

AI を用いた自閉症者の高次視覚野の身体の視覚処理に関わる脳活動の抽出

—年齢に依存しないバイオマーカーの確立を目指して—

小坂浩隆¹, 岡本悠子², 河内山隆紀³

(1 福井大学 精神医学, 2 早稲田大学 高等研究所, 3 株式会社 ATR-Promotions 脳活動イメージングセンタ)

<要 旨>

近年、脳画像データから自閉スペクトラム症を診断する試みが急増しており、幅広い年齢に使用できるバイオマーカーの開発が期待されている。本研究では、身体部位の視覚処理にかかわる高次視覚野の活動が、成人自閉スペクトラム症者と定型発達者と異なるか検証した。単変量解析を用いて全身の画像を見た時の活動に有意な群間差は認められなかった。また、表象類似度分析、脳情報デコーディングを用いて解析した身体部位によって異なる空間的脳活動パターンに関しても、有意な差は認められなかった。さらに、自閉症スペクトラム指数、対人応答性尺度、青年・成人感覚プロフィールのスコアとの関係性も認められなかった。これまでの著者らの先行研究では、学童期においては自閉スペクトラム症児に高次視覚野の活動低下が認められることから、身体視覚処理にかかわる高次視覚野の機能は成人になると改善することが明らかになった。これらの結果から、バイオマーカーとしては学童期から成人期まで幅広く用いることは難しく、学童期に限定して用いるべき手法であることが証明された。

<キーワード>

fMRI, 自閉スペクトラム症, 身体認知, 表象類似度分析, 脳情報デコーディング

【はじめに】

自閉スペクトラム症は対人コミュニケーションの苦手さを呈する発達障害である。近年の磁気共鳴画像法(MRI)の発展に伴い自閉スペクトラム症の生理学的メカニズムが徐々に解明されつつあり、脳画像データから診断する試みが急増している。現在、自閉スペクトラム症の診断を求め来院する患者は子どもから大人まで幅広く、診断に用いられる脳画像データも幅広い年齢に使用できることが重要である。しかし、定型発達者でもほとんどの脳構造・機能は発達に伴い変化する。例えば、定型発達者では身体の視覚処理にかかわる高次視覚野の活動は発達に伴い増加する (Ross et al. 2014)。著者らは自閉スペクトラム症児においては高次視覚野の活動に定型発達児との差が認められるものの、成人になると差がなくなることを報告している (Okamoto et al. 2017)。このように、幅広い年齢で有用なバイオマーカーの探索は容易ではない。

一方で、Multi-voxel pattern analysis (MVPA) と呼ばれる脳画像解析技術の発達によって、観察する身体部位の種類によって高次視覚野の空間的な脳活動パターンが異なることがわかってきた (Bracci et al. 2015)。著者らはこの解析方法を用いることで、ヒト関連領域の空間的脳活動パターンによる運動関連部位 (手・足・腕・脚)、コミュニケーション関連部位 (顔上半分・顔下半分)、それ以外 (胸・腰) へのクラスター化が定型発達者においては学童期から成人期にかけて変わらないこと

(Okamoto et al. 2020)、定型発達児において高次視覚野の空間的脳活動パターンが自閉スペクトラム症の症状の一つである感覚特性の個人差に関連することを証明してきた (Okamoto et al. 2020)。もし高次視覚野の空間的脳活動パターンが自閉スペクトラム症者と定型発達者とで学童期以降に一貫して認められれば、幅広い年齢で有用なバイオマーカーとして使用できる可能性が高い。そこで本研究では、同課題を用いて成人自閉スペクトラム症者と定型発達者の脳活動を比較することで、幅広い年齢で有用なバイオマーカーとして使用できる指標であるか検証する。

1. 方法

1.1. 実験参加者

成人自閉スペクトラム症者 18 名 (29.7 ± 5.3 歳, 男性, FSIQ 112.7 ± 12.7) と成人定型発達者 23 名 (31.0 ± 3.3 歳, 男性, FSIQ 109.6 ± 14.0) が研究に参加した。

本研究は福井大学医学系研究倫理審査委員会および株式会社国際電気通信基礎技術研究所倫

理審査委員会の審査を受けたものである。すべての実験参加者は実験前に文書及び口頭で本研究についての説明を受け、同意書に署名を行った。

1.2. 課題

(1) MRI 撮像

PET/MRI 装置 (Signa PET/MR; GE Healthcare) で

	TD group	ASD group	p values	Effect size
Age (years)	31.0 ± 3.3	29.7 ± 5.3	0.606	0.16
Handedness	R 21 / L 2	R 18	0.200*	0.20*
WAIS** vIQ	109.6 ± 14.0	112.7 ± 12.7	0.533	0.20
pIQ	110.3 ± 13.3	104.7 ± 14.1	0.184	0.44
FSIQ	110.8 ± 13.3	109.8 ± 11.5	0.805	0.08
SRS	54.9 ± 21.9	105.3 ± 28.5	<0.001	2.10
AQ Total score	16.2 ± 7.9	32.1 ± 4.6	<0.001	2.70
Social score	3.4 ± 2.9	8.4 ± 1.5	<0.001	2.47
Attention switching score	4.0 ± 2.2	7.1 ± 2.0	<0.001	1.68
Attention to detail score	3.7 ± 1.7	4.3 ± 2.2	0.293	0.34
Communication score	2.3 ± 2.4	7.2 ± 1.9	<0.001	2.47
Imagination score	2.8 ± 1.8	5.0 ± 1.8	<0.001	1.27
AASP Low registration	27.4 ± 8.6	32.8 ± 8.5	0.035	0.70
Sensory seeking	38.1 ± 6.6	29.7 ± 6.4	<0.001	1.34
Sensory sensitivity	33.9 ± 6.6	38.8 ± 9.8	0.067	0.61
Sensation avoiding	34.7 ± 5.2	39.8 ± 11.4	0.100	0.59

表 1 実験参加者データ

TD: 定型発達群, ASD: 自閉スペクトラム症群

Handedness: 利き手, WAIS: ウェクスラー成人知能検査

*χ² 検定による統計解析の結果

** 定型発達群のうち 1 名の実験参加者は未取得

T1 強調画像画像 (TR = 8.464ms, TE = 3.248ms, FA = 11°) と EPI 画像 (53 slice, TR = 3,000ms, TE = 25ms, FA = 90°) を撮像した。

(2) fMRI 課題

2 つの先行研究をもとに課題を設計した (Bracci et al. 2015; Okamoto et al. 2013)。実験参加者は MRI 装置内で全身、イス、8 種類の身体部位 (手、足、腕、脚、胸、腰、顔上半分、顔下半分) の写真を観察した。実験参加者が視覚刺激に注意を向けていることを確認するため、連続して同じ写真が提示されたときにボタン押しを行う 1-back 課題を実施した。

(3) 臨床評価

症状評価指標として、自閉症スペクトラム指数 (Autism spectrum quotient: AQ)、対人応答性尺度 (Social responsiveness scale: SRS)、青年・成人感覚プロファイル

(Adolescent/Adult Sensory Profile: AASP) を計測した。

1.3. データ解析

(1) 1-back 課題

解析には SPSS を使用した。t 検定を用いて 1-back 課題時の成績 (correct response ratio, false alarm ratio, response ratio) に関する群間比較を行った。

(2) fMRI: 単変量解析

解析には MATLAB (MathWorks) にインストールした Statistical parametric mapping software (SPM12) を使用した。前処理 (realignment, normalization, smoothing) を行った後、統計解析 (個人解析、集団解析) を行った。全身とイスを見た時の活動を比べることで、高次視覚野のヒト関連領域を描出した。各群でヒト関連領域を描出できることを確認した後、群間比較を

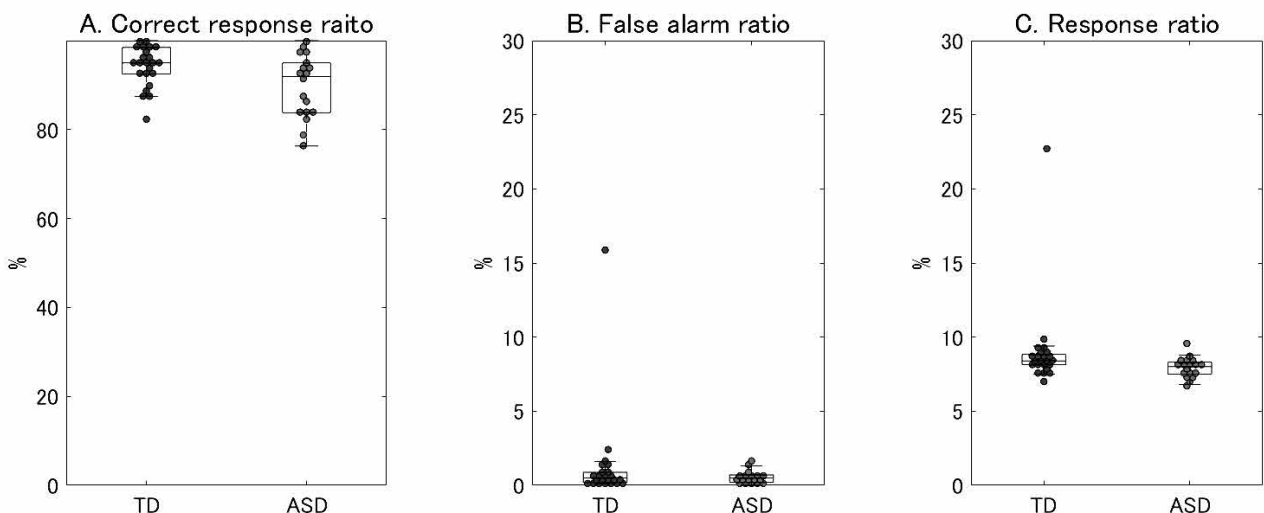


図 1. 1-back 課題成績

TD: 定型発達群, ASD: 自閉スペクトラム症群

A: Correct response ratio, B: False alarm ratio, C: Response ratio

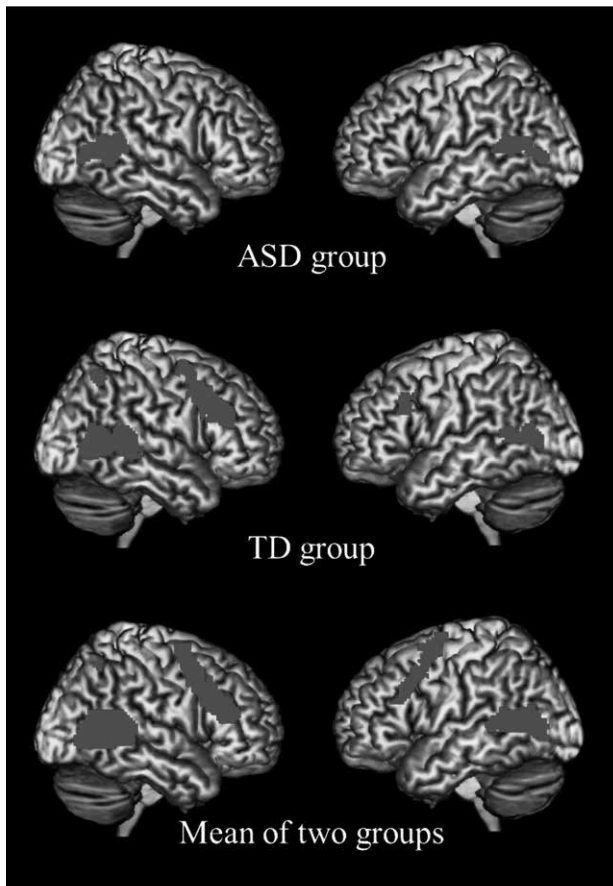


図 2. ヒト関連領域

TD: 定型発達群, ASD: 自閉スペクトラム症群

行った。関心領域を作成するため、2群の平均的な活動を抽出した。関心領域内での各身体部位に関する脳活動の強さを比較するため、関心領域内のすべての β 値を抽出し平均化し、SPSSを用いて2要因分散分析(群 × 身体部位)を実施した。

(3) fMRI: 表象類似度分析

まず、各条件について関心領域の各ボクセルの活動(β 値)を抽出し、条件間の相関をとる事で、空間的脳活動パターンの非類似度行列を作成した。Mantel test によって自閉スペクトラム症群と定型発達群の非類似度行列が有意に相関するか検証した。空間的脳活動パターンが運

動関連部位(手・足・腕・脚)、コミュニケーション関連部位(顔上半分・顔下半分)、それ以外(胸・腰)にクラスター化されるか検討するため、Analysis of Similarities (ANOSIM)を実施した。空間的活動パターンの類似度を多次元尺度構成法によって2次元空間上で視覚化した。

次に、自閉スペクトラム症群においてANOSIMによって求めたR値と症状評価指標の相関を算出し、空間的脳活動パターンと臨床症状との関連性を検証した。

(4) fMRI: 脳情報デコーディング

解析にはThe Decoding toolbox (TDT)を使用した。サポートベクターマシンによる一個抜き交差検証を用いて、3つのクラスター(運動関連部位(手・足・腕・脚)、コミュニケーション関連部位(顔上半分・顔下半分)、それ以外(胸・腰))への判別精度を算出した。t検定を用いて各群の判別精度がチャンスレベルより有意に高いか、定型発達群と自閉スペクトラム群の判別精度に差があるか検証した。

次に、3つのクラスター化に関して全420パターンの組み合わせを設定し、判別精度を算出した。各群でパーミュテーションテストを行い、仮説となる3つのクラスター(運動関連部位(手・足・腕・脚)、コミュニケーション関連部位(顔上半分・顔下半分)、それ以外(胸・腰))が空間的脳活動パターンを十分に説明できるか検証した。

2. 結果

2.1. 1-back 課題

図1に示すように、Correct response ratioは定型発達群と比べ、自閉スペクトラム症群で有

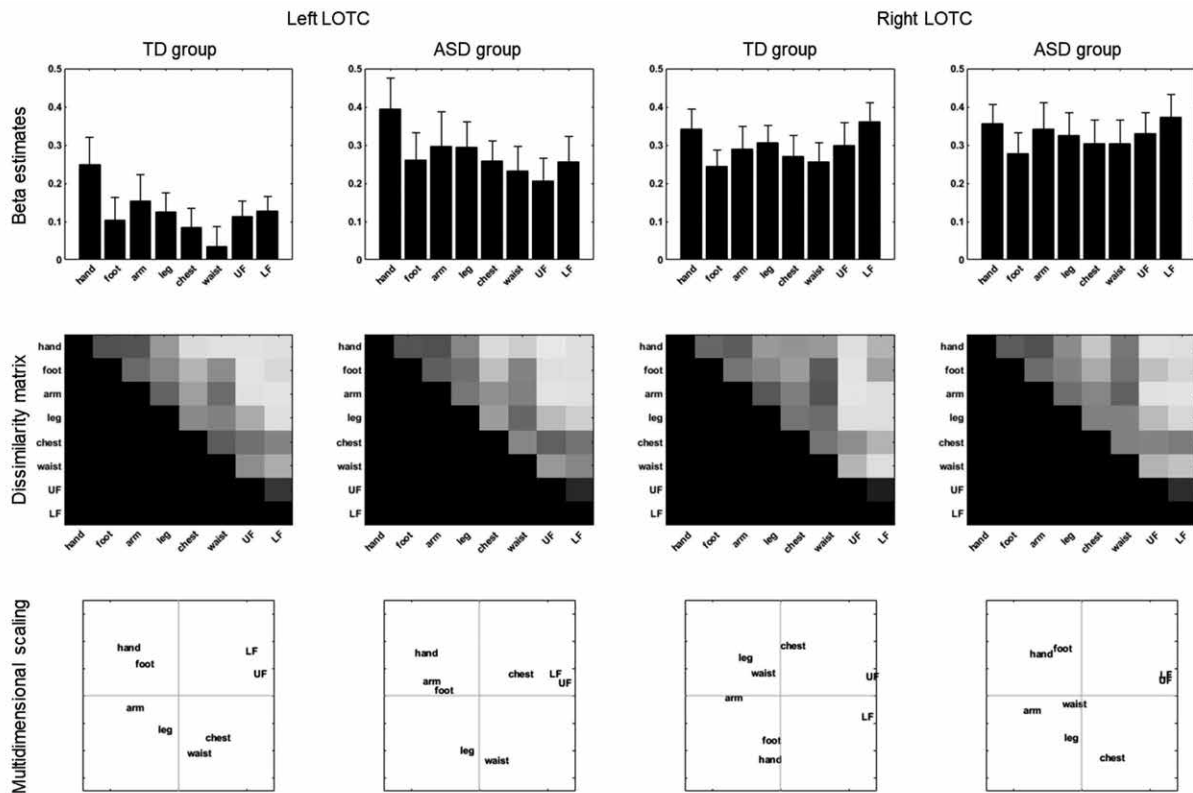


図3. 関心領域分析（単変量解析・表象類似度分析）

TD: 定型発達群, ASD: 自閉スペクトラム症群

LOTc: Lateral occipito-temporal cortex（高次視覚野）

Beta estimates: 単変量解析による各身体部位条件時の活動

Dissimilarity matrix: 表象類似度分析による非類似度行列（1-r）

Multidimensional scaling: 表象類似度分析による多次元尺度構成法

Hand: 手, Foot: 足, Arm: 腕, Leg: 脚, Chest: 胸, Waist: 腰, UF: 顔上半分, LF: 顔下半分

意に低かった ($t_{27.5} = -2.3$, $p = 0.027$, $d = 0.79$)。一方で、False alarm ratio ($t_{39} = -1.0$, $p = 0.322$, $d = 0.32$)、Correct response ratio ($t_{27.5} = -1.4$, $p = 0.152$, $d = 0.47$)に有意な差は認められなかった。

2.2. 単変量解析

図2に示すように、自閉スペクトラム症群と定型発達群ともに、両側の高次視覚野にイスを見た時と比べて人を見た時に強く活動する領域を認めた。高次視覚野の活動に有意な群間差は認

められなかった (height threshold: $p < 0.001$, extent threshold: $p < 0.05$ FWE corrected for multiple comparison)。

さらに、図3のbeta estimatesのプロットが示すように、各身体部位を見た時の活動について分散分析を行った結果、有意な身体部位の主効果が両側の高次視覚野に認められた（左: $F_{7,39} = 8.06$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.171$, 右: $F_{7,39} = 4.78$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.109$ ）。一方で、群の主効果および群と身体部位の交互作用は認められなかった (all p values > 0.05)。

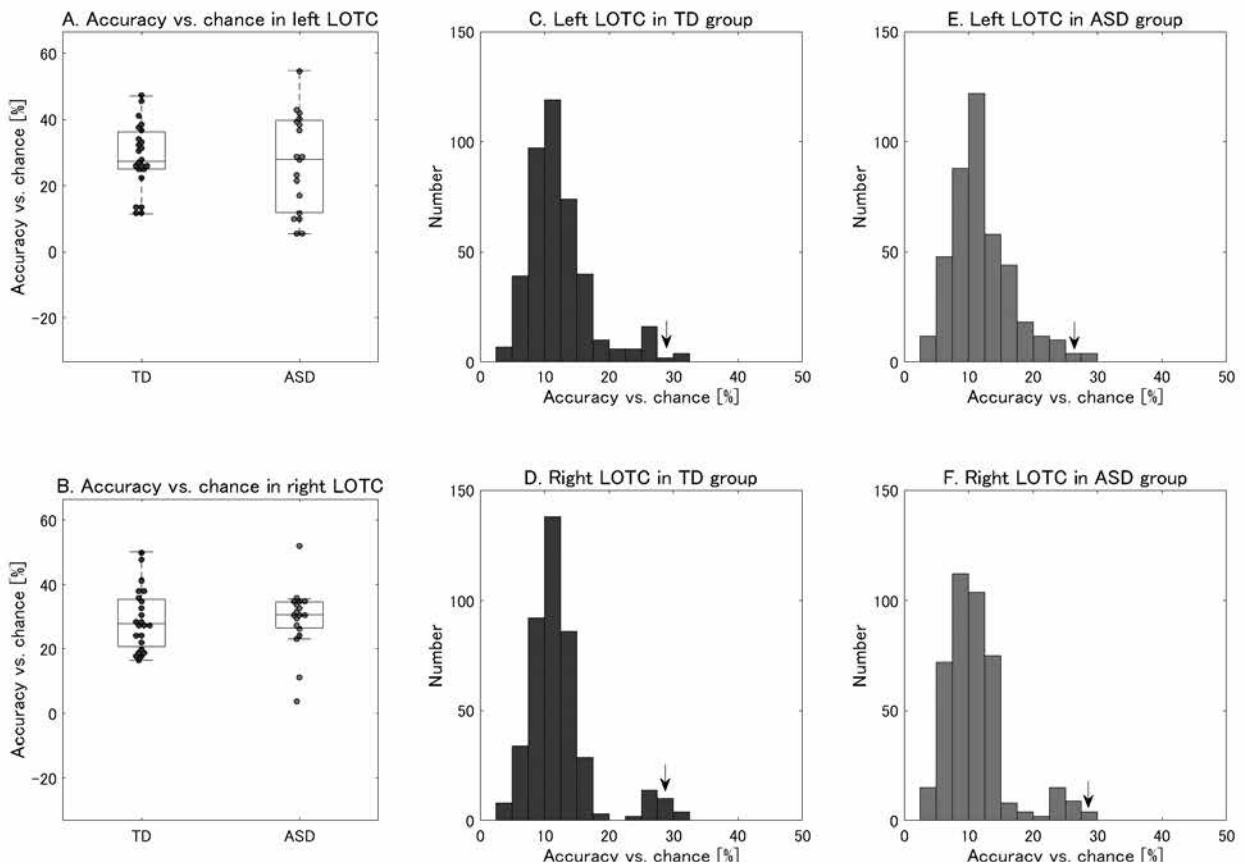


図 4. 脳情報デコーディング

TD: 定型発達群, ASD: 自閉スペクトラム症群

LOTIC: Lateral occipito-temporal cortex (高次視覚野)

A, B: 運動関連部位 (手・足・腕・脚)、コミュニケーション関連部位 (顔上半分・顔下半分)、それ以外 (胸・腰) への判別成績

C-F: 全ての組み合わせ (420 パターン) を用いたパーミュテーションテスト。矢印は仮説の組み合わせを示す

2.3. 表象類似度分析

表象類似度分析の結果を図 3 に示す。非類似度行列 (Dissimilarity matrix) に関して Mantel test を行った結果、自閉スペクトラム症群と定型発達群の非類似度行列に有意な相関が認められた (左: $R = 0.93$, $p < 0.001$, 右: $R = 0.87$, $p < 0.001$)。ANOSIM の結果、定型発達群 ($R = 0.86$, $p = 0.005$, 右: $R = 0.69$, $p = 0.017$)、自閉スペクトラム症群 ($R = 0.79$, $p = 0.002$,

右: $R = 0.86$, $p = 0.010$) とともに、3 つのクラスター (運動関連部位 (手・足・腕・脚)、コミュニケーション関連部位 (顔上半分・顔下半分)、それ以外 (胸・腰)) によって、高次視覚野の空間的活動パターンを説明できることがわかった。

また、ANOSIM によって求めた R 値と AQ 総得点、SRS 得点、ASSP の低登録、感覚探求、感覚過敏、感覚回避と有意な相関は認められなかった (all p values > 0.1)。

2.4. 脳情報デコーディング

判別成績に関して t 検定を行った結果、図 4A, B の示すように、定型発達群と自閉スペクトラム症群の両群において、運動関連部位（手・足・腕・脚）、コミュニケーション関連部位（顔上半分・顔下半分）、それ以外（胸・腰）の判別成績は両群でチャンスレベル（33.3%）より有意に高かった（all p values < 0.001）。判別成績に有意な群間差は認められなかった（左: $t_{28.9} = 0.5$, $p = 0.66$, $d = 0.15$, 右: $t_{39} = -0.1$, $p = 0.94$, $d = 0.03$ ）。

各群の両側の高次視覚野に関してパーミュテーション検定を行った結果、図 4C-F の示すように定型発達群でも自閉スペクトラム症群でも、運動関連部位（手・足・腕・脚）、コミュニケーション関連部位（顔上半分・顔下半分）、それ以外（胸・腰）のクラスター化が高次視覚野の空間的脳活動パターンを説明するために妥当なモデルであることがわかった（all p values < 0.05）。

3. 考察

本研究では、単変量解析、表象類似度分析、脳情報デコーディングのどの解析においても、成人においては定型発達者と自閉スペクトラム症者の身体部位を観察したときの高次視覚野の活動が非常に似ていることがわかった。

3.1. 単変量解析

単変量解析を用いた著者らの先行研究でも、成人では身体部位を見た時の高次視覚野の活動について、定型発達者と自閉スペクトラム症者に差が認められないことを報告しており（Okamoto et al. 2017）、本研究の単変量解析の結果は、この研究結果を再現するものと考えら

れる。

3.2. 表象類似度分析・脳情報デコーディング

本研究では表象類似度分析・脳情報デコーディングを用いることで、高次視覚野の空間的脳活動パターンにおいても成人では自閉スペクトラム症者と定型発達者に違いがないという新しい知見が得られた。この結果は、自閉スペクトラム症者は成人になると、身体全体への神経細胞群の反応だけでなく、各身体部位に対する反応性の違いについても、定型発達者と差がなくなること示す結果といえる。

3.3. 自閉スペクトラム症の高次視覚野の発達

単変量解析を用いた著者らの先行研究では、学童期に年齢を限ると、身体部位を見た時の高次視覚野の活動に定型発達児と自閉スペクトラム症児に違いがあることがわかっている（Okamoto et al. 2017）。また、表象類似度分析を用いた著者らの研究では、定型発達児において空間的活動パターンと感覚プロファイルによって計測した感覚回避傾向が相関することがわかってきた（Okamoto et al. 2020）。これら先行研究と本研究成果から考えると、学童期までは高次視覚野の身体全体への反応と身体部位それぞれに対する反応の違いの両方について、自閉スペクトラム症者と定型発達者に差が認められるものの、成人になるとこれらの差が消失すると考えられる。これらの結果は、高次視覚野における身体の視覚処理については、自閉スペクトラム症者は発達の遅れがあるものの、成人期には改善する可能性を示すものである。

3.4. バイオマーカーの有用性

過去の研究ならびに本研究では、自閉スペクトラム症者において成人になると身体の視覚処理にかかわる高次視覚野の脳活動の差が消失することがわかった。これらの結果から、身体の視覚処理にかかわる高次視覚野の活動はバイオマーカーとしては学童期から成人期まで幅広く用いることは難しく、学童期に限定して用いるべき手法であることがわかった。

一方で、より高次の機能を要する模倣や動作観察 (Yang et al. 2016; Fourie et al. 2020)、模倣認知 (Okamoto et al. 2014)、身体の自己認知 (Okamoto et al. 2018) を課題に用いた場合には、成人自閉スペクトラム症者であっても高次視覚野に活動低下を認めるという報告が複数あり、同一の領域であっても機能によって発達過程に違いがあると考えられる。これらの課題を用いることで、幅広い年齢に使用できるバイオマーカー開発が期待できるが、今後これらの課題下での高次視覚野の活動の差が発達によって変化するか、検証が必要である。

4. 参考文献

Bracci et al. (2015). Representational Similarity of Body Parts in Human Occipitotemporal Cortex. *Journal of neuroscience*

Fourie et al. (2020). Neural processing and production of gesture in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Frontiers in Psychology*

Okamoto et al. (2014). Attenuation of the contingency detection effect in the

extrastriate body area in autism spectrum disorder. *Neuroscience research*

Okamoto et al. (2017). Age-dependent atypicalities in body-and face-sensitive activation of the EBA and FFA in individuals with ASD. *Neuroscience research*

Okamoto et al. (2018). Altered perspective-dependent brain activation while viewing hands and associated imitation difficulties in individuals with autism spectrum disorder. *NeuroImage: Clinical*

Okamoto et al. (2020). Visual Body Part Representation in the Lateral Occipitotemporal Cortex in Children/Adolescents and Adults. *Cerebral Cortex Communications*

Ross et al. (2014). Body-selective areas in the visual cortex are less active in children than in adults. *Frontiers in human neuroscience*

Yang et al. (2016). Action observation and imitation in autism spectrum disorders: an ALE meta-analysis of fMRI studies. *Brain imaging and behavior*