

平成 22 年 3 月 26 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：平成 18 年度～平成 20 年度  
 課題番号：18591314  
 研究課題名（和文）近赤外線酸素モニターによる COMT 多型と前頭葉機能の関連  
 －ADHD での比較－  
 研究課題名（英文）Association between COMT gene polymorphism and the frontal cortex function with near-infrared monitoring system : comparative study among ADHD and their families.  
 研究代表者  
 地引 逸亀（JIBIKI ITSUKI）  
 金沢医科大学・医学部・教授  
 研究者番号：60110532

研究成果の概要：ADHD（注意欠陥多動障害）は遺伝的に複雑な疾患であるが遺伝性は 0.76 と報告されている。15 人の ADHD（男性 12、女性 3、全員が混合型）と家族の 49 人でドーパミン系遺伝子多型を分析した。COMT は Valine/Valine 型が一般対照群より多く（ADHD 本人 7/15、家族 16/34）、DRD4 では 7-repeat allele はなかったが 5-repeat が 2 人いた。DAT1 は 1 家族 4 人を除く残り 45 名が 10-repeat allele だった。遺伝子多型と衝動性、新奇性追求の指標との関連性は統計的有意差がなかった。

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,300,000	0	2,300,000
2007年度	500,000	150,000	650,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	330,000	3,730,000

研究分野：精神科学

科研費の分科・細目：7214

キーワード：ADHD、COMT、衝動性、新奇性追求、DRD4、DAT1

## 1. 研究開始当初の背景

ADHD（Attention deficit hyperactivity disorder 注意欠陥多動障害）は児童期の不注意、多動、衝動性を主徴とする障害で学習障害や行為障害、適応障害など多くの二次的障害を合併しやすい。罹患率は約 5% と児童期においては珍しくない疾患であり、遺伝的に多因子が関与する複雑な疾患であるが、家族内集積や一卵性双生児の一致率から遺伝性は 0.76 (Faraone, 2005) と報告されている。候補遺伝子としては COMT、DRD4、DRD5、DAT1、DBH、5HTT、SNAP-25、GRIN2A、

SLC1A3、SLC6A4、TPH2、5-HT1B、5-HT2A、5-HTTLPR、ADRA2A、ADRA2C、CHRNA7 など染色体部位別をいれると 30 以上が挙げられているが、臨床の治療上、ADHD の 60～80% に Methylphenidate が有効なことからドーパミン系を中心に研究が進められてきた。しかし、わが国で ADHD を対象とした遺伝子研究はなかった。

また、ADHD における注意の障害と行動の制御困難は working memory をはじめとする前頭葉における高次の注意・行動・認知・情動の制御、特に抑制と課題の転換に関する機能障害を表しているとみなされ、前頭葉機

能を反映する神経心理学検査で ADHD は成績の不良を示している (Smith, 2006)。こうした前頭葉における機能を酵素活性のレベルで調整している COMT (Catechol-O-Methyltransferase) は Valine ホモタイプと Valine/Methyonine ヘテロタイプ、Methyonine ホモタイプがあり、この遺伝子多型と多くの精神疾患との関連性が研究され注目されていた。

## 2. 研究の目的

(1) 2000 年に報告した 27 例の ADHD では ADHD の家族歴は 5 例 (18.5%) であった (榎戸, 2000)。本研究の 15 家族では 5 例 (33.3%、父親 2 例、母親 2 例、弟 1 例、他に 1 例の父親は軽度の脳性麻痺があるため負因から除外した) に負因が認められた。海外で報告されている ADHD の候補遺伝子が自験例でも妥当なのか、ADHD 本人とその家族で解析する。

(2) 同上の臨床報告において、ADHD では爪噛みなどの習癖や生活習慣における強度なこだわりを高率に認めたことから、ADHD では行動制御における障害が存在するとし、これは注意機能の高次の中枢である前頭葉機能の関与を示唆するものであると考えた。COMT は前頭葉機能と関連が深いことから、遺伝子多型と前頭葉機能との関連性について検討する。  
<なお、研究当初は語彙および概念の流暢性、WCST (Wisconsin Card Sorting Test) を近赤外線酸素モニターで測定し、結果を COMT 多型と検討する計画であったが、モニター装着が十分に機能せず未実施である。>

## 3. 研究の方法

(1) 対象は 15 人の ADHD 本人とその 13 家族 (父親 11 人、母親 12 人、男性同胞 4 人 (弟)、女性同胞 7 人 (姉 3 人、妹 4 人) の計 49 人である。ADHD 本人は男性 12 人、女性 3 人、年齢 8~30 歳、平均年齢 16.2 歳 (小学生 4 人、中学生 4 人、高校生 2 人、社会人 4 人、無職 1 人)、全員が DSM-IV による混合型である。全員、周産期および生育歴に問題はなく、けいれん発作の既往もない。IQ は全員が 70 以上で、粗大な神経学的所見はないが、運動面で協同運動が拙劣 (学童期において目立った) なのは 9 人いた。併存障害として行為障害を 1 例に認め、児童期において反抗挑戦性障害が認められたのは 5 例である。

49 人で血液を採取し、超低温冷凍庫で保存した。ゲノム分析用精成を行った後、北海道システム・サイエンス社に送り、遺伝子多型の分析を依頼した。分析したのは、まず COMT を選んで分析し、COMT はドーパミン以外にも

ノルアドレナリン、アドレナリンの生合成、代謝に関与するので、候補遺伝子の中からドーパミン系を中心に、DRD4 (Dopamine D4 Receptor)、DAT1 (Dopamine Transporter gene) を選び解析した。

北海道システム・サイエンス社における作業手順は以下の如くである。1) PCR 増幅用プライマーの設計を Genomic Sequence 及び SNP 情報を参考に行った。2) PCR 増幅、3) PCR 産物精製、4) シーケンス解析は ABI 社 Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit を使用し、ABI PRISM #1 Genetic Analyzer により塩基配列を決定した、5) データ解析は ABI 社 SeqScape Software を使用し各対象個所近傍のリファレンス配列との比較を行い、COMT 遺伝子の MB-COMT3 型 (Val/Val, Val/Met, Met/Met) の変異を確認した。

DRD4 遺伝子 7-repeat allele の変異解析は、PCR プライマー及び PCR 反応条件の選択は Evolutionary psychology, 2007. 5:696-715. を参考にし、2% アガロースゲルを用いて電気泳動を行い、増幅パターンを確認した。

(2) 人の個人差を遺伝子レベルで研究しようとして開発された Cloninger のパーソナリティ理論によれば、気質の 1 つの構成概念である新奇性追及 (novelty seeking) はドーパミンと関連するという。17 歳以上の対象者に TPQ (Tridimensional Personality Questionnaire, Cloninger, 1987) 日本語版 (竹内, 1993) を、衝動性を評価するものとして BIS-11 (Barratt Impulsiveness Scale) 日本語版を新潟大学・染矢教授のご好意で使わせてもらった。これらの得点と遺伝子多型との関連性を検討した。

本研究は金沢医科大学の遺伝子解析研究に関する臨床倫理審査委員会の承認のもとに行われた。

また、参加者全員に研究内容と方法を説明し書面にて同意をもらった。研究への参加を募った段階で他の 5 家族が参加を拒否 (2 家族は遺伝子情報の秘匿性に疑問があるとして拒否、2 家族は対象児がまだ幼いため理解が不十分なので研究対象となることに関して拒否、1 家族は両親の応諾は得たが成人した本人が仕事の都合から拒否) し、1 家族が採血予定日に来院できなかった。

## 4. 研究成果

### (1) 遺伝子多型の分析

#### ① COMT 多型

COMT 多型は Valine/Valine のホモタイプ (Valine 型) と、Valine/Methyonine のヘテロタイプ、Methyonine/Methyonine のホモタイ

プ (Methyonine 型) の3つがあり、酵素活性は Valine 型が Methyonine 型の4倍速いことから、前頭葉機能は Valine 型で低下すると考えられている。従来 ADHD では Valine 型が多いという報告があり、本研究でも Valine 型は ADHD 本人で7人 (46.7%)、全対象者で23人 (46.9%) であり、統合失調症のコントロール群として報告された一般健常人の17.1% (Gallinat, 2003) と比較して多かった。

しかし、近年 ADHD を対象に前頭前野における注意持続 (sustained attention) や前頭葉の実行機能 (executive function) を測り、その成績と COMT 多型の関連性をみた研究では COMT の Val108/158Met 多型が前頭前野における認知機能を調停するのではないかという仮説は否定的である (Bellgrove, 2005. Taerk 2004. Mills, 2004)。

本研究では COMT の Valine 型と Valine/Methyonine 型の間で DRD4 の bP サイズ、BIS 得点、TPQ 得点の平均に差がないか、t 検定を行ったが統計的な有意差はなかった。

## ② DRD4 多型

DRD4 の繰り返し配列は民族による差異が大きいとされ、欧米人では4回か7回の繰り返しを持つ人が多いが、日本人では2回か5回の繰り返しが多い (Ono, 1997)。また繰り返し配列が長いほど TPQ で測定された新奇性追求得点が高いという報告がある (Benjamin, 1996)。ADHD を対象としたメタアナリシスで7-repeat allele との有意な関連が報告されている (Faraone, 2001)。また、5-repeat allele も OR=1.68 にリスクを高めるとの報告がある (Dawei Li, 2006)。本研究の対象では7-repeat allele をもつ人はなかったが、ADHD 本人では4-repeat/5-repeat が2人、4-repeat が6人、4-repeat/2-repeat が5人、3-repeat/2-repeat が1人、4-repeat/4-repeat が1人であった。同じアジア民族である中国の ADHD 研究報告では、DRD4 の7-repeat はなく、4-repeat が77%、2-repeat が19.4% (Qian, 2003) だった。

また、DRD4 の7-repeat は ADHD の家族歴に関与するという報告や ADHD でも反抗挑戦性障害の合併に関与するという報告がある (Kirley, 2004)

なお、4+は電気泳動で4と5の間に出現し、5R が523bp に対し、4R は475bp、4R+は492bp であった。この4+が他の解析でも報告されているものなのか不明である。

DRD4 の repeat 数を bp サイズで加算して TPQ の新奇性追求得点、および衝動性を測る BIS との間でピアソン積率相関係数をとったが、TPQ 得点は0.227、BIS 得点は0.111 と統

計的に有意な値はなかった。

## ③ DAT1 多型

服薬していない成人の ADHD でドーパミントランスポーター活性が高いことが SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) 研究から分かっており (Kruse, 2000)、ADHD の治療薬である Methylphenidate が有効なのは、過剰なドーパミントランスポーターを抑制する働きがあるからでないかと考えられている (Dresel, 2000)。また ADHD の中でも10/10 DAT1 genotype は9/9 や9/10 genotype に比べエラーが多いといった報告 (Loo, 2003) や genotype は Methylphenidate の効果に関与するといった報告 (Joober, 2006) がある。本研究では1家族4人が7-repeat allele であったが、残りの45人が10-repeat allele であり、台湾やアイルランドの調査結果と同じ (Chen, 2003. Kirley, 2003. Faraone, 2005) であった。

## (2) 衝動性および新奇追求性

### ① 衝動性

BIS-11 は1. 作業の計画を注意深く立てる、2. 考えないで物事をする、3. 決心するのが早い、4. 楽天的で行き当たりばったり、などの質問30項目について、まれ/決してない、時に、しばしば、ほとんどいつも/いつももの4段階ではまるところに自己記入してもらい、1点から4点を与えて合計し、衝動性をみるものである。5に「注意を払う」ことがない、といった注意の項目がある他、8. 自制心がある、9. すぐに集中できる、11. 芝居や講演会の席では「身体がもじもじ」する、12. 注意深く考える方だ、14. 考えないで物事を言う、16. よく転職する、17「衝動的に」行動する、18. 思考問題を解いているとすぐに飽きてしまう、19. その場のはずみで行動する、22. 衝動買いをする、26. 考えている時によけいな考えが浮かんでくるといった、ADHD の診断基準に挙げられていたり、ADHD の臨床でよくみられたりする記述が項目にあげられている。ADHD 本人6人(男4、女2)の得点は平均77.7 (57-96) 点、父親61.3点、母親は57.5点で、有意に ADHD 本人の得点が高かった。しかし、得点と COMT、DRD4、DAT1 との関連はなかった。

### ② 新奇性追求

人格傾向の解明に脳科学の知見を用いている Cloninger は、生物学的、遺伝的な要因が強く関与している4因子を気質、環境の影響が大きい3因子を性格とよび、4因子を新

奇性追求、損害回避、報酬依存、固執に分けている。新奇性追求は中脳皮質ドーパミン系に基盤をもつ行動系であり、損害回避は脳の抑制系であるセロトニン系と考え、気質の評価として自記式質問票を開発した (Cloninger, 1993、平野, 2000)。今回用いた日本語版 TPQ は自分の態度、考え方、関心のある事、その他の個人的感情を現すために使うことがある表現について、「はい」「いいえ」で答えてもらう。質問は 1) たいていの人心配するような状況でも万事好調に行くという自信が普通はある、2) たいていの人なら時間の無駄だと思ふようなことでも、興味やスリルのために新しいことをやってみることが多い、3) 自分の経験や感情を自分の中にしまいこむよりむしろオープンに友達と話し合うことが好きだ、といった 100 問でなりたち、新奇性追及を測る設問は 33 項目ある。

TPQ を施行した 29 人の平均は 15.5、ADHD 本人 4 人の平均は 18.3、ADHD 本人を除く男性 11 人は平均 15.1、女性 14 人は平均 15.0 であった。新奇性追求得点と DRD4 の繰り返しの数に有意な相関があるという報告 (Ebstein, 1996, 1997) があるが、本研究では統計的有意差はなかった。

TPQ では新奇性追求の他、セロトニン系に依存している損害回避、ノルエピネフリンに依存している報酬依存も得点として出ているが、これらと COMT、DRD4、DAT1 との関連性について統計的処理はされていない。

なお、TPQ 得点と BIS 得点はピアソンの積率相関係数で 0.582 と 1%水準で有意な相関が得られた。衝動性と新奇性追求の両者は前頭葉における行動制御に関わるある一面を表していると考えられる。

### (3) 本研究の限界

本研究は family-based study であるが対象とする人数が少なかった。また、ADHD 本人の諸特性 (知能検査下位項目、併存症状、CBCL、CBT、Stroop test など心理検査) との関係の分析も残された課題である。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 2 件)

①Fusako Enokid, Fukumi Kitamoto, Masako Ohara and Itsuki Jibiki.  
Symposium AD/HD  
Symptomatology of AD/HD considered from qualitative aspects of obsessive-compulsive and autistic

behaviors.  
17th IACAPAP World Congress, 2006.  
12 September, 2006  
Melbourne.

②榎戸美佐子、北本福美、小泉葉月、地引逸亀、堀内真希  
ADHD とその家族における COMT および DRD4 の解析  
第 49 回日本児童青年精神医学会  
2008 年 11 月 6 日  
広島市

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

地引 逸亀 (JIBIKI ITSUKI)  
金沢医科大学・医学部・教授  
研究者番号：60110532