

論文の内容の要旨

論文題目 Magnetoencephalographic study on the mechanisms of face and gaze perception in children with and without autism spectrum disorders.

和訳 健常ならびに高機能広汎性発達障害小児の顔と視線認知機構に関する、脳磁図検査を用いた生理学的研究

指導教官 五十嵐隆 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 13 年 4 月入学

医学博士課程

生殖・発達・加齢医学専攻

氏名 木村育美

[研究の背景]

広汎性発達性障害とは自閉的な特徴をもった発達障害の疾患群の総称であり、相互的な社会関係あるいはコミュニケーション能力における質的異常、反復・常同的な行動、限定された興味や活動性のパターンなどの基本的特徴をもつ。この疾患群の中核となるのが自閉症およびその類縁の Asperger 症候群であり、両者をまとめて自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorders, 以下 ASD) と呼ばれる。ASD の成人および小児においては古くより顔の認知の障害、とくに表情と視線認知の障害が指摘され、彼らの非言語的コミュニケーション能力の異常との関連が想定されている。しかし健常成人の顔・視線認知に関する研究は脳機能画像を含めかなり蓄積されているものの小児の顔・視線認知に関する生理学的研究は概して少なく、またその殆どが事象関連電位の解析に限られるため顔・視線認知機構の一般発達過程に関しては多くの部分が未解明であり、発達障害小児の顔・視線認知に関する生理学的研究はさらに僅かにしかなされていない。ASD 患者における顔・視線認知障害の生理学的解明の一助とすることを目的に、本研究では、脳波記録と同じく非侵襲的で時間

分解能に優れる上に、より優れた空間分解能を備えた脳磁図(MEG)検査を健常小児・成人と高機能 ASD 小児・成人に適応することにより、顔・視線認知における主要脳反応の一般発達過程の把握と ASD 小児・成人にみられる特性の抽出を試みた。

[方法]

8歳～13歳の健常小児18名、9歳～14歳の高機能ASD小児9名、20歳～34歳の健常成人10名、20歳～32歳の高機能ASD成人3名を対象に、東京大学医学部附属病院臨床検査部脳磁場計測室において実験Ⅰ：表情認知課題、実験Ⅱ：視線認知課題ならびに図形認知課題、とともに全頭型脳磁場計測装置 VectorView (Elekta-Neuromag, Finland) による脳磁場および同時脳波記録を施行した。本研究は当院倫理委員会の承認をうけており、計測に先立ち全ての被験者に(小児の場合はその両親ともに)十分な説明を行い書面による同意をえた。実験Ⅰでは1, 中立の顔、2, 笑った顔、3, 不機嫌な(怒ったもしくは悲しい)顔の3通りの表情各8種類、計24種類の成人の顔写真をランダムに磁気遮断室内のスクリーンに投射し被験者には2, 笑った顔 を target として計数を指示した。実験Ⅱの視線認知課題では正面向きの女性の顔写真で1, 視線が正面向き、2, 視線が左向き、の2条件のものと3, 花の写真を用い target として3, 花の計数を指示、図形認知課題では、視線認知課題に用いた2通りの視線条件の女性の顔写真をそれぞれ等輝度のモザイク図形に変換したもの(1, 2,)と3, 建物の写真を用い、target として3, 建物の計数を指示した。健常被験者の半数においては視線認知課題の次に図形認知課題、残り半数はその逆の順番で施行した。ASD の被験者は視線認知課題を図形認知課題より先に施行した。脳波電極は国際方式10/20法に従い、T5, T6, Oz の位置からの記録と眼球電図の記録を行った。全ての計測終了後、実験Ⅰで用いた各顔写真につきどのような表情と認識したかの確認を行った。

[解析]

解析は off-line で、実験Ⅰ、実験Ⅱともに、non-target 刺激に対する MEG/EEG 各々の加算平均波形 data を解析対象とした。MEG の計測 data は刺激呈示後 300 ms 間の反応に着目し、1)①後頭部 20 チャンネル②左後側頭部 18 チャンネル③右後側頭部 18 チャンネルの3領域について各々の root mean squares の計算により各領域の主要反応 peak 潜時・振幅の同定、2)Single to three dipole model により1)で求めた主要反応 peak の電流源(ECD=等価電流双極子)推定、3)3D-MRI 画像に2)の ECD を重ねることにより電流源の位置推定、の順で解析を行った。

[結果]

全ての被験者において各課題での target 計数はほぼ正確になされた(正答率92%以上)。表情判断に関して健常児ではいずれの表情にも7/8以上の正答が得られたが ASD 児では

不機嫌な顔の正答率が相対的に低く平均 4/8 程度であった。

健常成人被験者において、表情認知課題と視線認知課題では、顔・視線認知の際の主要反応として知られる EEG の N170(刺激呈示後約 170ms の陰性電位)ならびに対応した MEG 反応(N170m)が右後側頭部領域優位に明瞭に記録され、先行して低振幅の P1(刺激呈示後約 120ms の陽性電位)と対応する MEG の P1m も認められたが、図形認知課題では各反応は不明瞭で、これらは過去の知見と合致した結果であった。健常小児被験者においても同様に後側頭部領域中心に EEG での P1, N170 および対応した MEG 反応 P1m, N170m を認めたが(小児の後側頭部 P1/P1m, N170/N170m の平均 peak 潜時はそれぞれ 140ms, 210ms 前後)、成人と比べて P1/P1m は高振幅、N170/N170m は幅広く鈍い形状で成人よりも低振幅であった。健常8歳児4名中2名には潜時 170ms の時点で P1m の極性反転による鋭い磁場反応成分も認め、これは視線認知課題において特に明瞭であったが同時記録の EEG では観察されなかった。さらに、健常および ASD 小児ともに9歳児を中心に表情・視線認知課題では2峰性の N170 が観察された。ASD 群の波形に関し、P1/P1m については健常群とほぼ同様に認められたが N170/N170m は健常群に比べ全般に不明瞭で、表情判断の成績が不良の者では特にその傾向が著しかったものの、比較的良好の者でも不明瞭の傾向を認めた。

実験 I (表情認知課題)で後頭部の潜時 100ms での健常小児の初期脳磁場反応(M100)の振幅は、“不機嫌な顔” に対して中立の顔に対する反応よりも有意に大きく、健常成人でも同様の傾向を認めた。一方 ASD の小児・成人では表情判断成績が比較的良好であった者においてもこの M100 反応の増大は認められなかった。さらに実験 II の視線認知課題で右後側頭部の健常小児の P1m 反応振幅及び電流源の dipole moment は、それら視線の顔に対して正面向きの視線の顔に対する反応と比べ有意に大きかったが、健常成人および ASD 小児と成人においては視線方向による右 P1m 反応の差異は認められなかった。本課題で N170/N170m 反応に関してはいずれの被験者グループにおいても視線方向による有意差は認められなかった。

電流源推定の結果、後側頭部の潜時 100ms 付近の脳磁場反応の電流源は小児成人とも烏距溝ー舌状回内側又はその上方(視覚野 V1ーV2 領域)、成人の後側頭部 P1m の電流源もいずれの課題でも V1 周辺の後頭部視覚野付近、一方小児の後側頭部 P1m の電流源は表情あるいは視線認知課題では後頭側頭溝ー下側頭回ー下側頭溝(ITS)を含む後頭側頭部境界領域に位置する例が多く、特に視線認知課題での健常小児の右 P1m 反応の電流源はおよそ 75%が ITS 周辺に位置し、8歳小児の 170ms での右 P1m 極性反転成分の電流源も ITS 付近に求められた。図形認知課題での健常小児の P1m 主要電流源位置は後頭

部もしくは後側頭部で一貫しなかった。N170m 反応に関し健常成人では表情認知課題・視線認知課題の両方において、主要な顔認知反応部位とされる右紡錘状回(FG)の電流源が一貫して認められたが、健常小児の表情・視線認知課題での N170m の主要電流源は上側頭溝(STS)近傍に認められた。9 歳児の 2 峰性 N170 に関し最初の peak に対応した磁場反応は後側頭部腹側の電流源に由来したが、半数以上の例で 2 峰目の peak の振幅がより高く、対応する磁場反応の電流源が STS 近傍に推定された。ASD 群においては IQ や表情判断の成績に関わらず電流源の位置に個人間・個人内差異が大きく、反応部位が一定しなかった。

[考察]

健常小児の視線認知における右後側頭部の磁場反応 P1m は主に下側頭溝周辺 (MT/V5 野) の電流源に由来したことから、健常小児特に年少児においては MT/V5 野の活動が視線方向の早期認知に重要な役割をもつことが推察される。また FG は顔の比較的固定した構造の認識に関係すると考えられているのに対し STS は視線・表情など社会生活を営む上で重要なシグナルの認知に関わるとされる領域であり、小児の N170m 電流源が STS 優位に存在した結果から、顔の構造認知に重要な FG 領域よりも視線・表情認知に重要な STS 領域が健常小児では先行して発達していることも示唆された。さらに ASD 小児および成人において対照群と異なり表情の違いによる後頭部初期反応の差異がみられなかった結果に関しては、表情に対する自発的な注意あるいは認識、もしくは注視の程度差によること以外に、自閉症でしばしば障害が指摘されている扁桃体(後頭部視覚野領域と STS 領域に直接投射線維をもつ)自体の機能不全と関連する可能性も考えられるであろう。

[結論]

本研究では、健常および ASD 小児の顔・視線認知反応に対し脳磁図検査を用いることにより、脳反応部位の時間的変化の解析と潜時 100ms～140ms の時点での両群の差異の抽出が可能であった。今後さらに生理学的解明を進め ASD の小児・成人の方々へのよりよい理解と診療につなげることが望まれる。