

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K13106

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）Imaging genetics of neural network in ADHD using resting state fMRI

研究代表者

水野 賀史（Mizuno, Yoshifumi）

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特別研究員

研究者番号：50756814

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：福井大学と大阪大学でリクルートされた92人の自閉スペクトラム症（ASD）・注意欠如多動症（ADHD）併存患者と141人の定型発達児（5-16歳）に対して構造的MRIを使用し、その脳容積を調査した。ASD・ADHD併存患者は、定型発達児よりも左中心後回の体積が少なく、それは児童期と前思春期のみに認め、思春期では認められなかった。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つながっている可能性を示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

福井大学と大阪大学によって比較的多数のサンプルを集積して解析を行った結果、これまで明らかにされていなかった自閉スペクトラム症（ASD）と注意欠如多動症（ADHD）の併存例における脳構造の特徴と発達による変化が明らかとなった。この成果はASD・ADHDの病態解明に貢献し、ASD・ADHDを客観的に評価するためのバイオマーカーの開発につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Autism spectrum disorder (ASD) and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) share high rates of comorbidity. However, no structural studies have focused on patients with comorbid ASD and ADHD. We thus aimed to clarify the structural features and developmental changes in patients with comorbid ASD and ADHD in a relatively large sample from two sites. Ninety-two patients and 141 typically developing (TD) controls were assessed for volumetric characteristics using structural MRI. Patients with ASD and ADHD exhibited significantly lower left postcentral gyrus volumes than TD controls. We observed significantly lower postcentral gyrus volumes exclusively in children and preadolescents, and not in adolescents. Our findings suggest that abnormal somatosensory, attributed to delayed maturation of the left postcentral gyrus, leads to the core symptoms experienced by patients with comorbid ASD and ADHD.

研究分野：小児発達学

キーワード：注意欠如多動症（ADHD） 自閉スペクトラム症（ASD） 構造的MRI 中心後回

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

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（気が散りやすい、不注意な間違いが多い、忘れ物が多い）・多動性・衝動性（落ち着きがなくじっとしてられない、我慢できない）を主徴とした神経発達障害の一つである (DSM-5, American Psychiatric Association, 2013)。最近の有病率は約 7% (Thomas et al. 2015)で、30 人クラスに 2~3 人はいると言われている。ADHD 児はこれらの症状の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。こういった背景から ADHD の診療ニーズは現在非常に高まっている。

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な診断法も未だ確立されていない。

2. 研究の目的

(1) 多サンプルからなるデータベース構築

連合大学院のネットワークを活用することにより、多サンプル数とそれによって得られる高再現性を確保できる体制を構築する。

(2) 自閉スペクトラム症 (ASD)・ADHD 併存例の脳構造の特徴

(1)で得られた多サンプルデータを用いて、ASD・ADHD 併存例の脳構造の特徴を明らかにする。

(3) 遺伝子と安静時 fMRI の imaging genetics

得られた遺伝子と安静時 fMRI のデータを解析することで ADHD のリスク遺伝子と神経ネットワークの関連についての詳細を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 画像、遺伝子データの収集、集積

福井大学、大阪大学では、すでに予備的に取得された MRI、遺伝子データがあるため、各大学のデータベースより、対象となる MRI、遺伝子データを抽出すると共に、さらにリクルートを重ねて MRI、遺伝子データを集積し、多サンプルからなるデータベースを構築する。

(2) ASD・ADHD 併存例の脳構造画像データの解析

(1)で得られた多サンプルデータを活かし、FreeSurfer を用いて ASD・ADHD 併存例と定型発達(TD)児の脳構造の容積を比較検討する。

(3) 神経ネットワークと遺伝子との関連解析

ADHD と TD 群の安静時 fMRI を比較し、ADHD 群と TD 群の間の神経ネットワークの差異を明らかにし、差異がみられた ADHD に関連する神経ネットワークについて、ADHD のリスク遺伝子との関連を検討する。

4. 研究成果

(1) 多サンプルからなるデータベース構築

まずは、連合大学院として連携している大阪大学と協力し、倫理審査の承認を得た上で、300 名近くもの MRI データを集積し、データベースを構築した。

(2) 自閉スペクトラム症 (ASD)・ADHD 併存例の脳構造の特徴

(1)で得られた多サンプルからなるデータベースから、対象となった 92 名の ASD・ADHD 併存患者と年齢のマッチした 141 名の TD 児 (5-16 歳)の脳構造 MRI (surfaced based morphometry) を使用し、その脳容積を解析した。

ASD・ADHD 併存群は、TD 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) (図 1)。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 2)。

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である神経発達障害児の脳形態の特色を、脳構造 MRI で可視化し脳科学的に立証した。本研究の成果は、2019 年 12 月に英国科学雑誌「Translational Psychiatry」に掲載され、2020 年 10 月に開催された AACAP's 67th Annual Meeting でも発表された。

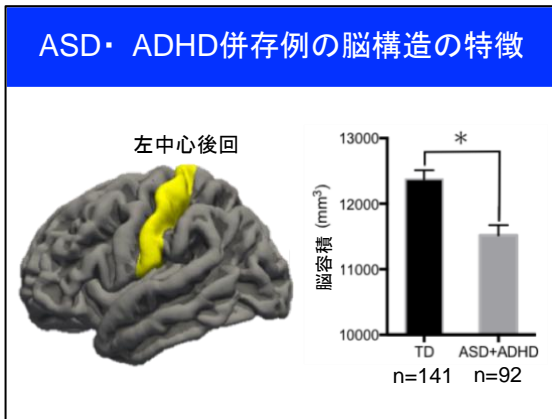


図 1. ASD・ADHD 併存例の脳構造の特徴

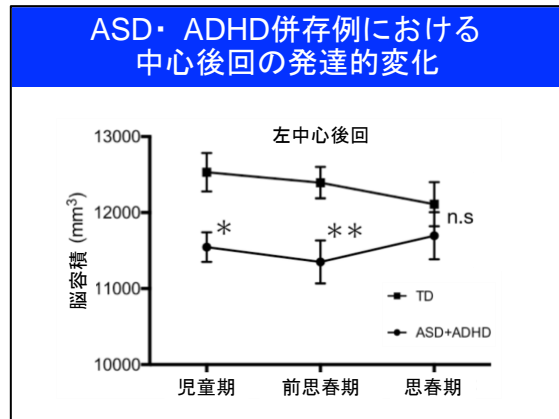


図 2. ASD・ADHD 併存例における左中心後回の発達的变化

(3) 神経ネットワークと遺伝子との関連解析

現在、解析に必要な安静時 fMRI と遺伝子データを整理しており、解析の上で、研究の成果を学会や論文等で発表していく予定である。

<参考文献>

Mizuno, Y. *et al.* Structural brain abnormalities in children and adolescents with comorbid autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Transl. Psychiatry* **9**, 332 (2019).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Jung M, Takiguchi S, Hamamura S, Mizuno Y, Kosaka H, Tomoda A.	4. 巻 -
2. 論文標題 Thalamic Volume Is Related to Increased Anterior Thalamic Radiations in Children With Reactive Attachment Disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhaa051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 水野 賀史、友田 明美	4. 巻 60
2. 論文標題 「神経発達症」に関する研究の最前線 -連合小児発達学研究科の取り組み	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 小児の精神と神経	6. 最初と最後の頁 218-222
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mizuno Y, Kagitani-Kuriko Shimono, Jung M, Makita K, Takiguchi S, Fujisawa TX, Tachibana M, Nakanishi M, Mohri I, Taniike M, Tomoda A.	4. 巻 9
2. 論文標題 Structural Brain Abnormalities in Children and Adolescents with Comorbid Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 332
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41398-019-0679-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 水野 賀史、友田 明美	4. 巻 39
2. 論文標題 ADHDの薬物療法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 モダンフィジシャン	6. 最初と最後の頁 1139-1141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jung M, Mizuno Y (co-first author), Fujisawa TX, Takiguchi S, Kong J, Kosaka H, Tomoda A	4. 巻 -
2. 論文標題 The effects of COMT polymorphism on cortical thickness and surface area abnormalities in children with ADHD	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhy269	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 水野賀史, 島田浩二, 滝口慎一郎, 友田明美	4. 巻 76
2. 論文標題 AD/HDの脳機能	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 544-548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 水野賀史, 島田浩二, 滝口慎一郎, 友田明美	4. 巻 35
2. 論文標題 ADHDにおける遺伝子の脳画像の関連解析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BIO INDUSTRY	6. 最初と最後の頁 10-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Mizuno Y, Cai W, Supekar K, Makita K, Takiguchi S, Tomoda A, Menon V
2. 発表標題 Effects of methylphenidate on aberrant brain network dynamics in children with ADHD
3. 学会等名 The 63rd Annual Meeting of the Japanese Society of Child Neurology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mizuno Y, Cai W, Supekar K, Makita K, Takiguchi S, Tomoda A, Menon V
2. 発表標題 Effects of methylphenidate on aberrant brain network dynamics in children with attention-deficit/hyperactivity disorder : a randomized controlled clinical trial
3. 学会等名 2021 Society of Biological Psychiatry Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mizuno Y, Jung M, Makita K, Takiguchi S, Fujisawa TX, Tomoda A
2. 発表標題 Structural brain abnormalities in children and adolescents with comorbid autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder
3. 学会等名 American Academy of Child and Adolescent Psychiatry's 67th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Takiguchi S, Kosaka H, Tomoda A
2. 発表標題 Structural classification feature in children with ADHD using machine learning approach
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水野 賀史
2. 発表標題 MRIを用いた神経発達症に対する脳画像研究
3. 学会等名 第122回日本小児精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水野賀史, 丁ミンヨン, 滝口慎一郎, 友田明美
2. 発表標題 ADHD児における構造的ネットワークの変化
3. 学会等名 第60回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jung M, Mizuno Y, Fujisawa TX, Takiguchi S, Kosaka H, Tomoda A
2. 発表標題 COMT genotype affect cortical thickness and surface area abnormalities in boys with ADHD -Machine learning and imaging genetics approach to ADHD-
3. 学会等名 第2回ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mizuno Y, Jung M, Fujisawa TX, Takiguchi S, Kosaka H, Tomoda A
2. 発表標題 The Effects of Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Polymorphism on Cortical Thickness and Surface Area Abnormalities in Children With ADHD
3. 学会等名 American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 's 65th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水野賀史, 滝口慎一郎, 友田明美
2. 発表標題 ADHD児における大脳皮質厚と表面積に対するCOMT遺伝子多型の影響
3. 学会等名 日本小児精神神経学会第120回記念大会
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
研究協力者	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 (13401)	
研究協力者	谷池 雅子 (Taniike Masako)	大阪大学・連合小児発達学研究所・教授 (14401)	
研究協力者	下野 九理子 (Shimono Kuriko)	大阪大学・連合小児発達学研究所・准教授 (14401)	
研究協力者	丁 ミンヨン (Minyoung Jung)	福井大学・学術研究院医学系部門・客員准教授 (13401)	
研究協力者	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 (13401)	
研究協力者	牧田 快 (Makita Kai)	福井大学・子どものこころの発達研究センター・学術研究員 (13401)	
研究協力者	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・准教授 (13401)	

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			
米国	Stanford University			
米国	Harvard University			