

厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業

自閉症の病態診断・治療体制構築のための
総合的研究

課題番号 H16-こころ-001

平成 17 年度 総括・分担研究報告書

平成 18 (2006) 年 3 月

主任研究者 加我牧子

目 次

I. 総括研究報告

自閉症の病態診断・治療体制構築のための総合的研究

加我牧子..... 1

II. 分担研究報告

1. 発達障害児の顔認知における事象関連電位の検討

加我牧子..... 5

2. 自閉症の早期診断に関する研究: 自閉症児の生後1年間における頭囲の変化について

橋本俊顕..... 21

3. 自閉症スペクトラムを示す遺伝性疾患の頻度と認知機能・脳機能の特異性—小脳虫部形成を示す疾患と自閉性障害—

大野耕策..... 33

4. 自閉徴候を示す症例における FMR-1 遺伝子発現の量的評価について

杉江秀夫..... 39

5. 自閉症発症に関する関連遺伝子検索: HOXD 遺伝子の解析

杉江秀夫..... 49

6. Bronx waltzer マウスにおける刺激回避行動と parvalbumin 含有ニューロンの異常～自閉症児の呈する知覚過敏のモデルとして～

稲垣真澄..... 53

7. Bronx Waltzer マウスにおける反復的回転運動の病態解明に関する研究

稲垣真澄..... 63

III. 研究成果の刊行に関する一覧表..... 77

IV. 研究成果の刊行物・別冊..... 81

I. 総括研究報告

自閉症の病態診断・治療体制構築のための
総合的研究

加我牧子

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
総括研究報告書

自閉症の病態診断・治療体制構築のための総合的研究

主任研究者 加我牧子
国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部長

研究要旨：自閉症スペクトラムの背景に存在する脳機能障害を明らかにすること、さらに早期診断と治療体制の構築を図ることを目的とした。対人的社会性の基礎となる自己・他者の弁別という認知機能につき、自閉症児・者で事象関連電位検査を行ったところ自分の顔を見ている時と既知顔、未知顔を見ている時と P350 振幅に有意差がなかった。このことから自閉症では顔の既知性や自己認識に関係する脳領域の活動低下が考えられ、コミュニケーションの困難さに影響している可能性が考えられた。また自閉症児の身体的特徴について後方視的に調査したところ生後1ヶ月から頭囲が拡大し、二指と四指の長さの割合が異なることが判明した。FMR-1 遺伝子の検索ではその発現が易興奮、言語症状に関わりを持つ可能性が示唆された。

自閉症の合併が生じると報告されている遺伝性疾患についてスクリーニング検査を行い、Molar Tooth 型小脳・脳幹形成異常 9 例のうち 2 例 (22.2%) が非定型自閉症と考えられた。今後、小脳脳幹の形成障害を示す疾患の自閉性症状抽出とその特徴を明らかにする必要がある。行動異常のモデルマウスの知覚過敏の検討により、自閉症児のフラッシュバックの背景モデルとしての可能性が明らかになるなど臨床、基礎の両面から自閉症の病態解明と治療法確立に向けた成果を得た。

今後これらの研究をさらに発展させて、自閉症の診断と治療体制構築を図りたいと考える。

分担研究者：

橋本俊顕 鳴門教育大学 教育学部教授
大野耕策 鳥取大学医学部 脳神経小児科教授
杉江秀夫 浜松市発達医療総合センター 所長
稲垣真澄 国立精神・神経センター
精神保健研究所 室長

A. 研究目的

自閉症スペクトラムにみられる三大症状、すなわち①言語発達の遅れとことばの不適切な使用（語用の質的異常）、②対人的社会性の異常（感情的交流の困難さ）、③行動様式の融通のきかなさ、あるいは物事へのこだわり症状につき、背景に存在する脳機能障害を明らかにすること、さらに早期診断と治療体制の構築を図ることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

上記の目的に従い、(1) 自閉症児の顔認知における事象関連電位の検討 (2) 自閉症の早期診断のための頭囲発達に関する研究 (3) 自閉症スペクトラムを示す遺伝性疾患の頻度と認知機能・脳機能の特異性の研究 (4) 自閉徴候を示す症例における FMR-1 遺伝子発現と関連遺伝子検索：HOXD 遺伝子の解析 (5) 知覚過敏と反復性回転運動のモデル動物における病態解明の立場から研究を行った。

(1) 自閉症児の顔認知に関する事象関連電位の検討

対人的社会性の基礎となる自己・他者の弁別と

いう認知機能につき、健常小児群6名、自閉症群8名に事象関連電位検査を行い、その特徴的変化を検討した。

被検者には、4種類の顔画像すなわち自己顔、既知顔（母親の顔）、既知顔と同年代の平均顔（未知顔）の正面画像、自己顔の画像をランダムに配置したノイズ画像と1種類の物画像（Target刺激）の合計6種類の視覚刺激を与えて、物画像が見えた時、すみやかにキイ押しをさせた。脳波を頭皮上の19部位から記録し、刺激画像毎に加算平均処理し、ERP成分(N170, P350)の頂点潜時と振幅を検出した。

(2) 自閉症の早期診断のための頭囲発達に関する研究

満期正常産の自閉症児85例の生後12ヶ月までの身長・体重・頭囲を母子手帳の記載から評価し、2000年度の厚生労働省乳幼児身体発育調査の標準値とZ検定を用いて比較した。自閉症児のうち、IQ70以上の高機能群は52人、非高機能群は33人であった。

(3) 自閉徴候を示す遺伝性疾患の頻度と認知機能・脳機能の特異性

自閉症を合併しやすい遺伝性疾患として、クレアチン代謝異常症、Adenylosuccinase 欠損症、染色体15q11-13の重複のスクリーニングを行った。また Joubert 症候群 (JS) および JS 類似の Molar Tooth 型小脳形成障害を示す先天性眼球運動失行症 (COMA) 2 例と Myotubular Myopathy の 1 例、Joubert 症候群 6 例の自閉症の有無について検討した。

(4) 自閉徴候を示す症例の FMR-1 遺伝子発現と関連遺伝子 HOXD の解析

自閉症 21 例 (高機能 5 例、軽度遅滞 4 例、中等度遅滞 8 例、重度遅滞 4 例)、健常児 10 例を対象に FMR-1 遺伝子の発現量を検討した。

さらに Aberrant Behavior Checklist (ABC) の日本語版 (ABC-J) (小野善郎) を用いて 5 つのサブスケール (I: 易興奮性、II: 無気力、III: 常同行動、IV: 多動、V: 不適切な言語) について、FMR-1 遺伝子の発現量との関係を分析した。

HOX 遺伝子が関与しているとされる第 II 指/第 IV 指比が対象より短い自閉症 7 例を含む 11 例

(男 10、女 1) について HOXD11、12、13 遺伝子の変異、多型部位を検出した。それぞれの多型部位において、対照 30~50 例と自閉症症例 30~50 例で比較を行った。

(5) 知覚過敏と反復性回転運動のモデル動物における病態解明に関する研究

Bronx waltzer (bv) マウスを使用し、行動異常がみられない hetero 型 bv マウスを対照とした。

電気刺激による fear conditioning test を行い、回避行動について、ソフトウェア EthoVision

(Noldus 社) を用いて解析した。その後、体性感覚野の parvalbumin 陽性細胞の密度・染色性の強さを測定した。

反復性回転運動については bv マウスの左右別の回転数等を測定し、片側線条体局所にドーパミンアゴニストを投与した時の回転運動変化を検討した。実験終了後、脳の HE 染色を行い、マイクロインジェクションチューブ先端の位置を確認した。

(倫理面の配慮)

臨床研究は本人及び親権者に充分説明を行い、同意を得て行った。研究的遺伝子検査に関しては、三省合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、当該施設の倫理委員会の許可のものに実施した。動物実験については動物愛護法と各施設における規定を遵守して行った。

C. 研究結果

(1) 自閉症児の顔認知における事象関連電位の検討

ERP では、自己顔、既知顔、未知顔のいずれの顔画像に対しても明瞭な顔電位成分 (N170 成分) が出現した。一方、ノイズ画像や物画像に対してはほとんど認められなかった。物画像に対しては、Pz において顕著な P300 成分が出現し、頂点潜時は両群に差はなかったが、自閉症群の振幅は小さかった。

NonTarget である顔画像とノイズ画像に対しても、陽性成分 (P350) が出現し、P350 成分は、健常小児群では、自己顔、母親の顔に対して大きく出現したが、自閉症群では、画像の違いによる振幅の差がなかった。

(2) 自閉症の早期診断のための頭位発達に関する研究

自閉症児の出産時頭囲は、高機能か否かに関わらず標準値と有意差はなかった。身長は男児高機能群においては、平均より有意に大きかった。

生後 1 ヶ月時の自閉症児の頭囲は標準値と比べて有意に大きかった。

生後 6 ヶ月では身長の伸びを差し引いても著明な頭囲の増大が見られた。生後 12 ヶ月には男児ではまだ、著明に頭囲が大きくなっていて女児は有意差が見られなくなっていた。

(3) 自閉症スペクトラムを示す遺伝性疾患の頻度と認知機能・脳機能の特異性

2 年間にわたり人口 60 万地域の第 3 次診療機関を受診する発達障害児の代謝異常の検索、染色体検査を継続したが、クレアチン代謝異常症、Adenylosuccinase 欠損症、染色体 15q11-13 の重複は診断されてなかった。

先天性眼球運動失行症では小脳・脳幹低形成を示した 2 例でも対人関係およびコミュニケーションの発達に質的異常がなかった。Myotubular Myopathy で Molar Tooth 型小脳脳幹低形成を示した例と JS 6 例のうち 1 例の計 2 例が非定型自閉症であった。すなわち Molar Tooth 型小脳脳幹低形成を示した症例の自閉症合併率は 22.2% であったことになる。

(4) 自閉徴候を示す症例における FMR-1 遺伝子発現と関連遺伝子 HOXD の解析

自閉症児 21 例を対照 10 例と比較したところ FMR-1 遺伝子の発現量は自閉症に低い傾向があったが、知的障害のない対照と有意差は認めなかった。中等度精神遅滞では低値であったが有意差はなかった。

FMR-1 遺伝子発現量と ABC-J による易興奮性と不適切な言語は負の相関の傾向が認められたが、ABC-J による無気力、常同行動、多動は有意な相関は認めなかった

HOXD11、12、13 遺伝子では各々 13、4、6 ヶ所の多型が検出された。そのうち 11、3、3 ヶ所はこれまでに報告のない部位であった。これらの多型部位のうち正常対照との多型頻度の検討結果の得られた 7 ヶ所のうち、自閉症と正常対照との間で有意差のある部位は 1 ヶ所あり、HOXD12 のプロモーター部位の変異頻度が有意に自閉症で多かった。

(5) 知覚過敏と反復性回転運動のモデル動物における病態解明に関する研究

fear conditioning test で bv マウス群は、通電前に比べて通電中 (1 回目)・通電中 (2 回目)・通電 12 時間後・通電 24 時間後で有意に回避時間が長かった。一方、hetero マウス群では通電 12 時間以降は通電前とほぼ同等の回避時間を呈していた。

免疫組織学的検索で一次体性感覚野第 III 層・第 V 層の parvalbumin 陽性細胞密度・染色性は bv マウスで有意に低かった。細胞密度には両群間で有意差が認められなかった。二次体性感覚野第 III 層・第 V 層の細胞密度・染色性の強さは両群間で有意差を認めなかった。

反復性回転性についてはビデオによる行動評価実験では回転運動は対象 33 匹中 24 匹(72.7%)の bv マウスに認められた。そして、回転群マウスの行動量は 30-60 分間の高行動量の持続が実験期間を通して断続的に認められる特徴的なパターンを示した。

線条体内薬物投与実験では同側体投与で回転数変化量は、薬物投与量で有意に異なり、蒸留水と低用量投与、蒸留水と高用量投与間に各々有意差を認めた。

D. 考察

(1) 自閉症児の顔認知における事象関連電位の検討

顔を見ているときの ERP には、顔の種類にかかわらず、後側頭-後頭領域に顕著な N170 成分が出現した。しかし、一見、顔とは分からないノイズ画像や物画像を見ているときには、N170 成分の振幅はきわめて小さかった。これらのノイズ画像や物画像は、顔画像と同じ輝度と空間周波数になるように統制されており、画像の物理要因を反映したものとは考えにくい。顔画像が提示されてからおおよそ 170 ms の後側頭-後頭領域に生じる活動は、おもに顔のパターン認識にかかわる活動が大きく寄与したと考えられる。したがって、顔認知に特異的な活動は生じているものの、顔の既知性や自己認知に関連する処理は反映されないかもしれない。

本研究で認められた P350 成分は、顔のパターン検出や顔情報のもつ個体認知に続いて生じる理解と判断に関わるもので、これまでに報告されてきた Non-Target 画像に対する P300 様成分と同じ脳領域が関係すると思われる。しかし、健常小児群では、自分の顔や母親の顔の P350 成分の振幅が大きく自己や既知性の認知に関わる脳活動の量または領域の違いが最終的に P350 成分の振幅変動として反映された可能性がある。

一方、自閉症群では、顔画像の違いによって P350 振幅に相違はなかった。自己や既知性の認知に関わる脳活動が P350 成分にまで影響するとすれば、自閉症群では関連脳領域の活動低下が考えられる。顔情報から展開する認知過程と脳活動との特異的な関係としてとらえられ自閉症におけるコミュニケーション障害を理解するうえで重要な手がかりになるとと思われる。

(2) 自閉症の早期診断のための頭囲発達に関する研究

今回、非高機能自閉症男児で身長との比較で生

後 1 ヶ月から 6 ヶ月までの間で、頭囲のみ有意に増大していた。この時期は音韻認知、すなわち言語発達に強く関係していると推測できるが、自閉症児の聴覚からの入力に困難な点や、言語理解の遅れに繋がっているのではないかと推測される。

今回の研究結果より、生後 1 ヶ月から頭囲のみ著明に大きくなるのが分かり、3 ヶ月以降は、頭囲ほどではないが身長もやや大きめの自閉症児が多いということが分かった。

自閉症児の頭囲は、出産時には標準的な大きさであるが、生後 1 ヶ月より急速に頭囲の増大がみられることが判明した。その原因は不明であるが、出生後より生後 6 ヶ月までの間に脳体積を増大させる何らかの機序が生じていることが推測された。

頭囲の増大が、正常では出産後早期から起こっている神経細胞や軸索の急激な減少が起こっていない可能性や、神経細胞間のネットワークが異常に形成されていることが考えられる。

(3) 自閉症スペクトラムを示す遺伝性疾患の頻度と認知機能・脳機能の特異性

自閉症を伴いやすい遺伝病で共通の脳の発達異常を来す疾患は、自閉症の病因と病態を考える上で重要である。JS は自閉症の合併が多いとされており (Ozonoff S, et al. 1999)、小脳脳幹の形成障害を示す疾患での自閉症の合併の有無とその背景を知ることは極めて重要と考えた。今回 JS を含めて 9 例の Molar Tooth 型小脳脳幹形成障害中 2 例 (22%) が自閉性障害を合併しており、さらに検討していく必要があると考えられた。

(4) 自閉徴候を示す症例における FMR-1 遺伝子発現と関連遺伝子 HOXD の解析

FMR-1 は自閉症において、その発現量に大きなばらつきがあった。ABC-J を用いて行動パターンを発現量と検討すると、言語、易興奮性に対して発現量の低い例が多いことが判明した。FMR-1 の発現量はこのように自閉性障害児の行動パターンに関連している可能性があり、今後 AD/HD、LD など他の発達障害における行動パターンとどのようなかわりがあるかを分析することが必要である。

自閉症の原因は多様であり、多くの遺伝子が関与しており候補部位は多数挙げられているが、中でも 2q は注目されている。ホメオボックス遺伝子は胎生初期に発現し多くの遺伝子の転写調節遺伝子としての機能を持ち、神経系の発達を含む頭部から四肢の分化・発達に関与している。

自閉症で見られた微小臨床徴候としての手指 2D/4D 長の短いことは Manning ら、杉江らが報告している。指の長さ関与する遺伝子候補として、アンドロゲン遺伝子が、四肢骨形成には HOX 遺伝子は重要な役割をしているとされ、指の長さ HOXD 遺伝子の発現量とに相関関係があるとき

れる。このHOXD遺伝子が2qに存在していることも注目される点である。今回は解析が終わった段階では認められた有意な部位はプロモーター部位であり、遺伝子の発現量に影響を与える可能性があり、今後その点についても検討を行う必要がある。

(5) 知覚過敏と反復性回転運動のモデル動物における病態解明に関する研究

bvマウスではより微弱な刺激に対しても容易にfear conditioningがおこるといった感覚刺激に対する閾値の低下があることが考えられた。また、いったんfear conditioningが起こると同じ環境に入れられるたびに回避行動をとり続けるという不快刺激に対する学習保持の亢進が認められフラッシュバックを思わせる症状とも言えた。

また、免疫組織化学的にbvマウスの一次体性感覚野におけるparvalbuminの発現量低下を示唆する所見を得た。これはbvマウスにおける感覚刺激に対する閾値低下の病理学的な基盤である可能性がある。ParvalbuminはGABA作動性の抑制性介在ニューロンに発現していることから、感覚刺激の入力に対する抑制機能不全が一連の行動異常を引き起こしている可能性も推測される。

いったん学習された不快刺激に対する回避行動の持続にみられるようなbvマウスの行動・知覚特性は、自閉症児に見られる思考や行動の柔軟性の発達の乏しさや、こだわりが強いという認知・行動特性の動物モデルにもなりうる可能性があるのではないかと考えられ治療効果の判定にも用いることができると考えられる。

線条体局所投与実験では、回転数の変化は蒸留水投与と高用量A68930投与間で有意に異なっていた。また、一部で低用量、高用量間でも反応に有意差が認められた。一方、非回転群マウスでは回転は誘発されず、また回転群マウスにおいても投与前に回転が認められなかった場合は、投与後も回転は誘発されなかった。このことから、bvマウスの回転運動に関するメカニズムには線条体が関わっていることが強く示唆される。

E. 結論

1. 自閉症児のコミュニケーション障害の基盤にある顔認知の特徴を明らかにした。
2. 自閉症児の早期診断のため理学的所見の確立に向け、頭囲測定の有用性を検討中である。
3. 小脳・脳幹の形成異常など自閉症を伴いやすい疾患の病変の特徴を明らかにし自閉症の病態の検討を進めている。
4. 自閉症研究におけるFMR-1遺伝子とHOX遺伝子の意義を解明しつつある。
5. 知覚過敏や常同的行動など自閉症の症状を動物モデルで明らかにしつつあり、これらのモデルを用いた治療のトライアルが可能になってきている。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 橋本俊顕、西村美緒、森健治、宮崎雅仁、津田芳見、伊藤弘道. 自閉性障害. 脳と発達 37: 124-129, 2005
2. Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Ito M, Sasada Y, Nakabayashi M, Fukushima K, Ohzeki T. Clinical efficacy of fluvoxamine and functional polymorphism in a serotonin transporter gene on childhood autism. J Autism Dev Disord 35: 377-85, 2005
3. 小林奈麻子、稲垣真澄. Bronx waltzer mouseの多動性回転行動に対するD1アゴニスト投与の影響. 日本神経精神薬理学雑誌 24: 354, 2004.
4. 加我牧子、田中恭子、稲垣真澄. 精神遅滞の医学的診断検査について. 小児科臨床 58: 461-465, 2005.
5. 加我牧子、稲垣真澄、堀本れい子、加賀佳美、鈴木聖子、羽鳥誉之. 誘発脳波と発達-視聴覚刺激による事象関連電位Mismatch negativityとP300の発達. 臨床脳波 47: 403-412, 2005.

2)学会発表

1. 軍司敦子、稲垣真澄、加我牧子: 発達障害児の顔認知における事象関連電位の検討(シンポジウム4: 顔の認知と記憶の神経生理学的アプローチ) 第35回日本臨床神経生理学会・学術大会、福岡 2005年11月
2. 西村美緒、橋本俊顕、福本礼、津田芳見、伊藤弘道、宮崎雅仁、森健治: 広汎性発達障害児に対するリスペリドン長期投与の有用性について. 第47回日本小児神経学会、熊本市 2005年5月.
3. 橋本俊顕: 「シンポジウム: 発達認知への臨床神経生理学的アプローチ」広汎性発達障害児の脳機能画像 第35回日本臨床神経生理学会、福岡 2005年11月
4. Ohno K. Recent development of lysosomal disorders and allied disorders. The 24th Annual Meeting of Korean Child Neurology Society. 2005.5.13 (Busan)
5. 杉江陽子、杉江秀夫、福田冬季子、伊藤政孝、大澤純子、鈴木輝彦、平野浩一、宮本 健、大関武彦: 自閉性障害におけるセロトニン2A受容体遺伝子多型と新生児期異常の関係について: 自閉傾向、単純精神遅滞との比較検討 第47回日本小児神経学会 熊本, 2005年5月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Ⅱ. 分担研究報告

1. 発達障害児の顔認知における事象関連電位の検討

加我牧子

発達障害児の顔認知における事象関連電位の検討

分担研究者 加我牧子

国立精神・神経センター精神保健研究所 知的障害部 部長

研究要旨：健常児の顔認知および自己概念形成の過程について検討するため、ヒトの顔、とくに‘自分自身の顔’や‘親しい人の顔’、‘見知らぬ人の顔’に対する事象関連電位(ERP)を記録し、自閉症における特徴や治療・教育による変化を反映する指標開発を目的とする研究を行った。自己顔、既知顔、未知顔、ノイズ画像、物画像を見せたときに記録されたERPには、刺激画像提示後 170 ms に頂点を示す後側頭—後頭領域の陰性成分(N170)と 350 ms に頂点を示す頭頂領域の陽性成分(P350)が認められた。顔画像を見ているときに記録された N170 は、ノイズ画像や物画像に比べて減衰したことから、この時間帯に顔認知に特異的な活動が生じていると考えられた。しかし、N170 の頂点潜時および振幅に顔の種類による相違がなかったことから、自己認知や既知性はこの成分に反映されないと考えた。一方、P350 は健常小児群において、自分の顔や親しい人の顔を見ているときに振幅が増大し、顔の自己認知や既知性を反映することが示唆された。自閉症群では、自分の顔を見ているときの P350 振幅が、既知顔に対する振幅との間に有意差がなく、自己認知に関係する脳の機能障害が考えられた。このことは自閉症のコミュニケーション障害を理解するうえで重要な手がかりとなるかもしれないと考えられ、今後詳細な解析が必要であると思われる。

A. 研究目的

自閉症・アスペルガー症候群は、対人関係、コミュニケーションに不器用さを示すことがあり、その基本障害として、「心の理論」の欠陥等に反映される認知障害およびそれらの情報の統合・処理過程の脆弱性がもたらす社会性障害が考えられている

(Frith, 1989)。自閉症スペクトラムは表情からの感情理解や言外の意味理解が困難であることが多く、このことは、認知に関わ

る障害や処理過程における脆弱性へとつながると考えられる。

自閉性障害の発症には、生得的な脳の器質性障害 (Bailey, 1993 ; Volkmar and Pauls, 2003) のほか、遺伝的要素の可能性も考えられており、行動観察を主とした知見や生物学的検査による研究がすすめられている。一方、脳波 (electroencephalography: EEG) や機能的磁気共鳴映像法 (functional Magnetic Resonance Imaging: fMRI) などの非

侵襲的なニューロイメージング手法を用いて、自閉症に特徴的な脳機能の特定が試みられている (Courchesne et al. 1987; 羽鳥ら, 2003; ; 稲垣ら, 2003; 加我ら, 2003; Gage et al. 2003; Senju et al., 2003, 2004; Boddaert et al. 2004; Gervais et al. 2004)。近年、顔認知にかかわる局所的な脳機能異常が報告されたことから (諸富, 1997, 2001; McParland et al. 2004; Dawson et al. 2002; Pierce et al. 2004)、これらの手法を利用して、彼らの顔認知に関わる障害機構を解明することができるのではないかと我々は考えた。

これまでも、顔認知と脳活動との関係について、多くの報告があり、Halit ら (2004) は、事象関連電位 (event-related potential: ERP) の研究から、ヒトの顔認知に関わる N170 成分は生後 3 ヶ月の乳児で出現することを報告した。しかし、その頂点潜時は成人よりも遅く、15 歳くらいまでに成人レベルに達する (Taylor et al. 2004) という。また、N170 成分は、大半の小児で二峰性を示すことから、顔の認知に関わる N170 成分には発達が反映されると考えられた。

顔認知には、パーツの構成や動きのほか、知っている顔か知らない顔か、という「既知性」も関与する。さらに、自己概念の形成に関する研究では、これまで、鏡に映った自分の顔が分かるかどうかを判断する手法が用いられることもあった (Gallup, 1970; Lethmate and Ducker, 1973; Povinelli and Eddy, 1997)。最近では、脳波や fMRI を用いた研究から自分の顔に対するヒト脳活

動の特異性についての報告 (諸富, 1997, 2001; Uddin et al. 2005) もされていることから、顔認知を指標として、既知性のみならず自己認知の過程をも評価できるかもしれない。

そして、このような認知プロセスは、自閉症児・者において、局所的な脳活動の増減または活動源の相違として検出できるかもしれない。McParland ら (2004) は、健常群では、正立顔を見ているときよりも倒立顔を見ているときの方が N170 成分の振幅が大きく得られるのに対し、自閉症群では、顔の向きの違いによる効果が反映されにくいことを見出している。しかし、fMRI を用いた研究では、自閉症群の方がやや活動が小さいものの、健常群と同様に N170 成分と深く関与する fusiform gyrus や amygdala での活動は認められた (Pierce et al. 2004)。そして、posterior cingulate and precuneus や medial frontal での活動は、親しい顔を見ているときに健常群で認められるが、自閉症群ではその活動が小さいか消失した。これらのことから、自閉症においては、顔パタンの検出に関連する脳領域の活動は認められるものの、顔の向きや既知性などを反映する顔の認知システムでの障害が示唆された。しかし、この認知システムには他にも、自己認知や表情認知など高度で複雑な要素があり、これらについての報告はまだ稀少で、障害の種類や程度と対応した詳細な検討をすることが難しい。

そこで本研究は、ヒトの顔、とくに‘自分自身の顔’や‘親しい人の顔’、‘知らな

い人の顔'を見ているときのERPを記録し、これによって明らかになる関連脳領域活動の変化から、自閉症における顔認知の特徴を明らかにすることと、治療・教育による変化をとらえるための神経生理学的な指標開発を目的として行った。

B. 研究方法

被検対象は、健常小児群6名(5名が右利き。男性2名、女性4名;7-14歳)、自閉症群8名(7名が右利き。男性5名、女性3名;9-35歳)である。自閉症群は、おもに小学生高学年と中学生で構成され、3名の高機能自閉症児を含む(FIQ=86-111:3名、FIQ=44-66:5名)。

被検者には、コンピュータスクリーンに提示される4種類の顔画像(Non-Target刺激)と1種類の物画像(Target刺激)を見て、物画像(Target刺激)が見えたらすみやかにキイ押しをする課題に取り組んでもらい、このときの脳波を頭皮上の19部位から記録した(図1)。

刺激画像は、被検者本人の顔(自己顔)、知り合い、または、母親の顔(既知顔)、既知顔と同年代の平均顔(未知顔)の正面画像、自己顔の画像をランダムに配置したノイズ画像と物画像の計5種類から構成される。自己認知、既知性、顔認知といった要因に焦点をあてるため、このような条件が設定された(表1)。

刺激画像は、コンピュータスクリーンの中心に形作られた楕円形内にグレースケールで提示された。背景色は灰色とした。本

研究では、各被検者に応じた刺激画像を用いたため、刺激画像間の厳密な統制は困難であった。したがって、楕円形内の平均輝度が刺激画像間で同一になるように統制した。くわえて、顔画像においては瞳孔部分がスクリーン上で同じ位置になるように設定した。

1つの刺激画像における提示時間は800msである。1800-2500msの刺激間隔(stimulus-onset asynchrony: SOA)にて、各刺激100試行(100試行×5種=計500試行)がランダムオーダーで、4セッションに分けて提示された。

脳波の記録にはAlliance Works(Nicolet Biomedical社製)を用いた。国際10-20法に基づく頭皮上の19部位(Fp1、Fp2、F3、Fz、F4、T3、C3、Cz、C4、T4、T5、P3、Pz、P4、T6、O1、O2)からCzを基準電極として導出された。あわせて、左眼裂下1cmおよび左外眼角外方1cmに付けた電極から眼球運動をモニタし、 $\pm 100\mu\text{V}$ を超える振幅を含む試行に関してはアーチファクト混入とみなして分析から除外した。脳波は、0.1-50Hzのバンドパスフィルタを通し、サンプリング周波数250HzでA/D変換された。計測データはaveraged referenceにて、提示前200msから提示後1000msの区間を、刺激画像毎に加算平均処理された。

各被検者の加算平均波形からERP成分(N170、P350)の頂点潜時と振幅を検出し、被検対象群毎、刺激条件毎に平均値を算出した。また、自己顔に対するP350頂点潜時の前後200ms間をP350積分区間として被

検者毎に設定し、各刺激条件に対する P350 の積分値を算出した。さらに、自己認知や既知性といった要素による効果を抽出する為、画像間における P350 積分値の比(自己認知：自己顔／既知顔、既知性：既知顔／未知顔)を算出した。

なお、本研究の実施にあたっては国立精神・神経センターの倫理委員会規定にしたがい、被検者本人および保護者へあらかじめ研究の意義と方法について十分に説明をおこない、保護者と、可能であれば本人からも、書面にて同意を得た。

C. 研究結果

物画像に対するキイ押しは、健常小児群に比べて自閉症群で、無反応(健常小児群：0.0%、自閉症群：3.6%)および誤反応(健常小児群：0.3%、自閉症群：1.5%)がやや多いものの、いずれの群においても正答率は高かった(健常小児群：100.0%、自閉症群：96.4%)。また、キイ押しの反応時間は、自閉症群の方が健常小児群に比べてやや遅い傾向を示した(健常小児群：483.0±96.4 ms、自閉症群：524.9±120.5 ms)。

画像を見ているときの ERP では、自己顔、既知顔、未知顔のいずれの顔画像に対しても、T5、T6 において顕著な N170 成分が出現した(図 2)。一方、ノイズ画像や物画像に対してはほとんど認められなかった。T5 および T6 における N170 成分の平均頂点潜時は、顔画像では、健常小児群で 192.7±25.7 ms (mean±SD; 以下同様)、自閉症群で 163.3±15.8 ms、顔以外の画像では、健常小児群

で 217.5±49.5 ms、自閉症群で 189.1±37.8 ms で、物を見ているときに比べて顔を見ているときの頂点潜時が短縮したが、顔画像の違いによる潜時差は認められなかった

(表 2)。T5 および T6 における N170 成分の平均頂点振幅は、顔画像では、健常小児群で -2.8±2.9 μV 、自閉症群で -6.9±4.2 μV 、顔以外の画像では、健常小児群で -0.5±3.9 μV 、自閉症群で -1.7±3.8 μV で、物を見ているときに比べて顔を見ているときの頂点振幅が増大したが、顔画像の違いによる潜時差は認められなかった。

対象群間で比較すると、健常小児群に比べて自閉症群では N170 成分の頂点潜時がやや早く、頂点振幅が大きい傾向があった。さらに、健常小児群では T6 の振幅が T5 よりも大きかったのに比べて、自閉症群では T5-T6 間に振幅差が認められなかった(表 2)。また、N170 成分は健常小児群では 6 例中 5 例が、自閉症群では 8 例中 6 例が二峰性を示した。

物画像に対しては、Pz において顕著な P300 成分が出現した(図 3)。自閉症群で認められた P300 成分は、頂点潜時に健常小児群と差はなかったが、振幅は極めて小さい。また、NonTarget である顔画像とノイズ画像に対しても、陽性成分(P350)が出現した(図 3)。本 P350 成分は、健常小児群においては、自己顔に対してとりわけ大きく出現したが、自閉症群では、画像の違いによって振幅に相違はなかった。P350 の積分値は、健常小児群において、自己顔、既知顔、未知顔の順で、振幅が徐々に小さくなるが、

自閉症群では、自己顔と既知顔との間にはほとんど差はなかった（図4）。これら画像間における P350 積分値の自己顔／既知顔の比は、健常小児群では 1.2 ± 0.7 (mean \pm SD) であったのに対して、自閉症群では 1.0 ± 0.7 であった。同様に、既知顔／未知顔の比も、健常小児群で高く (1.5 ± 1.7)、自閉症群 (1.2 ± 1.7) ではやや低い傾向を示した。

D. 考察

本検査の実施前には、各刺激画像を被検者へ提示して、正しい固体認識（知っている人か知らない人か、個人名など）ができるかどうかを確認し、その際、全員が正答した。また、キイ押しのパフォーマンスに関しては、健常小児群に比べて、自閉症群では反応時間がやや遅い傾向であるものの、いずれの群も正答率が高かったことから、課題の遂行状況は良好であり、顔情報に対する個人の同定という点では、対象群間に目立った相違はないと思われた。

自分の顔や親しい人の顔、知らない人の顔を見ているときの ERP には、顔の種類にかかわらず、後側頭—後頭領域に顕著な N170 成分が出現した。しかし、一見、顔とは分からないノイズ画像や物画像を見ているときには、N170 成分の振幅はきわめて小さかった。これらのノイズ画像や物画像は、顔画像と同じ輝度と空間周波数になるように統制されており、画像の物理要因を反映したものとは考えにくい。先行研究から、T5、T6 における N170 成分は顔を見たときに顕著に増大し (Bentin et al. 1996; Taylor et

al. 2004; Halit et al. 2004; McParland et al. 2004)、その発生源に fusiform gyrus や superior temporal sulcus (STS) が考えられている (Allison et al. 1999; McCarthy et al. 1999; Puce et al. 1999; Watanabe et al. 1999, 2001, 2002, 2003, 2005; Haxby et al. 2000; Pierce et al. 2004)。本研究の結果は、それらを支持するものであり、顔画像が提示されてからおよそ 170 ms の後側頭—後頭領域に生じる活動は、おもに顔のパターン認識にかかわる活動が大きく寄与したと考えられる。したがって、顔認知に特異的な活動は生じているものの、顔の既知性や自己認知に関連する処理は反映されないかもしれない。

また、N170 成分は、健常小児群に比べて自閉症群では潜時がやや早く、振幅が大きかった。さらに、健常小児群では顕著な右半球優位性を示したのに対し、自閉症群では半球優位性が認められなかった。このような自閉症群における N170 成分の潜時短縮傾向は、先行研究における成人を被検対象とした報告に似ており、暦年齢を無視した N170 成分の発達が生じているのかもしれない。今後、自閉症群における暦年齢を厳密に統制したうえで、再検討することが求められるであろう。また、二峰性を示す N170 は、小児を対象とした先行研究の結果とも一致していた (Taylor et al. 2004)。これまで、成人を対象とした研究において、通常、N170 成分は一峰性で出現するといわれていることから、本研究の結果は発達による影響があることが示唆された。

N170 成分では、顔の種類による振幅や潜

時の変動はなく、自閉症群と健常小児群ともに同様の傾向を示したが、続く頭頂部付近の陽性成分は違ったパターンを示した。本研究では、被検者に、Target 画像に対して弁別反応（キイ押し）を求めたので、Pz において顕著に増大する、いわゆる P300 成分が出現した。その潜時に対象群間の差はなかったものの、自閉症群での振幅は大幅に減衰した。本研究の自閉症群には知的障害を併せ持つ例が含まれており、知的発達による影響も考えられたが、自閉症群内において知的障害の有無で比較したところ、P300 の振幅に違いはなかった。しかし、対象数が少ないため、統計的に証明できる根拠には至っていない。また、知的障害をもつ児における P300 の出現傾向が、暦年齢を合わせた健常小児群の P300 よりも振幅が低く、潜時が遅い（稲垣ら、2003）ことを考慮すると、本研究の結果は、知的障害に直接、起因するものではないと思われた。

キイ押し反応や計数を要求されるオドボール課題遂行中には、注意を向けていない Non-Target 刺激に対しても、同様に頭頂領域で位な陽性成分（P350 成分）が出現することがある（Courchesne et al. 1984）。本研究においても、Non-Target 画像に対する P350 成分が出現しており、画像の種類、自分の顔を見ているときか、知り合いの顔か、によって、その振幅に相違が認められた。先行研究では、ヒトにおいて他人の顔よりも自分の顔に対する検出の方が優れていることが報告されており、その発生源として右半球の下前頭葉領域や下頭頂葉から下後頭

葉にかけての領域が提案されている

（Keenan et al. 1999, 2000ab, 2001; Platek et al. 2004; Uddin et al. 2005）。これらは、いずれも fMRI を利用した研究であり、関連領域の活動時間帯は不明である。解剖学的、電気生理学的の見地から、本研究で得られた頭頂部の P350 成分が上記の領域由来のものとは考えにくい。したがって、Non-Target 画像に対して出現する P300 様成分の様相が、課題の複雑性に依存することから、本研究で認められた P350 成分は、顔のパターン検出や顔情報のもつ個体認知に続いて生じる理解と判断に関わるもので、これまでに報告されてきた Non-Target 画像に対する P300 様成分と同じ脳領域が関係すると思われる。しかし、健常小児群では、自分の顔、母親の顔、知らない人の顔の順で、P350 成分の振幅が小さくなる傾向が認められたことから、自己や既知性の認知に関わる脳活動の量または領域の違いが最終的に P350 成分の振幅変動として反映された可能性はある。

一方、自閉症群では、顔画像の違いによって P350 振幅に相違はなかった。P350 積分値の比は、自己認知が P350 成分にほとんど反映されず、また、既知性の寄与はあるものの小児群に比べると小さかった。

Dawson ら（2002）は、定型発達を遂げた幼児が親しい人の顔を見ている時には、絵が提示されてからおよそ 400 ms で前頭部と頭頂部に大きな ERP 成分が出現するが、自閉症をもつ幼児では親しい顔を見ているときでも見知らぬ顔を見ているときでも成分の

振幅に差がないことを報告した。顔の認知に際しては、知覚された情報の構造的符号化、顔認識ユニット内の表象との照合、既知性判断から、個人の意味情報へのアクセス、個人の同定という過程を経て、名前の生成がされると考えられている (Bruce & Young, 1986)。このとき、顔情報に対する解析と様々な認知システムは相互に影響しあっており、本研究で焦点化した自己や既知性の認知はまさにこの認知システムに含まれるものであろう。自己や既知性の認知に関わる脳活動が P350 成分にまで影響するとすれば、自閉症群では関連脳領域の活動低下が考えられる。実際には、自分の顔、親しい人の顔、知らない人の顔との間に存在するプロセスは、自己や既知性の認知にとどまらず、学習度や親密度などの要素を一様に含んでおり、認知と脳活動の特徴とを単純に対応付けてはいけない。また、現時点では対象群を構成する被検者数が少ないため、対象群における有意な特徴として述べるのは尚早である。しかし、少なくとも、顔情報から展開する様々な認知過程と脳活動との特異的な関係として評価することは可能であり、このことは、自閉症におけるコミュニケーション障害を理解するうえで重要な手がかりになると思われる。今後は、対象数を増加し、知的発達に応じた脳活動の評価することによって、自閉症児・者における顔認知および自己認知に関わる特性の解明へとつなげていきたい。

E. 結論

自分の顔、親しい人の顔、未知顔を見ているときには、後側頭—後頭領域に N170 成分が出現したが、顔以外の画像に対しては著しく減衰した。しかし、顔画像の違いは頂点潜時や振幅に影響しなかったことから、この時間帯に顔認知に特異的な活動は生じているが、顔の既知性や自己認知は反映されないと思われた。

一方、頭頂領域に出現した P350 成分は、健常小児群において、自分の顔や親しい人の顔を見ているときに P350 振幅が増大したことから、自己顔の認知や顔の既知性を反映することが考えられた。自閉症群では、自分の顔でも親しい人の顔でも P350 振幅に差がなく、また、親しい人の顔を見ているときには未知顔よりも P350 成分が増大するものの、その振幅比は、健常小児群に比べて小さかったことから、自己顔や顔の既知性の認知から理解や判断へと展開する過程に特異的な脳のプロセスが生じていることが示唆された。

参考文献

- 1) Allison, T., Puce, A., Spencer, D.D., McCarthy, G. Electrophysiological studies of human face perception. I: Potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. *Cereb Cortex*. 1999. 9:415-430.
- 2) Bentin, S., Allison, T., McCarthy, G. Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans. *Journal of cognitive neuroscience*. 1996. 8: 551-565.
- 3) Baily, A.J. The biology of autism.

- Psychological Medicine. 1993. 23:7-11.
- 4) Boddaert, N., Chabane, N., Belin, P., Bourgeois, M., Royer, V., Barthelemy, C., Mouren-Simeoni, M.C., Philippe, A., Brunelle, F., Samson, Y., Zilbovicius, M. Perception of complex sounds in autism: abnormal auditory cortical processing in children. *Am J Psychiatry*. 2004 Nov;161(11):2117-20.
- 5) Bruce, V., Young, A. Understanding face recognition. *Br J Psychol*. 1986. 77 (Pt 3):305-327.
- 6) Courchesne, E., Kilman, B.A., Galambos, R., Lincoln, J. Autism: processing of novel auditory information assessed by event-related brain potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984. 59:238-48.
- 7) Dawson, G., Carver, L., Meltzoff, A.N., Panagiotides, H., McPartland, J., Webb, S.J. Neural correlates of face and object recognition in young children with autism spectrum disorder, developmental delay, and typical development. *Child Dev*. 2002. 73:700-717.
- 8) Gage, N.M., Siegel, B., Callen, M. and Roberts, T.P. Cortical sound processing in children with autism disorder: an MEG investigation. *Neuroreport*. 2003. 14:2047-2051.
- 9) Gervais, H., Belin, P., Boddaert, N., Leboyer, M., Coez, A., Sfaello, I., Barthelemy, C., Brunelle, F., Samson, Y. and Zilbovicius, M. Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat Neurosci*. 2004. 7:801-802.
- 10) Gallup, G.G. Chimpanzees: self-recognition. *Science*. 1970. 167: 86-87.
- 11) Frith, U. *Autism-Explaining the enigma*. Oxford, Basil Blackwell. 1989.
- 12) 羽鳥誉之、稲垣真澄、白根聖子、加我牧子：広汎性発達障害における聴覚性 P300 の検討 第 106 回日本小児科学学術集会プログラム・予稿集 2003
- 13) Halit, H., Csibra, G., Volein, A., Johnson, M.H. Face-sensitive cortical processing in early infancy. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004. 45:1228-1234.
- 14) Haxby, J.V., Hoffman, E.A., Gobbini, M.I. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*. 2000. 4:223-233.
- 15) 稲垣真澄、白根聖子、羽鳥誉之：自閉症の臨床神経生理学的研究－誘発電位と事象関連電位を中心に－ 発達障害研究 2003, 25: 17-23.
- 16) 加我牧子：認知発達障害に関する病態解明研究－意味カテゴリー一致判断課題施行時の発達障害児における N400 等電位分布図－ 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「発達期における高次脳機能障害の病態解明に関する研究」 2003, pp.7-14.
- 17) Lethmate, J., Ducker, G. [Studies on self-recognition in a mirror in orang-utans, chimpanzees, gibbons and various other monkey species] *Z Tierpsychol*. 1973. 33:248-69. in German.
- 18) McPartland, J., Dawson, G., Webb, S.J., Panagiotides, H., Carver, L.J. Event-related brain potentials reveal anomalies in temporal processing of faces in autism spectrum disorder.

- J Child Psychol Psychiatry. 2004. 45:1235-1245.
- 19) McCarthy, G., Puce, A., Belger, A., Allison, T. Electrophysiological studies of human face perception. II: Response properties of face-specific potentials generated in occipitotemporal cortex. *Cereb Cortex*. 1999. 9:431-44.
- 20) 諸富 隆、岡本 繁：自閉症児の顔刺激に対する大脳誘発電位 平成9年度 文部科学省科学研究費補助金、基盤研究 B (1) 研究報告書「発達障害児の注意・認知機能の診断、評価とその指導に関する実験的・実践的研究」 1997, pp.14-25.
- 21) 諸富 隆：顔知覚と視角誘発電位(1) 臨床脳波 2001, 43:255-262.
- 22) Pierce, K., Haist, F., Sedaghat, F., Courchesne, E. The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain*. 2004. 127(Pt 12):2703-2716. Epub 2004 Aug 19.
- Povinelli, D. and Eddy, . Chimpanzees recognize themselves in mirrors. *Anim Behav*. 1997. 53:1083-1088
- 23) Puce, A., Allison, T., McCarthy, G. Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cereb Cortex*. 1999. 9:445-458.
- 24) Senju, A., Tojo, Y., Dairoku, H. and Hasegawa, T. Reflexive orienting in response to eye gaze and an arrow in children with and without autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004. 45:445-458.
- 25) Senju, A., Yaguchi, K., Tojo, Y. and Hasegawa, T. Eye contact does not facilitate detection in children with autism. *Cognition*. 2003. 89:B43-51.
- 26) Taylor, M.J., Batty, M., Itier, R.J. The faces of development: a review of early face processing over childhood. *J Cogn Neurosci*. 2004. 16:1426-1442. Review.
- 27) Uddin, L.Q., Rayman, J., Zaidel, E. Split-brain reveals separate but equal self-recognition in the two cerebral hemispheres. *Conscious Cogn*. 2005. 14:633-640.
- 28) Volkmar, F.R. and Pauls, D. Autism. *Lancet*. 2003 362:1133-1141. Erratum in: *Lancet*. 2004. 363:250.
- 29) Watanabe, S., Miki, K., Kakigi, R. Mechanisms of face perception in humans: a magneto- and electro-encephalographic study. *Neuropathology*. 2005. 25:8-20. Review.
- 30) Watanabe, S., Kakigi, R., Puce, A. The spatiotemporal dynamics of the face inversion effect: a magneto- and electro-encephalographic study. *Neuroscience*. 2003. 116:879-895.
- 31) Watanabe, S., Miki, K., Kakigi, R. Gaze direction affects face perception in humans. *Neurosci Lett*. 2002. 325:163-166.
- 32) Watanabe, S., Kakigi, R., Puce, A. Occipitotemporal activity elicited by viewing eye movements: a magnetoencephalographic study. *Neuroimage*. 2001. 13:351-363.

33) Watanabe, S., Kakigi, R., Koyama, S., Kirino, E. It takes longer to recognize the eyes than the whole face in humans. Neuroreport. 1999. 10:2193-2198.

34) Watanabe, S., Kakigi, R., Koyama, S., Kirino, E. Human face perception traced by magneto- and electro-encephalography. Brain Res Cogn Brain Res. 1999. 8:125-142.

F. 研究発表

1)論文発表

なし

2)学会発表

1.軍司敦子、稲垣真澄、加我牧子：発達障害児の顔認知における事象関連電位の検討（シンポジウム4：顔の認知と記憶の神経生理学的アプローチ） 第35回日本臨床神経生理学会・学術大会、福岡 2005年11月30日～12月2日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究協力者：軍司敦子、稲垣真澄、石黒秋生、小久保奈緒美、井上祐紀（国立精神・神経センター精神保健研究所）

表1 刺激画像の条件

条件	要素		
	自己認知	既知性	顔認知
自己顔	○	○	○
既知顔	×	○	○
未知顔	×	×	○
ノイズ画像	×	×	×
物画像	—	—	—

表2 N170成分の頂点潜時と頂点振幅

	頂点潜時				頂点振幅			
	T5 (左)		T6 (右)		T5 (左)		T6 (右)	
対象群	健常小児群	自閉症群	健常小児群	自閉症群	健常小児群	自閉症群	健常小児群	自閉症群
<i>顔画像</i>								
自己顔	186.7±29.5	163.5±20.0	195.3±23.9	161.0±15.2	-1.6±4.1	-6.5±3.1	-4.5±2.0	-7.1±3.2
既知顔	195.3±30.9	163.5±16.3	192.0±19.8	168.0±17.1	-2.3±3.0	-5.7±4.0	-3.5±2.4	-7.4±6.1
未知顔	184.7±22.0	164±16.8	202.0±33.5	159.5±12.7	-1.4±2.5	-5.7±2.9	-3.7±2.8	-9.3±4.9
<i>顔以外の画像</i>								
ノイズ	220.0±46.7	194.5±33.8	216.0±34.9	190.0±29.1	-0.9±4.8	-0.3±2.3	-1.1±4.2	-3.2±4.3
物	214.7±61.4	192.5±6.4	219.3±63.7	179.5±53.5	-0.0±4.5	-1.6±3.1	0.0±2.9	-1.7±5.0

図1 検査の様子

