

論文の内容の要旨

本論文の目的は、機能的近赤外分光分析法（functional near-infrared spectroscopy: fNIRS）による発達障碍児の診断法を実現するために、脳機能に基づいた注意欠如多動症（attention-deficit hyperactivity disorder）のバイオマーカーを開拓することである。

本論文は、6章の構成からなる。第1章はADHDの概要とfNIRSによる脳機能計測の必要性を述べている。ADHDは、不注意、多動性、衝動性を中核症状とする、全人口の5%以上に発症する代表的な脳機能障害である。従来のADHDの診断は、行動観察（落ち着きのなさや、不注意行動等）が中心で、家族や主治医の主観的な判断に依存している。そこで、fNIRS等、非侵襲的脳機能計測による客観的なバイオマーカーが必要となっている。

第2章は、fNIRSによるADHD研究のレビューである。特に、本論文の基盤となる知見として、抑制課題遂行時の右前頭前野、注意課題遂行時の右前頭前野・下頭頂小葉の脳活動が、ADHD児と定型発達（TD）児の判別に有用であること、そして、メチルフェニデート（MPH）やアトモキセチン（ATX）等の薬物治療の効果判定に有用であることを詳述している。

第3章では、ブロックデザインを用いた従来の脳活動解析を効率化するために、体動等によるノイズが混入した不良ブロックを検出し、これらを取り除くための客観的かつ自動的な手法を提案している。この新手法の特徴は、ノイズ除去に複数のアルゴリズムの優先度を適宜調節し、不良ブロックの除去数を適正な範囲で収めることである。人の評価に基づいた従来の除去法とはほぼ変わらない、頑健な不良ブロック除去が実現可能となった。さらに、この新手法を用いて、ADHD単独発症児とADHD/ASD（自閉症スペクトラム症）併発児のfNIRS脳機能計測データに不良ブロック除去処理を行った。MPH投薬前後の脳賦活パターンから両者を高い確度で判別可能であることを明らかにした。

4章では、従来の脳賦活ベースの解析を発展させ、脳活動（脳の血流動態）の同期を捉える機能的結合（Functional Connectivity: FC）の手法をADHDとTDの判別に適用させた。これまでFCの研究は安静状態のデータに適用させることが主であったが、ブロックデザインにも適用可能であることを明らかにした。また、従来の脳賦活ベースの手法よりも高い確度での判別が可能になることを明らかにした。

第5章では、上記の手法をさらに発展させ、動的FCの適用を試みた。これは、脳活動の同期パターンを時空間的な推移として記述する方法である。動的FCを、ブロックデザインに適用した例は本研究が初めてである。その結果、4つの機能的結合状態が存在し、TD児では課題遂行期間、ベースライン期間、推移期間の切り替えが円滑に進むのに対し、ADHD児では切り替えが不明瞭であることが判明した。本研究は、ADHD児の脳機能特性をタスク切り替えの効率から捉えなおすという新たな視点を提供するという点でも有意義である。

第6章では、これらの研究の有用性を、臨床応用の可能性という観点から論じている。結論として、これらの研究は臨床応用への親和性は高いが、単独で用いるよりは、従来の手法を補完し、多角的な観点から臨床データを活用するというアプローチが有用である。

審査結果の要旨

本論文は、fNIRSによるADHD児の脳機能診断法に関する新たな脳機能血流信号解析手法を提案する有意義な研究である。本論文の研究内容は以下の4つの主要部分、すなわち、

1. ADHD児診察用のノイズ除去アルゴリズム開発 (3章前半)
2. ADHD単独発症児とADHD-ASD併発児の脳機能特性による判別 (3章後半)
3. 静的な機能的結合によるADHDとTDの判別 (4章)
4. 動的な機能的結合のブロックデザイン課題への適用とADHD児の脳機能特性理解 (5章)

から成り立つ。それぞれに相当する内容が、すでに4報の英文査読論文としてハイ・クオリティの国際論文誌に発表されており、一定の科学的な意義は認められている。そこで、博士論文審査では、実際の臨床応用を鑑みた有用性と今後の観点にまで踏み込んで、審査を行った。

まず、1. ADHD児診察用のノイズ除去アルゴリズム開発 (3章前半) に関しては、6回の繰り返しからなる課題ブロックから、不良ブロックを取り除くことが臨床診断上必要であったが、ヒトの眼に頼らざるをえないという問題があった。これを解決し、ヒトの感覚に近い、アダプティブな不良ブロック除去アルゴリズムを開発したという点で有用な研究である。一方で、現状の医療応用においては有用ではあるが、不良ブロック除去ではなく、ノイズフィルターとしての活用法を模索してもよいのではないかという指摘も審査員からなされた。ストコ氏の研究ポテンシャルを鑑みると、本研究をゴールとするのではなく、さらなる技術発展を目指すべきと提案したい。

次に、2. ADHD単独発症児とADHD-ASD併発児の脳機能特性による判別 (3章後半) に関しては、新規のデータに対し、上述の不良ブロック除去を適用した上で、実際の研究への適用可能性を検証した。ADHD単独発症児とADHD-ASD併発児の判別に関しては、選考研究では、1chに絞って差異を検出していた。一方、本研究では、不良ブロック除去の効率化を反映して、全チャンネルのデータを探索的に解析し、線形判別式によって、80%以上の良好な判別精度を実現した。ただし、探索的な研究としては有意義な結果ではあるものの、被験者数が32名に過ぎず、普遍的な妥当性が得られるかどうかは疑問が残るとの指摘も審査員から得られた。なお、実際の論文では、この点は考慮されており、脳機能特性の観点ではなく、技術的なデモンストレーションとして研究成果を強調している。将来的には十分な被験者数を得た上で、本研究の成果を発展していただきたい。

さらに、3. 静的な機能的結合によるADHD、TDの判別 (4章) は、新たな手法を適用することによって、既存のデータをマイニングしたという点で意義深い研究となっている。ブロックデザインは脳賦活ベースの解析を念頭においた実験デザインであり、FCの研究には向いていないと考えられていた。しかしながら、適切な時系列処理を行った上で、FCの

解析を行った場合、大脳生理学的にも意味のある結合性とそれらに基づいた判別結果が得られた。すなわち、注意課題遂行時に TD はベースライン期間も課題期間も右中前頭回を中心とした前頭前野の結合が顕著であるが、ベースライン期間と課題期間の変化は少なかった。また、前頭前野の機能的結合は ADHD 児では低く、課題期間には上がるものの、TD と比べると変化は少なかった。現実的には、通常の FC 研究で用いられる安静状態パラダイムは ADHD 児向きではない。ADHD 児に数分間動かずに我慢を強いるのは至難の業である。したがって、本研究のようにブロックデザインにおいても FC の解析が可能という知見は、臨床応用上重要な意味を持つ。本研究で提案した手法は、現状のデータにもすぐに適用可能であり、今後のさらなる応用研究を期待する。

最後に、4. 動的な機能的結合のブロックデザイン課題への適用と ADHD 児の脳機能特性理解 (5 章) は、技術的には最新の応用として有意義な内容となっている。本研究で用いられた動的な機能結合は、脳の異なる部位の結びつきが動的に変化していく様子を解析する新手法であり、通常は、安静状態の脳に適用される。これを fNIRS によるブロックデザインに適応したのは世界初の試みである。しかし、単に技術的実践としての新規性が優れているだけではなく、課題とベースラインとのスイッチングに関わる機能的結合の変化が抽出できたという点で、意義深い結果が得られている。TD 児と ADHD 児の動的 FC を解析したところ、4 つの結合性状態が見いだせた。このうち 2 つは、注意関連の前頭前野-頭頂葉ネットワークであり、これらは、課題依存的に出現していた。さらに 1 つは脳の安静状態に働くとされるデフォルト・モード・ネットワーク (DMN) に相当すると推測された。最後の 1 つは脳全体に現れるグローバル信号を反映していると考えられた。さらに、ADHD は 2 つの注意関連の前頭前野-頭頂葉ネットワークの発生率が課題スイッチ時とベースライン期間に少なくなっていることが分かった。この発見から、ADHD 児では、課題切り替えのスイッチングが上手く行っていないという脳の機能的な特徴があぶりだされてくる。今後、ADHD 児の脳機能特性を考えるうえで、有用な知見と言える。

結論として、これまで賦活か否かという単純な観点から活用していた脳機能血流データを見直し、新たな信号解析手法を適用することによって、眠っていた有用な脳機能信号を掘り起こし、ADHD の診断法の幅を広げることに成功。ADHD 診断における脳機能解析は補助的な用途を持つので、様々な観点からデータを活用できることは望ましい。このように、本論文は、ADHD 医療の発展に貢献する重要研究であり、医工学連携の好例として、博士 (工学) の学位にふさわしい内容と判断した。