

Theory of Mind (心の理論) に関する バイオマーカーを用いた研究の現状と展望

臨床心理学コース 鍛 治 岬 輝
臨床心理学コース 安 達 滉一郎
臨床心理学コース 日 比 麻記子
臨床心理学コース 滝 沢 龍

Current Status and Future Perspectives of Research in Biological
Markers to Assess Theory of Mind in Non-clinical Population

Kohki KAJI, Koichiro ADACHI, Makiko HIBI and Ryu TAKIZAWA

Theory of Mind in non-clinical population with autistic traits has not been enough to be studied compared to that of Autism Spectrum Disorder (ASD) in clinical population. In this article, previous studies on non-clinical population with autistic traits, who had been assessed by biological markers were reviewed. Out of 65 studies, 21 studies were analyzed according to our inclusion and exclusion criteria. The most used biological marker was MRI, followed by ERP and EGG. This article implied that a simpler device than MRI, such as ERP, EGG and so on, could play a role as a marker for autistic traits.

目 次

- はじめに
- 方法
- 結果
 - 実験研究
 - Magnetic Resonance Imaging (MRI：磁気共鳴画像)
 - Electroencephalography (EEG：脳波)
 - Event-Related Potential (事象関連電位：ERP)
 - Pupillary Responses (瞳孔反応)
 - Transcranial Magnetic Stimulation (TMS：経頭蓋磁気刺激)
 - 介入研究
- 本論考の限界点と今後の展望
- 引用文献

1. はじめに

Theory of Mind (ToM：心の理論) とは、自己および他者に対して心的状態 (mental state) を帰属するシステムとして提唱された概念である¹⁾。具体的には、「ToMを持つ」ことの定義として、自己および他者の目的・意図・知識・信念・思考・疑念・推測・ふり・

好み等の内容が理解できることとされている。Premackらが“theory”とした背景には、精緻に構成された「理論」というよりは、「仮説」に近いニュアンスが含まれており、ToMを厳密に日本語化すると「自己および他者に〈こころ〉という属性を帰属する傾向」となると考えられている²⁾。

後に、ToMが扱われる研究領域は非常に多岐にわたることとなる。例えば、誤信念課題 (false belief task)³⁾ の開発により、人間の幼児期の定型発達過程を調べる研究に用いられはじめた。誤信念課題により、ToMが単純な行動学習によって説明されるのではなく、認知的な理解をもとに他者の心的状態を理解する可能性が示された。有名な誤信念課題には、サリーとアン課題⁴⁾ が挙げられる。簡単に説明すると、「サリーがビー玉を籠の中に片付け、その場を離れている間にアンがビー玉を箱の中に移しかえる。戻ってきたサリーは、ビー玉をもう一度取り出そうとする際に、どこを探すと考えられるか？」というものである。ここで、籠ではなく箱と答えると、ToMが獲得されていないと判断される。

さらに、児童期では二次的誤信念課題 (second-order false belief)⁵⁾ の理解が重要とされ、これらはToMの

発達を調べる標準的な課題として多くの研究で用いられてきた⁶⁾。二次的の誤信念課題についても簡単に説明すると、先述したサリーとアン課題⁴⁾ではアンがビー玉を箱に移しかえるが、その光景をサリーは見ているという条件が追加される。すなわち、『サリーはビー玉がまだ籠の中にあると思っている。』とアンが思っている。』という2段階の誤解がわかるかを調べる課題となっている。

その後、Wellmanは異なる研究文脈である「メタ認知」の問題を論じる際に、ToMという用語を意識的に導入した⁷⁾。Wellmanは、Premackらが用いたToMを「借用する」と述べた一方、メタ認知の問題がToMと深く関わっているがゆえ、歴史的に混乱を招いたと橋本は指摘している⁸⁾。

そのようにToMの概念が広がりを見せる中で、Apperly⁹⁾はToMの概念が拡張しすぎていることを指摘している。そこで、ApperlyはToMの代替案としてマインドリーディング (mindreading) を提唱した。マインドリーディングとは「広義には他者の心の理解全般を指すが、狭義にはこれまで幼少期、児童期を中心に研究が盛んであったToMに相当する能力を指す」と日本語で定義がされている¹⁰⁾。

しかし、論文によっては変わらずToMという用語が使用されており、ToMに関連する概念が依然混在している状態である。本論考では、混乱を避けるために、「他者に心を帰属させる傾向」について表す変数を「ToMに関連する (ToM - related)」尺度ないし実験課題などと呼ぶ。

ToMは、非定型発達を調べる研究においても用いられている。なかでも、Autism Spectrum Disorder (ASD: 自閉スペクトラム症) とToMに関連する検討はBaron-Cohenらの研究⁴⁾から始まり、その他にも数多くの研究が公表されてきた。Baron-Cohenらは、ASDの中核的障害がToMの欠損にあるとする仮説を提唱した。一方、医学的な観点からASDは、Wing, L.の三つ組と呼ばれる①社会的相互作用の質的障害、②コミュニケーションの質的障害、③想像力の欠如とこだわり、によって診断される神経発達症 (neurodevelopmental disorder) とされている¹¹⁾。三つ組によって診断することは、American Psychiatric Association (アメリカ精神医学会) が出版するDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) や、WHO (世界保健機関) によるICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) の診断基準にも、細部の違いはあってもほとんどが共通している。

また、ToMとASDとの関連は神経科学による観点から理解をする試みもなされている。しかし、ToMと関連があると報告された脳領域は研究によって一致していない。例えば、Gransbachlerらのレビュー論文¹²⁾では、ToMが関与する部位を調べる脳画像研究の結果を検討し、顔写真を見るとき、ASDでは右紡錘状回 (right fusiform gyrus) の活性化が低いという研究結果から、その原因はアイ・コンタクトの乏しさとし、ASDが他者と視線が合わないのは、アイ・コンタクトを脅威刺激として感じていると考えることで説明が付きやすいと結論付けた。Carringtonらは、レビューで検討したほとんどすべての研究において、前頭前野内側部 (medial prefrontal cortex: mPFC) と眼窩前頭皮質 (orbitofrontal cortex) の領域がToMに関連があるとしている¹³⁾。また望月は、帯状回前部近傍 (anterior cingulate cortex)、上側頭溝 (superior temporal sulcus)、側頭頭頂接合部 (temporo-parietal junction) の領域がToMに関わる脳部位・ネットワークとして挙げている¹⁴⁾。各研究によって参照した先行研究や脳領域が違うことから、関心のある脳領域に絞って検討する方法 (region of interest: ROIs) も異なってくる。

以下では、ASDの研究において、脳神経機構を測定する装置として主に使われているものを紹介する。はじめに、Magnetic Resonance Imaging (MRI: 磁気共鳴画像) について。MRIはNuclear Magnetic Resonance (NMR: 核磁気共鳴) を利用した画像診断法であり、NMRに位置情報を加えることで、信号の強度を画像化する方法である¹⁵⁾。MRIは強力な磁力と電波 (高周波) によって人体を撮影するが、電波や磁場の人体への影響は依然はっきりしないといわれており、原則として妊婦は検査しないこととなっている。また、検査時間は撮影条件や撮影機種にもよるが、20~40分かかることが多く、撮影の間の数分間は、参加者はまったく動かずにいることが求められる。重度な精神障害を抱えた患者などの、条件を理解・遂行できない参加者は安静を保てず、検査ができないことがある。

次に、Electroencephalography (EEG: 脳波) について。頭部に2つの電極を張り付けると、その間に電位差が生じる。非常に小さい電位差であるものの、アンプで増幅するとリズムを持った波として計測することが知られている。それを脳波と呼び、脳の電気活動を発信源とし、脳の情報処理と関連すると考えられている¹⁶⁾。

Event-Related Potential (事象関連電位: ERP) について。脳波の解析方法として、光や音の外的な刺激や指の曲げ伸ばしなどの運動、また、特定の認知活動に

伴って電位変化がおこることである。ERPは自発的な脳波波形に重なって観測され、振幅が小さく観測が難しい。そのため、加算平均法を用いて事象とは独立して起こる自発的な脳波波形を除去して観測する¹⁶⁾。

最後に、Near-Infrared Spectroscopy (NIRS: 光トポグラフィ技術) について。近赤外光を用いて非侵襲的かつ簡便に組織内の血液量・酸素代謝について検討することができる方法論である。近赤外光は、生体組織を透過しやすい性質を持ち、その波長によって血液中のヘモグロビンによる吸収のされかたが異なる。この特徴を利用し、組織内の酸素化・脱炭素化ヘモグロビン濃度の変化によって起こる近赤外光領域の吸収変化を検出して、組織内の血液量・酸素代謝を検討する¹⁵⁾。

しかし、ASDと診断された臨床群の参加者を対象にToMと関連する脳神経機構を検討した研究のレビュー論文は多い一方、非臨床群における自閉症傾向 (autistic traits) を持つ参加者を対象とした研究に関する展望は見受けられなかった。心理学の領域では、障害であるか否かという二分法的な医学的診断ではなく、ディメンショナルな視点を基に個人差としての自閉症傾向を測定する尺度開発の試みがなされている。例えば、健常範囲の知能を持つ成人の自閉症傾向の程度を測定する尺度としてAutism-Spectrum Quotient (AQ: 自閉症スペクトラム指数) が作成されている¹⁷⁾。AQは、障害に当てはまるかどうか、あるいは個人の障害の程度や、精密な診断が必要であるかといった臨床的スクリーニングに使用できるだけでなく、健常者の自閉症傾向の個人差を測定することが可能であることから、診断と研究の両面で有益であるとされている。AQの項目内容は、5つの下位尺度について各10項目ずつ、合計50項目から構成されている (social skill: 社会的スキル, attention switching: 注意の切り替え, attention to detail: 細部の注意, communication: コミュニケーション, imagination: 想像力)。また、回答は自己回答形式の4件法である。

AQはself-reportであった一方、Social Responsiveness Scale (SRS: 対人応答性尺度)¹⁸⁾は参加者に関わりがある親密な他者 (家族、友人、先生など) がその参加者の自閉症傾向について回答するinformant-reportの形式である。SRSの下位尺度は対人的気づき、対人認知、対人コミュニケーション、対人的動機付け、自閉症的常同症の5つで構成されている。しかし、SRSの適用年齢は7-15歳という条件があるため、成人を対象とした研究では用いることができなかった。しかし、SRS-Adult¹⁹⁾が開発されたことにより、成人を対象に

自閉症傾向を測定することが可能となった。

本論考の目的は、ASDと診断された臨床群の参加者のみを対象とした研究ではなく、非臨床群における自閉症傾向を持つ参加者を対象とした先行研究をまとめ、どのようなバイオマーカーによってToMが測定されているのか、あるいはToMの能力がどのような脳賦活ないしバイオマーカーと関連することが明らかとなっているのかをレビューすることである。

2. 方法

2023年8月31日までの論文を対象とした。論文データベースは、MEDLINE (PubMed) を使用した。検索式は、("theory of mind" OR "social cognition" OR mentaliz* OR "mental state attribution" OR mindread*) AND ("autistic trait" OR "Autism-Spectrum Quotient" OR "Social Responsiveness Scale") AND (neuroimaging OR "near-infrared spectroscopy" OR MRI OR "magnetic resonance imaging" OR "positron emission tomography" OR electroencephalography) とした。また、検索式は統合失調症者におけるToMと脳神経機構との関連を検討したレビュー論文を参考にした²⁰⁾。なお、検索式における第1の括弧がToMに関するキーワード、第2の括弧が自閉症傾向に関するキーワード、第3の括弧が脳神経機構を測定する方法に関するキーワードで構成した。また、この検索式における結果から本論考の目的に沿った論文を幾つか見つけたものの、PubMedに掲載されている被引用文献の一覧を参照した際に、本論考の適格基準を満たす論文が公表されているにも関わらず当初の検索結果に含まれていない論文が存在した。したがって、ハンドサーチを用いて、本論考の適格基準を満たすと考えられる論文の追加も行った。

論文抽出の適格基準は、(1)研究対象者がASDと診断された臨床群だけでなく、非臨床群における自閉症傾向についても検討していること、(2)ToMに関連する課題または尺度 (例えば、誤信念課題、表情認知課題、AQ、SRS) を用いた実験または介入研究であること、(3)NIRS、MRI、EEGなど脳神経機構を測定する装置を用いていること、(4)2013年以降に公表された論文であること、(5)日本語または英語で書かれた論文であることであった。また除外基準は、(1)レビュー論文であること、(2)動物実験であること、(3)バイオマーカーを用いていない記述研究であることであった。

3. 結果

各論文データベースの検索結果数は、MEDLINE (PubMed) が65件であった。適格基準と除外基準に基づいて、最終的に抽出された論文は19件だった。また、ハンドサーチによって追加された論文は2件だった。

これらの論文の主なテーマとしては、精神障害の診断を受けていない非臨床群における自閉症傾向を持つ参加者を対象に、ToMに関連する課題を実施し、あるいは尺度を収集し、脳活動との関連が見られるかを検討している。

A. 実験研究

1. Magnetic Resonance Imaging (MRI : 磁気共鳴画像)

MRIを用いた研究は、16件 (76.2%) であった。以下の研究では、MRIを用いて、自閉症傾向を持つ非臨床群の参加者を対象に、社会的・非社会的な行動と認知機能の領域について検討し、脳活動と自閉症傾向のディメンショナルな変数との関連を明らかにしている。

脳領域間の構造的結合と自閉症傾向および社会的認知のスキルとの関連についてDiffusion Weighted Image (DTI: 拡散テンソル画像) を用いて検討した研究では、自閉症傾向と左下縦束 (left inferior longitudinal fasciculus) の間に正の相関が示された²¹⁾。このことから、左下縦束が自閉症傾向の発現に関与している可能性が示唆された。

また、Moessnangらの研究では、自閉症傾向は背内側前頭前皮質 (dmPFC) の活性化と、dmPFCと後側頭部 (posterior temporal) との結合の強さと関連していることが明らかとなった²²⁾。

パソコン版のサリーとアン課題²³⁾の正答時間をToMの程度とし、Diffusion Weighted Image (DTI : 拡散テンソル画像) を用いて検討した研究がある。その結果、ToMは右縁上回 (right supramarginal gyrus) と関連があることがわかった²⁴⁾。

また、メンタライジングの神経学的な関連を検討した研究では、自閉症傾向が高くなると、メンタライジング課題²⁵⁾を実施している間は、dmPFCと下前頭回 (IFG) との間における機能的結合が低下することが予測された²⁶⁾。このことは、自閉症傾向の高い成人では、他者の行動から他者の意図を推測する能力が低下していることを示唆している。また、dmPFCとIFG間の結合性の低下は、運動学的情報と文脈情報の統合の低下をもたらし、社会的意図を推測することの困難さ

につながる可能性がある。

自閉症傾向が脳の構造について検討することを目的に、DTIを用いて検討が行われた²⁷⁾。その結果、AQの得点と両側鉤状束 (bilateral uncinate fasciculus) と両側下前頭後頭束 (bilateral inferior fronto-occipital fasciculus) のFA値 (fractional anisotropy value) と負の相関があることが明らかとなった。自閉症傾向を持つ非臨床群であっても、自閉症傾向が高くなると、ASDにみられる脳の局所構造の変化と類似していることが示唆された。

Evansらの研究では、自閉症傾向が高いと、定型発達では左よりも右が大きくなるはずの尾状核と扁桃体の体積が、左が大きくなっていることが明らかとなった²⁸⁾。また、皮質灰白質の右側が大きくなると、自閉症傾向が高くなることが明らかとなった。

自閉症傾向が高くなると、左島皮質 (left insula)、右島皮質 (right insula)、右上側頭回 (right superior temporal gyrus) の皮質が薄いことが示された²⁹⁾。

脳の特定の領域ではなく、ネットワークの視点から自閉症傾向を捉えようとする研究では、Executive Control Network³⁰⁾ と a Face-Scene Networkの間の同期性が低下すると、自閉症傾向の得点が高くなることが予測された³¹⁾。

表情課題を用いて自閉症傾向を捉えようとした研究では、EQが紡錘状回 (fusiform gyrus : FG) の活動を予測することが明らかとなった³²⁾。しかし、SRSとSocial Attribution Task – multiple choice (SAT-MC)³³⁾によって測定されたsocial cognitionの得点は、FGの活動を予測しなかった。このことから、FGは知覚的機能というよりも共感性に関する自閉症傾向と関連していることが明らかとなった。

知覚と自閉症傾向との関連を検討した研究では、他者視点を想像する際の自閉症傾向との関連を検討している³⁴⁾。他者視点を想像する指標としては、体と体が向かい合った際の相手の視点を想像するときにかかるコストないし得点 (Two-Body Inversion Effect : 2BIE) を用いる。その結果、2BIEは有線領外身体領域 (EBA) との関連が明らかとなり、2BIEのスコアが小さくなれば、AQ得点が高くなることが明らかとなった。EBAは他者視点を想像する働きとの関連があり、自閉症傾向が高くなればEBAの活動が低くなることが示唆された。

映画が観ることや物語を読む際には、登場人物の意図や流れてくる情報を一時的に保持しておく必要がある。映画視聴と自閉症傾向との関連について検討した

研究³⁵⁾から、ASDと診断された臨床群は、非臨床群と比べて社会的認知に関連する背側・腹側・外側・内側前頭前皮質 (dorsal/ventral/lateral/medial prefrontal cortex)、両側側頭頭頂接合部 (bilateral temporal parietal junction)、視前部 (precuneus)、右上側頭溝 (right superior temporal sulcus) と、ワーキングメモリの役割を持つ外側前頭前皮質の神経同期が有意に少なかったことが明らかとなった。一方、自閉症傾向を持つ非臨床群において、自閉症傾向の高低に関わらず脳全体の神経同期に有意な差は見られなかった。

報酬獲得の予期について検討した論文では、自閉症傾向が高いほど社会的な報酬を獲得する際に、社会的認知の役割を持つと報告されている default mode network (DMN)³⁶⁾ 後部の活性化が増加した³⁷⁾。

自閉症傾向の程度によって予期せぬ出来事に遭遇した際の脳神経機構を検討した研究では、予期せぬ結果と予期していた結果との間で右側側頭頭頂接合部 (right temporoparietal junction) において強い反応が誘発され、参加者間のこの差の大きさは自閉症傾向と負の相関を示した³⁸⁾。

2. Electroencephalography (EEG : 脳波)

EEGを用いた研究は、2件 (9.5%) であった。

電気生理学の観点から自閉症傾向を検討した研究がある。右側側頭頭頂接合部 (right temporoparietal junction) への高精細経頭蓋直流電撃刺激 (high definition transcranial direct current stimulation) との相互作用を検討した結果、陽極刺激を与えた際に、AQ得点とP100およびP300での正の相互作用が示された³⁹⁾。

報酬獲得の課題の際に、報酬が社会的/非社会的な内容なのかによって反応に違いが見られるかを検討した研究では、自閉症傾向が高いほど、非社会的な報酬ではなく、社会的な報酬の予期に対するP3の反応の減少と関連することが明らかとなった⁴⁰⁾。報酬獲得の文脈においてP3は、報酬に対する意欲的な注意を反映していることから、社会的な報酬に対する意欲は低下することが示唆された。

3. Event-Related Potential (事象関連電位 : ERP)

ERPを用いた研究は、3件 (14.3%) であった。

社会的な視線と自閉症傾向との関連について検討した研究では、自閉症傾向の高い人は、社会的な視線があったとしても、posterior midline P2の反応が小さかった⁴¹⁾。すなわち、自閉症傾向の高い人は周囲からの視線についての注意が弱いことを示唆している。

社会的な報酬獲得と自閉症傾向との関連について検討した研究がある。ToMに関連する課題としてa Cued Incentive Delay Task⁴²⁾が用いられている。この課題は、一定のルールのもとで参加者に少額の金銭を獲得させる (損失を防ぐ) 行動をとらせ、報酬獲得につながるイベントの予期 (報酬予期) または、実際に報酬が獲得された際の反応を検討する課題である。手順は、はじめに3種類あるCue (金額 : monetary, 人の顔 : social, アルファベット : neutral) の内いずれかがパソコンのスクリーン中央に映し出される。後に、青色または紫色の点が提示され、各試行でランダムに指定される色を正しく選択することで報酬が貰える。試行は4回繰り返され、Cueで提示される内容によって報酬の内容も変わる。Cueが金額の場合、正答すると金額が20%ずつ増えてゆく。人の顔の場合、正答すると提示される顔が笑顔になってゆく。アルファベットの場合、正答をしてもただ違うアルファベットの文字へと変わる。ここで、初めにCueが提示される時点 early anticipation、色の選択後に報酬結果が提示されるまでの時点 late anticipation、報酬を受け取る時点 receptionとする。その結果、early anticipationとlate anticipationの両方にP3における主効果がみられ、社会的な報酬の方が、他の報酬よりもP3が反応していることが明らかとなった⁴³⁾。しかし、自閉症傾向の高低に関わらず、2群間でP3に差は見られなかった。

社会的認知と表情認知の関係を神経学的な観点から検討した研究では、social cognitionの得点が、P7での振幅を予測することが明らかとなった。また、EQはP8での振幅を予測することが明らかとなった⁴⁴⁾。

4. Pupillary Responses (瞳孔反応)

Pupillary Responsesを用いた研究は1件 (4.8%) であった。前述のMatyjekらの研究では、ERPに加えてPupillary Responsesも同時に計測されており、同様にa Cued Incentive Delay Taskが用いられている。その結果、自閉症傾向の高い群と低い群との2群間における瞳孔の拡張について、3種類のどのCueの提示であっても有意な差はみられなかった⁴³⁾。Matyjekらは差がみられなかった理由として、参加者は十分に課題を理解し、提示された人の顔を認識できていたものの、課題で提示した顔刺激が、口や他の顔の領域に注視する際の潜在的な違いを減らすために、刺激の強さが抑えられていたことを指摘している。そのため、より社会的な文脈を持った刺激を呈示することで、自閉症傾向の高低による違いがみられる可能性がある。

5. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS: 経頭蓋磁気刺激)

TMSを用いた研究は1件(4.8%)であった。Coleらの研究は、TMSを用いて映画視聴での様々な時点において、ミラーシステムと関連があるとされる皮質脊髄の活動(corticospinal activity)の程度と自閉症傾向との関連を検討することを目的とした⁴⁵⁾。その結果、映画に登場する人物がある決断を下す際に、人物の意図が明らかな場面より、登場人物の意図を推定することが必要な場面の方が、皮質脊髄興奮性(corticospinal excitability)が高まった。すなわち、皮質脊髄がミラーシステムと関連があることが確かめられた。一方で、皮質脊髄興奮性の程度と映画を視聴している自閉症傾向を持った参加者の程度とは関連がみられなかった。

B. 介入研究

自閉症傾向を持つ非臨床群を対象とした介入研究は3件(14.3%)であった。Liらは、足のマッサージが内因性オキシトシン濃度(endogenous oxytocin concentrations)を増加させ、基礎オキシトシン濃度が低下しているASDなどの社会的機能障害を伴う疾患において、潜在的な効果を示すこと目的とした⁴⁶⁾。さらに、手揉みによるマッサージと機械によるマッサージの違いによる効果の違いについても検討された。神経ペプチドであるオキシトシン(oxytocin: OXT)は、社会的認知や社会的繋がりとといった側面に影響を及ぼす重要な役割を担うとされている⁴⁷⁾。さらに、ASDや幼少期による社会的ネグレクト(social neglect)によって引き起こされる可能性がある社会的機能障害は、基礎血漿中のOXT濃度が低下していることが報告されている⁴⁸⁾。Liらの研究においても、オキシトシン濃度を測定する方法に、参加者の血液を採取した後に、血漿中のオキシトシン濃度が測定された。さらに、脳神経機構の測定については、Near-Infrared Spectroscopy (NIRS: 光トポグラフィ技術)が用いられた。その結果、機械によるマッサージよりも、手揉みによるマッサージの方がオキシトシンの増加がみられ、自閉症傾向の高低に関わらず、介入前後で自閉症傾向が低下した。また、手揉みによるマッサージにより、内外側の眼窩前頭皮質(mediolateral orbitofrontal cortex: mLOFC)および後部上側頭溝(posterior superior temporal sulcus: pSTS)の活性化が見られ、mLOFCのみ自閉症傾向との関連があることが示唆された。このことから、手揉みによる

マッサージはオキシトシン濃度と脳の神経回路の変化を誘発し、自閉症の文脈における治療の可能性が示唆された。

また、マッサージのようなりラクゼーション法を用いた介入だけでなく、OXT経鼻薬を用いた自閉症傾向の変化について検討した研究がある⁴⁹⁾。OXTの経鼻投薬は情動刺激の処理に影響を及ぼし、抗不安作用を発揮することが示されており、これは扁桃体(amygdala)の活動の調整によるものだと考えられている。fMRIを用いて扁桃体の活動について検討した結果、自閉症傾向の高い群は自閉症傾向の低い群よりもOXTが扁桃体に与える影響が大きかったことが明らかとなった。

さらに、性差を考慮した際のOXT経鼻薬の効果の違いを検討した研究もある⁵⁰⁾。OXT経鼻薬によって共感性の精度(Empathy Accuracy)⁵¹⁾に変化が見られるかを検討された結果、自閉症傾向の高い男性において共感性の精度は向上したが、自閉症傾向の低い男性には効果がなかった。一方、女性については自閉症傾向の高低に関わらず共感性の精度に対するOXTの効果は示されなかった。

4. 本論考の限界点と今後の展望

本論考の目的は、臨床群におけるASDだけでなく、自閉症傾向を持つ非臨床群を対象に、ToMがどのようなバイオマーカーによって測定されるのかレビューをすることであった。研究結果から、ToMに関連する脳領域・ネットワークをまとめることを目的とはしていないが、どのような脳領域・ネットワークが検討されていたかについて以下にまとめる。

脳構造に関しては、自閉症傾向が左の尾状核と扁桃体の体積、右側の皮質灰白質の体積²⁷⁾、左島皮質、右島皮質、右上側頭回の皮質の薄さと関連している²⁷⁾。

脳機能に関しては、自閉症傾向は左下縦束²¹⁾、dmPFCの活性化、dmPFCと後側頭部との結合の強さと関連することが指摘されている²²⁾。一方で、自閉症傾向は両側鉤状束と両側下前頭後頭束の結合とは負の相関を示した²⁷⁾。自閉症傾向と関連する指標として、ToMの程度は右縁上回との関連が²⁴⁾、他者視点の想像はEBAの活動低下と関連が示唆された³⁴⁾。また、より大きなネットワークとの関連として、自閉症傾向がExecutive Control Networkとa Face-Scene Networkの間の同期性が低下と関連することが示唆された³¹⁾。

課題遂行時の脳機能については以下のようにまとめられる。メンタライジング課題を実施している際は、

自閉症傾向がdmPFCとIFGの機能的結合の低下を予測した²⁵⁾。表情課題遂行時には、自閉症傾向がFGの活動を予測した³²⁾。また、映画視聴時の研究では、臨床群と非臨床群に神経同期の有意差が見られたものの、非臨床群における自閉症傾向の高低は結果を予測しなかった³⁵⁾。社会的報酬課題では、自閉症傾向の高さが報酬の獲得時のDMN後部の活性化と関連した³⁶⁾。また自閉症傾向の大きさは、予期せぬ結果と予期していた結果との間での右側頭頭頂接合部の反応の差と負の相関を示していた³⁸⁾。

本論考の限界点として、研究方法で述べた論文の検索キーワードに(“theory of mind” OR “social cognition” OR mentaliz* OR “mental state attribution” OR mindread*)といったToMに関連する用語が使用されている英語あるいは日本語論文のみを対象とし、データベースもMEDLINE (PubMed) のみを使用した。そのため、これらの検索結果では抽出されなかった研究論文や隣接領域の研究論文も存在するだろう。

例えば、本論考での検索式ではソーシャルスキルに関連する用語を用いていなかったことから、ソーシャルスキルトレーニングを用いた介入研究などの論文が抽出されなかったと考えられる。視点取得 (perspective taking) は、相手の視点から物事を考える傾向である⁵²⁾。また、視点取得はToMと関連があり⁵²⁾、さらに視点取得はソーシャルスキルと正の相関が報告されている⁵³⁾。したがって、自閉症傾向を持つ非臨床群を対象にソーシャルスキルトレーニングを用いた介入方法によるToMを測定したバイオマーカー研究についてもレビューをすることが望ましいだろう。

また、本論考から明らかになったこととして興味深いのは、MRI以外の測定機器を用いた方法がいくつか行われていたことであった。通常、MRIは金銭的・時間的コストがかかるうえに、研究参加者を大きな騒音が出る狭い筒に長時間にわたって安静にさせる必要があることから、参加者にかかる身体的・精神的負担が軽いいづらい。それゆえ、研究で用いてゆくには方法に関する点で限界が生じやすい。しかし、EEGやNIRSといった装置の場合、非侵襲的かつMRIと比較して簡単にデータを集めやすい特徴がある。とりわけ、NIRSはコストが比較的低くならず、さまざまな精神障害の脳機能評価に用いられている⁵⁴⁾。自閉症傾向をMRIなどの大掛かりな装置を用いた方法以外で、より簡単な方法を用いて測定することが今後の研究で明らかになれば、そのバイオマーカーを用いた診断補助の可能性などの臨床的な応用にも繋がるだろう。

また前述したことも繋がるが、臨床群におけるASDを対象にToMに関連する脳神経機構についてNIRSを用いて検討する研究はあるものの、本論考での検索結果では、自閉症傾向を持つ非臨床群を対象にしてNIRSが用いられた実験研究を見つけることができなかった。これまで臨床群を対象として明らかになっている知見をもとに、自閉症傾向を持つ非臨床群を対象とした際にも違いが見られるのか検討する余地があるだろう。

引用文献

- 1) Premack, D. & Woodruff, G. 1978. “Does the chimpanzee have a theory of mind?” *Behavioral and Brain Sciences*, 1(4), 515-526.
- 2) 橋彌和秀 2015. ころころというセオリー—あるいは、Theory of Mind ふたたび, 木村大治 編著『動物と出会う II 心と社会の生成』ナカニシヤ出版, pp.173-189.
- 3) Wimmer, H., & Perner, J. 1983. “Beliefs about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children’s understanding of deception.” *Cognition*, 13(1), 103-128. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(83\)90004-5](https://doi.org/10.1016/0010-0277(83)90004-5)
- 4) Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. 1985. “Does the autistic child have a “theory of mind”?” *Cognition*, 21(1), 37-46. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(85\)90022-8](https://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8)
- 5) Perner, J. & Wimmer, H. 1985. “John thinks that Mary thinks that...”: Attribution of second-order beliefs by 5- to 10-year-old children.” *Journal of Experimental Child Psychology*, 39(3), 437-471.
- 6) Wellman, H. M., Cross, D., & Watson, J. 2001. “Meta-analysis of theory-of-mind development: the truth about false belief.” *Child development*, 72(3), 655-684. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00304>
- 7) Wellman, H. M. 1990. *The child’s theory of mind*. Cambridge, MA: MIT Press.
- 8) 橋彌和秀 2016. 第3章まなごしの進化と発達, 子安増生, 郷式徹 編著『心の理論 第2世代の研究へ』新曜社, p.29.
- 9) Apperly, I. 2011. *Mindreaders: The cognitive basis of “theory of mind”*. Psychology Press.
- 10) 古見文一, 子安増生 2012. 「ロールプレイ体験がマインドリーディングの活性化に及ぼす効果の発達の研究」『発達心理学研究』第24巻, pp.18-26.
- 11) American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-5*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing. (米国精神医学会. 高橋三郎・大野裕 監訳 2014. 『DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル』医学書院.
- 12) Gernsbacher, M. A., & Frymiare, J. L. 2005. “Does the Autistic Brain Lack Core Modules?” *The journal of developmental and learning disorders*, 9, 3-16.
- 13) Carrington, S. J., & Bailey, A. J. 2009. “Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature.” *Human*

- brain mapping*, 30(8), 2313-2335. <https://doi.org/10.1002/hbm.20671>
- 14) 望月聡 2004. 「心の理論」に関する神経心理学的研究と脳機能画像研究『脳神経』, 56, 133-141.
 - 15) 福田正人 編集 2008. 『専門医のための精神科臨床リユミエール 2 精神疾患と脳画像』中山書店, pp.2-3, p.46.
 - 16) 福田玄明 2018. 「生理計測で何がわかるのか—環境心理学への応用」『MERA』41, 67-75.
 - 17) Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J. & Clubley, E. 2001. "The Autism-Spectrum Quotient (AQ): Evidence from Asperger Syndrome/High-Functioning Autism, Males and Females, Scientists and Mathematicians" *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(1), 5-17.
 - 18) Constantino, J. N., & Todd, R. D. 2003. "Autistic Traits in the General Population: A twin study." *Archives of General Psychiatry*, 60(5), 524-530.
 - 19) Constantino, J. N., & Todd, R. D. 2005. "Intergenerational transmission of subthreshold autistic traits in the general population." *Biological psychiatry*, 57(6), 655-660. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.014>
 - 20) Weng, Y., Lin, J., Ahorsu, Kwasi D. & Tsang, W.H. H. 2022. "Neuropathways of theory of mind in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis" *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 137:104625. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104625.
 - 21) Bradstreet, L. E., Hecht, E. E., King, T. Z., Turner, J. L., & Robins, D. L. 2017. "Associations between autistic traits and fractional anisotropy values in white matter tracts in a nonclinical sample of young adults." *Experimental brain research*, 235(1), 259-267. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4791-5>
 - 22) Moessnang, C., Otto, K., Bilek, E., Schäfer, A., Baumeister, S., Hohmann, S., Poustka, L., Brandeis, D., Banaschewski, T., Tost, H., & Meyer-Lindenberg, A. 2017. "Differential responses of the dorsomedial prefrontal cortex and right posterior superior temporal sulcus to spontaneous mentalizing." *Human brain mapping*, 38(8), 3791-3803. <https://doi-org.utokyo.idm.oclc.org/10.1002/hbm.23626>
 - 23) Yoder, K. J., & Belmonte, M. K. 2010. "Combining computer game-based behavioural experiments with high-density EEG and infrared gaze tracking." *Journal of visualized experiments: JoVE*, (46), 2320. <https://doi.org/10.3791/2320>
 - 24) Paul, S., Arora, A., Midha, R., Vu, D., Roy, P. K., & Belmonte, M. K. 2021. "Autistic traits and individual brain differences: functional network efficiency reflects attentional and social impairments, structural nodal efficiencies index systemizing and theory-of-mind skills." *Molecular autism*, 12(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00377-8>
 - 25) Behne, T., Carpenter, M., Call, J., Tomasello, M., 2005. Unwilling versus unable: infants' understanding of intentional action. *Dev. Psychology* 41 (2), 328-337. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.41.2.328>.
 - 26) Cole, J. E., Barraclough, E. N. & Andrews, J. T. 2019. "Reduced connectivity between mentalizing and mirror systems in autism spectrum condition" *Neuropsychologia*, 122, 88-97.
 - 27) Schröder, Y., Hohmann, D. M., Meller, T., Evermann, U., Pfar, J. K., Jansen, A., Kamp-Becker, I., Grezellschak, S., & Nenadić, I. 2021. "Associations of subclinical autistic-like traits with brain structural variation using diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry." *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 64(1), e27. <https://doi-org.utokyo.idm.oclc.org/10.1192/j.eurpsy.2021.15>
 - 28) Evans, D. W., Lazar, S. M., Boomer, K. B., Mitchell, A. D., Michael, A. M., & Moore, G. J. 2015. "Social cognition and brain morphology: implications for developmental brain dysfunction." *Brain imaging and behavior*, 9(2), 264-274. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9304-1>
 - 29) Tu, P. C., Hsu, J. W., Lan, C. C., Liu, C. C., Su, T. P., & Chen, Y. S. 2016. "Structural and functional correlates of a quantitative autistic trait measured using the social responsive scale in neurotypical male adolescents." *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*, 9(5), 570-578. <https://doi.org/10.1002/aur.1535>
 - 30) Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., & Beckmann, C. F. 2009. "Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31), 13040-13045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106>
 - 31) Young, J. S., Smith, D. V., Coutlee, C. G., & Huettel, S. A. 2015. "Synchrony between sensory and cognitive networks is associated with subclinical variation in autistic traits." *Frontiers in human neuroscience*, 9, 146. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00146>
 - 32) Lazar, S. M., Evans, D. W., Myers, S. M., Moreno-De Luca, A., & Moore, G. J. 2014. "Social cognition and neural substrates of face perception: implications for neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders." *Behavioural brain research*, 263, 1-8. <https://doi-org.utokyo.idm.oclc.org/10.1016/j.bbr.2014.01.010>
 - 33) Bell, M. D., Fiszdon, J. M., Greig, T. C. & Wexler, B. E. 2010. "Social attribution test—multiplechoice (SAT-MC) in schizophrenia: comparison with community sample and relationship to neurocognitive, social cognitive and symptom measures." *Schizophr Res*, 122,164-71.
 - 34) Abassi, E. & Papeo, L. 2022. "Behavioral and neural markers of visual configural processing in social scene perception" *NeuroImage*, 260, 119506, doi: 10.1016/j.neuroimage.
 - 35) Lyons, K. M., Stevenson, R. A., Owen, A. M., & Stojanoski, B. 2020. "Examining the relationship between measures of autistic traits and neural synchrony during movies in children with and without autism." *NeuroImage. Clinical*, 28, 102477. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102477>
 - 36) Schilbach, L., Eickhoff, S.B., Rotarska-Jagiela, A., Fink, G.R. & Vogeley, K. 2008. "Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the "default system" of the brain." *Consciousness and Cognition*, 17(2), 457-67.
 - 37) Barman, A., Richter, S., Soch, J., Deibele, A., Richter, A., Assmann, A., Wüstenberg, T., Walter, H., Seidenbecher, C. I., & Schott, B. H. 2015. "Gender-specific modulation of neural mechanisms underlying social reward processing by Autism Quotient." *Social cognitive and affective neuroscience*, 10(11), 1537-1547. <https://doi-org.utokyo.idm.oclc.org/10.1093/scan/nsv044>
 - 38) Dungan, J. A., Stepanovic, M., & Young, L. 2016. "Theory of mind for processing unexpected events across contexts." *Social cognitive*

- and affective neuroscience, 11(8), 1183-1192. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw032>
- 39) Donaldson, P. H., Kirkovski, M., Rinehart, N. J., & Enticott, P. G. 2018. "Autism-relevant traits interact with temporoparietal junction stimulation effects on social cognition: a high-definition transcranial direct current stimulation and electroencephalography study." *The European journal of neuroscience*, 47(6), 669-681. <https://doi-org.utokyo.idm.oclc.org/10.1111/ejn.13675>
- 40) Cox, A., Kohls, G., Naples, A. J., Mukerji, C. E., Coffman, M. C., Rutherford, H. J., Mayes, L. C., & McPartland, J. C. 2015. "Diminished social reward anticipation in the broad autism phenotype as revealed by event-related brain potentials." *Social cognitive and affective neuroscience*, 10(10), 1357-1364. <https://doi.org/10.1093/scan/nsw024>
- 41) Wei, G., Rushby, A. J. & Blasio, D. M. F. 2019. "Neurophysiological correlates of visuospatial attention and the social dynamics of gaze processing" *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 19(5), 1218-1230.
- 42) Knutson, B., Westdorp, A., Kaiser, E., Hommer, D., 2000. "fMRI Visualization of Brain Activity during a Monetary Incentive Delay Task" *Neuroimage*, 12(1), 20-27.
- 43) Matyjek, M., Bayer, M., & Dziobek, I. 2023. "Reward responsiveness in autism and autistic traits – Evidence from neuronal, autonomic, and behavioural levels." *NeuroImage. Clinical*, 38, 103442. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103442>
- 44) Lazar, S. M., Evans, D. W., Myers, S. M., Moreno-De Luca, A., & Moore, G. J. 2014. "Social cognition and neural substrates of face perception: implications for neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders." *Behavioural brain research*, 263, 1-8. <https://doi-org.utokyo.idm.oclc.org/10.1016/j.bbr.2014.01.010>
- 45) Cole, E. J., & Barraclough, N. E. 2018. "Timing of mirror system activation when inferring the intentions of others." *Brain research*, 1700, 109-117. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.07.015>
- 46) Li, Q., Becker, B., Wernicke, J., Chen, Y., Zhang, Y., Li, R., Le, J., Kou, J., Zhao, W., & Kendrick, K. M. 2019. "Foot massage evokes oxytocin release and activation of orbitofrontal cortex and superior temporal sulcus." *Psychoneuroendocrinology*, 101, 193-203. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.11.016>
- 47) Kendrick, K. M., Guastella, A. J., & Becker, B. (2018). "Overview of Human Oxytocin Research." *Current topics in behavioral neurosciences*, 35, 321-348. https://doi.org/10.1007/7854_2017_19
- 48) Green, L. A., Fein, D., Modahl, C., Feinstein, C., Waterhouse, L., et al., 2001. "Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms." *Biological Psychiatry*, 50, 609-613.
- 49) Spengler, F. B., Schultz, J., Scheele, D., Essel, M., Maier, W., Heinrichs, M., & Hurlmann, R. 2017. "Kinetics and Dose Dependency of Intranasal Oxytocin Effects on Amygdala Reactivity." *Biological psychiatry*, 82(12), 885-894. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.04.015>
- 50) Bartz, J. A., Nitschke, J. P., Krol, S. A., & Tellier, P. P. 2019. "Oxytocin Selectively Improves Empathic Accuracy: A Replication in Men and Novel Insights in Women." *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 4(12), 1042-1048. <https://doi-org.utokyo.idm.oclc.org/10.1016/j.bpsc.2019.01.014>
- 51) Zaki, J., Bolger, N. & Ochsner, K. 2008. "It takes two: The interpersonal nature of empathic accuracy." *Psychol Sci*, 19, 399-404.
- 52) Davis, M. H. 1980. "A multidimensional approach to individual differences in empathy." *Journal Supplement Abstract Service Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10, 85.
- 53) 谷田林士・山岸俊男 2004. 「共感が社会的交換場面における行動予測の正確さに及ぼす効果」『心理学研究』, 74, 512-520.
- 54) 中土井芳弘・渡部幸奈・細川麻衣・住谷さつき・大森哲郎 2013. 「広汎性発達障害における多チャンネル近赤外線スベクトロスコピーを用いた表情処理過程」『日本生物学的精神医学会誌』, 24(4), 235-240.

(指導教員：滝沢龍准教授)