

グラントNo.: L S I 2 3 1 0 1

ライフサイエンスイノベーションセンター  
令和5年度「学内共同研究等研究費助成」

## トラベリングサブジェクト法を用いた神経発達症児の神経基盤の解明

研究代表者： 寿 秋露（子どものこころの発達研究センター・特命助教）

共同研究者： 水野 賀史（子どものこころの発達研究センター・准教授）、岡沢 秀彦（高エネルギー医学研究センター・教授）、辻川 哲也（医学部放射線医学 教授）

概 要	
神経発達症の病態解明に向けて、大規模な脳画像研究が行われるようになってきているが、多機関共同 MRI 研究では、機関ごとに MRI の機種が異なることによって生じる測定バイアスの影響が問題となっている。そこで本研究では、連合大学院のネットワークを利用して集積した神経発達症の大規模脳画像データベースに対して、トラベリングサブジェクト (TS) 法を用いることでこの課題を克服し、神経発達症の生物学的神経基盤を明らかにすることを目的とした。まず、TS15 名に対して各機関（福井大学、大阪大学、千葉大学）で MRI を撮像し、TS 法の有効性を検証した。次に、共同で集積した MRI データ (381 人) を TS 法で補正し、神経発達症児と健常児の脳構造を比較することで、神経発達症に特徴的な脳領域を明らかにした。	
関連キーワード	脳画像、トラベリングサブジェクト法、神経発達症、MRI 機種間差、脳構造

### 研究の背景および目的

注意欠如・多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD) は、不注意 (気が散りやすい、不注意な間違いが多い)・多動性-衝動性 (落ち着きがない、我慢するのが苦手、衝動的な行動が抑えられない) を特徴とし、自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder: ASD) は、対人的コミュニケーションの問題、こだわりが強い (興味・関心の偏り、特定の行動を繰り返す)、感覚の異常 (聴覚過敏、触覚鈍麻など) を特徴とした神経発達症である。ADHD、ASD の有病率はそれぞれ約 7% (Thomas et al., 2015)、約 1.5% (Baio et al., 2014) と高く、神経発達症児は、上記の症状のために日常生活に問題が生じており、二次障害としてうつ病や不安症などの精神疾患を発症するリスクが高い。

神経発達症の病態解明に向けて、大規模な脳画像研究が行われるようになってきているが、多機関共同 MRI 研究では、機関ごとに MRI の機種が異なることによって生じる測定バイアスの影響が問題となっている (Yamashita et al., 2019)。そこで本研究では、連合大学院のネットワークを利用して集積した 1000 名以上の大規模脳画像データベースに対して、トラベリングサブジェクト (TS) 法

を用いて測定バイアスを補正することでこの課題を克服し、神経発達症の生物学的神経基盤を明らかにすることを目的とする。TS 法は、近年開発された革新的な MRI 機種間差の補正アプローチで、同じ参加者が複数の機関の MRI で撮像することで測定バイアスのみを抽出し、より正確なデータ補正が可能となる。

まずは TS 法の有効性を確認し、その上で、TS 法を用いて各脳画像データを補正し、神経発達症 (ADHD と ASD) の脳構造と脳神経ネットワークの特徴を明らかにし、客観的なバイオマーカーの開発につなげる。本研究の成果は、これまで主観的な判断によりなされてきた診断・治療から、客観的な診断・病態に応じた根本的な治療へのパラダイムシフトを引き起こすことにつながる潜在性を秘めている。その結果、早期診断・介入を可能にして、神経発達症児の QOL が向上すると共に、二次障害としての精神疾患への進展を予防することに貢献する。また、質・量ともに優れた神経発達症児の大規模サンプルをもつデータベースを構築することで、先端かつ科学的インパクトの高い研究が可能となり、福井大学やライフサイエンスイノベーションセンターのプレゼンスを世界に示すことができ、その発展にも寄与する。

## 研究の内容および成果

今年度において本研究では、TS15名を各機関（福井大学高エネルギー医学研究センター、福井大学医学部附属病院放射線部、大阪大学、千葉大学）でMRI撮像し、データベースへのアップロードを行った。また、福井大学、大阪大学、千葉大学と共同で、既存のMRIデータ（合計749名）を集積し、それぞれの画像データの質を確認し、データベースを構築した。

上記のTS15名のデータを用いて、まずはTS法の有効性を確認した。具体的には、TSのT1強調画像をFreeSurfer 7.3.2で解析し、皮質領域についてはDesikan-Killianyアトラスベースで、皮質下領域についてはAsegアトラスベースでセグメンテーションを行い、合計82脳領域の体積を計算した。その上で、繰り返し分散分析により、同じ人で、異なるMRIで測定した各脳領域の体積について比較した結果、82領域中46領域で有意な差を認め、FDR補正後でも40領域で有意な差を認めた（図1）。この結果は、生データの分析では測定バイアスの影響が大きく、補正が必要であることを示している。

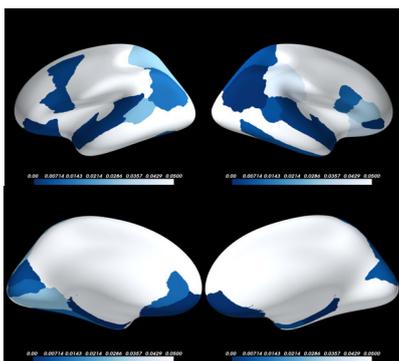


図1. 有意差を認めた脳領域

さらに、T1強調画像を用いてTS法の有効性を検証したところ、TS法で補正した脳画像のデータは生データより各脳領域において個人内の繰り返し測定の信頼性の指標である級内相関係数が高くなることがわかった（図2）。

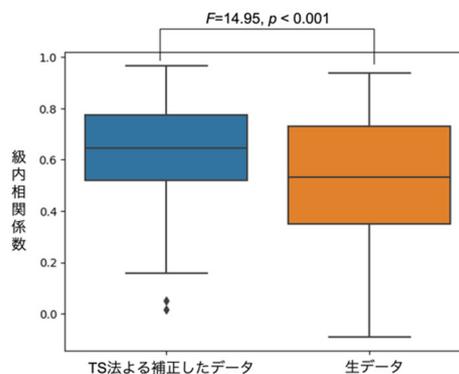


図2. TS法で補正したデータと生データの個人内信頼性

続いて、本研究はデータベースに整理された既存データ、381名（福井高エネ56名、福井放射線部215名、大阪大46名、千葉大64名；

ASD106名、ADHD132名、TD212名）の脳構造をTS法により補正し、神経発達症児（ASD・ADHD）と定型発達児（TD）とで比較した。結果として、ASD群、ADHD群共にTD群に比べて、右中側頭回の体積が有意に小さかった

( $\beta = -.256$ , FDR  $p = .032$ ,  $\beta = -.267$ , FDR  $p = .023$ )。本研究はMRIの機種間差を補正した上で、神経発達症児に特徴的な脳領域を明らかにした。

## 本助成による主な発表論文等、特記事項および競争的資金・研究助成への申請・獲得状況

### 「主な発表論文等」

- Shou, Yamashita & Mizuno (under review), Association of Screen Time with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms and their Development: The Mediating Role of Structural Brain
- Shou, Yamashita & Mizuno (in preparation), The association between screen time and cognition: the mediating role of the putamen
- Shou, Yamashita & Mizuno (in preparation), Elucidating the neural mechanisms of neurodevelopmental disorders using travelling subjects.

### 「競争的資金・研究助成への申請・獲得状況」

- 科学研究費助成事業・若手研究・令和6年度から令和8年度・研究代表者・採択・総額3,600千円