

自閉スペクトラム症者における情動関連刺激に起因した 視覚時間処理変調の神経相関

渥美剛史^{1,2}, 井手正和², ムリンモイ・チャクラバティ³, 寺尾安生¹

(¹杏林大学・²国立障害者リハビリテーションセンター研究所・

³Indraprastha Institute of Information Technology Delhi (IIIT-D))

<要 旨>

自閉スペクトラム症 (ASD) では感覚過敏のような特異な感覚の問題や不安障害との併存が多くみられる。ASD では感覚刺激の時間処理精度が感覚過敏や不安傾向の強さと結びついているという知見から、情動状態が時間処理を変調する神経メカニズムについて検討した。18名のASD者と16名の定型発達者 (TD) を対象に、時間認知課題中の機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) による解析を行った。時間順序判断課題を用い、恐怖顔と中庸顔画像直後の課題成績変化と関連する神経応答を分析したところ、恐怖顔呈示条件において、ASDではTDと比して低い課題成績変化がみられた。そこで同条件下で、TDにおいてASDより強く神経応答が変化した領域を分析したところ、時間認知に強い関連を示すことが知られる高次運動野や前部帯状皮質が同定された。また群ごとで課題成績の変化と相関する領域を分析したところ、ASDでは右背外側前頭前皮質やブローカ野弁蓋部、縁上回など時間知覚や注意制御に関連する部位の応答がみとめられた。一方TDでは、形態知覚や注意制御に関与する右外側後頭皮質が低いほど恐怖顔呈示下で高い成績がみられた。恐怖顔呈示による時間処理変調に関与する神経応答は両群でみられたものの、ASDでは不安傾向の強さに起因した注意制御困難により課題遂行が阻害され、高い処理精度維持のために特異な神経メカニズムを用いていることが推測された。

<キーワード> 自閉スペクトラム症、時間認知、不安障害、情動、fMRI

【はじめに】

自閉スペクトラム症 (ASD) は社会コミュニケーションの困難と限局的な興味・関心、常同・反復的な行動を中核症状とした神経発達障害である。ASD 当事者の 9 割が感覚過敏や鈍麻といった感覚の問題を示すという報告もあり (Green et al., 2017; Tomchek & Dunn, 2007)、そのメカニズム解明は喫緊の課題である。また ASD では高い不安障害の併存率も知られており、成人で 2 割、若年当事者では 6 割以上にのぼるという報告もある (Nimmo-Smith et al., 2020; Vasa et al., 2020)。高い不安傾向は、脅威刺激に対する自律神経系の応答、すなわち覚醒水準の上昇を強める (Roelof, 2017)。若年 ASD 者では、こうした生理的覚醒水準が、感覚過敏に関連した神経順応と相関する

(Green et al., 2019; Jung et al., 2021)。

情動シグナルに起因した自律神経系の制御は視床下部等、感覚入力を司る間脳を介するが (Roelof, 2017)、視床一皮質—基底核ループは時間認知にも重要であり (Buhusi & Meck, 2005)、抑制性神経伝達物質である γアミノ酪酸 (GABA) の濃度低下は、ASD ではこの神経回路において強い感覚過敏と関連する (Umesawa et al., 2020; Wood et al., 2021)。また ASD 者では、時間順序判断課題の精度が高いほど強い感覚過敏を示すことが報告されている (Ide et al., 2019)。我々は、ASD では同課題において嫌悪顔の呈示が直後の時間処理精度を向上し、その効果が不安傾向の強さと関連することを見出した (Chakrabarty et

al., 2021)。以上のことから、ASD では時間認知に関連する神経回路における異常な応答が、特異な感覚特性や不安障害の併存に関連していることが推測される。本研究では、情動関連刺激呈示による時間処理の変調について、ASD で特異な神経相関を検討した。特に情動処理に重要な扁桃体との強い関連が知られる恐怖顔画像 (Adolphs, 2008) を用い、その呈示が直後の時間処理へ与える影響を機能的磁気共鳴画像法 (MRI) により分析した。

【方法】

実験には、杏林大学および国立障害者リハビリテーションセンター研究所で募集した 18 名の ASD 者 (女性 11 名、平均 24.39 歳 [\pm SD = 6.49]) と 16 名の定型発達者 (TD) (女性 14 名、平均 21.94 歳 [\pm SD = 4.45]) が参加した。なお年齢に群間差はみられなかった (Welch の t 検定、 $t_{30.17} = -1.296$ 、 $p = 0.21$ 、効果量 Cohen's $d = -0.44$ 、95%信頼区間 [CI] = [-6.31, 1.41])。群ごとの自閉症関連特性の強さを確認するため、実験に際し各被験者へ自閉スペクトラム指数 (AQ) (Baron-Cohen et al., 2001; Wakabayashi et al., 2004) への回答を求めた。

感覚過敏・鈍麻の評価には、ASD 等発達障害児・者の支援現場において頻繁に利用される、青年／成人感覚プロファイル (AASP; Brown et al., 2001) を用いた。AASP は 60 の質問からなる記述式の評価系であり、感覚刺激への気づきづらさを示す低登録 (Low registration) および特定の刺激を求める傾向の強さを示す感覚探求 (Sensation seeking)、感覚刺激の気づきやすさを示す感覚過敏 (Sensory sensitivity) および特定の刺激を回避する傾向の強さを示す感覚回避 (Sensation avoiding) の 4 つの下位項目を評価する。前者 2

項目は感覚刺激への鈍麻性 (低反応)、後者 2 つは過敏性 (過反応) に対応する。

各被験者の不安傾向は、状態—特性不安尺度 (STAI; Spielberger et al., 1983) により評価した。STAI では 40 項目の質問から、不安を喚起する事象に対する一過性の状況反応傾向である状態不安と、不安体験に対する比較的安定した反応傾向である特性不安を評価する。

なお本研究は杏林大学医学部および国立障害者リハビリテーションセンター研究所の各倫理委員会から承認を得たうえで実施された。

装置：

各被験者の視覚における時間処理特性を評価するため、MR 室内で使用可能なディスプレイである InroomViewingDevice (解像度 1920×1080、60Hz、NordicNeuroLab 社製、株式会社フィジオテック) を室外の実験コントローラ PC (VAIO, SONY) へ接続して用いた。MR スキャナとの同期には、信号出力装置と接続した MRI 同期装置 (GETS3) からの入力を実験コントローラ PC との USB 接続を介して取得し、実験プログラムと同期させた。行動課題における被験者の反応取得には、非磁性キーパッド (Uchida Denshi, UDS-2012-4) を用いた。実験制御および刺激呈示には、Python で記述された PsychoPy (Pierce et al., 2019) を用いた。

刺激：

機能的 MRI 法による解析では、2 種類の表情条件の画像 (恐怖顔: FE、中庸顔: NE) 呈示が直後の時間認知課題遂行へ与える影響を分析した。刺激は、NimStim facial expression database (Tottenham et al., 2009) および Amsterdam Dynamic Facial Expression Set (ADFES: van der Schalk et al., 2011) から「恐怖」と「中庸」へ分類された動画画像から選定した。後者のデータセ

ットは動画データベースであるため、動画開始時の中庸顔および動画中の恐怖顔のフレームを選択して各条件の刺激画像として用いた。また画像サイズに対する被写体顔領域のサイズが異なったため、OpenCV Haar Cascades により自動的に顔検出を行い、周辺の不要な部分を除去した。

手続き：

各被験者は質問紙への回答および時間順序判断課題 (Temporal order judgment : TOJ) の遂行を求められた。まず被験者ごとの時間処理精度 (時間分解能) を計測するため、機能的 MRI 法の実施前に、脳の構造画像取得中に課題遂行を求めた。課題では、一様なグレーの画面の中央に注視点を呈示し、1~1.5 秒のランダムな試行間間隔 (ITI) 後、2 つの白色円形 (直径視角 1°) が左側周辺視野の上方および下方へ連続して呈示された (それぞれ中央から水平方向へ視角 8° 、垂直方向へ 3°)。2 刺激は上下への呈示順序を変え、様々な刺激開始非同期性 (SOA: $\pm 0, 16.67, 33.33, 50.0, 66.67$ ミリ秒) でそれぞれ 16.67 ミリ秒呈示された。第 2 刺激呈示後、被験者は 3 秒以内に後続の呈示側をキーパッドのボタンによって報告することが求められた。被験者は各 SOA 条件を 10 回繰り返す 100 試行を実施した。各 SOA 条件における反応から、時間分解能 (丁度可知差異: JND) を算出した。分析では、各 SOA 条件における反応率へ最尤法により 4 パラメータロジスティック回帰モデルを用いたシグモイド関数へ当てはめ、その 75% 点を JND として用いた。算出した JND は、その近似値が続く機能的 MRI 解析における課題の SOA として用いられた。

機能的 MRI では、以下を除くほぼ同一な実験事象において、被験者は上記と同一な課題の遂行を求められた (図 1)。実験は、各試行で TOJ 関連刺

激直前に 2 種類の表情条件の画像をランダムに呈示する、事象関連デザインによって実施された。15 秒の ITI 後、MR スキャナからの信号入力後に注視点呈示位置へ顔画像を呈示した。画像は 300~500 ミリ秒のランダムな時間呈示されたが、スキャナからの信号入力から画像呈示終了までが 800 ミリ秒になるよう調整された。第 2 刺激呈示後、3 秒経過後直ちに ITI が挿入された。各被験者は FE・NE 条件それぞれ 20 試行からなる計 40 試行を実施した。なお 20 試行経過のたびに、安静時状態 (Rest) として 15 秒間追加で挿入された。

この 2 つ目の課題に際し、被験者は TOJ 関連刺激呈示直前に画像が出現することを知らされており、注視点を見続け、画像は無視して課題を遂行するよう教示された。被験者は仰向けになってキーパッドを保持し、ヘッドコイルに設置された鏡を通してスキャナ外の刺激呈示ディスプレイを観察することができた。

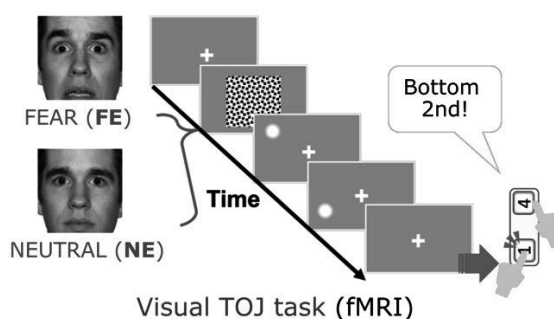


図 1. 視覚時間順序判断 (TOJ) 課題。図は機能的 MRI における 1 試行の例を示しており、画像呈示の有無以外は直前の時間分解能計測手続きとほぼ同一であった。被験者は周辺視野上下に連続出現するフラッシュの後続側をボタン押しにより回答した。fMRI : 機能的 MRI (以下同じ)

脳画像取得：

MR 画像は、国立障害者リハビリテーションセンター病院に設置された 3 テスラの SIEMENS Skyra

により、64チャンネルのヘッドコイルを用いて取得した。1回目のTOJ課題を実施した構造画像解析では、MPRAGE法によりT1強調画像を取得した (TR = 2300 ms, TE = 2.98 ms, flip angle = 9 degree, voxel size = 1 mm³, matrix = 256 × 256, total volume = 176 images)。機能画像はエコープラナー法 (EPI) により取得した (TR = 2620 ms, TE = 30 ms, flip angle = 90 degree, voxel size = 2.2 × 2.2 × 3.2 mm³, total volume = 313 images)。画像はMatlabの拡張ツールであるSPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) により前処理された。前処理済みの画像は、被験者ごとに画像条件とRestの効果一般化線形モデル (GLM) により解析され、統計解析に用いられた (詳細はIde et al., 2020を参照)。その後の集団解析では、差分法によりFE > NE、FE < NE、およびFE > NE · Rest、FE < NE · Restのblood oxygenation level dependent (BOLD) 信号の変化について分析した。また行動データとの対応を検討するため、各群における課題成績変化 (FE条件とNE条件での成績の差分) を共変量として集団解析 (Multiple regression) に用いた。解析後の統計値はZ値へ変換後、MNI152テンプレートへ重ねることで結果を描出した。

【結果】

AQスコアにより評価された自閉症傾向は、ASD群で有意に高かった ($t_{24.82} = -7.77$, $p < 0.0001$, $d = -2.74$, CI = [-22.71, -13.19])。AASPの結果では、低登録、感覚過敏、および感覚回避においてASD群でTDより高いスコアであった (それぞれ $t_{28.95} = -4.18$, $p < 0.001$, $d = -1.45$, CI = [-17.67, -6.06]; $t_{31.74} = -3.90$, $p < 0.001$, $d = -1.32$, CI = [-20.60, -6.45]; $t_{31.28} = -3.63$,

$p < 0.001$, $d = -1.25$, CI = [-19.44, -5.46])。一方で、感覚探求ではTD群でより高い値がみられた ($t_{31.52} = 2.29$, $p = 0.03$, $d = 0.78$, CI = [0.65, 11.12])。STAIでは、特性不安・状態不安ともに、TDよりASD群で高いという結果であった (それぞれ $t_{31.31} = -2.04$, $p = 0.05$, $d = -0.69$, CI = [-13.36, -0.02]; $t_{31.28} = -4.76$, $p < 0.0001$, $d = -1.61$, CI = [23.32, -9.34]; 図2)。

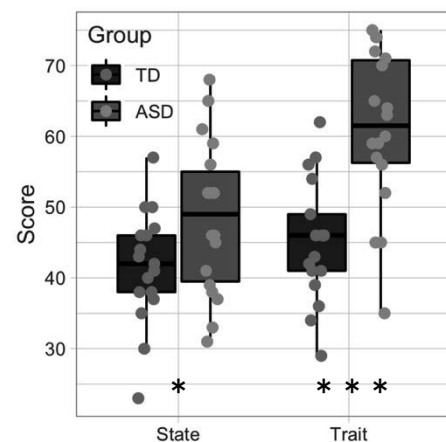


図2. 各群におけるSTAIスコアと群間比較の結果。State: 状態不安, Trait: 特性不安。* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

TOJ課題では、JNDにおいて群間の差はみられなかった (TD: 平均15.74ミリ秒 [SD = ±9.56]、ASD: 14.69ミリ秒 [±10.01]; $t_{31.82} = 0.31$, $p = 0.76$, $d = 0.11$, CI = [-5.80, 7.89])。fMRI中の行動解析では、FE条件からNE条件の成績の差分、すなわち恐怖関連画像の効果は、TDと比してASDで低かった ($t_{25.91} = 2.04$, $p = 0.05$, $d = 0.68$, CI = [0.00, 0.14]; 図3)。群ごとでは、TDにおいて条件間の成績の差分は0を上回っており、FE条件での高い成績がみとめられた ($t_{15} = 2.91$, $p = 0.01$, $d = 0.73$, CI = [0.01, 0.08])。

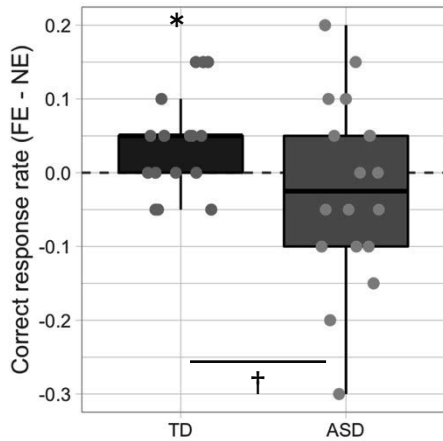


図 3. fMRI 中の課題成績における恐怖顔の効果。† = 0.05, * $p < 0.05$

FE 条件における ASD 群の比較的低い課題成績がみられたことから、FE 条件 > NE 条件および Rest のコントラストにおいて、TD 群より BOLD 信号の低い領域について全脳解析による同定を試みた。その結果、補足運動野と腹側運動前野に対応する右中心前回 (BA6) において、特に低い活動がみられた ($p_{FWE} < 0.01$)。その他の領域では、一次運動野に対応する左中心前回 (BA4)、傍帯状回 (背側後部帯状皮質、BA32)、および左二次視覚野 (V2、BA18) において活動の低下傾向がみとめられた (補正なし $p < 0.05$; 図 4・表 1)。

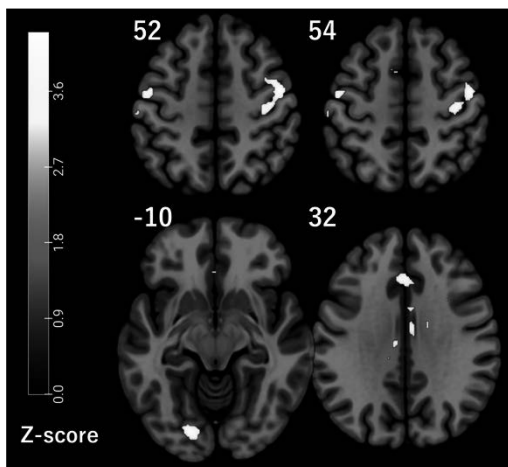


図 4. FE 条件下の脳活動で TD 群より ASD 群において活動の低い領域

表 1. FE 条件下の脳活動で TD 群より ASD 群において活動の低い領域

Size (voxel)	z-value	p_{FWE}	L/R	Region	BA	MNI coordinate		
						x	y	z
331	4.36	0.009	R	Precentral gyrus (Premot+SuppMot)	6	46	14	34
126	4.27	0.21	L	Occipital fusiform gyrus (V2)	18	-18	-84	-10
118	3.81	0.24	L	Precentral gyrus (M1)	4	-50	-10	52
134	3.69	0.18	R	Paracingulate gyrus (Dorsal ACC)	32	0	26	32

クラスターレベルで閾値 (補正なし $p < 0.05$) を上回った領域について示している。L: 左側、R: 右側、BA: ブロードマン領野、V2: 二次視覚野、M1: 一次運動野、ACC: 後部帯状皮質 (以下同じ)

情動関連画像呈示が課題成績に与える影響と相関する脳領域を同定するため、各群において FE 条件と NE 条件における課題成績の差分と BOLD 信号変化 (FE > NE コントラスト) の相関を分析した。ASD では FE 条件で成績が高いほど、右側背外側前頭前皮質 (DLPFC)、ブローカ野弁蓋部、および縁上回で高い活動がみられた (図 5・6 各上部、表 2)。一方で、統計的に有意な負の相関を示す領域はみられなかった。反対に TD 群では、FE 条件で成績が低いほど右側外側後頭皮質で活動が高く、正の相関を示す領域は同定されなかった (図 5・6 各下部、表 2)。

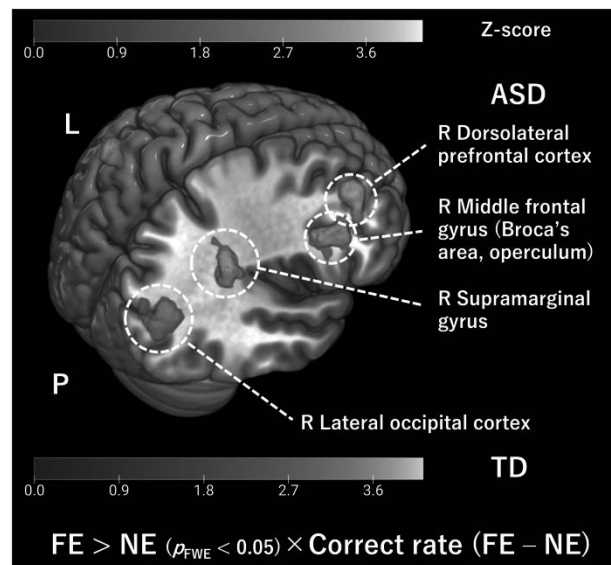


図 5. 課題成績変化に伴う恐怖顔呈示関連脳活動。ASD 群において課題成績変化と正の相関を示す領域（上部）と、TD 群で負の相関を示す領域（下部）を表す。脳活動（BOLD 信号）は、ボクセルレベルで $p < 0.001$ の閾値を超えた領域のうち、ボクセル間の多重比較におけるクラスターレベルで Family Wise Error (FWE) 補正の結果を示している。

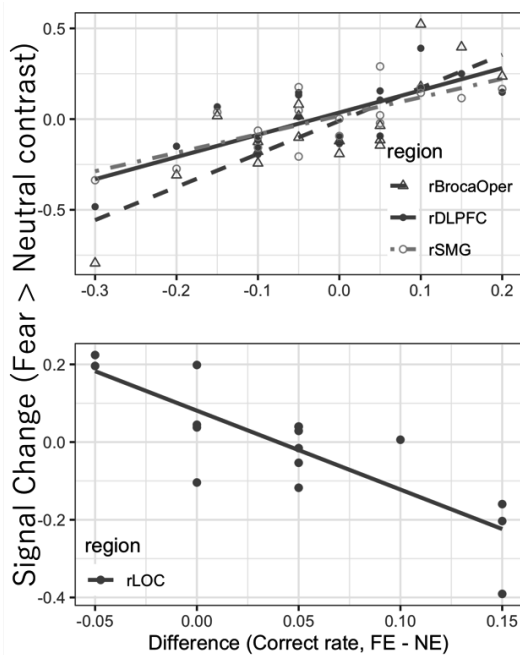


図 6. 恐怖顔呈示関連脳活動と課題成績変化の関係。ASD 群（上部）と TD 群（下部）における信号変化と条件間の課題成績の差（図 5 を参照）をそれぞれ示している。rBrocaOper: 右側中前頭回（ブローカ野弁蓋部）、rDLPFC: 右側背外側前頭前皮質、rSMG: 右側縁上回、rLOC: 右側外側後頭皮質

表 2. 群ごとの課題成績変化に伴う恐怖顔呈示関連脳活動がみられる領域

Group	Size (voxel)	z-value	p_{FWE}	L/R	Region	BA	MNI coordinate			
							x	y	z	
ASD	387	4.29	0.001	R	Middle frontal gyrus (Broca-Operc)	44	46	14	34	
	252	3.96	0.011	R	Supramarginal gyrus	40	38	-46	36	
	199	3.94	0.031	R	Middle frontal gyrus (DLPFC)	9	40	32	30	
TD	271	4.19	0.005	R	Lateral Occipital Cortex	34	-72	14		

ASD 群では正の相関、TD 群では負の相関を示す領域を示している。なお TD 群ではピーク値座標におけるブロードマン領野の同定ができなかった。Broca-Operc: ブローカ野弁蓋部、DLPFC: 背外側前頭前皮質（以下同じ）

【考察】

本研究では、ASD 者において併存のみられる不安傾向の高さや特異な感覚処理に着目し、恐怖関連情報の受容が感覚刺激の時間的処理に及ぼす影響の神経相関を分析した。行動データでは、ASD において TD よりも高い不安傾向と強い感覚過敏であった一方で、ASD では情動関連画像の呈示による比較的到低い課題成績の変化がみられた。fMRI 解析では、ASD では TD と比べ、高次運動野や情動関連領域等での活動低下傾向がみられた。TD 群では外側後頭皮質の活動が低いほど情動関連画像により成績が上昇する一方で、ASD では DLPFC やブローカ野といった前頭前野、縁上回の活動と成績向上が相関した。したがって、ASD では情動関連刺激への応答制御および時間処理変調の特異なメカニズムが示唆された。

ASD・TD 群ともに、恐怖顔画像呈示による成績変化と関連する脳部位がみられ、情動状態の惹起が時間処理と関連する神経応答へ関与することが示唆された。本研究と同様なパラダイムによる非診断群における研究では、TOJ 課題において先行する単純な感覚刺激による覚醒水準の上昇が直後の時間分解能を向上することが示されている (Li et al., 2018)。ASD 者では、嫌悪顔が先行する場合に TOJ 時間分解能が向上し、その効果は被験者ごとの不安傾向と相関した (Chakrabarty et al., 2021)。本研究の結果から、ASD 者で恐怖顔呈示による時間処理向上は時間認

知や注意制御に関与する DLPFC や側頭頭頂接合部 (TPJ) に位置する縁上回 (Boukrina & Barrett, 2017; Honma et al., 2021) の活動の高さと関連した。他方 TD では、形態認知や選択的注意に関連する外側後頭皮質 (LOC; Murray & Wojciulik, 2004) の活動低下と関連した。TD・ASD に共通して情動関連刺激による覚醒水準上昇が成績変化へ関連すると考えられるものの、ASD 群ではその特異な神経応答様式が示された。

群内の行動データでは、ASD では恐怖顔呈示による成績変化には個人差がみられた一方で、TD 群では全体的に向上していた。ASD 群では TD 群と比して TOJ との関連が報告されている高次運動野 (Ide et al., 2020; Miyazaki et al., 2016; Takahashi et al., 2013) や情動制御関連領域である ACC の活動上昇が低下傾向にあった。すなわち、ASD 群における成績変化の個人差には、これら時間処理・情動関連領域の活動上昇が生じづらいことが関与するものと考えられる。

ASD 者では、恐怖顔の素早い処理 (Nagy et al., 2018) や過剰な応答 (Lassalle et al., 2017) が知られている。こうした過剰応答には前頭前野と扁桃体の結合低下が関連し、これが他者の視線の忌避にも繋がっていると考えられている (Lassalle et al., 2017)。また Amir et al. (2003) は高不安傾向者における脅威刺激への注意バイアスについて、その刺激から注意を解放すること (Posner & Petersen, 1990) が困難であることを指摘している。本研究においても、ASD 群で比較的高い不安傾向あったが、扁桃体の応答は群間で差がみられなかった。成績変化と相関する脳活動の結果を総合すると、ASD では恐怖顔により誘起された情動シグナルへの注意バイアスを制御することがより困難であることが推測され

る。TD 群においては、視対象への注意に関与する LOC の活動低下が高い処理精度に結びつきやすい一方、ASD では ACC に起因した情動関連処理の制御が困難で、結果的に TOJ 関連領域の活動上昇に結びつきづらかったと推測される。ASD 者では情動関連な注意阻害がある状況下で、覚醒水準の上昇と関連し、DLPFC や TPJ といった時間・注意関連領域の高い活動が代償的に成績向上へつながったのかもしれない。

本研究では、情動刺激呈示に起因した時間処理変調について、ASD における特異な神経メカニズムを分析した。一方で、ASD における時間処理変調の個人差へ寄与する要因については明らかでない。ASD では時間処理の高さが感覚過敏の強さに関連し (Ide et al., 2019)、感覚過敏と不安傾向とが関連する (Engel-Yeger & Dunn, 2011; MacLennan et al., 2020)。また ASD では前頭前野と情動に強く関連する扁桃体の機能結合が低下しており (Ibrahim et al., 2019; Lassalle et al., 2017)、当事者における情動応答特性が感覚刺激の処理に関連していることは容易に推察される。さらに ASD の感覚過敏へは運動前野 (Umesawa et al., 2020) や視床 (Wood et al., 2021) における GABA 濃度の低下が関連しており、特異な神経応答は抑制性神経活動低下に起因することが考えられる。今後、情動関連刺激呈示が時間処理に影響を与えるメカニズムについて、関連脳領域間の機能結合に着目し、不安傾向や感覚過敏などの病態や代謝物質の関与を総合的に検討することが必要であろう。

【文献】

Adolphs, R. (2008). Fear, faces, and the human amygdala. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 166-172.

- <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.06.006>
- Amir, N., Elias, J., Klumpp, H., & Przeworski, A. (2003). Attentional bias to threat in social phobia: facilitated processing of threat or difficulty disengaging attention from threat? *Behaviour Research and Therapy, 41*(11), 1325-1335. [https://doi.org/10.1016/S0005-7967\(03\)00039-1](https://doi.org/10.1016/S0005-7967(03)00039-1)
- 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. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 31*(1), 5- 17. <https://doi.org/10.1023/A:1005653411471>
- Boukrina, O., & Barrett, A. M. (2017). Disruption of the ascending arousal system and cortical attention networks in post-stroke delirium and spatial neglect. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 83*(August), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.024>
- Brown, C., Tollefson, N., Dunn, W., Cromwell, R., & Fillion, D. (2001). The Adult Sensory Profile: measuring patterns of sensory processing. *The American Journal of Occupational Therapy: Official Publication of the American Occupational Therapy Association, 55*(1), 75-82. <https://doi.org/10.5014/ajot.55.1.75>
- Buhusi, C. V., & Meck, W. H. (2005). What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature Reviews Neuroscience, 6*(10), 755-765. <https://doi.org/10.1038/nrn1764>
- Chakrabarty, M., Atsumi, T., Kaneko, A., Fukatsu, R., & Ide, M. (2021). State anxiety modulates the effect of emotion cues on visual temporal sensitivity in autism spectrum disorder. *European Journal of Neuroscience, 54*(2), 4682-4694. <https://doi.org/10.1111/ejn.15311>
- Engel-Yeger, B., & Dunn, W. (2011). The relationship between sensory processing difficulties and anxiety level of healthy adults. *British Journal of Occupational Therapy, 74*(5), 210-216. <https://doi.org/10.4276/030802211X13046730116407>
- Green, S. A., Hernandez, L. M., Bowman, H. C., Bookheimer, S. Y., & Dapretto, M. (2018). Sensory over-responsivity and social cognition in ASD: Effects of aversive sensory stimuli and attentional modulation on neural responses to social cues. *Developmental Cognitive Neuroscience, 29*, 127-139. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.02.005>
- Green, S. A., Hernandez, L., Lawrence, K. E., Liu, J., Tsang, T., Yeargin, J., Cummings, K., Laugeson, E., Dapretto, M., & Bookheimer, S. Y. (2019). Distinct patterns of neural habituation and generalization in children and adolescents with autism with low and high sensory overresponsivity. *American Journal of Psychiatry, 176*(12), 1010-1020. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18121333>
- Honma, M., Saito, S., Atsumi, T., Tokushige, S., Inomata -Terada, S., Chiba, A., & Terao, Y. (2021). Inducing cortical plasticity to manipulate and consolidate subjective time interval production. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface, ner.13413*. <https://doi.org/10.1111/ner.13413>
- Ibrahim, K., Eilbott, J. A., Ventola, P., He, G., Pelphrey, K. A., McCarthy, G., & Sukhodolsky, D. G. (2019). Reduced amygdala-prefrontal functional connectivity in children with autism

- spectrum disorder and co-occurring disruptive behavior. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 4(12), 1031-1041. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.01.009>
- Ide, M., Atsumi, T., Chakrabarty, M., Yaguchi, A., Umesawa, Y., Fukatsu, R., & Wada, M. (2020). Neural basis of extremely high temporal sensitivity: insights from a patient with autism. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00340>
- Ide, M., Yaguchi, A., Sano, M., Fukatsu, R., & Wada, M. (2019). Higher tactile temporal resolution as a basis of hypersensitivity in individuals with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49(1), 44-53. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3677-8>
- Jung, J., Zbozinek, T. D., Cummings, K. K., Wilhelm, F. H., Dapretto, M., Craske, M. G., Bookheimer, S. Y., & Green, S. A. (2021). Associations between physiological and neural measures of sensory reactivity in youth with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 62(10), 1183-1194. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13387>
- Lassalle, A., Åsberg Johnels, J., Zürcher, N. R., Hippolyte, L., Billstedt, E., Ward, N., Lemonnier, E., Gillberg, C., & Hadjikhani, N. (2017). Hypersensitivity to low intensity fearful faces in autism when fixation is constrained to the eyes. *Human Brain Mapping*, 38(12), 5943-5957. <https://doi.org/10.1002/hbm.23800>
- Li, Q., Liu, P., Huang, S., & Huang, X. (2018). The effect of phasic alertness on temporal precision. *Attention, Perception, and Psychophysics*, 80(1), 262-274. <https://doi.org/10.3758/s13428-018-01193-y>
- MacLennan, K., Roach, L., & Tavassoli, T. (2020). The relationship between sensory reactivity differences and anxiety subtypes in autistic children. *Autism Research*, 13(5), 785-795. <https://doi.org/10.1002/aur.2259>
- Miyazaki, M., Kadota, H., Matsuzaki, K. S., Takeuchi, S., Sekiguchi, H., Aoyama, T., & Kochiyama, T. (2016). Dissociating the neural correlates of tactile temporal order and simultaneity judgements. *Scientific Reports*, 6(1), 23323. <https://doi.org/10.1038/srep23323>
- Murray, S. O., & Wojciulik, E. (2004). Attention increases neural selectivity in the human lateral occipital complex. *Nature Neuroscience*, 7(1), 70-74. <https://doi.org/10.1038/nn1161>
- Nagy, E., Paton, S. C., Primrose, F. E. A., Farkas, T. N., & Pow, C. F. (2018). Speeded recognition of fear and surprise in autism. *Perception*, 47(12), 1117-1138. <https://doi.org/10.1177/0301006618811768>
- Nimmo-Smith, V., Heuvelman, H., Dalman, C., Lundberg, M., Idring, S., Carpenter, P., Magnusson, C., & Rai, D. (2020). Anxiety disorders in adults with autism spectrum disorder: A population-based study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50(1), 308-318. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04234-3>
- Peirce, J., Gray, J. R., Simpson, S., MacAskill, M., Höchenberger, R., Sogo, H., ... Lindeløv, J. K. (2019). PsychoPy2: Experiments in behavior made easy. *Behavior Research Methods*, 51(1), 195-203. <https://doi.org/10.3758/s13428-018-01193-y>

- Posner, M. I., & Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, *13*(1), 25-42.
<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>
- Roelofs, K. (2017). Freeze for action: neurobiological mechanisms in animal and human freezing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *372*(1718), 20160206.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0206>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). State-trait anxiety inventory for adults - Manual, instrument and scoring guide. Consulting Psychologists Press, Inc. Mind Garden, Inc.
<https://doi.org/10.1037/t06496-000>
- Takahashi, T., Kansaku, K., Wada, M., Shibuya, S., & Kitazawa, S. (2013). Neural correlates of tactile temporal-order judgment in humans: An fMRI study. *Cerebral Cortex*, *23*(8), 1952-1964.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhs179>
- Tomchek, S. D., & Dunn, W. (2007). Sensory processing in children with and without autism: a comparative study using the short sensory profile. *The American Journal of Occupational Therapy: Official Publication of the American Occupational Therapy Association*, *61*(2), 190-200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17436841>
- Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., Marcus, D. J., Westerlund, A., Casey, B., & Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: Judgments from untrained research participants. *Psychiatry Research*, *168*(3), 242-249.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.05.006>
- Umesawa, Y., Atsumi, T., Chakrabarty, M., Fukatsu, R., & Ide, M. (2020). GABA concentration in the left ventral premotor cortex associates with sensory hyper-responsiveness in autism spectrum disorders without intellectual disability. *Frontiers in Neuroscience*, *14*.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00482>
- van der Schalk, J., Hawk, S. T., Fischer, A. H., & Doosje, B. (2011). Moving faces, looking places: Validation of the Amsterdam Dynamic Facial Expression Set (ADFES). *Emotion*, *11*(4), 907-920.
<https://doi.org/10.1037/a0023853>
- Vasa, R. A., Keefer, A., McDonald, R. G., Hunsche, M. C., & Kerns, C. M. (2020). A scoping review of anxiety in young children with autism spectrum disorder. *Autism Research*, *13*(12), 2038-2057.
<https://doi.org/10.1002/aur.2395>
- Wakabayashi, A., Tojo, Y., Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2004). The Autism-Spectrum Quotient (AQ) Japanese version: Evidence from high-functioning clinical group and normal adults. *Japanese Journal of Psychology*, *75*(1), 78-84.
- Wood, E. T., Cummings, K. K., Jung, J., Patterson, G., Okada, N., Guo, J., O' Neill, J., Dapretto, M., Bookheimer, S. Y., & Green, S. A. (2021). Sensory over-responsivity is related to GABAergic inhibition in thalamocortical circuits. *Translational Psychiatry*, *11*(1), 39.
<https://doi.org/10.1038/s41398-020-01154-0>