

Brain connectivity in pre-school children with autism spectrum disorder

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-01-10 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00053006

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



特集3 発達障害の病態生理解明の最先端

4. 幼児用 MEG による未就学広汎性発達障害児の生理学的検討

菊知 充*

抄録：最近の脳画像研究により、広汎性発達障害において、脳の側性化が定型発達者に比して乏しいことが報告されている。これらの所見は、脳の構造画像、脳血流の反応などにより報告されてきた。しかし、就学前の広汎性発達障害児童の覚醒状態脳機能の側性化については、これまでほとんど検討されていない。近年我々は、未就学の広汎性発達障害児と、定型発達児を対象に幼児用脳磁計 (MEG) をもちいた脳機能測定を進めてきた。その結果、広汎性発達障害に特徴的ないくつかの所見が得られつつある。今回用いた幼児用 MEG においては、従来の成人用 MEG を幼児に行う場合に困難であった左右半球の脳機能測定を容易に行うことが可能となった。磁場の物理的性質から、半球間の機能の比較などを評価する点において、脳波に比べて妥当な方法で、さらに、MEG は電極の装着などの煩雑さがなく、母親の傍らで簡便に行うことが可能である点で、幼児には理想的な方法である。

日本生物学的精神医学会誌 24 (4) : 246-251, 2013

Key words : 広汎性発達障害, コヒーレンス, 側性化, 幼児用脳磁計, ガンマ波

1. 幼児用 MEG の意義

脳の適切な成長のためには、神経の生理学的な成長 (素質) と、タイミング (すなわち臨界期) の合った外的な刺激入力 (環境要因) が整っていることが重要であると考えられている。広汎性発達障害者 (ASD) の乳幼児期においては、脳のサイズの成長曲線が定型発達児とは異なることが報告されている²⁾。つまり、幼児期において神経系の正常な成熟が妨げられるか、または早期の臨界期を迎えることなどの病態生理が存在し、幼少期に必要な社会性能力の獲得に影響を与えていると考えられる。しかし、この重要な幼児期において、容易に試行できる脳機能研究方法は少ない。ASD は、成長の過程で様々な経過をたどるだけでなく、症状も多様である。それゆえに、幼児の様々な発達段階において、診断を支援し、予後を予測し、適切な介入および治療方法を考えるための客観的指標とデータの蓄積が待たれている。幼児期における基礎的データを作り上げるために、成長とともに変わっていく脳の状態を、正確かつ安全に、繰り返し測定できる脳機能測定方法

が必要とされている。

我々は、幼児期の脳の認知処理過程を検出する際には脳磁図 (MEG) が有望であると考えている。放射線被ばくが無く、開放的で静かな状態で測定ができること、センサーを直接装着する必要がないことなどから、幼児にたいするストレスが極めて少ないことが理由として挙げられる。MEG は電気的な活動を直接捉えることが可能であり、その高い時間分解能 (ms) と高い空間分解能 (mm) から脳機能を評価する非侵襲的な手法の一つとして期待が集まっている。これは、機能的磁気共鳴画像 (fMRI) や近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) で測定される脳血流の変化では評価することのできない、真実の神経活動を捉えることが可能な手法である。

2. 幼児用 MEG からみた、ASD 児の脳機能の特徴

最近の脳画像研究により、ASD において、脳の側性化が定型発達者と異なっていることが報告されている。すなわち定型発達と異なって、右脳への側

性化（もしくは左への側性化の乏しさ）が示唆されている。これらの所見は、脳の白質のサイズ³⁾、脳血流の変化¹³⁾などにより報告されてきた。しかし、就学前のASD児童の覚醒状態脳機能の側性化については、これまでほとんど検討されていない。近年我々は、未就学のASD児と、定型発達児を対象に幼児用脳磁計（MEG）をもちいた脳機能測定を進め、脳機能の結合度という観点から、脳の側性化についての検討を行った⁷⁾。

a. 被験者

被験者は35人のASD児童（男児29名女児6名）、平均月齢は65.8ヵ月（範囲：40～93ヵ月）、知的能力検査であるKaufman Assessment Battery for Children（K-ABC）の認知処理過程尺度の標準化得点は 92.7 ± 21.0 （平均±標準偏差）。一方で定型発達のコントロール群35名は、概ね知的水準と月齢をマッチングさせ、男児29名、女児6名、平均月齢は64.7ヵ月（範囲：39～85ヵ月）、K-ABCの認知処理過程尺度の標準化得点は 98.5 ± 13.5 （平均±標準偏差）である。ASD群の診断は国際的に標準的な方法であるAutism Diagnostic Observational Schedule, Genericおよびthe Diagnostic Interview for Social and Communication Disordersを当施設でのライセンス保持者が試行している。幼児用MEGは、横河電機株式会社と金沢工業大学が世界第一号としてオーストラリアに納入した幼児用MEGを、さらに最適化したものを使用した。すなわち東洋人の幼児の頭に合うように最適化したデュアー（ヘルメットの部分）を装備した幼児用MEGの第2号機（PQ 1151R model；Yokogawa/KIT Corp, Kanazawa, Japan）を用いた。従来の成人用MEGによる測定では、幼児の頭が小さいことから、脳とセンサーの距離が遠くなり、その結果信号が大きく減損してしまうことが問題であった。今回開発された、幼児用に最適化されたMEGにおいては、幼児

の左右半球ともにセンサーの距離が近いことから、左右半球から、同時に良好な信号を得ることが可能になっている。

b. 記録条件

MEGの記録中は、幼児はリラックスできるように、インストラクターの女性または母親と記録室（アニメの人気キャラクターの乗り物を模した部屋）に入室し、絶えず、アニメーションを鑑賞してリラックスした状態で記録を行っている。この条件での記録時間は3～4分である。

c. 解析方法

左右半球、それぞれ5箇所センサー（図1）と、それらのセンサー間の半球内コヒーレンス解析を、下記の9つの周波数帯域ごとに評価した：delta（0.7～3.9Hz）、theta-1（4.2～5.9Hz）、theta-2（6.4～7.8Hz）、alpha-1（8.3～9.8Hz）、alpha-2（10.0～12.0Hz）、beta-1（12.2～19.8Hz）、beta-2（20.0～29.8Hz）、gamma-1（30.0～57.9Hz）and gamma-2（62.2～80.0Hz）。コヒーレンスとは、2つの波の位相差の恒常性を表す関数であり、0～1の値となる（1が位相差の恒常性が高い）。異なる2点間で観察される波のコヒーレンスを調べることで、2点間の機能的結合度を推定することができる。

今回は、各半球内のコヒーレンス値と、それに相当する側性化指数（左-右/左+右；-1が右優位、1が左優位を示す）を計算し、患者群と対照群をunpaired-t testで有意差を検定した。統計的な有意水準は、10通りの半球内コヒーレンスと9通りの帯域が対象となるため、ボンフェローニの補正を行い、 $P < 0.05/90 = 0.00056$ を有意の閾値とした。

本研究は金沢大学医学倫理審査委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言に従って本研究を実施している。すべての被験者に関して、親権者へ書面による明確

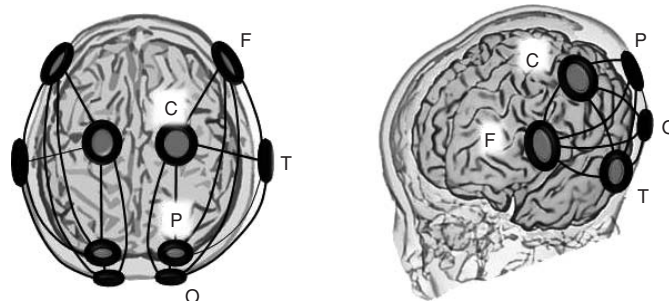


図1（右）今回解析の対象とした10か所のセンサーと、半球内コヒーレンスのシェーマ

な説明を行い、書面による同意を得た後に試行した。また児童本人が研究参加に同意しない意思が認められる場合、試行は中止している。

d. 結果

広汎性発達障害児では、半球内での gamma-1 帯域の振動を介した側頭-頭頂間の機能的結合の強さの左方向への側性化が、対照群に比して有意に低下していた ($t=3.68$, $P<0.00056$) (図2)。

e. 考察

ASD 児において幼児の段階から、すでに脳機能の側性化に異常が認められることを、覚醒状態の幼児において、脳部位間の機能結合という観点からも捉えることができた。gamma 帯域の振動は、特に視覚を含む脳の情報処理に深く関与し、神経間の連絡をスムーズに行う際にも重要な振動であると考えられている¹⁵⁾。今回は、本人の好きなアニメーションなどの番組に集中している最中の脳活動であることを考えると、ASD の視覚情報処理の特徴を捉えた可能性もある。さらに最近我々は、この右半球に偏った Gamma 帯域の結合の高さが、未就学 ASD 児童の文字を読む能力や、視覚性の類推能力に関係していることを報告している¹⁶⁾。本技術では、幼児に恐怖感を与えず、わずか5分以内に、脳の機能的発達について生理学的指標が得られることから、幼児の脳機能研究において現実的な検査方法であると考

えられる。

3. EEG との違い

MEGと同様に、真実の神経活動を捉えている非侵襲的な検査方法に脳波検査 (EEG) がある。EEGは時間分解能においてMEGと同等である。情報の内容については、電流源のベクトルの向きによって感度が異なることから、EEGとMEGは相補的な関係にある。MEGのセンサーにおいて記録される磁場は、距離の2~3乗で信号が減衰するため遠くの磁場変動は記録できない(脳幹部の反応は通常は記録が困難である)のに対して、EEGは聴性脳幹反応などの深部からの信号も記録可能である。しかしながら、EEGは、脳内から発生する電位が頭皮の電極に到達するまでに髄液や硬膜、頭蓋骨により大きく減衰し、しかもそれぞれで減衰する率が一定ではなく部位によって異なることが、電流源推定を行う場合の不確定的要素となっている。それに対して、MEGは組織の性質の違いによって減衰率は変化せず、距離だけを減衰の原因として考えればよいことから、不確定要素が少なく、電流源推定おける誤差が小さくなるという点がEEGよりも有利である(これには目的と方法により、議論が残る¹¹⁾)。…とは言うものの、EEGは設備投資やランニングコストがMEGに比してずっと安いことや、電極が頭皮に設置されるため、睡眠中を含む長時間測定が

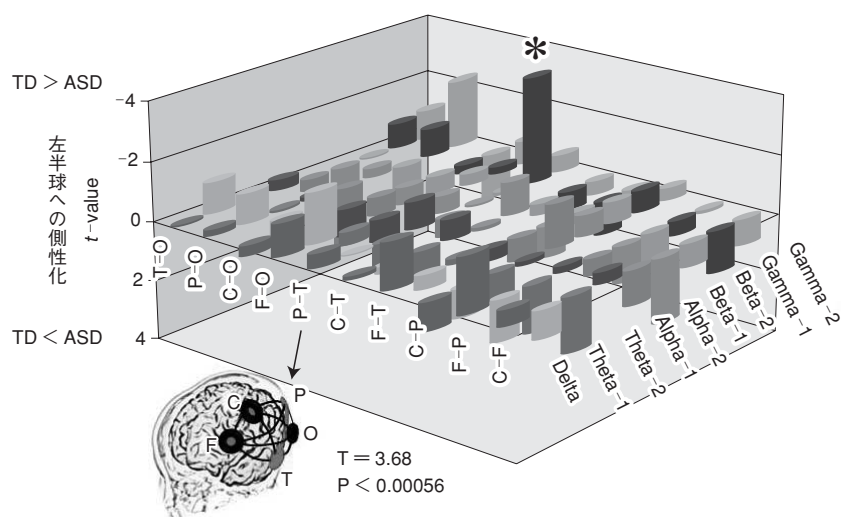


図2 定型発達 (TD) と広汎性発達障害児 (ASD) の半球内コヒーレンスの側性化指数の unpaired t test の結果

値はT値で、上方向がTDのほうがASDに比して左側性化の傾向を、下方向はTDがASDに比して右側性化の傾向を示す。Fは前頭部、Cは中心部、Pは頭頂部、Oは後頭部、Tは側頭部を代表するセンサー。

* $P<0.00056$ (ボンフェローニ補正後の有意水準)。

可能であることから、実際には、てんかんや睡眠、意識障害の判別において、臨床の現場で利用することの多い機器である。そして我々もまた、精神科領域の他の疾患において、EEGの簡便性と高い時間分解能を生かした研究を続けており、その使いやすさを実感している⁴⁻⁶⁾。最近では幼児にも比較的簡単に装着可能な高密度脳波計測システムも開発され、さらにコンピューターの解析速度が年々加速し、解析コストが下がることで、EEGの精神科領域における応用が発展することが期待される。

一方で、今回我々が、ASD児の脳機能測定において、MEGが有望であると考え、幼児用MEGの開発を進めてきた背景には、大きく2つの理由がある。第一に、ASD児の微細な症状が顕在化してくる3歳児の特徴にある。この3歳という年齢では、多電極を用いたEEG測定は、しばしば困難である。2～3歳の幼児は帽子さえも着用を嫌がるケースが多く、いくら電極が装着しやすくなったとはいえ、この年齢での協力が得られにくく、一部の模範的事例を除き、練習を重ねて良好な記録ができるまでにかなりの労力が必要とする。我々の経験では、4歳後半～5歳になると、頭部にセンサーを直接設置するEEGやNIRS検査でも、我慢できる子どもが多くなると感じている。一方で、MEG検査の場合は、頭をヘルメット（MEGデュアー）に入れるだけでストレスが少ないため、協力の得られにくい3歳児でも比較的容易に試行できる。なるべくスムーズに、3歳前後の幼児にストレスをかけずに、脱落例を生まない（＝嫌な思いをさせずに簡単に試行できる）という、研究遂行上の現実的理由が開発の第一の理由である。そして我々が、幼児用MEGの開発を進めてきた二つ目の理由は、磁場の特性の利点にある。すなわち前述したような「MEGのセンサーにおいて記録される磁場は、距離の2～3乗で信号が減衰するため遠くの磁場変動は記録できない」という欠点があるが、逆に有利に働くことにある。後に詳細に述べるが、ASD児の「脳機能結合の障害仮説」の検証研究は頭皮上のEEGでは高い信頼性で示すことができないが、MEGはより高い信頼性で示すことが可能になる。これまでの高い時間分解能でのASDの脳機能結合の研究では、EEGを用いたcoherenceやsynchronizationの研究が多く、その結果、長距離間のcoherenceの低下が、脳の長距離の機能結合低下を反映していると報告されている^{1, 12)}。我々自身もそのような解釈のもと、EEGの研究を行ってきた歴史があるが^{8, 9)}、最近では、これらの方法論には懐疑的である。我々は、脳波の自発活動の電

位勾配の時間的変化の特性についての特徴（microstate analysis）を解析した結果^{5, 6)}、脳の自発活動の電位勾配の構造は、比較的シンプルなパターンでほとんどが説明されていると理解している。すなわち、頭蓋内で1～2個の電流源双極子が、いろいろな方向に“くるくる”と動き回りながら振動しているような電位勾配（プラスとマイナスで球体を大きく2分するようなパターン）が観察される。このシンプルなパターンは、前述のごとく脳内から発生する電位が頭皮の電極に到達するまでに髄液や硬膜、頭蓋骨により大きく減衰することと、電位の性質から説明されるものである。それゆえに、この特徴は高密度脳波計測システムを活用しても本質的には変わらない¹⁰⁾。これらが示すように、頭蓋の対局に位置する頭皮上EEG電極間の信号は、体伝導により、位相が反転した信号が支配的で、その結果coherenceが上昇する傾向にある。このような長距離センサー間のcoherenceの意味することは、「離れた脳部位間の機能結合」も含まれている可能性もあるが、ほとんどは、「脳活動をひとつの振動子に例えた場合の振動の向き」で説明するほうが自然である。もちろん基準電極を上手く設定することで、この問題は解決される可能性はあるが「真実を導く基準電極？」そのものが、不確実な存在であり、いまだに研究対象となる悩ましい存在である。

それに比して、MEGの信号は、電位のように基準電極が存在しない。さらに髄液や硬膜、頭蓋骨が磁場を遮らないことと、「減衰が大きく遠くへは届かない」といった磁場の特性により、よりセンサーに近い、より限局した範囲の皮質（＝深いところは計れない）の信号が、センサーレベルの信号に含まれている。実際に我々が利用しているMEGの超伝導センサーの、脳が出すレベルの磁場に対する感度は、電流源から10cm離れると、ノイズレベル近くまで急降下してしまう。すなわち、MEGセンサーレベルの信号は、より限局した皮質の活動を反映している（＝脳波のように深くまでは計れない）。このセンサーレベルでの信号の特徴が、「センサーレベルでのMEGの高い空間分解能」である。ある程度の距離が離れたMEGセンサー間においては、同一の領域から発せられた磁場を2つのセンサーで同時に測定してしまう“field spreading effect”の影響を小さく抑えられ¹⁴⁾、そのような条件での2つのMEGセンサー間で計算されるcoherenceは、まさに比較的局所的な領域間の神経活動のリズムの関連性の高さ（＝脳機能のつながり）を示していることになる。

さいごに

MEGにおけるfield spreading effect, そしてEEGにおけるvolume conduction effect。脳の機能的結合を非侵襲的に評価する際に, この2つが絶えず忌まわしき問題となっている。近年の解析アルゴリズムの進歩により, 自発の脳活動においても大脳皮質上に電流源を推定する様々なアルゴリズムが開発され, ボクセル単位での電流源推定が行われるようになってきている。ただし, 脳の自発活動のような, 広がりをもった, 捉えどころのない脳の活動は, 基本的に解くことは容易ではない数学的問題であり, さらに結果を検証することも困難である(照らし合わせる正解がない)。その一方で, この難問に 대응するため, 電流源推定の方法論そのものが, 現在ではひとつの学問の分野となり, 力強く進化し続けている。これからもEEG, MEGともに電流源推定アルゴリズムの進歩はとても期待され, 将来はfield spreading effectやvolume conduction effectなど心配せずに, 高い精度で, 脳解剖画像に従った, より詳細な脳局所間のcoherenceが測定可能になることが期待される。

本研究は, 文部科学省地域イノベーション戦略支援プログラム富山・石川地域ほくりく健康創造クラスターのテーマの一つである「広汎性発達障害の診断・治療・経過観察総合システムの開発」(代表: 三邊義雄教授平成20~平成24年度), 文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム課題F」(金沢大学代表研究者: 東田陽博特任教授平成23年度~平成27年度)および特別推進研究「神経ダイナミクスから社会的相互作用に至る過程の理解と構築による構成的発達科学」(研究代表者: 大阪大学浅田稔教授平成24年度~平成28年度)において金沢大学が横河電機株式会社との共同研究で行った研究の成果である。MEGに代表される超伝導技術の, 生命科学への応用は, 日本が世界に誇るべき国産応用技術の一つであると感じている。特に幼児への応用は, 他の検査が試行困難であることから, 期待される分野である。今後, 基礎データの集積によりさらに臨床的有用性の範囲が広がれば, これまで脳機能測定が困難であった幼児期の疾患の早期診断に, 福音をもたらすと信じている。本研究の遂行にあたり, 発達障害児支援の現場でご尽力されている宮森加甫子先生(高志通園センター)および木立伸也先生(富山県発達障害者支援センターあおぞら)から, 多大なるご指導をいただいた。そしてご協力いただいたすべての被験者の皆様へ, 心から感謝の気持ち

と御礼を申し上げたく, 謝辞にかえさせていただく。

文 献

- 1) Catarino A, Andrade A, Churches O, et al (2013) Task-related functional connectivity in autism spectrum conditions : an EEG study using wavelet transform coherence. *Mol Autism*, 4 : 1.
- 2) Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, et al (2007) Mapping early brain development in autism. *Neuron*, 56 : 399-413.
- 3) Hoefft F, Walter E, Lightbody AA, et al (2011) Neuroanatomical differences in toddler boys with fragile x syndrome and idiopathic autism. *Arch Gen Psychiatry*, 68 : 295-305.
- 4) Kikuchi M, Hashimoto T, Nagasawa T, et al (2011) Frontal areas contribute to reduced global coordination of resting-state gamma activities in drug-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 130 : 187-194.
- 5) Kikuchi M, Koenig T, Munesue T, et al (2011) EEG microstate analysis in drug-naive patients with panic disorder. *PLoS One*, 6 : e22912.
- 6) Kikuchi M, Koenig T, Wada Y, et al (2007) Native EEG and treatment effects in neuroleptic-naive schizophrenic patients : time and frequency domain approaches. *Schizophr Res*, 97 : 163-172.
- 7) Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, et al (2013) Altered brain connectivity in 3-to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *NeuroImage : Clinical*, 2 : 394-401.
- 8) Kikuchi M, Wada Y, Koshino Y, et al (2000) Effect of normal aging upon interhemispheric EEG coherence : analysis during rest and photic stimulation. *Clin Electroencephalogr*, 31 : 170-174.
- 9) Kikuchi M, Wada Y, Koshino Y, et al (2000) Effects of scopolamine on interhemispheric EEG coherence in healthy subjects : analysis during rest and photic stimulation. *Clin Electroencephalogr*, 31 : 109-115.
- 10) Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, et al (2013) A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism. *Sci Rep*, 3 : 1139.
- 11) Liu A K, Dale AM and Belliveau JW (2002) Monte Carlo simulation studies of EEG and MEG localization accuracy. *Hum Brain Mapp*, 16 : 47-62.
- 12) Murias M, Webb SJ, Greenson J, et al (2007) Rest-

- ing state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol Psychiatry*, 62 : 270-273.
- 13) Redcay E and Courchesne E (2008) Deviant functional magnetic resonance imaging patterns of brain activity to speech in 2-3-year-old children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*, 64 : 589-598.
- 14) Srinivasan R, Winter WR, Ding J, et al (2007) EEG and MEG coherence : measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. *J Neurosci Methods*, 166 : 41-52.
- 15) Wang X J (2010) Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol Rev*, 90 : 1195-1268.
- 16) Yuan H, Zotev V, Phillips R, et al (2012) Spatiotemporal dynamics of the brain at rest-exploring EEG microstates as electrophysiological signatures of BOLD resting state networks. *Neuroimage*, 60 : 2062-2072.

■ ABSTRACT

Brain connectivity in pre-school children with autism spectrum disorder

Mitsuru Kikuchi

Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University

Autism spectrum disorders (ASD) appear in infancy and early childhood, causing delays or impairments in social interaction, communication, and a restricted range of interests. With recent developments in neuroimaging methods, the accumulated evidence suggests that aberrant brain connectivity reflect important aspects of network dysfunction associated with the pathophysiology of ASD. To gain insight into the development of this network dysfunction, it is necessary to study the pathophysiology in younger children with ASD, as aberrant development of white matter pathways may appear in infant stage. However, under conscious conditions, it has been challenging to measure brain functional connectivity in young children with ASD children using creditable methods as they are not always cooperative and persevering. We have recently reported the aberrant brain functional connectivity under conscious conditions in pre-school children with ASD. In our recent studies, we developed the child custom-sized MEG system in which sensors are as close to the whole head as possible for optimal recording even in young children, which otherwise would have been difficult with a conventional adult-sized MEG system. This is a unique and useful technique for young children that can provide measures of cortical neural activity on a millisecond timescale. By obtaining non-invasive measurements with a child custom-sized MEG, we have demonstrate an aberrant brain functional lateralization in conscious preschool children with ASD.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 24 (4) : 246-251, 2013)
