関して肯定的形容詞に対する否定反応、および否定的形容詞に対する肯定反応の頻度が高かったことから、自己に対する否定的評価の傾向が強い可能性が示唆された。

fMRI データ解析においては、他者との関わりにおける自己関連表象として、共感性に着目した。共感性に関わる脳部位として、先行研究から左感覚運動野を選定し、機能的結合の参照領域とした。本実験は、事象関連 fMRI デザインを使用したため、試行ごとの脳活動の時系列データをベータ系列解析と呼ばれる方法で抽出し、左感覚運動野との機能結合解析をおこなった。人物の評価に関わる機能的結合に関して、自己視点と他者視点条件を比較したところ、中部・後部帯状回を含む複数の脳領域において、有意な群間差を認めた。とくに、中部・後部帯状回を関心領域とした解析の結果、定型発達群では他者視点条件が自己視点と比較して統計的に有意に機能的結合が上昇していたのに対し、ASD 群では他者視点取得に伴う機能結合の有意な上昇が観察されなかった。この結果により、他者の視点取得において、大脳正中部構造や共感性など自己あるいは社会情報処理関連領域の間の機能結合の変調が、ASD における他者視点取得の困難さと関係している可能性が示唆された。



性が示唆された。

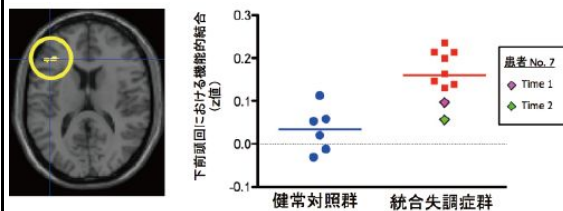
(図2) オフライン自己参照処理の群間差

「こころの理論」は他者の内的状態に関する推論能力を指すが、この能力の基盤には自己の内的状態に関する表象が存在すると考えられている。「こころの理論」に関与する

領域の一つである左下前頭回を参照領域とした機能的結合解析をおこなった。その結果、定型発達群においては、両側前頭極との機能結合が、他者視点からの自己評価において有意に上昇していたのに対し、ASD 群においては、逆に低下していた。この結果についてはいくつかの解釈が考えられるが、ASD では文脈、視点の相違に対応して適切に自己表象を切り替え、修飾することが困難であることが知られており、本結果がそのような臨床的観察と関連している可能性が考えられる。

(3) 統合失調症の自己表象異常の fMRI 研究：
統合失調症の自己概念異常を反映する臨床症状として言語性幻聴に注目し、臨床症状の重症度と安静時機能結合の関連性を fMRI により検討した。先行研究により両側聴覚野を含め複数の聴覚言語関連領域が言語性幻聴のメカニズムとの関連性が示唆されているが、特に左縁上回を中心とする下頭頂回、側頭・頭頂接合部は、同部位への経頭蓋磁気刺激により幻聴症状の改善がみられることから、本研究での安静時機能結合解析において、参照領域に設定した。機能的結合強度に関して、健常対照群と統合失調症患者の群間比較をおこなったところ、統合失調症患者において、左下前頭回に有意な機能結合の上昇部位を観察した。同部位の機能結合強度について、図3に実験参加者個人ごとの値をプロットした。統合失調症患者のうち、1名は薬物投与による治療開始前後に二回にわたり同一実験条件でデータを取得する機会があった。治療により2回目の撮像時には幻聴症状に改善があったが、それに対応して機能的結合強度も低下し、健常対照群の平均値に接近する傾向がみられた。この結果は、統合失調症における言語性幻聴では、高次聴覚言語野と運動性言語野との結合が強化されている可能性を示唆した先行研究と一致する知見となった。

(図3) 安静時脳機能結合の群間比較



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)

Itahashi, T., Yamada, T., Watanabe, H., Nakamura, N., Ohta, H., Kanai, C., Iwanami, A., Kato, N., & Hashimoto, R.: Alterations of local spontaneous brain activity and connectivity in adults with high-functioning

autism spectrum disorder. *Molecular Autism*
査読あり、Vol. 6, No. 30, 2015, pp. 1-14

Itahashi, T., Yamada, T., Nakamura, M.,
Watanabe, H., Yamagata, B., Jimbo, D.,
Shioda, S., Kuroda, M., Toriizuka, K., Kato,
N., & Hashimoto, R.: Linked alterations in
gray and white matter morphology in adults
with high-functioning autism spectrum
disorder: A multimodal brain imaging study.
Neuroimage: Clinical, 査読あり、Vol. 7、
2015、pp. 155 – 169

〔学会発表〕(計 6 件)

Yamada, T., Itahashi, T., Nakamura, M.,
Watanabe, H., Ohta, H., Kanai, C., Kato, N.,
& Hashimoto, R.: Alterations of insula
functional anatomy in adults males with
high-functioning autism spectrum disorder.
第 38 回日本神経科学大会(Neuroscience
2015)、神戸コンベンションセンター(兵
庫県・神戸市) (2015 年 7 月 28 日)
1P-152

橋本龍一郎:「脳画像法からみた自閉スペ
クトラム症の脳機能ネットワーク」第 39
回日本高次脳機能障害学会学術総会 シ
ンポジウム「発達障害と神経心理学」ペ
ルサル渋谷ファースト(東京都・渋谷区)
(2015 年 12 月 10 日)

長谷川澄、板橋貴史、岡田理恵子、谷将
之、三村将、中村暖、岩波明、加藤進昌、
橋本龍一郎「統合失調症における聴覚情
報処理機能異常と幻聴との関連: fMRI を
用いた検討」第 4 回精神科医学会学術大
会、沖縄コンベンションセンター(沖縄
県・宜野湾市)(2015 年 10 月 8 日)

Hashimoto, R., & Kato, N.: Altered
activation for self- and other-referential
processing in Autism Spectrum Disorder: A
fMRI study. *21st World Conference of
IACAPAP, ダーバン, 南アフリカ* (2014
年 8 月 13 日) *Journal of Child &
Adolescent Mental Health (IACAPAP 21st
World Congress Abstract) P.155*

Hashimoto, R., Yamada, T., Itahashi, T.,
Watanabe, H., Nakamura, M., Kanai, C.,
Iwanami, A., & Kato, N.: Effects of
Perspective on Brain Activation for Self- and
Other-Referential Processing in Autism. *The
20th Annual Meeting of the organization on
Human Brain Mapping, ハンブルグ, ドイ
ツ* (2014 年 6 月 12 日)

橋本龍一郎、山田貴志、渡部洋実、金井
智恵子、加藤進昌:「成人発達障害の言語
性自己参照処理に関する脳活動」第 35 回
日本神経科学大会、名古屋国際会議場(愛
知県・名古屋市)(2012 年 9 月 19 日)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋本 龍一郎 (HASHIMOTO, Ryuichiro)
首都大学東京・人文科学研究科・准教授
研究者番号: 00585838

(2) 研究分担者

なし ()

研究者番号:

(3) 連携研究者

神保 大樹 (JINBO, Daiki)
昭和大学・医学部・兼任講師
研究者番号: 60601317