

自閉症の認知的硬直性を引き起こす神経ダイナミクスの同定

渡部 喬光

理化学研究所・脳神経科学研究センター

【研究の背景】

有病率 1%以上を示す神経発達障害である自閉スペクトラム症 (ASD) は社会性の障害と活動興味の範囲の著しい限局 (RRB; 認知的硬直性, Cognitive rigidity) という二つの中核症状によって特徴付けられる。これまでの ASD の神経生物学的研究は社会性の障害を対象としたものが多く、認知的硬直性の神経基盤はほとんど不明だ。

しかし cognitive rigidity は ASD 当事者の社会生活上無視できない。むしろ高機能 ASD 当事者では、その平均/平均以上の IQ を活用し社会性の障害を克服しても、認知的硬直性が原因で会社や学校で苦しむことも多い。したがって、ASD の cognitive rigidity の神経基盤の解明は社会的にも臨床的・神経生物学的にも重要な課題であると言える。

【目 的】

そこで本研究は、成人高次機能 ASD 当事者の cognitive rigidity の背景にある全脳レベルでの ASD 固有の巨視的神経遷移ダイナミクスを同定することを目的とした。

【方 法】

この研究では 2 つの方法論的課題を克服する必要があった。一つ目は、ASD 当事者の cognitive rigidity を検出できる心理実験が少ないという問題だ。特に ASD 当事者が平均/平均以上の IQ を有している場合、古典的な認知的硬直性計測課題では、ASD 当事者は定型発達者と変わらないパフォーマンスを示す。二つ目は、ある自発的で連続した行動を支配している動的神経活動パターンを抽出する難しさだ。fMRI 研究や脳波研究で頻繁に用いられる事象関連解析は、ある決まった事象 (例、課題の切り替え) が起きた瞬間の脳活動を調べることは向いているが、RRB 症状が顕在化して思わず一つのことを繰り返してしまっている最中の動的神経活動パターンを同定する、という目的には向いていない。

本研究ではこの二つの困難を独自の心理実験と解析手法によって克服した。

独自の心理実験とは自発的課題切替試験である。ここでは古典的な誘導型課題切替試験と異なり、被験者は自由に自分のタイミングで 2 つの課題を行き来できる。一方実験者は、被験者の反応を解析することで、あとからそれぞれのタイミングで被験者がどちらの課題を選択したかを判断することができる。さらにコントロールとして、従来の古典的な誘導型課題切替試験も行った。誘導型試験の課題切替タイミングはその直前に実施した自発的課題切替試験を模倣するように決定された。

独自の解析手法とはエネルギーランドスケープ解析である。実際この手法はこれまでの事象関連型解析では同定困難だった神経ダイナミクスを、数個の全脳活動パターン間の遷移という形で表象することに成功している (Watanabe et al., 2014 Nature Commun; Watanabe & Rees 2017 Nature Commun)。行動実験のデータを使用せずに、時空間的に高次元なデータから脳活動の遷移ダイナミクスを自動的に抽出し、どの状態にどの程度滞留し、どの程度の頻度で別な状態に遷移するのかということを定量化することができる。

これらの手法を用い、高次機能 ASD 当事者成人 24 人及び定型発達者 (TD) 26 人に対して行動及び MRI 実験を行なった。両群とも、年齢・性別・IQ はコントロールされ、脳画像は 3T MRI を用いて取得した。

【結 果】

現在投稿中もしくは投稿準備中の結果があるために全てを公表はできない。そのため 2019 年 12 月時点で公開可能な結果のみ記す。

行動実験では仮説通り、自発的課題切替試験でのみ ASD 群は TD 群に対して有意な差を示した。誘導型試験では反応時間においても、switch cost と呼ばれる指標においても、両群に統計的に有意な差は認められず ($P \geq 0.41$ in two-sample t-tests)、寧ろ被験者によっては ASD 当事者の方が TD 群よりも良いパフォーマンスを示すことすらあった。

自発的課題切替試験では、反応速度では差がなかったものの、同じ課題を自発的にどの程度繰り返していたかという課題繰り返し数が、ASD 群で有意に延長していた ($P < 0.0001$ in a two-sample t-test)。さらにこの課題繰り返し数は、臨床的な RRB 症状の重症度とも相関を示していた ($P < 0.009$ in a one-way ANOVA)。

すなわち、自発的課題切替試験での課題繰り返し数は、ASD の cognitive rigidity を実験室内で計測する良い指標となることが示唆された。

これをもとに脳画像の解析を行うと、まず灰白質との関連解析において、right anterior cingulate cortex (ACC)、right medial frontal gyrus (MFG) and right posterior superior parietal lobule (pSPL) の灰白質密度がこの行動実験指標と相関を示していた。媒介解析及び Structural equation model を使った解析では、このうち、pSPL の解剖学的 alteration が特に cognitive rigidity と関連していることが示唆された。

さらに fMRI データを用いた Energy landscape 解析の結果、これらの脳領域が主に含まれた脳状態間の遷移が、ASD 群では安定化してしまっていることがわかっている(詳細は現在投稿中であるため、ここでの報告は控えさせていただく)。

【考 察】

高機能自閉症スペクトラムの cognitive rigidity は、自発的課題切替試験でよく定量化することができ、さらに right ACC、MFG and pSPLなどを主体とした遷移脳ダイナミクスの非典型的な安定性によって生じている可能性が示唆された。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

これまで比較的その生物学的基盤が不明だった ASD の cognitive rigidity をより定量的に測定することができるようになったことは、診断や治療効果の判定に応用可能と考えられる。さらに、脳画像解析の結果を踏まえれば、TMS などの非侵襲刺激を用いてこれらの症状に新たな介入を行うことができるかもしれない。

【参考・引用文献】

Watanabe, T., et al. (2019). "A Neuroanatomical Substrate Linking Perceptual Stability to Cognitive Rigidity in Autism." J Neurosci 39(33): 6540-6554.