

社会性感覚に関する自閉症の脳機能ネットワーク動態研究

中井信裕

神戸大学大学院医学研究科 生理学分野

【研究の背景】

自閉スペクトラム症(自閉症)は、遺伝的要因が多数存在し、「スペクトラム」という名前の通り、その症状も多様である。そのため単一の脳領域の機能異常として捉えることが難しく、脳全体的なネットワークとしてののはたらきを理解する必要がある。これまでの機能的核磁気共鳴画像法(fMRI)を中心にしたヒト脳機能研究から自閉症の脳機能ネットワーク異常が示唆されているが、装置内の静止・安静状態が主な解析対象とされ、他者との相互作用など社会性感覚モダリティが生じる行動状態の脳機能ネットワークは明らかとなっていない。さらに、社会行動条件では他者の検出、認知、そして接近・退避などの表出行動による感覚フィードバックなど多様な感覚情報が存在するため、行動と脳機能ネットワークを結び付ける事はこれまでの技術では困難であった。そこで、感覚入力から行動出力まで網羅的に捉えることのできる新しい統合的研究が必要であると考へ、本研究計画の土台となるマウス用バーチャルリアリティ(VR)システム¹⁾を構築し、社会性感覚の受容から行動表現に至る過程を複数個体を用いて計測することができる新しい社会性 VR 実験系として発展させた。本研究では、VR システムによるマウスの社会行動中の皮質活動測定を通じて多領域間の脳機能ネットワークを解析し、自閉症行動につながる社会性感覚モダリティ異常を明らかにしていく。

【目 的】

本研究では、社会性刺激を制御可能な VR システムを用いて、自閉症モデルマウスの行動異常につながる感覚情報処理プロセスを脳機能ネットワークの観点から解明することを目的とする。さらに、機械学習を活用することで、自閉症に関連する脳機能ネットワーク異常を定量化し、自閉症の脳機能画像診断に向けたトランスレーショナル研究を目指す。

【方 法】

本研究では、インタラクティブ型ソーシャルバーチャルリアリティ(iSVR)システムを用いて、自閉症モデルマウスの社会行動および脳機能ネットワークの解析を行った。実験には Emx1-cre 依存的 GCaMP6f トランスジェニックマウス系統と自閉症モデルマウス系統を掛け合わせた成体の雄マウスを使用した。自閉症モデルには、ヒトゲノム異常を再現した 15 番染色体重複モデルマウス²⁾を用いた。iSVR システムにより視覚、嗅覚、触覚の感覚刺激を提示し、現実の社会的相互作用環境を VR 上で再現した条件下で行動測定を実施した。社会条件にはマウスアバターを使用し、同性個体の尿を嗅覚情報として付加した。対照群の非社会条件にはオブジェクトモデルと中立的な匂いを使用した。両条件において他者とのインタラクション時に触覚フィードバックをひげ刺激として提示した。

脳機能の解析には経頭蓋広視野カルシウムイメージングを用い、行動中マウスの大脳皮質の神経活動を領野レベルで計測した。皮質活動情報から領野間の脳機能ネットワークをグラフ理論に基づき可視化し、自閉症モデルマウスの社会的相互作用時の脳機能ネットワーク動態を時系列的に解析した。また、リカレントニューラルネットワークを用いた機械学習により、自由探索行動時の脳活動情報から自閉症モデルマウスの分類を行い、分類性能に寄与する脳領域を調査した。

【結 果】

野生型マウスはマウスアバターとの接触回数が有意に増加し、社会条件に対する嗜好性が確認された。一方、自閉症モデルマウスではこの傾向が見られなかった。脳機能ネットワーク解析では、社会的相互作用前後における機能的結合の有意な変化 (Network Based Statistics, $P < 0.05$) が社会条件において脱相関性に現れることが確認された。さらに、機械学習による遺伝子型分類では、運動状態における皮質活動情報から自閉症モデルマウスを高精度に分類でき、特に前頭・頭頂連合野が判別精度に重要な役割を果たす領域であることが示唆された。

【考 察】

iSVR システムを用いた実験で、自閉症モデルマウスの社会行動異常が現実世界での行動表現型と同様の傾向にあったことから、本システムが社会性感覚モダリティに対する行動および脳応答の評価系として有用であることが示された。また、頭頂連合野を含む脳機能ネットワークに特有の変化が観察されたことから、自閉症における感覚統合の機能異常が示唆される。今後、光遺伝学等を用いた神経活動への介入実験を行うことで、自閉症モデルマウスの脳機能ネットワークがもつ生理的および行動的意義を明らかにしていく必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

機械学習によって脳機能ネットワーク情報から自閉症を診断する試みがこれまでも行われているが、社会刺激に対してどのような感覚モダリティが発生するか、それによってどのような自閉症行動の表現型につながるのか、といった時系列的な変化はモデル化できていない。本研究では、行動状態のデータ解析を行うことで、自閉症の行動表現型を予測することのできる脳機能ネットワークの同定を目指している。時系列的に脳機能ネットワークと行動表現型を結びつける新しい診断指標を提示することができれば、自閉症の表現型の多様性を捉えた画期的なトランスレーショナル研究が進展することが期待される。

【参考・引用文献】

1. N Nakai, M Sato*, O Yamashita, Y Sekine, X Fu, J Nakai, A Zalesky, T Takumi*. Virtual reality-based real-time imaging reveals abnormal cortical dynamics during behavioral transitions in a mouse model of autism. *Cell Reports*, 112258, 2023.
2. J Nakatani, K Tamada, F Hatanaka, S Ise, et al. Abnormal behavior in a chromosome-engineered mouse model for human 15q11-13 duplication seen in autism. *Cell*, 137(7), 1235-46 2009.