

自閉スペクトラム症の顔認知に関わる神経基盤：fMRI 横断研究

—診断・介入効果判定のための生理学的指標の確立を目指して—

小坂浩隆 1)、岡本悠子 1)

1) 福井大学子どものこころの発達研究センター

<要 旨>

近年、ASD の診断や介入効果判定に用いることができる生理学的指標の確立を目指し、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いた検査法の開発が進められている。特に、ASD は顔認知に障害を持つことが良く知られており、顔認知に関連する fusiform face area (FFA)に活動低下を示すことが分かっている。これらの知見は FFA の活動を ASD の生理学的指標として使用できる可能性を示すものだが、ASD がどの発達段階においても FFA に活動低下を示すか検討がなされていない。そこで本研究では、fMRI を用いて学童期・青年期の ASD を対象に FFA の活動を検討した。その結果、小児 ASD では定型発達(TD)児と比較して FFA の活動を示す実験参加者が少なかった一方、青年 ASD では青年 TD と同様に FFA に有意な活動を示した。この結果は、発達に伴って FFA の顔認知処理の障害が改善されることを示すものである。本研究の結果から、FFA の活動は小児期の生理学的指標として使用できる可能性が示された。

<キーワード> Fusiform face area (FFA) 自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder; ASD) 機能的磁気共鳴画像法 functional magnetic resonance imaging (fMRI) 発達

【はじめに】

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorders, ASD) は、社会的コミュニケーションおよび対人的相互反応における障害、行動、興味、または活動の限定された反復的な様式を特徴とした発達障害である (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition [DSM-5]; American Psychiatric Association, 2013)。ASD の社会的コミュニケーションおよび対人的相互反応の能力の改善には、早期発見・早期介入が重要であると考えられている。しかし、診断や介入効果の評価の際に、行動を基礎とした現状の指標は評価者の経験・技能や主観に大きく影響される。こうした現状から、診断や症状評価をより客観的・定

量的に測定できる生理学的指標 (Biomarker) の確立を目指し、近年様々な基礎研究が行われてきた (e.g. Goldani et al. 2014; Voineagu et al. 2013; Ruggeri et al. 2013; Ecker et al. 2013; Piggot et al. 2004; Pinkham et al. 2008; Schultz et al. 2000)。こうした基礎研究の中に遺伝子や脳形態など様々な手法がある中で、課題遂行時の脳の神経活動に伴う血流動態を評価できる機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging; fMRI) を用いた検査法の開発が中心的に進められてきた。

ASD を対象とした fMRI 研究は相互模倣など様々な課題を用いて行われているが (Dapretto et al. 2006; Williams et al. 2006;

Okamoto et al. 2014)、これまで数多くの研究で顔認知に関わる神経基盤について検討がなされてきた。定型発達(typically developed, TD)者の研究から、紡錘状回にある fusiform face area (FFA)が顔認知に強く関連することが分かっており(Kanwisher et al. 1997; Kanwisher et al. 2006)、ASD では FFA における活動が低いと言われている (e.g. Critchley et al. 2000; Humphreys et al. 2008; Kleinhans et al. 2010; Pierce et al. 2001)。

しかし、ASD の顔認知の苦手さは青年期より学童期で顕著に見られることから(Strauss et al. 2012)、顔認知の中心的領域である FFA の活動も発達段階によって異なる可能性がある。しかし、FFA の活動低下がどの発達段階の ASD でも認められるかは未だわかっていない。診断や介入効果判定に使用可能な生理学的指標の確立のためには、適用可能な年齢層を明らかにする必要がある。そこで本研究では、fMRI を用いて顔観察課題施行時の ASD の FFA の活動低下がどの年齢層(学童期・青年期)で認められるか検討した。

【研究方法】

1. 実験参加者

ASD 児 11 名(11.2 歳, 9 ~14 歳)、TD 児 12 名(11.3 歳, 9 ~13 歳)、青年 ASD 12 名(23.2 歳, 20 ~29 歳)、青年 TD 12 名(23.9 歳, 17 ~32 歳)を対象に実験を行った。ASD 児と TD 児、青年 ASD と青年 TD の間に、IQ、年齢の有意な差は認めなかった($p > 0.05$)。

全ての実験は、福井大学医学部及び独立行政法人国立病院機構鳥取医療センターの倫理審査のもと実施し、全ての実験参加者と未成年の

実験参加者の保護者から書面で同意を取得した。

2. 顔観察課題

実験参加者は MR 装置内で顔と統制条件となる風景、身体部位、車の写真を観察した(図 1)。また、様々な写真を提示する間に赤い注視点を提示した。実験参加者に赤い注視点が出たときにボタン押しを課すことで、視覚刺激への注意を担保した。顔観察課題は 2 セッション実施した。

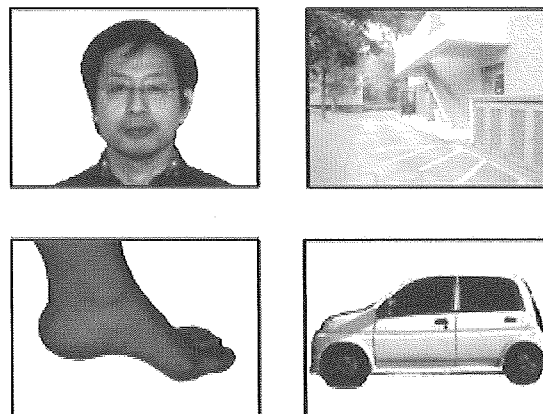


図 1 顔観察課題に使用した写真

実験参加者は MR 装置内で顔、風景、身体部位、車の写真を観察した。

3. MR 撮像

全ての実験参加者において、課題観察時の機能画像 ($T2^*$ -weighted gradient-echo echo-planar imaging (EPI) sequences) と解剖画像 ($T1$ -weighted image) を撮像した。

4. データ解析

4. 1. FFA の描出

撮像した脳画像は Matlab 及び Statistical

parametric mapping (SPM8)を用いて解析を行った。機能画像及び解剖画像を用いて、前処理 (Realignment, slice timing correction, spatial normalization, smoothing)を行った後、一般線形モデルを用いて個人レベルで FFA の活動を描出した。FFA の活動は右半球で有意であることが知られている(Kanwisher et al. 1997; Kanwisher et al. 2006)。そこで、各実験参加者において、アトラスで定義した解剖学的右側紡錘状回の内で(Shattuck et al. 2008)、顔を見たときに他の物体を見たときより強く活動する領域を描出した(顔 vs. 身体部位、風景、車)。閾値は Peak level で $p < 0.001$ を設定した。

4. 2. FFA に活動を示す実験参加者の割合の比較

さらに、FFA の活動低下がどの年齢層で認められるか検討するため、各群で何パーセントの実験参加者が FFA に活動を示すか検討し、各年齢層の ASD 群と TD 群で比較した。FFA に活動を示す実験参加者の割合の比較には SPSS を用いた。

【研究結果】

1. 行動成績

赤い注視点呈示時のボタン押し課題では、全実験参加者群で 90%以上の正答率を示した。対応のない t 検定を行った結果、正答率、反応時間ともに小児 ASD と小児 TD、青年 ASD と青年 TD に有意な群間差を認めなかった($p > 0.05$)。

2. fMRI

各実験参加者群の FFA の活動を検討した結果、小児 ASD と青年 ASD では、異なる結果が得られた。

2. 1. 小児 ASD

TD 児では 12 名中 10 名(83.3%)の実験参加者が FFA に有意な活動を示した。一方、ASD 児では 11 名中 2 名(18.2%)の実験参加者のみに FFA に有意な活動が認められた(図 2)。FFA に有意な活動を示した TD 児の代表例を図 3 に示す(図 3)。

FFA に活動を示す実験参加者の割合に群間差があるか検討するため χ^2 検定を行った結果、FFA に活動を示した実験参加者は、TD 児と比べて、ASD 児で有意に低いことが明らかになった($\chi^2(1) = 9.8, p < 0.01$)。

2. 2. 青年 ASD

青年 TD では 12 名 11 名(91.6%)の実験参加者が FFA に有意な活動を示し、青年 ASD でも 12 名中 10 名(83.3%)の実験参加者に FFA に有意な活動が認められた(図 2)。

FFA に活動を示す実験参加者の割合に群間差があるか検討するため χ^2 検定を行った結果、両群間の FFA に活動を示した実験参加者の割合に有意な差は認められなかった($\chi^2(1) = 4.8, p = 0.49$)。

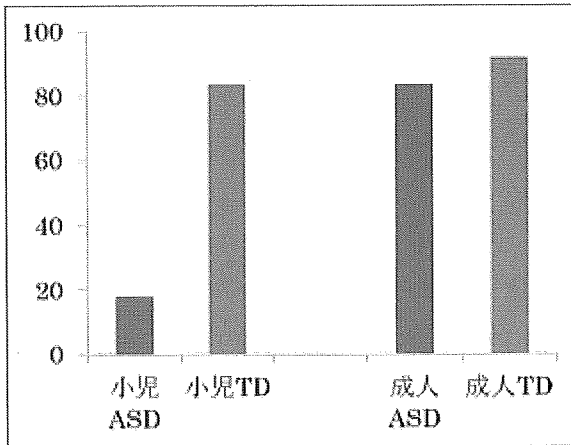
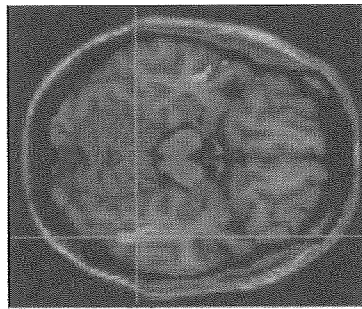


図 2 FFA に活動を示した実験参加者の割合
縦軸は FFA に活動を示した実験参加者の割合 (%)を示す。小児 ASD では FFA に活動を示す実験参加者が TD 児と比較して有意に低かった一方、青年 ASD と青年 TD に有意な群間差は認められなかった。

TD児A



TD児B

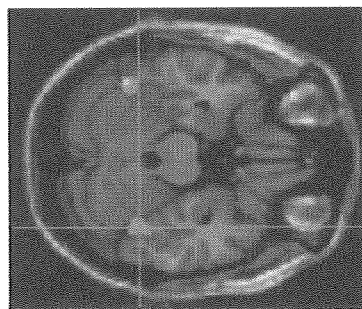


図 3 FFA に有意な活動を示した TD 児の例
FFA に有意な活動を示した TD 児の代表例 2 名を示す。TD 児 A は右半球に、TD 児 B は両側に FFA の活動を示した。下：右半球、上：左半球、右：前頭、左：後頭。クロスが右の FFA に相当する。

【考察】

青年 TD、青年 ASD 及び小児 TD では 8 割以上の実験参加者に FFA の活動が認められた一方、小児 ASD では 2 割以下の実験参加者にしか FFA の活動が認められなかった。さらに、小児においては FFA に活動を示す実験参加者の割合に有意な群間差を認めた。

1. ASD における顔認知に関わる神経基盤の発達

この結果は Scherf et al. (2010)の行動研究の結果とよく合う結果である。Scherf et al. (2010) は、青年 ASD、TD 及び小児 ASD、TD を対象に、顔の性別判断能力を比較する行動研究を行った。その結果、顔の性別判断能力の低下は青年 ASD よりも小児 ASD でより顕著に認められた。この結果から、ASD の顔認知の苦手さは青年期になると改善されると考えられる。TD を対象とした fMRI 研究では、FFA において顔の性別の視覚処理が行われていることが分かっている (Contreras et al. 2013; Freeman et al. 2010; Wiese et al. 2012)。本研究の結果も合わせて考察すると、小児 ASD の顔認知の苦手さは FFA の機能低下によっておこるが、青年期になると FFA の機能が改善されることによって、性別判断能力などの顔認知能力が向上すると推測できる。

2. FFA の活動の生理学的指標としての使用

今回の研究では、多くの fMRI 研究で用いる集団解析ではなく、個人解析を用いた。集団解析は ASD の全体の傾向を良くとらえられる一方、個々の活動を個別に検討することは難しい。一方、今回使用した個人解析は、各実験参加者

一人一人の脳活動を検討する手法で、診断や症状評価のための生理学的指標にはより適している手法である。今回の結果から、FFA の活動の有無によって、学童期においては ASD の有無が判別できる可能性が示された。

一方で、青年 ASD は青年 TD と同様に FFA に活動を示すことから、FFA の活動は青年 ASD の診断や介入効果判定に使用できないことが明らかになった。

3. 今後の課題

今回は、青年と学童期(9~14歳)の小児を対象に研究を行ったため、15歳以降のどの年代で TD と同様の FFA の活動を示すのかは不明である。今後、ASD において思春期のどの段階で青年 TD と同様に FFA に活動を示すようになるか検討することで、生理学的指標として適用可能な年齢をより詳細に把握することが可能となると考えられる。今後、より幅広い年齢の ASD を対象に同様の実験を行っていく予定である。

【参考文献】

- American Psychiatric Association. (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5). American Psychiatric Association, Washington, D. C.
- Goldani AA, Downs SR, Widjaja F et al. (2014): Biomarkers in autism. *Frontiers in psychiatry*, 5:100.
- Voineagu I, Yoo HJ (2013): Current progress and challenges in the search for autism biomarkers. *Disease markers*, 35, 55-65.
- Ruggeri B, Sarkans U, Schumann G et al. (2014): Biomarkers in autism spectrum disorder: the old and the new. *Psychopharmacology*, 231, 1201-1216.
- Ecker C, Spooren W, Murphy DG (2013): Translational approaches to the biology of Autism: false dawn or a new era? *Molecular psychiatry*, 18, 435-442.
- Piggot J, Kwon H, Mobbs D et al. (2004): Emotional attribution in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a functional imaging study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43(4), 473-480.
- Pinkham AE, Hopfinger JB, Pelphrey KA et al. (2008): Neural bases for impaired social cognition in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Schizophrenia research*, 99(1-3), 164-175.
- Schultz RT, Gauthier I, Klin A et al. (2000): Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Archives of general psychiatry*, 57(4), 331-340.
- Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH et al. (2006): Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders.

- Nature neuroscience, 9(1), 28-30.
- Williams JH, Waiter GD, Gilchrist A et al. (2006): Neural mechanisms of imitation and 'mirror neuron' functioning in autistic spectrum disorder. *Neuropsychologia*. 44(4), 610-621.
- Okamoto Y, Kitada R, Tanabe HC et al. (2014): Attenuation of the contingency detection effect in the extrastriate body area in autism spectrum disorder. *Neuroscience research*, 87, 66–76.
- Kanwisher N, McDermott J, Chun MM (1997): The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(11), 4302-4311.
- Kanwisher N, Yovel G (2006): The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*, 29:361(1476), 109-128.
- Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET et al. (2000): The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain: a journal of neurology*, 123, 2203-2212.
- Humphreys K, Hasson U, Avidan G et al. (2008): Cortical patterns of category-selective activation for faces, places and objects in adults with autism. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, 1(1), 52-63.
- Kleinmans NM, Richards T, Weaver K et al. (2010): Association between amygdala response to emotional faces and social anxiety in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*, 48(12), 3665-3670.
- Pierce K, Müller RA, Ambrose J et al. (2001): Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. *Brain: a journal of neurology*, 124(10), 2059-2073.
- Strauss MS, Newell LC, Best CA et al. (2012): The development of facial gender categorization in individuals with and without autism: the impact of typicality. *Journal of autism and developmental disorders*, 42(9), 1847-1855.
- Shattuck, D.W., Mirza, M., Adisetiyo, V., et al.. (2008) Construction of a 3D probabilistic atlas of human cortical structures. *Neuroimage* 39 (3): 1064-1080,
- Contreras JM, Banaji MR, Mitchell JP (2013): Multivoxel patterns in fusiform face area differentiate faces by sex and race. *PloS one*, 8(7).

Freeman JB, Rule NO, Adams RB et al. (2010): The neural basis of categorical face perception: graded representations of face gender in fusiform and orbitofrontal cortices. *Cereb Cortex*, 20(6), 1314-1322

Wiese H, Kloth N, Gullmar D et al. (2012): Perceiving age and gender in unfamiliar faces: an fMRI study on face categorization. *Brain and cognition*, 78(2), 163-168.