

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300149

研究課題名(和文)脳画像解析と遺伝子多型解析の融合による注意欠陥多動性障害(ADHD)の病態解明

研究課題名(英文)A combinational analysis of brain and genetic polymorphisms in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD)

研究代表者

友田 明美(TOMODA, AKEMI)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・教授

研究者番号：80244135

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円

研究成果の概要(和文)：ADHD児、他の発達障害児を対象としたVBM法による脳皮質容積解析では左被殻GMVの減少がADHD Traitとの関連が示唆された。また、fMRIを用いた解析がADHD治療薬の客観的な薬効評価に有用であった。一方、ドパミン関連遺伝子多型(DAT1、COMT、NET、SNAP25)解析では、ADHDとの関連性は確認されなかったが、-2Aアドレナリン受容体遺伝子多型解析では、ADHD群でGアレルが有意に多く、その関連性が示唆された。左被殻GMV減少とCOMT遺伝子型との関連性も認めた。脳画像画像と遺伝子多型解析を組み合わせることでADHDの病態解明、診断・治療法開発に貢献することが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is neurobehavioral disorder characterized by inattention, hyperactivity /impulsivity and impaired reward system function, such as delay aversion, and low reward sensitivity. We evaluated brain activation with fMRI and brain volume with VBM. We found that decreased activations of the nucleus accumbens and thalamus of the ADHD patients during only the low monetary reward condition before the treatment were improved to same level as those of the healthy adolescents after the treatment. The observed improvement in brain activity was associated with improved ADHD symptom scores. In addition, a combinational analysis of brain and genetic polymorphisms in children with ADHD revealed a significant association between the left putamen GMV reduction and COMT polymorphism. These results suggest that a combinational analysis of brain and genetic polymorphisms is useful in detecting neural basis in children with ADHD.

研究分野：小児発達学、社会融合脳科学、神経画像学

キーワード：発達・教育 学習意欲 ADHD 脳画像解析 fMRI 遺伝子多型解析 被殻 -2Aアドレナリン受容体

1. 研究開始当初の背景

「子どもの健全な発達を支えるためには何が必要か?」ということが、近年問われ続けている。超少子社会を迎えるわが国において、1人でも多くの子どもたちの体と心の健やかな成長を手助けし、子どもたちが健全な生活を送ることができる社会をつくるのが早急に求められている。

そのような中、神経発達障害の一つである注意欠陥多動性障害 (ADHD) は、年齢あるいは発達に不釣り合いな不注意、衝動性、多動性等を特徴とする発達障害の一つで、社会的な活動や学校生活への適応が困難をきたす。特に学童では 5~10% と非常に高い有病率であり、教育や医療面での専門的な支援が課題となっている。同患者では、報酬系の障害による報酬遅延や報酬への感受性の異常、ならびにドパミン神経機能異常が認められている。しかし確実な個別症例の違いを予測でき、治療の効果を最大限に引き出すことができるバイオマーカーとしての診断法は未確立である。

2. 研究の目的

ADHD 治療薬として一般的に用いられているメチルフェニデート徐放剤 (OROS-MPH) は、ADHD 患者の脳内で不足する神経伝達物質ドパミンの濃度を増加させる薬理作用がある。ドパミン神経は、他者にほめられることなどを行動・学習の動機につなげる「報酬系」に関わっており、OROS-MPH は ADHD で見られる報酬への感受性低下の改善に効果がある。この効果の判定には 6~8 週間わたる投薬が必要とされているが、長期投与が脳神経機能に与える詳細な影響はこれまで検討されていなかった。同疾患のイメージングバイオマーカー (脳形態や機能的 MRI: fMRI などの脳構造・機能パラメータ) および分子遺伝学的バイオマーカー (ドパミン受容体・ドパミントランスポーターなどの遺伝子多型) を開発することで、小児期における適切な早期診断と ADHD 治療薬である中枢刺激薬メチルフェニデート (MPH) といった薬物治療効果の評価のための実地応用を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

fMRI を用いて金銭報酬が得られる認知課題施行時の脳内報酬系の障害の程度を神経賦活計測により検索する。さらに、大脳皮質の形態画像を収集する。

これら脳機能・形態に関する非侵襲的脳イメージングを活用し ADHD の神経科学的基盤を解明する。

(1) ADHD 児と定型発達児群や他の疾患に伴う多動症状を呈する群の神経ネットワークとの違いを解明する。

(2) ADHD の分子遺伝学的バイオマーカー (ドパミン関連遺伝子・オキシトシン関連遺伝子多型) やイメージングバイオマーカーを特定

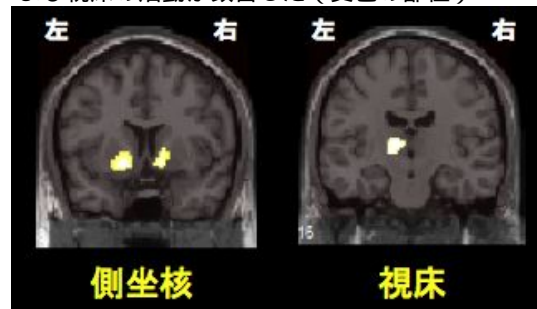
する。

4. 研究成果

(1) 10~16 歳の健常児 17 名 (13.0 ± 1.9 歳) と未治療の ADHD 患児 17 名 (13.3 ± 2.2 歳) を対象に金銭報酬を伴うカードめくりテストを行い、報酬系の刺激で活性化される脳部位を fMRI で特定した。ADHD 患児においては、同様の実験を 3 か月間の投薬治療後にも行った。投薬前の ADHD 患児と健常児の比較から、高金額の報酬が期待できる時は、両者で同程度の腹側線条体の側坐核と視床の活性化が見られた。一方、低金額の報酬では ADHD 患児における側坐核と視床の活性化は健常児に比べて低く、OROS-MPH の長期投与後はこれら両部位の活性化がともに健常児と同程度まで改善することがわかった。また、ADHD の重症度を保護者への質問表から評価する不注意スコアと多動・衝動性スコアを合わせた総スコアは、治療前平均 24.1 点から治療後平均 15.3 点と約 40% 軽減しており、低金額における側坐核と視床の活性化の回復と ADHD の不注意症状の改善に相関があることが確認できた (図 1)。

今回の成果は、fMRI を用いた脳機能診断が OROS-MPH を始めとする ADHD 治療薬の客観的な薬効評価に有用であり、ADHD の病態解明、治療法の開発に貢献することが期待できる (Mizuno *et al.*, *NeuroImage* 2013)。

図 1. OROS-MPH の 3 か月間の投薬治療により、金銭報酬の獲得にともなう腹側線条体の側坐核および視床の活動が改善した (黄色の部位)



(2) ADHD の診断を受けた男児 50 名 (ADHD 群)、定型発達男児 32 名 (健常群) を対象に、口腔内粘膜より細胞を採取し、COMT Val 158 Met の多型比較を行った。また、未治療時と比較した 3 ヶ月後の症状改善度・副作用の有無を確認し、COMT 多型との関連性を確認した。また、メチルフェニデート (OROS-MPH) の効果・副作用の程度が COMT 多型で差が見られるかを確認し、臨床への還元を試みた。全例に Wechsler Intelligence Scale for Children 知能検査を行い、年齢・OROS-MPH 投与量と併せて共分散解析を行った結果、不注意型・多動衝動性型のいずれにおいても、COMT との関連性を有意に結びつけるものは得られなかった。また、OROS-MPH の効果の程度や副作用の有無に関しても COMT 多型と関連する結果は得られなかった。しかし、カイニ

乗検定において、ADHD 群では有意に COMT Val/Val が認められた ($P < 0.01$) (Yatsuga *et al.*, *Brain Dev* 2014)。

(3) ADHD、他の発達に関連する障害 (自閉スペクトラム症: ASD、反応性アタッチメント障害: RAD) を対象とした VBM 法による脳皮質容積の比較研究結果、ADHD と RAD の間には Whole-brain 解析による有意差は見られなかった。しかし、Post-hoc の ROI 解析として左-被殻の皮質容積を比べると、ADHD < RAD、ADHD < TD、TD = RAD という結果が認められ、左-被殻の GMV の減少は ADHD Trait に関連している事が示唆された (図 2)。一方、ADHD との関連性が指摘されてきた種々のドーパミン関連遺伝子多型 (DAT1、COMT、NET、SNAP25) 解析では、ADHD との明確な関連性は確認されなかった。しかし、 α -2A アドレナリン受容体の遺伝子多型 ADRA2A (rs1800544) 解析では、ADHD 群において G アレルが有意に多く、ADHD との関連性を認めた。また、左-被殻 GMV 減少と COMT 遺伝子型との関連性も認めた (図 3, 4)。今回の成果は、脳画像画像と遺伝子多型解析を組み合わせることで ADHD の病態解明、診断・治療法開発に貢献することが期待できる。

図 2 . ADHD 患者の VBM 解析

- 左-被殻(基底核)の灰白質容積がADHD児でTD児に比べてより減少していることが分かった。
- (MNI coordinates = [-35, -9, 3], cluster = 691 voxels)

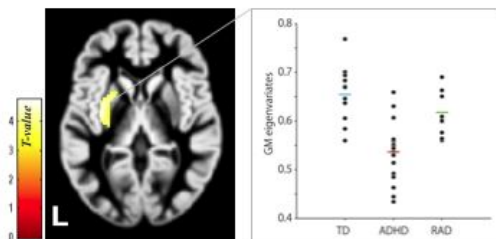
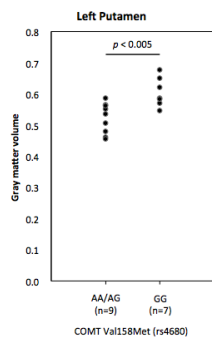


図 3 . ADHD 患者 (N=68) の遺伝子型と OROS-MPH の副作用との関連性

	DAT1			COMT		
	10R/10R	Non-10R/10R	p	G/G	Non-G/G	p
OROS-MPH 副作用あり	26	5		17	14	
副作用あり	5 (19.2%)	3 (60.0%)				
Headache	0 (0%)	2 (40.0%)	<0.001			
Inappetence	3 (11.5%)	0 (0%)	0.42			
Sleeplessness	3 (11.5%)	0 (0%)	0.42			
Sleepiness	0 (0%)	1 (20.0%)	0.020			
OROS-MPH 副作用あり	14	17		8	23	
副作用あり	1 (7.1%)	7 (41.2%)		1 (12.5%)	7 (30.4%)	
Headache	0 (0%)	2 (11.8%)	0.19	0 (0%)	2 (8.7%)	0.39
Inappetence	1 (7.1%)	2 (11.8%)	0.67	0 (0%)	3 (13.0%)	0.28
Sleeplessness	0 (0%)	3 (17.6%)	0.098	1 (12.5%)	2 (8.7%)	0.75
Sleepiness	0 (0%)	1 (5.9%)	0.36	0 (0%)	1 (4.3%)	0.55

10R/10R 遺伝子型で頭痛や眠気が有意に少ない!

図 4 . ADHD 患者 (N=16) の左被殻 GMV 減少と COMT 遺伝子型との関連性



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)

[雑誌論文] (計 13 件)

Suzuki H, Tomoda A*

Roles of attachment and self-esteem: Impact of early life stress on depressive symptoms among Japanese institutionalized children.

BMC Psychiatry 査読有 15(1):8, 2015.

doi: 10.1186/s12888-015-0385-1

Kumazaki H*, Muramatsu T, Kosaka H, Fujisawa TX, Iwata K, Tomoda A, Tsuchiya K, Mimura M.

Sex differences in cognitive and symptom profiles in children with high functioning Autism Spectrum Disorders.

Res Autism Spectr Disord 査読有 13-14:1-7, 2015.

doi: org/10.1016/j.rasd.2014.12.011

Yatsuga C, Toyohisa D, Fujisawa TX, Nishitani S, Shinohara K, Ikeda N, Matsuura N, Muramatsu M, Hamada A, Tomoda A*

No association between catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Japanese children.

Brain Dev 査読有 36:620-625, 2014.

doi: 10.1016/j.braindev.2013.08.006

Kumazaki H*, Watanabe K, Imasaka Y, Iwata K, Tomoda A, Mimura M.

Risperidone-associated urinary incontinence in patients with autistic disorder with mental retardation.

J Clin Psychopharmacol 査読有 34(5): 624-6, 2014.

doi: 10.1097/JCP.000000000000197

Fujisawa TX, Tanaka S, Saito DN, Kosaka H, Tomoda A*

Visual attention for social information and

salivary oxytocin levels in preschool children with autism spectrum disorders: An eye-tracking study.

Front Neurosci 査読有 8:295, 2014.
doi:10.3389/fnins.2014.00295

Liang S, Wang X, Zoua M, Wanga H, Zhoua X, Suna C, Xia W, Wu L*, Fujisawa TX, Tomoda A. Family based association study of ZNF533, DOCK4 and IMMP2L gene polymorphisms linked to Autism in a Han population in northeastern China.

J Zhejiang Univ Sci B 査読有 15(3):264-71, 2014. doi: 10.1631/jzus.B1300133

Jung M, Kosaka H*, Saito DN, Ishitobi M, Morita T, Inohara K, Sasaki A, Asano M, Arai S, Masuya Y, Munesue T, Tomoda A, Wada Y, Sadato N, Okazawa H, Iidaka T.

Default mode network in young male adults with autism spectrum disorder: relationship with autism spectrum traits. *Molecular Autism*, 5:35, 2014. 査読有
doi: 10.1186/2040-2392-5-35.

Mizuno K, Yoneda T, Komi M, Hirai T, Watanabe Y, Tomoda A.

Osmotic release oral system-methylphenidate improves neural activity during low reward processing in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *NeuroImage: Clinical* 査読有 Mar 16;2:366-376, 2013.
doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.004

Ishitobi M, Kosaka H, Takahashi T, Yatsuga C, Asano M, Tanaka Y, Ueno K, Okazaki R, Omori M, Hiratani M, Tomoda A, Wada Y.

Effectiveness and tolerability of switching to aripiprazole from risperidone in subjects with Pervasive Developmental Disorders: A prospective open-label study.

Clinical Neuropharmacology 査読有 Sep-Oct;36(5):151-6, 2013.
doi: 10.1097/WNF.0b013e3182a31ec0

Kawabata M, Ueno T, Tomita J, Kawatani J, Tomoda A, Kume S, Kume K.

Temporal organizations of rest defined by actigraphy in healthy and childhood chronic fatigue syndrome children. *BMC Psychiatry* 査読有 Nov 4;13(1):281, 2013.
doi: 10.1186/1471-244X-13-281

Tomoda A, Nishitani S, Matsuura N, Fujisawa T, Kawatani J, Toyohisa T, Ono M, Shinohara K. No interaction between serotonin transporter polymorphism gene (5-HTTLPR) and adversity on depression among Japanese children and adolescents.

BMC Psychiatry 査読有 13 巻, 2013 134-143
doi: 10.1186/1471-244X-13-134

Kosaka H, Munesue T, Ishitobi M, Asano M, Omori M, Tomoda A, Wada Y.

Long-term oxytocin administration improves social behaviors in a girl with autistic disorder. *BMC Psychiatry* 査読有 13 巻 2012 110-115
doi: 10.1186/1471-244X-12-110

Coghil D, 林 隆, 氏家武, 友田明美, 清田 晃生, 原田 謙, 山下 洋.

児童期および青年期の注意欠如・多動性障害 (ADHD)における薬物療法の個別化と最適化. *小児科臨床* 査読無 65 巻 2012 131-142

[学会発表](計24件)

野路恵理香, 熊崎博一, 新井清義, 滝口慎一郎, 藤澤隆史, 小坂浩隆, 平谷美智夫, 友田明美.

ADHD児とASD児における感覚の比較. 第55回日本児童青年精神医学会(口頭発表) 2014.10.12. アクトシティ浜松(浜松市)

友田明美.

エビデンスに基づく注意欠陥多動性障害 (ADHD)の治療戦略 ~薬剤導入による脳機能変化~ (招待講演)

日本薬理学会年会プレセミナー 第23回神経行動薬理若手研究者の集い「再会;情動変化をとらえて次世代へつなぐ」 2014.3.18 艮陵会館(仙台市)

Naruse S, Yatsuga C, Fujisawa TX, Takiguchi S, Mizushima S, Aoi T, Kojima M, Koizumi M, Shimada K, Baba H, Nakai A, Tomoda A.

Gait differences in children with and without ADHD, A quantitative analysis. 2nd Asian Congress on ADHD, (ポスター発表)2014.3.8. 東京医科大学病院(東京)

Arai S, Inohara K, Fujioka T, Ishitobi M, Asano M, Kawamura K, Jung M, Wada Y, Tomoda A, Hiratani M, Matsuura N, Kosaka H.

Effects of methylphenidate on neuropsychological performance in children with ADHD using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). 2nd Asian Congress on ADHD, (ポスター発表)2014.3.8. 東京医科大学病院(東京)

Fujisawa T, Tomoda A.

Task-based fMRI in ADHD. Symposium: ADHD and brain, 2nd Asian Congress on ADHD.2014.3.8 東京医科大学病院(東京)

Naruse H, Yatsuga C, Fujisawa TX, Kumazaki

H, Mizushima S, Takiguchi S, Aoi T, Kojima M, Koizumi M, Shimada S, Tomoda A.
Assessment of gait asymmetry in children with and without ADHD: Approach using quantitative analysis.
International Workshop on Molecular Functional Imaging for Brain and Gynecologic Oncology (Fukui2014: The Fifth International Workshop on Biomedical Imaging)(ポスター発表)2014.3.3.
ユアーズホテルフクイ(福井市)

友田明美
エビデンスに基づく注意欠陥多動性障害(ADHD)の治療戦略～薬剤導入による脳機能変化～(招待講演)
平成25年度熊本大学薬学教育部大学院「先端医療学特論」セミナー
2013.12.6 熊本大学(熊本市)

友田明美
こころを脳画像で観る～薬剤導入による脳機能変化～(招待講演)
第17回いばらき発達障害研究会特別講演
2013.11.27 筑波大学(つくば市)

友田明美
こころを脳画像で観る～薬剤導入による脳機能変化～(招待講演)
神戸大学大学院セミナー
2013.11.01 神戸大学(神戸市)

友田明美
ADHDの診断と治療効果を画像で知る(招待講演)
名古屋市立大学 医療・保健「学び直し講座:発達障害を学ぶ、医学的理解から教育/療育へ」2013.10.30 名古屋市立大学病院(名古屋市)

友田明美
エビデンスに基づく注意欠陥多動性障害(ADHD)の治療戦略～薬剤導入による脳機能変化～(招待講演)
第17回活性アミンに関するワークショップ
2013.8.24 A O S S A 福井(福井市)

友田明美
発達障害の診断と治療効果を画像で知る(招待講演)
第5回埼玉子どもこころ臨床研究会特別講演 2013.7.27 大宮ソニックシティ(大宮市)

友田明美
こころを脳画像で観る～薬剤導入による脳機能変化～(招待講演)
平成25年度長崎大学大学院セミナー
2013.7.12 長崎大学(長崎市)

Tomoda A, Fujisawa TX, Mizuno K, Yatsuga C, Takiguchi S.
Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in childhood and adolescence is associated with decreased gray matter volume in the thalamus.
15th International Congress of ESCAP-European Society for Child and Adolescent Psychiatry, Dublin, (Ireland)(ポスター発表)2013.07.07.

Tomoda A, Mizuno K.
Brain activity involved in reward sensitivity in pediatric ADHD before and after MPH treatment.
Symposium: Mania and ADHD: Common symptoms, common pathophysiology, and common treatment?
11th World Congress of Biological Psychiatry (口頭発表)
2013.6.25 国立京都国際会館(京都市)

友田明美
ADHDを脳画像で観る～薬剤導入による脳機能変化～
第4回日本ADHD学会シンポジウム「エビデンスに基づくAD/HDの治療戦略」(招待講演)
2013.3.17 東京慈恵会医科大学(東京都)

滝口慎一郎, 磨井明奈, 太田千里, 藤岡徹, 山崎未花, ハツ賀千穂, 平谷美智夫, 友田明美.
ADHD 薬物治療の効果判定における日本語版精密注意集中力検査(ATA)の有用性.
第4回日本ADHD学会
2013.3.17 東京慈恵会医科大学(東京都)

友田明美
ADHDの診断と治療効果を画像で知る
久留米発達障害治療研究会(招待講演)
2013.3.5 萃香園ホテル(久留米市)

友田明美
こころを脳画像で観る～薬剤導入による脳機能変化～(招待講演)
熊本大学生命科学研究部創薬シンポジウム「脳を視る、こころを観る」
2012.12.6 熊本大学(熊本市)

滝口慎一郎, 磨井明奈, 太田千里, 藤岡徹, 山崎未花, ハツ賀千穂, 平谷美智夫, 友田明美.
ADHD 薬物治療の効果判定における日本語版精密注意集中力検査(ATA)の有用性.
第108回日本小児精神神経学会
2012.11.10 神戸朝日ホール(神戸市)

②Tomoda A.
Brain activity involved in reward sensitivity in pediatric ADHD before and after MPH treatment.

1st Asian congress on ADHD (招待講演)
2012.11.2 Seoul (Korea)

②Takiguchi S, Yatsuga C, Yamazaki M, Hiratani M, Tomoda A.

Usefulness of Japanese version of Advanced Test of Attention to evaluate effectiveness for ADHD treatment.

1st Asian congress on ADHD
2012.11.2 Seoul,(Korea)

③Yatsuga C, Matsuura N, Tomoda A.

Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene phenotype in Japanese children with ADHD.

1st Asian congress on ADHD
2012.11.2 Seoul(Korea)

④Tomoda A, Mizuno K, Yoneda T, Yatsuga C, Takiguchi S, Yamazaki M.

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in childhood and adolescence is associated with decreased gray matter volume in the thalamus.

12th ICNC & 11th AOCCN Conference
2012.5.29 Brisbane(Australia)

〔図書〕(計4件)

友田明美

躁病と注意欠陥多動性障害(ADHD): 症状、病態、治療法は共通か?

日本生物学的精神医学会誌, 25 巻 4 号;
181-185, 2015, 3 月

友田明美

注意欠如/多動性障害(ADHD)の病態.

こころの科学「神経発達障害のすべて」(森則夫, 杉山登志郎編),

日本評論社, p74-79, 2014. 10 月

熊崎博一

ADHD の治療戦略.

こころの科学「神経発達障害のすべて」(森則夫, 杉山登志郎編), 日本評論社, p67-73,

2014, 10 月

熊崎博一, 友田明美

ADHD と物質関連障害.

臨床精神薬理, 17 巻 9 号; 1273-1278, 2014, 9 月

〔産業財産権〕

○出願状況(計2件)

名称: 愛着障害の治療剤

発明者: 友田明美

権利者: 福井大学

種類: 特願

番号: 2013-264454

出願年月日: 2013.12.20

国内外の別: 国内

名称: 愛着障害の判定方法

発明者: 友田明美

権利者: 福井大学

種類: 特願

番号: 2013-264455

出願年月日: 2013.12.20

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://tomoda.me>

6. 研究組織

(1)研究代表者

友田 明美 (TOMODA, AKEMI)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・教授

研究者番号: 80244135

(2)研究分担者

小坂 浩隆 (KOSAKA, HIROTAKA)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命教授

研究者番号: 70401966

水野 敬 (MIZUNO, KEI)

独立行政法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤センター・基礎科学特別研究員

研究者番号: 60464616

(3)連携研究者

ハッ賀 千穂 (YATSUGA, CHIHO)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命助教

研究者番号 80368919

藤澤 隆史 (FUJISAWA, TAKASHI)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命助教

研究者番号 90434894

熊崎 博一 (KUMAZAKI, HIROKAZU)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命助教

研究者番号 70445336

島田 浩二 (SHIMADA, KOJI)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命助教

研究者番号 00711128