

脳の発達障害 ADHD はどこまでわかったか？

曾良 一郎, 福島 攝

要約：注意欠陥・多動性障害（AD/HD：Attention Deficit/Hyperactivity Disorder）における治療薬として使用されているアンフェタミンなどの覚せい剤の作用メカニズムについては十分に解明されていないが、覚せい剤がドパミン（DA）やノルエピネフリン（NE）などの中枢性カテコールアミンを増やすことから、ADHD への治療効果が中枢神経系におけるカテコールアミン神経伝達を介していることは明らかである。モノアミントランスポーターは主に神経終末の細胞膜上に位置し、細胞外に放出されたモノアミンを再取り込みすることによって細胞外濃度を調節している。ドパミントランスポーター（DAT）は覚せい剤の標的分子であり、ADHD との関連が注目されている。野生型マウスに覚せい剤類似薬であるメチルフェニデートを投与すると運動量が増加するが、多動性を有し ADHD の動物モデルと考えられている DAT 欠損マウスでは、メチルフェニデート投与により運動量が低下する。野生型マウスではメチルフェニデート投与後に線条体で細胞外 DA 量が顕著に増加するのに対して、DAT 欠損マウスでは変化がなく、これに対して前頭前野皮質では、野生型マウスでも DAT 欠損マウスでもメチルフェニデートによる細胞外 DA 量の顕著な上昇が起こった。前頭前野皮質では DA 神経終末上の DAT が少ないために DA の再取り込みの役割を NET が肩代わりしていると考えられており、メチルフェニデートは前頭前野皮質の NET に作用して再取り込みを阻害するために DA が上昇したと考えられた。筆者らは、この前頭前野皮質における DA の動態が、メチルフェニデートによる DAT 欠損マウスの運動量低下作用に関与しているのではないかと考えている。

1937年に米国の Charles Bradley 医師が多動を示す小児にアンフェタミンが鎮静効果を持つことを観察して以来、注意欠陥・多動性障害（AD/HD：Attention Deficit/Hyperactivity Disorder）におけるアンフェタミンなどの覚せい剤の中枢神経系への作用メカニズムについて数多くの研究がなされてきたが、未だ十分に解明されていない。覚せい剤がドパミン（DA）やノルエピネフリン（NE）などの中枢性カテコールアミンを増やすことから、ADHD への治療効果が中枢神経系におけるカテコールアミン神経伝達を介していることは明らかである。健常人への覚せい剤の投与は興奮や過活動を引き起こすにもかかわらず ADHD 患者へは鎮静作用があることから、覚せい剤の ADHD への効果は「逆説的」と考えられている。本稿では覚せい剤の標的分子の一つである DA トランスポーター（DAT）に関する最近の知見を解説するとともに、我々が作製した DAT 欠損マウスを ADHD の動物モデルとして紹介し、ADHD の病態メカニズム解明に関する近年の進展について述べる。

1. ADHDの臨床症状

ADHD と呼ばれる病気は 1902 年にロンドンの George Still 医師によって初めて報告された。ADHD は多動、衝動性、注意力の欠如が主症状であり、現在の病名は行動上の特徴をそのまま列挙したものである。DSM-IV では 3 主症状の優勢度により混合型、不注意優勢型、多動性・衝動性優勢型に分類されている。小児における ADHD の有病率は 3～9% で(1)、女児より男児に多いとされているが、女児は不注意優勢型が多く、気づかれにくいという指摘がある。子供の病気という認識があるが、実際は成人期にわたって症状が

持続する例も少なくない(2)。ADHD 児はその症状の特徴から家庭や集団生活の場などでさまざまな問題を生じ、親を含めた周囲の大人から叱責を受けるなかで自尊心が低下していく。併存障害として高率に認められる反抗挑戦性障害や行為障害、不安障害などの発現には環境要因が深く関与している場合もある(3)。このため治療にあたっては、薬物療法に加えて患者のみならず親、教師らを含めた環境・状況・心理的支援が不可欠となる(4)。現在、ADHD 薬物治療の第一選択は中枢刺激薬（覚せい剤）であり、日本では主にメチルフェニデート（商品名：リタリン）が使用されている。メチルフェニデートは約70%の患者で治療効果が認められる(5)。 α_2 アゴニストや三環系抗うつ剤のいくつかは中枢刺激薬ほどではないものの ADHD の中心症状を軽減する効果があることが知られている。近年、米英で選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチンが承認され、治療効果を挙げている。

ADHD は行動上の特徴を捉えた症候群であり、感染や外傷などによる器質的変化や、虐待などの環境要因により二次的に ADHD にみられる多動性や衝動性が出現することもある。その病態は未だ不明であるが、根底には何らかの生物学的異常が存在すると考えられている。治療薬である覚せい剤が主としてカテコールアミン神経伝達を増強することから、ADHD の病態仮説としてカテコールアミン神経伝達の異常が推察されてきた。遺伝子解析においても、DAT, NET, ドパミン D1, D4, D5 レセプター、 α_2 アドレナリンレセプターなどの多型との関連が報告されている(6-9)。脳形態学的異常や機能画像検査での異常の報告は、前頭葉皮質—大脳基底核を結ぶ神経回路にほぼ集中しており(10, 11)、この領域でのカテコールアミン神経伝達の異常が ADHD の病態に関連しているのではないかと考えられている。

2. トランスポーターによるモノアミン神経伝達制御

モノアミントランスポーターは抗うつ剤や覚せい剤の標的分子であるため、ADHD の病態との関連が注目されている。DAT はコカイン、アンフェタミン、メチルフェニデート等の覚せい剤の標的分子、あるいは MPP⁺, 6-OHDA 等の神経毒の侵入経路である(12)。アミノ酸トランスポーターは神経細胞にもグリアにも見出されるが、DAT は DA 神経にのみ存在するため、DA 神経の最も良い指標となる。ノルノルエピネフリントランスポーター (NET)、セロトニントランスポ

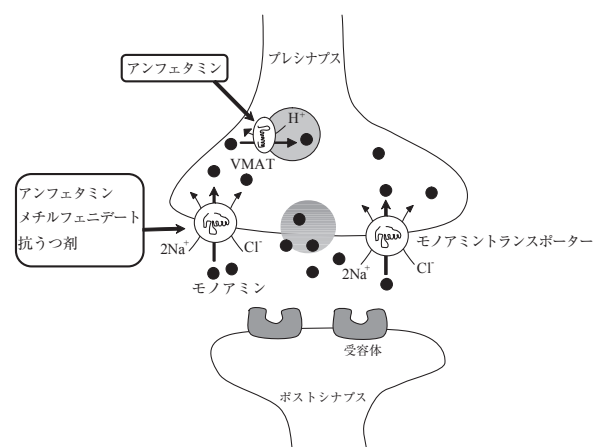


図1 抗うつ薬や覚せい剤の標的としてのモノアミントランスポーター
VMAT2: Vesicular Monoamine Transporter 2 (小胞膜モノアミントランスポーター2)

ーター (SERT) は抗うつ剤の標的分子であることから、躁うつ病、不安などの病態に関与していると考えられている。モノアミントランスポーターは古くから依存性薬物の標的分子として薬理的な解析が詳細に行われてきた(13, 14)。

モノアミン神経の多くは DA 神経のように中脳に位置する細胞体から基底核や大脳皮質に投射される。モノアミン受容体は多数のサブタイプが存在するのに対し、細胞膜モノアミントランスポーターは各モノアミンに1種類しかなく、さらにシナプス小胞膜モノアミントランスポーター2はすべてのモノアミンを基質としている(15)。このことから、モノアミントランスポーターはモノアミン神経伝達の制御に極めて重要な役割を果たすと考えられている。細胞膜モノアミントランスポーターは Na⁺/Cl⁻ 依存性にモノアミンを神経終末内に取り込む膜タンパク質であり、アミノ酸トランスポーターなどとともに大きな遺伝子ファミリーを形成している。細胞膜を12回貫通し、N, C 末端はともに細胞内に存在する構造をとる。細胞膜モノアミントランスポーターは DA, NE, 5-HT それぞれの基質に対応して3種類に分かれ、DAT は DA 作動性ニューロンの、NET, SERT はそれぞれの作動性ニューロンの主に前シナプス神経終末の細胞膜に位置している。神経終末から放出されたモノアミンは細胞膜モノアミントランスポーターにより素早く神経終末に再取り込みされ、神経伝達は終了する。細胞膜モノアミントランスポーターはこれまで再取り込みによる細胞外モノアミン濃度の調整が主な機能であると考えられていたが、DAT の機能には局在性があり、線条体では

再取り込みを行うだけだが、DA 細胞体がある黒質では、低濃度の基質が DAT に作用することにより興奮性電流が発生し、DA 放出を促進することが明らかになった(16)。

3. ADHD動物モデルとしてのDAT欠損マウス

マウスを新しい環境下に置き、移所運動量を測定すると、野生型マウスは探索行動を行うので運動量が増加する。この活動量は馴化により徐々に低下していくが、DAT 欠損マウスの活動量は低下しない(17)。また、野生型マウスにメチルフェニデートを投与すると活動量が顕著に増加するのに対して、DAT 欠損マウスに投与すると活動量は逆に劇的に低下する。これは健康人への覚せい剤の投与は興奮や過活動を引き起こすにもかかわらず ADHD 患者へは鎮静作用があることと一致している。これらのことから DAT 欠損マウスは ADHD の動物モデルの一つと考えられている(17, 18)。ADHD の患者群では、被殻、尾状核で DAT 発現が増加していたという報告(19, 20) と、変化がないという報告(21)、中脳では減少していた(22) という報告があり、一定の見解は得られていない。DAT が増加していたという結果に対しては、DAT の過剰発現により DA 神経伝達が抑制されており、これが覚せい剤投与により改善するのではないかと推察されている(23)。ところで ADHD の動物モデルの一つである高血圧自然発症ラットでは、生後1カ月の時期は中脳の DAT が減少しているが、成体では増加に転じる(24, 25)。成体での DAT 増加は、過剰である DA 神経伝達を抑制するための代償的な発現変化、もしくは DAT 自体が機能不全であるための代償的な増加ではないかと推察されており(23)、臨床例においてもこのような代償的な DAT の発現量変化の可能性も考えられるだろう。ADHD では DA 神経伝達が過剰であるのか減少しているのか、いまだ不明であるが、実験動物ではどちらのモデルでも表現型として運動量は増加している。DAT 欠損マウスは、DA 神経伝達過剰状態、DAT 機能不全状態での表現型を検討する上で有効なモデルであるといえる。

脳内微量透析法によって細胞外 DA 量を測定すると、DAT 欠損マウスでは大脳基底核における細胞外 DA 量が野生型の約 10 倍に増加しているが、前頭前野皮質では野生型と同等の DA 濃度を示した(26)。野生型マウスではメチルフェニデート投与後に線条体で細胞外 DA 量が顕著に増加するのに対して、DAT 欠損マウスでは変化がなかった。これに対して前頭前野皮質では、野生型マウスでも DAT 欠損マウスでもメチル

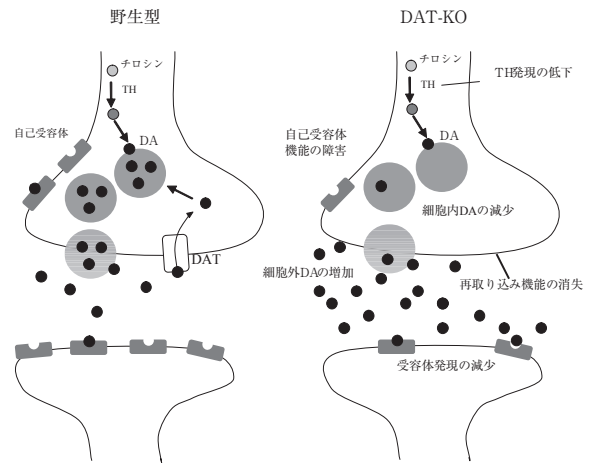


図2 DAT欠損 (DAT-KO) マウスにおける細胞外ドパミン (DA) の上昇

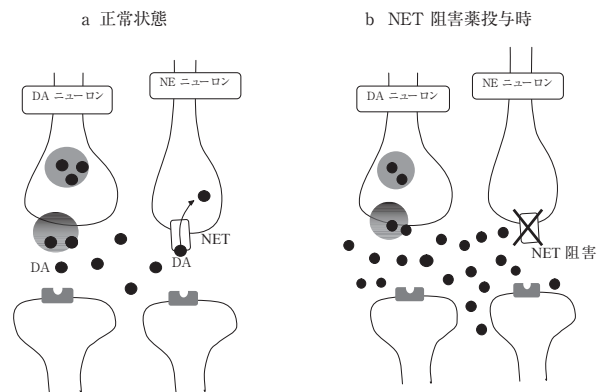


図3 前頭前野皮質におけるノルエピネフリントランスポーター (NET) における細胞外 DA 濃度の制御
a. 前頭前野皮質では DAT の発現が極めて少なく、細胞外 DA は NET に再取り込みされていると考えられる。
b. NET 阻害により、細胞外 DA が増加する。

表1 モノアミン取り込み阻害薬のトランスポーターに対する親和性

	DAT	SERT	NET
cocaine	+++	+++	+
methylphenidate	+++	-	++
fluoxetine	-	+++	±
nisoxetine	-	±	+++

fluoxetine: 選択的セロトニン取り込み阻害薬 (SSRI)
nisoxetine: 選択的ノルエピネフリン取り込み阻害薬
DAT: dopamine transporter, SERT: serotonin transporter, NET: norepinephrine transporter

フェニデートによる細胞外 DA 量の顕著な上昇が起こった。この違いは、大脳基底核と前頭前野皮質の DA 神経の制御機構が異なることに起因すると考えられる。

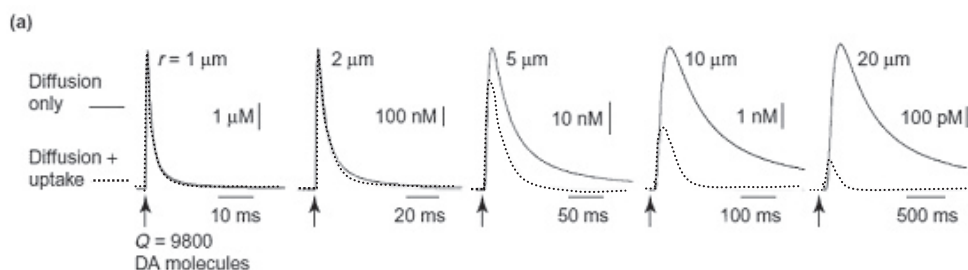
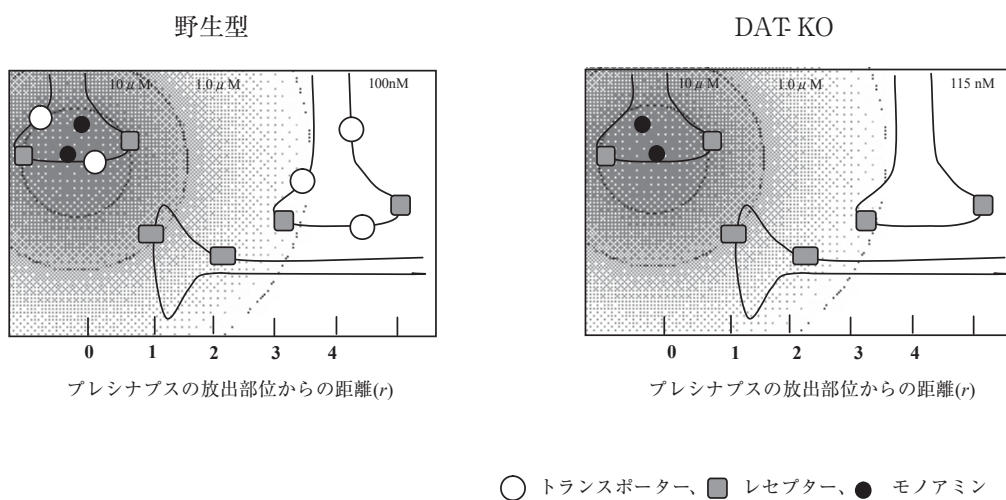


図4 細胞外 DA 濃度の再取り込みと拡散による制御

(Cragg, S.J. TRENDS in Neurosciences Vol.27 No.5 (2004) より, 一部改変)

(a) は 9800 個の DA が取り込まれた小胞がプレシナプスから放出されたときの DA 濃度の推移を放出部位からの距離 (r) 別に近似式で算出したグラフである。r = 1, 2 μm では拡散のみで濃度が推移し、r = 5 μm から DAT の再取り込みが行われる。DAT-KO におけるシナプスのモデル図では、r = 5 μm 付近で DA 濃度が野生型よりも高くなっている。

黒質から線条体を含む大脳基底核に投射する DA 神経線維には DAT が多数存在するので、線条体では DA の再取り込みは DAT のみによって行われているが、前頭前野皮質では DA 神経終末上の DAT が少ないために(27)、DA の再取り込みの役割を NET が肩代わりしていると考えられている(28,29)。表1に示すようにメチルフェニデートは非特異的なモノアミントランスポーターの阻害薬である。DAT 欠損マウスにはセロトニントランスポーター (SERT) とノルエピネフリントランスポーター (NET) が残存するが、メチルフェニデートの SERT に対する親和性は低いことから(30)、メチルフェニデートは前頭前野皮質の NET に作用し、NET による再取り込みを阻害するために NE とともに DA が上昇すると考えられる。筆者らは、この前頭前野皮質における DA の上昇が、メチルフェニデートによる DAT 欠損マウスの運動量低下作用に関与しているのではないかと考えている。近年、英米で承認された NET 阻害薬であるアトモキセチン

も線条体では DA を上昇させないが、前頭前野皮質では DA を上昇させることが動物実験で確認されている(31)。

4. 細胞外DA濃度の制御機構：再取り込みと拡散

神経終末から放出された DA はシナプス内において後シナプスへ情報を伝達するとともに、シナプス間隙に残存する DA は前シナプスにある DAT により再取り込みされると考えるのが教科書的なモデルである。しかし、シナプス間隙での DA のクリアランスは、再取り込み分子である DAT に加えて三次元方向への拡散も重要な役割を果たしている(32)。シナプスの数 μm 近傍においては DA のクリアランスは主として拡散であり DAT による再取り込みの貢献度は少なく、シナプスより 10 μm 遠位になって初めて DAT による再取り込みが拡散を上回る。つまり、DA がシナプス間隙へ放出された後、その神経終末の DAT によって全てが回収されるわけではなくシナプス外へ拡散し、

隣のシナプスにもシグナルを伝える。DAは放出された部位から遠いほどDATによる再取り込みの役割が相対的に大きくなる。前頭前野皮質においてはDATの発現数が少ないので、DA神経終末に隣接するノルアドレナリン神経上のNETが細胞外DA濃度の制御を行うと考えられる。

現在、メチルフェニデートなどの覚せい剤類縁の薬物がADHDの主要な治療薬として使われているが、覚せい剤類縁の薬物を小児に長期間、投与することの安全性については議論のあるところである。DAT欠損マウスのADHD動物モデルで示したNETを介する鎮静効果は、既に英米ではNETの選択的取り込み阻害薬の使用として臨床現場への応用が始まっている。モノアミン神経伝達の機序を明らかにすることにより、ADHDの新たな治療薬の開発が期待される。

文 献

- 1) Spencer TJ, et al. J Clin Psychiatry. 2002;63 Suppl 12:3-9.
- 2) Weiss MD, et al. J Clin Psychiatry. 2004;65 Suppl 3:27-37.
- 3) 齊藤万比古. 薬の知識. 2003;54:62-64.
- 4) 田中康雄. 薬の知識. 2003;54:72-74.
- 5) Cantwell DP. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996;35:978-987.
- 6) Bobb AJ, et al. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2005;134:67-72.
- 7) Bobb AJ, et al. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2005;132:109-125.
- 8) Cook EH, Jr, et al. Am J Hum Genet. 1995;56:993-998.
- 9) Yang L, et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2004;43:1154-1158.
- 10) Durston S. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2003;9:184-195.
- 11) Sowell ER, et al. Lancet. 2003;362:1699-1707.
- 12) 曾良一郎, 他. 自律神経 (0288-9250). 2003;40:238-243.
- 13) Uhl GR, et al. Mol Psychiatry. 2002;7:21-26.
- 14) 曾良一郎, 他. 実験医学 (0288-5514). 2005;23:1159-1163.
- 15) Uhl GR, et al. Faseb J. 2000;14:2459-2465.
- 16) Ingram SL, et al. Nat Neurosci. 2002;5:971-978.
- 17) Sora I, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95:7699-7704.
- 18) Caine SB. Nat Neurosci. 1998;1:90-92.
- 19) Cheon KA, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003;30:306-311.
- 20) Dougherty DD, et al. Lancet. 1999;354:2132-2133.
- 21) van Dyck CH, et al. Am J Psychiatry. 2002;159:309-312.
- 22) Jucaite A, et al. Biol Psychiatry. 2005;57:229-238.
- 23) Russell VA, et al. Behav Brain Funct. 2005;1:9.
- 24) Leo D, et al. Neurosci Biobehav Rev. 2003;27:661-669.
- 25) Watanabe Y, et al. J Nucl Med. 1997;38:470-474.
- 26) Shen HW, et al. Neuropsychopharmacology. 2004;29:1790-1799.
- 27) Sesack SR, et al. Adv Pharmacol. 1998;42:171-174.
- 28) Carboni E, et al. J Neurochem. 1990;55:1067-1070.
- 29) Moron JA, et al. J Neurosci. 2002;22:389-395.
- 30) Gatley SJ, et al. Life Sci. 1996;58:231-239.
- 31) Bymaster FP, et al. Neuropsychopharmacology. 2002;27:699-711.
- 32) Cragg SJ, et al. Trends Neurosci. 2004;27:270-277.

著者プロフィール

曾良 一郎 (そら いちろう)

東北大学大学院医学系研究科 神経科学講座 精神神経生物学分野, 教授, 医学博士.

◇1986年 岡山大学大学院医学研究科(神経精神医学専攻)博士課程修了, '96年 米国立衛生研究所(NIH)附属薬物依存研究所分子遺伝学研究室長, '02年 東北大学大学院医学系研究科 神経科学講座 精神神経生物学分野教授.

◇研究テーマ:薬物依存や機能的な精神疾患の遺伝子改変動物モデルを用いた分子遺伝学的研究. ◇趣味:映画鑑賞, 旅行.



福島 攝 (ふくしま せつ)

東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 精神・神経生物学分野, 大学院生.

◇1993年 東北大学医学部卒業. ◇研究テーマ:モノアミン神経伝達遺伝子改変マウスの行動解析. ◇趣味:旅行, 温泉