

「自閉症のこだわりを生み出す神経ダイナミクスの研究」
研究報告書

東京大学国際高等研究所
ニューロインテリジェンス国際研究機構 (WPI-IRCN)
渡部喬光

自閉スペクトラム症 (ASD) の背後にある神経機構に関する研究は、その対象生物も計測モダリティーも多岐に渡る。発表される論文も数えきれない。私が主に関わっているヒト MRI 領域でも、内側前頭前野や前頭皮質の活動低下と ASD の社会性の症状が関係しているとか、ASD と定型発達者 (TD) では脳全体にわたる機能的・解剖学的結合の分布に違いがあるなど、さまざまな神経学的特徴が報告されている。

では何を足すことができるのか。この報告では、大域的神経遷移ダイナミクスに注目することで見出すことができた「その新しい何か」について述べたいと思う。具体的には、(1) エネルギー地形解析というデータ駆動型解析手法を用いると時空間的に高次元で複雑な神経活動時系列データから比較的単純な神経遷移ダイナミクスを抽出することができるということを説明した上で、(2) その手法を用いると ASD の症状やそのユニークな知性の背後にある特異的な神経動態を同定し、さらには制御できるかもしれないという可能性を提示したいと考えている。

「大域的神経遷移ダイナミクス」という言葉を出したが、これ自体は global brain state dynamics の日本語訳として私が使っている用語—というか造語—であり、一応、脳全体の一見複雑な神経活動の動きを、数個の神経活動状態 (brain states) への滞留やその間の遷移として記述・定量化したものを指すことになっている。なぜそのようなものに注目するのか？それは、認知のダイナミクスは神経のダイナミクスから生じている可能性が高く、脳全体の神経相互作用動態を考慮したほうが、意識や認知の揺らぎや柔軟性の神経基盤は、より詳細に描き出せるかもしれないからだ。

その例として、Structure-from-motion (SFM) 刺激や Rubin's vase 刺激のような多義図形 (Fig. 1A) によって生じる視覚意識の揺らぎの背後にある神経ダイナミクスについて考える。この種の曖昧図形を見ていると、たとえ視線がほぼ中心に固定さ

れていても、その解釈はランダムに変化する。SFM 刺激であれば、立体に見える点の集合体の回転の向きが自然に変わる。Rubin's vase であれば花瓶に見えたり、顔に見えたりと行ったり来たりする。

こういった意識の揺らぎに関する神経科学的研究には長い歴史がある。ヒト fMRI の業界でもその初期からよく取り上げられてきた話題であり、特に、視覚意識が変化する瞬間にどの脳部位が特異的に活動しているのかは詳細に調べられてきた。しかし、意識変化から次の意識変化までの、視覚意識が安定しているようにみえる時間帯に脳がどのような活動をしているのか？この点については実はほとんどわかっていなかった。そのせいもあり、いくつか重要な問題が10年以上にわたって未解決のままになっていた。「視覚意識の形成に前頭前野は必要なのか？」という問いもその一つである。

そもそも上述したような視覚意識が変化する瞬間の脳活動についての研究では、主に右大脳半球の前頭葉および頭頂葉領域が特異的に活性化されるということが幾度となく報告されてきた。下前頭葉 (Inferior frontal cortex, IFC) や背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、前頭葉眼球運動野 (frontal eye field, FEF)、前下頭頂葉 (anterior inferior parietal lobule, aIPL)、後下頭頂葉 (posterior inferior parietal lobule, pIPL) といった部位だ。その一貫性と再現性はメタアナリシスでも確認されている。

しかし、それらが全て視覚意識の揺らぎの発生に必要なか、相関以上の因果関係があるのか、といわれると疑問符がつく。確かに、aIPL や pIPL といった頭頂葉領域の神経活動は、行動に対して因果的影響を持つ。aIPL の神経活動を経頭蓋磁気刺激 (TMS) で抑制すると視覚意識の揺らぎ頻度が上昇するし、pIPL への刺激は逆の行動変容を惹起する。心理モデル上の解釈は様々だが、2つの頭頂葉領域ともに視覚意識の形成やその揺らぎに必要な不可欠な因果的役割を持っているというわけだ。

一方、3つの前頭葉領域 (IFC、FEF、DLPFC) の活動を抑制しても行動レベルの変化は観察しづらい。正確にいうと、論文によって互いに逆方向の行動変容を報告するものや、行動への効果はないと報告をするものがあり、全体としては一貫性が十分ではなかったのだ。結果、前頭葉は視覚意識の形成に不必要なのではないか、視覚意識が生まれた後にそれを実験者に報告するためだけに活動しているのではないか、原因ではなく結果なのではないか、という解釈すら説得力を持つようになっていた。

「視覚意識の形成に前頭前野は必要なのか？」「必要ないだろう」というこの問い・主張を、大域的神経遷移ダイナミクスという観点から再検証するとどうなるのだろうか。こう書いたからには答えは「必要！」となるわけだが、その理由を以下に述べてみる。

まず、structure-from-motion (SFM) 刺激による不安定な視覚意識を体験しているヒト被験者の脳活動を fMRI で取得し (fMRI 信号は神経活動とは関係あるのか、と

かそういう話はまた別なところで)、比較的オーソドックスな前処理を施した後にそのデータをエネルギー地形解析 (Fig. 1B) に投入する。

エネルギー地形解析というのは、時空間的に高次元なデータから状態遷移ダイナミクスを自動的に抽出するためのデータ駆動型解析手法だ。たくさん場所から取った複雑な時系列データがある程度少ない数に絞った状態間の滞留や移動という比較的わかりやすい形に変換できる。

この解析を使うとまず、bistable visual perception 中のヒト脳活動状態が、前頭葉が主に活動している状態 (Frontal state) もしくは、視覚野が主に活動している状態 (Visual state)、または、その2つを足したような中間状態 (intermediate state) のどれかに分類される、ということが判明する。

さらにこのデータ駆動型手法は、脳活動状態間の遷移頻度や各状態への滞留時間なども定量化してくれる。それはまるで凸凹地形の上をボールが転がる様子を計測するのと同じである。そこでは窪みが比較的安定した脳活動状態に対応しており、窪みが深いほどその脳活動状態が安定していることを意味する。この地形というか曲面の上をある程度のエネルギー (ノイズ) を与えられたボールが転がるとどうなるのか。それぞれの窪みにどのくらいの時間止まっているのか。ある窪みから別な窪みに移る頻度はどのくらいなのか。それらをカウントしていくことで、脳活動状態の安定性や遷移頻度が計算することができる。

いま bistable perception 中のデータを解析すると、どの被験者においても Frontal state と Visual state との間を直接行き来する遷移パターンは認められず、Intermediate state を必ず経由するということがまず明らかになった。そして、この Frontal-Intermediate-Visual (F-I-V) という経路に従った状態遷移頻度が、行動レベルで観察される視覚意識の揺らぎの頻度と強く相関していた。すなわち、bistable perception を経験しているときヒトの脳は、たとえ視覚意識上は安定していたとしても、神経活動上は複数の状態を行ったり来たりしており、その遷移ダイナミクスの中である特定の neural travel (つまり F-I-V の遷移) が完了されたときに初めて視覚意識の変化が起きているらしい、ということだ。

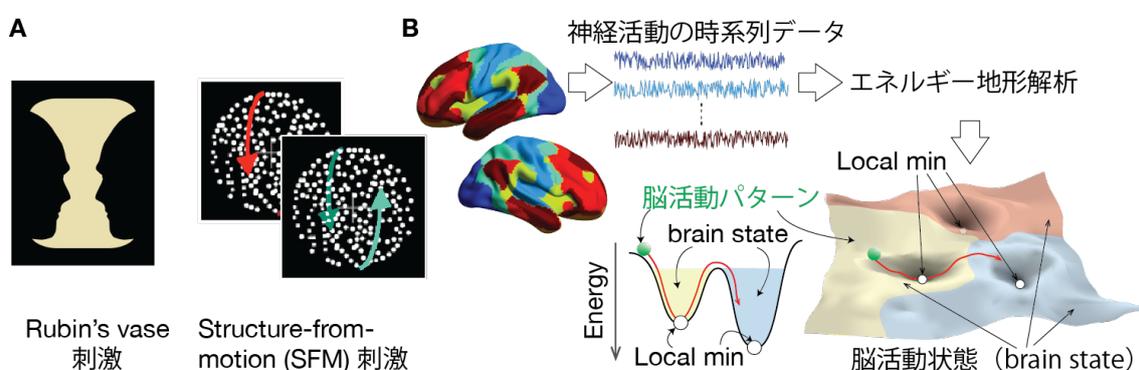


Fig. 1. 多義図形とエネルギー地形解析

もしこの描像が正しければ、前頭葉領域の活動も視覚意識の揺らぎの成立には必要不可欠なはずあり、彼らの活動を抑制すれば行動変容も起きるはずである。

たとえばエネルギー地形上のシミュレーションでは、DLPFC を不活性化させると、Frontal state と Intermediate state との間の壁 (energy barrier) が高くなり、Frontal state から Intermediate state への遷移が起こりづらくなるという予想が弾き出される。したがって、被験者の脳が Frontal state を示している時間帯に DLPFC の活動を一時的に抑制すれば、脳神経活動パターンは Frontal state に留まるしかなくなり、F-I-V 遷移頻度は下がるはずである。そして、被験者の視覚意識の揺らぎも弱まり、より安定した視覚経験をするはずだ。

では、これを実験的に検証するにはどうしたらいいのか？実はこの仮説の妥当性を調べるには特殊な実験システムが必要となる。つまり、SFM 刺激を見ている被験者の脳が3つの状態 (Frontal/Visual/Intermediate state) のうちどこにいるのかをリアルタイムで追跡し、たとえば、Frontal state にある時にだけ、DLPFC に抑制性 TMS を施行する、といったことができなければならないのだ。

そんなことができるデバイスはあるのか？あるといいなと思って我々も探したが、どこにも売っていなかった。ということで開発したのが、脳波計 (EEG) と TMS とちょっとした計算機を組み合わせた脳活動状態駆動型神経刺激法 (brain-state-driven neural stimulation system, BDNS; Fig. 2) である。オンライン解析をした EEG データとエネルギー地形解析とを突き合わせ、ほぼリアルタイムに神経遷移ダイナミクスを追跡し、そのトレース結果をトリガーに TMS を施行する、そんな動的神経刺激デバイスを作り、上記の仮説を検証した。

すると、3つすべての前頭葉領域が脳活動状態依存型の行動変容を惹起することが判明した。脳活動が Frontal state にいるときに DLPFC の活動を抑制すると視覚意識の揺らぎは減少したが、同じ DLPFC への抑制性 TMS であっても、脳が他の状態にいる時に施行した場合は有意な行動変容は認められなかった。IFC や FEF についても同様に脳活動状態依存型の行動変容が認められた。脳が Frontal state に滞留している時に IFC もしくは FEF の活動を低下させると、視覚意識はより不安定化し、揺らぎは増大したのである。

前頭葉領域の神経活動には、このような脳状態依存型の行動変容効果に加え、脳状態の履歴依存型の認知変容も内在していた。脳が Frontal state を経て Intermediate state に遷移したタイミングで TMS を施行するのと、Visual state を経て Intermediate state に移動したタイミングで TMS を施行するのとでは、視覚意識の揺らぎにもたらす効果が真逆だったのだ。逆に言えば、履歴依存型の行動変容効果が潜んでいたからこそ、履歴を無視して単に Intermediate state 時に TMS を施行するやり方では、行動への効果は相殺され、統計的には有意にならなかったというわけだ。

ここまで具体例と称して視覚意識の揺らぎを主題とした研究の結果を延々と述べてきたが、これらは、「エネルギー地形解析やBDNSを活用した大域的神経遷移ダイナミクスにフォーカスを当てた探索は、新たな神経メカニズムや動的な脳・行動因果関係を我々に見せてくれそうだ」ということを示していると言えそうだ。

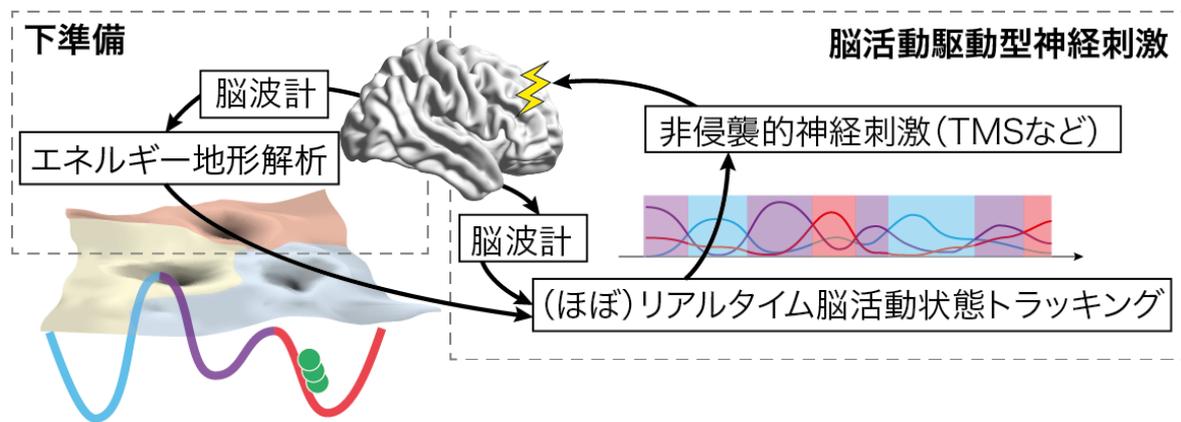


Fig. 2. 脳活動駆動型神経刺激法

さあ、ではいよいよ本題に入ろう。エネルギー地形解析やBDNSを自閉スペクトラム症（ASD）の神経基盤の研究に適用すると何が見えてくるのだろうか？

成人高機能ASD当事者の場合で考える。適切な前処理を施せばノイズではなく機能的バックボーンを評価できるということになっている安静時fMRI（resting-state fMRI, rsfMRI）データに対して、エネルギー地形解析を適用する。すると、ASD当事者でも定型発達者（TD）でも、登場する脳活動状態はその数、中身ともに大きな違いはなかった。どちらの群も、最も安定した二つの状態（major states）と2つの比較的不安定な状態（minor states）を抱えていた。

しかし、それぞれの安定度は異なっていた。特にASD群では、minor statesがTD群に比べて大きく不安定化しており、そのサイズもTD群のそれよりも有意に小さかった。

このminor stateの安定度の違いは、4つの脳状態間の移動をもとに算出される神経遷移ダイナミクスにも大きく影響していた。Major states間の直接遷移の頻度はASD群とTD群とで差はなかったが、minor statesを介したmajor states間の移動（間接的遷移）の頻度はASD当事者で激減していたのだ。ASD当事者ではminor statesが不安定なために、そこを経由する遷移が起こりづらく、結果、全体として状態間遷移自体が減少していた。

しかもASDで認められたこの大域的神経遷移ダイナミクスの硬直性は、症状とよく相関していた。Minor statesを介した状態遷移の頻度が少ないASD当事者の方が臨床的に計測される症状が重かったのだ。

加えて、この神経ダイナミクスの硬直性は、高機能 ASD 当事者にしばしば認められるユニークな知性とも相関していた。TD では間接的遷移頻度が高く、神経遷移ダイナミクスが柔軟な被験者の方が IQ スコアが高かったのに対して、ASD 当事者では逆に、間接的遷移頻度が低く、major states への滞留時間が長い被験者の方が高い IQ スコアを示していた。これは、大域的神経遷移ダイナミクスの硬直性が成人高機能 ASD 当事者の症状と知性双方のバックボーンである可能性を示している。

このように、ASD の症状や特徴的な思考パターンの裏にはどうも大域的神経遷移ダイナミクスの硬直性がありそうなのだが、これは本当に相関以上の因果的関係のある話なのだろうか？ここに介入をすれば、ASD の症状もある程度制御できるのだろうか？

ということで再度 BDNS の登場だ。ASD 当事者に対して、BDNS で minor states への遷移頻度増加を促すと認知的変容があるのかを探ってみる。具体的には、major state と minor states の間の energy barrier が低くなるような TMS 刺激を major states が現れたときにのみ与え、major state から minor states への遷移確率を上げる。このセッションを 20 分ほど行い、その前後での認知機能の変化を比較するというわけだ。

結果、音だけがして神経刺激作用はないコントロール条件 (Sham 刺激) と比べてみると、minor state への遷移を促すような抑制性 TMS 刺激をした場合、major-minor-major という間接的遷移の頻度は増加していた。さらに自発的課題切替テストという心理課題で計測される認知の硬直性も改善し、bistable perception テストで定量化される視覚の硬直性も刺激前に比べて改善していた (Fig. 3)。加えて、その行動上の改善量は神経データ上の改善量とよく相関していた。

一方、この BDNS によってあまり影響を受けなかった認知コンポーネントもあった。長期記憶能力だ。高機能 ASD 当事者が比較的高パフォーマンスを出すことで知られている宣言記憶などのスコアは、この動的神経刺激によってそれほど影響を受けなかった。

すなわち ASD 当事者において観察される大域的神経遷移ダイナミクスの硬直性は、ASD の中核症状の一つである認知・感覚の硬直性の神経基盤のようだということが明らかになったのだ。

さらに、TD 群に対しての週一回 8 週間に渡る BDNS が長期的行動変容効果を惹起し、視覚意識の柔軟性の向上を持続することができたという直近の研究結果を踏まえると、この動的神経刺激法による ASD 中核症状への効果は、将来的に新たな非侵襲的治療法に結びつく可能性すらある。

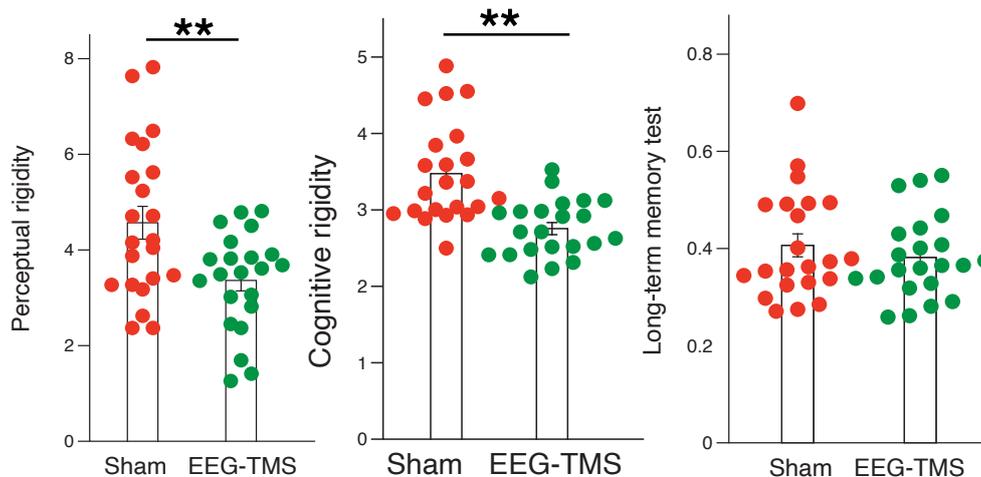


Fig. 3. BDNS による ASD の認知の硬直性の改善.

では ASD 以外の精神神経疾患ではどうなのだろう。ASD と並び罹患率の高い発達障害である ADHD について見てみることにする (Fig. 4)。

やることは同じだ。5歳から13歳の ADHD 当事者および年齢・性別・IQ をマッチした TD 被験者から取得された rsfMRI データをエネルギー地形解析に投入する。今回は子供だからだろうか、TD・ADHD 双方の群で、上述の成人で同定された4つの神経活動状態に加えて2つ新規の脳状態が出現した。そうは言っても TD では、その新規の脳状態は非常に不安定であり、minor of minor states のような程度だったが、ADHD 当事者では6つすべての脳状態が同じ程度に安定だった。つまり、major states は TD に比べてより不安定で、minor states と新規出現した2つの minor states は TD に比べて安定的だったということだ。

では神経遷移ダイナミクスはどうだったのか？ TD の子供では、上記の成人 TD と同様の遷移パターンであり、新規に出現した2つの脳状態は状態遷移にほぼ関与していなかった。一方 ADHD 当事者では、4つの minor states 全てが同じ程度出現し、彼らを経由した間接的状态遷移(major-minor-major の移動)も TD に比べて遥かに増大していた。そして、その増大量は、ADHD の重症度、特に過活動性の重症度と強く相関していた。

さらにこの ADHD 特異的な間接的状态遷移の増大が何に由来しているのか、ということをも intrinsic neural timescale 解析というデータ駆動型解析で調べると、左頭頂葉のある領域の不安定な神経活動がその震源だろうということまで明らかになった。

では、その場所に TMS をかけて活動を抑制すれば ADHD の過活動性や注意の不安定性は治るのか？残念ながらそれは現在実験中であり、詳細な結果を示すことはできないが、どうやらそうなりそうな雰囲気である。これらの結果は、大域的神経遷

移ダイナミクスという視点が、ADHDをもたらし神経メカニズムの解明や治療的介入ポイントの同定にも役立つということを示している。

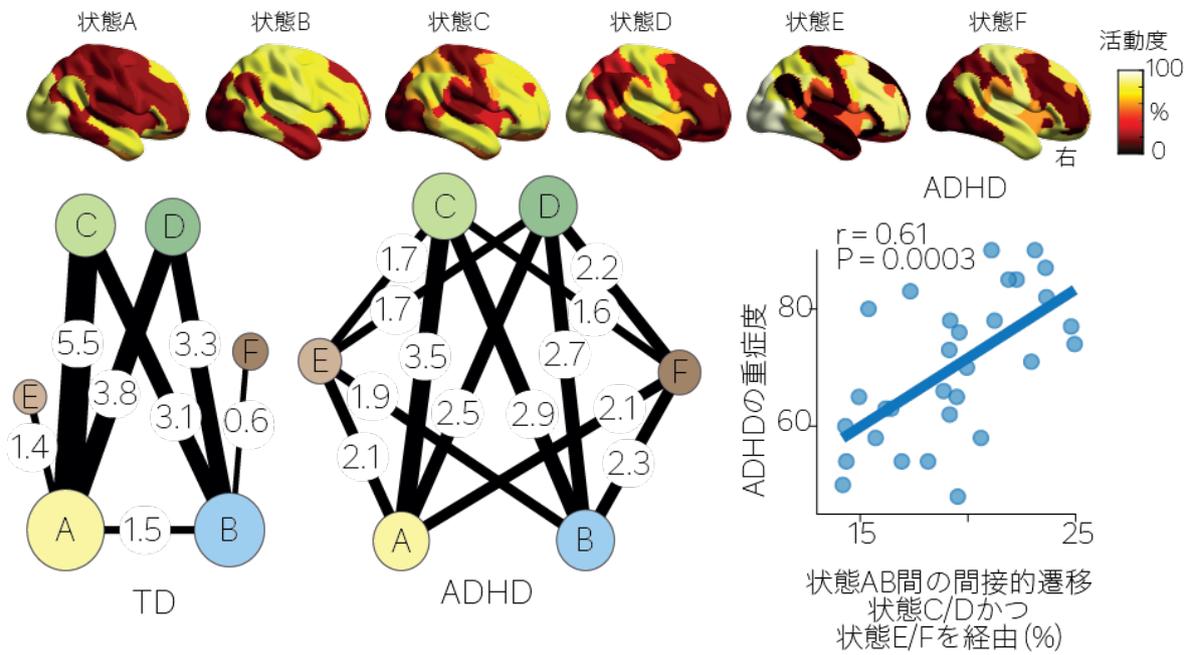


Fig. 4. ADHD 当事者に見られる神経遷移ダイナミクス

以上、長々と報告書を書かせていただいた。さまざまな方法論的革新によってモデル動物でも脳全体の神経活動が同時計測できるようになりつつある昨今、そういった時空間的に高次元な神経データから脳全体の神経相互作用ダイナミクスを状態遷移という形で再構成しようとする試みは、新たな生物学的知見と未来の治療法の糸口を我々に提示してくれる可能性がある。