

# 広汎性発達障害児の神経基盤の解明

—ミラーニューロンシステムと運動巧緻性発達の観点から—

崎原ことえ<sup>1)</sup>、稲垣真澄<sup>1)</sup>、軍司敦子<sup>1)</sup>、加地雄一<sup>1)</sup>、北洋輔<sup>1, 2)</sup>

<sup>1)</sup> 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター <sup>3)</sup> 学術振興会特別研究員

## <要 旨>

広汎性発達障害児(者)は他者の顔の表情から意図を読み取るなどの非言語性コミュニケーションに脆弱性をもち、その原因の一つとしてミラーニューロンシステムの障害があるのではないかと考えられている。顔を媒介して伝達される非言語的情報には、表情による意図の他、顔口周囲の動き(口唇および舌の動き)による他者からのコミュニケーションの開始および継続を伝える重要なシグナルである。本研究では、他者の顔口周囲の動き(舌突出運動)を観察する際のミラーニューロンシステムの機能について、健常成人を対象に頭皮上脳波を用いて検討を行った。舌突出運動の実行に伴って、頭頂領野において $\alpha$ 帯域、 $\beta$ 帯域のERD反応、運動終了後はリバウンドERS反応が認められた。同様に、他者の舌突出運動の観察にともなって、運動観察中は頭頂領野における $\alpha$ 帯域、 $\beta$ 帯域のERD反応、運動観察終了後はリバウンドERS反応がみとめられた。これらの脳律動変化はミラーニューロンシステム機能を評価するための指標となる可能性が示唆された。

## <キーワード>

広汎性発達障害、自閉症、ミラーニューロン、脳波

### 【はじめに】

自閉症を含む広汎性発達障害(PDD: Pervasive Developmental Disorder)は、DSM-IVによって定義される三つ組障害の一角として非言語性コミュニケーションの障害を示す。PDDの評定尺度であるPARDSの下位項目においても、「視線が合わない」がチェック項目として盛り込まれており、PDDは顔を媒介とした非言語性コミュニケーションの脆弱性を特徴とする。いわゆる顔表情が読み取れない、顔表情の模倣が苦手といった表現型として現れることが多い。近年、このような非言語性コミュニケーションの脆弱性の中核としてミラーニューロンシステムの障害説が報告されている。ミラーニューロンは他者の行動を自分の行為に還元する模倣行為などにも重要な神経基盤である。一方、PDDの神経基盤を理解する上で、以前から運動巧緻性との関連性について議論されてきた。高機能PDD児では、40%に粗大運動の遅れ、33%に微細運動の遅れが認められる。DSM-IVの診断基準では、PDDは3歳まで言語表出がない場合を自閉性障害、言語表出がある場合をアスペルガー障害と区分する。この時期の小児期の言語獲得および表出にとって、顔口周囲

の運動巧緻性の適切な発達は、児の言語獲得にとってクリティカルな課題である。顔口周囲の巧緻運動の稚拙さが言語模倣および獲得の遅れの一要因になることが予想される。先行研究においてもPDDと運動巧緻性との関連性を主張する説も少なくない。さらに、顔口周囲の巧緻運動は、表情、言語の表出以外に、他者からのコミュニケーションの開始および継続を伝える重要なシグナルである。

### 【対象と方法】

健常成人9名(男性5人、女4人、 $22.3 \pm 4.8$ 歳、左利き:1名、両利き:1名)を対象とし、被験者は3種類の課題を実施した。本研究は国立精神神経医療研究センターの倫理委員会の承認を受けて行った。

顔口周囲の巧緻運動として、言語の表出および模倣に重要な舌の突出運動を第一の課題とした(図1A)。被験者は随意に3秒間連続して、右方向または左方向へ舌の突出を実行した。二つ目に、他者が同様の右方向または左方向への舌の突出運動を行っている3秒間の顔動画の観察を設定した(図1B)。三つ目に、舌運動課

題のコントロール課題として指タッピングの随意運動課題を設定した。

被験者の前方には CRT モニタを設置し、舌突出課題および指タッピング課題では、固視点が右または左の矢印に変わると、被験者は右／左方向への連続した舌突出運動または、右／左手の人差し指による連続したタッピング運動を実施した (図 1 C)。舌突出課題および指タッピング課題では、課題終了後は再び固視点が表示された。固視点は  $4.4^\circ \times 4.7^\circ$ 、矢印は  $7.3^\circ \times 3.1^\circ$  にて視覚呈示した。舌突出運動の観察課題では、まず顔の静止画像が呈示され、次に右／左方向への舌突出運動を実施している動画を観察した。舌動画課題の後は、再び顔の静止画像が提示された。静止画像および動画画像は  $9.6^\circ \times 11.7^\circ$  にて呈示した。各課題につき 40 エポックを実施した。視覚課題は E-Prime 2.0. professional (Psychology Software Tools, Pittsburg, PA) にて作成および呈示した。視覚刺激は ISI3-3.7 s にて提示し、各 3 課題は各被験者毎にランダムに実施した。

各 3 課題につき、左/右 40 エポックを実施し、課題中の頭皮上脳波を 128 チャンネル (Electrical Geodesic, Eugene, USA) デジタル脳波計 (EGI, Net Station 4.3.1) にて、サンプリング周波数 1 kHz で記録し、課題提示前 2 秒間、課題実施中 3 秒間、課題後 2 秒間の計 7 秒間を計測した。頭皮上脳波記録と同時に被験者の行動をビデオ録画し、視覚刺激の教示を正確に実施しているか確認した。

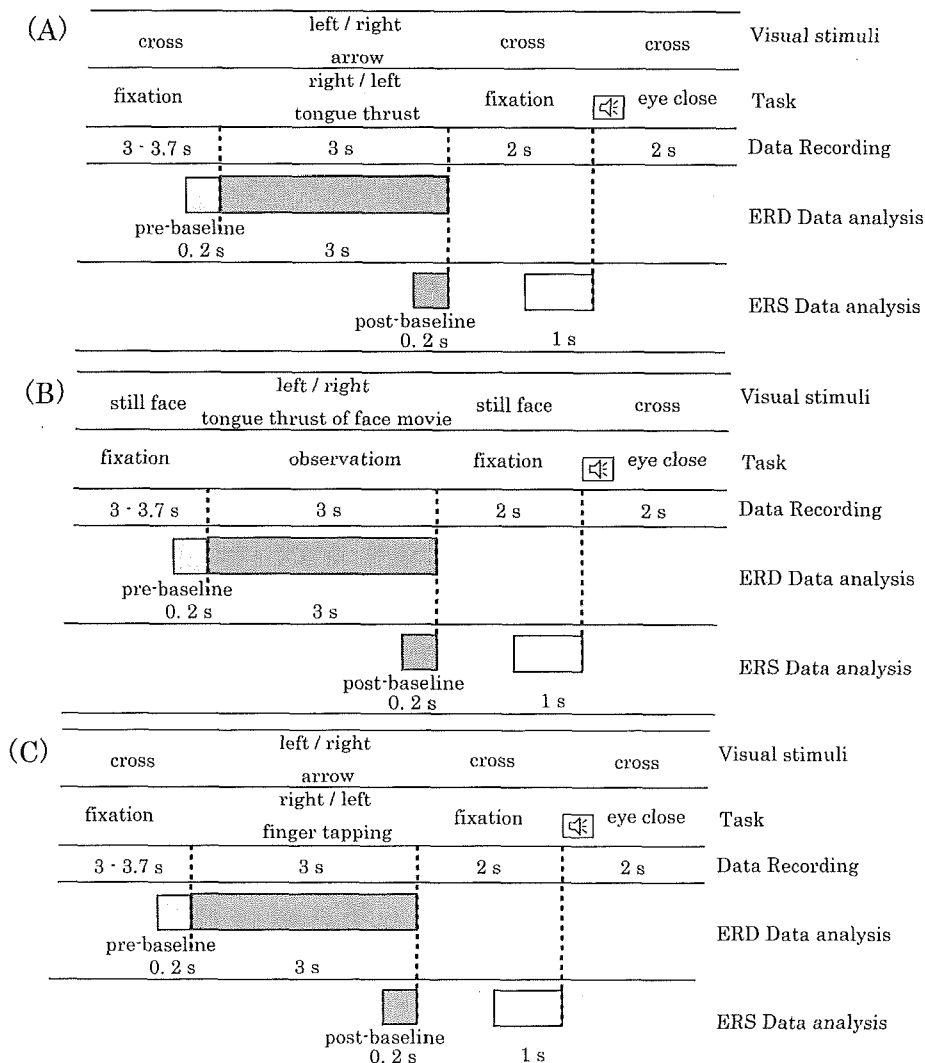


図 1 実験スキーマ

40 エポック中、眼球運動および体動によるアーチファクトは目視にて解析トライアルから除外した。課題中および課題後の脳波変化は各周波数律動のパワー増加(事象関連同期反応、Event-Related Synchronization:ERS 反応) およびパワー減弱(事象関連同期反応、Event-Related Desynchronization:ERD 反応)として表現し、 $\alpha$ 帯域(8-12Hz)および $\beta$ 帯域(13-30Hz)を解析周波数帯域とした(EMSE Suite v5.4 Beta software、Source Signal Imaging、Inc. San Diego、CA)。課題中の脳波リズム変化は、課題前200msをベースラインとして課題実施中3秒間のパワー増減の比をロガリズム表示した。また、課題終了後の脳波リズム変化は、課題終了直前200msをベースラインとして課題終了後2秒間のパワー増減の比をロガリズム表示した。

ERD、ERS 反応は、C3、C4を中心とした左右感覚運動領野の14チャンネル(図2A)、頭頂部の4チャンネル(図2B)、頭頂後頭部の4チャンネル(図2C)の計3か所を解析領域に設定した(Bernierら、2007)。

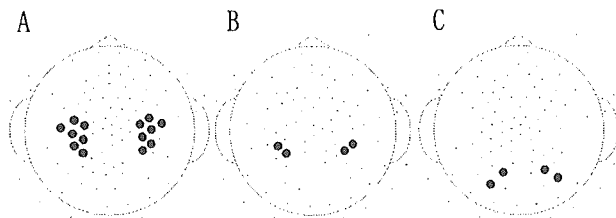


図2 解析チャンネル。A: 運動感覚領野の14チャンネル、B: 頭頂領野の4チャンネル、C: 頭頂後頭領野の4チャンネル

各課題において、 $\alpha$ 、 $\beta$ 帯域について、ERD 反応は課題提示後の5秒間を1秒間ごとのタイムウィンドウに分け、時間(0-1s、1-2s、2-3s、3-4s、4-5s)と側方性(左/右半球)について、対応のある2元配置分散分析を行った。多重比較には最少有意差法を使用した。またERS 反応についても同様に、時間(3-4s、4-5s)と側方性(左/右半球)について、対応のある2元配置分散分析を行い、最少有意差法によって多重比較を行った。

さらに、指タッピング、舌突出、舌突出観察課題のそれぞれで、動作(左/右)とERD・ERS 反応の側方性(左/右半球)について、対応の

ある2元配置分散分析を行った。

### 【結果】

指タッピング課題では、課題開始後、0-1s、1-2s、2-3sのタイムウィンドウにて、動作と反対半球側優位に手の運動感覚領野にて8-30HzにてERD 反応が認められた(図3A)、課題終了後の4-5sには同領野に同周波数帯域にてERS 反応がみとめられた(図3B)。ERD 反応は課題実施中の0-3sと課題終了後の3-4sにおいて遷延的に出現した(図3A)。ERS 反応は課題終了後直後の3-4sでは明瞭な反応はみとめられなかった(図3B)。

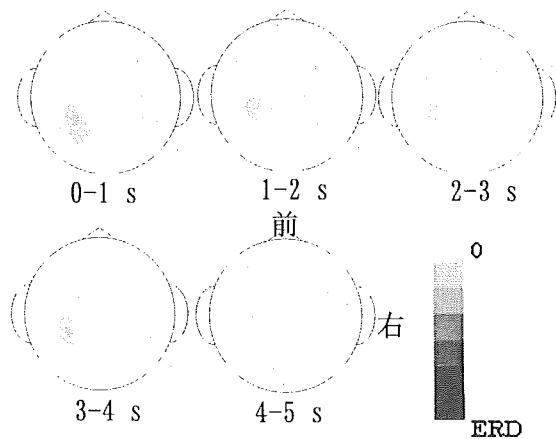


図3A 右指タッピングによる $\beta$ 帯域ERD 反応のトポマップ例(被験者1)。

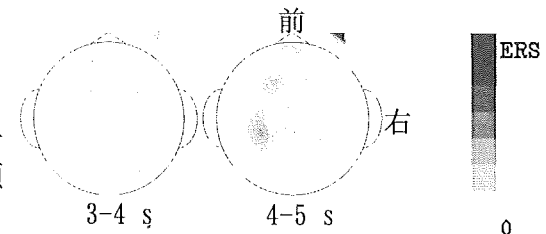


図3B 右指タッピング課題中のERS 反応のトポマップ例(被験者1)。

指タッピング中による $\alpha$ 帯域のERD 反応が、感覚運動領野、頭頂領野においてみとめられ、時間について有意な主効果を示した(感覚運動領野:  $p < 0.01$ 、図4A、頭頂領野:  $p < 0.01$ 、図4B)。感覚運動領野における $\alpha$ 帯域ERD 反応は0-1s、1-2s、3-4sのタイムウィンドウにおいて、4-5sよりも有意なパワー減弱がみとめられた( $P < 0.05$ , ANOVA with LSD)。また頭頂領野における $\alpha$ 帯域ERD 反応は、0-1s、1-2s、2-3s、3-4sのタイムウィンドウにおいて、4-5sよりも有意なパワー減弱がみとめられた( $P < 0.05$ , ANOVA with

LSD)。

さらにβ帯域 ERD 反応が、感覚運動領野、頭頂領野においてみとめられ、時間について有意な主効果を示した (感覚運動領野:  $p < 0.01$ 、図 4C、頭頂領野:  $p < 0.01$ 、図 4D)。感覚運動領野および頭頂領野のβ帯域 ERD 反応は、いずれも 0-1 s、1-2 s、2-3 s、3-4 s のタイムウィンドウにおいて、4-5 s よりも有意なパワー減弱がみとめられた ( $P < 0.05$ 、ANOVA with LSD)。

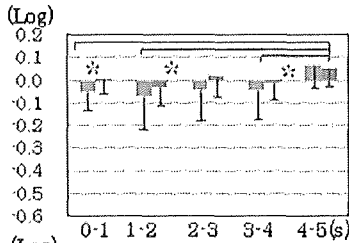


図 4 A 右指タッピングによるα帯域、感覚運動領野における ERD 反応

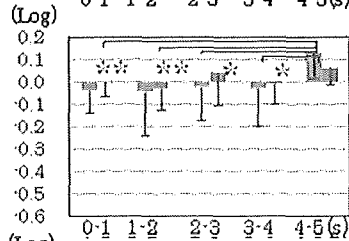


図 4 B 右指タッピングによるα帯域、頭頂領野における ERD 反応

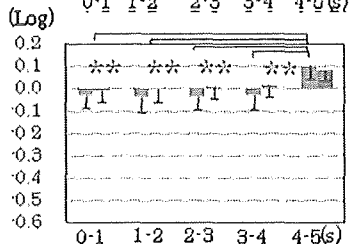


図 4 C 右指タッピングによるβ帯域、感覚運動領野における ERD 反応

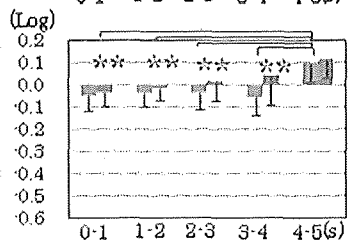


図 4 D 右指タッピングによるβ帯域、頭頂領野における ERD 反応

□ 左半球 ■ 右半球 (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.05$ )

右指タッピングでは、α帯域、β帯域いずれの ERS 反応も感覚運動領野、頭頂領野において、時間および半球側について有意な主効果を示した ( $3-4 \text{ s} < 4-5 \text{ s}$ 、左半球  $>$  右半球、 $p < 0.05$ ) (図 5A-D)。左指タッピングにおいても、同様に、α帯域、β帯域いずれも感覚運動領野、頭頂領野において、時間について有意な主効果を示した ( $3-4 \text{ s} < 4-5 \text{ s}$ 、 $p < 0.05$ )。

指タッピング課題では、感覚運動領野にてβ帯域の ERS 反応がタッピング指 (左/右) と半球側方性 (左/右) とに交互作用 ( $p < 0.05$ )

を示した (図 6)。

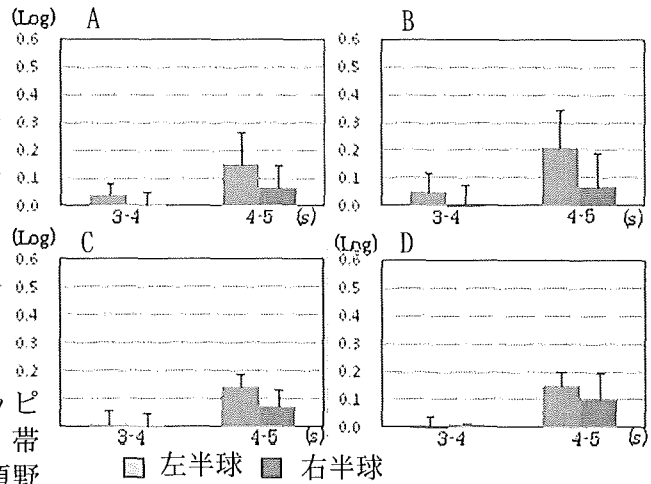
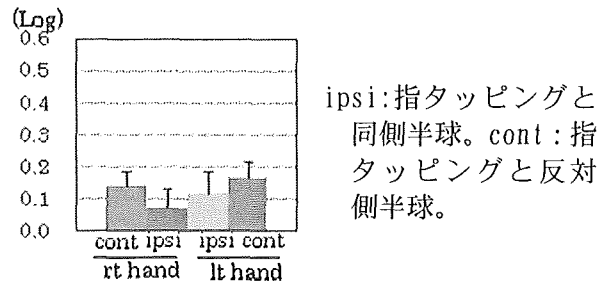


図 5 A 右指タッピングによる ERS 反応。A: α帯域、感覚運動領野、B: α帯域、頭頂領野、C: β帯域、感覚運動領野、D: β帯域、頭頂領野。



ipsi: 指タッピングと同側半球。cont: 指タッピングと反対側半球。

図 6 指タッピング後の 4-5 s、感覚運動領野におけるβ帯域 ERS 反応。

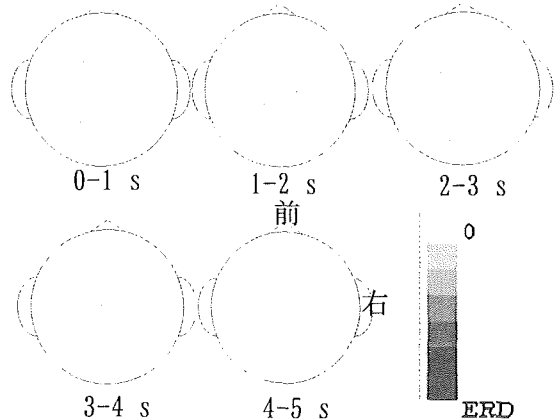


図 7 A 舌突出課題によるα帯域 ERD 反応のトポマップ例 (被験者 2)

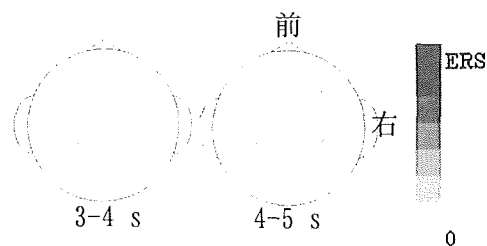


図 7 B 舌突出課題によるα帯域 ERS 反応のトポマップ例 (被験者 2)

舌突出課題では、課題開始後、0-1 s、1-2 s、2-3 sにて、頭頂領野に両側半球にて $\alpha$ 帯域 ERD 反応が認められた(図7 A)、課題終了後の4-5 sには同領野に同周波数帯域にてERS 反応がみとめられた(図7 B)。舌突出によるERD 反応は、指タッピング時と同様に、課題実施中の0-3 sと課題終了後の3-4 sにおいて遷延的に出現した(図7 A)。ERS 反応は課題終了後直後の3-4 sでは明瞭な反応はみとめられず、4-5 sにて出現した(図7 B)。

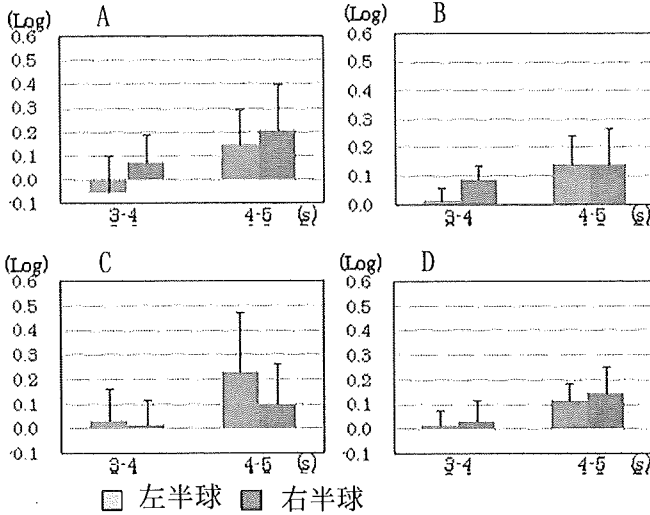


図8 A 舌突出課題によるERS 反応、頭頂領野。A:  $\alpha$ 帯域、右方へ舌突出、B:  $\beta$ 帯域、右方へ舌突出、C:  $\alpha$ 帯域、左方へ舌突出、D:  $\beta$ 帯域、左方へ舌突出。

右方および左方の舌突出課題では、 $\alpha$ 帯域、 $\beta$ 帯域いずれのERS 反応も感覚運動領野、頭頂領野において、時間の有意な主効果がみとめられた(3-4 s < 4-5 s,  $p < 0.05$ ) (図8 A-D) 半球側の主効果はみとめられなかった。

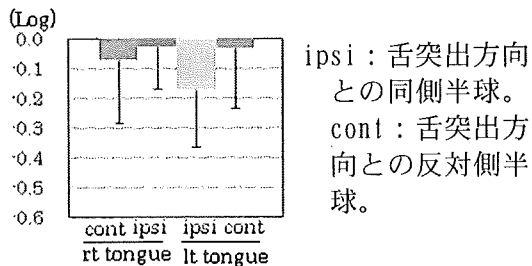


図9 右舌突出課題中の $\beta$ 帯域、頭頂領野におけるERD 反応

右方への舌突出課題における、 $\beta$ 帯域 ERD 反応は、半球側の主効果がみとめられた( $p < 0.05$ , 左半球 > 右半球) (図9)。

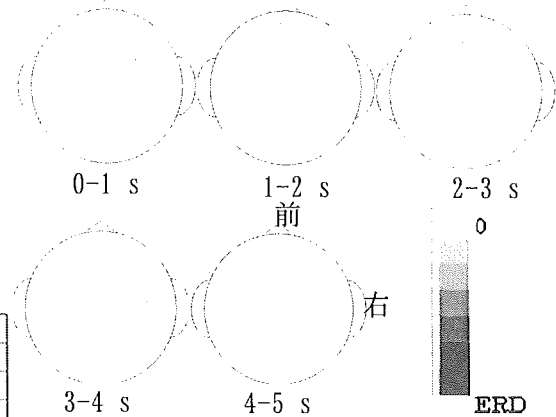


図10 A 右舌突出観察課題中の $\alpha$ 帯域 ERD 反応の例(被験者3)

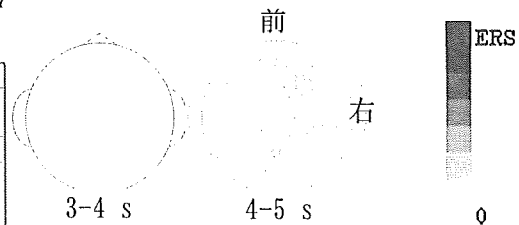


図10 B 舌突出観察課題中の $\alpha$ 帯域 ERS 反応の例(被験者3)

舌突出観察課題では課題開始後に、頭頂後頭領野に両側半球にて $\alpha$ 帯域 ERD 反応が認められた(図10 A)、課題終了には同領野に同周波数帯域にてERS 反応がみとめられた(図10 B)。

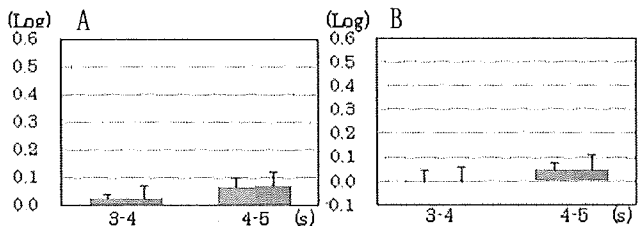


図11 舌突出観察課題による $\beta$ 帯域 ERS 反応、頭頂後頭領野。A: 右方への舌突出の観察課題。B: 左方への舌突出の観察課題。

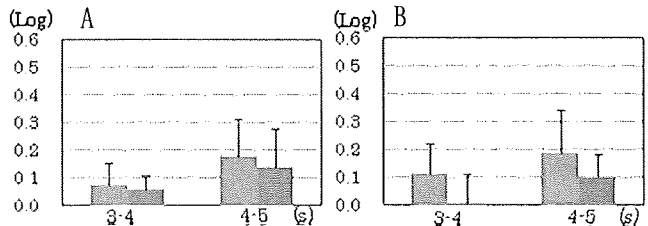
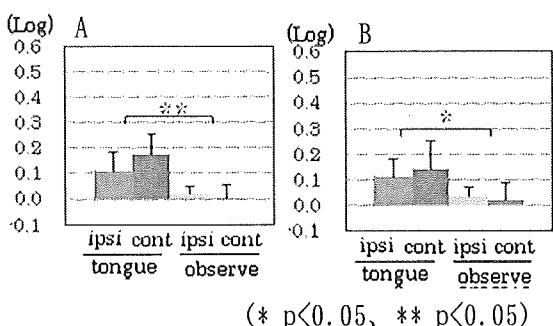


図12 舌突出観察課題による $\alpha$ 帯域、ERS 反応、頭頂後頭領野。A: 右方への舌突出の観察課題。B: 左方への舌突出の観察課題。

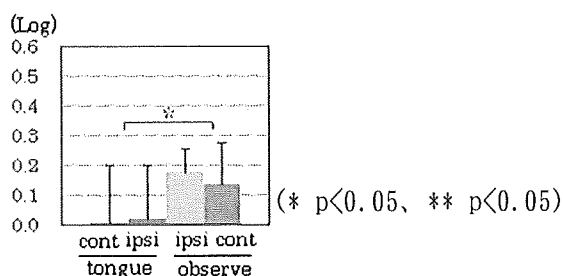
舌突出観察課題では、頭頂後頭領野におけるβ帯域 ERS 反応が、右方および左方のいずれの舌突出観察課題においても、時間について有意な主効果を示した (3-4 s < 4-5 s, p < 0.05) (図 1 1 A, B)。また、頭頂後頭領野におけるα帯域 ERS 反応は、右方への舌突出では両側半球にみとめられ (図 1 2 A)、左方への舌突出観察課題において半球側について有意な主効果を示した (左 > 右, p < 0.05) (図 1 2 B)。

舌突出課題と舌突出観察課題を比較すると、左方への舌突出および観察課題において、β帯域 ERS 反応が頭頂領野にて、課題間の有意な主効果を示した (舌突出 > 舌突出観察, p < 0.05) (図 1 3 A, B)。



ipsi: 舌突出および観察課題の方向と同側半球。cont: 舌突出および観察課題の方向と反対側半球。tongue: 舌突出課題、observe: 舌突出観察課題。

図 1 3 左舌突出課題と左舌突出観察課題のβ帯域 ERS 反応。A: 感覚運動領野、B: 頭頂領野。



ipsi: 舌突出および観察課題の方向と同側半球。cont: 舌突出および観察課題の方向と反対側半球。tongue: 舌突出課題、observe: 舌突出観察課題。

図 1 4 左舌突出課題と左舌突出観察課題の頭頂後頭部におけるα帯域 ERS 反応。

また、α帯域の ERS 反応が頭頂後頭領野において、舌突出課題と舌突出観察課題を比較すると、課題間に有意な主効果を示した (舌突出 < 舌突出観察, p < 0.05) (図 1 4)

### 【考察】

指タッピング課題では課題実施の反対側半球有意に、α~β帯域の ERD 反応が感覚運動領野、頭頂領野にてみとめられた。運動課題実施にともなう ERD 反応は課題終了後の約 500 ms 持続し、ERS 反応は課題終了後の約 500 ms から出現することが報告されており (Koelewijn ら、2008)、本研究にても、タイムウインドウを 1 s 区切りに分けて ERD/ERS 反応を検討した際も、ERD 反応は課題終了後の 3-4 s にてもみとめられ、ERS 反応は課題終了後の 1 s 後からみとめられた。また指タッピング課題では、β帯域 ERS 反応にて、明瞭な反対側半球優位性がみとめられた。

舌突出課題では、指タッピング課題よりも後方よりに感覚運動領野および頭頂領野にて、ERD/ERS 反応がみとめられた。頭頂領野におけるα帯域、β帯域の ERS 反応は両側性に出現した。正中方向への舌突出課題を実施した先行研究では、両側運動野にて信号源が推定され、優位半球性はなかったと報告している (Nakasato ら、2001)。また右方および左方への舌突出課題を行った場合でも、感覚運動領野にて両側性に BOLD 信号がとらえられ、有意半球性は示されなかったと述べている (Shinagawa ら、2003)。本研究において、脳波律動の増減である ERD/ERS 反応を指標に電気生理学的に検討を行った際にも、先行研究と同様の知見が得られた。局所脳領域における ERD 反応は、その領域におけるニューロン活動を反映しており、ERD 後に引き続く ERS 反応はニューロン活動がアイドリング状態に戻るときのリバウンド反応として知られている。通常、ERS 反応の変化量は ERD 反応よりも大きいことから (Alegre ら、2008、Erbil ら、2007)、運動課題など ERS 反応が明瞭な指標として有用ではないかと考えられている。本研究で実施した舌突出課題は、手・指タッピング課題と比較して、末梢の筋活動量から推測されるように、皮質におけるニューロン活動量は局限されると予測されたが、コントロール運動課題である、指タッピング課題と同様に ERD 反応およびそれに続く ERS 反応が鋭敏にとらえられた。Saarinen ら (2006) は脳磁図を使って口の動きにともなうβ帯域の ERD 反応と引き続くリ

バウンド ERS 反応を報告している。頭皮上脳波を使って、舌の突出運動にともなう  $\alpha$  帯域および  $\beta$  帯域の ERD 反応、ERS 反応を捕らえた知見はこれまで報告されておらず、本研究が第一報である。

舌突出観察課題では、頭頂領野において  $\alpha$  帯域、 $\beta$  帯域の ERS 反応が両側性にみとめられた。先行研究では、他者の動作観察にともなう ミューリズム ( $\alpha$  帯域) の ERD 反応が感覚運動領野にて再現性をもって出現することが多く知られている (Koelewijn ら、2008)。健常成人では、対象に他者の動きを観察すると、 $\alpha$  帯域は主に感覚運動領野、 $\beta$  帯域は感覚運動領野と頭頂領野、頭頂後頭領野にて、ERD 反応が出現する (Muthukumaraswamy ら、2006)。健常小児を対象に他者の動作観察によって、 $\alpha$  帯域と  $\beta$  帯域ともに ERD 反応がみとめられ、 $\alpha$  帯域はおもに Cz 周辺に、 $\beta$  帯域は頭頂領野周囲に分布することが報告されている (Erbil ら、2007)。感覚運動領野および頭頂領野における  $\beta$  帯域 ERS 反応は、他者の舌運動観察にともなう、ミラーニューロンシステムにおける運動実行シュミレーションを示していると考えられる。一方で、頭頂後頭領域における  $\alpha$  帯域の ERS 反応は、観察課題において実行課題よりも著しく増大し、頭頂後頭領域にみとめられたことから、他者の動作認知にともなう、運動シュミレーション反応以外に、物体の動きそのものの知覚に關与する律動変化の關与が考えられる。

#### 【まとめ】

本研究では、他者の舌突出運動観察時の脳律動変化を頭皮上脳波を用いて検討した。動きを観察中に頭頂後頭領域にて、 $\alpha$  帯域および  $\beta$  帯域の ERD 反応および、観察終了後にそれに続くリバウンド ERS 反応がみとめられた。これらの律動変化は、実際に舌突出課題を実施した際にみとめられた、周波数帯域および領域と同一であり、他者の動きの観察にともなう運動シュミレーション応答と考えられる。今後、本研究で得られた健常成人データをもとに、健常小児および広汎性発達障害時における他者の動き認知にともなうミラーニューロンシステムについて検討を行うものとする。

#### 【引用文献】

・Alegre M., Alvarez-Gerriko I., Valencia M., Iriarte J., Artieda J., Oscillatory changes related to the focused termination of a movement. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119: 290-300.

・Bernier R., Dawson G., Webb S., Murias M., EEG mu rhythm and imitation impairments in individuals with autism spectrum disorder. *Brain Cogn*, 2007, 64:228-237.

・Erbil N., and Ungan P., Changes in the alpha and beta amplitudes of the central EEG during the onset, continuation, and offset of long-duration repetitive hand movements. *Brain Res*, 2007, 1169:44-56.

・Koelewijn T., Schie HT., Bekkering H., Oostenveld R., Jensen O., Motor-cortical beta oscillations are modulated by correctness of observed action. *NeuroImage*, 2008, 40:767-775.

・Muthukumaraswamy S., Johnson BW., Gaetz WC., Cheyne DO., Neural processing of observed oro-facial movements reflects multiple action encoding strategies in the human brain. *Brain Res*, 2006, 1071:105-112.

・Nakasato N., Itoh H., Hatanaka K., Nakahara H., Kanno A., Yoshimoto T., Movement-related magnetic fields to tongue protrusion. *NeuroImage*, 2001, 14:924-935.

・Saarinen T., Laaksonen H., Parviainen T., Salmelin R., Motor cortex dynamics in visuomotor production of speech and non-speech mouth movements. *Cerebral*, 2006, 16:212-222.

・Shinagawa H., Ono T., Ishiwata Y., Honda E., Sasaki T., Taira M., Iriki A., Kuroda T., Hemispheric dominance of tongue control depends on the chewing-side preference. *J Dental Res*, 2003, 82:278-283.