

# 脳の発達障害 ADHD はどこまでわかったか？

東北大学大学院医学系研究科

精神・神経生物学分野

曾良一郎

1937年に米国の Charles Bradley 医師によって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ましたが、未だ十分に解明されていません。覚せい剤がドーパミンやノルエピネフリン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す。しかし、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」と考えられています。本講演では覚せい剤の標的分子の一つであるドーパミントランスポーター (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 ADHD の動物モデルとしての DAT 欠損マウスについて紹介し、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たいと思います。

## 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ました。ADHD は多動、衝動性、注意力の欠如が症状の特徴です。小さな子供がよく動き回るのは、ごく普通のことですが、ADHD の子供は教室で席に着かなければならない時に座らず、たとえ座ってもしばらくすると席を立ってしまいます。絶えずおしゃべりをしたり、大声を出したり、他の子供にちょっかいをだし、いつも人のじゃまをしている子供もいます。ADHD の子供は、気になることや楽しそうなことを見つけたら、それに反応するのを押しえきれないという問題を伴います。さらに、自分の好奇心を満たすために危険を顧みず行動する場合があります。勉強やその他の活動においても不注意によるミス・過ちが目立ち、直接話しかけられた時に聞いていないように見えることもあります。宿題や課題など、精神的努力の持続を要する課題に従事することを避けたり、嫌ったりします。このように注意が散漫で集中力が維持できないために学習や社会行動の習得が障害されます。

ADHD の中心症状： 多動、衝動性、不注意

精神疾患が身体疾患と大きく異なる特徴は、多くの場合、検査によって診断が確定しないことです。これは大多数の精神疾患の生物学的な病態が確定していないことに起因します。そのため、実際の精神疾患の診断は、症状や行動を元に行われてきました。しかし、症状や行動の評価は基準がないと評価者間で異なるために、症状や行動の基準を定め、その基準に当てはめるという「操作」が必要となりました。世界の精神医療関係者はこれまで、精神疾患を基準に沿って分類するために話し合いを続けてきました。その結果、診断名の統一を行ったものが、米国精神医学会による分類「精神疾患の分類と診断の手引き第四版、DSM-IV」です。ADHDはDSM-IVによって下記のように混合型、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型に分類されます。

#### <混合型>

不注意と多動・衝動性の基準を満たす場合。

#### <不注意優勢型>

不注意の基準を満たすが多動・衝動性の基準を満たさない場合。

#### <多動性-衝動性優勢型>

多動・衝動性の基準を満たすが不注意の基準を満たさない場合。

現在、ADHDの治療薬として最もよく使用され、効果も上がっているのは中枢刺激薬(覚せい剤)で、主にメチルフェニデート(商品名:リタリン)が使われています。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ます。

## 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す。ドーパミントランスポーター(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<sup>+</sup>、6-OHDA等の神経毒の侵入経路として長らく研究されてきました(図1)。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ますが、DATはドーパミン(DA)神経にのみ存在するため、DA神経の最も良い指標となります。ノルノルエピネフrintランスポーター、セロトニントランスポーター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ます。コカイン、アンフェタミン、メチルフェニデートなどは依存性薬物である覚醒剤としてモノアミントランスポーターに作用することから、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ました。

モノアミン神経の多くはドーパミン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ます。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一種類しかなく、さらにシナプス小胞モノアミントランスポーターはすべてのモノアミンを基質としています。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は極めて重要な役割を果たすと考えられています。モノアミントランスポーターは、神経終末から放出されたモノアミンを素早く神経終末に再取り込みし、神経伝達を終了させます。

モノアミントランスポーターは、神経終末の細胞膜に存在し  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  依存性にモノアミンを神経終末内に取り込む膜蛋白質であり、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ます。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っています。神経終末から放出されたドーパミン (DA)、ノルエピネフリン (NE)、セロトニン (5-HT) 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、神経伝達は終了させられます。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三種類に分かれ、DA トランスポーターは DA 作動性ニューロンの、NE, 5-HT 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ます。

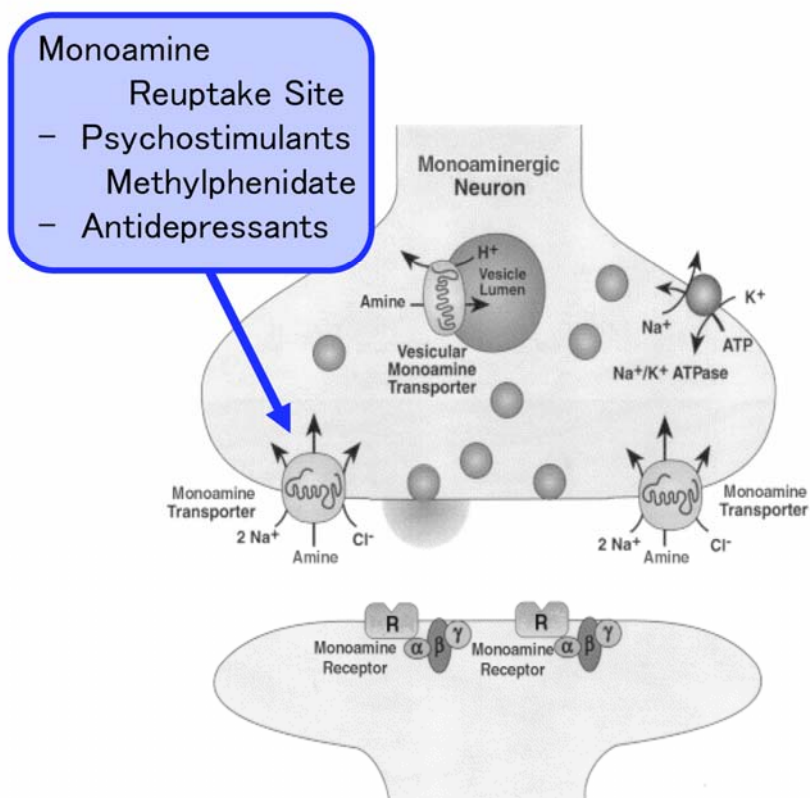
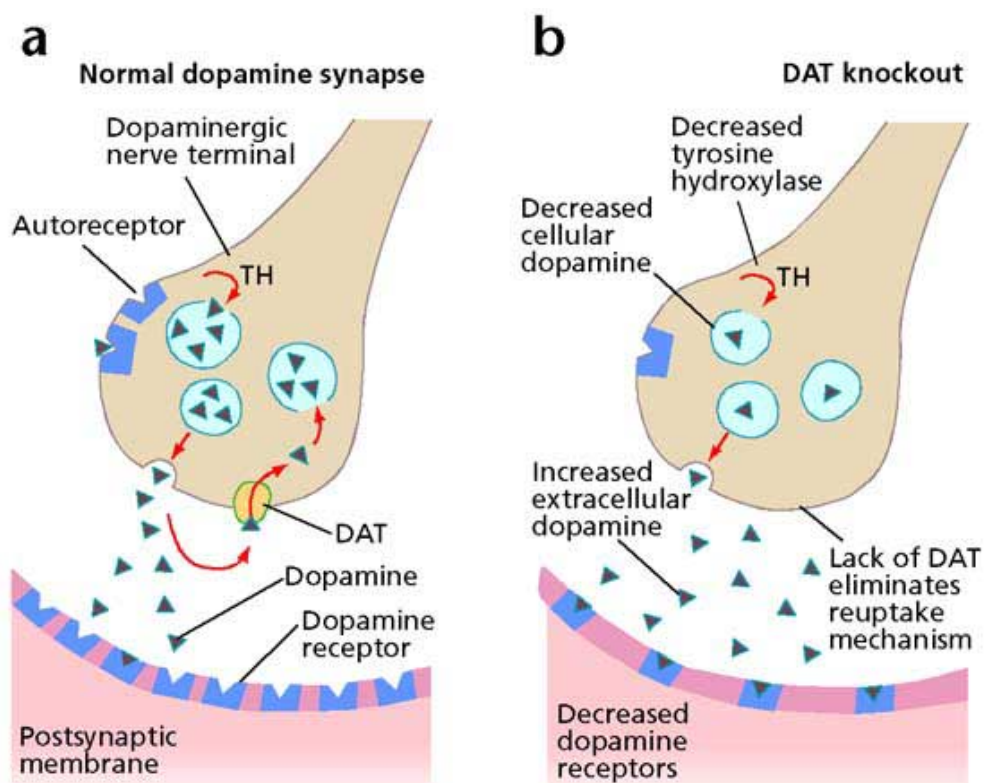


図 1 抗うつ剤や覚せい剤の標的としてのモノアミントランスポーター

### 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、野生型マウスの活動量は馴化により低下するが、ドーパミントランスポーター (DAT) 欠損マウスの活動量は高いままである。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します。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、DAT 欠損マウスは ADHD の動物モデルの一つと考えられます。



Sora et al, PNAS (1997); Caine, Nat Neurosci (1998)

図2 ドーパミントランスポーター欠損マウスにおける細胞外ドーパミンの上昇

DAT 欠損マウスでは細胞外ドーパミン量が野生型の約 10 倍に増加しています (図 2)。脳内微量透析法によって細胞外ドーパミン量を測定すると、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ドーパミン量が顕著に増加するのに対して、DAT 欠損マウスでは増加も減少も認められませんでした。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フェニデートによる細胞外ドーパミン量の顕著な上昇が起こります。この違いは、黒質から線条体を含む大脳基底核に投射するドーパミン神経に比較して、中脳から前頭前野皮質に投射するドーパミン神経は少数であり、大脳基底核

と前頭前野皮質のドーパミン神経の制御機構が異なることに起因すると考えられます。線条体ではドーパミンの再取り込みは比較的豊富なドーパミン神経終末に存在する DAT のみによって行われているが、前頭前野皮質では少ないドーパミン神経終末上の DAT のドーパミン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ます (図 3)。

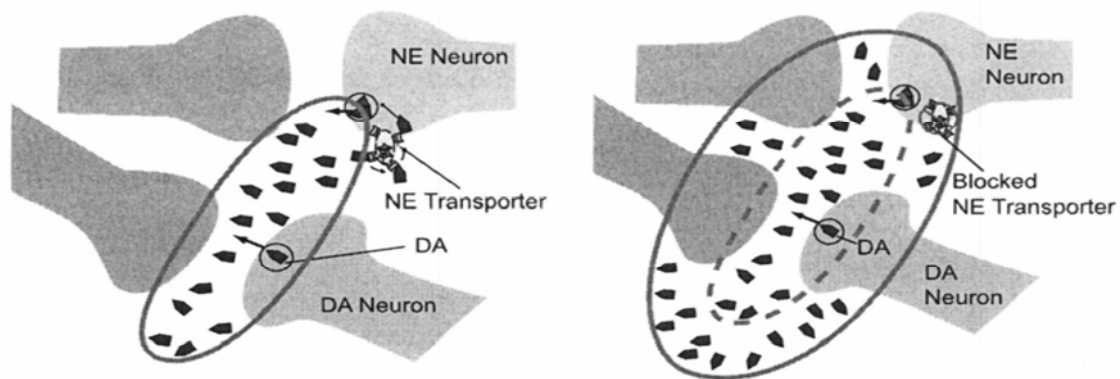


図 3 前頭前野皮質におけるノルエピネフリントランスポーター(NET)による細胞外ドーパミン(DA)濃度の制御

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剤です。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)が残っていますが、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、メチルフェニデートは前頭前野皮質の NET に作用し細胞外ドーパミン量を上昇させ治療効果を及ぼしている可能性が考えられます。

	DAT	SERT	NET
Cocaine:	++	++	++
Methylphenidate:	++	+	++
Fluoxetine(SSRI):	-	++	±
Nisoxetine:	-	-	++

DAT : Dopamine Transporter  
 SERT: Serotonin Transporter  
 NET: Norepinephrine Transporter

表 1 モノアミン取り込み阻害剤のトランスポーターに対する親和性

#### 4. 細胞外ドーパミン濃度の制御機構：再取り込みと拡散

神経終末から放出されたドーパミン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ドーパミンは前シナプスにある DAT により再取り込みされると考えられるのが教科書的なモデルでした。しかし、シナプス間隙でのドーパミンのクリアランスは、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ます (図 3)。

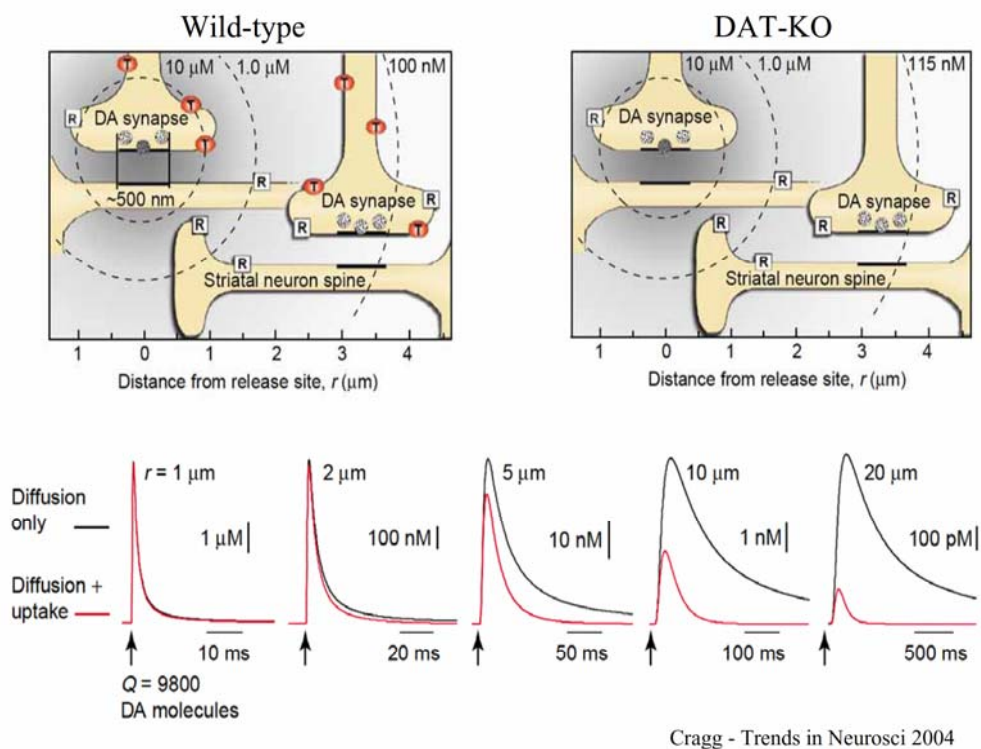


図 3 細胞外ドーパミン濃度の再取り込みと拡散による制御

シナプスの数  $\mu\text{m}$  近傍においてはドーパミン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  $10 \mu\text{m}$  遠位になって初めて DAT による再取り込みが拡散を上回ります。つまり、ドーパミン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ます。ドーパミン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ります。前頭前野皮質においては DAT の発現数が少ないので、ドーパミン神経終末に隣接するノルアドレナリン神経上のノルエピネフリントランスポーターが細胞外ドーパミン濃度の制御を行うと考えられます。

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ますが、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すが。DAT 欠損マウスの ADHD 動物モデルで示したノルノルエピネフリントランスポーター (NET) を介する鎮静効果は、既に米国では NET の選択的取り込み阻害剤の使用として臨床現場への応用が始まっています。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ます。

#### 【参考文献】

- Caine SB: Cocaine abuse: hard knocks for the dopamine hypothesis? *Nat Neurosci.* 2: 90-2. 1998.
- Carboni E, Tanda GL, et al: Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *J Neurochem.* 55: 1067-70. 1990.
- Cragg SJ, Rice ME: Dancing past the DAT at a DA synapse. *Trends Neurosci.* (5):270-7. 2004
- Eiland LS, Guest AL: Atomoxetine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Pharmacother.* 38: 86-90. 2004.
- Gatley SJ, Pan D, et al: Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci.* 58: 231-9. 1996.
- Moron JA, Brockington A, et al: Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci.* 22: 389-95. 2002.
- Sesack SR, Hawrylak VA, et al: Cellular and subcellular localization of the dopamine transporter in rat cortex. *Adv Pharmacol.* 42: 171-4. 1998.
- Shen HW, Sora I, et al: Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology.* 29: 1790-9. 2004.
- 曾良一郎. モノアミントランスポーター. 樋口輝彦、神庭重信、染矢俊ら(編)KEY WORD 精神, 第2版, 先端医学社, 東京, pp 214-217. 2000.
- Sora I, Hall FS, Andrews AM, et al: Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knockouts eliminate cocaine place preference. *Proc Natl Acad Sci U S A,* 98(9): 5300-5305. 2001.
- Uhl GR, Hall FS, Sora I: Cocaine, reward, movement and monoamine transporters. *Molecular Psychiat* 7: 21-26. 2002.