

氏名（本籍） ふじた たかこ
藤田 貴子 (福岡県)

学位の種類 博士（医学）

報告番号 乙第 1469 号

学位授与の日付 平成 25 年 10 月 1 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）

学位論文題目

**Parvocellular pathway impairment in autism spectrum disorder:
Evidence from visual evoked potentials**

（自閉症スペクトラムにおける小細胞系の障害：
視覚誘発電位を用いた検討）

論文審査委員（主査）	福岡大学	教授	廣瀬 伸一
（副査）	福岡大学	教授	井上 隆司
	福岡大学	教授	坪井 義夫
	福岡大学	講師	松下 満彦

Parvocellular pathway impairment in autism spectrum disorder:
Evidence from visual evoked potentials

自閉症スペクトラムにおける小細胞系の障害：視覚誘発電位を用いた
検討

【背景】

視覚情報は、大細胞（M）系と小細胞（P）系の異なる経路で並列的に処理される。M系は運動や立体視、P系は色や細部情報を処理するのに重要である。P系はさらにブロッブ系といわれる色覚をつかさどる機能と、インターブロッブ系といわれる形態視をつかさどる機能にわかれている。

自閉症スペクトラム（autism spectrum disorder: ASD）では、細部の情報処理は優れているが、全体処理や運動知覚が障害されているという視機能的特徴がみられる。しかしこれらの視覚路の機能評価を、電気生理学的手法を用いて行った研究は少ない。

【目的】

今回我々は網膜から一次視覚野（V1）までの低次レベルのP系、M系の機能をそれぞれ選択的に評価できる要素的な視覚刺激を作成し、視

覚誘発電位（VEP）を用いてASDの並列的視覚路の機能評価を行った。

【対象と方法】

対象はASD患者12名（17～38歳）と健常人12名（19～36歳）である。ASD患者の分類は、Asperger障害6例、自閉性障害3例、その他の特定不能の広汎性発達障害3例である。

P系刺激として赤－緑正弦波格子縞パターン刺激（等輝度、空間周波数2 サイクル毎度）を200 ミリ秒呈示し、128チャンネルの高密度脳波計によりtransient型VEPを記録した。基準電極は眼、耳周囲および頸部周囲の電極を除いた98 チャンネルの平均値とし、後頭部電極における主成分（N120）の潜時と振幅を解析した。潜時は対応のないT検定、振幅はMann-WhitneyのU検定を行った。

M系刺激として白－黒正弦波格子縞パターン刺激（コントラスト16%、空間周波数1 サイクル毎度、時間周波数8 Hz）を2 秒呈示しsteady-state型VEPを記録した。基準電極は眼、耳周囲および頸部周囲の電極を除いた98 チャンネルの平均値とし、後頭部の原波形をフーリエ分析し、主成分（第2調和成分、2F）の位相と振幅を解析した。振幅は対応のないT検定、位相はMann-WhitneyのU検定で検討した。

【結果】

N120(N1)の振幅は、健常人群 $15.5 \pm 7.2 \mu\text{V}$ 、ASD患者群 $13.0 \pm 6.3 \mu\text{V}$ であり、 $p = 0.47$ と両群間で有意差は認めなかった。N1潜時については、

健常人群 102.8 ± 5.3 msに対し、ASD患者群 108.6 ± 7.7 msであり、 $p = 0.04$ とASD患者の潜時が健常人よりも有意に遅かった。

一方、M系刺激では、後頭部の原波形のP100(P1)の潜時は健常人群 129.5 ± 5.3 ms、ASD群 132.0 ± 7.2 msであり、 $p = 0.38$ と有意差は認めなかった。P1の振幅は健常人群 9.01 ± 3.34 μ V、ASD患者群 7.73 ± 2.47 μ Vであり、 $p = 0.43$ と有意差は認めなかった。2Fの位相、振幅は、健常人群では振幅 0.57 ± 0.33 μ V、位相 142.3 ± 62.9 度、ASD群では振幅 0.51 ± 0.22 μ V、位相 128.2 ± 53.6 度であり、振幅 $p = 0.55$ 、位相 $p = 0.63$ と健常人群とASD患者群で有意差は認められなかった。

【結論】

本研究の結果、ASD患者の網膜からV1までの低次レベルの視覚路では、予想に反してM系は機能異常を認めず、P系の機能障害を示唆する所見を認めた。P系には色覚系と形態視系があり、今回のP系刺激は色覚系を選択的に刺激するものであった。調べる限り先行研究でASD患者における色認知機能の異常を報告しているのは1報のみであり、これは心理学的手法を用いた研究であった。今回、われわれの研究によりASDにおける色覚系の障害を、初めて電気生理学的に証明しえたと言える。

また、P系内で色覚系(ブロップ系)と形態視系(インターブロップ系)の間には解剖学的に相互作用があることが知られており、色覚系(ブロ

ップ系)の障害が、形態視系(インターブロップ系)に影響を及ぼすことで、自閉症スペクトラムで見られる優れた細部情報処理能に関与している可能性が示唆された。今後、形態視系(インターブロップ系)を選択的に刺激できる視覚刺激を用いた視機能評価が必要である。

審査の結果の要旨

本論文は、自閉症スペクトラムにおける、網膜から一次視覚野までの低次レベルでの視機能を、大細胞系、および小細胞系のそれぞれの要素的視覚刺激をもちいて視覚誘発電位を記録したものである。これにより一次視覚野までの小細胞系の機能障害を、はじめて電気生理学的に証明した。

1. 斬新さ

今までの自閉症スペクトラムの論文では、高次レベルでの視機能を事象関連電位を用いて検討されてきたが、低次レベルの大細胞系、小細胞系の視機能をそれぞれ電気生理学的手法を用いて評価した論文はない。両系を選択的に評価できる至適刺激を作成しており、信頼性が高く、かつ実験により小細胞系の低次レベルでの機能障害が証明されており、極めて斬新である。

2. 重要性

視機能評価において、低次レベルでの障害の有無は、高次レベルでの実験結果に影響を及ぼすため、低次レベルでの視機能評価が望まれていた。先行研究では低次レベルの電気生理学的手法を用いた評価が不十分であり、本研究が自閉症スペクトラムにおける低次レベルの視機能評価を行えたといえ、極めて重要である。

3. 研究方法の正確性

大細胞系、小細胞系の至適刺激を作成するにあたり、先行研究から、正確な輝度、コントラスト、空間周波数、時間周波数などを決めて、両系に特異的な視覚刺激を作成している。視覚刺激作成装置も、より細かいパラメーターで刺激作成を行える装置を使用している。また被験者の覚醒レベルや集中してることが結果に影響を及ぼすため、モニターリングもビデオ、脳波、注意喚起を用いて、実験結果に影響を及ぼす因子を排除したデータのみを使用しており、研究方法の正確性は高い。

4. 表現の明確さ及び結論

本研究の結果、自閉症スペクトラムの網膜から一次視覚野までの低次レベルの視覚路では、大細胞系は機能異常を認めず、小細胞系の機能障害を認めた。小細胞系には色覚系（ブロップ系）と形態視系（インターブロップ系）があり、今回の小細胞系刺激は色覚系を選択的に刺激するものであり、自閉症スペクトラムにおける色覚系の障害を、初めて電気生理学的に証明しえたと言える。また、今回使用した小細胞系の刺激は色刺激であり、色覚系（ブロップ系）の機能を評価したといえる。小細胞系内で色覚系(ブロップ系)と形態視系(インターブロップ系)の間には解剖学的に相互作用があることが知られており、色覚系(ブロップ系)の障害が、形態視系(インターブロップ系)に影響を及ぼすことで、自閉症スペクトラムでみられる優れた細部情報処理能に関与している可能性が示唆された。今後、形態視系(インターブロップ系)を選択的に刺激できる視覚刺激を用いた視機能評価への研究の道を拓いた。

5. 主な質疑応答

<井上教授>

Q.自閉症スペクトラムのうちわけが、アスペルガー障害、自閉性障害、など混じっている点、年齢も幅が広く、経験の要素がはいるのでは？

A.確かにそれぞれの診断にわけて実験するほうがより詳しい評価になったと思う。経験に関しては低次レベルでの視機能であり、影響しないと考える。

Q.刺激画像をみると幅にしても2倍くらいにしかみえないが、それで大細胞系、小細胞系の両系をわけて刺激できるのか？

A.先行研究より、両系を選択的に刺激することができると証明されている。

Q.それぞれの反応の個体内での差はないのか？

A.眠気などにより影響はうけるが、しっかりみていれば差はあまりない。

Q.練習をすとなれが生じるのでは？大細胞系と小細胞系のどちらを先にするなどの順番の影響は？

A.VEP であるため、なれは生じない。また半数ずつ、大細胞系を先にするものと小細胞系を先にするものと均等になるように調整した。

Q.フーリエ解析して 2 倍の周波数のところが高くなるのは、何を表しているのか？

A.1 回 1 回の刺激に対して脳の反応がかさなりあい、このような波形をしめす。2 倍になるのは 1 反転を 1 回とするため、8Hz で提示すると 16 回動くことになる。

Q.検定についてはそれぞれどうしてか？

A.返答不十分

Q.blob 系と interblob 系の関係は？細部の情報処理が優れていることの証明になるのか？

A. interblob 系の機能亢進があるか、interblob 系を選択的に刺激する視覚刺激をもちいて研究する必要がある。最終的に blob 系と interblob 系の関係は、解剖学的に相互作用があるとされているが詳細は不明である。チトクロームオキシダーゼ染色による染まり方で分けられている。

Q.色覚認知を形態認知で補っているとは具体的にどういうことか？たとえばキリンなどの色だけと形態だけとして認識できるかなどか？

A.解剖学的にシナプス形成などで相互作用があるといわれている。blob 系と interblob 系のことは V1 レベルの話であり、認識がはいると高次視覚野の話となりあわない。

<松下先生>

Q.年齢、性別、症例数の問題は？またアスペルガー障害、自閉性障害などわけたほうがよりよかったと思う。

A.年齢はやや幅があり、性別は男性がやや多い。症例数に関しては、VEP は 10 名以上で評価できるため、症例数は問題ない。疾患群に関してはそれぞれの症例数があつまればよりよかった。

Q.診断は専門医がしたのか？われわれは 2 人でそれぞれ診断する。

A.専門医が一人でした。

Q.どれくらいの人数からセレクトしたのか？

A.約 25 人くらいから、実験状況、波形とも問題ない症例を選んだ。集中できなかったり、動いたり、眠気を認めたりして使えないデータもあった。

Q.V1 の異常がある疾患は他にあるのか？この異常はアスペルガー障害特異的なのか？

A.網膜～V1 まで障害があると、異常がでる。多発性硬化症などがある。

<坪井教授>

Q.T-VEP の N120 にいたるまでどれくらいのニューロンを介しているのか？具体的に潜時の延長は脱髄なのか？病的にはどう影響受けるのか？

A.網膜から外側膝状態その後 V1 に入る。脱髄かどうかの証明はできていない。

Q.実験中に注意がそれたりするのでは？

A.実験室内のビデオでしっかり視ているかチェック、また脳波記録を行っているため、アルファ波や徐波が混入していないか、および興味の引く画像の種類を覚えるよう指示することで注意喚起した。

Q.振幅などは auto で決めるのか、人為的にカーソルを持ってくるのか？

A. データはすべてエクセルファイルに数字化されて表示されている。肉眼的にもピークを確認している。

Q.実際の視覚認知の異常があるのか？電気生理学的問題と視空間認知の関連がいえるか？症候と電気生理学的結果が一致してはじめて仮説の証明になるのでは？

A.このグループでの色認知について検討すると証明になる。

Q 視覚認知がすぐれているのは記憶とのつながりがあるからでは？

A. ゆえに低次レベルでの異常の有無を見る必要がある。

本論文は、自閉症スペクトラムの視機能の新たな機能障害をはじめて証明したものであり、学位論文に値すると評価された。