

自閉症における特異な感覚 - 運動協応への 予測制御と脳内抑制性の関与の検討 (中間報告)

杏林大学医学部 渥 美 剛 史
国立障害者リハビリテーションセンター研究所・脳機能系障害研究部 井 手 正 和
杏林大学医学部 寺 尾 安 生

A study of the involvement of predictive control and
neural inhibition in atypical sensory-motor coordination in autism

Faculty of Medicine, Kyorin University ATSUMI, Takeshi
Department of Rehabilitation for Brain Functions, Research Institute of
National Rehabilitation Centre for Persons with Disabilities IDE, Masakazu
Faculty of Medicine, Kyorin University TERAO, Yasuo

要 約

自閉スペクトラム症 (ASD) では特異な感覚処理特性や運動の困難がみられ、当事者喫緊の課題である。ASD 中核症状の神経生理学的メカニズムとして、感覚情報に基づく予測生成の異常が指摘されている。ASD では脳内抑制性神経の機能不全による興奮/抑制バランスの変調が広く報告されており、病態や予測制御への関連も示唆されている。一方、それが特異な感覚・運動特性へどのように関与しているか明らかではない。本研究では、ASD における感覚-運動協応の特性を明らかにし、予測生成の困難および脳内抑制性との関連を明らかにする。実験では、被験者へ感覚フィードバックを操作した運動学習を行い、フィードバック誤差の範囲が変化した場合の運動精度への影響を分析する。また、MR スペクトロスコピーを用い、脳内の γ アミノ酪酸 (GABA) 濃度の計測から、課題への影響を明らかにする。

【キーワード】 自閉スペクトラム症, 感覚過敏, 運動機能, 予測符号化, GABA

Abstract

Individual with autism spectrum disorder (ASD) often experience sensory challenges and motor difficulties on a daily basis, resulting in a reduced quality of life. Researchers have suggested that abnormal prediction mechanisms based on sensory input in ASD may be the underlying neurophysiological basis of symptomatology. Excitatory/inhibitory (E/I) imbalance due to dysfunction of inhibitory neurotransmission may be associated with the pathology in autism and the predictive

mechanism. However, it is still unknown how the E/I imbalance relates to sensorimotor characteristics in ASD. In this study, we sought to clarify the relationship between the property of sensorimotor coordination, the prediction mechanism and neural inhibition in ASD. In the experiment, participants will perform a motor learning task with sensory feedback, and we will confirm the effect of changing the feedback property on task performance. We will also estimate the concentration of gamma-aminobutyric acid (GABA) by MR spectroscopy and show the association with the effect.

【Keywords】 autism spectrum disorder, sensory hyperreactivity, motor function, predictive coding, GABA

問題と目的

自閉スペクトラム症 (ASD) は、社会コミュニケーション困難と限局的な興味・常同行動を中核症状とし、発達早期からその症状がみられる神経発達症であるが、後者では主に感覚・運動の問題が焦点となっている。ASD 児の 9 割は感覚過敏・鈍麻を示し (Tomchek & Dunn, 2007)、8 割は運動の問題を抱えているとされ (Green et al., 2009)、いずれも当事者喫緊の課題である。

ASD の生物学的特性として、脳内で抑制性神経伝達物質として働く γ アミノ酪酸 (GABA) の機能不全が広く報告されており、病態との関連が示唆されている。ASD 児者では、GABA の濃度が低いほど強い感覚過敏を示すことが報告されている (Umesawa et al., 2020a; Wood et al., 2021)。また我々は、ASD 者では、前頭葉の一部である補足運動野の GABA 濃度が低いほど運動技能が低いこと (Umesawa et al., 2020c)、上肢運動が視覚情報の影響を受けづらいことを見出している (Umesawa et al., 2020b)。さらに、運動は時系列情報であるが、ASD 者では時間情報処理の精度と感覚過敏が関連する (Ide et al., 2019) ため、これら生物学的特性、および感覚運動特性との連続性が示唆される。

このような ASD の多様な病態について近年では、感覚情報に基づく外界の状態についての予測モデル更新の異常との関連が指摘されている (Sterzer et al., 2018)。内的な予測モデルを感覚入力の信号によって更新する脳の働きは、一般的な感覚・知覚、運動メカニズムの共通基盤と目される (Friston, 2010)。ところが、脳内の神経伝達物質に起因した興奮/抑制 (E/I) バランスが不均衡な場合、内的モデルは適切に更新されず、発達障害や精神疾患の病態につながるものが想定される (Friston et al., 2014; Jardri & Denève, 2013; Sterzer et al., 2018)。

これらの知見から、ASD 脳内における GABA の機能不全が、感覚信号に基づく入力情報の予測と、それに基づく神経出力調整を阻害することが運動困難に結びつくと推測される。本研究では、ASD の感覚-運動協応の特性が、脳内抑制性低下に起因した感覚情報に基づく予測生成を阻害し、運動困難に結びついている可能性を検証する。

方法

本研究では、ASD の感覚-運動協応の特性について運動中の感覚フィードバックとの予測誤差、お

よび運動の強さ・機敏性を評価するコンピュータ実験を実施する。それぞれの行動課題指標について、脳内代謝物質を非侵襲的に計測可能な核磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）による脳内 GABA 濃度との関連を分析する。

行動課題：

感覚フィードバックとの運動予測誤差評価を行う。被験者はマウスカーソルを用い、モニタ下部のセルフスタートキーに触れると、標的となる図形がキーから一定距離のランダムな位置に出現する。被験者は素早く図形へカーソルを移動させることが求められる。このとき、カーソルの位置は、マウスの動きに対し一定範囲のランダムな角度差で移動する。課題はブロックデザインであり、マウスの動きに対して 45° までの範囲で変化する「狭小」条件と、90° までの範囲で変化する「広範」条件のブロックとで、角度差が異なる。事前に狭小条件で運動学習した場合、ばらつきが小さく高い精度の予測が作られ、その後のより広い角度差の広範条件ブロックで、精度が低下すると予想される (Sapey-Triomphe et al., 2021b)。ASD 者で内的モデルの更新に伴う予測生成が困難であれば、精度の低下は小さいことが想定される。

運動の困難が筋出力により生じている可能性を分析するため、運動の強さ・機敏性の評価を同時に行う。課題では、上記と同様なセッティングで、マウスとカーソルの角度差がない場合の標的図形までの到達潜時とカーソル軌跡の誤差を分析する。制限時間は 1～1.5 秒で、標的図形上でカーソルを 0.5 秒保持することが求められる。

さらに、ASD の感覚の問題と関連する時系列情報処理について、時間認知課題中に予期しない妨害刺激を呈示することにより、課題への影響を分析する。これにより、運動困難について予測を伴う処理段階ごとの影響について明らかにする。

MR 解析：

MRS による脳内代謝物測定を行う。MR スキャナ内にて、安静時の局所的な GABA 濃度測定を行う。ASD 者では、認知課題における予測精度と右下前頭回 (IFG) の GABA 濃度が関連する (Sapey-Triomphe et al., 2021a)。右 IFG は運動抑制時に強い活動を示し (Aron et al., 2003)、その GABA 濃度が抑制課題成績とも関連する (Hermans et al., 2018)。実験では、比較領域として一次運動野 (M1) を標的とする。ASD 者では、M1 の GABA 濃度が低いほど、高い運動の強さ・機敏性を示すことが知られている (Umesawa et al., 2020c)。本研究では、ASD では、運動予測誤差を評価する課題での予測低下が小さいほど右 IFG において、運動の強さ・機敏性評価課題における精度が高いほど、M1 における GABA 濃度がそれぞれ低いと予想される。

本研究は、杏林大学と国立障害者リハビリテーションセンター研究所の共同で実施される。行動実験は、研究代表者が両機関で実施する。また本研究は、上記 2 研究機関の倫理委員会において承認済みである。

現在の進捗状況

現在までに、ASD者14名・定型発達者12名を対象に、視覚刺激の時系列情報処理における予期しない妨害刺激の影響について分析を行った。ASD群では、定型発達群と比して妨害刺激の影響が小さい傾向にあった。

運動特性の評価については、心理実験プログラム作成ツールである PsychoPy により、実験プログラムを作成中である。今後、テストプログラムによるパイロット実験を行い、独立変数パラメータの決定後、ASD・定型発達者を対象にデータ取得を行う。また同時に、MRSによるGABA濃度の測定を行うことで、感覚-運動特性の行動評価と脳内抑制性の関係を分析する予定である。

引用文献

- Aron, A. R., Fletcher, P. C., Bullmore, E. T., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, 6(2), 115–116. <https://doi.org/10.1038/nn1003>
- Friston, K. (2010). The free-energy principle: A unified brain theory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 127–138. <https://doi.org/10.1038/nrn2787>
- Friston, K. J., Stephan, K. E., Montague, R., & Dolan, R. J. (2014). Computational psychiatry: the brain as a phantastic organ. *The Lancet Psychiatry*, 1(2), 148–158. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70275-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70275-5)
- Green, D., Charman, T., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Simonoff, E., & Baird, G. (2009). Impairment in movement skills of children with autistic spectrum disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(4), 311–316. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2008.03242.x>
- Hermans, L., Leunissen, I., Pauwels, L., Cuypers, K., Peeters, R., Puts, N. A. J., Edden, R. A. E., & Swinnen, S. P. (2018). Brain GABA Levels Are Associated with Inhibitory Control Deficits in Older Adults. *The Journal of Neuroscience*, 38(36), 7844–7851. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0760-18.2018>
- Ide, M., Yaguchi, A., Sano, M., Fukatsu, R., & Wada, M. (2019). Higher Tactile Temporal Resolution as a Basis of Hypersensitivity in Individuals with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49(1), 44–53. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3677-8>
- Jardri, R., & Denève, S. (2013). Circular inferences in schizophrenia. *Brain*, 136(11), 3227–3241. <https://doi.org/10.1093/brain/awt257>
- Sapey-Triomphe, L. A., Temmerman, J., Puts, N. A. J., & Wagemans, J. (2021). Prediction

- learning in adults with autism and its molecular correlates. *Molecular Autism*, 12(1), 1–18.
<https://doi.org/10.1186/s13229-021-00470-6>
- Sapey-Triomphe, L. A., Timmermans, L., & Wagemans, J. (2021). Priors Bias Perceptual Decisions in Autism, But Are Less Flexibly Adjusted to the Context. *Autism Research*, 14(6), 1134–1146.
<https://doi.org/10.1002/aur.2452>
- Sterzer, P., Adams, R. A., Fletcher, P., Frith, C., Lawrie, S. M., Muckli, L., Petrovic, P., Uhlhaas, P., Voss, M., & Corlett, P. R. (2018). The Predictive Coding Account of Psychosis. *Biological Psychiatry*, 84(9), 634–643. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.05.015>
- Tomchek, S. D., & Dunn, W. (2007). Sensory processing in children with and without autism: a comparative study using the short sensory profile. *The American Journal of Occupational Therapy : Official Publication of the American Occupational Therapy Association*, 61(2), 190–200.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17436841>
- Umesawa, Y., Atsumi, T., Chakrabarty, M., Fukatsu, R., & Ide, M. (2020). GABA Concentration in the Left Ventral Premotor Cortex Associates With Sensory Hyper-Responsiveness in Autism Spectrum Disorders Without Intellectual Disability. *Frontiers in Neuroscience*, 14:482.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00482>
- Umesawa, Y., Atsumi, T., Fukatsu, R., & Ide, M. (2020). Decreased utilization of allocentric coordinates during reaching movement in individuals with autism spectrum disorder. *PLOS ONE*, 15(11), e0236768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236768>
- Umesawa, Y., Matsushima, K., Atsumi, T., Kato, T., Fukatsu, R., Wada, M., & Ide, M. (2020). Altered GABA Concentration in Brain Motor Area Is Associated with the Severity of Motor Disabilities in Individuals with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50(8), 2710–2722. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04382-x>
- Wood, E. T., Cummings, K. K., Jung, J., Patterson, G., Okada, N., Guo, J., O'Neill, J., Dapretto, M., Bookheimer, S. Y., & Green, S. A. (2021). Sensory over-responsivity is related to GABAergic inhibition in thalamocortical circuits. *Translational Psychiatry*, 11(1), 39.
<https://doi.org/10.1038/s41398-020-01154-0>

