

言ではない。それほど自閉症の障害モデルは多岐に渡っておりさまざまな仮説を立てることができるといふ点で、自閉症という障害の多様性と複雑さを物語っていると言える。主な報告を紹介すると、Ringら<sup>49)</sup>(1999)は隠し絵の課題(embedded figures test, 以下EFT)を用いてfMRIによる脳内の賦活部位同定を試みた。その結果自閉症群は視覚認知を司る腹側後頭側頭部皮質が賦活したのに対し、対照群は主に実行機能を司る背側前頭前野と頭頂葉皮質が賦活されていた。このことから自閉症は視覚情報の処理過程で全体的認知より部分的認知を使用する傾向があるとした。Mullerら(2001<sup>40)</sup>, 2003<sup>41)</sup>)は視覚刺激に対応した指の運動を行っている間にfMRI測定を行い、自閉症者では健常者と比較して異なった部位が賦活されることから、小脳-視床-皮質系の機能的な障害が自閉症の神経学的な病理として想定されるとしている。Lunaら<sup>36)</sup>(2002)は、空間的作業仮説(spatial working memory)施行時に前頭前野および後帯状回の低賦活を報告し、実行的な認知機能の障害が新皮質の神経回路の障害によるものである可能性があるとしている。一方、Allenら<sup>2)</sup>(2003)は運動および注意のタスクを用いて小脳の活動に注目した結果、小脳の賦活が自閉症者では運動タスクで高く、注意タスクでは低いという結果を得た。そしてこの結果は自閉症における小脳の機能障害の関与の仕方が認知と運動では異なる可能性があるとしている。2004年に入ると同じく高機能広汎性発達障害を対象に多くの研究が報告されている。Hadjikhaniら<sup>22)</sup>(2004)は視覚刺激を用いて自閉症では初期視覚野が正常に機能していること、Allenら<sup>3)</sup>(2004)は単純な運動タスクを用いて小脳の機能を測定し、動いた指と対側および後頭の大脳における非定型な賦活に加えて、同側の前小脳半球の高い賦活が認められたこと、Mullerら<sup>42)</sup>(2004)は視覚運動学習を用いて一次視覚運動野や運動前野に非定型な活動が認められることを報告している。さらにJustら<sup>31)</sup>(2004)は文章理解のタスクを用いてWernicke領域の高賦活とBroca領域の低賦活と共に、自閉症者では脳内の各部位間の機能的な連絡に障害が認められるとして、言語プロ

セスのための広汎な神経ネットワークの障害が示唆されるとしている。Gervaisら<sup>19)</sup>(2004)は声楽でない音に対しては正常な賦活パターンを示すものの、声楽に対しては上側頭回の賦活に失敗しているとして、自閉症者における社会性に関連する音声の情報に対する大脳の処理過程の異常を示唆する所見であると結論づけている。

以上のようにさまざまなタスクを用いて自閉症の認知障害と対応する脳内の神経活動を測定しているものの、特異な脳の活動を示す所見は数多く得られても自閉症の全体像を理解するまでには至っていないのが現時点での到達点である。

#### 4. まとめ

自閉症を対象とした脳の形態および機能的な特徴について概説した。この領域は近年注目を集めている脳研究の一部であり、急速に進歩しつつある技術革新に後押しをされる形で解明が進んでいる領域である。しかし現在まで確かに多くの知見が得られはしたが、遺伝子解析を含む他の生物学的な分野と同様に障害の病因に直結する決定的な発見には未だ至っていない。このことは病因を一遺伝子や脳内の一局在に求めることには無理があり、結局は複数の遺伝子の関与や神経回路の異常が障害の発現につながるという考え方や、あるいは自閉症が年齢や治療的な介入によってその病像が変化するように、日々変化する環境と固体との相互作用の結果、病像が形成されるという考え方が自閉症理解に必要なことを示していると考えられる。いずれにしても今後も自閉症を理解するための認知モデルをはじめとした理論の構築と、それを基礎にした地道なデータの集積が重要であることは言うまでもない。

#### 文 献

- 1) Akshoomoff N, Lord C, Lincoln AJ, et al (2004) Outcome classification of preschool children with autism spectrum disorders using MRI brain measures. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43 : 349-357.
- 2) Allen G and Courchesne E (2003) Differen-

- tial effects of developmental cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum : an fMRI study of autism. *Am J Psychiatry*, 160 : 262-273.
- 3) Allen G, Muller RA & Courchesne E (2004) Cerebellar function in autism : functional magnetic resonance image activation during a simple motor task. *Biol Psychiatry*, 56 : 269-278.
  - 4) Aylward EH, Minshew NJ, Field K, et al (2002) Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology*, 23 : 175-183.
  - 5) Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, et al (2004) White matter structure in autism : preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry*, 55 : 323-326.
  - 6) Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, et al (1999) Social intelligence in the normal and autistic brain : an fMRI study. *Eur J Neurosci*, 11 : 1891-1989.
  - 7) Boddaert N, Chabane N, Gervais H, et al (2004) Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism : a voxel-based morphometry MRI study. *Neuroimage*, 23 : 364-369.
  - 8) Boddaert N, Chabane N, Belin P, et al (2004) Perception of complex sounds in autism : abnormal auditory cortical processing in children. *Am J Psychiatry*, 161 : 2117-2120.
  - 9) Brambilla P, Hardan A, di Nemi SU, et al (2003) Brain anatomy and development in autism : review of structural MRI studies. *Brain Res Bull*, 15 : 557-69.
  - 10) Carper RA, and Courchesne E (2000) Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain*, 123 : 836-844.
  - 11) Carper RA, Moses P, Tigue ZD, et al (2002) Cerebral lobes in autism : early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage*, 16 : 1038-1051.
  - 12) Castelli F, Frith C, Happe F, et al (2002) Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes, *Brain*, 125 : 1839-1849.
  - 13) Chung MK, Dalton KM, Alexander AL, et al (2004) Less white matter concentration in autism : 2 D voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 23 : 242-251.
  - 14) Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press G, et al (1988) Hypoplasia of cerebellar vermis lobules VI and VII in autism. *N Eng J Med*, 318 : 1349-1354.
  - 15) Courchesne E, Karns CM, Davis HR, et al (2001) Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorders : an MRI study. *Neurology*, 24 : 245-254.
  - 16) Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N (2003) Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*, 290 : 337-344.
  - 17) Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, et al (2000) The functional neuroanatomy of social behaviour : changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain*, 123 : 2203-2212.
  - 18) De Fosse L, Hodge SM, Makris N, et al (2004) Language-association cortex asymmetry in autism and specific language impairment. *Ann Neurol*, 56 : 757-766.
  - 19) Gervais H, Belin P, Boddaert N, et al (2004) Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat Neurosci*, Aug ; 7 ( 8 ) : 801-802. Epub 2004 Jul 18.
  - 20) Grelotti DJ, Klin AJ, Gauthier I, et al (2005) activation of the fusiform gyrus and amygdala to cartoon characters but not to faces in a boy with autism. *Neuropsychologia*, 43 : 373-385.
  - 21) Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, et al (2004) Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism spectrum disorder view faces. *Neuroimage*, 22 : 1141-1150.
  - 22) Hadjikhani N, Chabris CF, Joseph RM, et al (2004) Early visual cortex organization in autism : an fMRI study. *Neuroreport*, 15 : 267-270.
  - 23) Hall GB, Szechtman H & Nahmias C (2003) Enhanced salience and emotion recognition in

- Autism : a PET study. *Am J Psychiatry*, 160 : 1439-1441.
- 24) Hardan AY, Minshew NJ, Mallikarjuhn M, et al (2001) Brain volume in autism. *J Child Neurol*, 16 : 421-424.
  - 25) Hardan AY, Jou RJ, Keshavan MS, et al (2004) Increased frontal cortical folding in autism : a preliminary MRI study. *Psychiatry Res*, 15 : 263-268.
  - 26) Hazlett EA, Buchsbaum MS, Hsieh P, et al (2004) Regional glucose metabolism within cortical Brodmann areas in healthy individuals and autistic patients. *Neuropsychobiology*, 49 : 115-125.
  - 27) Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, et al (2003) Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain*, 126 : 1182-1192.
  - 28) Herbert MR, Ziegler DA, Makris N, et al (2004) Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann Neurol*, 55 : 530-540.
  - 29) Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, et al (2005) Brain asymmetries in autism and developmental language disorder : a nested whole-brain analysis. *Brain*, 128 : 213-126.
  - 30) Hubl D, Bolte S, Feineis-Matthews S, et al (2003) Functional imbalance of visual pathways indicates alternative face processing strategies in autism. *Neurology*, 61 : 1232-1237.
  - 31) Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, et al (2004) Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism : evidence of underconnectivity. *Brain*, 127 : 1811-1821.
  - 32) Kates WR, Burnette CP, Eliez S, et al (2004) Neuroanatomic variation in monozygotic twin pairs discordant for the narrow phenotype for autism. *Am J Psychiatry*, 161 : 539-546.
  - 33) Kwon H, Ow AW, Pedatella KE, et al (2004) Voxel-based morphometry elucidates structural neuroanatomy of high-functioning autism and Asperger syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 46 : 760-764.
  - 34) Lainhart JE, Piven J, Wzorek M, et al (1997) Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36 : 282-290.
  - 35) Lotspeich LJ, Kwon H, Schumann CM, et al (2004) Investigation of neuroanatomical differences between autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 61 : 291-298.
  - 36) Luna B, Minshew NJ, Garver KE, et al (2002) Neocortical system abnormalities in autism : an fMRI study of spatial working memory. *Neurology*, 59 : 834-840.
  - 37) McAlonan GM, Daly E, Kumari V, et al (2002) Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain*, 125 : 1594-1606.
  - 38) McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, et al (2005) Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain*, 128 : 268-276.
  - 39) Muller RA, Behen ME, Rothermel RD, et al (1999) Brain mapping of language and auditory perception in high-functioning autistic adults : a PET study. *J Autism Dev Disord*, 29 : 19-31.
  - 40) Muller RA, Pierce K, Ambrose JB, et al (2001) Atypical patterns of cerebral motor activation in autism : a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry*, 49 : 665-676.
  - 41) Muller RA, Kleinhans N, Kemmotsu N, et al (2003) Abnormal variability and distribution of functional maps in autism : an FMRI study of visuomotor learning. *Am J Psychiatry*, 160 : 1847-1862.
  - 42) Muller RA, Cauich C, Rubio MA, et al (2004) Abnormal activity patterns in premotor cortex during sequence learning in autistic patients. *Biol Psychiatry*, 56 : 323-332.
  - 43) Ogai M, Matsumoto H, Suzuki K, et al (2003) fMRI study of recognition of facial expressions in high-functioning autistic patients. *Neuroreport*, 24 : 559-563.
  - 44) Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, et al

- (2000) Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain*, 123 : 1838-1844.
- 45) Pierce K and Courchesne E (2001) Evidence for a cerebellar role in reduced exploration and stereotyped behavior in autism. *Biol Psychiatry*, 49 : 655-664.
- 46) Pierce K, Muller RA, Ambrose J, et al (2001) Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism : evidence from functional MRI. *Brain*, 124 : 2059-2073.
- 47) Pierce K, Haist F, Sedaghat F, et al (2004) The brain response to personally familiar faces in autism : findings of fusiform activity and beyond. *Brain*, 127 : 2703-2716.
- 48) Piggot J, Kwon H, Mobbs D, et al (2004) Emotional attribution in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder : a functional imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43 : 473-480.
- 49) Ring A, Baron-Cohen S, Wheelwright S (1999) Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism : a functional MRI study of embedded figures task performance. *Brain*, 122 : 1305-1315.
- 50) Rojas DC, Smith JA, Benkers TL, et al (2004) Hippocampus and amygdala volumes in parents of children with autistic disorder. *Am J Psychiatry*, 161 : 2038-2044.
- 51) Schultz RT, Gauthier I, Klin A, et al (2000) Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 57 : 331-340.
- 52) Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, et al (2004) The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism ; the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci*, Jul 14 : 24 (28) : 6392-6401.
- 53) Wang AT, Dapretto M, Hariri AR, et al (2004) Neural correlates of facial affect processing in children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43 : 481-490.
- 54) Wilcox J, Tsuang MT, Ledger E, et al (2002) Brain perfusion in autism varies with age. *Neuropsychobiology*, 46 : 13-16.
- 55) Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, et al (2000) Temporal lobe dysfunction in childhood autism : a PET study. *Positron emission tomography. Am J Psychiatry*, 157 : 1988-1993.

## 自閉症の認知機能

十一元三<sup>1,2)</sup>

抄録：自閉症者における認知と関連した機能について、臨床所見を紹介しつつ認知心理学的研究を中心に概観した。基本的な生理学的状態については、覚醒レベルの亢進を示唆する臨床所見と電気生理学的知見が得られている。対人性の関与する注意については、臨床所見と合致して、共同注意が部分的に低下しているという結果が報告されている。一方、対人性が関与しない持続性注意の検査では明らかな問題は認められていない。エピソード記憶については、臨床的には優れた記憶を示す傾向があるのと対照的に、自閉症群において検査成績の低下を報告するものが多い。しかし、高機能自閉症を対象とした場合、年齢が高まるにつれ対照群と相違は減少している。また、いわゆるサバン症候群では、特定の対象についてのみ記憶成績が秀でるという結果が報告されている。言語、感情、自己意識に関しても、検査方法により結果は異なるものの、自閉症の臨床像と符合すると思われる問題が各領域において見出されている。これらの認知特性と自閉症の診断学的特徴、そして神経学的基盤との関連が今後は注目される。

脳と精神の医学 16(1)：27-37, 2005

**Key words** : autism, attention, memory, language, emotion, executive function

## 1. はじめに

自閉性障害（自閉症）は精神発達遅滞を合併することが多いことより、自閉性障害に固有の認知特性を探ろうとする研究は、高機能自閉症（精神発達遅滞をとまなわない自閉症）への注目とともに活発となった。本稿では、認知心理学的研究を主な対象として、高次認知機能（狭義）にあたるエピソード記憶、言語処理、実行機能などに加え、非高次の認知機能に相当する注意、さらに知

的機能には含まれない「感情」などのテーマを取り上げた。その際、個々の検査課題についての詳述は控え、展望的考察にとって重要と思われる結果の概略を紹介した。自閉症は多彩な特徴を有するが、診断学的には、「コミュニケーションや情緒的疎通性を含む対人相互性の障害」と「強迫的で限局化された精神活動や行動の様式」の2点に要約でき、加えて幾つかの診断補助的ともいえる特有の状態像を呈することが多い<sup>(40)</sup>参照)。以下、項目別に臨床所見の紹介と文献展望を行いながら、自閉症の診断的特徴とそれらの知見との関

## Cognitive function in autism

1) 京都大学医学部保健学科 [〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町53] Motomi Toichi : School of Health Sciences, Kyoto University Faculty of Medicine, 53, Shogoin-Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507 Japan

2) Department of Psychiatry, School of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

【十一元三 E-mail : toichi@hs.med.kyoto-u.ac.jp】

係について適時考察を加えた。

## 2. 精神活動別にみた特徴

### 1. 注意

「注意」については研究者により異なった分類がなされているが、それらは必ずしも明確な神経学的裏付けに基づくものではないため、よく知られた臨床所見に沿って注意の問題を取り上げることにする。

自閉症における注意の問題は、最初期の報告以来、常に指摘されてきた。例えば、外界へ関心を払うことなく自己の心内事象に没頭するため“absent-minded”<sup>15)</sup>という印象を与え、呼びかけに応じないことがあるため難聴と間違えられやすい等はその好例である。一方、関心を向けた対象には、強い注意を払い続けることが多い。さらに、大音響など強い刺激に全く反応しない(驚愕反射の欠如など)かと思えば、かすかな刺激に強く反応することがあり、“刺激の過剰選択性” stimulus overselectivity と呼ばれてきた。

注意に大きな影響を与えると考えられる「覚醒」の状態についても、臨床所見をもとに過覚醒 hyperarousal 仮説などが提唱された<sup>14)</sup>。覚醒状態に関して、血中カテコラミン、あるいは脳波、心拍、皮膚電気反応などの電気生理学的指標を用いた研究からは必ずしも一貫した結果は得られていないが、概して覚醒亢進を示唆するものが多い(レビューとして<sup>46)</sup>)。また、一部の自閉症者で副交感神経活動に対する精神作業の影響が通常とは逆転(抑制的ではなく賦活的に作用)することが報告されている<sup>65)</sup>。

対人的な注意については、視線が合いにくいという所見が有名である。しかし、単に合わないのみならず意図的に視線を避ける(gaze aversion)場合や、視線の合うケース(特に高機能自閉症)も少なくない。従って、自閉症において対人的注意が単純に低下している訳ではないことが示唆される。一方、相手の視線や指さしに誘発される注意の移動(共同注意 joint attention)については、臨床観察上、明らかに減弱が認められる。近年、共同注意を検査的に調べた研究報告も

現れた。その最初の報告<sup>30)31)</sup>では、ディスプレイに呈示された視線方向が空間的注意に与える影響に注目し、意識過程の強く関与する場合と反射的反応とを区別して共同注意を調べている。興味深いことに、意識過程の関与する共同注意現象に乏しい自閉症者においても、反射的レベルでは対照群と同様の共同注意を示した。半視野ごとの刺激呈示を行った上記研究とは異なり、自然状況により近いと言える単一相貌の中心視野呈示かつ相互的視線(mutual gaze)条件を用いて筆者らが調べたところ、反射的共同注意は高機能自閉症群で低下していた<sup>66)</sup>。これらの結果より、臨床的に共同注意と呼ばれる現象には種々の要素が混在しているが、その一部は自閉症者において減弱していると推測される。

対人的要素を含まない注意に焦点をあてた研究はあまり報告されていない。例えば、即時想起を通じて注意を調べる「数唱」(ウェクスラー知能検査の言語性課題に含まれる)は良好なことが多い(レビューとして<sup>47)</sup>)。また、高機能自閉症者を対象に文字消去テストを行った研究でも、年齢と知能の一致した対照群と比べ、正答およびエラーを含めて成績に有意差はなかった。ただし、テスト施行中の脳血流活性化(背外側前頭前野)で高機能自閉症群は亢進傾向を示した<sup>67)</sup>。このように少なくとも高機能者については、非対人的刺激を用いた注意維持の検査上、大きな問題は見出されていない。

### 2. 記憶

優れたエピソード記憶 episodic memory は、自閉症者にしばしばみられる特徴の一つであり、最初の自閉症の報告でも excellent rote memory という表現で記載されている<sup>15)</sup>。この現象は数唱のような短期記憶(神経心理学では即時想起に相当)のみならず、長期記憶(同じく近時および遠隔記憶に相当)にも当てはまるが、その対象は特定の事柄(日付、番号、名前、標章の図柄など)に限られることが多い。

エピソード記憶の検査として、超スパン再生課題(記憶範囲を上回る個数の単語や視覚素材を呈示して自発的に想起できた正答数を調べる)や再

認課題（想起にあたり、検者の用意した材料の中から選ぶ）を用いた研究が多いが、上述の臨床所見とは符合し難い結果が報告されている。それらは研究ごとの相違が小さくないものの、結果を全体として眺めると、以下の傾向が認められる。すなわち、精神遅滞をとまなう被験者どうしを比較した場合、知能の一致した対照群に対する成績低下が自閉症群に認められるが<sup>4)</sup>、高機能者どうしを比較した場合、被験者の年齢が成人に近づくにつれ、対照群との相違が消失するという傾向<sup>20)</sup>である（レビューとして<sup>54)</sup>）。このことは、知能発達と年齢の2要因が、自閉症者の検査結果に影響を与えることを示唆している。

上記以外で記憶成績に影響を与える要因として、課題に用いた素材（言語性記憶では単語）の性質が考えられる。例えば、具象語と抽象語の各リストを用いて自由再生を行った研究<sup>45)</sup>では、具象語を使用した場合には高機能自閉症群の成績が対照群を下回ったが、抽象語では差がなかった。このことは、用いた単語の性質により結果が異なることを示している。また、対照群では単語の連想価（ある語に対して連想できる項目の多さ）が高いほど、その単語が記憶にとどまりやすくなるが、この傾向が自閉症群にはみられなかった。さらに、対照群と異なり、自閉症群の記憶成績はレイブン色彩図形マトリクスの得点（非言語性知能の指標）と相関した<sup>54)</sup>。また、エラー（誤想起）のタイプにも相違がみられた。すなわち、対照群では意味的エラー（例：“りんご”の代わりに“いちご”と答える）が中心であったのに対して、自閉症群では音韻的エラー（例：“とくべつ”の代わりに“くべつ”と答える）が目立った。これらの所見は、自閉症者は定型発達者と異なった語の記銘あるいは貯蔵を行っている可能性を示唆している。上記研究以外でも、語の意味を利用しやすい単語リスト（例えば、リスト中の単語を並べると一つの文章が構成できるなど）を用いた場合に自閉症群の成績が対照群を下回ることが多い<sup>13)32)</sup>。

次いで、語の再認記憶に対する記銘方法の影響を筆者らが調べたところ、定型発達者とは異なるパターンが見出された<sup>48)</sup>。予想通り対照群では、

記銘における語の処理方法（語の意味、発音、表記のいずれかに注目するような教示を与える）が記憶成績に影響を与え、意味処理を行った単語を最も良く覚えるという処理水準効果 levels-of-processing effect が確認された。それに対して自閉症群では処理水準効果が認められず、いずれの記銘処理に対しても同程度の記憶成績を示した。さらに、意味処理を行った単語の記憶成績と相関する個人要因を調べたところ、対照群とは異なり、自閉症群ではレイブン色彩図形マトリクスの得点と有意な相関を示した<sup>53)</sup>。この結果は、前段で述べた自由再生の結果が、単語を呈示された際の記銘方法の違いに起因する可能性を否定しないものの、それ以外の要因も関与していることを示唆している。その候補の一つとしては、エピソード記憶を支える意味記憶の問題が考えられる（後述）。

#### （1）サバン症候群における記憶

自閉症者の中にサバン症候群 savant syndrome（精神遅滞を有しながらも描画や音楽、暗記や計算など特定の領域で傑出した能力を発揮する状態）が見出されることは、以前から知られてきた<sup>34)35)</sup>。年月日をきいて、直ちに曜日を言い当てる“カレンダー計算”もそのような能力の一つといえる。エピソード記憶に関するサバン症候群の報告の一つとして、市街バスの路線番号の記憶に優れた自閉症者6名に関する研究<sup>29)</sup>がある。対照群はサバンの特徴を有さない自閉症者6名であり、路線番号以外の記憶素材を用いた場合、両群間に記憶成績の相違はなかった。ところが、路線番号を用いた対連合学習を行うと、サバン群の成績が対照群を上回った。さらに、対連合学習で用いる数字ペアのうち、同一の車庫から出発する路線番号のペアと、車庫が異なる場合のペアとを比較した場合、サバン群では同一車庫由来の成績が良かったのに対し、対照群では両者に差がなかった。このことより、サバンの記憶の背景には何らかの組織的構造を有する知識が背景にあると考えられる。

次に、人名に対して優れた記憶を示すサバンの自閉症者に関するケース研究<sup>21)</sup>では、この症例は、普通名詞に対する記憶（自由再生）は、知能

相応といえる通常の成績であったが、記憶リストに人名を用いると、普通名詞の場合を大きく上回った。同じケースを対象に、忘却の主要因といわれる“干渉”interference（前後に覚えた事柄の影響によって物事を忘れる現象）について調べた報告<sup>22)</sup>では、普通名詞に対しては順向干渉（先に覚えた事項の影響で後の記憶が低下する現象）、逆向干渉（左記と順序が反対の現象）とも対照群とほぼ同様であったが、人名を用いた場合には逆向干渉が全く認められなかった。

聴覚による暗譜を得意とする自閉症者のサバンに関する研究では、調性を有する作品（ピアノ）に対して驚くべき記憶を示すが、無調の作品についてはそうではないことを確かめた報告がある<sup>36)</sup>。

以上の報告より、サバン症候群の自閉症者は、熟達領域に関連する場合に限り、通常期待される範囲を大きく上回る記憶能力を発揮することを示している。これらのサバン症候群にみられる記憶特性は、自閉症者のもつ強迫的傾向と関係することは容易に想像できるが、独自の記憶対象については対人相互性の障害との関連も注目される。興味深いことに、彼らの特殊な能力と一般的知能との間には強い相関はみられない<sup>28)</sup>。

### 3. 言語

言語発達の遅れ、あるいは偏倚は自閉症の大きな特徴の一つである。しかし、この特徴は知能や年齢により少なからぬ影響を受けるため、自閉症に固有の特徴については議論の分かれるところである。その際、反響言語 echolalia などは言語所見に含まれるものの、高次認知処理の問題として捉えがたい部分があり、殆ど発語がないにもかかわらず言語指示には正しく応じる（すなわち意味理解が可能な）ケースが存在する点などには注意を要する。ここでは言語学的能力に限定して論じることとする。

#### (1) 意味 semantics と統語 syntax

単語だけでなく文章レベルでの会話能力を持つ場合、言語学的能力の評価が行いやすい。自閉症者の一部では、“てにをは”を欠いた文（英語圏でいう telegraphic English に類似）を話したり、

統語（文法）理解を必要とするような指示（「あなたの右手を A さんの左肩に載せて下さい」など）で混乱することがある。これらの所見は統語能力の問題を示唆している。一方、文レベルの意味理解については、統語能力との分離が困難な場合が多く、単語レベルの意味についても“知識”と“内容の理解”との判別が容易ではない（とくに高機能自閉症者は単語の知識が豊富となる傾向がある）。いずれの意味論的能力にせよ、認知心理学的には意味記憶 semantic memory（エピソード記憶とともに陳述的記憶に分類される）と密接に関連する現象といえる。

自閉症者について検査を用いて意味論的能力を調べた研究の多くはエピソード記憶課題を用いている。呈示用リストに含まれる単語どうしに意味的關係を持たせ、そうではないランダムなリストに対する記憶成績と比較する方法が主に利用されている。定型発達者の場合、同一カテゴリー（“果物”など）や文章を構成するような単語リストを用いると、カテゴリー群化 categorical clustering（同一カテゴリーの語をまとめて想起する）や体制化 organization（単語を意味を成すよう配列して想起する）という現象とともに記憶成績が向上することが知られている（レビューとして<sup>51)</sup>）。

初期の研究では、高機能ではない若年の自閉症者において、これらの記憶促進現象が減弱しているという結果が報告された<sup>27)</sup>。このことは、自閉症における意味論的能力の低下を示唆することになる。しかし、高機能者を対象とした研究では、対照群と同様のカテゴリー群化や体制化が報告されている<sup>2)</sup>。従って、自閉症者の意味論的能力は、年齢および知能発達にともない定型発達者との相違がなくなる傾向にあると言える。同じ方法論を用いて統語能力を調べた研究では、高機能自閉症の児童において統語の活用低下を報告するものもある。

エピソード課題以外を用いて意味理解の能力を調べたものとして、言語に対する連想を利用した研究<sup>44)51)</sup>がある。そこでは、呈示した単語に対し、密接な意味的關係を持つ語の連想成績を、意味的關係の薄い場合と比較している。意味的關係



があることによる連想成績の向上（意味プライミング効果の一つ）を指標として単語理解能力を評価したところ、高機能自閉症群と対照群との間には有意差がみられなかった。同じくカテゴリー判断課題（呈示刺激が特定の意味カテゴリーに属するかどうかを問う）<sup>37)38)</sup>やストループ課題を用いた研究<sup>7)10)</sup>でも、自閉症群において対照群同様の意味処理が行われているという結果が得られている。

上記以外の方法で意味論的能力を調べる方法では、ウェクスラー知能検査に含まれる「理解」課題がある。高機能ではない自閉症者については、従来から同知能検査の他の項目と比べ、「理解」の成績が低くなることが指摘されてきた。しかし、知的発達が良好になるにつれ言語性知能が動作性知能を上回ることが多く、それとともに「理解」の成績も相対的低値とはならないことが見出されている（レビューとして<sup>47)</sup>）。

以上を要約すると、統語能力に焦点を当てた研究報告は少ないが、意味論的能力については、年齢と知能が高くなるにつれ定型発達者に近づくように思われる。

## （2）意味記憶

意味論的能力として展望した言語概念の獲得は、エピソード記憶と並ぶもう一つの陳述的記憶 declarative memory である意味記憶 semantic memory の発達を反映しているともいえる。エピソード記憶の箇所でも取り上げた処理水準検査も、この意味記憶の働き（すなわちエピソード記憶への影響）を調べる重要な方法といえる。実際、意味論的能力の箇所で紹介した研究の多くは、意味記憶検査を実施していると言ってよい。そのうち、自由再生における体制化やカテゴリー群化を利用した研究、あるいは意味プライミングを調べた研究ではいずれも、成人に近い高機能自閉症者は定型発達者と同様の意味記憶を持つことを示唆する結果が報告されていた。さらに、能動および受動文の理解を問うことにより“常識”に関する意味記憶の発達を調べた研究でも、自閉症の児童は精神年齢相応に常識の利用が認められた<sup>26)</sup>。

一方、処理水準効果という側面から意味記憶を

調べた筆者らの研究（既述）では、成人の高機能自閉症者においても、定型発達者との相違（処理水準効果の減弱）が明らかであった<sup>48)53)</sup>。さらに、記憶錯誤 false memory を利用した研究でも、同様の結果が報告されている。この研究<sup>3)</sup>では、呈示する単語すべてが（リストに含まれない）あるキーワードと関連するよう作られたリストを使用し（例：“bed”, “night”, “dream” などすべて “sleep” と関連する）、想起（再認）時にそのキーワードを誤って選択する割合について調べている。その結果、このタイプの記憶錯誤が対照群では高頻度に現れるのに対して、高機能自閉症群は有意に低い出現率となった。このことは、意味記憶における概念の連想関係が、定型発達者ほどエピソード記憶に影響を与えないため、かえって記憶が“正確”になったと解釈できる。

言語性意味記憶の構成要素として、ことばの持つ概念のほかに、音韻的知識としての語彙 lexicon（有意味語の音韻列の集合体）がある。エピソード記憶の項で、自由再生の誤想起に関して音韻的エラー（前項参照）が自閉症群で増大していることを述べた。連想プライミングの技法を用いて、音韻連想と意味連想について調べた研究<sup>44)</sup>では、高機能自閉症群は音韻連想の強い亢進を示した。これらの結果より、自閉症者の意味記憶は音韻的な連想構造がよく発達している可能性がある。前段で述べたエピソード記憶の誤想起における意味連想作用の少なさと合わせ、自閉症者が持つ意味記憶の特徴をなしていると考えられる。

## （3）語用論 pragmatics, その他の言語能力

一部、意味論的能力と重なるが、自閉症では、敬語や謙譲語、比喩の理解、そのほか文脈や状況に応じた言語使用に問題がみられることが（特に実際の会話において）多い。この所見は、統語や意味理解に問題のない高機能自閉症者にも当てはまる。意味論的能力とも関連する問題として、一人称と二人称の転倒 pronoun reversal が有名である。また、高機能者においても「ここ/そこ」、「これ/それ」など会話状況に依存する直示語、「～してあげる/してもらう」の使い分け、あるいは敬語や謙譲語の使用に問題がみられることが少なくない。さらに、比喩（隠喩）、ことわざ、風

刺、皮肉などの理解が困難なことが多く、文の字面そのままに理解する“字義通り性” literalness がしばしばみられる。

前段で述べたような問題を検査的に調べた研究は少ない。人称代名詞の使用について調べた英語圏の報告では、自閉症群における一人称目的格“me”の使用が有意に少なく、人を名指す際に固有名詞の使用頻度が対照群よりも高いという結果であった<sup>17)</sup>。同じグループがこの問題の背景を探った研究<sup>18)</sup>では、自閉症者の持つ自己概念 self-concept について面接方式で調べている。その結果、会話中、自己について言及する頻度や内容は、物理的あるいは心理的文脈では対照群と相違ないものの、自他を意識する対人的・社会的文脈においては明らかに低下していた。これらの結果を合わせると、自閉症者の語用論的障害の背景には、自他分化の意識発達の問題が関与しており、診断的特徴である対人相互性の障害とも関連する可能性が考えられる。

#### 4. その他の高次認知機能

代表的な前頭前野機能である実行機能については、自閉症者において低下を見出した報告が多い(レビューとして<sup>41)</sup>)。Wisconsin カード分類テスト(WCST; 分類ルールを次々と変化させることで被験者の持つ精神的構えの変更 mental set shifting の柔軟さを調べる)を用いた研究では、達成カテゴリー数の低下、保続の多さとともに、奇異なルールの創出などが報告された。しかし、高機能自閉症者を対象とした研究の一部は、WCST の成績は自閉症群で低下していないことを報告している<sup>19)</sup>。また、言語性知能の影響を考慮した場合、WCST の成績と臨床症状との間に有意な相関がなかったことも合わせて報告している。目的指向型プランニングを調べると言われる Hanoi の塔や類似課題を用いた研究では、自閉症群における成績低下が報告されている。

実行機能と並ぶ前頭前野機能であるワーキングメモリ(WM)についても、自閉症者における低下を見出した報告が多い。その代表的研究<sup>1)</sup>では、高機能自閉症者を対象として、WM を強く必要とする記憶課題を、そうでない幾つかの記憶

課題と合わせて実施している。その結果、WM を要すると言われる出典記憶 source memory や時間的順序 temporal order の課題においてのみ、自閉症群の成績が低下していた。ただし、異なる課題を用いた後続研究では、年齢や知能水準の影響まで考慮すると、自閉症群と対照群との間に WM の相違が現れないという結果も報告されている<sup>33)</sup>。

自閉症の臨床所見との関連は明らかではないものの、近年の脳機能画像による研究より、語流暢性 verbal fluency (指示に合致する語を出来るだけ多く答える)にも前頭前野機能(いわゆる実行機能)が強く関与することが繰り返し確認されている<sup>52)</sup>。これまで述べた前頭前野機能と同じく、カテゴリー流暢性(「乗り物」など意味カテゴリーを指定する)、文字流暢性(「あ」など特定の頭文字を指定する)とも自閉症群での低下を報告する複数の研究が存在する反面、高機能自閉症者を対象とする研究には対照群との相違を見出さなかったものもある<sup>57)</sup>。これらの研究では、高機能自閉症の場合、学童期を過ぎると語流暢性には概して問題が認められないという結果となっている(レビューとして<sup>53)</sup>)。一方、1回の試行で一つのカテゴリーを指定する通常の実施法では相違がなく、1度に複数のカテゴリーを与えた場合に、自閉症群が顕著な成績低下を示したという報告もある<sup>5)</sup>。

ウェクスラー知能検査(動作性検査)に含まれる「積木」(紅白に塗り分けされた小立方体を集めて指定された模様をつくる課題)は、自閉症者が得意とする下位検査の一つである。このことは、周囲も含めた模様の影響を受けることなく局所に焦点を当てると言う認知が得意であることを示唆している。自閉症者が、絵に埋め込まれた小図形を見出す課題(隠し絵探しテスト embedded figure test)を得意とすることが多いのも、この認知特性と関連する可能性が高い。一方、完成見本のない状況で図像(車、動物、人体の一部など)をジグソーパズルのように組み立てる「組み合わせ」(動作性検査)は、高機能自閉症者では相対的に(ウェクスラー知能検査の下位項目間で)低値となる傾向がある。以上より、ボトム

アップ的分析の良好さに比して、トップダウン処理に導かれた構築的分析は得意としない可能性が考えられる。

他者の考えを推論する能力（いわゆる心の理論 theory of mind）についても、前頭前野機能の関与が示唆されている（本特集の松本による総説参照）。自閉症の基本障害とこの能力の障害とを直接的に関連づけようとする仮説が提唱されたこともあったが、その問題点は検査、論理、臨床の各方向から既に充分指摘されており〔包括的なレビューとして<sup>23)25)</sup>〕、高機能自閉症者は心の理論課題を容易に正解することからも分かるように、自閉症に対する特異性は乏しいといえる。そのため、ウェクスラー知能検査の「絵画配列」と同様、一部の自閉症者にとって苦手な課題の一つと位置づけるのが適切である。また、心の理論を調べると言われる幾つかの検査については、検査間に有意な相関が見出されず、一つのメタ表象として総括することの困難さが指摘されている<sup>24)</sup>。さらに同研究では、エピソード記憶に必要とされる自己体験的意識 *autonoetic consciousness* と心の理論との間にも直接的関連に乏しいという結果も報告されており、メタ表象という概念について今後慎重な検討を要することが窺える。

## 5. 感情

感情的疎通性の問題は、自閉症の主要診断基準である「対人相互性の質的障害」の項目にも含まれる特徴である。自閉症における感情の障害について、これまで多数の心理学的研究が報告されてきた（レビュー<sup>49)</sup>）。それらは主として“感情認知 *emotion recognition*”の側面を扱っており、表情などを刺激に用いて他者の感情理解を調べている。それらの大半は、自閉症者における感情理解の低下を報告しているが、低下を見出していない報告<sup>60)</sup>も少数ながら存在する。結果が一致しない理由として、表情理解のような課題では、（少なくとも部分的に）知的ないし認知的方略を用いても正解に至るため、被験者によって（とくに高機能者では）そのような代替方略を用いた可能性がある。筆者らが、高機能自閉症者を対象に、基本表情の理解について口頭での自由回答と

選択式解答の2種類を行ったところ、自由回答では対照群を明らかに下回ったのに対して、選択解答の成績では両群に有意差はなかった<sup>16)</sup>。この結果は、表情という刺激に対する注目点、あるいは解答として期待される適切な範疇を把握し難いという問題が、感情理解の成績低下に関与している可能性を示唆している。

人物刺激以外を用いて感情理解を調べたものとして、言語連想を利用した研究<sup>49)</sup>がある。そこでは、課題として文字が一部欠落した単語 *word fragment*（例：“エ〇ピ〇”，正解は「エンピツ」）を用いて、課題刺激に先立って先行刺激（単語）を呈示している。先行語と課題語との関係は、意味関係の薄い場合（例：ツクエ-ネクタイ）と、感情的関係（例：ナミダ-カナシイ）を含む4種類の意味関係を含んでいる。それぞれ意味関係について正解数（連想成績）を比較したところ、高機能者を中心に調べたこの研究では、他の意味関係と比べ、感情的関係の正解数が自閉症群で有意に低下していた。この結果は、感情状態を示唆する刺激に対して、定型発達者ほど自然にはその感情が思い浮かばないことを示しており、連想「方向」の相違を示唆するといえる。

以上のような感情理解に対し、代表的な対人相互的現象である「共感性」の問題に焦点を当てた研究は非常に少ない。「共感性」という感情機能の場合、被験者自身における感情惹起のあり方が決定的となり、知的方略の影響は少ないと予想される。自閉症者の共感性に関する研究は知られておらず、以下、アスペルガー障害の児童を対象に共感性を調べた最近の研究を紹介する。この研究<sup>12)</sup>では、登場する人物の感情状態が推測できるようなストーリーを呈示し、その人物に対する感情理解、そして被験者自身に惹起された感情について調べている。その結果、感情理解の成績ではアスペルガー障害群と発達年齢の一致した対照群との間に相違がなかったのに対し、共感性のスコアではアスペルガー障害群が顕著な低下を示した。この結果より、アスペルガー障害では感情理解と共感能力の発達に乖離があり、後者に大きな困難を有すると考えられる。

## 6. 自己意識

自己意識の発達は、対人的感情とも密接に関連し、自閉症において臨床上しばしば問題となる。これは、カナー型自閉症によくみられる周囲の状況を意に介さない言動から、知的発達の良好なアスペルガー障害まで<sup>39)</sup>、広汎性発達障害に広く認められる顕著な特徴といえる。

幼児の自己像認知を調べる方法として mirror rouge test があるが、そこでの反応様式の一部は、自己意識を反映すると考えられる。この検査では、気付かれぬよう被験者の鼻に紅を塗り、その状態で鏡の前に立った時の行動を観察する。本検査を用いた研究によると、精神年齢や言語発達の影響を考慮した場合、幼児期の自閉症群において特に自己像認知の遅れや反応内容の相違は認められなかった<sup>41)</sup>。一方、自己概念の発達について調べた研究（既述）によると、自己について言及する際に、対人的文脈で語る頻度が低いという結果が方向されている<sup>18)</sup>。

若い成人を対象とした筆者らの研究<sup>50)66)</sup>では、人物を形容する語（“しんせつ”、“おとなしい”など）を材料とした記憶検査を通じて自己意識の状態を調べている。その際、人物形容語の呈示に先立って種類の異なる質問を行い、記憶成績に与える影響を比較した時、被験者自身にまつわる質問（呈示語が自分に当てはまるか否かを問う）が記憶を促進しやすいという現象（自己準拠効果 self-reference effect）を指標とした。その結果、対照群では予想通りこの現象が確認されたのに対し、高機能自閉症群は自己準拠効果を示さなかった。認知心理学では、自己準拠効果とは自己スキーマ（意味記憶における自己に関連する概念の集合体）を利用した記憶促進現象と解されているが、上記の結果は自閉症者における自己スキーマの特殊な発達を示唆している。

以上のように、自閉症者の自己意識については、調べようとする側面により得られた結果は異なっている一方、これまで知られた神経学的病態において見出されていない特徴、すなわち自己準拠効果の欠如を示しており、診断的特徴である対人相互性の問題との関連が疑われる。

## 3. おわりに

自閉症者における高次認知処理とそれに影響を与える精神活動について主な研究報告を概観した。ここで取り上げた項目すべてにおいて、自閉症者に顕著な特徴を見出すことができ、その一部は検査を用いた多数例研究でも確認されていることが分かる。注意、記憶、言語、感情、自己意識のいずれも相互に影響を与え合うと考えられ、対人相互性という診断的特徴とも密接に関連している。さらに、もう1つの主要特徴である強迫的傾向が、注意や記憶、言語発達を特徴づけている可能性は高い。このように考えられると、自閉症の精神医学的状態像が、ある程度まで認知機能の特性として位置づけることができるように思われる。この60年余り、自閉症者の持つ非常に特徴的な認知と行動の様式を説明するため、脳幹機能不全説を始めとする種々の仮説が提唱され（レビューとして<sup>42)</sup>）、近年では側頭葉内側部とその関連組織の成熟停滞および小脳皮質と核の低形成を示す病理所見が繰り返し報告されている（レビューとして<sup>43)</sup>）。今後は、本稿で抽出した認知特性と神経学的知見との関連を探ることにより、自閉症の生理学的病態が明らかになってゆくことが期待される。

## 文 献

- 1) Bennetto L, Pennington BF, Rogers SJ (1996) Intact and impaired memory function in autism. *Child Dev* 67: 1816-1835.
- 2) Beversdorf DQ, Anderson JM, Manning SE, et al. (1998) The effect of semantic and emotional context on written recall for verbal language in high functioning adults with autism spectrum disorder. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 65: 685-692.
- 3) Beversdorf DQ, Smith BW, Crucian G.P, et al (2000) Increased discrimination of “false memories” in autism spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 8734-8737.
- 4) Boucher J. nad Warrington EK (1976)

- Memory deficits in early infantile autism : Some similarities to the amnesic syndrome. *Br J Psychol* 67 : 73-87.
- 5) Boucher J (1988) Word fluency in high-functioning autistic children. *J Autism Dev Disord*, 18 : 637-645.
- 6) Braverman M, Fein D, Lucci D, et al (1989) Affect comprehension in children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 19 : 301-316.
- 7) Bryson CQ (1970) Systematic identification of perceptual disabilities in autistic children. *Perceptual and Motor Skills* 31 : 239-246.
- 8) Davies S, Bishop D, Manstead AS, et al (1994) Face perception in children with autism and Asperger's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 35 : 1033-1057.
- 9) Dawson G, McKissick FC (1984) Self-recognition in autistic children. *J Autism Dev Disord* 14 : 383-394.
- 10) Eskes G B, Bryson S E, McCormick T A. (1990) Comprehension of concrete and abstract words in autistic children. *J Autism Dev Disord* 20 : 61-73.
- 11) Ferrari M and Matthews WS (1983) Self-recognition deficits in autism : syndrome specific or general developmental delay? *J Autism Dev Disord* 13 : 317-324.
- 12) 福本淳子, 十一元三 (投稿中) 児童期の高機能広汎性発達障害における感情理解, 共感, 模倣の発達. *児童青年精神医学とその近接領域*.
- 13) Hermelin B and O'Connor N (1967) Remembering words by psychotic and subnormal children. *Br J Psychol* 58 : 213-218.
- 14) Hutt C, Hutt SJ, Lee D, Ounsted C (1964) Arousal and childhood autism. *Nature* 204 : 908-909.
- 15) Kanner, L. (1943) Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2 : 217-250.
- 16) 神尾陽子, 十一元三. (1998) 高機能自閉症における表情理解. *脳と精神の医学* 9 : 259-266.
- 17) Lee A, Hobson RP, Chiat S (1994) I, you, me, and autism : an experimental study. *J Autism Dev Disord* 24 : 155-176.
- 18) Lee A, Hobson RP (1998) On developing self-concepts : a controlled study of children and adolescents with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 39 : 1131-1144.
- 19) Liss M, Fein D, Allen D, et al (2001) Executive functioning in high-functioning children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 42 : 261-270.
- 20) Minshew NJ and Goldstein G. (1993) Is autism an amnesic disorder? Evidence from the California Verbal Learning Test. *Neuropsychology* 7 : 209-216.
- 21) Mottron L, Belleville S, Stip E (1996) Proper name hypermnnesia in an autistic subject. *Brain Lang* 53 : 326-350.
- 22) Mottron L, Belleville S, Morasse K (1998) Atypical memory performance in an autistic savant. *Memory* 6 : 593-607.
- 23) 内藤美加 (1997) 心の理論仮説から見た自閉症の神経心理学的研究. *心理学評論* 40 : 123-144.
- 24) Naito M (2003) The relationship between theory of mind and episodic memory : evidence for the development of autothetic consciousness. *J Exp Child Psychol* 85 : 312-336.
- 25) 内藤美加 (2004) 幼児・児童期にみる対人的認知の発達. *こころの臨床 à la carte* 23 : 283-288.
- 26) Naito (2004) Autistic children's use of semantic common sense and theory of mind : a comparison with typical and mentally retarded children. *J Autism Dev Disord* 34 : 507-519.
- 27) O'Connor N and Hermelin B (1967) Auditory and visual memory in autistic and normal children. *Journal of Mental Deficiency Research* 11 : 126-131.
- 28) O'Connor N and Hermelin B (1988) Low intelligence and special abilities. *J Child Psychol Psychiatry* 29 : 391-396.
- 29) O'Connor N and Hermelin B (1989) The memory structure of autistic idiot-savant mnemonists. *Br J Psychol* 80 : 97-111.
- 30) Okada T, Sato W, Murai T, et al (2003) Eye gaze triggers visuospatial attentional shift

- in individuals with autism. *Psychologia* 46 : 246-254.
- 31) 岡田 俊, 佐藤 弥, 十一元三, ほか (2002) 他者の視線方向に対する自閉症者の反応. 表象的処理と反射的機序の乖離. *精神医学* 44 : 893-901.
- 32) Ozonoff S, Pennington BF, Rogers SJ (1991) Executive function deficits in high-functioning autistic individuals : relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry* 32 : 1081-1105.
- 33) Ozonoff S and Strayer DL (2001) Further evidence of intact working memory in autism. *J Autism Dev Disord* 31 : 257-263.
- 34) Rimland B (1978) Savant capabilities of autistic children and their cognitive implications. In G. Servan (ed.), *Cognitive defects in the development of mental illness* (pp. 43-65). New York : Brunner/Mazel.
- 35) Rimland B and Fein D (1988) Special talents of autistic savants. In L.K. Opler, D. Fein (eds.), *The exceptional brain* (pp. 474-492). New York : The Guilford Press.
- 36) Sloboda JA, Hermelin B, O'Connor N (1985) An exceptional musical memory. *Music Perception* 3 : 155-170.
- 37) Tager-Flusberg H. (1985 a) The conceptual basis for referential word meaning in children with autism. *Child Dev* 56 : 1167-1178.
- 38) Tager-Flusberg H (1985 b) Basic level and superordinate level categorization by autistic, mentally retarded, and normal children. *J Exp Child Psychol* 40 : 450-469.
- 39) 十一元三. (2002 a) 性非行にみるアスペルガー障害. 認知機能検査所見と性非行の特異性との関連. *児童青年精神医学とその近接領域* 43 : 290-300.
- 40) 十一元三. (2002 b) 自閉性障害の診断と治療. *臨床精神医学* 31 : 1035-1046.
- 41) 十一元三. (2003) 広汎性発達障害と前頭葉. *臨床精神医学* 32 : 395-404.
- 42) 十一元三. (2004 a) 自閉症論の変遷. *こころの臨床アラカルト* 23 : 261-265.
- 43) 十一元三. (2004 b) アスペルガー障害の神経生理学的基盤. *精神科* 5 : 6-11.
- 44) 十一元三, 神尾陽子 (1998 a) 間接ブライミングを用いた自閉症の言語連想の研究. *精神医学* 40 : 623-628.
- 45) 十一元三, 神尾陽子 (1998 b) 自閉症の言語性記憶に関する研究. *児童青年精神医学とその近接領域* 39 : 364-373.
- 46) 十一元三, 神尾陽子 (1999 a) 自律神経反応からみた自閉症者の覚醒状態. *児童青年精神医学とその近接領域* 40 : 319-328.
- 47) 十一元三, 神尾陽子 (1999 b) 発達神経心理学. 自閉症. 松下正明 (編) : *臨床精神医学講座*, 第21巻 脳と行動, (pp.575-591). 東京, 中山書店.
- 48) 十一元三, 神尾陽子 (2000 a) 高機能自閉症における言語の処理水準に関する研究. *脳と精神の医学* 11 : 39-45.
- 49) 十一元三, 神尾陽子 (2000 b) 潜在記憶検査からみた自閉症の感情理解と言語の特性. *児童青年精神医学とその近接領域* 41 : 44-56.
- 50) 十一元三, 神尾陽子 (2001) 自閉症者の自己意識に関する研究. *児童青年精神医学とその近接領域* 42 : 1-9.
- 51) Toichi M, Kamio Y (2001) Verbal association for simple common words in high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 31 : 483-490.
- 52) Toichi M, Findling RL, Kubota Y, et al. (2004) Hemodynamic differences in the activation of the prefrontal cortex : Attention vs. higher cognitive processing. *Neuropsychologia* 42 : 698-706.
- 53) Toichi M and Kamio Y (2002) Long-term memory and levels-of-processing in autism. *Neuropsychologia* 40 : 964-969.
- 54) Toichi M and Kamio Y (2003 a) Long-term memory in high-functioning autism : controversy on episodic memory in autism reconsidered. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 33 : 151-161.
- 55) Toichi M and Kamio Y (2003 b) Paradoxical autonomic response to mental tasks in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 33 : 417-426.
- 56) Toichi M and Kamio Y, Okada T, et al. (2002) A lack of self-consciousness in autism.

- Am J Psychiatry 159 : 1422-1424.
- 57) 十一元三, 岡田 俊 (2004) 脳血行動態からみた高機能自閉症の前頭前野機能. 脳と精神の医学 15 : 361-369.
- 58) 十一元三, 岡田 俊 (投稿中) 相互注視条件における高機能自閉症者の共同注意. 児童青年精神医学とその近接領域.

## 自閉症の遺伝子

難波 栄二\*

抄録：自閉症は双生児の研究などから、精神疾患の中でも遺伝的関与が強いと考えられ、その遺伝研究は盛んに行われている。連鎖解析などから多くの遺伝子領域が関連すると考えられるが、エピジェネティクスと関連する7q, 15qやXなどの染色体領域が特に注目されている。候補遺伝子として、シナプスに関連するNeurologin (*NLGN3*, *NLGN4*) 遺伝子、脳形成に関連する *RELN* 遺伝子、*HOX* 遺伝子、神経伝達に関連するSerotonin transporter 遺伝子など多くの遺伝子が研究されている。また、自閉症の症状と関連するRett症候群、脆弱X症候群、結節性硬化症などの単一遺伝子病の研究も重要である。さらに、DNAの後世的修飾であるエピジェネティクスからのアプローチも注目されている。しかし、多くの研究にも関わらず自閉症の中核となる遺伝メカニズムの解明は容易ではない。今後、生物学的マーカーの検討、脳機能画像からの情報なども取り入れ、DNAチップなどを用いた新しい研究手法の導入などを図りながら、研究を進展させることが必要となる。

脳と精神の医学 16(1) : 39-45, 2005

Key words : autism, epigenetics, microarray genetics

## 1. はじめに

インターネットのPubMedで「autism」と「gene」をキーワードにして検索してみると、2004年度だけでも90を超える論文がヒットする。ちなみに、5年前の1999年度では30の論文、さらに10年前では14のみであった。このように、遺伝研究の報告は急速に増加しており、注目を集める分野となっている。しかしながら、これらの報告のほとんどがいわゆる「ネガティブデータ」であり、確実に自閉症の原因とされる遺

伝子は未だに発見されていない。このことは、自閉症の遺伝メカニズムは単純ではなく、さらに大規模で詳細な遺伝研究が必要であることを物語っている。

残念ながら日本では欧米に比べ、自閉症の遺伝研究は遅れ気味であることは否めない。近年、ヒトゲノムプロジェクトや大規模な単一遺伝子多型(SNP)の研究などから、人種間で遺伝多型などに特徴があることも明らかになっている。自閉症なども、人種間で遺伝的背景が異なることが考えられ、日本人での研究を進めることが重要と考えられる。我々は、東京大学、東海大学、鳥取大学

## Molecular genetics of autism

\*鳥取大学生命機能研究支援センター 遺伝子探索分野 (〒683-8503 米子市西町86) Eiji Nanba : Division of Functional Genomics, Research Center for Bioscience and Technology, Tottori University, 86, Nishimachi Yonago Tottori Japan 683-8503

【難波栄二 E-mail : enanba@grape.med.tottori-u.ac.jp】



で、自閉症遺伝研究グループを作って研究を開始している。

自閉症の遺伝メカニズムが明らかにされることは、患者さんにとって大きな朗報であると同時に、神経科学の大きなブレイクスルーと考えられる。本論では、最新の総説などを参考に自閉症の遺伝研究現状と方向について概説する<sup>1)2)3)</sup>。

## 2. なぜ遺伝研究が重要か

遺伝的要因が自閉症の原因としてどの程度関わっているかを推測するには、双生児研究が重要視されている。残念ながら日本からの報告はないが、諸外国の報告では、二卵性双生児や同胞での発症一致率が10%以下にも関わらず、一卵性双生児の発症一致率は約60%から90%と著しく高いと報告されている。一卵性双生児は遺伝子がまったく同じ組み合わせであり、二卵性双生児や同胞は遺伝子の半分以上が異なっている。特に双生児では環境的な背景がそろっており、この発症一致率の差は遺伝要因の強さを物語っていると考えられる。統合失調症など他の精神疾患なども同様の傾向があるが、一卵性と二卵性の双生児の発症一致率に自閉症ほど大きな差はない。このことが自閉症は精神疾患の中でも、もっとも遺伝的要因が強いと考えられる理由である。

## 3. 遺伝研究の方向

自閉症は高血圧や糖尿病などと同じように、多くの遺伝子と環境との相互作用によって発症する多因子遺伝（あるいは複雑遺伝）と考えられている。この遺伝メカニズムを解明するために様々な方向から研究が行われている。原因遺伝子の染色体領域を検討するために、罹患同胞対解析を中心とした連鎖解析が盛んに行われている。自閉症患者での染色体異常も検討されている。候補遺伝子として、シナプス形成に関連する遺伝子、脳形成に関連する遺伝子、神経伝達に関連する遺伝子など多くの遺伝子が研究されている。また、遺伝子の後成的修飾とされるエピジェネティクスの関与も注目される。Rett 症候群、脆弱 X 症候群、結

節性硬化症などの自閉症状を呈する単一遺伝子疾患からのアプローチも重要である。これらの研究について以下に解説してゆく。さらに、最近注目されているマイクロアレイなどを用いた、新しい研究方向についても述べる。

## 4. 連鎖解析

1980年代半ばから、染色体上の関連領域から遺伝子を単離するポジショナルクローニングが開発され、遺伝性疾患の原因が次々と明らかにされてきた。これは、複数人数の患者のいる家系から検体を集め、ゲノム DNA 上のマーカー遺伝子を用いて、遺伝統計学的に解析し、原因遺伝子を見つける方法である。自閉症では家系内に患者は多くないために、両親と同胞のサンプルで解析可能な、罹患同胞対解析の手法が用いられている。現在までに、ヨーロッパを中心とした、International Molecular Genetic Study of Autism Consortium (IMGSAC) からの報告をはじめ、多くの報告が行われている。IMGSAC からは1998年と2001年の二度報告がなされているが、この中で7q領域がもっとも注目されている。そのほかに、16p, 2q, 17q, さらに、1p, 3p, 5q, 6q, 13q, 15q, 19q, Xなどの染色体領域との関連も示唆されている。しかし、もっとも強い関連があるとされる7q領域でさえ、そのMLS (multipoint logarithm of the odds score) はせいぜい3程度と弱い関連しかなく、現段階では候補遺伝子領域を細かく限定することは困難である。さらに、これらの領域は民族ごとに異なる可能性も高く、欧米以外での研究も必要である。残念ながら日本人での研究報告はなされておらず、今後日本人での連鎖解析を早急に進めることが重要である。

## 5. 染色体異常

自閉症患者の約3%に染色体異常があると報告されている。この中では15と性染色体での異常の報告が比較的多いが、14と20を除くすべての染色体の異常が報告されており、特定の領域を明

らかにする情報までには至っていない。15q11-q13領域に関しては、その重複、欠失、逆位の異常が自閉症の1-4%にみられるとの報告もある。さらに、15q11-q13領域の重複は母親由来であり、ゲノム刷り込みを受ける遺伝子が多く存在する領域でもあることから、エピジェネティクスとの関連も注目される(後述)。その他には、2q染色体末端に近い部分の欠失、7、8の染色体の部分欠失の頻度が高いとの報告もある。

## 6. 注目される染色体領域

### 1. 7番染色体

7qは、連鎖解析から最も注目される領域である。さらに、多くのゲノム刷り込み遺伝子がこの領域から単離されており、エピジェネティクスの面からも重要である。特に7q21-22と7q32-36の二つの領域がよく研究されている。まず、7q31の領域の逆位や転座の症例から、腫瘍抑制遺伝子と推測される*RAY1/ST7 (FAM4A1)* 遺伝子が単離された。さらに、特異的な言語障害をもち染色体の逆位を伴った家系例の研究から、同じ領域にある*FOXP2* 遺伝子が明らかになった。この遺伝子はハンチントン舞蹈病などの遺伝子にみられるグルタミンの繰り返し配列をもつ興味深い遺伝子であるが、自閉症患者にはこれらの遺伝子の変異や多型は見つかっていない。シグナル伝達に関連する*DVL1* 遺伝子ファミリーに属する*WNT2* 遺伝子もこの領域に存在する。*DVL1* 遺伝子欠失マウスは感覚の異常と社交性に異常を来たす。また、2家系の自閉症に*WNT2* 遺伝子変異があるとの報告がなされ注目された。しかし、その後の別の報告では自閉症との関連は示されていない。7q22領域に存在する*Reelin (RELN)* 遺伝子も注目される。この遺伝子は、脳の形成異常を示す*reeler* マウスの原因遺伝子として単離され、人の滑脳症の原因遺伝子にもなっている。本遺伝子の5'繰り返し多型の解析からは、長いアレルが自閉症に有意に伝達されるとの報告がある。セロトニン受容体5-*HT2A* 遺伝子もこの領域に存在している。

### 2. 15番染色体

15q11-q13はゲノムインプリンティングの代表的な領域で、Prader-Willi症候群とAngelman症候群の研究で有名である。母方発現を示す*UBE3A* 遺伝子の異常により発症するAngelman症候群は、重度のてんかん、精神遅滞を呈するが、自閉的な傾向をもつことも注目される。さらに、この領域にはインプリンティングを示す*ATP10C* 遺伝子、脳の興奮を制御する $\gamma$ -aminobutyric acid受容体 $\beta$ 3サブユニット(*GABRB3*) 遺伝子なども存在し、これらの遺伝子と自閉症との関連を示す報告もある。重複、欠失、逆位などの、この領域の染色体異常も注目される(5. 染色体異常)。

### 3. X染色体

自閉症は男性に多く、X染色体に注目した研究も行われている。Skuseらは、Turner症候群でのX染色体の親由来と認知能力との関係を明らかにした研究から、認知に重要な遺伝子(*CGF-1*)の存在を予見した<sup>4)</sup>。この遺伝子は未だに単離されていないが、ゲノム刷り込みを受け自閉症とも関連すると考えられている。最近では、neurologins *NLGN3* (Xq13)、*NLGN4* (Xq22.3)の研究が注目された(後述)。Xq22-23に位置するangiotensin II receptor 遺伝子(*AGTR2*)変異が自閉傾向をもつ精神遅滞患者でみられたとの報告もある。さらにX染色体には脆弱X症候群の*FMR1* 遺伝子、Rett症候群の*MECP2* なども存在している(後述)。

### 4. 2番染色体

自閉症患者では、2番と4番の指の長さの比率が正常とは異なるとの報告もあり、指の形成に関連する*HOXA13*、*HOXD13* 遺伝子などを含む、2q32領域の研究も行われている。この領域には、同様に胎生期の脳形成などにも重要と考えられる*DLX1*、*DLX2* などの遺伝子も存在する。

## 7. 候補遺伝子

### 1. Neuroligin (NLGN3, NLGN4) 遺伝子

シナプスの形成と機能に関連する *NLGN3* と *NLGN4* 遺伝子の変異が、自閉症患者で報告され注目された。その後、本遺伝子の変異は X 連鎖性精神遅滞患者にもみられたが、多くの自閉症の患者との関連は示されていない。この遺伝子異常をもつ患者は、脆弱 X 症候群や Rett 症候群などと同じように、単一遺伝子疾患の一つなのかもしれない。

### 2. 脳の発生に関連する遺伝子

*RELN* 遺伝子、*HOX* 遺伝子、*DLX* 遺伝子など、脳の発生に重要な遺伝子の研究も多い。Rodier らは、サリドマイドによる脳奇形の発症時期が自閉症と関連すると考え、*HOXA1*、*HOXB1* 遺伝子に注目した<sup>9)</sup>。彼らは *HOXA1* 遺伝子が自閉症に関連するとの報告を行ったが、その後それを否定する報告がなされている。我々は、日本人に *HOXA1* 遺伝子の特徴的な変異があることを最近見出している (未発表データ)。また、6p21.3 の領域にある Notch 4 遺伝子の解析も行っているが、日本人自閉症では関連は示されていない<sup>9)</sup>。

### 3. 神経伝達関連遺伝子

血小板や尿中のセロトニン (5-HT) 高値や、脳でのセロトニン代謝異常の報告などから、セロトニン関連遺伝子に注目した研究も多い。Cook らは serotonin transporter (5-HTT) 遺伝子のプロモーター領域の多型が自閉症と関連する可能性を最初に報告した<sup>7)</sup>。しかしその後多くの研究では、その結果は必ずしも一致していない。また、血中や血小板のセロトニン値とこの多型との関連はないとの報告もなされている。我々の検討でも、この遺伝子多型は日本人自閉症には関連しないとの結論を得ている (未発表データ)。しかし、このプロモーター領域の多型ではなく、一塩基多型 (SNP) を用いたハプロタイプ解析では、自閉症との関連を示唆する報告もある。X 染色

体の 5-HT2C の関連を示唆する報告はあるが、Tryptophan Hydroxylase, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT7 などのセロトニン関連遺伝子解析では自閉症との関連は示されていない。

ドーパミン阻害剤が自閉症に効果があるとの報告があり、ドーパミン関連遺伝子の研究も行われている。自閉症との関連は明らかになっていないが、Dopamine 受容体 D2, D3, D5, tyrosine hydroxylase などの遺伝子の研究も行われている。Dopamine  $\beta$  hydroxylase (*DBH*) 遺伝子は 9q34 に位置し、ドーパミンをノルエピネフリンし、胎生期の脳の発達においても重要な役割を果たしている。自閉症患者との関連は明らかでないが、自閉症をもつ母親は 19 bp の欠失のある *DBH* 対立遺伝子をもつ頻度が高いとの報告があり注目される。

近年 glutamate 受容体の関与も注目されている。15q 領域の *GABRB3*、6q21 領域の ionotropic glutamate receptor 6 (*GluR6*) 遺伝子、7q31.0-q33 領域の metabotropic glutamate receptor (*GRM8*) 遺伝子などの研究が行われている。

### 4. その他の遺伝子

X 染色体上の gastrin-releasing peptide receptor (*GRPR*) 遺伝子、神経線維腫症の原因となる *NFI* 遺伝子なども研究されている。我々の検討では、*GRPR* 1 遺伝子の関連はないが、*NFI* 遺伝子は日本人と関連する可能性を示した<sup>8)9)</sup>。また、オキシトシンとの関連も研究されている。血性オキシトシンの値が自閉症では低いとの報告や、3p25-p26 に位置するオキシトシン受容体遺伝子が関連する報告もなされている。さらに、Arginine-vasopressin receptor (*avpr1a*) 1A 遺伝子など、他の多くの遺伝子の研究も行われている。

## 8. 代表的な単一遺伝子病

脆弱 X 症候群は、X 染色体に存在する *FMR1* 遺伝子の CGG 繰り返し配列の延長によって発症する<sup>10)</sup>。*FMR1* 遺伝子は RNA 結合蛋白であり、

シナプス形成やその機能に重要な役割をもつことが明らかになってきている。我々の研究も含め *FMRI* 遺伝子と自閉症との直接の関連は示されていないが、この疾患では精神遅滞のみならず自閉的な傾向をもつために、自閉症の研究にも重要と考えられている。

Rett 症候群も自閉症の症状を示す代表的な疾患であり、X 染色体の *MECP2* 遺伝子の異常が原因である。自閉症患者ではこの遺伝子の異常は発見されていないが、メチル化に関連する *MECP2* 遺伝子は、エピジェネティクスの面からも注目されている。Rett 症候群は女性に発症する疾患ではあるが、男性の精神遅滞患者の中にもこの遺伝子の異常が発見されている。

結節性硬化症は常染色体性優性遺伝病で、16 番染色体上の *TSC2* 遺伝子、9 番染色体上の *TSC1* 遺伝子の異常によって発症する。結節性硬化症でも、自閉症の症状を示すことが多い。*TSC2* 遺伝子産物である *Tuberin*、*TSC1* 遺伝子産物である *Hamartin* はともに、細胞内のシグナル伝達に重要な機能を果たしている。しかし、脳の機能に関する役割は未だに明らかではなく今後の研究が期待される。

これらの疾患は自閉症患者と直接の関係は少ないが、遺伝メカニズムの研究が進められており、自閉症の研究にも役立つと考えられる。

## 9. エピジェネティクス

エピジェネティクスとは DNA の塩基配列だけでは決まらない、遺伝子発現の後世的な修飾を意味しており、ヒストンのアセチル化、DNA のメチル化などが重要とされている<sup>11)</sup>。DNA の塩基配列が同じである遺伝子にも関わらず、父方由来と母方由来の遺伝子発現が異なるゲノム刷り込みなどは、この代表的なメカニズムの一つである。また、DNA の塩基配列はまったく同じ一卵性双生児においても、発現に差のある遺伝子があることが、DNA マイクロアレイの研究などから明らかになってきている。15q や 7q などのゲノム刷り込みで注目されている領域と自閉症との関連は盛んに研究されており、今後の進展が期待され

る。エピジェネティクスは、今後の自閉症研究のキーワードの一つと考えられる。

さらに最近、発症不一致の一卵性双生児を対象とした DNA マイクロアレイの解析により、躁うつ病に関連する新しい遺伝子単離に成功した報告がなされた<sup>12)</sup>。単離された遺伝子 *XBPI* がエピジェネティクスに関係している証拠は今のところはないが、新しい研究手法として注目される。自閉症の一卵性双生児発症不一致例は少ないかもしれないが、この方法を応用して研究を進めることも必要と考えられる。

## 10. 研究の問題点と今後の展開

近年の膨大な研究にも関わらず、自閉症に関連する遺伝子を解明することは容易ではない。これは自閉症の遺伝研究に限ったものではないが、現在までの遺伝研究は別の研究グループからの結果と一致しない場合も多く、信頼できる結論を得にくい状況にある。この原因の一つとしては、自閉症の診断基準の問題が挙げられるかもしれない。しかし、いくら厳密な診断基準を応用したとしても、この問題は単純には解決できない。自閉症の家族では、しばしば同一家系内に高機能自閉症と精神遅滞を伴う患者や ADHD など他の診断名のついた患者も存在し、遺伝的要因が同じでも、同じ症状を示さない可能性もある。このような状況では、診断基準を厳密にすることだけを考えても、却って正しい結論を得ることができずと思われる。逆に、異なる遺伝的背景を持っていたとしても、同じ症状を呈する場合も想定され、問題は複雑である。

また、自閉症を特徴づける臨床検査などの生物学的マーカーが存在しないことも、研究が進まない大きな原因の一つと考えられる。精神疾患の生物学的マーカーを探し出すことは容易なことではないが、今後、詳細な臨床データの再検討や新しい脳画像などの情報も大切と考えられる。例えば、頭囲や指の長さなどもマーカーの一つになるかもしれない。さらに、MRI や PET、脳磁図、近赤外線などを用いた脳画像や脳機能解析などの技術の進歩は著しく、これらの分野からの情