

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15851

研究課題名（和文）定量的マルチモーダルMRIを用いた自閉症スペクトラム障害の病態解明

研究課題名（英文）Quantitative analysis of autism spectrum disorder using multimodal MRI

研究代表者

入江 隆介（Irie, Ryusuke）

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：30750210

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：自施設にて成人の自閉症スペクトラム障害（ASD）42例と定型発達例42例の頭部MRIデータを取得し、MRIによる神経突起イメージング（NODDI）の指標を用いて成人ASDにおける白質と灰白質の微細構造を多角的に評価した。ASD群では定型発達群と比べてNeurite density index (NDI)の低値と、Isotropic volume fraction (ISOVF)の高値を検出した。これらの結果は、ASDの白質・灰白質の神経細胞密度の低下、及び慢性神経炎症に関連する細胞外自由水の変化が病態基盤となる可能性を示唆し、NODDI指標のASDの診断バイオマーカーとしての有用性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、マルチモーダルな神経微細構造評価を可能にするNODDIを用いてASDの神経基盤を示唆するパラメータ変化を多角的に捉え、ASDの新たな臨床的バイオマーカーを開発した点にある。特に、ASDに特有の神経変性や慢性神経炎症の客観的評価を可能にし、ASDと他の類縁疾患との鑑別に寄与する可能性がある。ASDの早期診断と適切な治療を促進することで患者とその家族の生活の質を向上させ、医療資源の効率的な利用の促進にも波及するが期待される。

研究成果の概要（英文）：We obtained MRI data from 42 adult autism spectrum disorder (ASD) and 42 typically developing subjects at our own institution. We generated the parameters of the neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) to evaluate the white matter and gray matter microstructure in adult ASD. As a result, we detected lower neurite density index (NDI) and higher isotropic volume fraction (ISOVF) in the ASD than in the typical developments. These results suggest that reduced neuronal density in the white and gray matter in ASD and changes in extracellular free water related to chronic neuroinflammation may be the underlying pathology of ASD and indicate the usefulness of the NODDI index as a diagnostic biomarker for ASD.

研究分野：神経放射線学

キーワード：Autism Diffusion MRI Diffusion tensor imaging Brain microstructure Neuronal loss Neuroinflammation

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

自閉症スペクトラム障害(ASD)は代表的な神経発達障害であるが、未だその病態や発症メカニズムは明らかになっておらず、ASD 病態の解明・客観的 ASD 診断指標の開発は焦眉の課題である。脳 MRI 画像研究から ASD 病態と神経異常との関連が明らかになりつつあるが、シングルモダリティでは微細な神経構造異常の検出感度が不十分であること、横断的な研究だけでは ASD の年齢により変化する神経異常を捉えられず、潜在的な神経病理が検出できないことなどが大きな課題となっている。

## 2. 研究の目的

次世代構造・拡散定量 MRI を用いたマルチモーダル解析により、ASD の神経ミクロ構造及びマクロ構造異常とその病態への多角的アプローチによる、ASD の病態解明 及び客観的診断バイオマーカーの開発を目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1)

当該施設、3 テスラ MRI 装置を用いて成人 ASD 症例及び定型発達例の MRI 撮像及び年齢・性別などの患者情報、ASD 関連症状質問紙の (autism-spectrum quotient [AQ], empathizing quotient [EQ], and systemizing quotient [SQ]) の収集を行なった。ASD 及び定型発達例は各 40 例を目標としてリクルートを行なった。

### (2)

自施設 MRI で取得した MRI データは、脳拡散 MRI 定量解析で必須となる前処理(ノイズ除去、トランケーションアーチファクト除去、動きによる歪みの補正など)を独自に構築したパイプラインで実施した。さらに、次世代構造・拡散 MRI 定量指標である拡散テンソルイメージング(DTI)、神経突起イメージング(NODDI)、自由水イメージング(FWI)、diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) index の算出を行なった。

### (3)

算出された次世代構造指標(皮質厚、皮質容積)と、拡散 MRI 定量指標の内、DTI 及び NODDI 指標について神経微細構造変化を ASD 及び定型発達例間で比較した。大脳白質では Tract-based spatial statistics(TBSS)、大脳皮質及び深部灰白質では Gray matter-based spatial statistics (GBSS)を用いて全脳で網羅的に評価した。また、白質では JHU atlas、灰白質では Desikan-Killiany atlas を用いて局所白質・灰白質における拡散 MRI 定量指標の平均値を算出し、臨床指標(AQ, EQ, SQ)との相関解析を実施した。

## 4. 研究成果

### (1)

ASD 症例及び定型発達例の MRI 撮像及び臨床データの収集を行なった。実施期間中、COVID-19 の世界的流行により一時リクルートに遅延が生じたものの、最終的に目標症例数を超える 84 名 (ASD 42 例、定型発達例 42 例) の MRI データ及び臨床データ取得が完了し、当初の目標を達成した。

### (2)

全脳白質における NODDI 指標 (Neurite density index [NDI], Isotropic volume fraction [ISOVF], orientation dispersion index [ODI]) を用いて、神経密度・細胞外自由水・神経細胞分散に対応する定量値変化を網羅的かつ多角的に評価した。本検討では、対象を ASD 群 26 例 (男性 19 人、平均年齢 32.43 ± 9.02 歳)、定型発達群 25 例 (男性 17 人、平均年齢 34.43 ± 9.02 歳) とした。その結果、ASD 群における NDI の有意な低値、及び ISOVF の有意な高値を検出し、神経細胞密度の低下と慢性神経炎症に関連した細胞外自由水の変化を示唆する結果を示した。これらの変化は主に脳梁と上縦束、下縦束を含む連合線維など、言語的・社会的コミュニケーションに関連する白質路に局限していた(図1)。この局所的な変化は古典的拡散 MRI 定量指標 (DTI) より顕著であり、ASD で病理学的に障害が知られる領域に局限した。この結果から、我々のマルチモーダルなアプローチにより、ASD の病態に特異的な神経微細構造変化を捉え、神経細胞密度の低下や慢性神経炎症に関連する細胞外自由水の増加などの微細構造変性の評価に有用である可能性が示唆された。また、NDI は AQ の構成尺度である AQ-communication 値と有意な負の相関を示し、ASD におけるコミュニケーション障害の基盤となる神経変性を示唆する結果を示した。この結果は、本研究課題を通して ASD 患者の病態基盤となる白質微細構造変化を明らかにした可能性があり、客観的なコミュニケーション障害の重症度診断や、新薬の効果判定マーカーとしての利用に波及するかもしれない。さらに、Linear discriminant analysis using leave-one-out cross-validation を用いた ASD 群と TD 群の分類精度検証では、従来法の拡散テンソルイメージング (sensitivity, 69-81%; specificity, 72-80%) と比較して、神経突起イメージングではより高い分類精度 (sensitivity, 77-81%; specificity, 84%-88%) を示し、診断バイオマーカーとしての高い有用性を示唆する結果も示した。

この結果は、査読つき英文誌である *Molecular Autism* 誌に掲載された(1)。

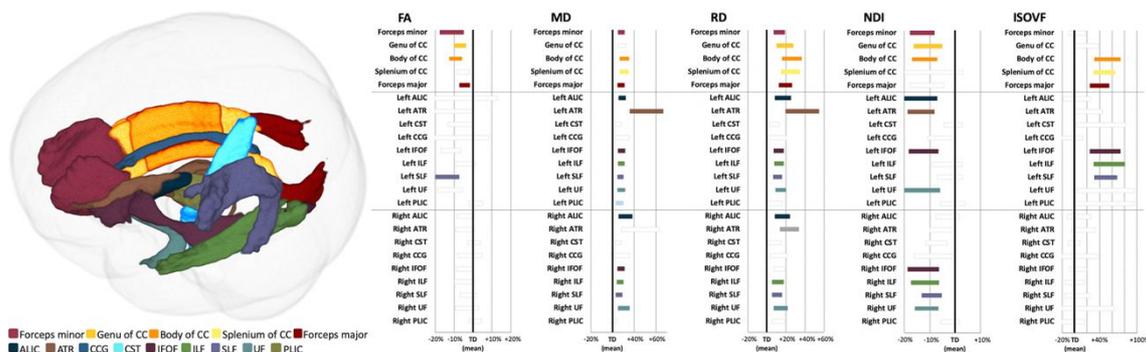


図 1. 定型発達群と比較した、ASD 群における拡散 MRI 指標の変化

(3)

全脳灰白質における NODDI 指標 (NDI, ISOVF, ODI) を用いて、神経密度、細胞外自由水、神経細胞分散に対応する定量値変化を包括的かつ多角的に評価した。本検討では、ASD 群 22 例 (男性 17 人、平均年齢  $34.42 \pm 8.27$  歳) 定型発達群 26 例 (男性 14 人、平均年齢  $32.57 \pm 9.62$  歳) を対象に、脳灰白質における NODDI 指標を全脳で探索的に比較した。その結果、左前頭前野 (中前頭葉尾側部、外側眼窩前頭葉、眼窩部、三角部、中前頭葉吻側部、上前頭葉領域) において ASD 群で NDI の有意な低値が検出された (図 2)。さらに、ROI 解析では左中前頭回吻側部における NDI は ASD 関連スコアである empathizing quotient (EQ) と有意な正相関を示した。これらの結果は、左中前頭回吻側部の神経細胞の変性・密度の低下が ASD における共感性の欠如の神経基盤となることを示唆している。これらの結果から、NODDI 指標は ASD の診断やその病態生理学の理解において有用なバイオマーカーとなり得る可能性があることが示された。さらに、ASD 患者の病態基盤となる灰白質微細構造変化が明らかになり、客観的な共感能力の評価や、新薬の効果判定に波及する可能性が示唆された。

この結果は、査読つき英文誌である *Frontiers in Neurology* 誌に掲載された(2)。

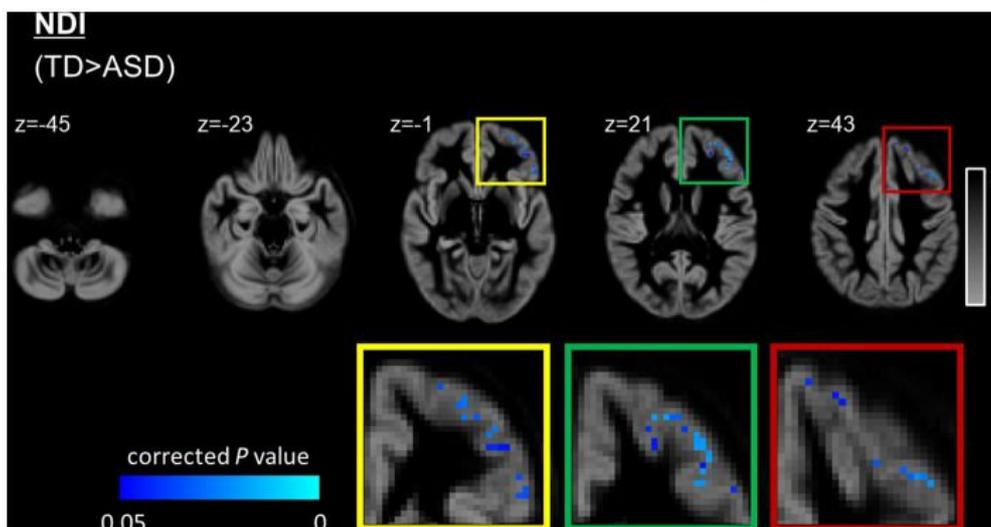


図 2. ASD 群及び定型発達群間の GBSS 結果

1. Andica C, Kamagata K, Kirino E, Uchida W, Irie R, Murata S, Aoki S. Neurite orientation dispersion and density imaging reveals white matter microstructural alterations in adults with autism. *Mol Autism*. 2021 Jun 30;12(1):48. doi: 10.1186/s13229-021-00456-4.
2. Arai T, Kamagata K, Uchida W, Andica C, Takabayashi K, Saito Y, Tuerxun R, Mahemuti Z, Morita Y, Irie R, Kirino E, Aoki S. Reduced neurite density index in the prefrontal cortex of adults with autism assessed using neurite orientation dispersion and density imaging. *Front Neurol*. 2023 Aug 11;14:1110883. doi: 10.3389/fneur.2023.1110883.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Andica Christina, Kamagata Koji, Kirino Eiji, Uchida Wataru, Irie Ryusuke, Murata Syo, Aoki Shigeki	4. 巻 12
2. 論文標題 Neurite orientation dispersion and density imaging reveals white matter microstructural alterations in adults with autism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Autism	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） 10.1186/s13229-021-00456-4	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 Arai Takashi, Kamagata Koji, Uchida Wataru, Andica Christina, Takabayashi Kaito, Saito Yuya, Tuerxun Rukeye, Mahemuti Zaimire, Morita Yuichi, Irie Ryusuke, Kirino Eiji, Aoki Shigeki	4. 巻 14
2. 論文標題 Reduced neurite density index in the prefrontal cortex of adults with autism assessed using neurite orientation dispersion and density imaging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	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） 10.3389/fneur.2023.1110883	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
---------	---------