

海外特別研究員最終報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

採用年度 平成 31 年度

受付番号 201960003

氏 名 水野 賢史

(氏名は必ず自署すること)

海外特別研究員としての派遣期間を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。

なお、下記及び別紙記載の内容については相違ありません。

記

1. 用務地（派遣先国名）用務地：スタンフォード大学（米国）
2. 研究課題名（和文）※研究課題名は申請時のものと変わらないように記載すること。
安静時機能的 MRI を用いた ADHD における神経ネットワークと遺伝子の関連解析
3. 派遣期間：令和元年 6 月 10 日 ～ 令和 3 年 6 月 9 日
4. 受入機関名及び部局名
受入機関名：Stanford University
部局名：Psychiatry and Behavioral Science
5. 所期の目的の遂行状況及び成果…書式任意 **書式任意 (A4 判相当 3 ページ以上、英語で記入も可)**
(研究・調査実施状況及びその成果の発表・関係学会への参加状況等)
(注)「6. 研究発表」以降については様式 10-別紙 1~4 に記入の上、併せて提出すること。

【研究の概要】

注意欠如・多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD)は不注意・多動-衝動性を主徴とする神経発達障害であり、その神経基盤は十分にわかっておらず、臨床応用が可能な客観的な診断法也未だ確立されていない。本研究の目的は、福井大学と大阪大学とで共同して集積した安静時機能的 MRI (安静時 fMRI)、形態 MRI、遺伝子データを利用し、Stanford 大学の持つ高度な画像解析技術を活かして ADHD 病態を明らかにすることである。この研究は ADHD の病態解明のみではなく、非侵襲的かつ定量的な ADHD の診断法の開発につながるものであり、個々の患者の病態に応じた客観的な診断・根本的な治療の開発に貢献するものである。

【ADHD と自閉スペクトラム症併存例における脳構造の変化】

派遣開始後、まずは福井大学と大阪大学とですでにデータの集積がなされていた形態 MRI を用いた研究に取り組んだ。この際、これまで明らかにされてこなかった自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder: ASD) と ADHD の併存症例の脳構造の特徴に焦点を当てて研究を行った。以下はその成果の具体的な内容である。

ASD と ADHD は高い割合で併存しており、精神疾患の診断および統計マニュアル-第 5 版 (DSM-5) では ASD と ADHD の併存診断が認められるようになった。これまで ASD と ADHD、それぞれの疾患で、前頭前野、小脳、および大脳基底核の構造異常が報告されているが、ASD・ADHD 併存患者の脳構造の特徴は明らかにされていない。

そこで本研究では、2つの機関（福井大学と大阪大学）からリクルートされた比較的大きな被験者数の MRI データを使用し、ASD・ADHD 併存患者の脳構造の特徴と発達的变化を明らかにすることを目的とした。

92 人の ASD・ADHD 併存患者と年齢のマッチした 141 人の定型発達児（5-16 歳）を対象とし、構造的 MRI（surfaced based morphometry）を使用し、その脳容積を解析した。

前頭前野、小脳、および大脳基底核の脳容積に有意差を認めなかったが、ASD・ADHD 併存群は、定型発達群よりも左中心後回の体積が有意に低かった（ $p = 0.018$, FDR-corrected）。さらに、この両群間の差異は児童期と前思春期のみに認められ、思春期では認められなかった（図 1）。この結果は、左中心後回の成熟遅延に起因する異常な体性感覚が、ASD・ADHD 併存患者の中核症状に繋がっている可能性を示唆した。本研究は、診断や評価に資するバイオマーカーが未確立の発達障害児の脳形態の特色を脳形態 MRI で可視化し脳科学的に立証した。

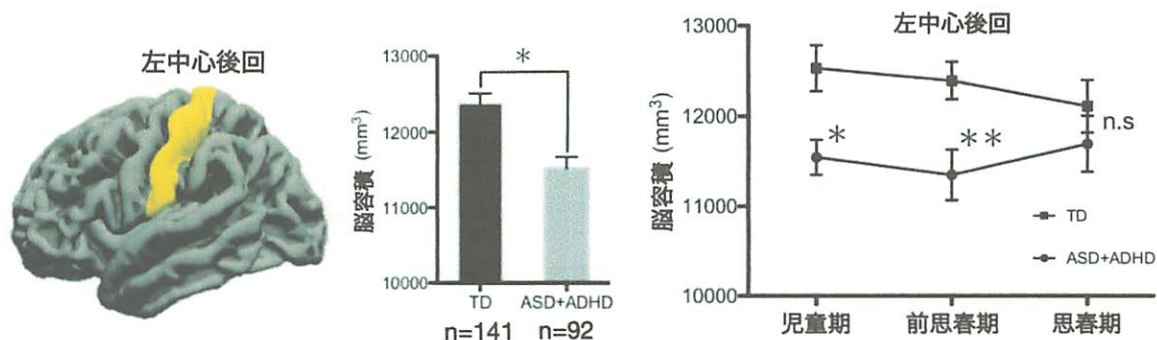


図 1. ADHD+ASD 併存例における脳構造異常

上記の成果は英国科学雑誌 Translational psychiatry に掲載され、2019 年度後期福井大学医学系部門優秀論文賞を受賞した。さらに、American Academy of Child and Adolescent Psychiatry's 67th Annual Meeting でもこの成果を発表した。

【メチルフェニデートの脳神経ネットワークに与える影響】

上述の脳形態 MRI による研究に加え、安静時 fMRI を用いて、メチルフェニデートが ADHD の脳神経ネットワークに与える影響について検討を行った。その具体的な成果を以下に示す。

メチルフェニデートは ADHD に対して最も広く使用されている第一選択の治療薬である。しかしながら、ADHD 症状を改善する脳神経ネットワークのメカニズムについては十分に解明されていない。そこで、本研究では、メチルフェニデートが、ADHD のもつ注意欠如症状と、ADHD において示唆されている認知制御ネットワークにおける時間的変動の異常を改善するかどうかを検討した。

ランダム化プラセボ対照二重盲検クロスオーバーデザインにより、27 人の ADHD 患者（ 10.6 ± 1.8 歳）がメチルフェニデートまたはプラセボ条件下で安静時 fMRI と持続処理課題を受けた。また、49 人の定型発達児（ 11.1 ± 2.3 歳）が比較のために、投薬のない状態で安静時 fMRI が撮像された。被験者は福井大学でリクルートされ、データは Stanford 大学で解析された。認知制御に関わっている Salience Network, Fronto-Parietal Network, Default Mode Network の triple network interaction（図 2）の時間的変動が、メチルフェニデート条件の ADHD（ADHD-MPH）、プラセボ条件の ADHD（ADHD-Placebo）、定型発達児（TD）とで比較された。

ADHD-Placebo は持続処理課題で、持続的注意の欠如を示し、それはメチルフェニデートにより改善した。また、同様に ADHD-Placebo における triple network interaction の時間的変動は異常を示し、メチルフェニデートにより改善した (図 3)。

これらの結果はメチルフェニデートが持続的注意を改善すると共に、ADHD 児における認知制御ネットワークの時間的変動の異常を改善させることを示唆しており、治療効果を評価する際に臨床的に有用なバイオマーカーの開発に寄与する可能性がある。この成果は、Society of Biological Psychiatry 2021 Virtual Meeting で口頭発表され、現在論文を投稿中である。

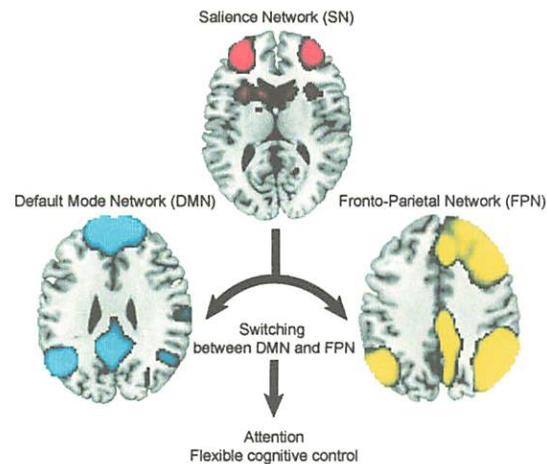


図 2. Triple network model

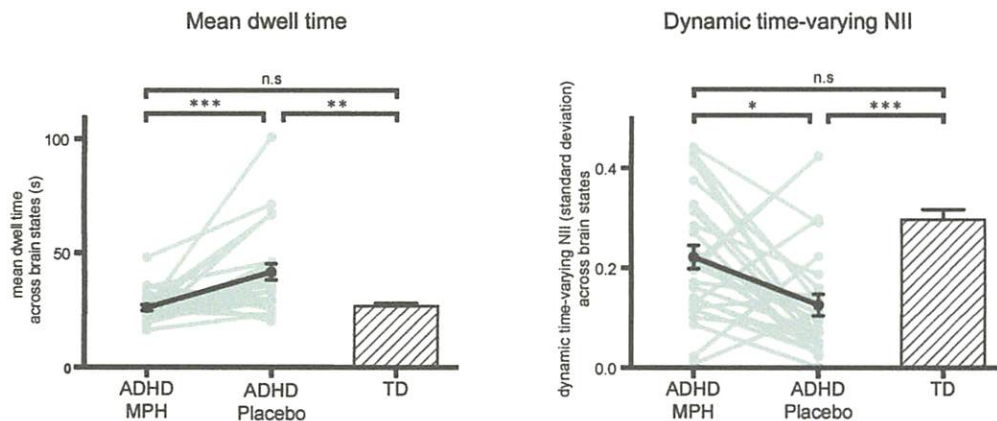


図 3. ADHD-MPH, ADHD-Placebo, TD 群における triple network interaction の時間的変動

【教師なし機械学習を用いた神経ネットワークによる ADHD のサブタイプ診断の開発】

上述のような研究も含めて、これまでの ADHD における脳画像研究は報告によって結果が異なることも多く、一貫性が得られにくい、という点において課題を抱えてきた。この課題を解決するため、下記のような研究を米国で開始し、帰国後も継続的に取り組んでいく予定である。

ADHD は主に臨床症状に基づいてカテゴリーカルに診断されており、病態に多様性がある ADHD がまとめて 1 つの疾患として扱われてきた。そのため、同じ ADHD の診断であっても、研究によって病態の異なる群を含んでおり、そのことが研究結果に影響を与えて一貫性が得られない要因となっている可能性がある。そこで本研究では、教師なし機械学習の一種である clustering の技術を用いることで、安静時 fMRI によって得られた神経ネットワークに基づいて ADHD のサブタイプ分類を行い、そのサブタイプごとの神経基盤を明らかにすることで、この課題が解決できるのではないかと考えた(図 4)。

米国の 21 施設が共同し、約 12000 人も脳の画像、行動、質問紙等のデータを集積している大規模研究、ABCD (Adolescent Brain Cognitive Development) study のデータを活用して多サンプルを確保し、このサンプルから解析の対象となる ADHD 約 400 例、定型発達児約 2600 例、合計約 3000 例の脳画像データの抽出を行った。

帰国後も Stanford 大学との共同研究を継続することを見据えて、2021 年 6 月、帰国後の勤務先である福井大学の施設登録を行った上で、ABCD study のデータの使用許可を取得した。今後はこのデータの解析を行っていく予定である。

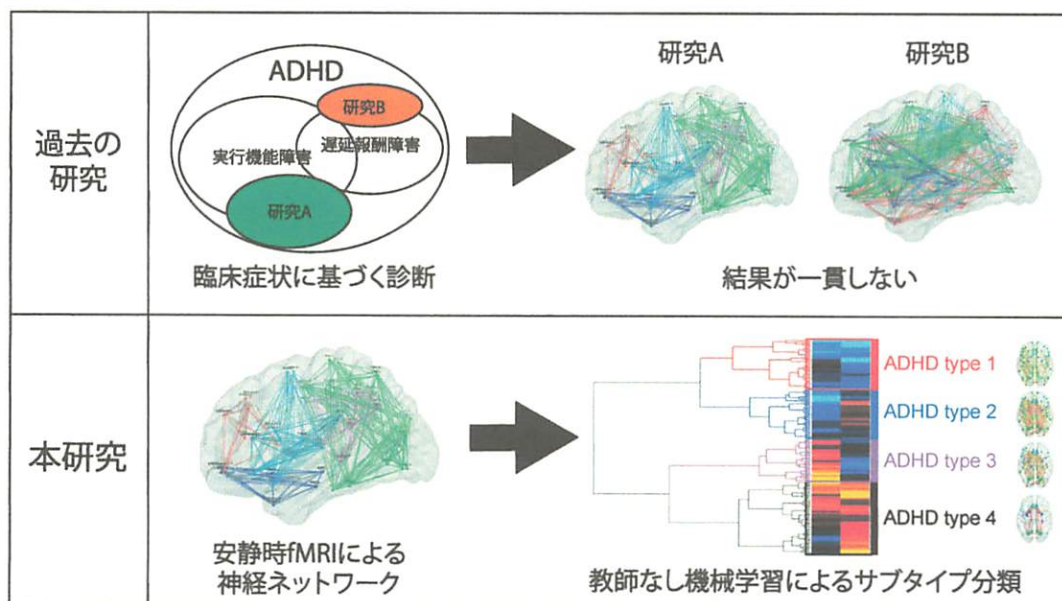


図 4. 過去の研究における課題と本研究における戦略

【まとめ・今後の展望】

Stanford 大学への派遣開始後、脳形態 MRI、安静時 fMRI を用いて上述のような ADHD に対する研究に取り組み、その成果を国際学会で発表した上で、論文を 1 本発表し、もう 1 本は現在投稿中である。また、福井で開催された第 122 回日本小児精神神経学会のシンポジウムで発表し、社会への情報発信にも努めた。さらに、ABCD study の大規模データを活用したプロジェクトを米国で開始し、帰国後も Stanford 大学と共同し継続していく予定で、その準備体制を整えてきた。今後はまず現在投稿中の論文を発表し、海外特別研究員の派遣により得られた Stanford 大学とのネットワークを生かしてプロジェクトを共同ですすめていく。