

令和 3 年 4 月 20 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15493

研究課題名（和文）社会性の障害の分子・神経・感覚要因を一元的に解明：ASDとADHDの超診断的評価

研究課題名（英文）Transdiagnostic evaluation of atypical sociality at metabolite, neural circuit, and sensory symptoms level

研究代表者

青木 悠太（AOKI, YUTA）

昭和大学・大学共同利用機関等の部局等・講師

研究者番号：70815810

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）：本研究では、RDoCの概念を念頭にASD当事者とADHD当事者の脳画像を解析した。まず、臨床診断は皮質の特徴を保証しないことを示した。感覚と脳の関係は臨床診断によらないことを示した。このことは、臨床診断よりも生物学的特徴を客観的に捉える必要性を示している。また、感覚症状の神経基盤はASD症状とADHD症状の両方の神経基盤となっており、その関係は診断によらないことを示した。この結果は、感覚症状がASD・ADHD症状の形成基盤であることを示唆しており、診断はその形成過程に関係がないことを意味している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義：これまでの生物学的研究においては診断間での群間比較が主流だった。しかし、異なる診断感で類似性した症状形成基盤があることや生物学的特徴を診断が保証しないことを示した本研究の結果は、群間比較の結果の解釈が限定的であることを意味している。将来的には、診断ベースではなく生物学的同質性保証したグループで解析を実施する必要があるという方向性を示すことができた。

社会的意義：臨床診断によって対応が治療方針や対応が変わる意義は神経科学的には乏しいというメッセージになったと考えている。診断中心から症状や生物学的特徴を中心において正確な医療を提供する必要性を示した。

研究成果の概要（英文）：In the current research, we analyzed neuroimaging data from individuals with ASD and those with ADHD on the premise of RDoC. First, we revealed that clinical diagnoses do not guarantee the biological homogeneity in cortical features. This finding suggested the necessity to subtype people to maximize biological homogeneity instead of subjective impression of clinicians. Then, we revealed that neural bases of sensory symptoms composed neural bases of both ASD and ADHD symptoms. This finding indicates that sensory symptoms contribute to developing both ASD and ADHD symptoms, regardless of clinical diagnoses.

研究分野：精神医学

キーワード：ASD ADHD 発達障害 脳画像 RDoC

1. 研究開始当初の背景

異なる精神疾患の間で共通する遺伝子・神経回路・生理現象の異常が見つかり、症状の重複を認めるという報告が相次いでいる。また、同一診断内でも異種性が高い。これらの知見は、診断群間で比較するという従来の精神医学の手法と診断に基づいて治療するという臨床方針の意義を薄めている。こういった観察・研究結果を受けて、正確な医療の提供するために臨床診断ではなく症状を構成する分子・神経回路・生理・行動レベルの連鎖を包括的に解明し、病態に応じて患者をクラスタリングすることが提唱されている。この試みは **Research Domain Criteria (RDoC)** と呼ばれる。

このように診断の境界の意義が問われる例に ASD と ADHD がある。ADHD 当事者に ASD 症状が、ASD 当事者に ADHD 症状が認められ、ASD 当事者で認められる遺伝子異常が ADHD 当事者でも認められるなど生物学的異常にも共通性がある。実際に、申請者らは、世界で初めて脳-症状関係が ASD と ADHD の診断の境界を超えてスペクトラムを形成していることを報告した。しかし、神経回路以外の ASD 症状の形成に寄与する要因（分子・生理症状・感覚/行動症状）がどのように ASD 症状を構成するかの検討には至っていない。症状がどのように形成されているのかは、異なる診断間でもその症状が同質なものであるかという問いである。この問いに対する答えは、治療方針が臨床診断に基づくべきなのかという疑問に答えるためのエビデンスを提供するため意義がある。

2. 研究の目的

上記の様に、本研究の目的は、ADHD 当事者の社会性の障害(ASD の中核症状)と ASD 当事者の社会性の障害が、類似した分子・神経回路・生理・行動レベルの連鎖の上に形成されているか検討することを目的とする。

3. 研究の方法

リクルート

ASD 当事者・ADHD 当事者および定型発達者(TDC)を昭和大学発達障害医療研究所の発達専門外来および広告で募集した。主たる被験者は成人であった。

脳画像取得

昭和大学発達障害医療研究所の MRI スキャナーで撮像する。撮像内容は、T1, T2, 拡散テンソル画像、proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS)とした。

解析

以下の二つのリサーチクエスチョンを念頭に解析を行なった。

リサーチクエスチョン 1：臨床診断は、皮質の生物学的特徴を保証しているか？

ASD 当事者と ADHD 当事者の皮質的特徴に基づいてサブタイピングを行う。その上で、サブタイプ内の臨床診断の比率を確認する。

リサーチクエスチョン 2：感覚症状が脳を介して ASD 症状・ADHD 症状を形成する過程に診断が関連するか？

サブクエスチョン A

ASD 当事者と ADHD 当事者の白質と感覚症状の関係を検討する。解析には Tract-Based Spatial Statics (TBSS)を用いる。

サブクエスチョン B

感覚症状と関連する脳の機能的結合を同定し、その脳機能的結合と ASD 症状と ADHD 症状の関係を検討する。解析には Heterogeneity through Discriminant Analysis (HYDRA)を用いる。

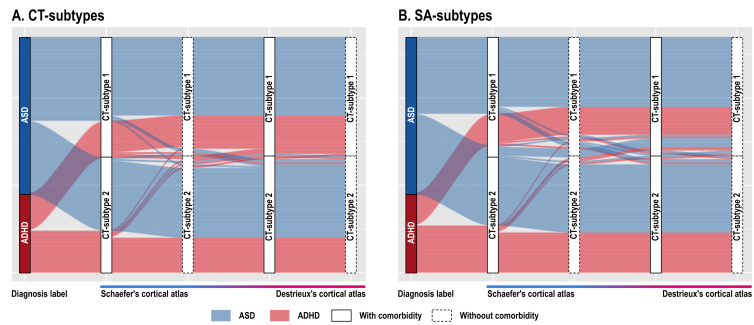
4. 研究成果

リサーチクエストジョン 1

105名のTDCと148名の発達障害当事者(99名がASDが主診断で49名がADHDが主診断)の脳画像を解析した。脳に機能的アトラスを当てはめ400の関心領域を設定した。この400の関心領域を利用してHYDRAを行なった。その結果、2つのサブタイプが発生した。しかし、それぞれのサブタイプのメンバーにおける臨床診断の割合は半々であった。この結果はアトラスを変えて関心領域数を変化させても、ASD・ADHD併発例を除外しても変わらなかった。臨床診断は皮質の特徴を保証して

いるとは言えなかった(Itahashi et al., NeuroImage Clin 2020)(図1)。

図1: ASDとADHDの臨床診断は皮質の特徴の同質性を保証しない



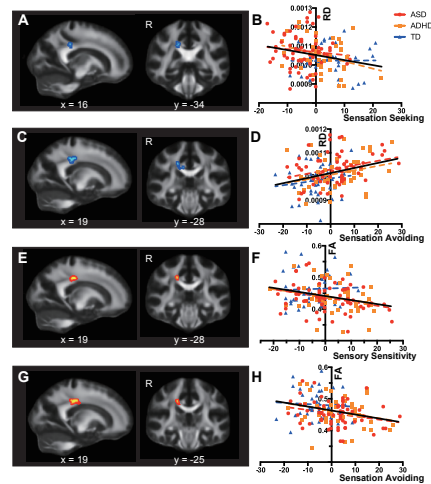
Itahashi et al., NeuroImage Clin 2020

リサーチクエストジョン 2

サブクエストジョン A

TBSSの結果、診断にかかわらず、感覚症状と白質の関係は共通していたことを示した(Ohta et al., Mol Autism 2020)。

図2: 感覚症状と白質の関係は診断にかかわらず共通



Ohta et al., Mol Autism 2020

サブクエストジョン B

感覚症状の神経基盤をASD・ADHDの診断に関わらず同定した。その感覚症状関連脳機能結合が、ASD・ADHDの症状にかかわらずASD症状・ADHD症状を予測することを報告した(Itahashi et al., Brain Comm 2020)

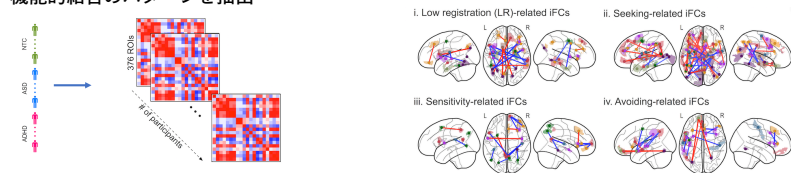
図3: 感覚症状の神経基盤はASD症状とADHD症状のいずれにも関連

まとめ

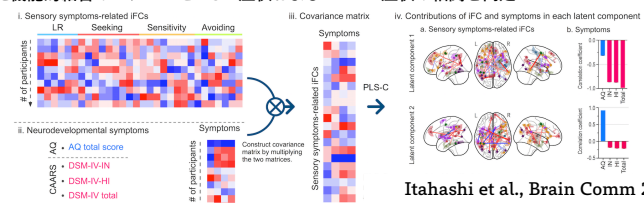
一連の研究ではRDoCに基づいてASDとADHDの診断の意義・感覚症状と発達障害症状の関連について検討した。

プロジェクトの進行は想定よりも早かったと考えている。これら3つに加えて、研究結果を、JAACAPをはじめとした複数の英文査読誌に報告できたことは想定外のアウトプットの量であった。

1. 診断に関わらず被験者をリクルート 機能的結合のパターンを抽出
2. 感覚症状と相関する機能的結合のパターンを同定 機能的結合のパターンを抽出



3. 2で同定した機能的結合のパターンとASD症状およびADHD症状の相関を同定



Itahashi et al., Brain Comm 2020

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamagata B, Itahashi T, Fujino J, Ohta H, Takashio O, Nakamura M, Kato N, Mimura M, Hashimoto RI, Aoki YY.	4. 巻 73
2. 論文標題 Cortical surface architecture endophenotype and correlates of clinical diagnosis of autism spectrum disorder.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci.	6. 最初と最後の頁 409-415
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.12854	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Yuta Aoki, Bun Yamagata, Takashi Itahashi, Junya Fujino, Haruhisa Ohta, Osamu Takashio, Motoaki Nakamura, Nobumasa Kato, Masaru Mimura, Ryu-ichiro Hashimoto
2. 発表標題 Cortical surface architecture endophenotype and correlates of clinical diagnosis of autism spectrum disorder
3. 学会等名 25TH ANNUAL MEETING OF THE ORGANIZATION FOR HUMAN BRAIN MAPPING（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuta Aoki, Bun Yamagata, Takashi Itahashi, Junya Fujino, Haruhisa Ohta, Osamu Takashio, Motoaki Nakamura, Masaru Mimura, Ryu-ichiro Hashimoto, and Nobumasa Kato
2. 発表標題 Cortical Surface Architecture Endophenotype and Correlates of Clinical Diagnosis of Autism Spectrum Disorder
3. 学会等名 INSAR 2019 ANNUAL MEETING（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuta Y. Aoki, Bun Yamagata, Takashi Itahashi, Junya Fujino, Haruhisa Ohta, Osamu Takashio, Motoaki Nakamura, Masaru Mimura, Ryu-ichiro Hashimoto, and Nobumasa Kato
2. 発表標題 Cortical Surface Architecture Endophenotype and Correlates of Clinical Diagnosis of Autism Spectrum Disorder
3. 学会等名 6th Congress of AsCNP（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木悠太
2. 発表標題 超診断的な症状－脳関係および診断の影響
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuta Aoki, Bun Yamagata, Takashi Itahashi, Junya Fujino, Haruhisa Ohta, Osamu Takashio, Motoaki Nakamura, Nobumasa Kato, Masaru Mimura, Ryu-ichiro Hashimoto
2. 発表標題 Cortical Surface Architecture Endophenotype and Correlates of Clinical Diagnosis of Autism Spectrum Disorder
3. 学会等名 International Society for Autism Research (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------	---------