

近赤外分光法を用いた小脳の計測可否に関する検討
～自閉スペクトラム症者と定型発達者の比較にもとづいて～

西田 駿輝

目次

序文.....	1
第一章 研究小史と本研究の目的.....	4
小脳の構造.....	4
小脳の機能.....	8
自閉スペクトラム症と小脳の関連性.....	12
小脳と近赤外分光法.....	16
本研究の目的.....	22
第二章 主論文 「自閉スペクトラム症者と定型発達者の比較による近赤外分光法	
を用いた小脳半球外側部の計測」	24
要旨.....	24
背景.....	25
方法.....	28
結果.....	36
考察.....	48
第三章 本研究の限界点および展望と結語.....	53
本研究の限界点.....	53
今後の展望および結語.....	54
参考文献.....	56
謝辞.....	68

序文

脳とこころの仕組みを解明するということは、社会的な生物である人間にとって重要であり、なおかつ興味を惹きつけてやまない研究課題といえる。古来の哲学的思索に始まり、近代医学や心理学の進歩を経て、現代では科学的手法と倫理的枠組みのもこの問いは体系化されてきた。最近では脳の構造と機能について、侵襲的手法を用いずとも理解できるほどになってきており、とくに脳波（EEG）、機能的磁気共鳴画像法（fMRI）、近赤外分光法（NIRS）といった脳機能イメージング技術の進展により、人間の脳活動を非侵襲的に可視化する手段が確立されつつある。脳機能イメージングを用いた研究は、運動や視聴覚処理といった基本的機能のみならず、記憶、注意、言語、情動といった高次認知機能の理解にも大きく貢献しており、脳機能に対する知見を拡張してきた。科学技術の発展による機器性能の向上もあいまって、脳機能イメージングを用いた脳とこころの研究は、ますます活気づいているといえる。

さて、脳機能研究の対象である脳において中心的な部位となると、やはり大脳が挙げられるであろう。大脳皮質は認知や意識と密接に関連し、その構造と機能の解明は脳機能研究における主要なテーマといえる。しかし、脳はそれぞれの領域が独立して活動しているわけではなく、実際は複数の領域が相互作用するネットワークとして機能する。近年の fMRI や病理学的研究の中で、小脳はこういったネットワークにおい

て中心的な役割を果たしていることが明らかになってきた。

小脳は、脳の尾部に位置し、大脳皮質と脳幹の間に存在する中枢神経系を構成する脳の一部分である。「小さい脳」という言葉でも表現される通り、脳全体の重量の 10% 程度である。一方で、ニューロンの数については、大脳が成人で約 100–200 億個であるのに対し、小脳では約 700–800 億個と、大脳よりもはるかに多く、脳全体のニューロンの 3/4 を占めるとされる (Kandel et al., 2012)。つまり、小脳は大脳よりもはるかにニューロンの密度が高く、脳全体の中でもきわめて精密な部位であるといえる。こうしたニューロンの豊富さから察する通り、小脳には緻密なシナプス回路が多く存在している。その機能は当初、協調運動に関与するとされてきたが、近年の fMRI 研究や臨床神経学による報告から、小脳は手の動き、眼球運動、分割的注意、言語処理、言葉の理解と流暢さ、自伝的回想、行動観察、暗算、感情処理など、実に多様な機能に関与することが明らかになってきた (King et al., 2019)。そして、小脳が単なる運動制御の中核ではなく、大脳と広範に連携し、その処理をフィードバックするシステムの要として機能していることも分かってきている (Roberta et al., 2003; Peter et al., 2009; Schmahmann, 2019)。

また、自閉スペクトラム症 (ASD) をはじめとする神経発達症や統合失調症をはじめとする精神疾患において、小脳の構造的・機能的異常が繰り返し報告されており、小脳が発達神経科学・精神医学における重要な研究対象として位置づけられている

(Allen and Courchesne, 2003)。このことから、小脳は運動補助機能にとどまらず、認知・情動機能にも関与する可能性が示されている。

このような背景の中で、非侵襲的に小脳機能を捉える手法の確立が求められている。従来、非侵襲的小脳計測の主要な手段は **fMRI** であった。しかし、**fMRI** は空間的な制約があり、とくに小児や **ASD** 者への適用には限界がある。一方、**NIRS** は、安全性および簡便性に優れており、参加者が自然な状態で計測可能であることから、発達期や臨床応用に適した手法として注目されている。

本研究では、小脳における **NIRS** 計測の可能性を非侵襲性および簡便性の観点から検証することを目的とした。第一章では、小脳研究の背景を辿りつつ、本研究における目的について記述した。第二章では、**NIRS** による小脳の計測を実施し、巧緻動作を要求する課題と視覚刺激を呈示する課題を用いて、反応の差異を検討した。さらに、**ASD** との関連性についても検証するために、**ASD** 者も調査対象に含め、定型発達者との比較を行った。第三章では、本研究の限界点と今後の展望について述べ、小脳研究のさらなる発展に向けた課題について整理した。

第一章 研究小史と本研究の目的

小脳の構造

最初に、Kandel ら（2012）によりまとめられた知見に基づき、小脳の解剖学的構造について概観する。図 1 の上段で示す通り、小脳は後頭蓋窩に位置し、大脳とは小脳テント（小脳天幕）で隔てられている。小脳テントには脳幹が通っており、大脳と小脳、脊髄を連絡する経路となっている。背側から見て前後方向に走る 2 つの溝によって、小脳は左半球と右半球に分けられ、中心の結合部分は虫部と呼ばれる。また、水平方向には 2 つの裂があり、これにより小脳は前葉および後葉と片葉小節葉と呼ばれる 3 つの部位に分かれている。さらに、機能的観点から、脊髄小脳、前庭小脳、大脳小脳に区分することができる。脊髄小脳は虫部と小脳半球の中間部を含んだ領域であり、身体固有受容感覚情報の処理に関与している。前庭小脳は片葉小節葉を中心とした領域であり、平衡感覚や眼球運動の調節に関与する原始的な部位である。大脳小脳は小脳半球の外側部に相当し、運動の計画や運動学習に関与しており、名前の通り大脳と密接に連携している部位である。

小脳の表面は大脳と同様に、灰白質とその内側の白質で構成されており、さらにその深部には、室頂核、球状核、栓状核、歯状核といった深部小脳核が左右それぞれ対となって存在する。図 1 の下段で示す通り、小脳皮質にあたる灰白質は三層構造から

成っており、最も外側は分子層と呼ばれ、その下にプルキンエ細胞層、そして最も内側の顆粒層へと続く。

顆粒層は多数の顆粒細胞から構成されており、ここに入力された情報は分子層側へ向かって上行し、平行線維と呼ばれる軸索へと出力される。また、顆粒細胞の樹状突起は求心性ニューロンのひとつである苔状線維の終末や、ゴルジ細胞の軸索と絡むことで小脳糸球体を形成しており、苔状線維からの入力によって顆粒細胞とゴルジ細胞が活性化する。このことから、最も内側にあたる顆粒層は、小脳皮質における主要な入力層として機能しているといえる。

プルキンエ細胞層は、直径 $50-80\mu\text{m}$ の大きなプルキンエ細胞が一層に並んでいる層である。プルキンエ細胞のニューロンは多極であり、その樹状突起は分子層に向かって広がっている。これらの樹状突起は非常に細かく枝分かれしており、多数のシナプス入力に対応できるほど高度に発達している。プルキンエ細胞は、樹状突起からの入力の他、求心性ニューロンのひとつである登上線維からの入力も受ける。プルキンエ細胞の軸索はこれらの出力を担い、より深部の白質に位置する小脳核や、脳幹に存在する前庭神経核へとつながっていく。このように、プルキンエ細胞層は、膨大な入力情報を統合し、下位中枢へと出力する中枢的役割を果たしているといえる。

分子層では、顆粒細胞の軸索が小脳の長軸に対して平行になる方向へと走行し、前述した平行線維として通っている。また、プルキンエ細胞の樹状突起には、登上線維

がぶどうの蔓のように絡みつき、ここにも多数のシナプスを形成している。他にも、抑制性介在ニューロンである星状細胞と籠細胞が存在しており、分子層全体として緻密なシナプス回路が形成されていることから、小脳皮質において情報処理を司る層である。小脳の精密な情報処理能力と多様な機能は、これらの複雑な構造にもとづいている。

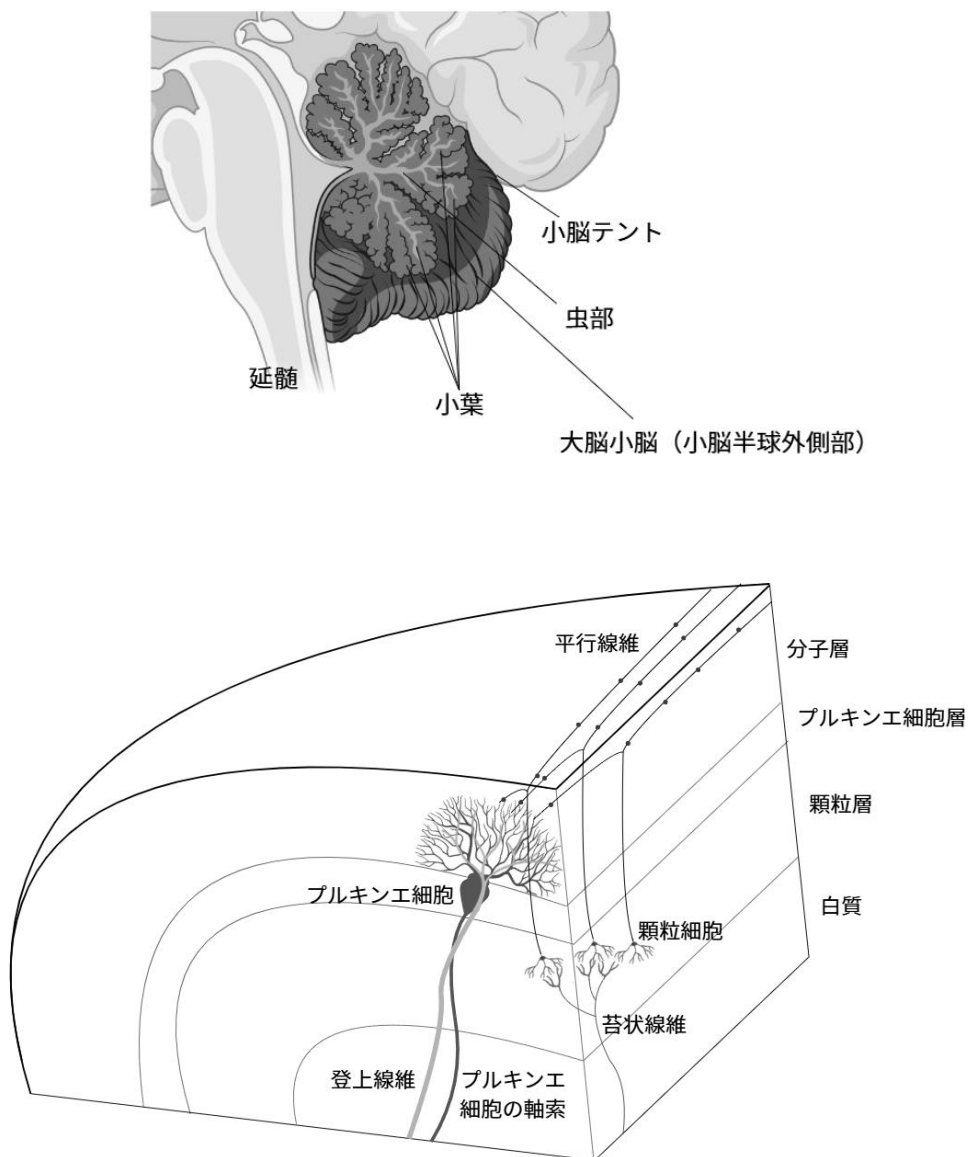


図 1. 小脳の皮質構造

小脳皮質の一般的な構造について、Kandel（2012）を参照し作成。上段は、小脳の正中断面を示す。下段は、小脳皮質を切り取った垂直断面を示す。

小脳の機能

では、小脳の緻密な機能はどのようにして検証されてきたのだろうか。脳機能研究の歴史を遡ると、その起点は 1500 年代より行われてきた解剖学的な検討にまで遡るが、小脳に着目し、その機能について最初に言及したのは、**Flourens** (1842) の報告と考えられている。**Flourens** は鳥類に対して小脳除去実験を行ったところ、うまく飛べないといった形で運動障害が現れることを確認した。このとき彼は、運動そのものの生成については脊髄や筋を司る神経系が関与し、運動しようとする意思には大脳が関与していると考え、さらに運動をうまく遂行するための協調機能に小脳が関与していると述べた。**Flourens** の実験は、小脳が協調運動に関する機能を司っている可能性について明示した報告といえるだろう。

その後 1899 年に **Babinski** は、小脳病変を有する患者が複雑な運動を遂行しようとすると、動作が基本的な要素に分解されてしまう現象を観察した (**Pedroso et al.**, 2013)。彼は、個々の筋群間で調和のとれた協調が失われることにより、複雑な運動の統合が困難となる状態を **asynergy** と定義し、これを小脳障害における主要な病態概念として位置づけた。**Babinski** の臨床報告は、小脳の役割について、筋群間の協調による複雑な運動の統合という観点で拡張し、現代の神経学的診察へとつながる礎を築くことになった。

その後、**Stewart** と **Holmes** (1904) は、複数の小脳腫瘍患者を臨床的に観察し、

小脳損傷や病変による失調、分解運動、振戦、筋緊張低下などの運動症候について、系統立てて報告した。さらに 1917 年には、第一次世界大戦期の兵士を対象とした系統的臨床観察の中で、小脳損傷に伴う運動失調を *cerebellar ataxia* として詳細に記述した。また、小脳虫部の障害では体幹の平衡障害が、小脳半球の障害では四肢の協調運動障害が、小脳核の障害では運動の時間的および力学的調整不良が見られることをまとめ、小脳における機能局在についても体系化した。Stewart と Holmes の報告により、小脳症候の理解は精密化され、後に展開される神経生理学的理論の基盤に繋がっていくことになった。

20 世紀半ばになると、記録や刺激、可視化に関する技術革新が相次いで起こった。微小電極法の導入により、単一の細胞内における電位変化を記録することが可能となり (Renshaw et al., 1940)、神経細胞を電気信号として直接捉える道が開かれた。さらに、電子顕微鏡の実用化により、神経細胞やシナプスの構造についてナノスケールで観察できるようになった。また、コンピューター技術の台頭に伴い、脳機能を情報処理システムとして検討するという観点が現れ、これまでの臨床神経学の観点に加え、電気生理学の観点による研究が盛んになっていく契機となった。このような背景から、小脳を情報処理システムとして考えるという発想が現れ始め、より精密な領域に切り込んでいくこととなる。

Marr (1969) は、小脳をコンピューターのような情報処理システムとして捉える

考え方を提唱した。具体的には、小脳皮質について、苔状線維を入力層、顆粒細胞から平行線維を中間層、プルキンエ細胞を出力層とした多層ネットワークとして捉えることで、小脳の処理構造を数理的にモデル化できると考えた。そして、小脳皮質が誤差をもとに学習する回路であることを理論的に示した。後に工学者である Albus(1971) は、Marr の理論を計算アルゴリズムとして再定式化し、制御理論・ロボット制御へ応用可能な形に再構築した。これをもとに、生理学者である Ito (1982, 1984) は小脳皮質における実際の細胞活動の観察を通して、Marr と Albus の理論を生理学的に検証した。その結果、小脳は情報処理・学習の仕組みとして働き、予測・学習・誤差修正を行う計算器として機能するという考え方が確立された。この考え方は小脳理論と呼ばれており、小脳を学習のためのフィードバック回路を有する装置として捉える枠組みの基盤となった。また、この理論は、小脳を運動調節機能に留まらない、多様で緻密な装置として位置づける切り口を本格的に示したといえるだろう。

1980 年代以降、陽電子断層撮像法 (Positron Emission Tomography : PET)、そして機能的磁気共鳴画像法 (functional Magnetic Resonance Imaging : fMRI) といった、非侵襲的に脳機能を検討できる技術が確立された。これにより、行動課題と結びつけた脳機能研究が可能となり、人間を対象とする脳機能研究が飛躍的に進展していくことになる。

こうした技術的進展を背景に、1996 年、Schmahmann は解剖学的基盤にもとづい

て、小脳と大脳皮質間の入力および出力回路について整理した。この中で、認知機能に関与している小脳内の組織が存在するとし、さらには大脳連合野や感情に関わる傍縁系が、小脳とつながる神経回路に組み込まれていることに言及した。このもとで、小脳が運動機能の調節のみならず、認知や感情にも関与している可能性について理論立てた。さらに 1998 年には、小脳の機能不全が思考や感情に不調和をもたらすという仮説として *dysmetria of thought* という概念を提示し、小脳が運動制御において担うバランス調整機構が、思考と認知のプロセスにも適用できるとする枠組みへと拡張した。**Schmahmann** の報告を契機として、小脳の認知機能や情動機能について注目され始めた。

近年は、小脳について、非運動機能を含めた多様な観点からの検討が進んでいる。**Schmahmann (2009)** は **Stoodley** とともに、fMRI 研究のメタ解析を行い、運動機能は主に小脳前葉領域および虫部に、認知機能は主に小脳後葉領域に局在することを示し、小脳内の機能的局在をより明確にした。その後、**Stoodley ら (2012)** は言語・空間・実行機能・作業記憶などを要求する課題において小脳が賦活することを示すエビデンスをまとめ、非運動機能を含めた小脳の役割についての議論が活性化していった。最近では大脳連合野ネットワークとの広範的結合、手の動き、眼球運動、分割的注意、言語処理、言葉の理解と流暢さ、自伝的回想、行動観察、暗算、そして感情処理に関与することが明らかになっている (**Buckner, 2013 ; King et al., 2019**)。小脳

は当初、運動を協調させるための機能を担う中枢であるという理解から始まったが、その協調の概念は非運動機能の範囲にも拡張されつつあり、今後もさらなる検討が期待されている。

自閉スペクトラム症と小脳の関連性

自閉スペクトラム症（Autism Spectrum Disorder : ASD）は、神経発達症のひとつであり、コミュニケーションをはじめとする社交性や適応力の困難さ、こだわりに代表される認知的非柔軟性、そして協調運動の不得手さを特徴としている。精神障害の診断・統計マニュアル第 5 版改訂版（DSM-5-TR）では、社会性およびコミュニケーションに関する障害を中核とする診断基準 A、興味の限局や強いこだわり、感覚過敏あるいは鈍麻を中核とする診断基準 B によって、その特徴が大局的に分けられている。これらの症状は発達早期の段階で存在すると考えられているが、その時点では必ずしも認識されず、後になって明らかになる場合も含まれる（診断基準 C）。そして、これらの症状が個人をとりまく文化や社会の中で、日常生活における著しい障害として認められる（診断基準 D）こと、そしてこれらの症状が知的障害や全般的発達遅延などによって説明できないこと（診断基準 E）も、診断の必要条件となっている。なお、DSM-5 においては診断基準 A から E すべてを満たす場合に、ASD として診断されるが、日常生活における困難の程度が明確な境界によって区分されているわけでは

ない。スペクトラムと呼ばれる通り、症状の現れ方や困難の程度は連続的であり、その線引きに関しては注意する必要がある。こういった ASD の特徴を反映する神経基盤に関してはまだ不明な点が多いが、ASD の認知的非柔軟さや協調運動の困難さといった特徴は、小脳の特徴と関連性を見出すことができる。本節では、ASD にとって小脳が重要な鍵を握っているという観点について概説する。

1988 年、Courchesne らは、ASD が神経解剖学的構造の発達異常を伴うかどうかを検証するために、ASD 者と定型発達者それぞれのグループに対して MRI を用いて小脳虫部の大きさを計測した。その結果、ASD 者において小脳虫部の小葉 VI-VII と呼ばれる部位が有意に小さいこと示し、これを発達過程における形成不全によるものと考えた。この萎縮性により、大脳小脳が担うとされる認知機能が障害される可能性や、脳幹・視床下部・視床との連絡を通じて、認知・感覚・自律・運動活動に関わるシステムの発達や機能を損なう可能性が指摘され、ASD の神経基盤が小脳発達の非定型性に由来する可能性が示唆された。また、2003 年には Allen とともに、ASD 者のグループと定型発達者のグループの fMRI データを比較し、ASD 者のグループにおいて小脳虫部および小脳後葉で顕著な活動低下があることを示した。この中で、ASD 者において、小脳と前頭前野の機能的結合が弱いこと、また感情認知・社会的判断を必要とする課題において小脳の応答が小さいことが分かり、ASD の社会的予測の困難さと関連することを示した。

2007 年、Limperopoulos らは、小脳出血性損傷が早産児の長期的な発達にどのような影響をもたらすかを検証するために、早産児を定型発達のグループ、小脳出血性損傷のみを有するグループ、小脳出血性損傷と小脳テント上病変を有するグループの 3 つに分け、神経学的検査、発達・機能・行動評価に関する検査バッテリー、そして ASD スクリーニングを実施した。その結果、小脳出血性損傷のみを有するグループは神経学的異常が多く認められ、重度の運動障害や受容・表出言語の遅れ、そして認知障害も高確率で見られた。また、ASD スクリーニングにおいても定型発達のグループと比較して有意に高い自閉傾向が見られた。さらに、虫部に損傷を有する早産児では、発達・機能・社会行動にわたる全般的障害が、より頻繁かつ重度に見られたことが明らかとなり、Courchesne らの報告を裏付けた。このことから、小脳損傷は後年における ASD 傾向の出現、ひいては認知機能および運動機能の発達に影響を与える可能性が示された。

2014 年、Wang らは、小脳が他の脳領域、とくに大脳皮質の発達を導く教師のような働きをし、認知発達に影響を与えるという考え方を提唱した。出生後の発達過程には、外界からの刺激を特別に受けやすい感受期（Sensitive period）が存在することが知られているが、Wang らは小脳がこの感受期のトリガーとなっている可能性があると考えた。小脳が皮質の神経発達のタイミングを制御する要素になっていることは動物実験において確認されており（Proville et al., 2014）、人間においても、小脳の損

傷により、脳が最も学習しやすい感受期を逃してしまうことが ASD 傾向につながる

と述べた。また、Wang らは、別の観点として感覚仮説（sensory hypothesis）と呼ばれる考え方を提唱した。小脳を自己の行動や外界の変化に対する予測をもとに学習・実行する装置である（Ito, 2008）と捉えると、小脳は外界の変化をミリ秒単位で予測し、次に何が起こるかを推定することで、行動や知覚を滑らかにする役割をもつといえる。例えば、会話においては相手の表情・声調・身振りなどの情報を統合して、相手の意図や感情を予想する必要があるが、この過程の中で小脳は予測を伴う統合的処理が要求されると考えることができる。この予測機能が発達期に障害されると、感覚情報の統合が困難となり、その結果、外界が断片的で予測不可能なものに感じられるようになり、学習や社会的相互作用の基盤が失われることになる。そして、このことは ASD 者における音や光への感覚過敏、同時入力への過負荷、感覚間統合の不全といった感覚処理の非定型性に反映されていると考えた。Wang らによるこれらの理論については、今後光遺伝学、薬理遺伝学や fMRI を用いた脳機能マッピングなどの手法による実証が求められている。

小脳の認知機能に関する先駆者である Schmahmann (2019) もまた、小脳が認知、情動、自律神経機能の調節に関与していることを指摘している。特に、小脳後葉の病変が小脳認知情動症候群を引き起こし、その際に生じる情動制御障害が、ASD 様の社会情動的困難として表出し得ることについて言及した。これらの知見から、小脳は運

動機能、情動、社会的相互作用における発達と深く関わっており、小脳損傷によって運動障害だけではなく、社会的行動・感情調整・思考などにも変化が生じることが示唆される。つまり、小脳の発達が阻害されると、社会的相互作用・言語・感情制御などの神経回路形成に問題が起こり、その結果として ASD の特徴と重なる行動様式が現れる可能性が考えられる。

このように、小脳が感受期を含む発達早期に関与しているという議論は近年活発に行われている。同時に、ASD 者の小脳は器質的特徴を有するとも考えられており、このことが ASD 者にみられる運動や認知の非定型性に関与する可能性が示唆される。

一方で、Baizer (2024) は、小脳異常が直接的に ASD を引き起こすという因果関係の脆弱さを指摘し、発達過程において大脳皮質や他の脳領域との相互作用を介して影響する可能性を考慮するべきとしている。ASD の神経基盤が、ASD 発症過程のどの段階でどのように関与するかを明らかにするという観点でも、小脳の検討は重要な意味を持つといえる。このことから、小脳が発達に関与している可能性は高いと考えられるため、詳細な検証が求められている。

小脳と近赤外分光法

近赤外分光法 (Near Infrared Spectroscopy : NIRS) は脳機能イメージング手法のひとつであり、本研究における主題である。これについて述べるにあたり、まずは非

侵襲的脳機能イメージング手法そのものについて、経緯を辿りつつ触れておきたい。

非侵襲的な脳機能イメージングが確立したのは、前述の通り 1980 年代である。Fox (1984) は、触覚刺激や自発的指運動、サッケード眼球運動の課題を参加者に課し、PET を用いて脳の血流変化をマッピングした。PET は、ポジトロンと呼ばれる陽電子を放出する薬剤を造影剤として投与することによって、血流状態を測定できる検査手法である。PET を用いた脳機能研究では、血流の変化を指標として脳の神経活動を検討することが主眼とされており、これは神経血管カップリングと呼ばれる考え方にもとづいている (Roy and Sherrington, 1890)。神経血管カップリングとは、神経活動と血流変化が密接に連動しているという理論である。神経細胞の活動に際してはアデノシン三リン酸 (ATP) が必要であり、これを作るためには酸素とグルコースの供給が不可欠である。そのため、神経細胞の活動が必要な部分に対して血流や代謝が増加する。神経活動そのものが一次信号であるのに対し、それに伴う血流や代謝の変化などは二次信号となる。神経血管カップリングの根本的なメカニズムについてはまだ明らかになっていない部分も多いが、二次信号を神経活動の間接的な指標として捉える手法は PET の他、後述する fMRI や NIRS においても共通の前提として用いられている重要な理論である。

1990 年代に登場した fMRI は、強い磁力と微弱な電磁波を用い、常磁性体である脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) の性質を利用して、反応を得ることができる。神経

活動が起こると、ヘモグロビンは酸素を手放し、deoxy-Hb となるため、一時的に fMRI 信号は減弱する。その後、酸素を補填するために酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) が流入することによって、fMRI からの入力信号は回復する。fMRI の計測原理は、この一連の変化である BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) 信号を脳活動の指標として利用している (Ogawa et al., 1990)。fMRI は、造影剤を使わずとも、自然な状態で脳の状態を検討することができるため、その台頭により、BOLD 信号にもとづく非侵襲的で繰り返し計測可能な脳機能イメージングが確立された。

一方で、非侵襲的脳機能イメージング法として最も主流といえる fMRI には、欠点もある。第一に、計測環境の特殊性が挙げられる。fMRI 機器の内部は狭く、参加者の姿勢は臥位に限定される。また、装置の冷却機構により、機器の内部は駆動音が大きく、聴覚的なストレスを受けやすい空間である。そのため、聴覚を含む感覚過敏を有する参加者や乳幼児、幼児などはこの環境で安定した計測を実施することは難しい。また、検査者にとっても、空間的制約のため、動作を伴う課題や聴覚課題を用いた厳密な調査が難しいという課題もある。第二に、時間分解能の低さが挙げられる。BOLD 信号の性質上、神経活動に対して遅延があるため、ミリ秒単位での検証には適しておらず、これは原理上の制約といえる。第三に、BOLD 信号の変化量の小ささが挙げられる。Deoxy-Hb を基盤とする信号変化は小さく、1 回の試行での検出は困難であるため、BOLD 信号の抽出には多数の試行を重ねた加算平均を行う必要がある。その結

果、参加者をより長く fMRI 機器内に拘束することにつながり、ストレスの要因になり得る。このように、fMRI は脳機能研究における主力といえる一方で、その欠点を理解した上でタスクデザインや他の計測機器との併用により補完していくことが求められる。

小脳の非侵襲的な検討に関しても、前述の通り、fMRI による検証が主流であった。しかし、小脳の性質を踏まえると、協調運動について検討するためにはある程度の動きを伴う課題を用いることが望ましい一方で、fMRI の計測環境上、動作に制約があることに注意する必要がある。また、小児や ASD 者を対象にする際は、参加者にとって厳しい環境となる可能性がある。小児は一般にストレスの耐性が低いことが想定され、ASD 者についても感覚過敏の特徴を有する場合があります、ストレスのない状態での安定した計測は難しい。そのため、小脳研究において重要な対象集団と、fMRI の計測環境とが必ずしも適合しないという問題がある。

そこで、比較的ストレスの少ない環境下で、ある程度の自然な動作が可能であるという要件を満たした機器として、近赤外分光法（NIRS）を用いた手法について着目する。1977 年に Jöbsis は、生体に近赤外光を当てることでヘモグロビンの動態を非侵襲的に計測できると報告し、このことが NIRS 誕生の契機とされている。近赤外光は 700–900nm の波長帯であり、皮膚や骨といった生体組織を透過しやすい一方で、血中のヘモグロビンによって吸収されるという特性を有している。計測においては、

参加者は専用のキャップを装着し、頭皮上に複数の送光プローブと受光プローブを格子状に配置する。送光プローブより頭皮に入射された近赤外光は、生体を通過する過程で散乱、吸収されて、その一部が頭皮上に戻ってくる。これを受光プローブで検出することで、吸光の度合いから oxy-Hb と deoxy-Hb の相対的な濃度変化を計測できるという原理となっている (Villringer and Chance, 1997)。

NIRS の特徴として、まず挙げられるのは静音性である。この静音性は fMRI が抱えていた問題を解決するものであり、ストレスの少ない環境における計測を可能にする。そのため、小児や ASD 者を対象とした計測にも適しており、発達研究においても有用性がある。また、NIRS は可搬性に優れており、検査場所を柔軟に変えることができる点も、手軽かつストレスの少ない計測環境の提供を後押ししている。次に、時間分解能が優れているという特徴もある。NIRS における指標は、前述の通り oxy-Hb と deoxy-Hb の吸光度変化であり、これらはリアルタイムに検討可能である。そのため、血流動態を高い時間分解能で捉えることができ、動的なタスクを用いた検討に対しても適性がある。

NIRS の欠点についても触れておきたい。第一に挙げられるのは、空間分解能の低さである。NIRS は、送られた光を受け取るという性質上、計測できる場所は両プローブの間になる。この 3cm ほどの間隔は実質的にプローブ間の距離に依存しており、これは脳波 (EEG) と同程度である。第二に、脳の深部を検討できない点が挙げられ

る。近赤外光の生体内透過深度は約 3cm とされており、深部領域への光到達は限定的である（Villringer and Chance, 1997）ため、計測できる範囲は脳の表面に限定される。これらの点から、領域の詳細な検証に関しては fMRI の性能に遠く及ばない。第三に、技術上の制約で、得られたデータは直接比較できないという点が挙げられる。NIRS により取得されるヘモグロビンの濃度指標は、吸光係数と光路長の積といった形で表されるが、このうち光路長については技術上の制約により個別に算出することができない。それゆえ、得られたデータに重みづけされている光路長は、部位ごとの組織構造の違いや、同一部位における個人差の影響を受けやすい。これに対応するためには、直接的に得られた値が光路長を含んでいることを踏まえた上で、解析段階での適切な工夫が求められる点に留意する必要がある。

さて、ここまで述べてきた NIRS の特徴は、小脳の検討において親和性があるものと考えられる。しかしながら、これまで NIRS で小脳の検討を試みた報告は著者の知り限り見当たらなかった。NIRS は従来、大脳皮質表面の計測が主対象であり、近赤外光の生体内透過深度が約 3cm であること、後頭部頭蓋が厚いことから、小脳の計測は難しいと考えられてきた（Obrig and Villringer, 2000）。その一方で、不可能であると断定する根拠は乏しく、具体的な検証が必要であると考えられる。

本研究の目的

これまで述べてきた通り、小脳は運動、認知、情動、学習などさまざまな機能に関する調節の役割をもち、大脳を始めとするさまざまな領域と密接に連携していることが分かっている。そして、小脳は発達において、感受期の段階から重要な役割を持つ部位とされ、ASD の特徴との強い関連性が示唆されてきた。そのため、ASD 者や小児を対象に安定して小脳を検討できる手法を確立することは、重要な課題と考えられる。NIRS を用いた計測は、ASD 者や小児にとってもストレスの少ない手法であり、日常生活に近い形で動作を許容しつつ検討できる点で、小脳の計測において親和性があると考えられる。しかしながら、NIRS による小脳の計測可否に関しては十分に検討された報告は見られなかった。そのため、本研究において、小脳に対して NIRS 計測を試み、小脳由来の血行動態反応を取得可能かについて検証することを目的とした。

本研究を遂行するにあたって、第一に、小脳にプローブを装着可能な専用のキャップを用いた。従来、小脳の位置は、脳波電極における拡張 10-20 法において基準化されておらず、NIRS キャップでは後頭結節にあたる領域までしかカバーできなかった。そのため、標準の NIRS キャップは小脳領域が計測対象から外れており、これが NIRS による小脳の計測が試みられなかった要因のひとつと考えられる。そこで本研究では、後頭結節にあたる部位よりさらに尾部に領域を拡張し、小脳領域に NIRS プ

ローブを配置できるようにした。この領域については、MRI 画像を用いて解剖学的位置を確認し、NIRS による光の透過深度とされる約 3cm の範囲に小脳半球外側部、機能的には大脳小脳の皮質にあたる領域が含まれることを確認した。また、後頭部頭蓋の厚さに起因して、反応が減衰する可能性は想定されたものの、近赤外光が到達しているのであれば、血流動態を取得することは十分にできる可能性があると考えた。第二に、小脳の反応を引き出すタスクとして、ちょうちょ結びを遂行する課題を用いた。ちょうちょ結びは、指先の微細協調運動が求められるのみならず、視覚を中心とした繊細な感覚統合が要求される。そのため、小脳の機能を十全に発揮できるタスクデザインであるといえる。また、日常生活で自然と行われる動作であることから、NIRS の特徴を発揮できる課題ともいえる。本研究では、小脳に加えて比較対象として後頭葉についても計測し、反応の差を比較検討することで、NIRS による小脳検討の可能性について検証する。

第二章 主論文「自閉スペクトラム症者と定型発達者の比較 による近赤外分光法を用いた小脳半球外側部の計測」

要旨

小脳は、認知機能、大脳皮質との連携、および微細協調運動において重要な役割を果たす部位である。近赤外分光法（Near Infrared Spectroscopy : NIRS）は可搬性に優れ、計測上の制約が少ない非侵襲的脳機能計測法であり、血液中のヘモグロビン動態の相対的な濃度を測定することで課題中の脳活動を捉えることができる。しかし、NIRS を用いた小脳計測の実現可否については検証が必要である。本研究では、ちょう結びを要求する巧緻性課題と視覚処理を要求する視覚課題を用いて、小脳領域と後頭葉領域の oxy-Hb 反応を比較検討した。その結果、視覚課題では後頭葉領域の oxy-Hb 反応が小脳領域よりも有意に増加した ($p = .034$)。巧緻性課題では後頭葉領域の oxy-Hb 反応は低下した一方で、小脳領域では有意に増加し、領域間で明確な差異が見られた ($p = .015$)。このことから、微細協調運動に関連する小脳活動を捉えることができた可能性がある。さらに、計測された反応は自閉スペクトラム症者のグループと定型発達者のグループとの間で有意な群間差は見られなかった。本研究の手法により、NIRS を用いて協調運動中の小脳活動を計測することは十分に可能であると考えることができた。

背景

小脳は、運動制御に関与する脳部位であることが知られている。最近では運動以外にも多様な機能を持つことが分かってきており、とくに小脳半球外側部は、ワーキングメモリなどの運動の計画に直結しないような感情、思考、認知の調節にも関与していることが報告されている（Kandel et al., 2012）。また、大脳小脳連関を通じて大脳と密接な情報交換をする機能についても報告され（Takei, 2003）、大脳における処理を調節する役割を持っていることも議論されている（Roberta et al., 2003; Peter et al., 2009; Schmahmann, 2019）。このように小脳の機能は、従来考えられていたよりも複雑であるとされ、その機能を明らかにするために、様々な計測が行われてきている。

小脳の活動を計測する手法としては、優れた空間分解能を持つ機能的磁気共鳴画像法（functional Magnetic Resonance Imaging : fMRI）が中心となってきた。しかし、参加者を臥位姿勢で拘束する必要があるため、計測中に動かせる範囲は限られる。一方で、協調運動機能をより正確に検討するには、自然な体の動きが必要である。fMRI の別の欠点として、計測中の騒音があげられ、聴覚的刺激を用いた検査は困難である。さらに、閉所や騒音が苦手な人、たとえば、子どもや自閉スペクトラム症（Autism Spectrum Disorder : ASD）者などは、計測空間の特異性も相まって、ストレスの少ない計測が難しい場合もある。

小脳検討において fMRI は技術的な課題を抱えているが、これに対処できる手法として、近赤外分光法（Near Infrared Spectroscopy : NIRS）が挙げられる。NIRS は非侵襲的な計測手法であり、近赤外光を用いて酸素化ヘモグロビン（oxy-Hb）と脱酸素化ヘモグロビン（deoxy-Hb）の吸収度を分析することで、血液中の濃度を計測できる手法である（Villringer, 1993）。特定の脳領域で神経活動が起こった際に血流が増加する神経血管カップリングという考え方にもとづき、間接的に脳の活動を捉えることができる（Roy and Sherrington, 1980）。近赤外光は頭皮から 3cm 程度まで到達し得る（Watanabe, 1996）ため、NIRS は大脳皮質の評価を中心として活用されてきた。また、fMRI と比較して、NIRS は時間分解能に優れており、リアルタイムで脳活動を反映することができる。さらに、可搬性に優れており、参加者の身体的制約やストレスの影響を最小限にすることができ、より自然な状態での検討が可能になる。しかし、小脳計測において NIRS が活用できるかどうかに関しては議論が進んでおらず、計測可否については検証が必要である。脳波（EEG）および脳磁図（MEG）を用いて小脳領域を指向した計測に関しては実施されている前例はあるものの（Andersen, 2020）、小脳における NIRS 応答について検討した研究はこれまで行われていない。

ところで、小脳は運動や認知に関する多様な機能の調節を司っているとされるが、こういった調節に困難を抱える特性として、ASD が知られる。ASD 者は協調運動に関する困難を併発することが知られ、手先の微細な運動を不得手とする特徴を持つこ

とが知られている (Green et al., 2002)。そして、このような特徴は小脳半球の機能面と関与している可能性があり (Allen, 2003)、ASD 者に特有の小脳機能を調査することは重要な課題である。

本研究では以上の点を踏まえ、ASD 者も含めて、小脳計測における NIRS の有用性を検証することを目的とした。この際、解剖学的に小脳半球外側部へ近赤外光が到達し得ることを確認し、小脳領域をカバーできる NIRS キャップを用いることで、NIRS 応答について検討することとした。小脳は協調運動に関与することから、小脳の賦活につながる動作を要求する課題として、ちょうちょ結びを巧緻性課題として用い、その比較として視覚課題も準備した。NIRS による小脳計測可否を評価するにあたって、小脳領域で得られた反応と後頭葉領域における反応に差異があるかどうか、そしてその反応が小脳に由来するものであると解釈できるかどうかを検討した。

方法

参加者

本研究を実施するにあたって、本大学附属病院の倫理委員会の承認を得た上で、2013年に参加者の募集や調査、計測が行われた。参加者は自閉スペクトラム症者グループ（ASD 群）、定型発達者グループ（TD 群）それぞれについて募集した。ASD 群については、精神疾患や薬物治療歴がなく、当時の最新版であった『精神障害の診断・統計マニュアル第4版改訂版（DSM-IV-TR）』の基準にもとづいて ASD と診断された外来患者または地域在住者から募集した。TD 群については、ASD 群の年齢および性別分布に一致するよう、地域社会から募集し、認知機能および行動の測定により心身ともに健康であることを確認した。参加者は全員成人であり、研究の目的や方向性、内容に関する十分な説明をした上で、書面による本人同意を得た。参加者は 39 名であり、男性 20 名、女性 19 名、平均年齢は 28 ± 6.9 歳であった。また、ASD 群については 20 名、TD 群については 19 名であった。利き手に関しては、33 名が右利き、5 名が左利き、1 名が両利きであった（表 1）。

行動評価

二群間の知能発達の差を検証し、その影響を考慮するため、また、滞りない課題遂行のために、ウェクスラー成人知能検査第3版（Wechsler Adult Intelligent

Scale-Third Edition : WAIS-Ⅲ) を用いて、知能指数 (IQ)、言語性 IQ、動作性 IQ を計測した。このもとで、スコアが 80 以上の参加者を対象とした。

ASD の程度ならびに微細運動に関する技能について調査するために、自閉症診断観察尺度 (Autism Diagnostic Observation Schedule : ADOS-2, Lord et al., 2000) と発達障害の要支援度評価尺度 (Multi-dimensional Scale for PDD and ADHD : MSPA, Funabiki et al., 2011) を用いた。

ADOS は半構造化面接の枠組みで、用意された課題や遊び、会話に対して参加者の反応を観察・記録する。年齢・言語レベルに応じたモジュールが用意されているが、このたびは第 4 モジュールを用いた。「コミュニケーション」および「社会的相互作用」の項目について、標準化された尺度を用いて評価した。

MSPA は事前アンケートおよび半構造的面接を通じて、日常生活を中心とした質問にもとづく反応を観察・記録する。14 の項目があり、それぞれ 0.5 刻みの 1-5 の 9 段階尺度で評価された。本研究では、ASD 特性に関連する「コミュニケーション」、「集団適応」、「共感性」、「こだわり」の 4 項目と、協調運動に関する「粗大運動」および「微細運動」の 2 項目、計 6 項目について評価した。

巧緻性課題

手先の器用さを要求する課題として、ちょうちょ結びを次のようにデザインし、実

施した。課題は静止区間とタスク区間で構成されたブロックデザイン形式を用い、座位で行った。ちょうちょ結びに用いるひもは、輪ゴムを切断し棒状にしたものを用い、ひざの上に敷かれたブランケットの上に複数個配置した。最初は 10 秒の静止区間から開始し、この際可能な限り動作を控えることを教示した。その後のタスク区間でちょうちょ結びの課題を実施した。このとき、ちょうちょ結びとしては一般的ではないイアン結びと呼ばれる形式で遂行するよう指定することで、慣れによって簡略化しづらいようにした。この 20 秒間では、参加者はできる限り多くちょうちょ結びを繰り返した。10 秒間の静止、20 秒間のタスク、10 秒間の静止のセットを 1 試行とし、連続して 4 試行実施した。なお、参加者は円滑に指定の結び方で課題を遂行できること、ならびに教示を理解できていることを確認するために、事前に練習を行った。なお、実際のちょうちょ結びが成立した個数は、1 試行につき 0 個または 1 個であり、1 試行につき 2 個以上成立した参加者は見られなかった。

視覚課題

巧緻性課題による脳活動と比較するために、同一日に実施された視覚課題を用いた。課題は静止区間と視覚刺激区間で構成されたブロックデザイン形式で、こちらも座位にて行った。前方のモニターで最初に注視点を呈示する静止区間に始まり、このときは可能な限り視点を注視点に固定し、また動作を控えるよう教示した。その後、視覚

刺激区間に入ると、2 秒間図形が呈示された。このとき呈示されたのは言語化の難しい無意味な図形であり、参加者にはこれを記憶するよう教示した。その後、2 秒のブランクをはさんだ。このセットを 4 回繰り返し、計 16 秒間の視覚刺激区間を 1 試行とした。その後にテスト区間も行い、その後に次の試行が繰り返され、3 回実施した。なお、テスト区間における正答率の平均について、ASD 群では 38.4%、TD 群では 40.3%であった。

NIRS 計測

本研究における NIRS 計測には、株式会社島津製作所の多チャンネル機能的近赤外分光法システム LABNIRS を用いた。計測にあたって、参加者は脳波電極と同時装着が可能な拡張 10-20 法に対応したキャップを装着した。小脳ならびに比較として後頭葉をカバーするように、6 つの送光プローブと 6 つの受光プローブを用い、キャップ上に格子状となるよう配置した。配置については図 2 に示す通りである。NIRS は送光プローブより照射された近赤外光を受光プローブにより受け取り、その間の吸光量を計測するため、計測部位は送光プローブと受光プローブの間に相当する。NIRS 計測において、これをチャンネルと定義し、数字を割り振った。後頭葉領域については、脳波の O1、O2 にあたるチャンネル 3、チャンネル 5、その近傍にあたるチャンネル 6、チャンネル 7 を用いた。次に、小脳領域に関しては、一般的なキャップであ

れば後頭結節にあたる I1、I2、すなわちチャンネル 11、チャンネル 12 の領域までしかなく、従来はこれが限界であった。一方で、小脳は解剖学的に後頭結節よりさらに尾部に存在するため、ここを小脳チャンネルとして設定することは不十分と考えた。そこで、本研究においてはキャップを 3cm 尾部側に拡張し、新たにプローブ配置できるようにした。これによりチャンネル 13 以降が生成され、小脳領域としてチャンネル 16、チャンネル 17 を用いた。これにより新たに生まれた部位名については、チャンネル 16 を Cr1、チャンネル 17 を Cr2 と定義した。

近赤外光は血中のヘモグロビンに対して光を吸収しやすいことから、oxy-Hb、deoxy-Hb、その合計である総ヘモグロビン (total-Hb)、3 つの指標を得ることができる。Deoxy-Hb は oxy-Hb よりも変化の度合いが乏しく、一方で oxy-Hb は脳血流との関連がとくに強いことが分かっている (Hoshi, 2001)。そこで本研究では、oxy-Hb を指標として用いた。計測中の oxy-Hb 相対濃度変化量は、リアルタイムでモニターに波形として表示され、目視でも変化やゆらぎを確認できるようにした。

解析

得られた NIRS データについて、まずはその波形を目視で確認し、体動による影響など明らかなアーティファクトがある試行は除去した。この作業は客観性を確保するため、専門の知識を持つ大学院生 2 名と協議の上で行った。このもとで、MATLAB

を用いて 0.01–0.05Hz のバンドパスフィルタリングを適用し、ベースラインのゆらぎやアーティファクトを含む試行を除去した。前処理されたデータを用いて、後頭葉領域と小脳領域それぞれについて、次に述べる解析を行った。

後頭葉領域に関しては、左側であるチャンネル 3 とチャンネル 6、右側であるチャンネル 5 とチャンネル 7 について、それぞれの平均をとり、視覚チャンネルの代表とした。小脳領域について、左側についてはチャンネル 16、右側についてはチャンネル 17 をそのまま用いた。反応の度合いを検討する指標を抽出するために、ベースライン値をタスク区間開始前の 5 秒間の平均値、タスク値をタスク区間開始 5 秒後から 11 秒間の平均値として、その差分を算出した。NIRS 計測により得られるデータは、同一の部位であっても参加者間で光路長に差異があるため、差分値をそのまま用いると、参加者間を直接比較する上では厳密さに欠ける。そこで、差分値をベースラインの標準偏差で除算することで z スコア化し、得られた値を oxy-Hb 反応スコアとして解析の指標に用いた。

次に、計算により得られた oxy-Hb 反応スコアについて統計解析を実施した。統計解析には IBM SPSS バージョン 19.0 (IBM Corp., Amonk, NY, USA) を用いて、群 (ASD か TD か)、課題 (巧緻性課題か視覚課題か)、部位 (後頭葉領域か小脳領域か)、側性 (左か右か) の 4 要因について分散分析 (ANOVA) を行った。群要因については参加者間要因であり、課題、部位、側性に関しては参加者内要因であった。有意水

準は $p = .05$ とした。

そして、参加者個別の反応についても検討するために、参加者に番号を割り振った。ASD 者については番号に “a” をプレフィックスとして付し、a01 から a20 まで割り当てた。TD 者については番号に “t” をプレフィックスとして付し、t01 から t19 まで割り当てた。なお、参加者 a03、t03、t07 については、NIRS データ前処理により解析対象外となった。このともで、反応スコアの数値が 0 より大きい参加者を増加者、0 より小さい参加者を減少者と定義し、増加者の合計を減少者の合計で除算した数値を増加比と定義した。この増加比について、各タスクと各部位の組み合わせに対して算出し、増加比が 1 より大きい項目を増加傾向、1 より小さい項目を減少傾向と定義した。

また、発達特性と脳活動の関係を検討するために、相関分析を実施した。巧緻性課題中の各部位における反応スコア（O1、O2、Cr1、Cr2）について、6 つの MSPA 項目（コミュニケーション、集団適応、共感性、こだわり、粗大運動、微細運動）、および 2 つの ADOS 項目（コミュニケーション、社会的相互作用）との相関について、ピアソン分析、スピアマン分析双方の観点から調べた。

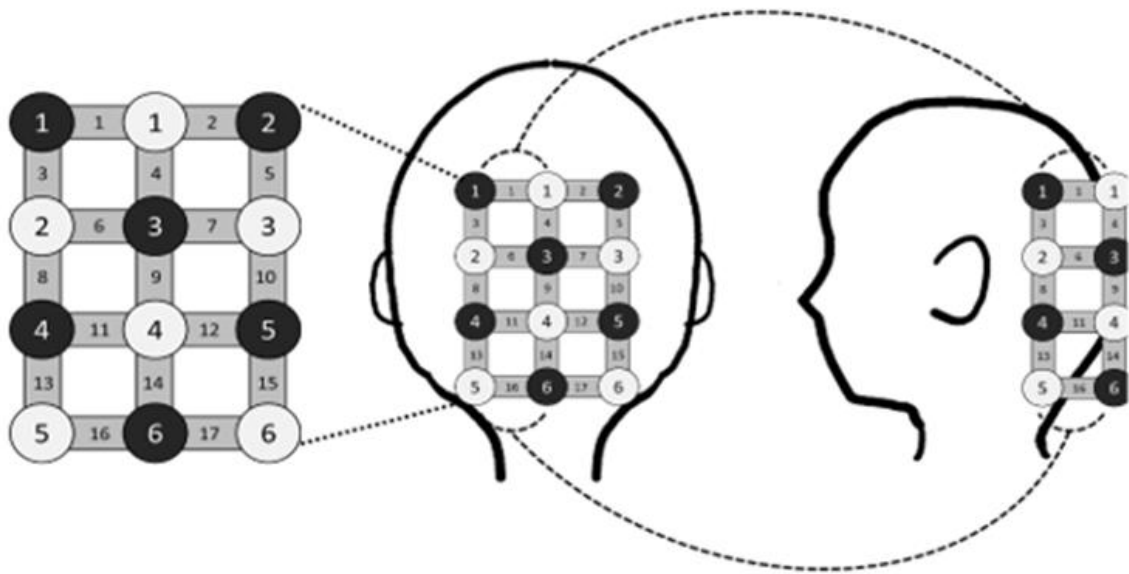


図 2. プローブの配置

左: 各チャンネルの位置を表す。黒い円は送光プローブ、白い円は受光プローブの配置を表す。間にある数字は脳活動が計測可能なチャンネルを表す。中央: 尾側面におけるチャンネル位置を表す。右: 矢状面におけるチャンネル位置を表す。

結果

ASD 群と TD 群の oxy-Hb 反応スコアの平均値と標準誤差を算出し（図 3）、さらに 4 要因分散分析（ANOVA）を実施した（表 2）。その結果、3 次の交互作用、2 次の交互作用、主効果についてはいずれも見られなかった。1 次の交互作用については、課題×部位（ $F(1,15) = 12.472, p = .003$ ）、および課題×側性（ $F(1,15) = 5.557, p = .032$ ）において見られ、この中で得られた 4 つの単純主効果について検討した。

後頭葉領域では、課題間に有意差が見られ（ $F(1,15) = 23.50, p < .001$ ）、視覚課題において oxy-Hb 反応スコアが増加した一方で、巧緻性課題においては減少した。

視覚課題においては、部位間に有意差が見られ（ $F(1,15) = 5.44, p = .034$ ）、後頭葉領域では小脳領域よりも oxy-Hb 反応スコアが増加した。巧緻性課題においては、部位間で有意差が見られ（ $F(1,15) = 7.58, p = .015$ ）、小脳領域で oxy-Hb 反応スコア

は増加したが、後頭葉領域では減少した。右半球では、課題間に有意差が見られ（ $F(1,15) = 9.60, p = .007$ ）、視覚課題時の oxy-Hb 反応スコアは巧緻性課題時に対して増加した。しかし、図 3 に示すように、小脳においてこの差は観察されず、右半球で

課題ごとに有意な単純交互作用が見られた（ $F(1,15) = 22.11, p < .001$ ）。さらに解析を進めた結果、後頭葉領域のみで有意な単純主効果が見られ（左: $F(1,15) = 8.07, p = .012$; 右: $F(1,15) = 39.49, p < .001$ ）、巧緻性課題中には後頭葉領域右側の oxy-Hb 反応スコアが有意に低下していることが示された。そして、巧緻性課題中の後頭葉領

域における左右の単純主効果を調べたところ、有意差が見られた ($F(1,15) = 10.47$, $p = .006$)。また、ASD 群と TD 群の間に有意差は見られなかった。

次に、参加者個別の oxy-Hb 反応スコアの平均値、ならびに増加比を表 4 に示す。

図 4-a から図 4-d は、それを図示したものである。視覚課題における O1、O2、Cr1、Cr2 の増加比はそれぞれ 2.87、5.20、2.18、3.14 であり、すべての部位について増加傾向であった。この傾向に反する参加者について観察したところ、後頭葉について、参加者 a15、a18、t02 は左右ともに減少を示した。参加者 a11、a14、t09、t18 については左側のみ減少、参加者 a19 については右側のみ減少であった。なお、参加者 a10 については右側が、参加者 t11 については左側が減少であったが、反対側の部位は解析対象外であった。また、小脳について、参加者 a05、t01、t06、t19 は左右ともに減少傾向を示した。参加者 a07、a09、a13、a20、t12 については左側のみ減少、参加者 a06、t08、t11 については右側のみ減少であった。なお、参加者 a04、a15 については左側が減少であったが、反対側の部位は解析対象外であった。次に、巧緻性課題における O1、O2、Cr1、Cr2 の増加比はそれぞれ 0.43、0.19、1.90、2.11 であり、O1 および O2 については減少傾向、Cr1 および Cr2 については増加傾向であった。後頭葉については減少傾向であった一方で、参加者 a15、a20、t01、t17、t19 が左右ともに増加を示した。参加者 a06、a14、a18、t02、t14 については左側のみ増加を示し、左側のみ増加の参加者は見られなかった。小脳については増加傾向であった一方

で、参加者 a06、a08、a15、t05、t08、t13 が左右ともに減少を示した。参加者 a16、t06、t15 については左側のみ減少を示し、参加者 a09、a13、t01 については右側のみ減少であった。なお、参加者 a20、t02 については左側が減少であったが、反対側の部位は解析対象外であった。

最後に、発達特性と巧緻性課題中の脳活動の関連を評価するために、相関分析を実施した（表 3）。上段はピアソン分析による相関（表 3-a）、下段はスピアマン分析による相関（表 3-b）を表す。MSPA の 6 項目および ADOS の 2 項目と oxy-Hb 反応スコアとの間には、いずれの分析においても有意な相関は認められなかった。

なお、視覚課題の正答率について対応のない t 検定を施したところ、正答率に群間差は見られなかった（ $t(34) = 0.31, p = .75$ ）。また、巧緻性課題のちょうちょ結びの成否についても、ASD 者、TD 者ともに 0 回または 1 回程度であり、目視検討においても顕著なパフォーマンスの差は見られなかった。

表 1

年齢、性別、WAIS における IQ、および MSPA と ADOS における各項目の得点分布

		ASD (n=20)			TD (n=19)		
		(male:female = 10:10)			(male:female = 10:9)		
		平均	標準偏差	範囲	平均	標準偏差	範囲
年齢		29.2	6.2	21–41	26.1	7.5	21–48
WAIS	IQ	111.5	11.9	86–134	114.9	11.0	85–129
	VIQ	114.1	14.0	84–140	117.3	14.1	85–141
	PIQ	105.7	12.7	82–129	108.6	10.9	87–128
MSPA	コミュニケーション	3.26	0.64	2.5–4.5	1.71	0.50	1–2.5
	集団適応	3.28	0.55	2.5–4.5	1.47	0.41	1–2.5
	共感性	3.08	0.67	2–4	1.53	0.54	1–2.5
	こだわり	3.35	0.65	2–4.5	1.88	0.45	1–2.5
	粗大運動	2.15	0.92	1–4	1.32	0.43	1–2
	微細運動	1.68	0.78	1–3.5	1.50	0.56	1–2.5
ADOS	コミュニケーション	1.00	2.50	0–5	0.00	0.00	0–2
	社会的相互作用	1.00	2.50	1–13	0.00	0.00	0–4

ADOS : autism diagnostic observation schedule、ASD : autism spectrum disorder、IQ : intelligence quotient、
 VIQ : verbal IQ、PIQ : performance IQ、MSPA : multidimensional scale for pervasive developmental disorders
 and attention-deficit hyperactivity disorder、TD : typical development、WAIS : Wechsler Adult Intelligence
 Scale

表 2

4 要因分散分析による交互作用、主効果および単純主効果

要因			<i>F</i> 値	<i>P</i> 値
3 次の交互作用	課題 × 部位 × 側性 × 群		0.991	.335
2 次の交互作用	課題 × 部位 × 群		1.709	.211
	課題 × 側性 × 群		0.001	.972
	部位 × 側性 × 群		0.262	.616
	課題 × 部位 × 側性		1.172	.296
1 次の交互作用	課題 × 群		0.002	.963
	部位 × 群		0.317	.582
	側性 × 群		1.694	.213
	課題 × 部位		12.472	.003
	課題 × 側性		5.557	.032
	部位 × 側性		0.348	.564
主効果	群		0.015	.904
	課題		2.466	.137
	部位		2.944	.107
	側性		2.136	.165
単純主効果	水準	<i>F</i> 値	<i>P</i> 値	
課題	部位	後頭葉領域	23.5	.000
		小脳領域	0.64	.435
部位	課題	視覚課題	5.44	.034
		巧緻性課題	7.58	.015
課題	側性	左側	0.22	.649
		右側	9.6	.007
側性	課題	視覚課題	2.34	.147
		巧緻性課題	4.36	.540

単純主効果は、1 次の交互作用が有意な場合にのみ分析した。

*F*値は、群の不偏分散と残差の不偏分散の比率を示す。

表 3-a

行動評価と NIRS 反応スコアのピアソン相関関係

		O1	O2	Cr1	Cr2
MSPA	粗大運動	0.23	0.24	-0.07	0.08
	微細運動	-0.05	-0.03	-0.06	-0.10
	コミュニケーション	-0.12	-0.02	-0.08	0.08
	集団適応	-0.12	0.02	0.01	0.02
	共感性	-0.20	-0.05	0.04	0.02
	こだわり	-0.15	0.13	0.13	-0.01
ADOS	コミュニケーション	-0.25	-0.12	-0.10	-0.19
	社会的相互作用	0.01	0.10	-0.13	-0.11

表 3-b

行動評価と NIRS 反応スコアのスピアマン相関関係

		O1	O2	Cr1	Cr2
MSPA	粗大運動	0.20	0.19	-0.04	0.15
	微細運動	-0.15	0.06	-0.01	0.06
	コミュニケーション	0.02	0.22	0.03	-0.13
	集団適応	0.03	0.21	0.12	-0.06
	共感性	0.03	0.14	0.06	-0.20
	こだわり	0.02	0.22	0.03	-0.13
ADOS	コミュニケーション	0.05	0.26	-0.04	-0.16
	社会的相互作用	-0.04	0.17	0.10	-0.08

ADOS : autism diagnostic observation schedule、MSPA : multidimensional scale for pervasive developmental disorders and attention-deficit hyperactivity disorder、NIRS : near-infrared spectroscopy

O1 および O2 は国際 10-20 法にもとづく後頭葉領域左側および右側に対応する。

Cr1 および Cr2 はそれぞれ O1 および O2 から 6cm 下方にある小脳領域左側および右側を示す。上段は、ピアソン相関、下段はスピアマン相関で算出した結果を表す。

有意な相関は見られなかった。

表 4
参加者個別の oxy-Hb 反応スコア

	視覚課題				巧緻性課題			
	O1	O2	Cr1	Cr2	O1	O2	Cr1	Cr2
a01	1.42	10.37	0.78	0.60	-0.05	-2.70	10.66	
a02	0.87	2.65	5.34	0.93	-1.02	-3.56	0.54	6.30
a04	6.48	6.09	-1.05		-6.57	-9.29	5.02	19.94
a05			-8.07	-0.12				
a06	3.93	3.84	1.39	-0.45	0.48	-4.04	-3.81	-1.97
a07	9.76		-0.56	0.64	-0.92	-0.10	9.52	1.89
a08	1.97		1.51	0.45	-1.05	-5.43	-0.34	-1.70
a09	2.29	4.00	-1.00	2.26	-6.27		1.28	-0.78
a10		-0.16	1.73	0.89	-16.04		0.02	5.34
a11	-0.65	0.69	4.29	2.07	-1.87	-4.45	7.52	
a12			1.72	0.09				
a13	1.12	1.08	-0.30	1.52	-5.48	-3.26	1.83	-0.16
a14	-0.10	1.36	0.47	2.69	2.00	-0.24	2.74	2.41
a15	-0.87	-0.08	-0.23	0.00	7.82	2.71	-1.85	-0.52
a16	1.50	1.62	1.60	2.19	-1.12	-2.01	-1.03	0.61
a17	2.76	4.19	1.19	0.69	-0.99	-4.53	2.07	2.00
a18	-0.54	-1.25	4.03	2.43	0.19	-7.84	3.52	1.63
a19	0.95	-0.61	1.18	0.88	-4.71	-6.82	12.42	1.47
a20	2.10	2.07	-0.06	1.27	6.79	4.60	-1.18	
t01		0.79	-2.75	-0.36	5.85	8.29	16.80	-0.95
t02	-3.60	-2.90			14.53	-11.46	-17.63	
t04		0.44	3.29	3.55				
t05	4.53	3.59	0.59	0.77	-2.97	-1.07	-13.01	-6.96
t06	0.90	0.91	-3.31	-0.68	-4.24	-6.31	-0.59	2.19
t08	2.82	4.39	0.57	-1.09	-3.44	-7.87	-3.87	-3.39
t09	-0.06	1.09	4.56	2.00	-0.16	-1.49		
t10	0.68	1.35	0.75	1.00	-5.13	-6.13	2.25	0.68
t11	-2.11		0.51	-0.01	-1.00	-4.53	1.95	6.23
t12	0.63	0.13	-1.73	0.48	-0.16	-2.86	5.76	6.21
t13	1.36	0.86	0.43	1.48	-1.66	-2.81	-2.03	-2.77
t14	0.32	2.28	0.75		0.71	-0.67	1.98	2.26
t15	1.10	2.41	7.01		-7.97	-16.84	-8.34	1.23
t16	1.01	1.06	2.89		-0.22	-1.67	0.37	0.23
t17	1.17	6.49	0.34	0.92	0.04	0.67	18.34	5.87
t18	-0.75	2.08	0.73		-0.57	-0.86	7.43	0.44
t19	4.33	5.38	-1.80	-0.42	2.60	3.42	12.66	10.70
増加者 (> 0)	23	26	24	22	10	5	21	19
減少者 (< 0)	8	5	11	7	23	26	11	9
増加比	2.87	5.20	2.18	3.14	0.43	0.19	1.90	2.11

a01 から a20 は自閉スペクトラム症者群、t01 から t19 は定型発達者群の各個人を表す。データを除外した参加者は省略している。空欄は、リジェクトした部分またはデータ取得ができなかった部分を表す。増加者 (> 0) は数値が 0 より大きい参加者の合計人数を表す。減少者 (< 0) は数値が 0 より小さい参加者の合計人数を表す。増加比は、増加を減少で除算した数値を表す。

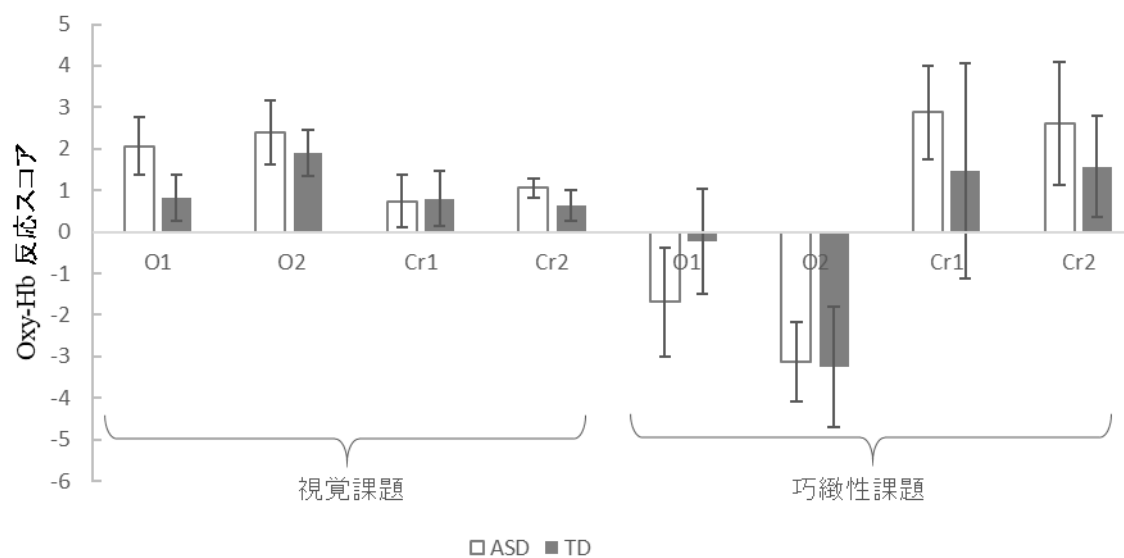


図 3. 各領域における Oxy-Hb 反応スコア

各チャンネルにおける全参加者の Oxy-Hb 反応スコアの平均値と標準誤差を表す。エラーバーは標準誤差を示す。O1 および O2 は国際 10-20 法にもとづく後頭葉領域左側および右側に対応する。Cr1 および Cr2 はそれぞれ O1 および O2 から 6cm 下方にある小脳領域左側および右側を示す。ASD : autism spectrum disorder、Oxy-Hb : 酸素化ヘモグロビン、TD : typical development

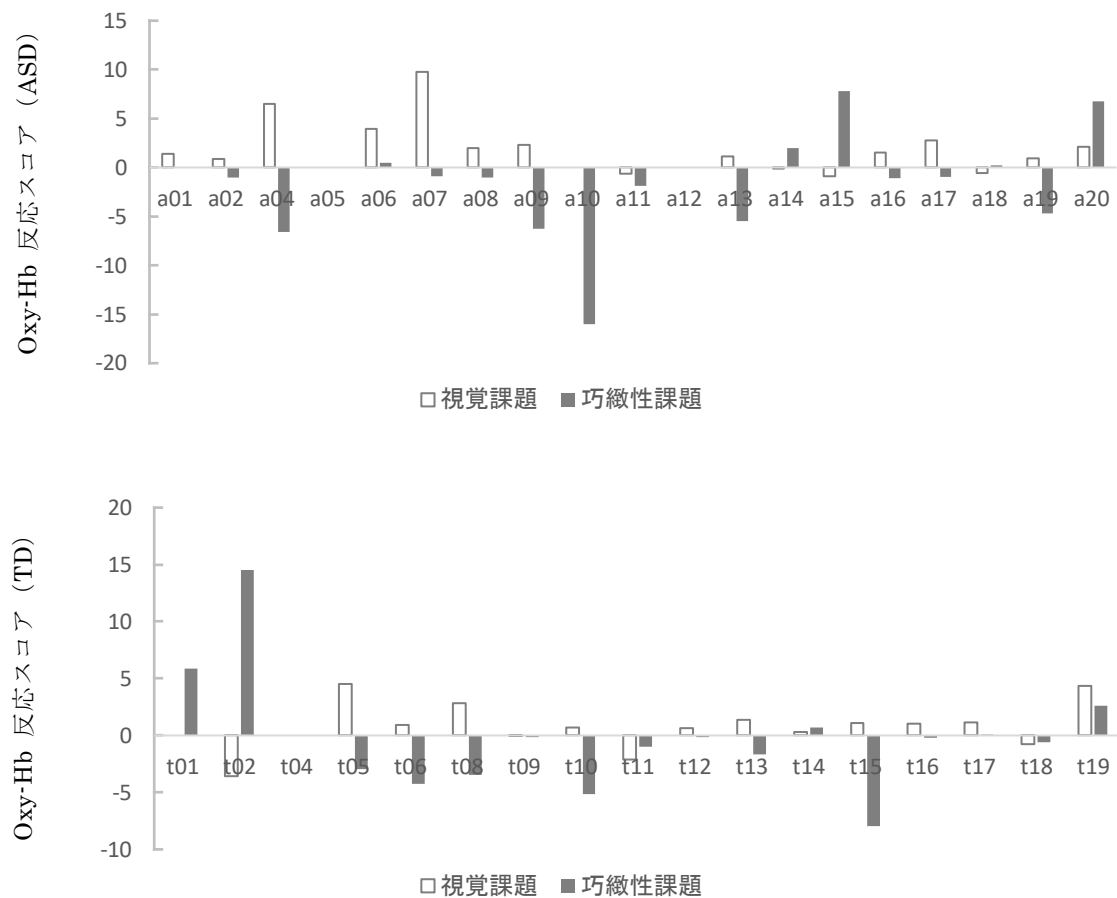


図 4-a. 参加者個別の Oxy-Hb 反応スコア(後頭葉領域左側)

後頭葉領域左側における各参加者の Oxy-Hb 反応スコアを示す。上側は ASD、下側が TD を表す。横軸は各参加者をラベル付けしたものであり、a01 から a20 が ASD 者、t01 から t19 が TD 者を表す。解析対象外となった参加者は非表示である。ASD : autism spectrum disorder、Oxy-Hb : 酸素化ヘモグロビン、TD : typical development

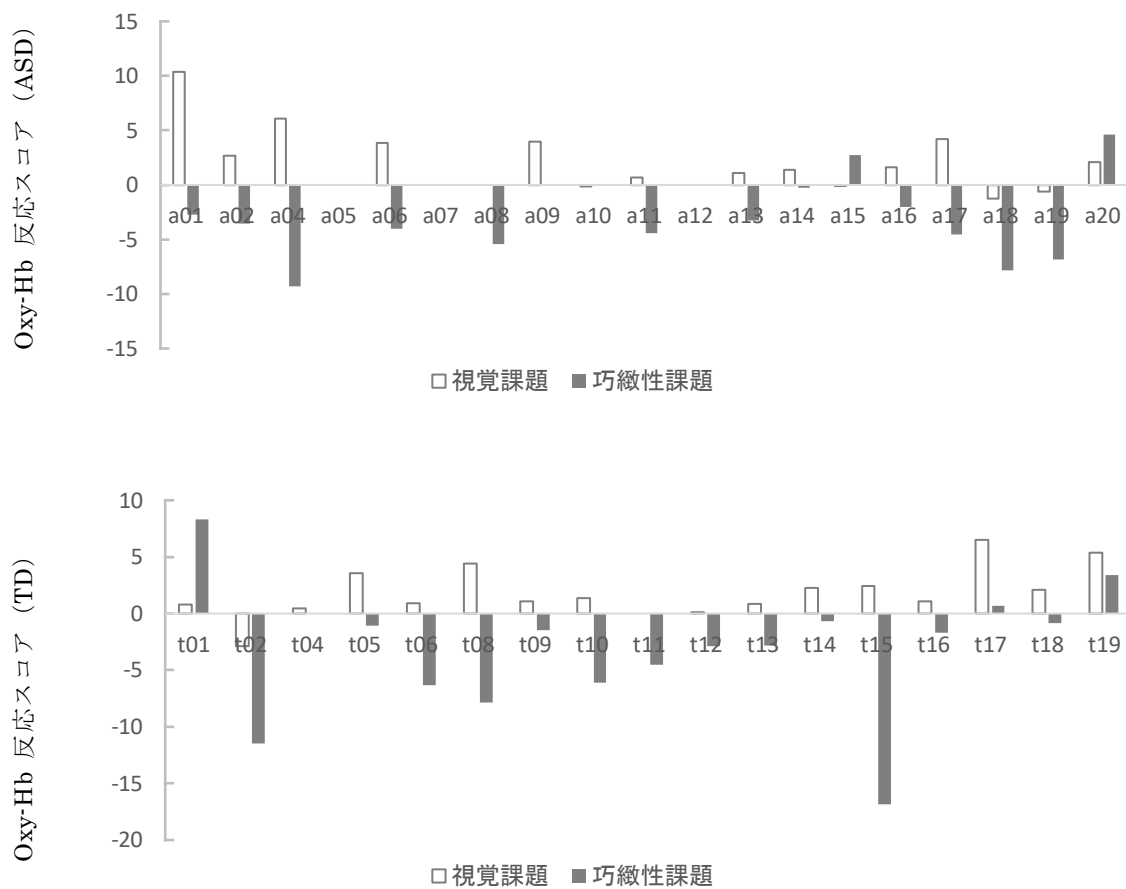


図 4-b. 参加者個別の Oxy-Hb 反応スコア(後頭葉領域右側)

後頭葉領域右側における各参加者の Oxy-Hb 反応スコアを示す。上側は ASD、下側が TD を表す。横軸は各参加者をラベル付けしたものであり、a01 から a20 が ASD 者、t01 から t19 が TD 者を表す。解析対象外となった参加者は非表示である。ASD : autism spectrum disorder、Oxy-Hb : 酸素化ヘモグロビン、TD : typical development

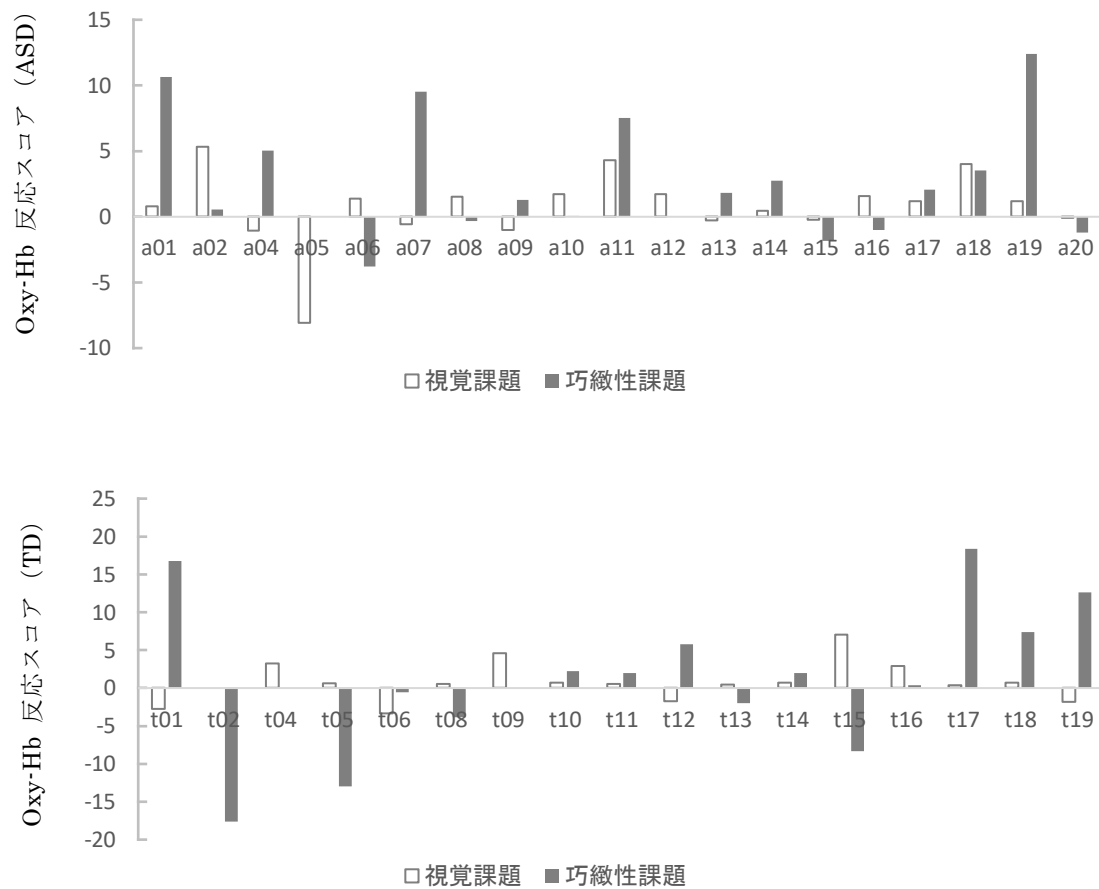


図 4-c. 参加者個別の Oxy-Hb 反応スコア(小脳領域左側)

小脳領域左側における各参加者の Oxy-Hb 反応スコアを示す。上側は ASD、下側が TD を表す。横軸は各参加者をラベル付けしたものであり、a01 から a20 が ASD 者、t01 から t19 が TD 者を表す。解析対象外となった参加者は非表示である。ASD : autism spectrum disorder、Oxy-Hb : 酸素化ヘモグロビン、TD : typical development

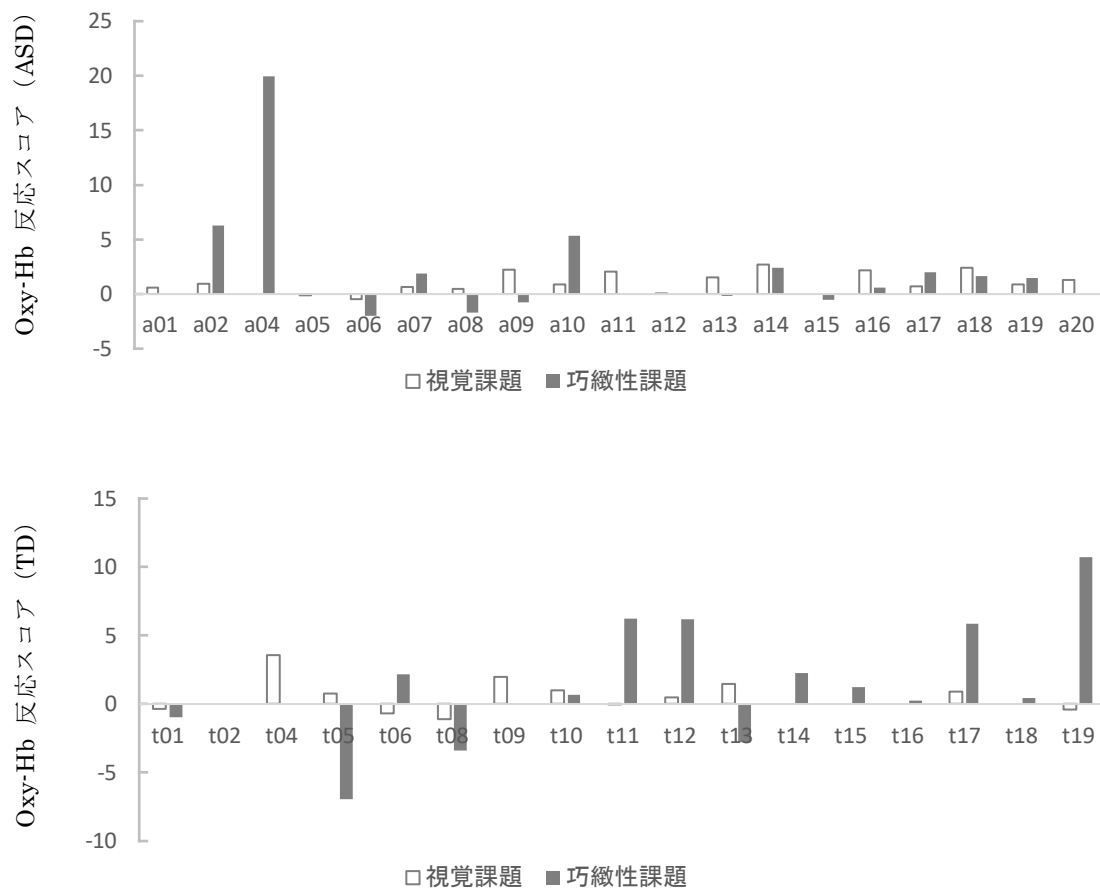


図 4-d. 参加者個別の Oxy-Hb 反応スコア(小脳領域右側)

小脳領域右側における各参加者の Oxy-Hb 反応スコアを示す。上側は ASD、下側が TD を表す。横軸は各参加者をラベル付けしたものであり、a01 から a20 が ASD 者、t01 から t19 が TD 者を表す。解析対象外となった参加者は非表示である。ASD : autism spectrum disorder、Oxy-Hb : 酸素化ヘモグロビン、TD : typical development

考察

本研究は、NIRS を用いて脳表面から小脳活動を測定できるかどうか検討することを目的としている。そのために、解剖学的に小脳半球外側部に到達し得る部位に小脳チャンネルを増設し、視覚課題と巧緻性課題を用いて、NIRS による反応を視覚野の反応と比較した。

まずは、各部位について検討する。後頭葉領域にあたる O1、O2 では、視覚課題と巧緻性課題間で有意差が見られ、視覚課題においてより反応スコアが増加していることが分かった。このことは、後頭葉領域の oxy-Hb 濃度が視覚課題中に増加していることを意味しており、視覚刺激を呈示した際に視覚野で oxy-Hb 濃度が上昇するという Villringer ら（1993）の知見と一致する結果が得られた。先行研究においては、oxy-Hb 濃度の上昇がその領域の神経活動を示すことが示されている（Hoshi et al., 1993 ; Maehara et al., 2007 ; Kojima and Suzuki, 2010）。そのため、本研究における視覚課題にて検討した後頭葉領域は、視覚野の反応を反映しているものと考えられる。一方で、巧緻性課題中は後頭葉領域で oxy-Hb 濃度の減少が見られた。血流減少の生理学的メカニズムについては、神経血管カップリングの観点において不明な点が多いものの、先行研究では oxy-Hb の脱活性化として解釈されている。Devor ら（2007, 2008）によるラット研究では、血管収縮と oxy-Hb 信号の減少に伴う酸素低下が神経抑制に対応することが示された。したがって、NIRS 測定において、oxy-Hb 信号の減

少は神経活動の非活性化を示す可能性がある (Watanabe et al., 2012)。同様に、Sakatani ら (2006) は、oxy-Hb 濃度の低下について神経活動の抑制を反映したものであると解釈している。この oxy-Hb 濃度の低下に限定した別の議論として、スティーラー現象 (steal phenomenon) が挙げられる。スティーラー現象は、神経活動が活性化した他の脳領域へ血液が移動することにより、着目している部位における oxy-Hb 濃度が奪われるような形で低下する (Vorstrup et al., 1984 ; Akiyama et al., 2005) という考え方にもとづいている。これらの観点を踏まえると、巧緻性課題中の oxy-Hb 濃度低下は、巧緻性課題に関与する脳領域の活性化により、後頭葉領域の oxy-Hb が「奪われ」、結果的に神経活動が抑制されたことを示唆している可能性がある。

小脳に関しては、図 3 に示すように、両課題において oxy-Hb 濃度の増加が観察されたが、有意差は認められなかった。fMRI を用いた先行研究では、指タッピングを必要とする課題中に、小脳半球外側部が活性化することが示されている (Jancke et al., 2000 ; Dhamala et al., 2003 ; Witt et al., 2008)。NIRS 計測においては oxy-Hb 濃度の増加が神経活動の活性化を反映することを踏まえると、本研究の巧緻性課題中に観察された oxy-Hb 濃度の増加は、小脳の賦活を示す可能性がある。さらに、視覚課題中にも oxy-Hb 濃度の増加が観察された。先行研究では、認知に関する課題中に小脳半球外側部が活性化することが示唆されており (Vaina et al., 1998 ; Deluca et al., 2014)、本研究における視覚課題中の増加は、小脳の認知機能が関与している可能性

を示すものである。

後頭葉領域と小脳領域における oxy-Hb 濃度の変化を検討した結果、視覚課題と巧緻性課題の両方で有意な効果が確認された。視覚課題では、後頭葉領域における oxy-Hb 濃度が小脳領域よりも増加しており、視覚処理への直接的な関与が示唆された。一方、巧緻性課題では、図 3 でも示されている通り、小脳領域において増加し、後頭葉領域において減少している。本研究では、z スコア化を施した上で異なる部位間の比較を行ったが、NIRS 測定値は oxy-Hb 相対濃度変化を示すものであり、本来は光路長を厳密に決定できない点に留意する必要がある (Hoshi, 1993)。したがって、視覚課題で見られた部位間の差の解釈は、慎重に行う必要がある。しかしながら、巧緻性課題で観察された差は、増加と減少の違いという顕著なものであり、領域間の数値比較の妥当性という枠を超えて、重要な意味を持つと考えられる。観察された反応の違いについてスティーラー現象を用いて解釈すると、活性化された小脳へ oxy-Hb が移動することで視覚野では oxy-Hb が低下し、その結果として視覚野の活性化が抑制され、小脳が活性化したと捉えることができる。

さらに、巧緻性課題において、後頭葉領域で左右差が認められ、右後頭葉で反応が小さかった。左右の後頭葉について均等に活用しているのではなく、非対称的に活用されていることが推察できるものの、本研究の範囲では明らかにならなかった。今後は利き目要因を考慮した検討により、左右性に関するより確固たる知見が得られると

考えられる。

また、参加者全体の傾向と個人の傾向を比較するために増加比を用いて検証したところ、視覚課題については O1、O2、Cr1、Cr2 すべてについて増加傾向であった一方で、巧緻性課題については O1 および O2 については減少傾向、Cr1 および Cr2 については増加傾向であった。多くの参加者はこの傾向に沿う反応を示していたが、傾向に対して特徴的な反応を示す参加者も見られた。例えば、参加者 a15 については、視覚課題時に O1、O2、Cr2 において減少を示し、巧緻性課題時に O1、O2 で増加、そして Cr1、Cr2 で減少を示した。これは、各課題と部位の傾向に対して反転したものであり、特有の脳活動を示していると考えられる。また、参加者 t17 については、両課題、すべての部位について増加傾向を示し、巧緻性課題時に視覚野をより活性化させたことが推察される反応パターンであった。加えて、巧緻性課題において参加者全体の NIRS 反応スコアにおける標準誤差が大きく、個人のスコアで見ても反応スコアの減少幅、増加幅が顕著であった。Pratusha ら（2022）は、複雑な認知処理において、NIRS により脳活動の個人差を明確に捉えることができる場合があると報告している。本研究で用いた巧緻性課題も視覚の使い方や手先との協調といった複雑な認知を必要とする課題であり、個人差が反映されているものと考えられる。

また、本研究において ASD 群と TD 群の差異について検証したところ、NIRS 反応スコアの観点においても、行動評価との関連性の観点においても、有意差は認められ

なかった。一方で、図 3 および図 4 のスコアから質的に読み取れる傾向として、ASD 者は、巧緻性課題における小脳領域および視覚課題における後頭葉領域で、より大きな脳活動を示す可能性が考えられる。本研究の範囲では ASD 者と TD 者の差異について明示的な所見が得られなかった一方で、ASD 者も TD 者と同様に小脳の検討が可能であることを示唆できたといえる。今後の研究では、巧緻性課題における ASD 特性、個人差、およびタスクにおける戦略の違いとの関連を、より詳細に検討していくことが求められる。

第三章 本研究の限界点および展望と結語

本研究の限界点

本研究の限界点として、第一に、oxy-Hb 反応を脳活動の強さとしてどれほど正確に評価できるかという点が挙げられる。NIRS により得られるのは、神経活動に伴う血流変化を反映する間接的な指標であり、脳活動の直接的な指標を見ているわけではない。この問題については NIRS の技術的制約とも関連しており、空間分解能が 3cm であることや、深部領域の計測が困難であることから、特定の領域を精密に特定することは難しい。本研究において小脳領域で計測された oxy-Hb 濃度の増加は、巧緻性動作に関連した小脳活動と解釈できるものであったが、その反応が小脳半球外側部に特異的なものであることを確証づけるものではない点に注意する必要がある。

第二に、タスクデザイン上の制約が挙げられる。本研究では、利き目による左右差や、視覚の使い方、ちょうちょ結びにおける戦略などに由来する個人差の影響が残ったと考えられる。教示上あえて制約を設けず自然な状態での計測を行ったことには意義がある一方、一定の条件統制を行うことで、より定量的な検証が可能になると考えられる。また、本研究では ASD 群と TD 群を対象に検討した結果、統計的な群間差は認められなかったものの、ASD 者では、巧緻性課題における小脳領域、視覚課題における後頭葉領域で、より大きな脳活動が観察される傾向がみられた。今後、サンプル

ルサイズや試行回数を増やすことで、こうした特徴の差異をより明確に検出できる可能性がある。

今後の展望および結語

本研究は、利き目による左右差や個人差などの課題が残る一方で、小脳と後頭葉において反応差が見られたことに関しては重要な所見を得ることができたといえる。さらに、ASD 群と TD 群の双方で小脳活動を計測できたことから、本研究で用いた日常生活に近い自然な条件での計測手法は、多様な場面における応用可能性を示している。

NIRS の強みのひとつとして、その手軽さから、複数の脳機能計測手法と併用して同時測定できる点が挙げられる。空間分解能の低さという弱点を補完するという観点において、fMRI や PET との組み合わせは有効と言える。また、EEG や MEG との同時計測によって、拘束性を低く保ちながら、高い時間分解能で微細運動に伴う活動を捉えることが可能である。とくに EEG については、NIRS と同様、小脳の計測に関しては困難であるとされてきた背景があったものの、近年、小脳の検討について可能であるという見方が現れ始めている (Andersen et al., 2020)。EEG は信号源推定に優れることが知られており (Srinivasan et al., 2006)、小脳応答の起源を検討することで、より詳細な理解が得られる可能性がある。

本研究では、小脳領域にチャンネルを設定し、その NIRS 応答を検討した結果、小

脳の反応は隣接する後頭葉とは異なるパターンを示すことが明らかとなった。さらに、この応答は小脳機能に由来するものである可能性が示唆された。また、ASD 者においても定型発達者と同様の小脳活動が測定できたことは、発達特性の違いを含む多様な対象に適用できることを示すものである。これらの結果により、小脳機能の理解を深めるうえで、NIRS は有望な計測手法であることが支持されたといえるだろう。

本研究は、NIRS による小脳計測が可能であることを示す基礎的知見として位置づけられると考えられる。Lo ら（2025）は、回内・回外運動課題を用いて、小脳の神経血行応答を NIRS で測定し、その妥当性を検証する研究を行った。本研究はその先行研究として引用され、小脳領域と推定される部位で課題に依存した血行動態応答を検出できることを実証した文献として認められている。

NIRS を用いた小脳計測は、今後も検討を重ね、標準化を進めることが期待される。その先には、小脳機能の解明、関連する大脳機能の理解、ASD を含む発達研究、リハビリテーションへの応用など、多くの発展可能性が広がっている。本研究がその一歩となるのであれば、望外の喜びである。

参考文献

- Akiyama, T., Ohira, T., Kato, T., Toda, Y., Orii, M., Hiraga, K., Fukunaga, A., Kobayashi, M., Onozuka, S., & Kawase, T. (2005) . Motor-related intracortical steal phenomenon detected by multichannel functional near-infrared spectroscopy imaging. *Cerebrovascular Diseases*, 20, 337–346.
<https://doi.org/10.1159/000087934>
- Albus, J. S. (1971) . A theory of cerebellar function. *Mathematical Biosciences*, 10, 25–61. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(71\)90051-4](https://doi.org/10.1016/0025-5564(71)90051-4)
- Allen, G., & Courchesne, E. (2003) . Differential effects of developmental cerebellar abnormality on cognitive and motor functions in the cerebellum: An fMRI study of autism. *American Journal of Psychiatry*, 160 (2) , 262–273.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.2.262>
- American Psychiatric Association. (2013) . *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., text rev.) . American Psychiatric Press.
- Andersen, L. M., Jerbi, K., & Dalal, S. S. (2020) . Can EEG and MEG detect signals from the human cerebellum? *NeuroImage*, 215, 116817.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116817>

Babinski, J. (1899) . De l'asynergie cérébelleuse. *Revue Neurologique*, 7, 806–816.

Baizer, J. S. (2024) . Neuroanatomy of autism: What is the role of the cerebellum? *Cerebral Cortex*, 34 (13) , 94–103.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhae050>

Batson, M. A., Petridou, N., Klomp, D. W. J., Frens, M. A., & Neggers, S. F. W. (2015) . Single-session imaging of cerebellum at 7 Tesla: Obtaining structure and function of multiple motor subsystems in individual subjects. *PLOS ONE*, 10 (8) , e0134933. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134933>

Bourassa, D. C., McManus, I. C., & Bryden, M. P. (1996) . Handedness and eye dominance: A meta-analysis of their relationship. *Laterality*, 1 (1) , 5–34.
<https://doi.org/10.1080/713754206>

Courchesne, E., Yeung-Courchesne, R., Press, G. A., Hesselink, J. R., & Jernigan, T. L. (1988) . Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *The New England Journal of Medicine*, 318 (21) , 1349–1354.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198805263182102>

Deluca, C., Golzar, A., Santandrea, E., Lo Gerfo, E., Eštočinová, J., Moretto, G., Fiaschi, A., Panzeri, M., Mariotti, C., Tinazzi, M., & Chelazzi, L. (2014) . The

cerebellum and visual perceptual learning: Evidence from a motion extrapolation task. *Cortex*, 58, 52–71. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.04.017>

Devor, A., Tian, P., Nishimura, N., Teng, I. C., Hillman, E. M., Narayanan, S. N., Ulbert, I., Boas, D. A., Kleinfeld, D., & Dale, A. M. (2007) . Suppressed neuronal activity and concurrent arteriolar vasoconstriction may explain negative blood-oxygenation-level-dependent signal. *The Journal of Neuroscience*, 27, 4452–4459. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0134-07>

Devor, A., Hillman, E. M. C., Tian, P., Waeber, C., Teng, I. C., Ruvinskaya, L., Shalinsky, M. H., Zhu, H., Haslinger, R. H., Narayanan, S. N., Ulbert, I., Dunn, A. K., Lo, E. H., Rosen, B. R., Dale, A. M., Kleinfeld, D., & Boas, D. A. (2008) . Stimulus-induced changes in blood flow and 2-deoxyglucose uptake dissociate in ipsilateral somatosensory cortex. *The Journal of Neuroscience*, 28, 14347–14357. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4307-08.2008>

Dhamala, M., Pagnoni, G., Wiesenfeld, K., Zink, C. F., Martin, M., & Berns, G. S. (2003) . Neural correlates of the complexity of rhythmic finger tapping. *NeuroImage*, 20, 918–926. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00304-5](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00304-5)

Flourens, P. (1842) . *Recherches expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés*. Baillière.

Fox, P. T., Raichle, M. E., Mintum, M. A., Dence, C. (1988) . Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science*, *241*, 462–464. <https://doi.org/10.1126/science.3260686>

Funabiki, Y., Kawagishi, H., Uwatoko, T., Yoshimura, S., & Murai, T. (2011) . Development of a multi-dimensional scale for PDD and ADHD. *Research in Developmental Disabilities*, *32* (3) , 995–1003. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.01.052>

Green, D., Baird, G., Barnett, A. L., Henderson, L., Huber, J., & Henderson, S. E. (2002) . The severity and nature of motor impairment in Asperger’s syndrome: A comparison with specific developmental disorder of motor function. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *43* (5) , 655–668. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00054>

Hoshi, Y., & Tamura, M. (1993) . Dynamic multichannel near-infrared optical imaging of human brain activity. *Journal of Applied Physiology*, *75*(4) , 1842–1846. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.75.4.1842>

Hoshi, Y., Kobayashi, N., & Tamura, M. (2001) . Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: A study with a newly developed perfused rat brain model. *Journal of Applied Physiology*, *90*, 1657–1662.

<https://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.5.1657>

Ito, M. (1982) . Cerebellar control of the vestibulo-ocular reflex: Around the flocculus hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 5, 275–296.

<https://doi.org/10.1146/annurev.ne.05.030182.001423>

Ito, M. (1984) . *The cerebellum and neuronal control*. Raven Press.

Ito, M. (2008). Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nature Reviews Neuroscience*, 9 (4) , 304–313. <https://doi.org/10.1038/nrn2332>

Jäncke, L., Loose, R., Lutz, K., Specht, K., & Shah, N. J. (2000) . Cortical activations during paced finger tapping applying visual and auditory pacing stimuli. *Cognitive Brain Research*, 10, 51–66.

Jensen, B. H., Hougaard, A., Amin, F. M., Larsson, H. B. W., & Ashina, M. (2015) . Structural asymmetry of cortical visual areas is related to ocular dominance. *NeuroReport*, 26 (17) , 1071–1076.

<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000470>

Jöbsis, F. F. (1977) . Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198 (4323) , 1264–1267. <https://doi.org/10.1126/science.929199>

Takei, S., Hoffman, D. S., & Strick, P. L. (2003) . Sensorimotor transformations

in cortical motor areas. *Neuroscience Research*, 46 (1) , 1–10.

[https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(03\)00031-2](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(03)00031-2)

Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S. A., & Hudspeth, A. J. (2012) . *Principles of neural science* (5th ed.) . McGraw-Hill.

Kelly, R. M., & Strick, P. L. (2003) . Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *The Journal of Neuroscience*, 23 (23) , 8432–8444. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-23-08432.2003>

Kirby, K. M., Pillai, S. R., Carmichael, O. T., & Van Gemmert, A. W. A. (2019) . Brain functional differences in visuo-motor task adaptation between dominant and non-dominant hand training. *Experimental Brain Research*, 237, 3109–3121. <https://doi.org/10.1007/s00221-019-05653-5>

King, M., Hernandez-Castillo, C. R., Poldrack, R. A., Ivry, R. B., & Diedrichsen, J. (2019) . Functional boundaries in the human cerebellum revealed by a multi-domain task battery. *Nature Neuroscience*, 22 (8) , 1371–1378. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0436-x>

Kojima, H., & Suzuki, T. (2010) . Hemodynamic change in occipital lobe during visual search: Visual attention allocation measured with NIRS. *Neuropsychologia*, 48 (1) , 349–352. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.028>

Limperopoulos, C., Bassan, H., Gauvreau, K., Robertson, R. L., Jr., Sullivan, N. R., Benson, C. B., Avery, L., Stewart, J., Soul, J. S., Ringer, S. A., Volpe, J. J., & du Plessis, A. J. (2007) . Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics*, *120* (3) , 584–593. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1041>

Lo, Y. L., Chia, G. T. H., Chen, Y. T. C., & Tan, E. K. (2025) . Near-infrared spectroscopy of the cerebellum in motor activation tasks. *Scientific Reports*, *15*, 21608.

Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., ... Rutter, M. (2000) . The Autism Diagnostic Observation Schedule–Generic: Standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *30* (3) , 205–223.

Maehara, G., Taya, S., & Kojima, H. (2007) . Changes in hemoglobin concentration in the lateral occipital regions during shape recognition: A near-infrared spectroscopy study. *Journal of Biomedical Optics*, *12* (6) , 062109. <https://doi.org/10.1117/1.2815720>

Marr, D. (1969) . A theory of cerebellar cortex. *The Journal of Physiology*, *202*,

437–470. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1969.sp008820>

Matsuda, G., & Hiraki, K. (2006) . Sustained decrease in oxygenated hemoglobin during video games in the dorsal prefrontal cortex: A NIRS study of children. *NeuroImage*, 29 (3) , 706–711. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.08.019>

Obrig, H., & Villringer, A. (2003) . Beyond the visible—Imaging the human brain with light. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 23 (1) , 1–18.

Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990) . Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87 (24) , 9868–9872. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>

Overwalle, F. V., Manto, M., Cattaneo, Z., Clausi, S., Ferrari, C., Gabrieli, J. D. E., Guell, X., Heleven, E., Lupo, M., Ma, Q., Michelutti, M., Olivito, G., Pu, M, Rice, L. C., Schmahmann, J. D., Siciliano, L., Sokolov, A. A., Stoodley, C. J., van Dun, K., Vandervert, L., & Leggio, M. (2020) . Consensus paper: Cerebellum and social cognition. *The Cerebellum*, 19 (6) , 833–868. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01155-1>

Pedroso, J. L., Barsottini, O. G. P., & Goetz, C. G. (2013) . Babinski's contributions to cerebellar symptomatology: Building the basis of the neurological

examination. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 71 (12) , 973–975.

<https://doi.org/10.1590/0004-282X20130200>

Proville, R. D., Spolidoro, M., Guyon, N., Dugué, G. P., Selimi, F., Isope, P., Popa, D., & Léna, C. (2014) . Cerebellum involvement in cortical sensorimotor circuits for the control of voluntary movements. *Nature Neuroscience*, 17 (9) , 1233–1239.

<https://doi.org/10.1038/nn.3773>

Reddy, P., Shewokis, P. A., & Izzetoglu, K. (2022) . Individual differences in skill acquisition and transfer assessed by dual-task training performance and brain activity. *Brain Informatics*, 9 (1) , 9. <https://doi.org/10.1186/s40708-022-00157-5>

Renshaw, B., Forbes, A., & Morison, B. R. (1940) . Activity of the isocortex and hippocampus: Electrical studies with micro-electrodes. *Journal of Neurophysiology*, 3, 74–105.

Roy, C. S., & Sherrington, C. S. (1890) . On the regulation of the blood-supply of the brain. *The Journal of Physiology*, 11 (1–2) , 85–108, 158–177. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1890.sp000321>

Sakatani, K., Yamashita, D., Yamanaka, T., Oda, M., Yamashita, Y., Hoshino, T., Fujiwara, N., Murata, Y., & Katayama, Y. (2006) . Changes of cerebral blood oxygenation and optical pathlength during activation and deactivation in the

prefrontal cortex measured by time-resolved near infrared spectroscopy. *Life Sciences*, 78, 2734–2741. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.10.045>

Schmahmann, J. D. (2010) . The role of the cerebellum in cognition and emotion: Personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychology Review*, 20, 236–260.

Schmahmann, J. D. (2019) . The cerebellum and cognition. *Neuroscience Letters*, 688, 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>

Srinivasan, R., Winter, W. R., & Nunez, P. L. (2006) . Source analysis of EEG oscillations using high-resolution EEG and MEG. *Progress in Brain Research*, 159, 29–42. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)59003-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)59003-X)

Stewart, T. G., & Holmes, G. M. (1904) . Symptomatology of cerebellar tumours: A study of forty cases. *Brain*, 27, 522–591.

Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2009) . Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, 44 (2) , 489–501.

Stoodley, C. J., Valera, E. M., & Schmahmann, J. D. (2012) . Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study.

NeuroImage, 59 (2) , 1560–1570. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.065>

Strick, P. L., Dum, R. P., & Fiez, J. A. (2009) . Cerebellum and nonmotor function. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 413–434.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606>

Taira, M. (2009) . Function of the parietal cortex (1) . *Clinical Electroencephalography*, 51 (8) , 507–515.

Villringer, A., Planck, J., Hock, C., Schleinkofer, L., & Dirnagl, U. (1993) . Near-infrared spectroscopy (NIRS) : A new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neuroscience Letters*, 154, 101–104. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90181-J](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90181-J)

Villringer, A., & Chance, B. (1997) . Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends in Neurosciences*, 20 (10) , 435–442.

Vaina, L. M., Belliveau, J. W., des Roziers, E. B., & Zeffiro, T. A. (1998) . Neural systems underlying learning and representation of global motion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 12657–12662. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.21.12657>

Vorstrup, S., Engell, H. C., Lindewald, H., & Lassen, N. A. (1984) . Hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery treated with

endarterectomy: Case report. *Journal of Neurosurgery*, 60, 1070–1075.

<https://doi.org/10.3171/jns.1984.60.5.1070>

Wang, S. S.-H., Kloth, A. D., & Badura, A. (2014) . The cerebellum, sensitive periods, and autism. *Neuron*, 83 (3) , 518–532.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.016>

Watanabe, E., Yamashita, Y., Maki, A., Ito, Y., & Koizumi, H. (1996) . Non-invasive functional mapping with multi-channel near infra-red spectroscopic topography in humans. *Neuroscience Letters*, 205, 41–44.

[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(96\)12376-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(96)12376-4)

Wechsler, D. (1997) . *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale–III*. Psychological Corporation.

Witt, S. T., Laird, A. R., & Meyerand, M. E. (2008) . Functional neuroimaging correlates of finger-tapping task variations: An ALE meta-analysis. *NeuroImage*, 42, 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.025>

謝辞

本研究にあたり、数多くの方々から多大なるご支援とご助言を賜りました。心より感謝申し上げます。

まず、終始一貫してご指導、ご鞭撻を賜りました指導教員の船曳康子先生には、研究における基本的姿勢から論文執筆に至るまで、丁寧かつ的確なご指導を頂きました。検証が思うように進まず行き詰まった際にも、核心を見失うことなく問題点へ立ち返る視点をご提示くださったことで、自ら考え、前に進む力を培うことができました。常に温かく真摯なご助言を賜りましたこと、ここに深く御礼申し上げます。

また、鈴木菜央様には、解析面での助言や議論を通して多くの知見を共有いただきました。長時間にわたる検討にも真摯にお付き合いくださり、深く感謝いたします。中西祐斗様には、研究室に配属されたばかりで右も左も分からなかった頃より、技術的な支援を賜りました。榎奈央様、米田英嗣先生、川崎真弘先生におかれましては、タスクデザインや調査の際に多大なるご尽力を頂き、また論文執筆においても貴重なご助言ならびに温かい激励を頂戴いたしました。共著者の皆様のご尽力の積み重ねによって本研究を形にできたことを、大変光栄に思います。改めまして、深く感謝申し上げます。

さらに、研究室の皆様には、日々の議論のみならず、研究に向き合う姿勢や楽しさ

を共有していただきました。研究室の温かく活発な環境が、本研究を支える大きな推進力となったことを、ここに記して感謝申し上げます。

最後に、長い目で見守り、励まし、支えてくれた家族および祖父母、親族の皆様に、心からの感謝を申し上げます。皆様の理解と支援があったからこそ、このたびの成果をまとめることができました。ここに改めて、深甚なる謝意を表します。

本研究は、科学研究費助成事業（学術研究（A）・課題番号 17H00883）、新学術領域研究（課題番号 24119004）、挑戦的萌芽研究（課題番号 15K15223）、および科学技術振興機構（JST）、社会技術研究開発センター（RISTEX）の支援を受けました。

主論文「自閉スペクトラム症者と定型発達者の比較による近赤外分光法を用いた小脳半球外側部の計測」は、以下の学術雑誌に掲載されています。

Nishida, T., Suzumura, N., Nakanishi, Y., Maki, N., Komeda, H., Kasawaki, M., Funabiki, Y. (2023) . Measurements of the lateral cerebellar hemispheres using near-infrared spectroscopy through comparison between autism spectrum disorder and typical development. *Neuroscience Letters*, 812, 137381.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2023.137381>