

グラントNo.: L S I 2 4 1 0 1

ライフサイエンスイノベーションセンター  
令和6年度「学内共同研究等研究費助成」

## 機械学習による神経発達症児の分類とその分子神経機序の解明

研究代表者: 山下 雅俊 (子どものこころの発達研究センター)  
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)  
寿 秋露 (子どものこころの発達研究センター)  
岡沢 秀彦 (高エネルギー医学研究センター)

概 要	注意欠如・多動症 (ADHD) と自閉スペクトラム症 (ASD) の病態生理を解明するため、神経画像研究や生化学研究が行われてきた。しかし、これらの疾患は疾患内の異質性が高く、さらに両者の間で表現型の重複が認められるため、既存の研究結果には一貫性が乏しい。本研究の目的は、尿中モノアミン代謝産物を特徴量として教師なし機械学習を用い、ADHD および ASD の診断カテゴリーに依存しない神経発達症の新たな表現型を同定することである。さらに、そのサブタイプごとの脳構造の特徴を明らかにすることを目指す。本研究は、モノアミンに基づく新たな表現型の確立に寄与し、神経発達症の病態理解を深めるとともに、サブタイプごとに適した治療戦略の確立に繋がることが期待される。
関連キーワード	神経発達症、モノアミン、機械学習、脳構造、疾患横断的

### 研究の背景および目的

#### 心理臨床的知見

注意欠如・多動症 (ADHD) や自閉スペクトラム症 (ASD) は児童に最も広くみられる神経発達症であり、その有病率は約 5% と高い (Thomas et al., 2015)。ADHD と ASD の診断は DSM-5 に従って、主に臨床症状に基づきカテゴリー化されているが、両者は高い併存率を示し、疾患横断的な重複が多くみられる。また、両者を同一の疾患とみなす仮説も提唱されており、従来の臨床的表現型に依拠した診断の限界が指摘されている (Antshel et al., 2016)。したがって、磁気共鳴画像法 (MRI) や生化学指標などのバイオマーカーに基づく、神経発達症の新たな表現型の確立が求められている。

#### 認知神経科学的知見

先行研究によると、定型発達者と比較して、ADHD および ASD 患者では前頭葉、側頭葉、大脳基底核などに構造的異常が報告されている (Sato et al., 2017; Zhao et al., 2020)。しかし、これらの結果には一貫性がない。これらのことは、疾患内の異質性や表現型の重複が影響している可能性があり、それが一貫性の欠如に繋がっていると考えられる。しかし、診断に有用なバイオマーカーは未だ確立されていない。

#### 生化学的知見

モノアミンは、メチルフェニデート、アトモキセチン、リスペリドンなどの薬理標的であることか

ら、神経発達症のバイオマーカーの候補となる (Ota et al., 2021)。しかし、神経発達症についてこれらの薬剤のどれを使うべきかを特定する基準は存在しない。先行研究によると、定型発達者と比較して、ADHD および ASD 患者ではドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンの脳内モノアミン活動の異常が報告されている (Parlatini et al., 2024)。しかし、これらの結果も一貫性に欠け、ADHD および ASD は単一の病態ではなく、異質な病態の集合体である可能性が考えられる。さらに、ADHD および ASD では脳内モノアミン神経系活動の非侵襲的マーカーである、尿中の 3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール (MHPG; ノルアドレナリン代謝産物)、5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA; セロトニン代謝産物)、ホモバニリン酸 (HVA; ドーパミン代謝産物) にも異常がみられる (Gevi et al., 2016)。したがって、尿中モノアミン代謝産物に基づいた神経発達症の新たな表現型を確立することで脳構造の特徴だけでなく、薬理介入の見直しにも繋がる可能性がある。

#### 本研究の目的

本研究の目的は、ADHD および ASD の神経発達症児を対象に、尿中モノアミン代謝産物を基に教師なし機械学習を用いてサブタイプ分類を行い、サブタイプごとの脳構造の特徴を明らかにすることである。

## 研究の内容および成果

### 方法

**研究参加者** 本研究には6-17歳の小児172名（神経発達症児86名、定型発達児86名）が参加した。対象基準は1)ウェクスラーの全検査知能指数が70以上である者、2)神経疾患などの既往歴がない者、3)MRIの禁忌事項に該当せず、半減期に基づき服薬を中止できる者とした。なお、MRI実験が閉所恐怖症などにより中断された6名を除外し、最終的に神経発達症児83名（平均11.75歳）と、定型発達児83名（平均10.76歳）を解析対象とした。

**尿生化学検査** 尿中モノアミン代謝産物（MHPG、5-HIAA、HVA）を電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィーで測定した。

**認知機能検査** タッチスクリーン型神経心理検査のCANTABから、Stop Signal Task (SST) と Spatial Working Memory Task を行った。さらに、Trail Making Test (TMT-A と B) を行った。

**MRI 計測** 脳構造画像は3T GE Signa PET/MR (General Electric Healthcare) で撮像した。局所脳表面積はFreeSurferで、局所脳灰白質容積はVoxel Based Morphometryで解析した。

**統計解析** 統計解析はRを使用した。尿中モノアミン代謝産物（MHPG、5-HIAA、HVA）を特徴量とし、非階層的クラスタリング（K-means法）を用いて神経発達症児をサブタイプに分類した。また、各サブタイプと定型発達児のモノアミン代謝産物、認知機能、脳構造を比較するために混合効果モデル検定を行った。ランダム効果として兄弟・姉妹関係を、共変量として年齢、性別、教育年数などを適宜含めた。有意水準はBenjamini-Hochberg法によるFDR補正 ( $p < 0.05$ ) と、多群間比較のためのBonferroni法によるFWE補正 ( $p < 0.05$ ) とした。

### 結果

**クラスタリング** 神経発達症児はA型（18名）およびB型（65名）に分類された。定型発達児と比較し、A型ではMHPG ( $pFDR < 0.001$ ,  $pFWE < 0.001$ )、5-HIAA ( $pFDR = 0.001$ ,  $pFWE = 0.002$ )、HVA ( $pFDR = 0.001$ ,  $pFWE = 0.002$ ) の含量が増加していた。一方、B型ではMHPG ( $pFDR = 0.001$ ,  $pFWE = 0.003$ )、5-HIAA ( $pFDR = 0.002$ ,  $pFWE = 0.004$ )、HVA ( $pFDR = 0.001$ ,  $pFWE = 0.002$ ) の含量が減少していた。

**認知機能** B型は、SSTのgo試行における方向エラー回数 ( $pFDR = 0.002$ ,  $pFWE = 0.004$ ) と TMT-Bの所要時間 ( $pFDR = 0.004$ ,  $pFWE = 0.008$ ) が定型発達児よりも多かった。一方、A型ではこれらの指標に有意差はなかった。

**脳構造** A型では、右帯状回峡部の表面積が定型発達児よりも大きかった（図1a:  $pFDR = 0.019$ ,  $pFWE = 0.038$ ）。一方、B型では左眼窩回 ( $pFWE = 0.001$ )、左帯状回後部 ( $pFWE = 0.003$ ) などの灰白質容積が定型発達児よりも小さかった（図1b）。

(a) Regional brain surface areas (TD < NDD-A)



(b) Regional brain volumes (TD > NDD-B)

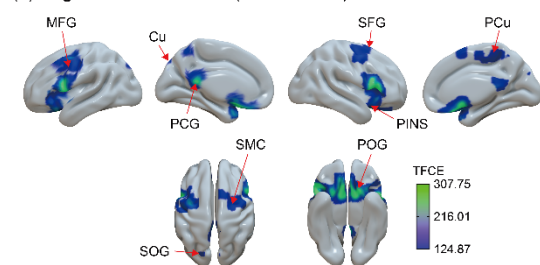


図1 A型およびB型における脳構造異常の違い

### 考察

本研究は、非侵襲的バイオマーカーである尿中モノアミン代謝産物に基づき、ADHDおよびASDを含む神経発達症を新たな表現型に再分類し、その神経生物学的特徴を明らかにした。A型およびB型では、それぞれモノアミン作動性機能の亢進または低下が認められ、さらにサブタイプごとに異なる脳構造の異常が明確となった。これらの知見は、尿中モノアミン代謝産物の特徴に着目することで、従来のADHDやASDの行動症状ベースの診断カテゴリーを超えた、神経発達症の新たな表現型の可能性を示唆するものであり、本研究はその先駆的な試みである。我々のアプローチは、神経発達症の精緻な診断を可能にし、個別化された薬理的治療戦略の確立に貢献する可能性がある。

## 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」

Yamashita, M., (ほか 8 名). Transdiagnostic monoamine-based subtyping for attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder via unsupervised machine learning. *Molecular Psychiatry*. Submitted.  
Yamashita, M., (他 2 名). (2024). Unsupervised machine learning for identifying attention-

deficit/hyperactivity disorder subtypes based on cognitive function and their implications for brain structure. *Psychological Medicine*, 54, 3917-3929.

Yamashita, M., (他 2 名). (2024). Association of chronotype with language and episodic memory processing in children: implications for brain structure. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 18, 1437585.