

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K16621

研究課題名(和文) 安静時機能的MRIによる注意欠如多動症に対する診断と治療効果の客観的評価法の開発

研究課題名(英文) Development of an objective evaluation method of diagnosis and therapeutic effect in children with attention-deficit/hyperactivity disorder using resting state functional magnetic resonance imaging

研究代表者

水野 賀史 (MIZUNO, Yoshifumi)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・特命助教

研究者番号：50756814

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：注意欠如多動症(ADHD)児の神経基盤解明を目的として、ADHD児と定型発達(TD)児に対して安静時fMRIを撮像し、さらに、COMT遺伝子多型との関連を検討した。TD児に比べてADHD児では右小脳Crus I/IIと左背外側前頭前野の機能的結合が有意に低く、さらに、ADHD児ではその機能的結合はCOMT遺伝子多型と関連していた。この結果はCOMT遺伝子多型が大脳皮質-小脳の神経ネットワークに影響し、それが実行機能、ADHD症状に影響していることを示唆する。脳画像と遺伝子の関連を検討する研究の推進により、個々の病態に応じた客観的な診断・治療効果評価法の開発につながる。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study is to clarify the neural basis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). We examined whether the cortico-cerebellar executive function network is altered in children with ADHD and whether catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism is associated with the altered network using resting-state functional MRI. Relative to TD controls, children with ADHD showed significantly lower functional connectivity of the right Crus I/II with the left dorsolateral prefrontal cortex. Additionally, the functional connectivity of children with ADHD was modulated by COMT polymorphism. These results suggest that COMT polymorphism effects on the cortico-cerebellar executive function network, which effects on executive function and ADHD symptoms. Further imaging genetics study may lead to the development of objective diagnostic and therapeutic effect evaluation system according to ADHD pathophysiology.

研究分野：小児発達学

キーワード：注意欠如多動症(ADHD) 安静時fMRI COMT 小脳 メチルフェニデート

1. 研究開始当初の背景

注意欠如多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD) は不注意、多動性・衝動性を主徴とする神経発達障害の一つである。ADHD 児はこれらの症状があるために学校生活や友人との関係などに問題が生じており、二次障害として反抗挑発症、素行症を併存する可能性が高く、うつ病や不安症のリスクも高いことがわかっている。そのため ADHD は重大な社会問題となっており、ADHD 児に対して早期から対応することが非常に大切である。しかしながら、ADHD 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診断法や治療効果の評価法、病態に応じた治療は未だ確立されていない。

2. 研究の目的

- (1) 神経ネットワークの解析を行うことが可能な安静時 fMRI を用いて、ADHD の神経基盤の解明を明らかにすること
- (2) ADHD 治療薬であるメチルフェニデートの神経ネットワークに対する影響の明らかにすること

3. 研究の方法

- (1) DSM-5 に基づいて診断された ADHD 男児 (9.7±2.0 歳) と年齢と IQ がマッチした 30 名の定型発達 (TD) 男児 (10.6±2.2 歳) に対して安静時 fMRI を撮像し、さらに、ADHD 児については、リスク遺伝子との関連を調べるため、COMT Val158Met 遺伝子多型データを取得した。ADHD 児と TD 児の機能的結合の群間比較を行うのと共に、ADHD に関連する機能的結合について Met-carrier 群 (n=16) と Val/Val 群 (n=15) とで群間比較を行った。
- (2) 安静時 fMRI を用いて、ADHD 児 33 名 (9.9±1.7 歳) に対してプラセボを対照とするランダム化二重盲検クロスオーバー比較試験を行った。メチルフェニデート塩酸塩徐放錠もしくはプラセボを内服後 5-8 時間で、安静時 fMRI をそれぞれ撮像すると共に、認知機能課題として、持続処理課題を行った。

4. 研究成果

(1) TD 児に比べて、ADHD 児では右小脳 Crus I/II と左背外側前頭前野の機能的結合が有意に低く (cluster size=311, voxels; $p = 0.011$, corrected at cluster level) (図 1)、さらに、ADHD 児においてその機能的結合は COMT 遺伝子多型と関連しており、Met-carrier 群は Val/Val 群に比べて有意に低いことが明らかとなった ($p = 0.021$) (図 2)。これらの結果は、COMT 遺伝子多型が脳皮質-小脳の神経ネットワークに影響し、それが実行機能、ADHD の症状に影響していることを示唆する。脳画像と遺伝子の関連を検討する研究 (imaging genetics) の推進により個々の病態に応じた新規の客観的な診断・治療法の開発につながる可能性がある。

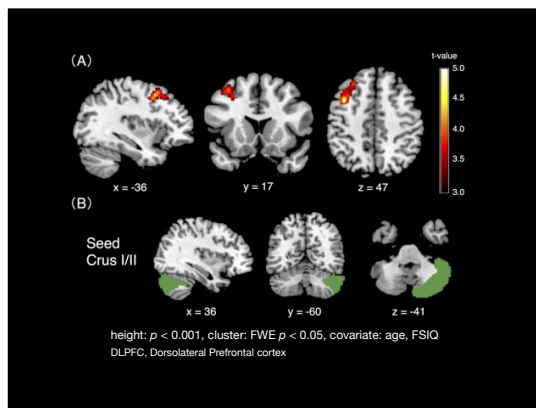


図 1. TD-ADHD 児の機能的結合

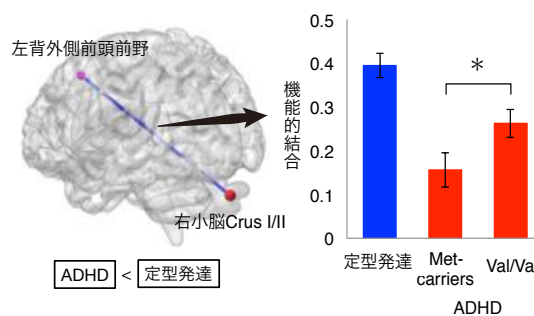


図 2. 定型発達群, ADHD Met-carriers 群, Val/Val 群の機能的結合

(2) 安静時脳活動の強さの指標である fALFF について、メチルフェニデート群とプラセボ群とで比較解析したところ、メチルフェニデート群の方がプラセボ群に比べて、左右の楔前部で有意に fALFF が低かった ($p < 0.001$ uncorrected at peak level, $p < 0.05$, FWE corrected at cluster level) (図 3)。楔前部はデフォルトモードネットワークの中心部位の一つであり、この結果はメチルフェニデートがデフォルトモードネットワークの活動を低下させる作用があることを示唆する。さらなる解析を重ね、研究の結果を学会や論文等で発表していく予定である。

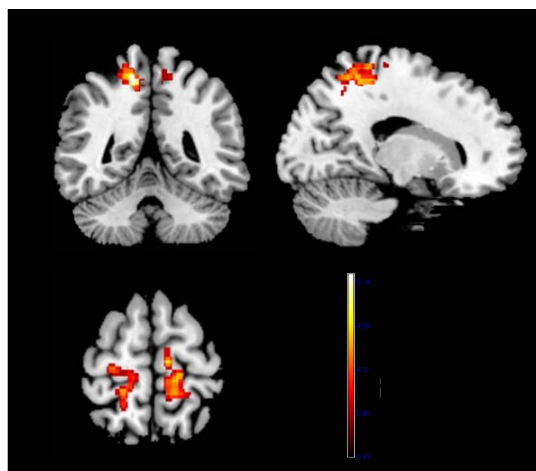


図 3. プラセボ群-メチルフェニデート群の fALFF

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

1. Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Takiguchi S, Shimada K, Saito DN, Kosaka H, Tomoda A. Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with the cortico-cerebellar functional connectivity of executive function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Scientific Reports*. 7(1) 4850. 2017 doi:10.1038/s41598-017-04579-8. 査読有
2. 水野賀史, 島田浩二, 滝口慎一郎, 友田明美. ADHDにおける遺伝子と脳画像の関連解析. *BIOINDUSTRY*. シーエムシー出版. 第35巻 第4号. 10-17. 2018. 査読無. (総説)
3. 水野賀史, 友田明美. グアンファシンの基礎. *精神科 科学評論社* 第32巻第3号 273-276. 2018. 査読無. (総説)
4. 水野賀史, 島田浩二, 滝口慎一郎, 友田明美. ADHDの脳機能. *日本臨牀 日本臨牀社*. 第76巻第4号. 544-548. 2018. 査読無. (総説)

[学会発表] (計8件)

1. 水野賀史, 丁ミンヨン, 滝口慎一郎, 友田明美. ADHDにおける構造的ネットワークの変化. 第60回日本小児神経学会学術集会(口頭). 2018年6月. 千葉.
2. 水野賀史. ADHD児における神経ネットワークの相互作用に対するメチルフェニデートの影響. 第22回福井大学高エネルギー-医学研究センター研究発表会(口頭). 2018年2月. 福井.
3. 水野賀史, 丁ミンヨン, 藤澤隆史, 滝口慎一郎, 島田浩二, 齋藤大輔, 小坂浩隆, 友田明美. ADHD児におけるCOMT遺伝子多型と大脳皮質-小脳の実行機能ネットワークの関連. 第44回日本脳科学会(口頭). 2017年10月. 弘前.
4. Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Takiguchi S, Shimada K, Saito DN, Kosaka H, Tomoda A. The altered cortico-cerebellar network involved with COMT polymorphism in children with attention deficit/hyperactivity disorder. The 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Child Neurology (oral presentation). June 18, 2017. Osaka.
5. 水野賀史, 丁ミンヨン, 藤澤隆史, 滝口慎一郎, 島田浩二, 齋藤大輔, 小坂浩隆, 友田明美. ADHD児におけるCOMT遺伝子多型の大脳皮質-小脳の実行機能ネットワークへの影響. 第21回福井大学高エネルギー-医学研究センター研究発表会(口頭). 2017年2月. 福井.
6. Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Takiguchi S, Shimada K, Saito DN, Kosaka H, Tomoda A. The abnormal regional neural function

and functional integration of the cerebellum in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry's 63rd Annual Meeting (poster). October 26, 2016. New York

7. Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Takiguchi S, Shimada K, Saito DN, Kosaka H, Tomoda A. The regional neural function and functional integration of the cerebellum in children with ADHD: A resting-state functional MRI study. The 8th Multidisciplinary "Stress and Behavior" - ISBS Regional Meeting (Asia) (oral presentation). July 25, 2016, Yokohama
8. 水野賀史, 丁ミンヨン, 藤澤隆史, 滝口慎一郎, 島田浩二, 齋藤大輔, 小坂浩隆, 友田明美. ADHD児における安静時の小脳の脳活動. 第58回日本小児神経学会学術集会(口頭). 2016年6月. 東京.

[図書] (計3件)

1. 水野賀史, 島田浩二, 友田明美. ADHDの脳画像. 子ども・大人の発達障害診療ハンドブック-年代別にみる症例と発達障害データ集. 中山書店. 241-243. 2017.
2. 水野賀史, 友田明美. 経験豊富なスタッフによるAD/HDの最新治療. 福井大学病院の得意な治療がわかる本. *パリエューメディカル*. 131. 2017.
3. 水野賀史. 発達障害と併存する発達性協調運動障害. 発達障害白書 2017年版. 明石書店. 56. 2016.

[その他]

<ホームページ>

1. ADHD、脳の神経回路に異常
福井大チーム発表 治療光明 2017年7月
Yahoo ニュース (福井新聞 ONLINE)
<http://www.fukushima.co.jp/articles/-/214942>

<新聞>

2. ADHD、脳の神経回路に異常
福井大チーム発表, 治療光明 2017年7月
福井新聞
3. ADHD 遺伝子と脳神経に関連 福井大チームが解明 2017年7月
日刊県民福井新聞

<ラジオ>

4. 注意欠如多動症(AD/HD)
2017年8月
福大病院 まちかどラジオ 福井街角放送

6. 研究組織

研究代表者

水野 賀史 (MIZUNO, Yoshifumi)

福井大学・学術研究院医学系部門 (附属病院部)・特命助教

研究者番号 : 50756814

研究協力者

丁 ミンヨン (JUNG, Mingyoung)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命助教

藤澤 隆史 (FUJISAWA, Takashi)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・講師

滝口 慎一郎 (TAKIGUCHI, Shinichiro)

福井大学・学術研究院医学系部門 (附属病院部)・特命助教

島田 浩二 (SHIMADA, Koji)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命助教

齋藤 大輔 (SAITO, Daisuke)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任准教授

小坂 浩隆 (KOSAKA, Hirotaka)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・教授

友田 明美 (TOMODA, Akemi)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・教授