

自閉症スペクトラムにおける視覚ブロッブ・インターブロッブ系の機能変化：事象関連電位を用いた研究

九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理	山崎 貴 男
九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理	前川 敏 彦
九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理	宮 永 幸 佳
九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理	高橋 憲 二
九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理	高宮 尚 美
九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理	飛松 省 三

Altered function of blob and interblob visual systems in autism spectrum disorders: an event-related potential study

Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, YAMASAKI, Takao
Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, MAEKAWA, Toshihiko
Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, MIYANAGA, Yuka
Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, TAKAHASHI, Kenji
Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, TAKAMIYA, Naomi
Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, TOBIMATSU, Shozo

要 約

自閉症スペクトラム (ASD)は行動学的に細部の視覚情報処理に優れる。視覚情報は背側路と腹側路により並列処理され、腹側路はブロッブ系 (色知覚)とインターブロッブ系 (細部の形態知覚)から成る。最近、我々は ASD の視知覚異常に関する新しい仮説「ブロッブ障害仮説」(ブロッブ系の障害により、インターブロッブ系が代償性に亢進する)を提唱した。本研究ではこの仮説を証明するために、ASD 成人 (n=11)と定型発達 (TD)成人 (n=12)において、赤緑格子縞パターン (ブロッブ系)刺激と黒白格子縞パターン (インターブロッブ系)刺激を呈示した際の事象関連電位 (ERP)を記録し、潜時約 100 ms の N1 成分を解析した。ASD 群の N1 潜時は TD 群に比べて、赤緑格子縞刺激では遅延し ($p=0.078$), 黒白格子縞刺激では速い傾向 ($p=0.065$)にあった。従って、ASD におけるブロッブ系

の機能低下，インターブロップ系の機能亢進が示唆され，我々の提唱する「ブロップ障害仮説」を支持する結果であった。今後，被験者数を増やし，さらなる検討を行っていく予定である。

【キー・ワード】 自閉症スペクトラム，事象関連電位，並列的視覚情報処理，ブロップおよびインターブロップ系

Abstract

Individuals with autism spectrum disorders (ASD) show superior performance in processing fine details. Visual information is processed by the dorsal and ventral systems in parallel. The ventral pathway is divided into blob and interblob systems, and the former is related to color perception while the latter contributes to the detailed form perception. Based on our series of event-related potential (ERP) studies, we recently have proposed “blob-impairment” hypothesis. This hypothesis is that the impairment of blob-system may induce the compensatory enhanced interblob function within the ventral stream. In this study, in order to verify the “blob-impairment” hypothesis, we recorded ERPs to red/green (blob) and black/white (interblob) sinusoidal gratings in ASD adults (n=11) and typical developing (TD) adults (n=12). ASD adults exhibited a trend of longer N1 latency for red/green stimulus ($p=0.078$) and shorter N1 latency for black/white stimulus ($p=0.065$) compared with TD adults. These findings suggest the dysfunction of blob-system and the enhanced interblob function in ASD adults, which is consistent with our “blob-impairment” hypothesis. Further studies with a large number of subjects will be needed to confirm the present results.

【Key words】 autism spectrum disorders (ASD), event-related potentials (ERP), parallel visual processing, blob and interblob systems

問題と目的

自閉症スペクトラム (ASD)では細部の視覚情報処理は優れるが，全体処理や運動知覚が障害される。この非典型的な視知覚特性から，知覚レベルの障害により対人コミュニケーション障害を生じている可能性が指摘されている (Dakin & Frith, 2005)。

眼 (網膜)から入った視覚情報は後頭葉の 1 次視覚野 (V1)から下側頭葉に至る腹側路 (or 小細胞系)と V1 から頭頂葉に至る背側路 (or 大細胞系)により別々に処理される (Yamasaki & Tobimatsu, 2012)。腹側路はブロップ系 (色知覚)とインターブロップ系 (細かい形態知覚)の 2 つの経路から成り，V1 では要素的な色と形態情報が処理される。4 次視覚野(V4)では，顔や文字など高次な視覚情報が処理される。背側路の V1 は要素的な動きを処理している。V1 以降，腹-背側路 (5 次視覚野～下頭頂小葉)と背-背側路 (6 次視覚野～上頭頂小葉)に分けられ，前者は放射状の動き，後者は水平方向の動きの認知に関与する (Yamasaki & Tobimatsu, 2012)。

ASD の視知覚異常について「経路特異的障害仮説」と「複雑処理系障害仮説」の2つの代表的な仮説がある (Spencer et al., 2000; Bertone & Faubert, 2006)。前者は、運動視を司る背側路が特異的に障害されており、細かい形態視を司る腹側路の機能は正常であるという仮説である (Spencer et al., 2000)。一方、後者は、背側路、腹側路とも V1 の障害はなく、背側路、腹側路にかかわらず V1 以降のより高次元皮質連合野レベルでの神経間の統合障害が存在するという仮説である (Bertone & Faubert, 2006)。

我々はこれまで視覚路の各経路、各レベルを選択的に評価できる種々の視覚刺激を開発し、事象関連電位 (ERP; ある刺激に対する脳の反応を脳波で捉える検査)により、ASD の視覚機能に関する研究を行ってきた (Yamasaki et al., 2011a,b; Fujita et al., 2011, 2013)。V1 機能の検討では、ASD では速い速度で動く黒白の格子縞 (背側路)刺激に対する ERP 反応は正常だったが、赤緑色の格子縞 (腹側路ブロップ)刺激に対する反応が定型発達 (TD)者よりも遅延しており、V1 レベル腹側路ブロップ系の障害があることが分かった (Fujita et al., 2011)。高次レベル背側路機能の評価では、ASD は水平方向の動き (背-背側路刺激)に対する ERP 反応は正常だったが、放射状の動き (腹-背側路刺激)に対する反応が遅延しており、ASD では高次レベルの腹-背側路の障害があることが分かった (Yamasaki et al., 2011a,b)。

これらの結果は、「経路特異的障害仮説」と「複雑処理系障害仮説」のどちらの仮説でも説明できない結果であり、我々は ASD の視知覚異常に関する新しい仮説「ブロップ障害仮説」を提唱した (Yamasaki et al., 2013; 2014)。すなわち、V1 レベルの腹側路ブロップ系 (色知覚)が障害されるために、インターブロップ系 (形態知覚)の機能が代償性に充進し、細部の視覚情報処理に優れるという ASD 特有の視知覚異常を引き起こすという考えである。しかしながら、この仮説を証明するためには、V1 レベルのブロップ系とインターブロップ系両者の機能を同時に評価する必要がある。

本研究では、我々が提唱する「ブロップ障害仮説」を証明することを目的とした。具体的には、高機能 ASD および TD 成人において、V1 レベルの腹側路ブロップ系とインターブロップ系をそれぞれ選択的に刺激できる視覚刺激を呈示した際の ERP を記録し、ASD と TD 成人間における ERP 反応の違いを明らかにすることを目的とした。

方 法

対象者 対象は ASD 成人 11 名 (男性 7 名, 女性 4 名; 平均 29.6 歳), TD 成人 12 名 (男性 9 名, 女性 3 名; 平均 24.1 歳)。ASD 成人群は、九州大学病院および関連施設にて確定診断を受けた者で、DSM-IV-TR 診断基準を満たし、知能検査にて高機能 ASD と診断された者を対象とした。TD 成人群は、ASD 成人群と年齢、性、知能レベルがマッチした者とした。両群とも視力、色覚機能検査は正常であった。

刺激 視覚刺激装置 (Cambridge Research Systems 社製 ViSaGe)を用いて、以下の 2 種類の視覚刺激を呈示した。

1) 赤緑格子縞サイン波パターン (V1 レベル腹側路ブロップ系)刺激 (図 1a)

色のある細かい縞模様の刺激が至適刺激であることから (Tobimatsu et al., 1996), 赤緑格子縞刺激 (空間周波数 2 c/deg)を 200 ミリ秒 (ms)呈示した。

2) 黒白格子縞サイン波パターン (V1 レベル腹側路インターブロップ系)刺激 (図 1b)

色が無く、コントラストが高く、図 1a よりも縞模様が細かい刺激が至適刺激であることから (Tobimatsu et al., 1996), 黒白格子縞刺激 (空間周波数 5.3 c/deg, コントラスト 99.5%)を 200 ms 呈示した。

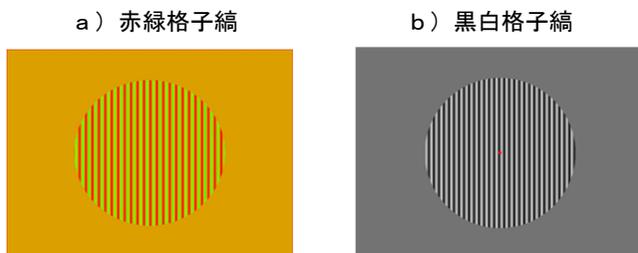


図 1 視覚刺激

図説明：a) 赤緑格子縞サイン波パターン刺激：V1 レベル腹側路ブロップ系の機能評価に適している。b) 黒白格子縞サイン波パターン刺激：V1 レベル腹側路インターブロップ系の機能評価に適している。

ERP 記録・解析 EGI 社製 128 チャンネル高密度脳波計を使用し、刺激 1)および 2)をそれぞれ呈示した際の ERP を記録した。両刺激とも後頭部 N1 (潜時約 100 ms の陰性成分)が主成分である (Tobimatsu et al., 1996)。

EMSE Suite ソフトウェア (Source Signal Imaging 社)を用いて、両刺激に対する反応をそれぞれ加算平均し、得られた ERP 反応 (N1 成分)の潜時と振幅を後頭部電極 (Oz)電極において計測した。統計は二元配置分散分析(ANOVA) (刺激×群)を行った。多重比較はボンフェローニ法を用いた。また、両刺激に対する N1 間の潜時差および振幅差について、対応のない t 検定を用いて、両群間での比較を行った。有意水準は 5%とした。

結 果

TD 成人群, ASD 成人群ともに、赤緑および黒白格子縞刺激で後頭部優位の N1 が誘発された (図 2)。ANOVA では、N1 潜時に関して群の主効果は認められなかったが、刺激の主効果 ($F[1,21]=23.481$, $p<0.001$)および刺激と群の交互作用 ($F[1,21]=5.926$, $p<0.05$)が有意であった。多重比較では、ASD 成人群は TD 成人群に比べて、赤緑格子縞刺激に対する N1 潜時が有意に遅い傾向があった (TD, 104.5 ± 9.1 ms [mean \pm SD]; ASD, 114.2 ± 15.5 ms, $p=0.078$)。一方、黒白格子縞刺激に対する N1 潜時

は、ASD 成人群が TD 成人群に比べて有意に速い傾向にあった (TD, 97.3±4.2 ms; ASD, 92.5±7.3 ms, $p=0.065$)。

N1 振幅について、赤緑格子縞刺激に対する N1 振幅は、TD 成人群が 11.1±8.0 μV , ASD 成人群は 10.2±7.3 μV であった。黒白格子縞刺激に対する N1 振幅は、TD 群が 6.1±4.5 μV , ASD 群は 6.9±4.0 μV であった。ANOVA では刺激の主効果 ($F[1,21]=20.336$, $p<0.001$)は有意であったが、群の主効果、刺激と群の交互作用は認められなかった。

また、赤緑と黒白格子縞刺激の両 N1 間の潜時差を調べたところ、ASD 成人群は TD 成人群に比べて有意に潜時差が大きかった (TD, 7.2±9.2 ms; ASD, 21.6±18.3 ms, $p=0.024$)。両 N1 間の振幅差については、有意差はなかった (TD, 4.9±4.3 μV ; ASD, 3.3±4.5 μV , $p=0.384$)。

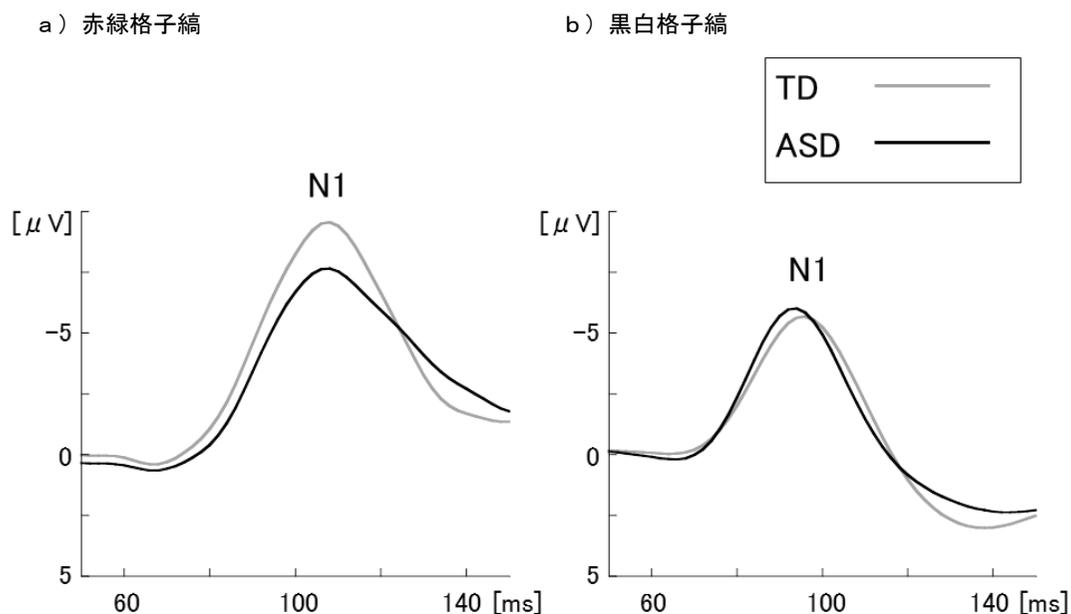


図2 赤緑および黒白格子縞パターン刺激に対するERP加算波形

図説明：TD 成人群，ASD 成人群とも，両刺激で後頭部優位の N1 が主成分として記録される。a) 赤緑格子縞刺激では，ASD 成人群は個人間で N1 潜時のばらつきが大きいため，加算波形にすると TD 群よりも振幅が低く見える（統計学的には振幅に差は無い）。また統計学的には TD 成人群に比べて，ASD 成人の N1 潜時は遅い傾向にある。b) 黒白格子縞刺激では，ASD 成人群が TD 成人群よりも N1 潜時が速い傾向にある。振幅に差は無い。

考 察

本研究では，ASD 成人群は TD 成人群に比べて，赤緑格子縞刺激の N1 潜時は遅延傾向を示し，黒白格子縞刺激のそれは速い傾向にあった。さらに，両刺激に対する N1 間の潜時差は，ASD 成人群が

TD 成人群よりも有意に大きかった。従って、ASD 成人群では TD 成人群に比べて V1 レベルのブロップ系の機能は低下し、その一方、インターブロップ系の機能は亢進している可能性が示唆された。

ASD におけるブロップ系の機能低下の所見は、我々の先行研究 (Fujita et al., 2011) の結果を支持するものであった。またインターブロップ系の機能亢進は我々の予想通りの結果であった。このことは、我々の「ブロップ障害」仮説 (ASD ではブロップ系の機能低下により、代償性にインターブロップ系の機能が亢進している) を支持する結果であった。

ASD にはミトコンドリアの機能不全が存在するという報告がある (Rossignol & Frye, 2012)。ミトコンドリア機能不全に伴うエネルギー産生不足により、体内で特に多くのエネルギーを必要とする神経発達に影響が現れている可能性が指摘されている。V1 のブロップ領域はチトクロームオキシダーゼ染色で染まりやすい部位であり、ミトコンドリアが豊富で代謝活性が強い領域であることを示している。従って、本研究の結果は、V1 のブロップ領域のミトコンドリア障害とインターブロップの代償性機能増強を反映しているのかもしれない。

現段階では本研究の被験者数はまだ少なく、両群間における N1 潜時の違いは統計学的に有意レベルに達していない。今後、さらに被験者数を増やし、我々の提唱する「ブロップ障害」仮説を証明したい。

引用文献

- Dakin, S., & Frith, U. (2005). Vagaries of visual perception in autism. *Neuron*, **48**, 497-507.
- Bertone, A., & Faubert, J. (2006). Demonstrations of decreased sensitivity to complex motion information not enough to propose an autism-specific neural etiology. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **36**, 55-64.
- Fujita, T., Kamio, Y., Yamasaki, T., Yasumoto, S., Hirose, S., & Tobimatsu, S. (2013). Altered automatic face processing in individuals with high-functioning autism spectrum disorders: evidence from visual evoked potentials. *Research in Autism Spectrum Disorders*, **7**, 710-720.
- Fujita, T., Yamasaki, T., Kamio, Y., Hirose, S., & Tobimatsu, S. (2011). Parvocellular pathway impairment in autism spectrum disorder: evidence from visual evoked potentials. *Research in Autism Spectrum Disorders*, **5**, 277-285.
- Rossignol, D.A. & Frye, R.E. (2012). Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, **17**, 290-314.
- Spencer, J., O'Brien, J., Riggs, K., Braddick, O., Atkinson, J., & Wattam-Bell, J. (2000). Motion processing in autism: evidence for a dorsal stream deficiency. *Neuroreport*, **11**, 2765-2767.
- Tobimatsu, S., Tomoda, H., & Kato, M. (1996). Human VEPs to isoluminant chromatic and achromatic sinusoidal gratings: separation of parvocellular components. *Brain Topography*, **8**, 241-243.
- Yamasaki, T., Fujita, T., Kamio, Y., & Tobimatsu, S. (2011a). Motion perception in autism spectrum

- disorder. In A. M. Columbus (Ed.), *Advances in Psychology Research*, **82** (pp. 197-211). New York: Nova Science Publishers.
- Yamasaki, T., Fujita, T., Kamio, Y., & Tobimatsu, S. (2013). Electrophysiological assessment of visual function in autism spectrum disorders. *Neuroscience and Biomedical Engineering*, **1**, 5-12.
- Yamasaki, T., Fujita, T., Ogata, K., Goto, Y., Munetsuna, S., Kamio, Y., & Tobimatsu, S. (2011b). Electrophysiological evidence for selective impairment of optic flow perception in autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, **5**, 400-407.
- Yamasaki, T., Maekawa, T., Takahashi, H., Fujita, T., Kamio, Y., & Tobimatsu, S. (2014). Electrophysiology of visual and auditory perception in autism spectrum disorders. In V. B. Patel, C. R. Martin, V. R. Preedy (Eds.), *The Comprehensive Guide to Autism*. (pp. 791-808). New York: Springer Press.
- Yamasaki, T., & Tobimatsu, S. (2012). Electrophysiological assessment of the human visual system. In J. M. Harris, J. Scott (Eds.), *Neuroscience Research Progress, Visual cortex: Anatomy, functions and injuries* (pp. 37-67). New York: Nova Science Publishers.

謝 辞

本研究にご協力いただきました被験者の方々に感謝いたします。また、被験者をご紹介いただきました池田佐知子様（九州大学）に深く感謝いたします。

