

自閉スペクトラム症におけるヒト情動視覚路異常の神経基盤： 曖昧恐怖顔を用いたサブリミナル・プライミング手法による検討

九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理	山田 絵美
九州保健福祉大学保健科学部作業療法学科	田中 睦英
九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理	山崎 貴男
福岡大学医学部小児科	藤田 貴子
なかにわメンタルクリニック	中庭 洋一
九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理	飛松 省三

Neural basis of altered emotional visual pathway in autism spectrum disorders: Evidence from the subliminal priming effect using ambiguous fearful face

Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute,

Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, YAMADA, Emi

Department of Occupational Therapy, School of Health Science,

Kyushu University of Health and Welfare, TANAKA, Mutsuhide

Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute,

Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, YAMASAKI, Takao

Department of Pediatrics, Fukuoka University, FUJITA, Takako

Nakaniwa Mental Clinic, NAKANIWA, Yoichi

Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute,

Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, TOBIMATSU, Shozo

要 約

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) の社会的コミュニケーション障害は視覚認知障害が基盤である可能性が指摘されており、その一つに、情動顔刺激の判別の困難さが挙げられる。本研究では、ASD 成人 (N=4) と定型発達 (TD) 成人 (N=4) において、曖昧な情動顔を用いたサブリミナル・プライミング効果に関する事象関連電位 (ERP) を 128ch 高密度脳波計で計測した。行動指標では ASD 群では情動認知に対し個人差が大きいことが示唆された。先行刺激に対する ERP 反応は、TD 群では恐怖表情で後頭部 P1 成分の振幅の増加が認められたものの、ASD 群では表情間の違いはなかった。また、標的刺激に対し ASD 群では後側頭部 N170 成分の潜時が遅れ振幅が大きい傾向が示された。しかし、先行刺激、標的刺激ともに情動表情の種類による神経活動の違いを示唆する傾向は確認できなかった。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】 自閉スペクトラム症, 事象関連電位, サブリミナル・プライミング効果, 表情の即時的・自動的処理

Abstract

The functional impairment of visual pathways can be the neural basis of the social communication deficits in autism spectrum disorders (ASD). In particular, individuals with ASD show poor recognition of emotional faces. In this study, we adopted the “subliminal priming effect” with ambiguous emotional faces, and we recorded event-related potentials (ERPs) in ASD adults (n=4) and typical developing (TD) adults (n=4) using a 128-ch high density electroencephalographic system. Behavioral results showed that the individual variance of emotional recognition was larger in the ASD group. In ERPs for primary stimuli, the occipital P1 amplitude was larger in fearful face stimuli compared with neutral face stimuli in the TD group, but not the ASD group. Regarding the target stimuli, the ASD group exhibited the tendency of slower occipito-temporal N170 latencies with large amplitudes. However, we couldn't find the effect of emotions in both primary and target stimuli. 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 (ERPs), subliminal priming effect, face processing

問題と目的

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) は行動や神経生理学的な研究により、細部の視覚情報処理に優れるが、顔などの全体的処理や運動知覚が障害されていることが分かっており、この視覚認知障害が ASD の社会的コミュニケーション障害の基盤である可能性が指摘されている (Dakin & Frith, 2005)。その一つに、ASD は顔の情動刺激の判別の不得手さがある。

サブリミナル・プライミング効果 (図 1) と言われる、意識上で知覚されない先行刺激によって情動面や行動に変化がもたらされる現象 (Murphy & Zajonc, 1993; Tsushima et al, 2006) を用いた実験心理学的研究では、健常者は先行刺激の情動情報により直後の標的刺激の弁別に影響を受けるが、ASD ではその影響がないことが示されており (Kamio et al., 2006), ASD は無意識下における顔の情動の特徴を捉えるのに失敗するためであると考えられている。

一方、脳波を用いた事象関連電位 (Event Related Potential: ERP) の研究では、サブリミナル情動顔刺激により 100~200 ミリ秒という短潜時で特異的な反応を示す (Mitsudo et al., 2011; Bayle et al., 2009) ことが示されている。これらの結果は、情動情報が皮質下情動回路において、自動的かつ迅速に処理されることを示唆している。

Li ら (2008) はサブリミナル顔情動刺激呈示後、標的刺激に曖昧表情を呈示することで、従来用

いられてきた中立表情よりも曖昧表情の方が脳の反応・行動指標ともにサブリミナル・プライミング効果が得られやすいことを示した。さらに Frenkel ら (2011) は、モーフィング顔刺激の恐怖合成率が強くなるほど後頭側頭部の後期陽性成分 (Late Positive Potential: LPP) の振幅が増加すると報告している。

以上の知見より、モーフィングした段階的な曖昧表情刺激を標的的刺激とすることで、恐怖表情サブリミナル・プライミング効果による脳内の反応・行動面の変化を鋭敏に捉えることが可能であり、かつ情動表情の弁別に関連した反応も捉えることが可能であると考えた。そこで曖昧顔恐怖刺激 (中立⇔恐怖) を用いて、ASD 成人と定型発達成人においてサブリミナル・プライミング刺激に対する ERP の反応を 128ch 高密度脳波計で計測する。顔情動刺激処理仮定のサブリミナル・プライミング効果の影響と曖昧表情を用いて顔の情動処理に関する脳基盤のメカニズムを明らかにする。

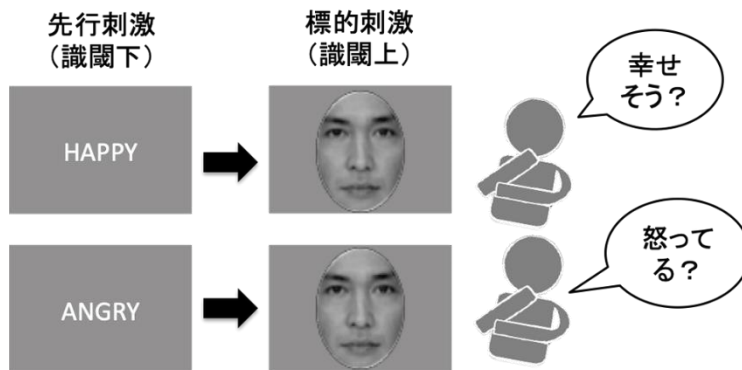


図1 サブリミナル・プライミング効果の概念図

方法

参加者: ASD 成人群の参加者は ASD の確定診断を受けた者で、DSM-V の診断基準を満たした 4 名 (女性 2 名、平均年齢 33.25 ± 9.04 歳) であった。対照群として、ASD 群と年齢、性、知能レベルがマッチした定型発達成人 (TD) 群 4 名 (女性 2 名、平均年齢 33.75 ± 12.44 歳) が参加した (表 1)。両群ともに正常もしくは矯正により正常視力であることを事前に確認した。知能検査には WAIS-III を用いた。世界医師会の倫理規定 (ヘルシンキ宣言) に従い、インフォームドコンセントとして実験の内容を十分に説明したあとに被験者から同意を得たうえで参加してもらった。本研究の実験手順は、九州大学医学部の倫理委員会の承認を得て実施している (受付番号: 29035)。

表 1 参加者情報

グループ	年齢	男性/女性	FIQ	VIQ	PIQ
ASD (N = 4)	33.3 ± 9.0	2 / 2	104.8 ± 6.7	107.5 ± 10.3	100 ± 1.0
TD (N = 4)	33.8 ± 12.4	2 / 2	105.5 ± 16.2	107.5 ± 19.9	101.8 ± 10.5

全検査 IQ (FIQ: Full scale intelligence quotient), 言語性 IQ (VIQ: verbal intelligence quotient), 動作性 IQ (PIQ: performance intelligence quotient)

刺激: 顔刺激は同一人物の中立表情と恐怖表情と、双方をモーフィングソフトで合成した曖昧恐怖表情刺激画像を用いる (図2a)。曖昧恐怖表情刺激画像は、実験前に被験者それぞれで心理評定を行い、30%恐怖、50%恐怖、70%恐怖のいずれかを用いた。

手順: 図2b のように画面中央に男女各 2 名の先行顔刺激 (中立表情もしくは恐怖表情, 全 8 種) を 17 ミリ秒ランダムに出現させた後、刺激間隔283ミリ秒で標的顔刺激 (中立表情, 曖昧表情, 恐怖表情のいずれか) を 800ミリ秒呈示した。顔に対する注意のコントロールと行動指標の評価を兼ね、被験者には標的顔刺激の表情について恐怖か中立かをボタン押しで判定するよう指示した。刺激の呈示に Presentation software (Neurobehavioral Systems, Albany, CA) を用いた。

ERP 記録・解析: EGI 社製128チャンネルの高密度脳波計を使用し、上記課題を遂行中の脳波を記録した。脳波データは0.01~400Hz の帯域フィルターをかけサンプリング周波数1000Hz で記録した。オフラインで MNE Python v0.16.1を用いて処理した。データは1.0~30Hz の帯域でフィルターをかけ、基準電極には平均基準電極を用いた。先行刺激呈示前100ミリ秒から標的刺激呈示後800ミリ秒を解析区間とし、各人それぞれの条件で少なくとも100試行を平均した総加算平均を求め、刺激呈示前100ミリ秒の平均値をベースラインとして用いた。解析対象は先行研究を参考とし、関心領域 (図 2c) の ERP を検討した。刺激呈示後の100~200ミリ秒の後頭葉視覚野の P1 (刺激呈示後約100~140ミリ秒に誘発される陽性成分)、右紡錘状回を発生源とする顔特異的な反応とされる N170 (刺激呈示後約130~200ミリ秒に誘発される陰性成分)が見られる右後側頭葉、頭頂葉の標的刺激に対する300~600ミリ秒の後期陽性成分 (LPP) を解析対象とした。行動指標として、ボタン押しの結果を用いた。

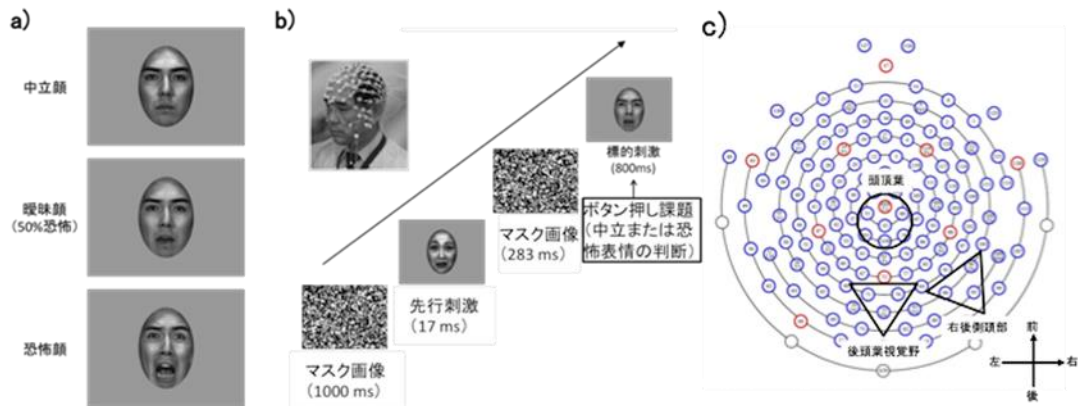


図 2 a) 視覚刺激の例 b) 128ch のセンサーネットと実験手順 c) 解析対象の関心領域

結果

行動指標：図3に先行刺激毎に標的刺激を中立表情と判断した割合を示す。TD 群では、曖昧表情で判断にばらつきがあるものの、明瞭な中立表情（平均 97.4 %）、恐怖表情（平均 6.6 %）の判断率はばらつきなく表情を判断できていた。一方で、ASD 群は明瞭な中立表情（平均 75.4 %）、恐怖表情（平均 15.1 %）でも TD 群と比べると判断率にばらつきがあり、特に中立表情に対しては先行刺激に関わらず判断率が43~100 %（恐怖表情の判断率：0~34 %）と個人差が大きいことが示された。

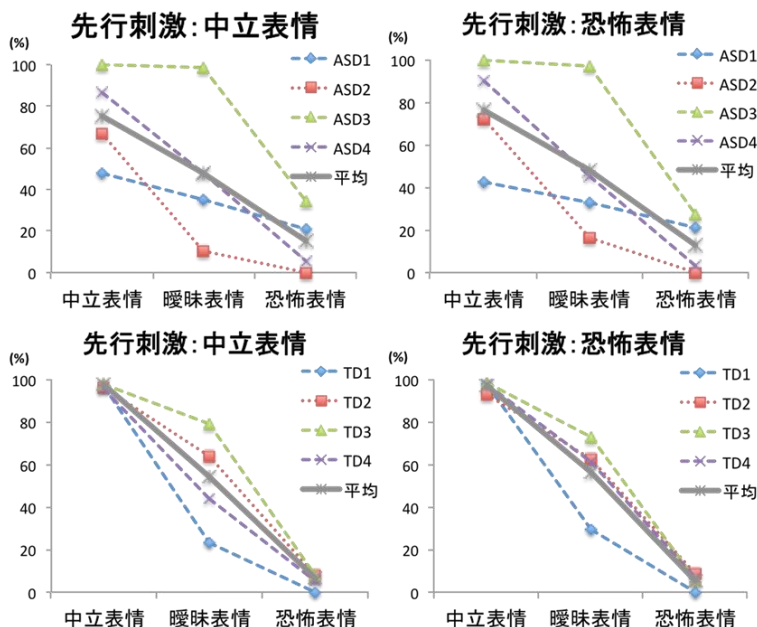


図 3 標的刺激を中立表情と判断した割合

図 4 に、標的刺激に対するボタン押しの反応時間を示す。ASD 群では標的刺激の種類に関わらず反応時間はほとんど変わらないが、TD 群では先行刺激曖昧表情に対して反応時間が延長していた。また、どの表情に対しても ASD 群の方が反応時間は平均 120～140 ミリ秒程度短かった。

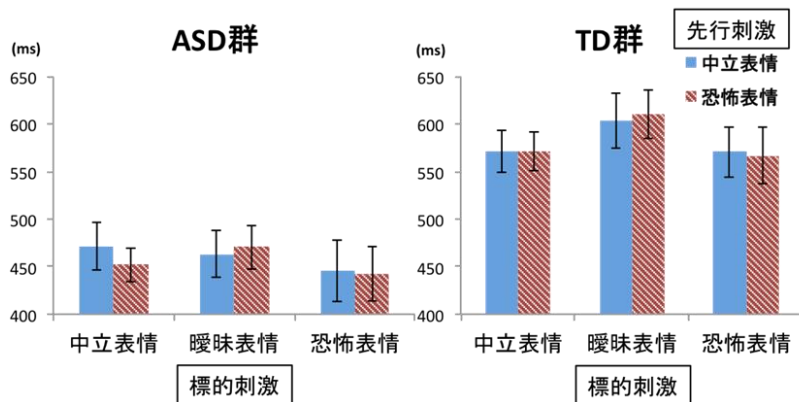


図 4 ボタン押しの反応時間

脳波

後頭葉視覚野 : ASD 群では、先行刺激の種類に関わらず、先行刺激に対する後頭葉視覚野の P1 は振幅・潜時ともに同じであった。一方で、TD 群では先行刺激が恐怖表情の際は標的刺激の顔の種類に関わらず先行刺激に対する P1 の振幅増加 (図 5) が確認されたが潜時は同じであった。頭皮上の分布も、先行刺激が恐怖顔の際は後頭葉視覚野が強く反応しているのが確認できた。標的刺激に対する後頭葉視覚野の反応は、標的刺激の種類に関わらず、ASD 群、TD 群ともに振幅・潜時は同じであった。

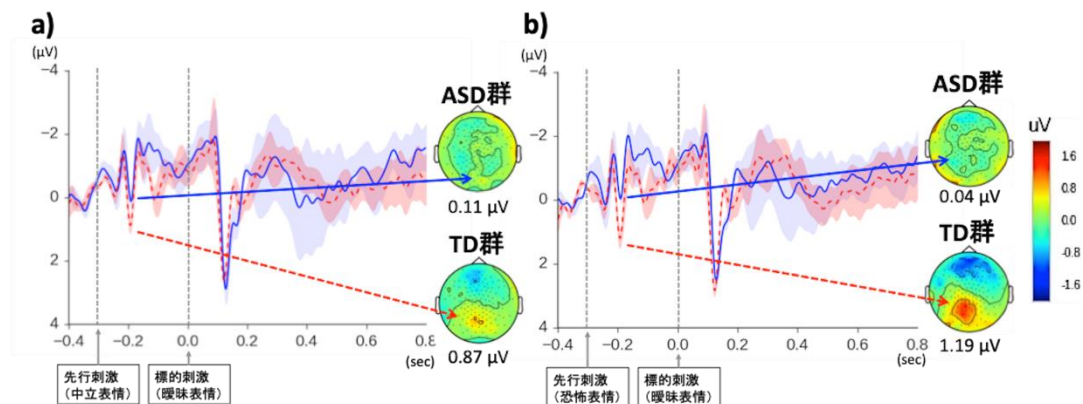


図 5 標的刺激が曖昧表情の後頭葉視覚野で記録された ERP と P1 潜時に合わせた頭皮上分布図

a) 先行刺激が中立表情 b) 先行刺激が恐怖表情

右後側頭葉：ASD 群，TD 群ともに先行刺激に対する右後側頭葉では明瞭な反応は確認できなかった。標的刺激に対しては，TD 群と比べて ASD 群は潜時が遅延し，振幅が大きくなっていった。ピーク潜時に合わせた頭皮上の分布を確認すると，ASD 群では反応が広範に渡っているのに対し，TD 群では限局的な反応となっていた（図 6）。両群とも先行刺激，標的刺激の種類による違いは確認できなかった。

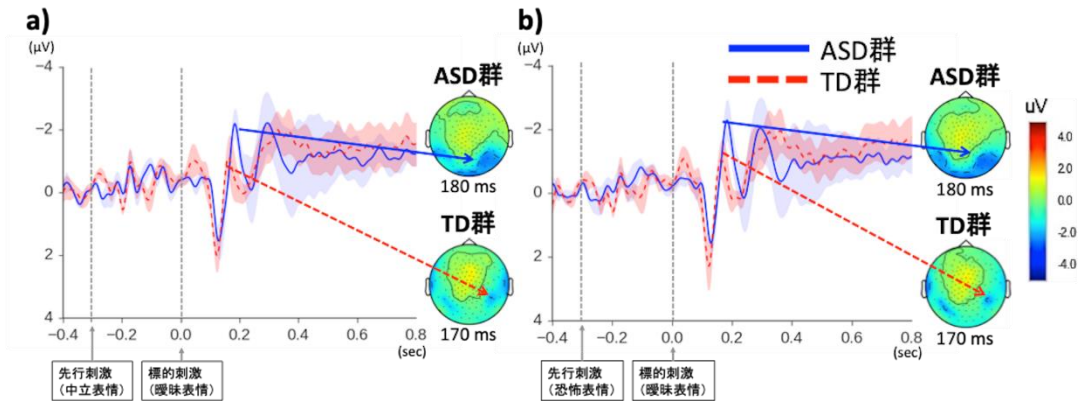


図 6 標的刺激が曖昧表情の右後側頭葉で記録された ERP と N170 潜時に合わせた頭皮上分布図

a) 先行刺激が中立表情 b) 先行刺激が恐怖表情

頭頂葉後期陽性成分 (LPP)：標的刺激に対する LPP の平均振幅は，ASD 群が TD 群より大きい傾向が見られた。しかし，両群ともに恐怖合成率の増加に伴う LPP 振幅の増加は確認できなかった。また，先行刺激，標的刺激の種類による明瞭な差異は確認できなかった。

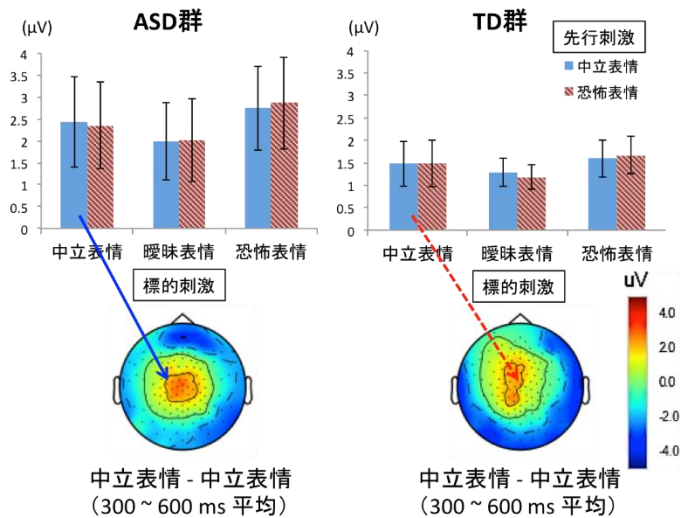


図 7 頭頂葉の後期成分 (300~600 ミリ秒) の平均振幅と頭皮上分布図

考 察

本研究では、行動指標、先行刺激に対する視覚誘発反応、標的刺激の顔に対する応答で ASD 群と TD 群の差が確認された。

行動指標

標的刺激に対する表情判断では、ASD 群は曖昧表情だけでなく明瞭な中立表情と恐怖表情に対しても個人差が大きい傾向が示された。先行研究で指摘されているように、本研究においても ASD 群は曖昧表情だけでなく、明瞭な表情に対しても情動判別が困難であった。また、表情弁別の反応時間では ASD 群が TD 群より反応時間が早く、TD 群では曖昧表情に対して反応時間が延長したが、ASD 群では曖昧表情に対しても反応時間の延長は確認できなかった。この結果は ASD 群では、表情の微妙な違いを熟考できていないことを示唆しているかもしれない。

後頭葉視覚野

先行刺激に対する視覚誘発反応 (P1) で、ASD 群の振幅が TD 群より小さい傾向が確認された。また、TD 群では先行刺激が恐怖表情の時に中立表情の時よりも振幅が増大しているのに対し、ASD 群では刺激の種類で振幅の大きさに違いはなかった。しかし、標的刺激に対しては振幅・潜時ともに両群で差異が確認できなかった。

P1 は刺激に対する一次視覚野 (V1) の反応が反映されていると考えられている。近年 ASD の視覚認知障害の原因として、ASD では V1 の視覚反応が不安定である (Dinstein et al, Neuron, 2012)、V1 の γ -アミノ酪酸 (γ aminobutyric acid: GABA) が健常者より低下している (Robertson et al, Curr Biol, 2016)、V1 のグロブ系 (色知覚) に障害がある (Yamasaki et al, PLoS ONE, 2017) ことなど、V1 の異常を指摘する研究が増えている。本研究では、P1 は呈示時間が 17 ミリ秒と極短い先行刺激に対してのみ ASD 群と TD 群で傾向の違いが確認された。サブリミナル・プライミング効果を用いた実験心理学の先行研究では、ASD は無意識下における顔の情動の特徴を捉えるのに失敗するため先行刺激の情動情報により直後の標的刺激の弁別に影響を受けない (Kamio et al., 2006) とされており、サブリミナル・プライミング条件のように極短時間視覚刺激でより V1 での視覚処理の障害が強調されるのではないかと考えられる。

右後側頭部

顔に特異的な反応とされ紡錘状回顔領域の活動を反映しているとされる N170 は、先行刺激に対しては両群とも明瞭な反応はなかったものの、標的刺激に対し ASD 群で潜時が遅れ振幅が大きい傾向があった。また、N170 では両群ともに先行刺激、標的刺激の情動による明瞭な違いは確認できなかった。

通常呈示の顔刺激に対する ASD と TD の N170 をメタアナリシス解析した研究によると、ASD は N170 の潜時が遅れる傾向は一定しているものの、振幅に関しては TD と明確な差異は認められ

ない (Kang et al., 2018) とされている。今回の結果では ASD 群の標的刺激に対する潜時は先行研究と同様の結果であったものの、振幅が大きい傾向が得られた。ASD と TD を剖検解剖した研究では、ASD は紡錘状回の抑制性神経伝達物質 GABA の受容体である A 型 GABA 受容体 (GABA_A) が有意に減少していることが示されており (Oblak et al., 2011)、ASD では紡錘状回での神経活動の抑制が阻害されていることが考えられる。本研究では、極短時間の先行刺激に反応した紡錘状回顔領域の神経活動が抑制されず、標的刺激の顔刺激に対する神経活動と加重されて TD より振幅が大きくなったのではないかと考えられる。なお、頭皮上分布図においても、ASD 群の N170 の反応が TD 群より広範になっていることが確認できる。

頭頂葉後期成分 (LPP)

ERP を用いた顔認知の研究において、情動認知処理は刺激呈示後 300 ミリ秒以降に現れるとされている。しかし、本研究では、先行刺激、標的刺激の種類による違いの傾向は確認できなかった。また、仮説では恐怖合成率の増加に伴い LPP の増加を予測していたが、両群ともに増加傾向は確認できなかった。

本実験手法であるサブリミナル・プライミング効果を用いることで、視覚情動処理において ASD の V1 での障害、紡錘状回の抑制性の障害を示唆することができた。また、行動指標では、ASD 群では情動認知に対し個人差が大きいことが示された。しかし、先行刺激、標的刺激ともに情動表情の種類による神経活動の違いを示唆する傾向は確認できなかった。現段階では被験者数がまだ少ないため、僅かな差異である情動処理に関して検出できなかったのかもしれない。

今後はさらに被験者数を増やし、顔の情動処理に関する脳基盤のメカニズム解明に努めたい。

引用文献

- Dakin, S., & Frith, U. (2005). Vagaries of visual perception in autism. *Neuron*, 48, 497-507.
- Murphy, T., & Zajonc, B. (1993). Affect, cognition, and awareness: Affective priming with optimal and suboptimal stimulus exposures. *Journal of Personality and Social Psychology*, 64(5), 723-739.
- Tsushima, Y., Sasaki, Y., & Watanabe, T. (2006). Greater Disruption Due to Failure of Inhibitory Control on an Ambiguous Distractor. *Science*, 314, 1786-1788.
- Kamio, T., Wolf, J., & Fein, D. (2006). Automatic Processing of Emotional Faces in High-Functioning Pervasive Developmental Disorders: An Affective Priming Study. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(2), 155-167.
- Mitsudo, T., Kamio, Y., Goto, Y., Nakashima, T., & Tobimatsu, S. (2011). Neural responses in the occipital cortex to unrecognizable faces. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 122, 708-718.
- Bayle, D., Henaff, M., & Krolak-Salmon, P. (2009). Unconsciously Perceived Fear in Peripheral Vision Alerts the Limbic System: A MEG Study. *PLoS One*, 4(12), e8207.

- Li, W., Zinbarg, R., Boehm, S., & Paller, K. (2008). Neural and Behavioral Evidence for Affective Priming from Unconsciously Perceived Emotional Facial Expressions and the Influence of Trait Anxiety. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20(1), 95-107.
- Frenkel, T., & Bar-Haim, Y. (2011). Neural activation during the processing of ambiguous fearful facial expressions: An ERP study in anxious and nonanxious individuals. *Biological Psychology*, 88, 188-195.
- Dinstein, I., Heeger, D., Lorenzi, L., Minshew, N., Malach, R., & Behrmann, M. (2012). Unreliable Evoked Responses in Autism. *Neuron*, 75(6), 981-991.
- Robertson, C., Ratai, E., & Kanwisher, N. (2016). Reduced GABAergic Action in the Autistic Brain. *Current Biology*, 26(1), 80-85.
- Yamasaki, T., Maekawa, T., Miyanaga, Y., Takahashi, K., Takamiya, N., Ogata, K., & Tobimatsu, S. (2017). Enhanced Fine-Form Perception Does Not Contribute to Gestalt Face Perception in Autism Spectrum Disorder. *PLoS One*, 12(2), 1-18.
- Kang, E., Keifer, C., Levy, E., Foss-Feig, J., McPartland, J., & Lerner, M. (2018). Atypicality of the N170 Event-Related Potential in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(8), 657-666.
- Oblaka, A., Gibbs, T., & Blatta, G. (2011). Reduced GABA_A receptors and benzodiazepine binding sites in the posterior cingulate cortex and fusiform gyrus in autism. *Brain Research*, 1380, 218-228.