

令和 3 年 8 月 18 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K01891

研究課題名(和文) ADHDの親子中間表現型(認知,脳画像)の特定及び子への行動特性移行に関する研究

研究課題名(英文) Identification of co-sharing endophenotype between parents and children with ADHD characteristics, and its effect on the child's ADHD symptoms (behavioral characteristics).

研究代表者

原田 妙子 (Harada, Taeko)

浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任助教

研究者番号：60525963

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ADHDの生物学的指標の探索方法として「中間表現型」に焦点を当て、機能的近赤外光脳機能イメージング装置(fNIRS)を用いた脳賦活と実行機能課題との組合せによって測定される指標を中間表現型と捉え、特定することを目的とした。実行機能は、複合ルール管理課題に関する脳領域(両側前頭前野および運動前野)をfNIRSを用いて評価した。これにより、複合ルール管理の処理を担う脳領域が、認知や運動の制御を司る前頭前野や運動前野の領域を広範に賦活させることを明らかにした。今後、複合ルール管理課題がADHDの中間表現型を評価する指標として有用かどうかを検討していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在まで、実行機能の違いを定型児とADHD児の中間表現型研究により検討されてきたものの、ADHDの遺伝的形質(親子の共有因子)としての中間表現型については未だ検討がなされていない。ADHDの中間表現型における親子間の共有因子の有無や親の潜在的ADHD特性が子の行動特性に与える影響が明らかになれば、中間表現型を考慮した親の行動特性と子のADHD症状による問題行動の予防や対処法など、より効果的なアプローチを見出すことが可能となり、養育的介入への道筋が期待できる。よって、養育への介入を視野に入れた本研究の意義は大きいと言える。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined identification of endophenotype of ADHD, as the executive function index measured by a combination of cortical activity and performance of executive tasks, using functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS). Evaluation of executive functions was assessed in prefrontal and premotor regions using multiple rule management task by fNIRS. The results showed that bilateral prefrontal and premotor cortices are broadly involved in multiple rule management processing. We will examine whether the multiple rule management task can be utilized as a measure of the endophenotype of ADHD in the next study.

研究分野：認知科学

キーワード：注意欠如・多動症 中間表現型 実行機能

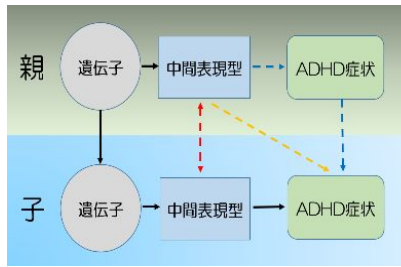
1．研究開始当初の背景

注意欠如・多動症 (attention deficit hyperactivity disorder : ADHD) は、幼少期より見られる発達水準に不相応な不注意、過活動、および衝動的な行動を特徴とする障害である。「診断と統計の手引き・第5版(DSM-5)」ではADHDの有病率は約5%とされ(APA, 2013)、日本における調査では、公立小中学校の児童・生徒の3.1%にADHDが推定されているが(文部科学省, 2012)、診断までは至らないまでもADHD的行動特性の問題を抱えた子どもの割合はさらに高いことが想定される。よって、この障害の背景にある神経基盤や環境因子に対する十分な理解を進めていくことが適切な支援を導くために重要となる。これまでの遺伝学研究から、ADHDの遺伝率は60%から90%と報告され (Woodら, 2010 ; Hawiら, 2015)、遺伝子が重要な役割を担っている (Doyleら, 2005; Faraoneら, 2005)。近年、ADHDが示す行動抑制の障害と実行機能(注意、抑制、ワーキングメモリー等)との関連が指摘されていることから(Cubilloら, 2012)、“適切な行動調節ができる力”としての認知的統制力に主眼をおいた障害の捉え方に注目が集まっている(Barkleyら, 1997 ; Willcuttら, 2005)。しかし未だに、診断の基本は行動に基づく判断基準に依っているため、行動特徴に大きな多様性(個人差)をもつADHDの診断には、評価者(臨床医)間でバラツキが生じている(齊藤ら, 2009 ; Munden & Arcelus, 2000)。従って、適切で精度の高い客観的診断の補助となりえるADHD固有の生物学的指標の確立が急務である。そこで、ADHDの生物学的指標の探索方法として期待されるのが実行機能を含めた「中間表現型」である。この中間表現型は、脳機能イメージングを利用し神経心理学的指標と脳機能、および遺伝子多型性の関連を定量的に示す指標として、その有用性が着目されている(Castellanos & Tannock, 2002 ; Galloら, 2016)。すなわち、神経心理学的指標および脳機能画像データの二つが中間表現型に該当する。現在までのADHD児の中間表現型に焦点を当てた研究では、ADHD群と定型群の違いを示すにとどまり、ADHD特有の指標となりうる中間表現型(実行機能の成績と脳賦活の特徴)については明確化に至っていない。

2．研究の目的

本研究は機能的近赤外光脳機能イメージング装置(fNIRS)を用いた脳賦活と神経心理学的指標の組合せによって測定される実行機能をADHDの中間表現型と捉え、ADHD群と定型群の親子を比較し、親および子に共通する特有なADHDの遺伝的形質としての「中間表現型」について明らかにする(図1・破線上下赤矢印, ↑)。また、ADHD児の親には臨床上明らかなADHD症状を呈しないまでもADHD的な行動特性を色濃く示す親(subclinical parents)も潜んでいる可能性があることから、親の中間表現型が子のADHD症状(行動特性)に与える影響(直接的影響、図1・破線黄矢印, →)、および親の呈するADHD症状が子の症状に与える影響(間接的影響、図1・破線青矢印, ↓)についても検討する。現在ADHDに関連する中間表現型として明らかになっているのは、行動抑制機能とこれに関連する前頭皮質線条体回路活動の低下(Crosbieら, 2008)や、視覚性および言語性のワーキングメモリーや注意の制御と関連する前頭前皮質背外側部(Kasperら, 2012 ; Castellanos & Tannock, 2002 ; Helpsら, 2010)である。したがって、本研究はこれらADHDの中間表現型の候補とされる実行機能課題とその領域にターゲットを絞り、NIRSを用いて脳画像データを獲得。

図 1 .



3 . 研究の方法

本研究では、当初予定していた小児被験者のリクルートに関しては、新型コロナウイルス蔓延により、子どもの被験者を対象とした実験を行うことが困難となり、実験実施の変更が余儀なくされた。したがって、成人を対象とする予備実験を実施した。当初の計画を変更し、ADHD 行動特性と実行機能の関連について、より高次の実行機能との関連を検討するため、成人期の被験者を対象とし、ワーキングメモリー課題とストループ課題をベースとした、さらに上位概念の認知要素を含む実行機能課題である複合ルールマネジメントパラダイム (Harada et al.2018) を用いて、NIRS を用いた脳機能画像データと実行機能課題の成績との関連を事前実験として調べた。

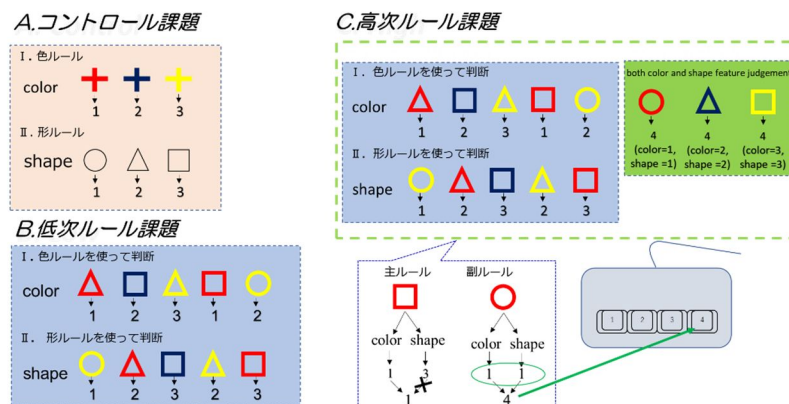
1) 研究参加者

本研究の被験者は、45名の健康な若者(女性21名、男性24名、平均年齢22.8歳、SD4.0歳)が参加した。被験者の知能指数(IQ, WAIS-III)の平均値は 115.6 ± 10.4 であった。全検査IQが80未満の1名は本研究データから除外した。

2) 実験デザイン

我々は、色と形という2つの次元の刺激に応じて、ルール処理の複雑さが異なる「複合ルールマネジメント課題」をデザインした(Harada ら 2018)。このパラダイムは、以下の3つの課題条件で構成されている(A.コントロール課題(一次元の刺激に対する単一ルール運用: control), B.低次ルール課題(二次元の刺激に対する単一ルール運用:Low), C.高次元のルール課題(二次元の刺激に対する複数のルール運用:High))の3レベル(図2)。すべての被験者は、A、B、Cの順にすべての課題を実行し、各タスクのルール(色または形)の順序は被験者間で調整した。

図 2 .

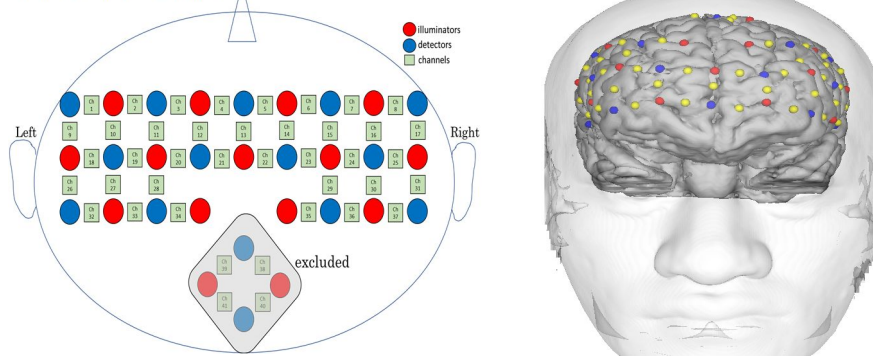


3つの課題条件では、各課題に6ブロックを設定した。各課題ブロック(29.5秒)は9試行で構成され、その後にレスト(27秒)を設けた。

3) 近赤外分光法による測定とデータ解析

マルチチャンネル fNIRS イメージングシステム(FOIRE-3000, 島津, 京都, 日本)を用い, 3 波長の半導体レーザーダイオード(780, 805, 830 nm)を使用し, 修正 Beer-Lambert 則に基づいて Hb 濃度の変化量を計算した。プローブホルダーは, 国際 10-20 システムの Cz と Fpz をランドマークに, 両側の前頭前野と運動前野をカバーするようソース-ディテクター間の距離が 3 cm になるように対称的に配置し, 合計 37 チャンネルを測定した(図 3)。

図 3 . ライトガイドの位置



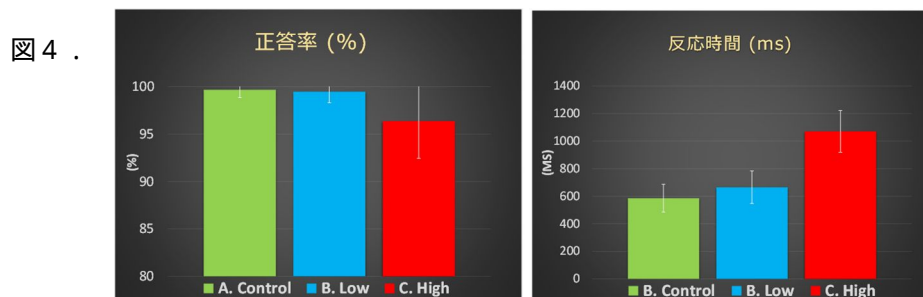
本研究では、酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)の信号変化を解析した。各チャンネルについて、各タスクブロックにおける oxy-Hb 信号の積分値を算出し、その値を各タスク条件のブロック間で平均化した。oxy-Hb 信号の変化による脳活動の評価は、C. 高次ルール課題および B. 低次ルール課題の積分値から A. コントロール課題の積分値の平均値を差し引くことで行った。各チャンネルの低次ルール課題と高次ルール課題の脳活動を対応のある T 検定で比較した。

課題の正答率および反応時間については、繰り返しのある ANOVA を用いて解析を行った

4 . 研究成果

行動データ(課題の正答率および反応時間)

課題間で正答率 ($F(2, 88) = 518.97, p < 0.0001; \text{partial } \eta^2 = .922$) と反応時間 ($F(2, 88) = 26.89, p < 0.0001; \text{partial } \eta^2 = .379$) に有意な差が見られた。正答率と反応時間は、高次ルール課題で他の課題よりも有意に高かった(各 $p < 0.001$)。

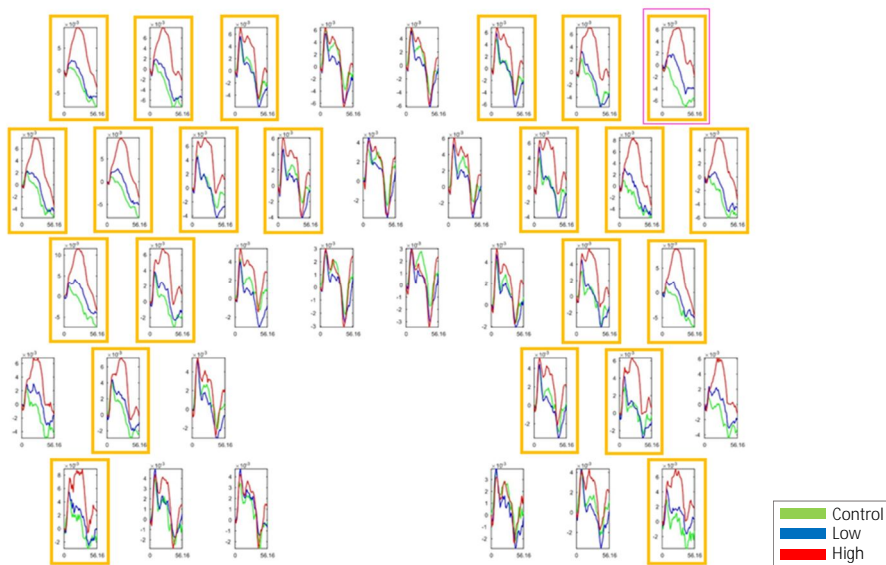


酸素化ヘモグロビン濃度(oxy-Hb)の変化

高次ルール課題では、低次ルール課題と比較して、両側の背外側前頭前野および腹外側前頭前野、両側の運動前野に位置するチャンネルで、皮質活動が有意に増加した($p < 0.05$, FDR 補正)。コントロール課題と比較して、低次ルール課題では、右の腹外側前頭前野領域のうちの一つのチャンネル(ch8)でのみ有意な変化が見られた($p < 0.05$, 未補正)。また、コントロール課題と

比較して、高次ルール課題での有意な活性化は、高次ルール課題と低次ルール課題を比較して示されたものと同様のチャンネルで観察された ($P < 0.05$ 、FDR 補正)。これらのことから、複合ルール課題の処理には、両側の前頭前野と運動前野が広範囲に関与していることが示された。

図5 . 高次ルール課題 vs. 低次ルール課題



本研究の結果は、より複雑なルール管理の処理を担う脳領域が、認知や運動の制御を司る前頭前野や運動前野の領域を広範に賦活させることを明らかにした。本研究から、前頭前野および運動前野を含む広範なネットワーク処理がどのように子どもの脳の発達の軌跡と関連するかを明らかにできる可能性がある。

< 引用文献 >

Alexis C Wood et al. Twin studies and their implications for molecular genetic studies: endophenotypes integrate quantitative and molecular genetics in ADHD research. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Sep;49(9):874-83.

Barkley, R. A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 1997, 121(1), 65-94.

Brainstorm Consortium et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*. 2018 Jun 22;360(6395):eaap8757.

Castellanos, F. X., & Tannock, R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(8), 617-628.

Developmental trajectory of rule management system in children. Harada T et al. *Sci Rep*. 2018 Aug 24;8(1):12798.

Ditte Demontis et al. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder *Nat Genet* . 2019 51(1):63-75.

Doyle, A. E et al. . Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*, 2005, 46(7), 774-803.

Faraone, S. V et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 2005. 57(11), 1313-1323.

Willcutt, E. G et al. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biol Psychiatry*, 2005, 57(11), 1336-1346

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Harada T, Tsuruno M, Shirokawa T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Developmental trajectory of rule management system in children	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12798
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-31235-6	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 Takahashi Nagahide, Nishimura Tomoko, Harada Taeko, Okumura Akemi, Choi Damee, Iwabuchi Toshiki, Kuwabara Hitoshi, Takagai Shu, Nomura Yoko, Newcorn Jeffrey. H., Takei Nori, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 10
2. 論文標題 Polygenic risk score analysis revealed shared genetic background in attention deficit hyperactivity disorder and narcolepsy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 284
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41398-020-00971-7	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 Takahashi Nagahide, Harada Taeko, Nishimura Tomoko, Okumura Akemi, Choi Damee, Iwabuchi Toshiki, Kuwabara Hitoshi, Takagai Shu, Nomura Yoko, Takei Nori, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 3
2. 論文標題 Association of Genetic Risks With Autism Spectrum Disorder and Early Neurodevelopmental Delays Among Children Without Intellectual Disability	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e1921644
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamanetworkopen.2019.21644	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 Tsuchiya Kenji J., Hakoshima Shuji, Hara Takeshi, Ninomiya Masaru, Saito Manabu, Fujioka Toru, Kosaka Hirota, Hirano Yoshiyuki, Matsuo Muneaki, Kikuchi Mitsuru, Maegaki Yoshihiro, Harada Taeko, Nishimura Tomoko, Katayama Taiichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Diagnosing Autism Spectrum Disorder Without Expertise: A Pilot Study of 5- to 17-Year-Old Individuals Using Gazefinder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 603085
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2020.603085	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 T. IWABUCHI, T. HARADA, A. SHIGETOMI, K. J. TSUCHIYA, N. TAKEI
2. 発表標題 Contributions of the cerebello-thalamo-cortical system to the processing of multiple rules
3. 学会等名 SfN's 49th annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harada T, Iwabuchi T, Tsuchiya KJ, Kuwabara H, Takei N, Hoshi Y
2. 発表標題 Functional organization of the prefrontal and premotor cortices for hierarchical rule management processing
3. 学会等名 fNIRS2018 (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
---------------------------	-----------------------	----

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