

自閉スペクトラム症の認知神経機序に関する研究

岩淵 俊樹

(浜松医科大学子どものこころの発達研究センター)

<要 旨>

自閉スペクトラム症 (ASD) の中核症状は、心の理論、中枢性統合、知覚交替といった機能と関連することが多くの研究により示されてきた。本研究は先行研究において ASD 者と定型発達者との差が報告されている課題群を幅広く用い、これらの行動課題が本当に心の理論や中枢性統合、知覚交替といった単一の機能を評価していると解釈できるかどうかを相関解析により検討した。定型発達者 33 名を対象とした予備的分析の結果、知覚交替の指標とされてきた両眼視野闘争および二義的図形知覚における知覚交替生起率は有意な正の相関を示したが ($p = 0.04$)、一方で心の理論や中枢性統合の機能を評価すると考えられている課題群においては、課題間における成績の相関が見られなかった。これらの結果は、ASD の病態を心の理論や中枢性統合といった単一の構成概念のみに基づいて説明することは容易ではなく、今後の研究ではこれらの概念のさらなる精緻化、あるいは再定義が必要であることを示唆している。

<キーワード>

自閉スペクトラム症、心の理論、中枢性統合、知覚交替、語用論

【はじめに】

精神障害の診断と統計マニュアル第 5 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5) の定義では、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) は社会的コミュニケーションの障害、および行動や興味における反復的・常同的なパターンによって特徴づけられる神経発達障害である。ASD の有病率は近年になるほど高く推定される傾向にあり、2018 年の米国の研究では 2%を越えるとも報告されている (Xu et al., 2018)。ASD の中核症状は、遺伝要因が神経系の発達にさまざまなレベルで影響を及ぼす結果であるが、ASD との関連が指摘されている遺伝子はきわめて多岐にわたる。また、ASD はその臨床像においても、また遺伝学的・神

経学的な背景においても不均質性が著しいという特徴を持つ。したがって、ASD の病態メカニズムの全容解明をする上では、行動的特徴における多様性と、生物学的特徴における多様性を結び付ける認知的な中間表現型を特定していくことが重要である (Frith, 2012)。

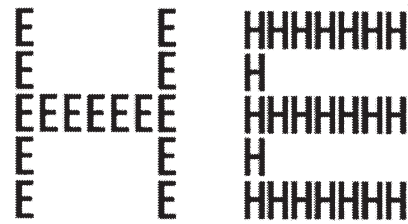
ASD の病態を説明する認知的な中間表現型に関する重要な仮説として、これまで「心の理論仮説」と「中枢性統合仮説」の二つが提唱されてきた。心の理論仮説は、ASD の症状が全般的な認知機能の障害ではなく、心の理論という特定の認知的ドメインの障害によって引き起こされる、というものである (Baron-Cohen et al., 1985)。心の理論とは他者の心的状態 (e.g., 信念、欲求、

知識など)を自己のそれと切り離して推測、理解する機能を指す。心の理論を評価する行動課題としては、誤信念課題や「目の中のところを読む」テスト (Reading the Mind in the Eyes Test: RMET)、皮肉や失言などを検出する語用論課題などが作成され、用いられてきている。一方、「ASD 症状の一部は、ある文脈のもとでローカルな情報を統合してグローバルな表象を作り出す機能、すなわち中枢性統合が弱いことに起因する」というのが ASD の中枢性統合仮説である (Happé & Frith, 2006)。中枢性統合の機能を評価するための課題としては、Navon 課題やコヒーレント・モーション知覚課題などがこれまで作成されてきた (図 1)。

ASD における心の理論および中枢性統合の障害は数多く報告されてきているが、定型発達 (typically-developing: TD) 児・者との差が見られないという矛盾した報告も多い。また、心の理論と中枢性統合の背後にどのような神経生物学的メカニズムがあるのか、それらはふたつの機能に共通しているのか個別であるのか、といった点もいまだ明らかでない。

さらに、ASD ではあいまい図形知覚や両眼視野闘争における知覚交替の生起率が低下するという報告もある。Robertson et al. (2016) はプロトン磁気共鳴スペクトロスコーピー (^1H magnetic resonance spectroscopy: ^1H -MRS) を用い、ASD における両眼視野闘争の異常には皮質における興奮性-抑制性の不均衡 (とりわけ GABA 濃度の低下) が関連することを示唆した。こうした知覚レベルにおける TD との差異は、ASD でしばしば見られる感覚異常や中枢性統合の障害とも関連している可能性があるが、ASD 児・者を対象とした詳細な検討はなされていない。

(a)



(b)

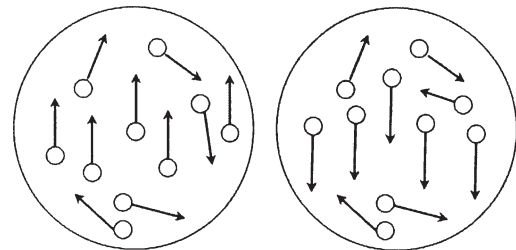


図 1. 中枢性統合課題の例。(a) Navon 課題で用いられる刺激。グローバルな文字 (左: H、右: E) のなかにローカルな文字 (左: E、右: H) が埋め込まれている。(b) コヒーレント・モーション課題では、ドットの運動がどちらにまとまって (コヒーレントに) 動いているかを判断する。動きのコヒーレンスが大きいほどドットの動きはグローバルな運動として知覚されやすくなる。

以上で見てきたように ASD では心の理論、中枢性統合、知覚交替における異常が多数報告されてきており、これらの課題は ASD の中間表現型として有用である可能性がある。しかしながら、ASD 児・者の不均質性は知覚や認知のレベルにおいてもきわめて大きく、すべての ASD 児・者で安定して計測することのできる認知的な中間表現型は確立されていない。また、心の理論、中枢性統合、知覚交替という分類に基づく機能的異常の捉え方は現在広く受け入れられているが、これらの機能を評価するために用いられる認知課題は多様であり、それらの課題から得られるデータが本当に単一の機能を反映しているのかどうかは慎重に検討される必要がある。

そこで本研究は、ASD の中間表現型を同定する

ための予備的検討として、ASD 者の認知的評価に用いられる心の理論課題群、中枢性統合課題群、知覚交替課題群を実施して課題間の関連を調べた。心の理論課題としては、前述の通り既存の課題として誤信念課題および RMET がしばしば用いられる。本研究はこれらに加えて語用論的機能に関係する代名詞理解課題を新奇に作成し、これを加えた 3 つの課題を「心の理論課題群」とした。中枢性統合課題群としては Navon 課題およびコーレント・モーション課題を用いた。知覚交替課題群には先行研究を参考に両眼視野闘争課題およびネッカー図形課題を採用した。これらの課題成績間の関連を調べることにより、現在用いられているこれら 3 つの構成概念を個別の機能と見なすことが妥当であるかどうか検討した。

【方法】

1. 研究協力者

TD 成人 33 名（平均±SD = 22.5±3.8 歳、女性 5 名、男性 28 名）、および ASD の診断を持つ成人 4 名（平均±SD = 22.5±2.9 歳、全員男性）が研究に参加した（2019 年 5 月 29 日現在）。ASD 群の参加者は、経験を積んだ精神科医により DSM-5 の基準に基づく診断を受け、診断補助ツールである Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)-2 (Lord et al., 2012; 黒田・稲田, 2015) を用いて診断を確認された。また自閉症スペクトラム指数 (autism-spectrum quotient: AQ) 日本語版 (Baron-Cohen et al., 2001; 若林ら, 2004) を用いた質問紙調査により、自閉スペクトラム特性の評価を行った。

本研究は浜松医科大学倫理審査委員会による承認を受け、すべての対象者から文書による同意を得た上で実施した。

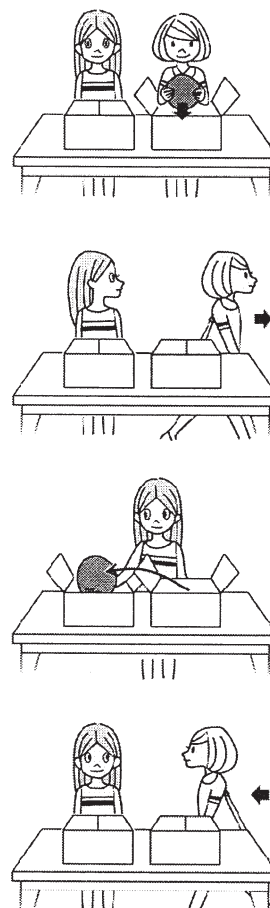


図 2. 誤信念課題の刺激例。白い髪の女の子（仮にサリーとする）がボールをしまって部屋を出た後、灰色の髪の子（仮にアンとする）がボールを移動させている。そのため、このストーリーでは「サリーはボールが移されたのを知らない」という 1 次の誤信念理解が要求される。

2. 実験刺激および手続き

2.1. 心の理論課題群

2.1.1. 誤信念課題

実験刺激および手続きは、Aoki et al. (2014) が作成した修正版誤信念課題に準拠した。研究協力者は 2 人の登場人物が現れる 4 コマのストーリー（図 2）を観察後、ストーリーに関する質問に 2 択のボタン押しで回答するよう求められた。課題には 10 のストーリーを使用し、各ストーリーに対して統制条件（例. 右の箱にボールがあると思いますか）、誤信念条件（例. サリーは右の箱

にボールがあると思いますか)、感情条件(例、サリーに右の箱が開かれた時、アンは成功したなと思いますか)の3通りの質問が提示された(条件の提示順序は各ストーリーに対してランダム化した)。このうち、誤信念条件には1次の誤信念理解が、感情条件には登場人物の社会的感情を推測する心の理論が必要となる。そのため、本研究ではこれらの条件における正答率を算出し、それぞれを心の理論課題群における指標として用いた。

本課題および本研究で実施された行動課題における刺激呈示は、Neurobehavioral Systems社のPresentationソフトウェアを用いて制御された。

2.1.2. RMET

日本語版RMET(Adams et al., 2010; Sato et al., 2016, 2017)で用いられた36枚のアジア人の目の周囲の写真の本課題に用いた。各写真は四隅に示された感情を表す4つの語(うち1つが正答、その他3つは誤答)とともに提示され、研究協力者は写真を観察した上でこれらの選択肢をすべて読み、最もよく写真の表情に当てはまるものを選択するよう求められた。課題における正答率を算出し、心の理論課題群の指標のひとつとした。

2.1.3. 代名詞理解課題

研究協力者は、課題実施に先立って図2に示すような机の上にコップが2つ置かれた絵を示され、これが自分と向かい合った相手がコップの受け渡しをしている状況であるというように教示を受けた(図3)。

本課題では、まず「自分」または「相手」という合図刺激が画面上に2s提示された後、上述の

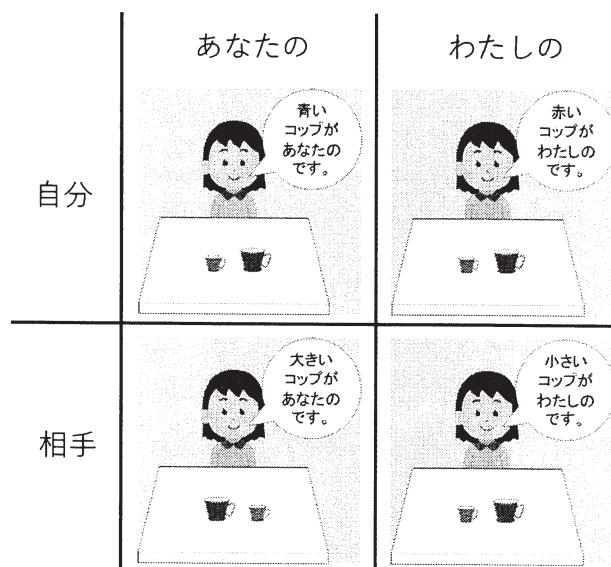


図3. 代名詞理解課題。研究協力者は「自分」または「相手」の合図を受け、それぞれが取るべきコップを相手のセリフにしたがって判断する。

受け渡し場面が2.5s示された。研究協力者は絵の中に示された相手のセリフ(例、赤いコップがあなたのです。/青いコップが私のです。)に基づき、自分または相手が受け取るべきコップを2択のボタン押しにより回答した。

ここで、相手のセリフが自分の取るべきコップを指定している時(「赤いコップがあなたのです。」に相手が取るコップを答える条件(図2における左下の条件)では、代名詞に基づいて自己の取るべきコップを理解したあと、それを抑制して他者に視点を切り替える処理が必要になると予測される。この条件における正答率を心の理論課題における指標のひとつとして用いた。

2.2. 中枢性統合課題群

2.2.1. Navon 課題

図1aに示したような8つのNavon刺激(小さなアルファベットが組み合わさって大きなアルファベットを構成している刺激)を作成した。研究協力者は提示されたNavon刺激を観察し、自分

にとってどう見えたかをボタン押しで回答した。大きなアルファベットを報告した回数（グローバル反応）を各研究協力者の中枢性統合の指標のひとつとして用いた。

2.2.2. コヒーレント・モーション課題

研究協力者には図 1b に例示したようなドットの運動（ランダム・ドット・キネマトグラム）が提示された。提示されるドットの数はいずれかとし、各刺激の提示時間は 200 ms とした。ドットの動きのコヒーレンス・レベルは 2、4、6、15、20、30、50%のいずれかとし、各コヒーレンスのドット・モーションを 22 回ずつ提示した（提示順序はランダムとした）。研究協力者はこれらのドット運動を観察後、動きが全体として上向きであったか下向きであったかを強制 2 択のボタン押しにより回答した。

Robertson et al. (2012) の方法にしたがい、正答率が 75%を越えたコヒーレンス・レベルをその研究協力者の知覚的閾値とした。

2.3. 知覚交替課題群

2.3.1. 両眼視野闘争課題

赤色と青色の画像ペア（例、スイカと野球ボール）を 6 通り作成し、各 1 分間ディスプレイに提示した。研究協力者は左右が赤色と青色のレンズから成るステレオメガネを着用しながらこれらを観察し、主観的な見えをボタン押しにより報告した。右手の人差し指、中指、薬指を用い、赤色の画像が知覚されている時は人差し指、青色の画像が知覚されている時は薬指、どちらともいえない時は中指を押すように教示された。

Robertson et al. (2016) の方法にしたがい、1 つの画像ペア当たりの知覚交替生起回数を計算

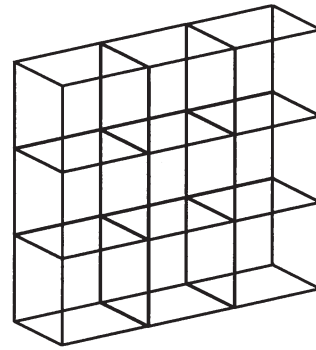


図 4. ネッカー格子。

して知覚交替生起率として用いた。

2.3.2. ネッカー図形課題

Kornmeier et al. (2017) に基づいて作成したネッカー格子 (Necker lattice) 刺激 (図 4) を用いた。実験手続きも Kornmeier et al. (2017) にしたがった。研究協力者はディスプレイに提示されたネッカー格子（上から見た視点 [from-above-perspective] と下から見た視点 [from-below-perspective] での 2 通りの解釈ができる刺激）を 3 分間観察し、主観的な見えの状態をボタン押しにより報告した。右手の人差し指、中指、薬指を用い、下からの視点での見え方の時は人差し指、上からの視点での見え方の時は薬指、それ以外の見え方の時は中指を押すように教示した。

知覚交替の指標として、研究協力者ごとに 1 分間当たりの知覚交替の数を算出して知覚交替生起率として用いた。

【結果】

各課題において算出された指標を表 1 に示す。Wilcoxon の順位和検定により定型発達群と ASD 群の比較を行ったところ、コヒーレント・モーション課題の知覚的閾値が ASD 群で有意に高くなっていた ($p = 0.04$ uncorrected)。他の課題におい

表 1. 各課題の平均成績 (括弧内は平均値の標準誤差)

	TD (N=33)	ASD (N=4)
誤信念課題 (誤信念条件)	86.4	80.0
(%)	(2.1)	(10.0)
誤信念課題 (感情条件)	77.6	93.3
(%)	(3.6)	(6.7)
RMET	71.6	70.8
(%)	(1.3)	(5.4)
代名詞理解課題	87.1	82.8
(%)	(2.2)	(4.7)
Navon 課題	48.9	50.0
(%)	(5.3)	(25.5)
コヒーレント・モーション課題	17.0	35.0
(%)	(2.4)	(13.7)
両眼視野闘争課題	5.9	6.7
(回/試行)	(0.5)	(1.8)
ネッカー図形課題	4.9	3.8
(回/分)	(0.5)	(1.4)

ては有意な群間の差は見られなかった。

次に、各課題群の内部における課題成績間の相関関係を検討するため、上述の指標を用いて Spearman の順位相関係数を計算した (表 2)。ただし ASD 群は人数が少ないため相関解析からは除外し、TD 群 33 名を対象とした。知覚交替課題群においては、両眼視野闘争課題およびネッカー図形課題における知覚交替生起率が有意な正の相関を示した ($\rho = 0.4, p = 0.02$)。一方、心の理論課題群内、および中枢性統合課題群内においては課題間の相関が見られなかった。

他の課題群は全て先行研究において ASD 群と TD 群の有意差が報告されているが、代名詞理解課題のみは本研究において初めて実施されたもののため、自閉スペクトラム傾向と課題の関連を検討するため成績と AQ 得点との相関を計算した (TD1 名、ASD1 名は AQ を未測定のため除外)。TD 群と ASD 群を合わせた対象について相関解析を行った結果、負の相関が有意であった ($\rho = -0.45, p = 0.007$; 図 5)。

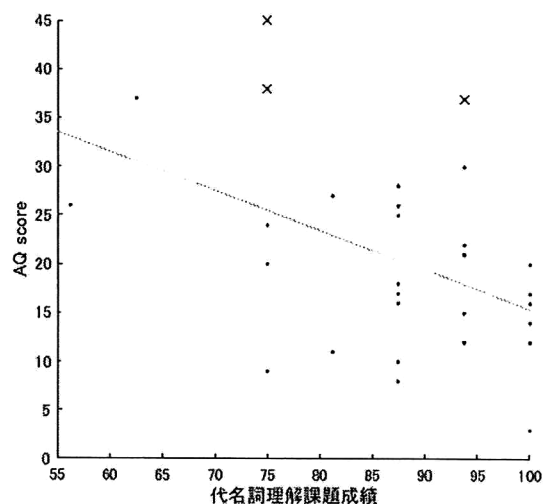


図 5. 代名詞理解課題の成績と AQ の相関。黒のドットは TD 群、×は ASD 群に対応。

【考察】

本研究は ASD の認知神経機序を探るための予備的段階として、ASD 症状との関連が示唆されてきたさまざまな認知課題群を可能な限り包括的に行い、課題間の関連を検討した。ASD 群と TD 群の群間比較において有意差が見られたのはコヒーレント・モーション課題のみであったが、現時点における ASD 群のサンプル数がきわめて少ないため、これらの結果は慎重に解釈される必要がある。また、新奇に作成された代名詞理解課題の成績は、自閉スペクトラム傾向と関連することが示された。しかし AQ はあくまで ASD のスクリーニングを目的とした質問紙調査であり、AQ スコアと相関を示すことと ASD 症状と関連があることは等価ではない。本課題が ASD の行動学的マーカーとして使用しうるかどうか、この結果のみに基づいて結論づけることはできない。今後 ASD のサンプル数を増やしての直接比較による検討が待たれる。

課題間の相関解析の結果、心の理論課題群や中枢性統合課題群における課題間の相関は有意ではなく、知覚交替課題においては有意な相関が見

表 2. 課題成績間における相関

課題	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
1. 両眼視野闘争課題		0.40*	0.09	-0.06	-0.29	-0.06	-0.16	-0.23
2. ネッカー図形課題			-0.03	-0.21	-0.34	0.01	-0.11	-0.30
3. Navon 課題				0.10	0.10	-0.03	-0.19	-0.06
4. コヒーレント・モーション課題					-0.09	-0.11	-0.19	0.06
5. 誤信念課題 (誤信念条件)						0.28	0.02	0.27
6. 誤信念課題 (感情条件)							0.09	-0.03
7. 代名詞理解課題								0.12
8. RMET								

* $p < 0.05$

られたもののその大きさは中程度であった。

これらの結果は、心の理論や中枢性統合といった既存の構成概念を単一の認知機能と安易に見なすべきでなく、ASD の認知特性を正確に捉えるためにはより多次元的な評価が重要であることを示唆する。今後は ASD 群のサンプル数を増やし、各課題間の関連についてさらに検討を進めていく。その上で、上述の認知的指標に加えて脳画像データを取得する。これらの多次元的なデータに基づいて、ASD の詳細な神経生物学的機序および subtyping の可能性について検討していく。

【謝辞】

本研究の実施に際し、浜松医科大学精神医学講座 教授 山末英典先生、准教授 桑原斉先生、大学院生 加藤康彦先生、同子どものこころの発達研究センター センター長 武井教使先生、特

任教授 土屋賢治先生、特任助教 原田妙子先生、同生体機能イメージング研究室 教授 尾内康臣先生、特任研究員 平石博敏先生からさまざまなご助力を賜りました。深謝いたします。

【引用文献】

- Adams, R. B., Jr., Rule, N. O., Franklin, R. G., Jr., Wang, E., Stevenson, M. T., Yoshikawa, S., . . . Ambady, N. (2010). Cross-cultural reading the mind in the eyes: an fMRI investigation. *J Cogn Neurosci*, 22(1), 97-108.
- Aoki, Y., Yahata, N., Watanabe, T., Takano, Y., Kawakubo, Y., Kuwabara, H., . . . Yamasue, H. (2014). Oxytocin improves behavioural and neural deficits in inferring others' social emotions in autism. *Brain*, 137(Pt

- 11), 3073-3086.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21(1), 37-46.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord*, 31(1), 5-17.
- Frith, U. (2012). Why we need cognitive explanations of autism. *Q J Exp Psychol (Hove)*, 65(11), 2073-2092.
- Happé, F., & Frith, U. (2006). The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 36(1), 5-25.
- Kornmeier, J., Worner, R., Riedel, A., & Tebartz van Elst, L. (2017). A different view on the Necker cube-Differences in multistable perception dynamics between Asperger and non-Asperger observers. *PLoS One*, 12(12), e0189197.
- 黒田美保・稲田尚子 (2015) ADOS-2 日本語版 金子書房.
- Lord, C., Rutter, M., Dilavore, P. C., Risi, S., Gotham, K., and Bishop, S. L. (2012) *Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Robertson, C. E., Martin, A., Baker, C. I., & Baron-Cohen, S. (2012). Atypical integration of motion signals in Autism Spectrum Conditions. *PLoS One*, 7(11), e48173.
- Robertson, C. E., Ratai, E. M., & Kanwisher, N. (2016). Reduced GABAergic Action in the Autistic Brain. *Curr Biol*, 26(1), 80-85.
- Sato, W., Kochiyama, T., Uono, S., Sawada, R., Kubota, Y., Yoshimura, S., & Toichi, M. (2016). Structural Neural Substrates of Reading the Mind in the Eyes. *Front Hum Neurosci*, 10, 151.
- Sato, W., Uono, S., Kochiyama, T., Yoshimura, S., Sawada, R., Kubota, Y., . . . Toichi, M. (2017). Structural Correlates of Reading the Mind in the Eyes in Autism Spectrum Disorder. *Front Hum Neurosci*, 11, 361.
- 若林明雄・東條吉邦・Simon Baron-Cohen・Sally Wheelwright (2004). 自閉症スペクトラム指数 (AQ) 日本語版の標準化—高機能臨床群と健常成人による検討—, *心理学研究*, 75(1), 78-84.
- Xu, G., Strathearn, L., Liu, B., & Bao, W. (2018). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among US Children and Adolescents, 2014-2016. *JAMA*, 319(1), 81-82.