

Advanced Brain Imaging for Developmental Disorders

| | |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-12-16 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Kikuchi, Mitsuru メールアドレス: 所属: |
| URL | https://doi.org/10.24517/00064506 |

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



【研究紹介】

発達障害の先進的脳画像研究

菊 知 充

金沢大学医薬保健研究域医学系 精神行動科学

Advanced Brain Imaging for Developmental Disorders

Mitsuru Kikuchi




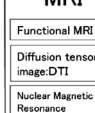

1. 発達障害の脳機能画像総論

自閉スペクトラム症 (ASD) は遺伝子の寄与率がある程度認められることから、浸透度の高い関連遺伝子が見つかる事が期待され網羅的かつ大規模な研究がなされてきた。しかしながら、「自閉スペクトラム症」全体を明確に説明するために十分な効果量をもった関連遺伝子は見つかっていない。理由としては、多様な臨床症状の一つ一つに、異なる遺伝子が弱く関連しているために、多様な症状を示すASDを全体として説明しきれない。あるいは、疾患にある程度強く関連 (高い浸透度) する遺伝子があったとしても、疾患のごく少数例にしか関連していないため、ASDをひとまとめにして大規模な調査をすると、高い効果量のある遺伝子として見つけ出せなくなる。そして、同じ自閉症関連遺伝子でも、胎芽期・胎生期から出生後の発達期における種々の環境因子が、その発現パターンに影響を与え、時には何等かの保護作用により影響が小さくなる場合もあれば、その逆の場合も想定される。つまり、遺伝要因と環境要因が複雑に絡み合った結果、ASDの主症状である社会性の障害に至ると考えられる。このように複雑に交互作用を有する2つの要因 (遺伝と環境) と、臨床症状の関係を紐解くことは容易なことではない。それゆえに生物学的表現型として出来上がった脳機能を直接測定し、生物学的な指標として特徴づけていくことが期待され、さらには2つの要因 (遺伝と環境) と、発達障害の多様な臨床症状の関係を解くことに貢献すると考えられている。そして、発達障害および精神疾患全体の診断の再構築の一助になることを期待して、当研究室では幼児期のASDの脳機能画像研究を世界に先駆けて実施してきた。

脳機能画像には測定環境や測定精度など、それぞれ長所と短所が存在する。まずは様々な脳機能画像装置の測定内容と、実運用におけるメリット・デメリットの概要を表1に示す。脳磁図計 (MEG)、脳波計 (EEG)

は、幼児においても安全にストレスも比較的少なく実施可能である。核磁気共鳴画像法 (MRI) は安全であっても長時間の連続的な静止保持が必要である。そのため、覚醒状態の幼児には困難な場合もある。陽電子放出断層撮影 (PET) は、分子レベルの病態メカニズム解明のために、重要な情報をもたらす。しかし放射線被ばくを伴うため、研究利用においては成人が対象に限られている。次に、機能画像の意味を理解した上で、その時間分解能と空間分解能について理解することも重要である。EEGおよびMEGは、ミリ秒単位の極めて高い時間分解能があり、神経活動そのもののダイナミクスを捉えている。そして、MEGはEEGとは異なり、生体により歪むことのない磁場を捉えていることから、てんかんのフォーカスや、誘発反応の電流源推定において、高い空間分解能での位置情報をもたらす。MEGを用いた発達障害の研究においては、特に大阪大学と金沢大学が世界をリードしてきた。Functional MRIは脳全体の脳血流の変化を、高い空間分解能で捉える事が可能である。高コストとはいえ、医療用のMRIが多くの病院に普及していることから、思春期以降の発達障害研究においてはもっとも多く報告されている。MRIは、脳の体積測定や軸索 (DTI) の微細構

表1. 計測機器のターゲットと実施条件

| PET | MEG | EEG | MRI | NIRS |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  |  |
| 分子イメージング 施行時間60~90分 | 神経の活動を記録 準備 5分 施行時間10~40分 | 神経の活動を記録 準備 10~20分 施行時間10~40分 | 脳構造 (MRI: DTI) や 血流 (fMRI)、物質 (MRS) の測定 施行時間5~40分 (測定方法により異なる) | 脳血流の変化を記録 準備 5~10分 施行時間5~10分 |
| メリット: 代謝や受容体、 トランスポート等、脳 内のシステムを測定で きる | メリット: 侵襲性なし ストレスが少ない 電極装着の必要がない 母親の傍で施行可能 時間分解能が高い 幼児にも優しい | メリット: 侵襲性なし コスト低 時間分解能が高い ポータビリティが高い | メリット: 侵襲性なし 空間分解能が高い 測定内容の応用範囲が 広い | メリット: 侵襲性なし 母親の傍で施行可能 ポータビリティが高い |
| デメリット: 被ばくがあり 研究目的に未成年には 困難。幼児では長時間 の記録が困難。設置 施設が少ない、コスト高 | デメリット: 設置施設が 少ない。幼児に合わせ たシステムは世界的にも 希少。コスト高。 | デメリット: 電極数が多 く、幼児の場合、電極 装着がストレスになる 。空間分解能が低い。 | デメリット: 測定中、長時 間動かないことが重要。 6歳以下の覚醒状態では 困難。 | デメリット: 頭皮など脳 以外の血流変化も反映 される。頭の動きが、基 礎に影響することも多く 。体動が多い場合は録 取は慎重に。 |

造だけでなく、脳血流 (fMRI) や、特定の物質を測定 (MRS) することも可能であり、この20年間において、特に研究報告が増えている。PETは分子イメージング方法である。生体内の分子挙動を個体のマクロレベルで観察を可能にしたのがPETである。原理としては、特定の分子を認識するプローブをポジトロン放出核種で標識し、PETを利用して体外から計測する。PETは高い感度で生化学的情報を非侵襲的に検出する能力をもち、関心のある標的分子に特異的なプローブを開発することができれば、疾患メカニズムの解明や医薬品開発に関わる貴重な生体内情報が得られる可能性がある。デメリットとしては、放射線被ばくを伴うため、現在、未成年における研究目的の利用はできない。PETを用いた発達障害の分子イメージングの活用例として、セロトニン系、ドーパミン系、アセチルコリン系などの特異的な神経伝達系のイメージングがなされてきた。これらの発達障害における研究は、特に浜松医科大学と金沢大学が先進的に実施してきた。

2. 発達障害のMEG研究

MEGは、脳の電気的な活動によって生じる磁場を超伝導量子干渉計 (SQUIDS) と呼ばれる非常に感度の高いセンサーを用いて計測する技術である。ミリ秒 (ms) 単位の高い時間分解能を有し、EEGに比べ高い精度で活動部位を推測することができる利点がある。全く非侵襲的検査法であり、センサーが内蔵されたヘルメットに頭を挿入することで計測できるため、幼い子どもにとって比較的やさしい検査機器である。現在は、成人用のみが脳疾患診断装置として保険適用されているが、2010年以降、オーストラリアのマッコーリー大学および金沢大学で小児専用のMEGが次々と設置され¹⁾、現在、国内外のいくつかの拠点において、発達障害の特性を「可視化」するためのMEGによる脳機能研究が進められている。

発達障害ではてんかんの併存率は高く、ASD児で5～38%、ADHDは12～17%にてんかんが併存する。ASDでは知的障害を伴うほど併存率が高く、発作は幼児期や思春期に発症しやすい。一般に、てんかんの有病率はおそらく0.8～1.2%であり、そのうち30～40%は薬物治療によって発作が抑制されない難治性のてんかんと診断されている。薬剤抵抗性てんかん・難治性てんかん患者の10～50%にとって有効な治療選択肢として、てんかん手術が行われることがある。てんかんの術前評価では、侵襲的な方法だが最も有益な情報として頭蓋内EEGが使用されているが²⁾、この数十年の間に、様々な非侵襲的神経生理学的手法 (高密度

EEG, MEG, 電気および磁気源イメージング)、構造的MRI、および機能的イメージング (ポジトロン放出断層撮影および単一光子放出コンピューター断層撮影) などが治療選択における有益な情報になると期待されている。これらの方法は、頭蓋内EEGを配置する前に、てんかん手術を検討するために使用されており、特にMEGはてんかん発生部位を推定するための術前評価において重要な役割を果たしている。たとえば、MEGで計測したてんかん波の磁場源をMRI上に投影することで、てんかん波が発生している位置を推測することができる。乳児や他の年齢の子供においても、MEGによる計測でてんかん発生領域を高感度で識別することができ、難治性てんかんの乳児の術前評価において重要な役割を果たす可能性がある³⁾。2019年に発表されたレビューによれば、MEGによって記録された発作間欠期高周波振動 (HFO) (周波数が80～500 Hzの脳波活動であり、てんかん発生領域の効果的な外科的切除のための重要な情報である) は、術前評価の改善および術後転帰予測のための有望な非侵襲的指標になりうる事が報告されている⁴⁾。

てんかん波と認知機能の関係について、金沢大学の研究結果からは、ASDの子どもたちにおいては、臨床的発作のないてんかん波は、必ずしも悪い影響をもたらすものではない可能性を報告している。臨床的発作のないASD児163名とTD児107名を比較した結果、ASD児は発作間欠期てんかん様放電 (IED) の発生率が高く、認知機能との関連がTD児とは異なっており、ASDではIED頻度と認知機能の間に正の相関が認められた。つまり、知的な発達に遅れのないASD児の場合、IEDはTDでは認知機能にマイナスに働くものの、ASDではプラスに働く可能性を示唆している⁵⁾。さらに実施された1～2年後の追跡調査による縦断研究も、この結果を支持している⁶⁾。

ASDの小児を対象としたMEG研究においては、外界からの刺激 (すなわち、聴覚、視覚、または体性感覚刺激) に対する脳反応について様々な報告がある。中でも聴覚刺激は、子供が刺激に特に注意を向けていなくても脳の反応を引き出すことができるため、注意を制御するのが難しい幼児にも実施しやすい。小児を対象としたMEG研究において、再現性のある電気生理学的所見は、聴覚刺激に対するM50およびM100の反応である。M50は、聴覚誘発磁場 (Auditory Evoked Field; AEF) の最も初期の皮質成分で、1～10歳の子供たちの顕著な成分である⁷⁾。MEG研究では、この成分はM50, P1m, P50m, またはP100など様々な名づけられている (混乱を避けるため、この章ではこの成分をM50と呼ぶ)。刺激提示から約100 ms後に発生するM50成分は、

子どもの聴覚誘発反応の最も顕著な成分であり、等価電流双極子 (ECD) のベクトルは、前上方向である。M50やM100の主な磁場源は、聴覚皮質と連合野であり、これらの脳領域は、解剖学および機能的に言語領域と関連している。したがって、多くのAEF研究は、ASDの子供たちの言語習得や感覚の過敏に関連して報告されている。金沢大学では、主に就学前のASDの子どもたちを調査し、「ね」という音声誘発するM50の反応の大きさが、典型的な発達の子どもたちと比べ、左半球への側性化の程度が乏しいことを報告している⁸⁾。「ね」という音韻は、呼びかけ(間投詞)や共感や同意の要求を伝える終助詞として、早期から母子コミュニケーションで多く用いられ、日本語において社会的情報を伝達しうる、一つの音韻である。それゆえに、この音韻そのものが、ASDと典型的な発達における違いを明らかにし得る聴覚刺激として貢献している可能性がある。それを裏付けるように、人工的な音(純音)に対する脳の反応については、ASDの子どもたちと典型的な発達の子どもたちでは、このような側性化に有意な違いはみられない⁹⁾。さらに金沢大学では、この社会的音声「ね」に対するM50成分の発達について生後3カ月から10歳まで幅広く調査し報告してきた。2~10歳の子どもを対象にした横断研究においては典型的な発達の子どもたちでは、約66か月でM50の振幅が最大に達する逆U字型の発達を示す一方、ASDの子どもたちは同じような成長パターンを示さないことを報告している¹⁰⁾。

3. 最後に

MEGによって計測される脳の皮質神経活動が、発達障害のさまざまな表現型に対応する客観的な指標となるという知見が集積されつつある。また、挑戦的な研究であるが、我々の研究室では、発達障害のある子どもと養育者の相互的コミュニケーションに着目し、親子で見つめ合っている時の脳活動を記録することによって、親子間のコミュニケーションの特徴を脳活動のレベルで捉える試みも行っている¹¹⁾。さらに、新世代の生体磁気センサーとして光ポンピング原子磁器センサーなどの開発が進み¹²⁾、我々もこれらの新規のセンサーの実証実験を行っている。このように、従来よりも自由度の高い技術の開発が進み、発達期の子どもにも優しいMEG技術は毎年発展している。多

様な症状を示す発達障害の客観的理解を促進し、脳の特長から個々に適した支援、介入につなげるための脳科学研究は、今が幕開けである。

参 考 文 献

- 1) Johnson BW et al. Measurement of brain function in pre-school children using a custom sized whole-head MEG sensor array. *Clinical neurophysiology. Clin Neurophysiol* 121(3): 340-349, 2010
- 2) Kim H et al. Magnetic source imaging (MSI) in children with neocortical epilepsy: surgical outcome association with 3D post-resection analysis. *Epilepsy Res* 106(1-2): 164-172, 2013
- 3) Garcia-Tarodo S et al. Magnetoencephalographic Recordings in Infants: A Retrospective Analysis of Seizure-Focus Yield and Postsurgical Outcomes. *J Clin Neurophysiol* 35(6): 454-462, 2018
- 4) Velmurugan J et al. Magnetoencephalography imaging of high frequency oscillations strengthens presurgical localization and outcome prediction. *Brain* 142(11): 3514-3529, 2019
- 5) Hirosawa T et al. Association Between Magnetoencephalographic Interictal Epileptiform Discharge and Cognitive Function in Young Children With Typical Development and With Autism Spectrum Disorders. *Front Psychiatry* 9: 568, 2018
- 6) Hirosawa T et al. Relationship between epileptiform discharges and social reciprocity or cognitive function in children with and without autism spectrum disorders: An MEG study. *Psychiatry Clin Neurosci* 74(9): 510-511, 2020
- 7) Gilley PM et al. Developmental changes in refractoriness of the cortical auditory evoked potential. *Clin Neurophysiol* 116(3): 648-657, 2005
- 8) Yoshimura Y et al. Atypical brain lateralisation in the auditory cortex and language performance in 3- to 7-year-old children with high-functioning autism spectrum disorder: a child-customised magnetoencephalography (MEG) study. *Mol Autism* 4(1): 38, 2013
- 9) Yoshimura Y et al. Shorter P1m Response in Children with Autism Spectrum Disorder without Intellectual Disabilities. *Int J Mol Sci* 22(5): 2021
- 10) Yoshimura Y et al. Atypical development of the central auditory system in young children with Autism spectrum disorder. *Autism Res* 9(11): 1216-1226, 2016
- 11) Hasegawa C et al. Mu rhythm suppression reflects mother-child face-to-face interactions: a pilot study with simultaneous MEG recording. *Sci Rep* 6: 34977, 2016
- 12) Boto E et al. Moving magnetoencephalography towards real-world applications with a wearable system. *Nature* 555(7698): 657-661, 2018