

多チャンネル近赤外線スペクトロスコピーが示す 広汎性発達障害の表情処理過程における前頭前野 の賦活反応性の低下

中土井芳弘^{1,2)}, 渡部幸奈²⁾, 細川麻衣³⁾, 住谷さつき²⁾, 大森哲郎²⁾

Yoshihiro Nakadoi, Yukina Watanabe, Mai Hosokawa, Satsuki Sumitani, Tetsuro Ohmori

広汎性発達障害 (PDD) 患者が情動喚起課題遂行中に, 対照群と比較して異なった前頭前野活動性を示すか否かを近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を用いて評価した. PDD 患者 14 名と年齢, 性別の一致した対照群 14 名を対象とし, 日本人に標準的な表情画像を用いた恐怖表情処理過程における NIRS 信号の変化パターンを検討した. 局所脳血流変化の指標として酸素化ヘモグロビン (oxyHb) と脱酸素化ヘモグロビン (deoxyHb) の濃度変化を用いた. その結果, 前頭前野における oxyHb 変化量は, 対照群と比べ PDD 群で有意に小さかった. 本研究は, PDD 患者の表情認知の困難さの神経科学的基盤として, 前頭前野の機能異常が存在することを NIRS によって示したものであり, NIRS が PDD の補助診断法となる可能性が示唆された.

<索引用語: 広汎性発達障害 (PDD), 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS), 前頭前野 (PFC), 情動喚起課題>

はじめに

広汎性発達障害 (pervasive developmental disorders: PDD) は, 相互的対人関係の障害および限局した行動と興味を特徴とする発達障害である¹⁾. PDD の相互的対人関係の障害を最も反映するものとして, 非言語的なコミュニケーション合図である表情の認知とそれへの反応の障害³⁰⁾が挙げられる.

健常者では, 顔認知に対し紡錘状回顔領域を含んだ後頭側頭領域を活性化させるという報告が多くなされている¹⁴⁾. これらの領域は, 表情や顔の処理に関連している. この情報は, 扁桃, 前頭前野に送られ, 情動的意義を評価し, 社会的行動を

決定するのに役立っているとされている⁹⁾. 一方, PDD に関する脳機能画像研究では, 顔処理に関して紡錘状回顔領域や扁桃の賦活反応性の低下が報告されている^{2,7,27)}. また, 恐れを含む表情認知では, 上前頭回, 内側前頭回²⁷⁾, 眼窩前頭前野²⁾, 中前頭回²⁴⁾, 下前頭回¹⁰⁾といった前頭皮質の機能障害が報告されている. しかし, PDD における恐怖表情処理と前頭前野活動性の関連については十分解明されていない.

前頭前野の活動性は近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy: NIRS) を用いて簡便に測定可能である. NIRS は波長が異なる 2 種類の近赤外光を用いて, 血管内の酸素化へ

著者所属: 1) 独立行政法人国立病院機構香川小児病院精神科, 2) 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野, 3) 香川県発達障害者支援センターアルプスカがわ

本論文は, PCN 誌に掲載された最新の研究論文²³⁾を編集委員会の依頼により, 著者の 1 人が日本語で書き改め, その意義と展望などにつき加筆したものである.

モグロビン (oxygenated hemoglobin: oxyHb) と脱酸素化ヘモグロビン (deoxygenated hemoglobin: deoxyHb) の吸光度の違いを反射光から測定し、ベースラインからのそれぞれの濃度変化量を算出する方法である¹²⁾。これにより、非侵襲的に局所の脳血流量を検討することができる。NIRSは他の脳機能画像法よりも比較的lowコストで、非侵襲的に脳機能を測定できる点で優れており、さまざまな精神疾患の脳機能評価に用いられている。

我々の知る限り、PDDに関する2つのNIRS研究がある。Kuwabaraら¹⁷⁾とKawakuboら¹⁵⁾は、PDDにおいて、oxyHb変化に基づき、語流暢課題における前頭前野の賦活反応性の低下を報告した。だが、恐怖表情提示といった情動課題を用いてPDDの前頭前野機能を評価したNIRS研究はまだない。

本研究の目的は、NIRSを用いて、恐怖表情の自動的処理においてPDDの前頭前野の賦活反応性の低下がみられるかどうかを調べることである。他の脳機能画像法や課題を用いた先行研究に基づいて、我々は、PDD群では対照群と比較して、前頭前野の賦活反応性の低下がみられると予測した。

I. 研究の方法および結果

1. 対象と方法

徳島大学病院精神科神経科外来・入院患者のうち、PDDと診断され、本研究参加の承諾が得られた14名と、年齢・性別を一致させた対照群14人を対象とした(表1)。PDD患者は、熟練した2人の精神科医によって、DSM-IV-TRに基づいて診断された。対照群は大学生や病院職員、知人からリクルートされた。PDD患者のうち6人は、抗うつ薬、抗精神病薬、ベンゾジアゼピンなどの向精神薬を服用していたが(表2)、統合失調症や感情障害、不安障害の診断基準に当てはまらなかった。すべての被験者の利き手はEdinburgh Handedness Inventory²⁵⁾で評価され、全員右利きであった。またどの被験者も、薬物やアルコールの依存・乱用歴、神経疾患、頭部外傷やてんかん、

表1 PDD群と対照群のプロフィール比較

	PDD群 (n=14)	対照群 (n=14)	
年齢(歳)	31.6±5.0	31.5±4.8	
性別(男/女)	6/8	6/8	
教育年数(年)	13.9±2.7	18.5±2.1	P<0.01 [†]
利き手	全員右利き	全員右利き	
全検査IQ [‡]	101.1±13.6		
言語性IQ [‡]	103.1±14.7		
動作性IQ [‡]	98.9±18.0		
推定IQ [*]		115.5±6.1	
AQ得点 ^{**}	34.8±7.1	14.3±7.0	P<0.01 [†]
状態不安得点 ^{***}	40.9±18.1	34.1±8.1	
特性不安得点 ^{***}	59.0±11.9	37.7±7.6	P<0.01 [†]

[†] t-test

[‡] Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised or 3rd ed

^{*} 推定IQ: Estimated Intelligence Quotient (on Japanese Adult Reading Test)

^{**} AQ: Autism Spectrum Quotient

^{***} STAI: State-Trait Anxiety Inventory

電気けいれん療法の既往がないことを確認した。PDD群に対しては、Wechsler Adult Intelligence Scale改訂版(WAIS-R)もしくは3版(WAIS-III)で全検査IQ、言語性IQ、動作性IQを評価した。一方、対照群に対しては、Japanese Adult Reading Test(JART)を用いて推定IQ(Estimated Intelligence Quotient: EI_Q)²⁰⁾を評価した。またすべての被験者に対し、状態特性不安を測定するState-Trait Anxiety Inventory (STAI)³²⁾と自閉症的特性を測定するAutism Spectrum Quotient (AQ)^{33,34)}を実施した。

被験者を静穏な部屋でコンピュータを設置した机の前に自然な姿勢で座らせ、測定を行った。NIRS計測装置は、24チャンネルのETG-4000(日立メディコ製)を用い、局所脳血流変化の指標としてoxyHb、deoxyHbを測定し、統制課題から賦活課題にかけて得られたNIRS信号の変化パターンを検討した。被験者の前頭前野領域を中心に左右対称にプローブ(左右各3×3)を装着し、プローブの最前列が国際脳波電極の10-20システムのFp1-Fp2の線上に一致するように配置した。時間解像度は0.1秒に設定した。

課題に使用した画像には、日本人の標準的な表

表2 PDD 患者データ

Patient no.	Age (years)	Sex	FSIQ*	VIQ*	PIQ	AQ	Subtype	Medication
1	40	F	103	97	114	37	PDDNOS	No medication
2	26	F	89	108	64	37	Au	Amoxapine 50 mg, Paroxetine 30 mg, Etizolam 1.5 mg, Tofisopam 150 mg
3	25	M	110	103	118	31	As	Fluvoxamine 150 mg
4	38	F	101	107	93	43	PDDNOS	No medication
5	33	M	102	111	90	32	Au	Olanzapine 5 mg
6	34	M	119	131	99	33	As	Zopiclone 7.5 mg, Flunitrazepam 1 mg
7	28	M	78	68	97	43	Au	Fluvoxamine 50 mg
8	35	F	96	97	96	41	Au	Paroxetine 50 mg, Aripiprazole 12 mg
9	32	F	109	105	115	17	PDDNOS	No medication
10	33	M	90	93	90	41	PDDNOS	No medication
11	28	M	98	92	108	37	Au	No medication
12	35	F	120	116	121	26	PDDNOS	No medication
13	32	F	81	98	65	37	As	No medication
14	23	F	119	117	114	32	Au	No medication

* Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised or 3rd ed

AQ : Autism Spectrum Quotient, As : Asperger disorder, Au : autistic disorder, FSIQ : Full-Scale Intelligence Quotient, PDD : pervasive developmental disorder, PDDNOS : pervasive developmental disorder not otherwise specified, PIQ : Performance Intelligence Quotient, VIQ : Verbal Intelligence Quotient

情画像を集めた ATR 顔表情データベース^{13,21)}から、10 人のモデルの最も大きい強度の恐怖表情と中立表情を用いた。

賦活課題は 60 秒間実施し、恐怖表情を 2 秒ごとにランダムに画面に表示し、被験者に男女判断を求め、それぞれボタンを押してもらった。課題前後の統制課題として、中立表情を 2 秒ごとにランダムに画面に表示し、同様に被験者に男女判断を求めた(前 30 秒間と後 70 秒間)。賦活課題については、Marumo¹⁹⁾の課題デザインを参考とした。

群間の行動データ(年齢、教育年数、AQ 得点、状態・特性不安得点)の比較には Student t-test を用いた。

NIRS データの解析には、前ベースラインの 20~30 秒の平均値と後ベースラインの 10~20 秒の平均値とを線形補正してベースラインとする“integral mode”を用いた。解析では、前頭前野を覆う 4 つの area (area 1 : チャンネル 1, 2, 3, 4, 6, 8, area 2 : チャンネル 5, 7, 9, 10, 11, 12, area 3 : チャンネル 15, 18, 20, 21, 23, 24, area 4 : チャンネル 13, 14, 16, 17, 19, 22) を

定義し、それぞれの area の oxyHb, deoxyHb 濃度変化のピーク値を従属変数とし、diagnosis (対照群, PDD 群) × area (area 1~4) の二元配置分散分析を行った。

また oxyHb, deoxyHb 変化量と年齢、教育年数、全検査 IQ, 言語性 IQ, 動作性 IQ, AQ 得点、状態・特性不安得点との相関も調べた。

統計解析には SPSS 18.0 for Windows を用いた。

本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。各被験者には本研究の主旨を十分に説明し、書面にて同意を得た。

2. 結果

PDD 群では対照群より教育年数が有意に低く、AQ 得点、特性不安得点は有意に高かった(表 1)。対照群と PDD 群で知的能力の測定方法に違いがあり、直接比較することはできないが、知的能力は対照群の方が高いと推定された。

対照群, PDD 群それぞれのヘモグロビン濃度の各チャンネルごとの平均波形を図 1 に示す。

oxyHb 変化量は二元配置分散分析の結果、

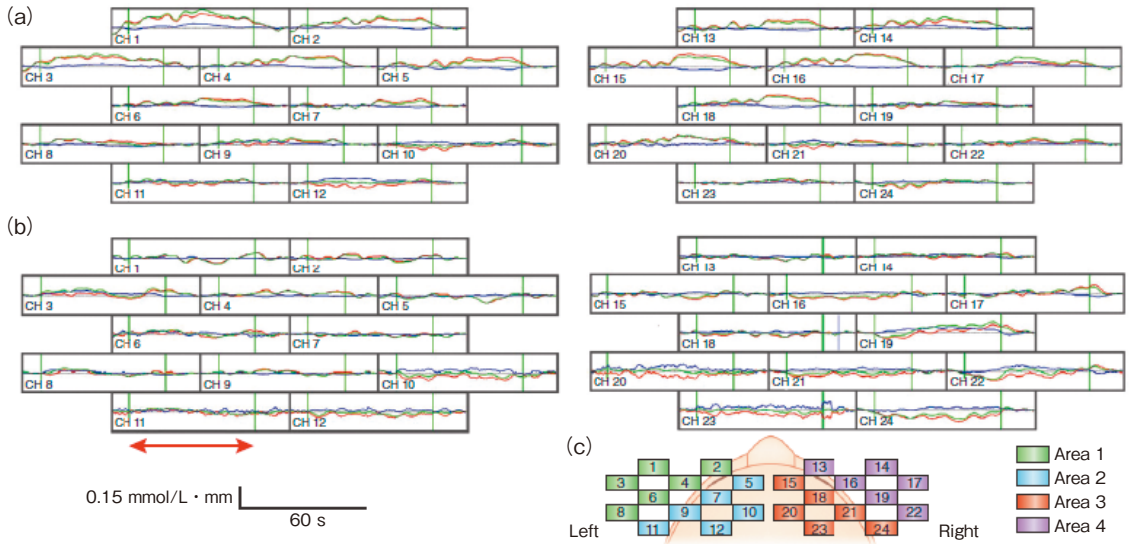


図 1

(a) 対照群 (n=14), (b) PDD 群 (n=14) における, 各チャンネルごとのヘモグロビン濃度の平均波形を示す. 赤線が oxyHb, 青線が deoxyHb, 緑線が oxyHb の総和を示す totalHb である. 赤の矢印は課題遂行期間を示す. (c) 両側前頭部を覆うチャンネル部位を示す. 左右半球の各 12 チャンネルで, oxyHb と deoxyHb のベースラインからの相対変化量を測定した.

diagnosis 間に有意差が示された ($F=11.44$, $d.f.=1$, $P=0.001$). area 間には有意差が示されなかった. $diagnosis \times area$ の交互作用には有意差が示されなかった. oxyHb 変化量において, PDD 群 (0.100 ± 0.058 mmol/L · mm) は, 対照群 (0.152 ± 0.100 mmol/L · mm) に比べ有意に小さいことが示された (図 2).

deoxyHb 変化量は, diagnosis 間にも area 間にも有意差は示されなかった.

また PDD 群において, oxyHb 変化量と全検査 IQ ($r = -0.561$, $P=0.037$), 言語性 IQ ($r = -0.761$, $P=0.002$) の間に負の相関を認めた.

II. 考 察

1. PDD の表情処理過程について

我々が知る限り, これは PDD における情動課題での前頭前野活性を評価した最初の NIRS 研究である. 本研究では PDD 群では対照群と比べ, 恐怖表情の自動的処理過程において, 前頭前野の賦活反応性の低下が示された. この所見は, PDD

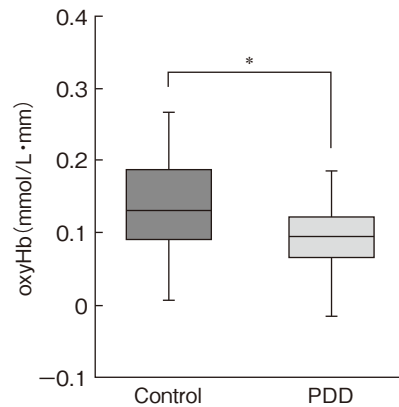


図 2

恐怖表情処理課題中における oxyHb 変化量は, PDD 群では, 対照群に比べ有意に小さかった. データは全 24 チャンネルの平均を示す (* $P=0.001$).

において, functional magnetic resonance imaging (fMRI) を用いて恐怖表情処理における前頭部低活動性を報告した先行研究^{2,10,24,27}) と一致している. 一方, PDD において表情識別課題中の前頭

前野の活性化を報告した研究⁸⁾がある。しかしその研究には低年齢、低知能の被験者が含まれており、年齢や IQ が結果に影響した可能性が考えられる。

本研究の結果から 3つの解釈が考えられる。第一に PDD は顔認知がうまくできないかもしれない。本研究では検討しなかったが、PDD において顔認知の遂行困難が報告されている³⁰⁾。また、PDD における fMRI 研究では、顔の自動的処理過程において、顔認知に重要な役割を果たすと考えられている紡錘状回顔領域の賦活反応性の低下が報告されている⁷⁾。第二に PDD は、恐怖表情刺激に対して正常な反応ができないかもしれない。本研究では検討しなかったが、PDD における fMRI 研究では、恐怖表情提示において、情動反応に重要な役割を果たすと考えられている扁桃の賦活反応性の低下が報告されている^{2,27)}。第三に本研究でみられた前頭前野における oxyHb 変化量の減少は、PDD における前頭部低活動性を反映しているかもしれない。これまで PDD では、視空間性ワーキングメモリ、運動抑制課題、視覚運動制御課題、メンタライジング、心の理論、語流暢課題で前頭前野の賦活反応性の低下が報告されている^{6,11,18,22,28,29,31)}。

本研究では、前頭前野内の活動性低下部位の局在性について検出できなかった。fMRI を用いた PDD における恐怖表情の自動的処理過程に関する 2つの先行研究^{2,27)}は、前頭葉において異なった賦活反応部位を報告したが、本研究とは方法論の違いがある。

サンプル数が小さいために本研究では、Marumo ら¹⁹⁾が NIRS を用いて健常群で示した前頭前野の賦活反応性の性差を検討することはできなかった。PDD に対して情動表情を用いて前頭前野の賦活反応性の性差を検討した先行研究はないが、Beacher⁴⁾らは心的回転課題を用いた fMRI 研究で、アスペルガー症候群の男性と比較し、女性では中前頭回における賦活反応性が有意に小さいことを報告している。PDD の有病率における明らかな性差を考慮し、今後さらに被験者数を増

やし性別に関する検討を十分行うことが重要と思われる。

本研究では表情の出出者と解読者との人種の違いが検査結果に及ぼす影響を回避するための工夫として、日本人の被験者に対し ATR データベースより標準的な日本人の表情画像¹³⁾を用い、Marumo ら¹⁹⁾の課題デザインを参考として情動課題を作成した。

2. IQ と不安の影響について

PDD 群において、oxyHb 変化量と全検査 IQ・言語性 IQ の間に負の相関を認めた。前頭葉の活動性と知的能力の関係は知られていないが、PDD 患者の知的能力が高いほど、前頭前野の賦活反応性の低下がみられた。このことから、対照群と比較して PDD 群の IQ が低いということが、PDD 群における前頭前野の賦活反応性の低下をきたしている可能性を否定できる。

PDD では、相互的対人関係の障害および限局した行動と興味を特徴とすることから知的機能のばらつきがみられることが多く、本研究では PDD 群と対照群の間で IQ を一致させることが困難であった。これは PDD 研究に伴う問題である。

PDD 群では、対照群と比べ特性不安得点有意に高かったが、状態不安得点有意差が示されなかった。PDD 患者は対照群と比べ不安を感じやすい特性をもつが、今回の実験場面では不安の程度は高くなかったことを示している。また PDD において oxyHb 変化量と特性不安得点との間で相関はなく、特性不安得点が高いことが前頭葉低反応性と関連するわけではない。

疾患群における検査に対する非特異的な不安が検査結果に及ぼす影響を回避するための工夫として、検査結果に影響を与えない範囲で、検査導入にあたって不安を軽減するように丁寧な説明を心がけた。また、検査の負担を軽減するために、研究デザインをできる限りシンプルなものに絞った。

3. 結果の解釈の留意点

本研究の結果は慎重に解釈する必要がある。

PDD 診断は熟練した 2 人の精神科医によって、DSM-IV-TR に基づき、全例に対し幼少時からの生育歴を注意深く聴取し、複数の心理検査を組み合わせて実施することで行われた。しかし、PDDNOS には自閉症スペクトラム障害以外の病態を含むリスクが大きいという批判が強くなる。今日、欧米の生物学的研究では、自閉症スペクトラム障害の標準的な診断ツールとして、Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) や Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) などの標準化された尺度が広く用いられているが、2012 年 10 月現在、わが国ではまだ邦訳されておらず、使用が困難な状態にある。

また AQ のカットオフ値は 33 点³⁴⁾(栗田らは 30 点を提唱¹⁶⁾) であるが、今回の研究の対象には、AQ29 点以下の被験者が 2 例含まれている。しかし AQ は診断ツールではなく、自閉症傾向を調べるスクリーニング用ツールであり、この 2 例についても前述の方法により PDD の診断基準を満たすことを確認した。

NIRS は oxyHb, deoxyHb のベースラインからの変化量しか測定できない。今回の結果は、元々 PDD 群において oxyHb 濃度が高かったという可能性もある。だが、single photon emission computed tomography 研究では、対照群と比べ PDD 群で定常状態における低灌流が報告されている³³⁾。また NIRS は空間分解能が低い。これは前頭前野内の活動性低下部位の局在性が判明しなかった一要因と考えられるかもしれない。

さらに、薬物が本研究の結果に影響しているかもしれない。本研究ではサンプルサイズが少なく、薬物治療群と非薬物治療群の比較ができなかった。Brühl は抗うつ薬を服用している健常群が、情動課題中において前頭前野賦活性を高めたと報告した⁵⁾。我々の PDD 群の何人かは抗うつ薬を服用していたが、前頭前野の賦活反応性の低下を認めた。Paulus は、fMRI を用いて、抗不安薬を内服している健常群は、前頭前野の blood oxygenation level-dependent signal を変化させなかったと報告した²⁶⁾。情動課題中の抗精神病薬の

影響については報告がないが、本研究の PDD 群では 2 人のみ服用し、クロロプロマジン換算 300 mg/日と少なかった。

また本研究では課題遂行データを検討できず、課題遂行の様子で群間に明らかな違いはみられなかったが、PDD 群があまり課題に集中していなかった可能性を否定できなかった。

要約すると、対照群に比べ PDD 群では、恐怖表情の自動的処理中の前頭前野における oxyHb 変化量の有意な低下を認めた。この結果より、PDD における恐怖表情処理中の前頭前野の機能異常が示唆された。

おわりに

——本論文の意義と今後の展望——

本研究は、PDD 患者の表情認知の困難さの神経科学的基盤として、前頭前野の機能異常が存在することを NIRS によって示したものである。近年、発達障害への関心の高まりもあり、PDD が疑われる成人例の受診者が増加している。発達障害の診断においては、発達歴を注意深く聴取し、発達期の行動特性を把握し、その意味付けをすることが不可欠であるが、成人の場合、当時の養育者から幼少期の聞き取りを行うのは非常に困難であり、臨床現場で簡易に使用できる生物学的指標が望まれている。本研究の結果は、NIRS が PDD の補助診断法となる可能性を示唆しており、その臨床的意義は高いと考えられる。

一方、前頭前野の機能異常が PDD に起因する一次的なものなのか、扁桃や紡錘状回の機能異常に関連する二次的なものなのかは、今回の研究からはわからなかった。今後は、扁桃や紡錘状回との機能的結合を検討するために functional connectivity MRI といった別の手法が必要となるかもしれない。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., text revision. American Psychiatric Press, Washington, D. C.,

2000

- 2) Ashwin, C., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., et al.: Differential activation of the amygdala and the 'social brain' during fearful face-processing in Asperger syndrome. *Neuropsychologia*, 45 ; 2-14, 2007
- 3) Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., et al.: The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord*, 31 ; 5-17, 2001
- 4) Beacher, F. D., Radulescu, E., Minati, L., et al.: Sex differences and autism : brain function during verbal fluency and mental rotation. *PLoS One*, 7 (6) ; e38355, 2012
- 5) Brühl, A. B., Kaffenberger, T., Herwig, U.: Serotonic and noradrenergic modulation of emotion processing by single dose antidepressants. *Neuropsychopharmacology*, 35 ; 521-533, 2010
- 6) Castelli, F., Frith, C., Happé, F., et al.: Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, 125 ; 1839-1849, 2002
- 7) Critchley, H. D., Daly, E. M., Bullmore, E. T., et al.: The functional neuroanatomy of social behaviour : Changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain*, 123 (Pt 11) ; 2203-2212, 2000
- 8) Dalton, K. M., Nacewicz, B. M., Johnstone, T., et al.: Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat Neurosci*, 8 ; 519-526, 2005
- 9) Damasio, A. R.: *Descartes' Error : Emotion, Reason, and the Human Brain*. Penguin, London, 2005
- 10) Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., et al.: Understanding emotions in others : Mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*, 9 ; 28-30, 2006
- 11) Happé, F., Ehlers, S., Fletcher, P., et al.: 'Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport*, 8 ; 197-201, 1996
- 12) Jöbsis, F. F.: Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198 ; 1264-1267, 1977
- 13) Kamachi, M., Bruce, V., Mukaida, S., et al.: Dynamic properties influence the perception of facial expressions. *Perception*, 30 ; 875-887, 2001
- 14) Kanwisher, N.: Domain specificity in face perception. *Nat Neurosci*, 3 ; 759-763, 2000
- 15) Kawakubo, Y., Kuwabara, H., Watanabe, K., et al.: Impaired prefrontal hemodynamic maturation in autism and unaffected siblings. *PLoS ONE*, 4 ; e6881, 2009
- 16) 栗田 広, 長田洋和, 小山智典ほか: 自閉性スペクトル指数日本版 (AQ-J) のアスペルガー障害に対するカットオフ. *臨床精神医学*, 33 (2) ; 209-214, 2004
- 17) Kuwabara, H., Kasai, K., Takizawa, R., et al.: Decreased prefrontal activation during letter fluency task in adults with pervasive developmental disorders : A near-infrared spectroscopy study. *Behav Brain Res*, 172 ; 272-277, 2006
- 18) Luna, B., Minshew, N. J., Garver, K. E., et al.: Neocortical system abnormalities in autism : An fMRI study of spatial working memory. *Neurology*, 59 ; 834-840, 2002
- 19) Marumo, K., Takizawa, R., Kawakubo, Y., et al.: Gender difference in right lateral prefrontal hemodynamic response while viewing fearful faces : A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Res*, 63 ; 89-94, 2009
- 20) Matsuoka, K., Uno, M., Kasai, K., et al.: Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words : Japanese version of National Adult Reading Test. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60 ; 332-339, 2006
- 21) Moriguchi, Y., Ohnishi, T., Kawachi, T., et al.: Specific brain activation in Japanese and Caucasian people to fearful faces. *Neuroreport*, 16 ; 133-136, 2005
- 22) Müller, R. A., Kleinhans, N., Kemmotsu, N., et al.: Abnormal variability and distribution of functional maps in autism : An fMRI study of visuomotor learning. *Am J Psychiatry*, 160 ; 1847-1862, 2003
- 23) Nakadoi, Y., Sumitani, S., Watanabe, Y., et al.: Multi-channel near-infrared spectroscopy shows reduced activation in the prefrontal cortex during facial expression processing in pervasive developmental disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 66 ; 26-33, 2012
- 24) Ogaï, M., Matsumoto, H., Suzuki, K., et al.: fMRI study of recognition of facial expressions in high-functioning autistic patients. *Neuroreport*, 14 ; 559-563, 2003
- 25) Oldfield, R. C.: The assessment and analysis of handedness : The Edinburgh inventory. *Neuropsycholo-*

gia, 9 ; 97-113, 1971

26) Paulus, M. P., Feinstein, J. S., Castillo, G., et al.: Dose-dependent decrease of activation in bilateral amygdala and insula by lorazepam during emotion processing. *Arch Gen Psychiatry*, 62 ; 282-288, 2005

27) Pelphrey, K. A., Morris, J. P., McCarthy, G., et al.: Perception of dynamic changes in facial affect and identity in autism. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2 ; 140-149, 2007

28) Ring, H. A., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., et al.: Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism : A functional MRI study of embedded figures task performance. *Brain*, 122 (Pt 7) ; 1305-1315, 1999

29) Schmitz, N., Rubia, K., Daly, E., et al.: Neural correlates of executive function in autistic spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 59 ; 7-16, 2006

30) Schultz, R. T.: Developmental deficits in social

perception in autism : The role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci*, 23 ; 125-141, 2005

31) Silk, T. J., Rinehart, N., Bradshaw, J. L., et al.: Visuospatial processing and the function of prefrontal-parietal networks in autism spectrum disorders : A functional MRI study. *Am J Psychiatry*, 163 ; 1440-1443, 2006

32) Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R. E.: *State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, 1970

33) Sugihara, G., Ouchi, Y., Nakamura, K., et al.: Advances in neuroimaging research on Asperger syndrome. *Nippon Rinsho*, 65 ; 449-452, 2007

34) Wakabayashi, A., Tojo, Y., Baron-Cohen, S., et al.: The Autism-Spectrum Quotient (AQ) Japanese version : Evidence from high-functioning clinical group and normal adults. *Shinrigaku Kenkyu*, 75 ; 78-84, 2004
