

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：32202
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2022
課題番号：19K17016
研究課題名（和文）難治性ADHDの新規治療・『ニューロフィードバック経頭蓋直流電気刺激法』の開発

研究課題名（英文）Exploration of tDCS-based ADHD treatment

研究代表者
門田 行史（Monden, Yukifumi）

自治医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80382951
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）：研究開始当初の背景はADHDに特異的な脳障害に対して外から磁気刺激を行い、ADHD症状の改善有無を検証することを目的としていた。しかし、開始当初にADHDの併存症であるASDを合併する患者が持つADHD単独例とは異なる脳障害の存在が明らかとなり、両疾患の脳機能学的な比較検証をすすめた。ASDは、ADHDの3～6割に合併するとされるが、ASDがADHDの病態に与える影響について不明である。本研究では、脳機能の賦活と認知機能課題成績に注目してAIを用いて高確率で各病態をすることが可能であった。今後、両疾患の特異的病変に対して磁気刺激治療の介入を予定している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では認知課題成績と脳機能変化を数値化してAIアプローチを活用しADHDの病態解明に挑んだ。同様に機械学習アプローチを活用した神経疾患の分類に焦点を当てたfNIRS研究は数件しかない。例えば、アルツハイマー病1)、外傷性脳損傷2)、うつ病3)等である。薬物治療前後の反応性に着目して病態検証し、さらにAIに基づく分類をした報告はまれである。本結果は、2022年日本ADHD学会において最優秀口演賞を頂いた。

研究成果の概要（英文）：The initial background of the research was to investigate the specific brain impairments related to ADHD and verify the effectiveness of external magnetic stimulation in improving ADHD symptoms. However, it became evident at the beginning of the study that patients with ADHD combined with ASD (Autism Spectrum Disorder) had different brain impairments compared to cases of ADHD alone. This prompted further exploration and comparison of the brain functioning between both conditions. ASD is known to coexist in 30-60% of individuals with ADHD, but the impact of ASD on the pathophysiology of ADHD remains unclear. In this study, using AI, we focused on brain activation and cognitive task performance to accurately identify each condition with a high probability. In the future, we plan to intervene with magnetic stimulation therapy for specific lesions associated with both disorders

研究分野：脳機能研究

キーワード：光トポグラフィー

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初の背景は注意欠陥多動性障害 (ADHD) に特異的な脳障害に対して外から磁気刺激を行い、ADHD 症状の改善有無を検証することを目的としていた。しかし、開始当初に ADHD の併存症である自閉症スペクトラム障害 (ASD) を合併する患者が持つ ADHD 単独例とは異なる脳障害の存在が明らかとなり、両疾患の脳機能学的な比較検証をすすめた。

2013 年に発表された「精神障害の診断と統計マニュアル第 5 版」(DSM-5) では、ADHD と ASD の併存診断が認められるようになった。ASD は、全 ADHD 患者の 3 ~ 6 割に合併するとされるが、ASD が ADHD の病態に与える影響について不明である。

2. 研究の目的

本研究では、ADHD の磁気刺激治療の効果研究に先立ち ASD の合併と非合併に伴う ADHD の病態解明研究を実施した。

3. 研究の方法

対象と方法

対象：

Wechsler Intelligence Scale for Children - Third Edition (WISC-III) または Fourth Edition (WISC-IV) で測定した 86 名のフルスケール IQ (FSIQ) スコアは 70 以上の対象者である合計 86 名のデータを分析した (定型発達児 (typical development : TD) : 44 名、ASD を伴わない ADHD : 27 名、ASD を伴う ADHD : 15 名)。

TD は、患者群と年齢と性別をマッチさせた MPH 未投与例である。

方法：

行動抑制課題である GoNogo 課題の反応時間 (RT) と反応時間分散 (RTV) に反映される認知パフォーマンスと、機能的近赤外分光法 (fNIRS) による神経活性化を調査した。ADHD と ASD を合併する ADHD の区別のため、薬物治療を受けていない子供と MPH を投与した子供の区別を試みた。分類法の最適化とクロスバリデーションを行い、ロバストなパラメータと分類器を選択した。

4. 研究成果

認知パフォーマンスに関しては、RT と RTV の群間差変化 (対照 vs 投薬前 ASD 有無 ADHD、投薬後 ASD 有無 ADHD) としてパラメータを定義することが可能であった。fNIRS による測定では、MPH 投与時の多チャンネル課題誘発活性の単一または平均値としてパラメータを定義することが可能であった。その結果、ASD の有無にかかわらず、ADHD 児では TD と比較して RT の平均値およびミュー (μ) が有意に減少した。さらに、ASD の有無にかかわらず、ADHD 児では MPH 投与により RT の平均値および μ が速くなることが示された。fNIRS 測定では、ADHD 児は右半球の MPH 誘発活性化が顕

著であり、区別された（図1）。一方、ASD 併発の ADHD 児は、全領域で活性化が小さい傾向があった。その結果、fNIRS による右半球の賦活と、MPH 投薬下での平均・ μ パフォーマンスの正規化により、高い特異度（85.2%）、感度（82.4%）、精度（84.1%）で弁別できることを証明した。

図 1

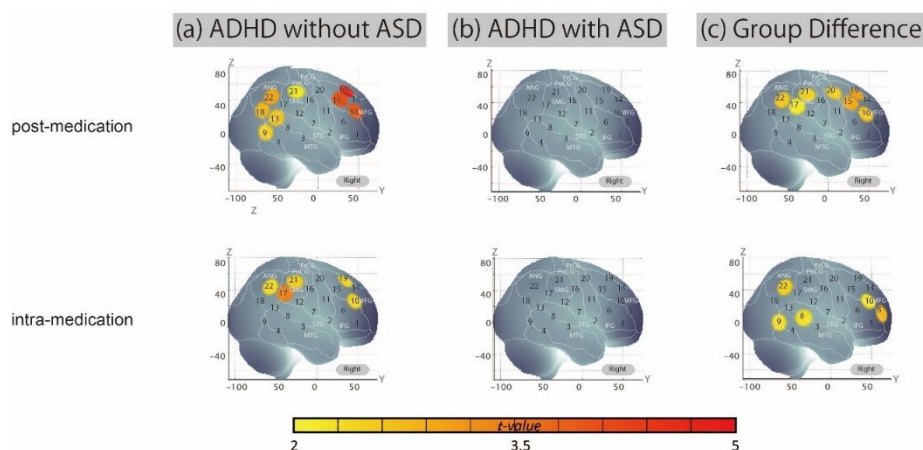


図 1 の説明

脳機能変化の結果：

post medication: ADHD 治療薬である MPH 内服後の脳機能変化、intra medication: MPH 内服前後の脳機能変化

(a) ASD 非合併 ADHD 群、(b) ASD 合併 ADHD 群、(c) ASD 非合併 ADHD 群と ASD 合併 ADHD 群の群間比較の結果。oxy-Hb 信号の t-map を表示、カラーバーにより有意 t 値（ペア t 検定、2 サンプル t 検定）表示。すべての座標は MNI 空間である。MPH 内服後、および、内服前後に ASD 非併存群のみ右前頭前野と右頭頂葉に有意な血流上昇を確認した。

考察：

ASD 合併と非合併は ADHD の病態に深く影響する。ASD 非合併例では、MPH 内服後にドーパミン関連ネットワークである前頭前野と頭頂葉の血流賦活がみられるが、ASD 非合併例ではみられなかった。また、両群における認知機能課題の反応速度と脳機能変化の動きに同じ傾向があることから異なる病態を可視化できたと考えられる。

本研究では認知課題成績と脳機能変化を数値化して AI アプローチを活用し ADHD の病態解明に挑んだ。同様に機械学習アプローチを活用した神経疾患の分類に焦点を当てた fNIRS 研究は数件しかない。例えば、アルツハイマー病¹⁾、外傷性脳損傷²⁾、うつ病³⁾等である。薬物治療前後の反応性に着目して病態検証し、さらに AI に基づく分類をした報告はまれである。本結果は、2022 年日本 ADHD 学会において最優秀口演賞を頂き、現在論文投稿中である。

文献

1) Chiarelli et al., Evidence of Neurovascular Un-Coupling in Mild Alzheimer's Disease through Multimodal EEG-fNIRS and Multivariate Analysis of Resting-State Data. *Biomedicines*. 2021

2)Karamzadeh et al., A machine learning approach to identify functional biomarkers in human prefrontal cortex for individuals with traumatic brain injury using functional near-infrared spectroscopy. *Brain Behav.* 2016

3)Zhu et al., Classifying Major Depressive Disorder Using fNIRS During Motor Rehabilitation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2020

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Matano Miyuki, Monden Yukifumi, Kurane Koyuru, Kawasaki Masako, Kamo Toshiko	4. 巻 64
2. 論文標題 Potential of internet delivered PCIT for ASD in the COVID 19 era: A pilot study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 1-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14699	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 -
1. 著者名 Hirai Masahiro, Sakurada Takeshi, Ikeda Takahiro, Monden Yukifumi, Shimoizumi Hideo, Yamagata Takanori	4. 巻 64
2. 論文標題 Developmental changes of the neural mechanisms underlying level 2 visual perspective taking: A functional near infrared spectroscopy study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Developmental Psychobiology	6. 最初と最後の頁 1-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dev.22229	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 Hirai Masahiro, Sakurada Takeshi, Izawa Jun, Ikeda Takahiro, Monden Yukifumi, Shimoizumi Hideo, Yamagata Takanori	4. 巻 11
2. 論文標題 Greater reliance on proprioceptive information during a reaching task with perspective manipulation among children with autism spectrum disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-95349-0	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 -
1. 著者名 Matano Miyuki, Monden Yukifumi, Kurane Koyuru, Kawasaki Masako, Kamo Toshiko	4. 巻 64
2. 論文標題 Potential of internet delivered PCIT for ASD in the COVID 19 era: A pilot study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 1-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14699	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 -

1. 著者名 Ikeda Takahiro, Inoue Akari, Tanaka Daisuke, Hashimoto Tamao, Sutoko Stephanie, Tokuda Tatsuya, Kyutoku Yasushi, Maki Atsushi, Yamagata Takanori, Dan Ippeita, Monden Yukifumi	4. 巻 2
2. 論文標題 Visualizing Neuropharmacological Effects of Guanfacine Extended Release in Attention Deficit Hyperactivity Disorder Using Functional Near-Infrared Spectroscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroergonomics	6. 最初と最後の頁 1-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnrgo.2021.657657	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 -

1. 著者名 Ito Fumie, Matano Miyuki, Kato Ikuko, Monden Yukifumi, Sunohara Yuki, Kawasaki Masako, Kimura Hitoe, Furuichi Shima, Bussing Regina, Oe Yuka, Morita Nobuaki, Kim Yoshiharu, Brestan Knight Elizabeth, Eyberg Sheila, Kamo Toshiko	4. 巻 64
2. 論文標題 Establishing norms on the Japanese version of the Eyberg Child Behavior Inventory	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 1-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14910	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 Kamo Toshiko, Ito Fumie, Monden Yukifumi, Bussing Regina, Niwa Madoka, Kawasaki Masako, Matano Miyuki, Ujiie Yuri, Higaki Yuko, Oe Yuka, Morita Nobuaki, Kim Yoshiharu, Knight Elizabeth Brestan, Eyberg Sheila	4. 巻 1
2. 論文標題 Japanese Version of the Eyberg Child Behavior Inventory: Translation and Validation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Psychological Research	6. 最初と最後の頁 1-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jpr.12365	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 Kamo T, Ito F, Monden Y, Bussing R, Niwa M, Kawasaki M, Matano M, Ujiie Y, Higaki Y, Oe Y, Morita N, Kim Y, Elizabeth Knight B E, Eyberg S	4. 巻 Accepted
2. 論文標題 Japanese version of the Eyberg Child Behavior Inventory: Translation and Validation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Psychological Research	6. 最初と最後の頁 Accepted
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 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 Matano M, Monden Y, Kurane K, Kawasaki M, Kamo T.	4. 巻 Accepted
2. 論文標題 Potential of Internet-delivered PCIT for ASD in the COVID-19 era: A pilot study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric International	6. 最初と最後の頁 Accepted
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 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 -

1. 著者名 Sutoko S, Monden Y, Tokuda T, Ikeda T, Nagashima M, Funane T, Atsumori H, Kiguchi M, Maki A, Yamagata T, Dan I	4. 巻 31
2. 論文標題 Atypical dynamic-connectivity recruitment in attention-deficit/hyperactivity disorder children: An insight into task-based dynamic connectivity through an fNIRS study Journal	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-15
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 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 Hanley Mary, Riby Deborah M., Derges Michael John, Douligeri Anna, Philyaw Zackary, Ikeda Takahiro, Monden Yukifumi, Shimoizumi Hideo, Yamagata Takanori, Hirai Masahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Does culture shape face perception in autism? Cross cultural evidence of the own race advantage from the UK and Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Science	6. 最初と最後の頁 1-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/desc.12942	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 Sutoko Stephanie, Monden Yukifumi, Tokuda Tatsuya, Ikeda Takahiro, Nagashima Masako, Kiguchi Masashi, Maki Atsushi, Yamagata Takanori, Dan Ippeita	4. 巻 13
2. 論文標題 Distinct Methylphenidate-Evoked Response Measured Using Functional Near-Infrared Spectroscopy During Go/No-Go Task as a Supporting Differential Diagnostic Tool Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder Comorbid Children	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 5-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2019.00007	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 Sutoko Stephanie, Monden Yukifumi, Tokuda Tatsuya, Ikeda Takahiro, Nagashima Masako, Funane Tsukasa, Atsumori Hirokazu, Kiguchi Masashi, Maki Atsushi, Yamagata Takanori, Dan Ippeita	4. 巻 14
2. 論文標題 Atypical Dynamic-Connectivity Recruitment in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Children: An Insight Into Task-Based Dynamic Connectivity Through an fNIRS Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 10-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2020.00003	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 Hanley, M., Riby, DM.*, Derges, M-J., Douligeri, A., Philyaw, Z., Ikeda, T., Monden, Y., Shimoizumi, H., Yamagata, T., Hirai, M	4. 巻 5
2. 論文標題 Does culture shape face perception in autism? Cross cultural evidence of the own race advantage from the UK and Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Science	6. 最初と最後の頁 10-15
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 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 Sutoko Stephanie, Monden Yukifumi, Tokuda Tatsuya, Ikeda Takahiro, Nagashima Masako, Funane Tsukasa, Sato Hiroki, Kiguchi Masashi, Maki Atsushi, Yamagata Takanori, Dan Ippeita	4. 巻 6
2. 論文標題 Exploring attentive task-based connectivity for screening attention deficit/hyperactivity disorder children: a functional near-infrared spectroscopy study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurophotonics	6. 最初と最後の頁 1~1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1117/1.NPh.6.4.045013	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 Kawahara Yuta, Morimoto Akira, Oh Yukiko, Furukawa Rieko, Wakabayashi Kei, Monden Yukifumi, Osaka Hitoshi, Yamagata Takanori	4. 巻 42
2. 論文標題 Serum and cerebrospinal fluid cytokines in children with acute encephalopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 185 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2019.11.002	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 池田尚広、門田行史、井上あかり、Stephanie Sutoko、徳田竜也、橋本珠緒、田中大輔、牧敦、山形崇倫、檀一平太
2. 発表標題 光トポグラフィー検査を用いたAD/HDに対するグアンファシン(GXR)の脳機能学的薬理作用の可視化
3. 学会等名 第63回日本小児神経学会学術集会 優秀口演賞
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 俣野美雪、倉根超、山形崇倫、門田行史
2. 発表標題 Potential of practical Internet-delivered Parent-child Interaction Therapy in the COVID-19 era
3. 学会等名 第63回日本小児神経学会 優秀English session賞
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 檀一平太、池田尚広、川田雅子、門田行史
2. 発表標題 機械学習を用いたASD併存/非併存のADHD児の判別
3. 学会等名 優秀発表賞 日本ADHD学会学術集会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 池田尚広、門田行史、井上あかり、Stephanie Sutoko、徳田竜也、橋本珠緒、田中大輔、牧敦、山形崇倫、檀一平太
2. 発表標題 光トポグラフィー検査を用いた AD/HDに対するグアンファシン(GXR)の脳機能学的薬理作用の可視化
3. 学会等名 第63回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 門田行史（座長・企画者）
2. 発表標題 With コロナ時代の挑戦 -親子相互交流療法（PCIT）の実践-
3. 学会等名 日本赤ちゃん学会第20回学術学会 ラウンドテーブル3
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 門田行史
2. 発表標題 「脳科学に学ぶ発達障がい」～子どもの成長を見つめて～
3. 学会等名 栃木県下野市 保健福祉センターきらら館こぼと園主催 発達障がい講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 門田行史
2. 発表標題 発達障がい×脳機能
3. 学会等名 宇都宮市子ども発達センター主催「発達障がい×脳機能」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 門田行史
2. 発表標題 NIRSを用いた小児発達障がい研究-疾病理解や治療効果判定ツールの確率を目指して
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 門田行史
2. 発表標題 光トポグラフィーを用いた治療前後の脳機能変化からみる病態可視化・疾病理解
3. 学会等名 日本心理学会第83回大会 日立製作所シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 門田行史
2. 発表標題 発達障害の診療と対応～かかりつけ医に期待する家族支援と地域連携～
3. 学会等名 令和元年栃木県かかりつけ医等発達障害対応向上研修 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 門田行史(分担執筆)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2
3. 書名 第17版 今日の小児科治療指針	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 脳機能指標演算装置および脳機能指標演算方法	発明者 佐藤大樹, 牧敦, 門田行史, など	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、US 10,835,169 B2	取得年 2020年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

<https://www.jichi.ac.jp/usr/pedi/wp/group/neurology/index.html>

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