

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：32202

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2017～2022

課題番号：16KK0207

研究課題名（和文）fNIRSを用いたADHDの小児から成人までの治療予後判定因子と新治療の確立（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Utilizing fNIRS for the Establishment of Treatment Prognostic Factors and Novel Therapeutic Approaches for ADHD from Pediatric to Adult Populations(Fostering Joint International Research)

研究代表者

川田 雅子（KAWADA, Masako）

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：70438662

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 7,200,000円

渡航期間： 23ヶ月

研究成果の概要（和文）：注意欠如/多動症（ADHD）に対するニューロフィードバック（NF）治療の反応性に着目し、脳の機能研究を進めた。Stroop課題を用いて近赤外線スペクトロスコピーで脳活性を計測し、活性化しなかった一次味覚皮質と海馬後支脚野をベースライン（REF）とした。ADHDの治療対象領域である下前頭回・背外側前頭前野とREFの活性量の差分を用いてNFを施行した。NF施行前後の実行機能課題に対する両部位の活性変化量を計測し、現在解析している。解析結果が得られたら、ADHDに対する効果の高いINFの治療対象領域についての検討を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ADHD症状に対するNFの下前頭回と背外側前頭前野に影響する異同について検討した報告は世界で初めてとなる。本研究で見出されたNF施行前後の脳領域の変化を元に、ADHD治療としてより効果的なNFの確立を目指す。今後、小児ADHDにも適応し、小児から成人に至るADHDにみられる脳の成熟過程も念頭に置いたNFの確立を目指す。またバイオマーカーとして客観的診断や治療評価、磁気刺激等の別の治療へ応用していく。

研究成果の概要（英文）：We directed our attention towards investigating the responsivity of neurofeedback (NF) therapy for ADHD, thereby advancing our research on cerebral functionality. First, brain activity was quantified through fNIRS employing a Stroop task. The subcentral area and the retrosubicular area exhibited no activation. We employed them as reference channels (REF). Second, subjects underwent NF guided by the contrast between REF and the inferior frontal gyrus and dorsolateral prefrontal cortex, both being target regions for ADHD treatment. Measurements of the changes in brain activity in each region in response to frontal lobe tasks between pre- and post-NF were conducted. We are continuing to analyze these data, and based on the observed functional changes in brain regions, we aim to establish a more effective NF method as a treatment. In addition, such a method could be applied to other treatments, such as objective diagnosis, treatment evaluation, and magnetic stimulation, as a biomarker.

研究分野：発達神経学

キーワード：注意欠如多動症 近赤外分光分析法 Neurofeedback

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

注意欠如/多動症（Attention deficit hyperactivity disorder; ADHD）は実行機能の障害や報酬系の問題を伴う神経発達症の一つである。多動性・衝動性・不注意を中核症状とし、治療には、心理学社会的治療や薬物療法がある。

本提案者は、留学前に ADHD 治療薬が及ぼす脳への影響について近赤外線スペクトロスコピー（functional Near-Infrared Spectroscopy; fNIRS）を用いて検討した。その結果、実行機能に関わるとされる前頭葉の機能低下が複数の治療薬内服後に正常化することを脳機能研究から可視化した【1,2】。しかし、薬物治療の3割は無効、または副作用により中断を余儀なくされるなど使用に限界があることから新しい治療法の提案が求められている。

そこで、提案者は、留学先のチュービンゲン大学（Department of Psychiatry and Psychotherapy, Psychophysiology and Optical Imaging, University of Tuebingen, Germany）において先駆的に実施されていた Neurofeedback を用いた ADHD 治療研究を進めている。Neurofeedback は ADHD 治療候補の一つである。Neurofeedback とは、対象となる児や成人の脳活動を脳機能イメージングで計測しながら課題を行い、脳活動の状態を対象者にフィードバックしながら、病変と想定される脳活動部位を自分自身で賦活して症状を軽減する治療法である。提案者は、本邦で実施した脳機能方法を拡張した Neurofeedback の新しい検査・治療システムの開発という着想に至り（図1）、うつ病などの成人精神疾患や神経発達症において Neurofeedback 研究を進めていた【3】チュービンゲン大学へ留学し共同研究を進めた。

Neurofeedback に使用する脳機能イメージング方法は多様であり、脳波、筋電図、磁気共鳴断層撮影法（functional magnetic resonance imaging; fMRI）、fNIRS が使用されている【4】。本研究では fNIRS を選択した。その理由は2つあり、始めに両施設共に研究実績があること、次に ADHD の子どもを対象とした臨床応用を目指す場合に、fNIRS は抵拘束で体動に耐えうる脳機能イメージングであることが挙げられる。

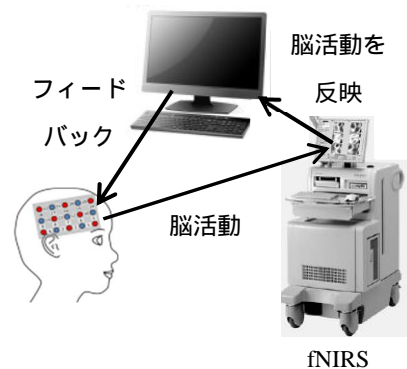


図1. Neurofeedback の仕組み

2. 研究の目的

ADHD に対する Neurofeedback のデザインは、既報告によって訓練を行う頻度や関心領域（Region of Interesting ; ROI）が異なる。ADHD に関する Neurofeedback の研究では、前頭葉の一部である腹外側前頭前野の一部である下前頭回（Inferior Frontal Gyrus; IFG）【5】や背外側前頭前野（Dorsolateral Prefrontal Cortex; DLPFC）を ROI にした報告【3,6】が散見される。この2つの領域は、本提案者が留学前に見出した ADHD 治療薬の反応性に関わる領域と同様である【1】。IFC も DLPFC も ADHD の治療ターゲット領域と考えられているが、優位性については明らかではない。我々の先行研究では、定型発達児において IFG と DLPFC 両方が実行機能に

関わる領域であることは同様に可視化し【7】、一方で、ADHD の治療反応性については DLPFC が中心となり【1,2】、この結果は他の fMRI 研究でも同様に議論が分かれている。

以上から、Neurofeedback を ADHD の治療として最適化することを目的として IFC と DLPC を ROI に設定し、Neurofeedback が各領域に影響する異同について検証した。

3. 研究の方法

(1) fNIRS、fMRI を用いた Neurofeedback を行うときには、体動などによるアーチファクトを取り除くために、ROI の脳活動量と ROI 以外のチャンネルの脳活動量を平均化したものの差分を計測し、対象者にフィードバックをかけている。fMRI は脳の全領域の脳活動を計測するため、その平均化した差分が得られやすいが、fNIRS は脳表のプロープをあてた部分の CH 数のみ計測するため、平均化した差分が得られにくい。さらに今回の研究では、脳内にあるいくつかの脳神経回路のうち、比較する IFG と DLPFG は同じ脳神経回路上にあり【8】、その 2 つを ROI として効果の比較するため、微細な変化量の比較になる可能性が考えられた。つまり、ROI 以外のチャンネルを全て選択して脳活動量を平均すると、比較する 2 つのうち対象にならない ROI の脳活動量も含むことになり、2 つの ROI の変化量が微細になった際に、正確な変化量が得られない確率が高い。そこで我々は、従来の方法ではなく、2 つの ROI と違う脳神経回路で、かつ fNIRS で計測可能な部分に参照チャンネル (reference channels; REF) を別に設けて、ROI と REF の脳活性量を比較することを考えた。この REF の設定は、世界で初めての考えである。

健康成人 19 名を対象とした。REF の候補を抽出するために、注意の制御や認知の干渉を調べる課題である Stroop 課題を選択し、fNIRS 計測を行った。Stroop 課題を選択したのは、IFG、DLPFG を含む前頭葉の脳活動が上昇することが知られているため、Stroop 課題中に脳活動が上昇しない部分が、IFG と DLPFG とは異なる脳神経回路であり、REF の候補になると考えたからである。fNIRS は、ETG-4000 (株式会社日立メディコ、千葉) を用いた。fNIRS は、頭部表面から近赤外光を照射し、Beer-Lambert 法を用いて【9】 頭蓋骨を経て大脳皮質を通過減衰した信号強度から oxyHb、脱酸素化ヘモグロビン(deoxygenated hemoglobin、deoxyHb)、それらの和となるトータルヘモグロビン(total hemoglobin、totalHb)の濃度 (単位は millimolar·millimeter (mM·mm)) の定量が可能である。本研究では、より変動幅が大きく、ノイズに耐えうる oxyHb 値を使用した。近赤外光は、半導体レーザー 2 波長 の 695 nm と 830 nm の光を用いた。fNIRS のプロープは 52 チャンネルのものを使用した。

(2)(1) の結果が得られた後に、衝動性が強い成人 60 人を対象とし、実行機能課題である Go/Nogo 課題と N-back 課題を用いて、後述する Neurofeedback 施行前後の脳活性量を測定した。この 60 人は、Adult ADHD Self Report Scale (ASRS) を用い、19 点以上を対象とした【10】。また過去に精神疾患を疑うエピソードを持つ成人は除外した。この除外には、不安について評価する State-Trait Anxiety Questionnaire (STAI)、うつを評価する Beck Depression Inventory (BDI)、既往歴および生活習慣について答える Screening questions を用いた。ROI を IFG に設定

した IFG 群、DLPFC に設定した DLPFC 群、実行機能課題では活性しない領域に設定したプラセボ群である Sham 群にそれぞれ 20 人ずつ分配した。各群への割り当ては二重盲検で行った。Go/Nogo 課題と N-back 課題を Neurofeedback の前後で行い、その行動解析及び fNIRS 計測の O₂Hb の変化量を比較した。Go/Nogo 課題と N-back 課題を行う順番はカウンターバランスをとった。Neurofeedback のデザインは、2 週間に 8 回、1 回 32 分間行うデザインとした。これは Hudak ら【11】や Alegria ら【5】の研究で結果がでているデザインを参照した。

Neurofeedback は Feedback Block と Transfer Block の 2 種類の Block からできている。

Feedback Block はスクリーンに表示される課題を対象者が行い、その時の対象者の脳活動に応じてスクリーン上の対象物（本研究では黒丸●）が画面上を移動することで対象者にフィードバックを行う。この対象物は、対象者の ROI の脳活動が REF の脳活動に比べて 50% 以上活発になったときに画面の上方向に上昇（activation）し、リラックスし、ROI の脳活動が低下すれば下方向に下降していく

（deactivation）。1 Block は 12 刺激できおり、対象者には 12 刺激中 6 刺激で対象物を上昇させるように、また残りの 6 trials はリラックスして対象物を下降させるように指示した。Transfer Block は、スクリーン上にフィードバックを示す対象物が現れず（本研究では黒丸●）対象者にその対象物を上昇させるか下降させるかイメージしてもらう。これは実際の社会でも自分でコントロールができるようにするためのトレーニングを意味している（図 2）。

なお、本研究は、自治医科大学倫理委員会と Tuebingen University の倫理委員会に受理されている。

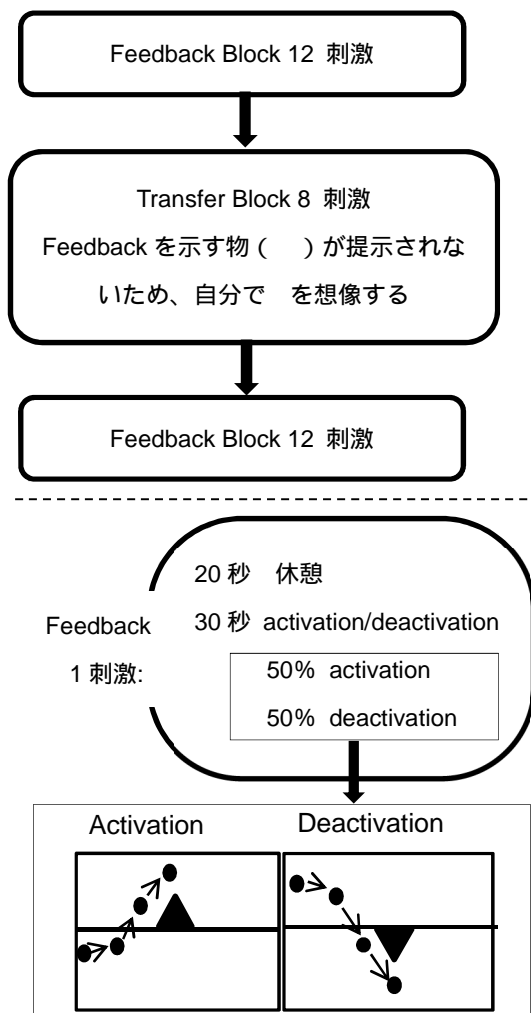


図 2. Neurofeedback のプロトコール

4. 研究の成果

(1) 一次味覚皮質 (Brodmann area43; BA43) であるチャンネル (CH) 22 ($p > 0.9$) と 31 ($p > 0.9$)、側頭葉にある海馬後支脚野 (Brodmann area48; BA48) である CH33 ($p > 0.7$) と 41 ($p > 0.6$) で一番活性が低かった。一方で IFG である CH13 ($p = 0.003$) と DLPFC である CH 3、4、7、8 ($p = 0.01$) では活性が見られた (表 1)。

Jung らは BA43 と BA48 は DLPFC と IFG と同じ脳神経経路上にないことを報告している【8】。このことから BA43 と BA48 に属し、fNIRS で計測できる CH22、31、33、41 を REF と設定した。また、DLPFC は CH3、4、7、8、IFG は CH13、19、24、29 に設定した(図3)。この成果について The fNIRS 2018 Conference, Tokyo で発表した。

(2) (1)の結果を使用して Neurofeedback を施行した。IFG 群、DLPFC 群、Sham 群の Neurofeedback 前後の Go/Nogo 課題と N-back 課題の行動解析及び fNIRS 計測の O₂Hb の変化量を計測した。新型コロナウイルスの感染に伴って計測の進行は遅延したが、2023 年 3 月に計測が終了し、解析を行っている。

解析結果が得られたら、ADHD に対する効果の高い Neurofeedback の ROI についての検討を行う。そして、本研究に関する検証結果を査読付き学術誌へ投稿を目指している。前述したとおり、ADHD 症状に対する Neurofeedback の IFG と DLPFC に影響する異

同について検討した報告は世界で初めてとなる。今後は小児 ADHD にも適応し、小児から成人に至る ADHD にみられる脳の成熟過程も念頭に置いた Neurofeedback の確立を目指す。また、客観的診断や治療効果判定、磁気刺激等の別の治療へ応用していく。

【引用文献】

【1】Nagashima, M., et al., NeuroImage: Clinical 2014 ;6 :192-201 【2】Monden, Y., Dan, H., Nagashima, M., et al., NeuroImage: Clinical 2012; 1:131-40 【3】Barth, B., et al., Front Hum Neurosci, 2016; Dec 16:10:633 【4】Katya Rubia.,et al., Cells 2021; 10: 2156: 1-34 【5】Alegria, A.A., et al., Hum Brain Mapp, 2017; 38(6): 3190-3209 【6】Anna-Maria Marx.,et al., Front Hum Neurosci. 2015; Jan7;8:1038 【7】Monden, Y., Dan, I., Nagashima, M., et al. NeuroImage: Clinical 2015; 9:1-12 【8】Jung J., et al., PloS one. 2018;13(8):e0200931 【9】Cope, M., et al., Adv Exp Med Biol,1988; 222: 183-9, 1988. 【10】Kessler, R.C., et al., Psychol Med, 2005. 35(2): 245-56. 【11】Hudak J.,et al., PloS one. 2018;13(8):e0200931

表 1. 結果

Brain area	Brodman area	Channel (CH)	p 値
一次味覚皮質	43	22	0.921
		31	0.989
海馬後支脚野	48	33	0.746
		41	0.647
DLPFC	9	3	0.01
		4	<0.001
		7	<0.001
		8	0.001
IFG	44	13	0.003
		19	0.06
	45	24	0.02
		29	0.051

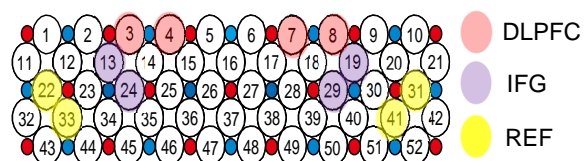


図 3. 本研究での ROI と REF の CH 設定

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Masako Nagashima, David Rosenbaum, Justin Hudak, Andreas J. Fallgatter, Ann-Christine Ehlis
2. 発表標題 Determining optimal reference channels for a NIRS-based neurofeedback training study
3. 学会等名 The fNIRS 2018 Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	エイリス アンクリスティーヌ (EHLIS Ann-Christine)	チューゲンビン大学・精神科・心理学科 精神生理学・脳機能イメージング部門・教授	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
その他の研究協力者	ローゼンバウム ダビッド (ROSENBAUM David)		
その他の研究協力者	ハダック ジャスティン (HUDAK Justin)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
その他の研究協力者	スコップ ベティ (SCHOPP Betti)		
その他の研究協力者	ファルガッタ アンドレアス (FALLGATTER Andreas.J)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ドイツ	チューゲンビン大学精神科・心理学科 精神生理学・脳機能イメージング部門			
ドイツ	チューゲンビン大学精神科・心理学科 精神生理学・脳機能イメージング部門			
ドイツ	チューゲンビン大学精神科・心理学科 精神生理学・脳機能イメージング部門			
ドイツ	チューゲンビン大学精神科・心理学科 精神生理学・脳機能イメージング部門			