

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K03370

研究課題名（和文）認知機能特異的な脳機能ネットワークに基づく多角的な発達障害の連続性の解明

研究課題名（英文）Investigation of multi-dimensional continuity in developmental disorders based on brain network

研究代表者

板橋 貴史（Itahashi, Takashi）

昭和大学・大学共同利用機関等の部局等・講師

研究者番号：70636943

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、自閉スペクトラム症（ASD）、注意欠如多動性（ADHD）および定型発達者から、構造MRI、安静時fMRIデータ、臨床症状および認知課題データの収集・解析を行い、ASDとADHDにおける連続性・異同の検討を行なった。構造MRIデータから抽出した皮質厚に対してHYDRAと呼ばれる半教師あり学習アルゴリズムを適用し、ASD・ADHDは生物学的に異なる神経発達症であるかを検討した。更に、青年・成人感覚プロフィールを用いて感覚症状、機能的結合および両疾患の中核症状がどのように関連するかを検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ASDおよびADHDは、併存率が高く、様々なレベルで共通性が報告されている。従って、脳構造、脳機能、症状および行動レベルにおいて、両疾患の異同を明らかにする事は、学術的および社会的意義があると考えられる。当初予定していた複数課題遂行中のfMRIを同一被験者から収集する事は、協力者の負担の観点から変更を余儀なくされた。脳構造においては両疾患は重複する診断であることが示唆され、更に感覚症状に関連する脳機能的結合が両疾患の中核症状（社会認知、不注意症状、多動症状）を説明することを示した。この結果は、感覚症状が両疾患において重要な要因であることを示唆しており、社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we conducted the collection and analysis of structural MRI, resting-state fMRI data, clinical symptoms, and cognitive task data from individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD), Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), and typically developing individuals, to examine the continuity and differences between ASD and ADHD. We first applied a semi-supervised machine learning algorithm called HYDRA to investigate whether ASD and ADHD are biologically distinct neurodevelopmental disorders based on the cortical thickness extracted from structural MRI data. Additionally, we examined how sensory symptoms, resting-state functional connectivity, and core symptoms of both disorders are related using partial least square correlation method.

研究分野：精神医学

キーワード：発達障害 自閉スペクトラム症 注意欠如多動症 fMRI サブタイピング

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (ASD) は社会相互性の障害を中核症状に持つ発達障害の一種である。一方、注意欠如・多動症 (ADHD) は、不注意や衝動性を中核症状に持つ発達障害の一種である。これまで両疾患は発達障害の異なる疾患群であるとされてきた。しかし、両者は互いの中核症状に対し同程度の症状を認め、併存率は37%から85%と非常に高く、共通した神経基盤異常が報告されている。両疾患の共通性に関する様々な知見から、両疾患は連続体の可能性がある。しかし、先行研究の殆どが臨床診断に基づく群間比較であり、両疾患の連続体は十分に検証されていない。

近年、遺伝子、神経画像、認知機能などの異なるレベルの特徴に基づき、精神疾患をクラスタリングし、生物学的に均質な群 (サブタイプ) に対して治療を行うプレジジョン・メディスンという考え方に注目が集まっている。統合失調症、双極性障害、気分障害などの精神疾患では、この考え方にに基づき神経画像や認知機能から均質な群を抽出する試みがなされている。一方、ASDやADHDでは、個々の疾患内における連続性やサブタイプの検証は行われていないが、両疾患を跨ぐ連続性・サブタイプの有無について殆ど報告されていない。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、ASDとADHDを包括的に扱い、脳機能ネットワーク、認知機能、臨床症状の異なるレベルで両疾患の連続性・サブタイプの有無を多元的に比較・検証することである。

3. 研究の方法

1) 構造MRIから抽出される特徴量に基づくASD・ADHDのサブタイプング

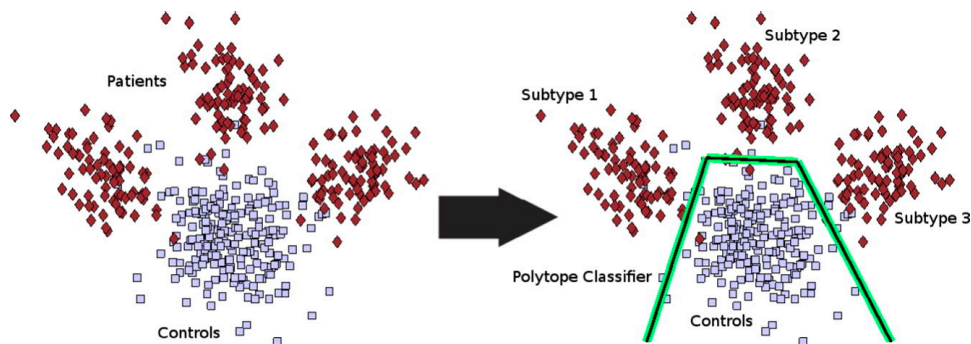


図1. HYDRAの概念図 (Varol et al. NeuroImage 2017)

成人ASD当事者、成人ADHD当事者および定型発達成人の3群からT1強調画像を収集し、皮質厚および皮質面積をFreeSurferを用いて抽出した。得られた特徴量に対して、Heterogeneity through Discriminant Analysis (HYDRA) と呼ばれる半教師あり学習を適用した。

HYDRAは、定型発達と神経発達群 (ASDとADHDの両群を併せた群) をより精度よく分類可能となるように、脳構造特徴に基づいて神経発達群をサブタイプに分類する (図1)。生物学的な基盤がASDとADHDで異なるのであれば、得られうるサブタイプはASDおよびADHDの診断を反映したサブタイプとなる事が想像される。

2) 感覚症状・安静時脳機能的結合および中核症状の関連性

成人ASD当事者、成人ADHD当事者および定型発達成人の3群から感覚症状、安静時fMRIおよび臨床症状を収集した。感覚症状は、青年/成人感覚プロフィール (Adolescent/Adult Sensory Profile; AASP) を用いて評価した。臨床症状は、自閉スペクトラム指数 (AQ) およびConners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS) を用いて評価した。安静時fMRIデータは、fMRIprepおよびCiftifyを使って前処理を行い、合計376個の脳領域の機能的結合を計算した。

図2に示すように、各々の機能的結合に対して、感覚症状 (低登録、感覚過敏、感覚探求、感覚回避) を独立変数として重回帰分析を行い、各感覚症状に関連する機能的結合を同定する。その後、Partial Least Squares Correlation (PLS-C) を用いて、感覚症状に関連する機能的結合とAQおよびCAARSによって特徴づけられるASD特性およびADHD症状との関連を検討した。

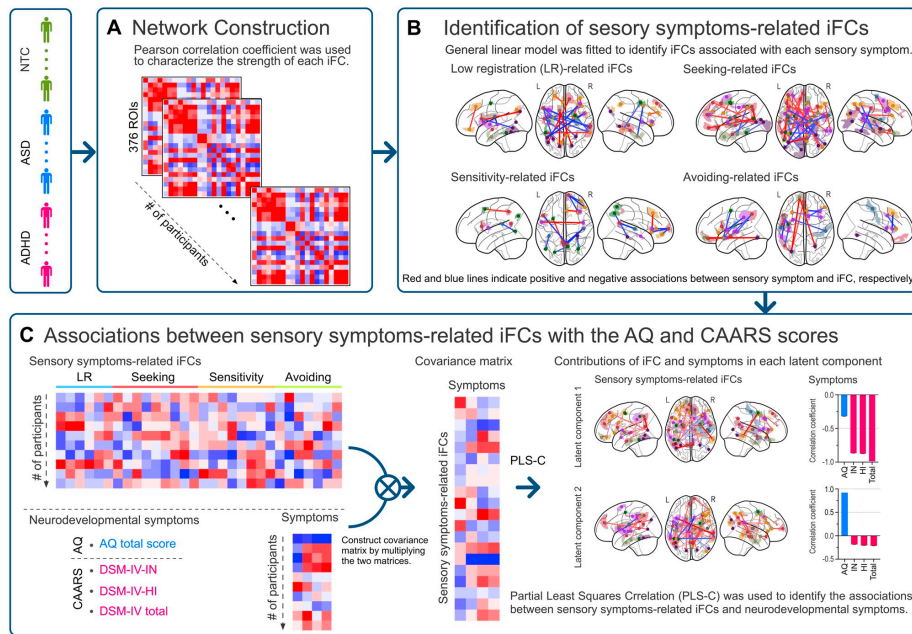


図2. 感覚症状・脳機能結合・臨床症状の関連性の解析スキーマ

4. 研究成果

1) 構造MRIから抽出される特徴量に基づくASD・ADHDのサブタイピング

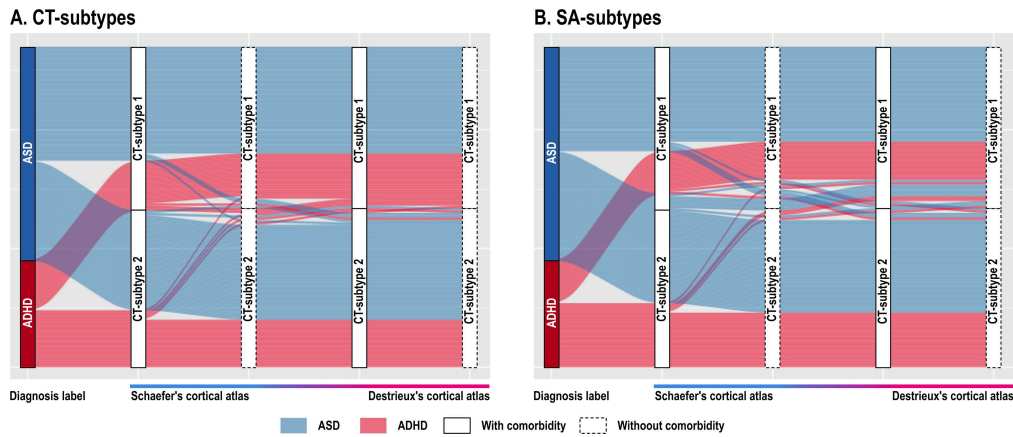


図3. HYDRAによって同定されたサブタイプと診断の関係。(A)皮質厚 (CT) を用いたサブタイプ、(B)皮質面積 (SA) を用いたサブタイプを示す。

皮質厚 (Cortical thickness; CT) ・皮質面積 (Surface area; SA) の特徴量に対して、それぞれHYDRAを適用した。結果、2つのサブタイプがそれぞれの指標に対して同定された。得られたサブタイプに対して、カイ二乗検定を適用した。その結果、臨床診断に基づく統計的有意な偏りはみられなかった。この得られたサブタイプは、脳領域のアトラスや併存の有無に対して頑健である事が示された (図3)。

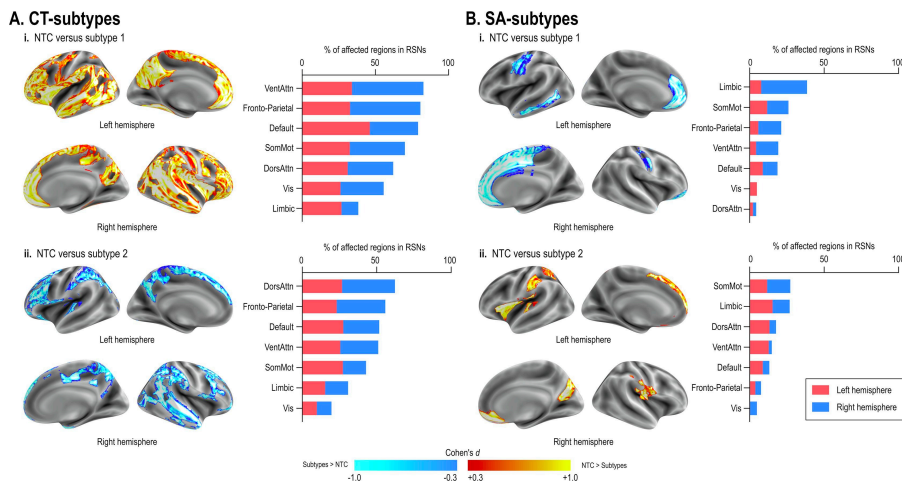


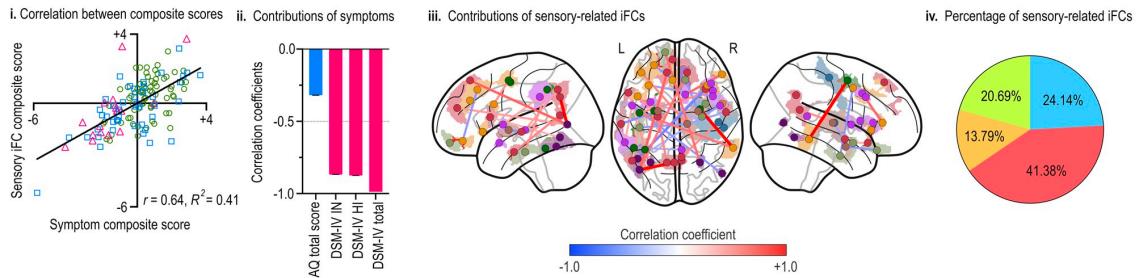
図4. HYDRAによって同定されたサブタイプと定型発達の間比較結果

また、皮質厚に基づくサブタイプ1は、定型発達に比べて全体的に皮質厚が薄いことが示されており、Ventral attention network (VAN)、Fronto-parietal network (FPN) および Default-mode network (DMN) の領域に群間差を呈していた(図4A)。一方、皮質厚に基づくサブタイプ2は、Dorsal Attention Network (DAN) やFPNの皮質厚が定型発達に比べて厚くなっていることが示された。これらの結果より、ASDとADHDは少なくとも皮質厚・皮質面積に基づく指標上では其々の診断を反映しないことが示された。

2) 感覚症状・安静時脳機能的結合および中核症状の関連性

AASPに含まれる低登録、感覚回避、感覚探求、感覚過敏の四つの象限を独立変数として、各機能的結合に対して重回帰分析を行うことで、感覚症状に関連する機能的結合を同定した。その後、Partial Least Squares Correlation (PLS-C) を用いて、感覚症状に関連する機能的結合と臨床症状(AQの社会認知およびCAARSの不注意・多動性・DSM-IVの臨床症状)の関連性を検討した。

A Latent component 1



B Latent component 2

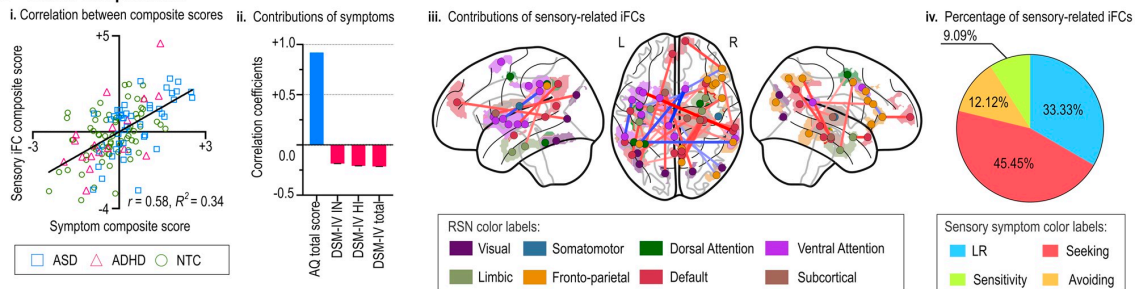


図5. Partial Least Squares Correlation (PLS-C)によって同定された感覚症状関連の機能的結合と臨床症状の関係性

Permutation testを用いて、臨床症状と関連する二つの成分を同定した。一つ目の成分は、ADHD症状と関連し、二つ目の成分はASD症状と関連することが明らかになった(図5)。これらの結果は、感覚症状がASD・ADHDのそれぞれの臨床症状の形成を示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Itahashi Takashi, Noda Yoshihiro, Iwata Yusuke, Tarumi Ryosuke, Tsugawa Sakiko, Plitman Eric, Honda Shiori, Caravaggio Fernando, Kim Julia, Matsushita Karin, Gerretsen Philip, Uchida Hiroyuki, Remington Gary, Mimura Masaru, Aoki Yuta Y., Graff-Guerrero Ariel, Nakajima Shinichiro	4. 巻 32
2. 論文標題 Dimensional distribution of cortical abnormality across antipsychotics treatment-resistant and responsive schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 102852 ~ 102852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2021.102852	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 -

1. 著者名 Itahashi Takashi, Kosibaty Neda, Hashimoto Ryu Ichiro, Aoki Yuta Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Prediction of life satisfaction from resting state functional connectome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e2331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.2331	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 -

1. 著者名 Cortese Samuele, Aoki Yuta Y., Itahashi Takashi, Castellanos F. Xavier, Eickhoff Simon B.	4. 巻 60
2. 論文標題 Systematic Review and Meta-analysis: Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Studies of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry	6. 最初と最後の頁 61 ~ 75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaac.2020.08.014	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 Itahashi Takashi, Fujino Junya, Hashimoto Ryu-ichiro, Tachibana Yoshiyuki, Sato Taku, Ohta Haruhisa, Nakamura Motoaki, Kato Nobumasa, Eickhoff Simon B., Cortese Samuele, Aoki Yuta Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 Transdiagnostic subtyping of males with developmental disorders using cortical characteristics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroImage: Clinical	6. 最初と最後の頁 102288 ~ 102288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nicl.2020.102288	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 Itahashi Takashi, Fujino Junya, Sato Taku, Ohta Haruhisa, Nakamura Motoaki, Kato Nobumasa, Hashimoto Ryu-ichiro, Di Martino Adriana, Aoki Yuta Y	4. 巻 2
2. 論文標題 Neural correlates of shared sensory symptoms in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Communications	6. 最初と最後の頁 fcaa186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/braincomms/fcaa186	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

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------