

報道解禁日時：

(テレビ・ラジオ・ウェブ)  
(新聞)

平成29年7月7日(金)  
平成29年7月7日(金)

午前5時(日本時間)  
付朝刊

平成29年7月4日

## 子どものこころの発達研究センターの研究成果に係る 記者発表について(ご案内)

本学 子どものこころの発達研究センターの研究成果が7月7日19時(日本時間)に、英国科学雑誌「Scientific Reports」に掲載されますので、記者発表を行います。

### 記

#### 【内 容】

5大学連合小児発達学研究科 福井校 水野 賀史 院生、子どものこころの発達研究センター 友田 明美 教授らが発表した論文

“Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with the cortico-cerebellar functional connectivity of executive function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder”

(日本語タイトル:「ADHD児のCOMT遺伝子多型は大脳皮質-小脳の実行機能ネットワークに関連している」)が、英国科学雑誌「Scientific Reports」7月7日(金)(日本時間:7月7日19時)電子版に掲載。

Website: <http://www.nature.com/articles/articles/>

【DOI: 10.1038/s41598-017-04579-8】

#### 【著 者】

みずの よしふみ  
水野 賀史 (37) 5大学連合小児発達学研究科 福井校 院生  
子どものこころ診療部 特命助教

ともだ あけみ  
友田 明美 (56) 子どものこころの発達研究センター 教授

#### 【記者発表に関するお問合せ】

広報センター

TEL: 0776-27-9733

FAX: 0776-27-8518

平成 29 年 7 月 4 日



国立大学法人 福井大学  
TEL:0776-27-9733（広報室）

## ADHD の要因に関係する遺伝子と脳内ネットワークの関連を解明

### 本研究成果のポイント

- ◆ 注意欠如・多動症（ADHD）児は小脳と前頭前野の機能的結合が弱く、さらにその機能的結合にはCOMT遺伝子多型が関連していることを明らかにしました。
- ◆ COMT遺伝子多型が前頭前野-小脳の実行機能ネットワークに作用することで、ADHDの症状に影響を与えていることが示唆されました。
- ◆ 脳画像と遺伝子を関連させた研究の推進によって、ADHDの病態を標的とした先進的治療の開発へつながることが期待されます。

注意欠如・多動症（ADHD）<sup>（注1）</sup>の要因として、課題の遂行に必要な思考や行動を制御する認知システム「実行機能」に問題が生じる「実行機能障害」が最も広く知られています。この神経基盤は、大脳皮質の前頭前野に集中していると考えられています。一方、運動機能を担うと考えられてきた小脳は、近年では前頭前野との間で神経ネットワークを作り、「実行機能」に関係していることがわかってきました。この実行機能には「COMT<sup>（注2）</sup>」が深く関与しています。COMTは、脳内の神経伝達物質であるドパミンを分解する代謝酵素として重要な役目を果たしています。その遺伝子多型であるCOMT遺伝子多型<sup>（注3）</sup>（COMT Val158Met）は、活性（Val型）と不活性（Met型）の2種類の型を持ち、ドパミンの濃度に作用し、実行機能にも関連していることが報告されています。しかしながら、ADHDにおいて、前頭前野-小脳の実行機能ネットワークに異常を認めるかどうか、また、COMT遺伝子多型がそのネットワークに関連するかどうかは、はっきりしていませんでした。

本研究では、安静時fMRI<sup>（注4）</sup>を用いてADHD児と定型発達児の神経ネットワークを比較検討することで、ADHD児では前頭前野-小脳の機能的な結合が弱くなる異常がみられ、COMT遺伝子多型がその機能的結合に関連していることを明らかにしました。

これらのことから、ドパミン濃度を変化させるCOMT遺伝子多型が前頭前野-小脳の神経ネットワークに作用することで、ADHDの要因である「実行機能障害」に影響を与えていることが示唆されました。今後、脳画像と遺伝子を関連させた研究の推進によってADHDの病態を解明することで、その病態を標的とした先進的治療の開発へつながることが期待されます。

### 〈研究の背景と経緯〉

ADHD は、不注意（気が散りやすい、忘れ物が多い、不注意な間違いが多い）・多動性-衝動性（落ち着きがない、我慢するのが苦手）を特徴とした神経発達症（発達障がい）の一つです。最近の有病率は約 7%で、30 人クラスに 2~3 人はいると言われています。ADHD 児はこれらの症状があるために学校生活や友人との関係などに問題が生じ、二次的に様々な精神疾患（うつ病や不安障害など）を発症するリスクが高いことがわかっており、社会的な問題となっています。

ADHD の要因として実行機能障害が最も広く知られています。実行機能とは、課題の遂行に必要な思考、行動を制御する認知システムの総称で、衝動を抑制したり、計画を立てたり、短期的に記憶を保持して同時に処理をするための能力などのことを指します。大脳皮質の前頭前野は実行機能に重要な役割を果たしており、ADHD 患者は前頭前野に問題があることが報告されています。これまで小脳は運動機能を担うと考えられてきましたが、近年では実行機能を調整する役割を持つことがわかってきました。特に小脳の Crus I/II 〈図 1〉という部位は前頭前野との間で神経ネットワークを作り、実行機能に関係しています。一方で、catechol-O-methyltransferase (COMT) は、脳内の神経伝達物質であるドパミン分解に関連する酵素で、その遺伝子多型 COMT Val158Met (rs4680) はドパミン濃度に作用し、実行機能に関係することが報告されています。そこで我々は、ADHD 児では実行機能に関係する前頭前野-小脳ネットワークに異常がみられ、さらに、COMT 遺伝子多型がそのネットワークに関連しているのではないかという仮説をたて、その検証を行いました。

### 〈研究の内容〉

精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版 (DSM-5)<sup>(注 5)</sup> に基づいて診断された 7~14 歳の ADHD 児 31 名と年齢、IQ (知能指数) がマッチした定型発達児 30 名に対して安静時 fMRI を撮像し、さらに、ADHD 児から COMT Val158Met 遺伝子多型データ (Met-carriers 群:16 名, Val/Val 群:15 名) を得ました。安静時 fMRI では MRI 装置内で課題を行う必要がなく、神経発達症 (発達障がい) を含む精神疾患の原因と考えられている神経ネットワークの解析が可能なため、近年注目がされています。また、測定時間も 5~10 分と短く、被験者への負担も少ないために子どもや精神疾患患者にも適用がしやすく、臨床への応用が期待されています。

解析の結果 (図 2)、ADHD 児は定型発達児に比べて、右小脳 Crus I/II と左背外側前頭前野の機能的結合が弱いことが明らかになりました。さらに、ADHD 児においてその機能的結合は COMT 遺伝子多型と関連しており、Met-carriers 群は Val/Val 群に比べて弱い、ということが明らかになりました。

これらの結果は、COMT 遺伝子多型が前頭前野-小脳の神経ネットワークに影響し、ADHD の要因である実行機能に影響することを示唆します。

### 〈今後の展開〉

DSM の分類は主に臨床症状に基づいて判断されるカテゴリカルな診断ですが、必ずしも疾患のメカニズムを捉えておらず、診断が病態に応じた治療に結びついていない側面があります。この問題を解決するため、アメリカ国立精神衛生研究所 (NIMH) では RDoC (Research Domain Criteria) という考えを提唱しています。これは、臨床症状のみで診断するのではなく、遺伝子や神経科学などの病態生理学研究に基づいて診断のフレームワークを新たに組み直そう、という考え方です。この考えに基づいて病態を解明することこそが、ガンや心臓病、感染症と同じように精神疾患の予後の改善につながると期待されています。病態解明に関して、脳と遺伝子との関連を検討する脳画像-遺伝子関連解析 (Imaging genetics study) が盛んに行われるようになってきています。ADHD を対象とした Imaging genetics study はいくつか報告されていますが、安静時 fMRI を用いて COMT 遺伝子多型の神経ネットワークへの影響を検討した報告は世界で初めてです。ADHD を含む神経発達症は神経ネットワークの疾患と考えられており、本研究のような Imaging genetics study が病態を明らかにし、その病態に基づいて診断のフレームワークを組み直すことに役立つと考えられます。将来的には脳画像と遺伝子を関連させた研究を推進することで、一人一人の病態を捉え、その病態に応じた治療が行われるようになることが期待されます。

(本研究の一部は、科学研究費補助金若手研究 (B)、基盤研究 (B)、挑戦的萌芽研究、JST/RISTEX「養育者支援によって子どもの虐待を低減するシステムの構築」プロジェクト、ダノン健康栄養財団からの助成、先端バイオイメージング支援プラットフォーム (ABiS) からの支援を受けて行われました。)

## 〈用語解説〉

（注 1）注意欠如・多動症（attention deficit/hyperactivity disorder: ADHD）不注意（気が散りやすい、忘れ物が多い、不注意な間違いが多い）・多動性-衝動性（落ち着きがない、我慢するのが苦手）を特徴とした神経発達症（発達障がい）の一つです。最近の有病率は約 7%で、30 人クラスに 2～3 人はいると言われています。ADHD 児はこれらの症状があるために学校生活や友人との関係などに問題が生じ、二次的に様々な精神疾患（うつ病や不安障害など）を発症するリスクが高いことがわかっており、社会的な問題となっています。

（注 2）catechol-O-methyltransferase（COMT<sup>コムト</sup>）

COMT はドパミンやノルエピネフリンのようなカテコラミンと呼ばれる脳内の神経伝達物質を分解する酵素の一つです。

（注 3）COMT 遺伝子多型

COMT 遺伝子多型（COMT Val158Met）は、活性（Val 型）と不活性（Met 型）の 2 種類の型を持ち、ドパミンの濃度に作用して、ADHD の要因の一つである実行機能に関連していることが報告されています。Met-carrier は不活性の Met 型をもつもので、Val/Met 型と Met/Met 型があります。

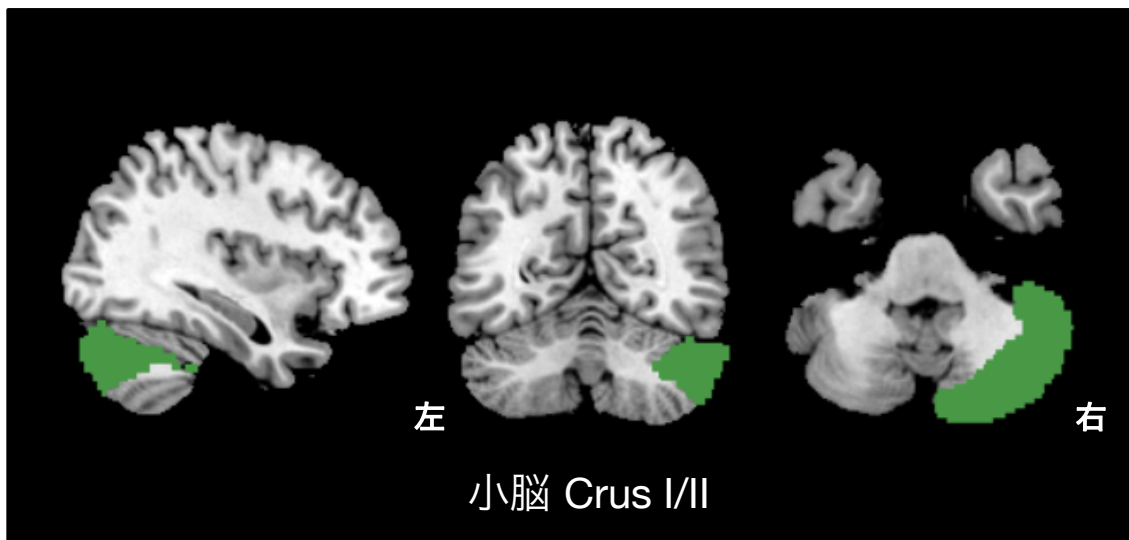
（注 4）安静時機能的磁気共鳴画像（resting state functional Magnetic Resonance Imaging: 安静時 fMRI）

機能的磁気共鳴画像（functional Magnetic Resonance Imaging: fMRI）は MRI 装置内で様々な認知課題を行い、その課題処理に関連して活動する脳領域を特定する手法です。一方、安静時 fMRI では MRI 装置内で課題を行わずに安静状態の脳画像を撮像することで、神経発達症（発達障がい）を含む精神疾患の原因と考えられている神経ネットワークの解析が可能なため、近年注目がされています。また、測定時間も 5～10 分と短く、被験者への負担も少ないために子どもや精神疾患患者にも適用がしやすく、臨床への応用が期待されています。

（注 5）精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition:DSM-5）

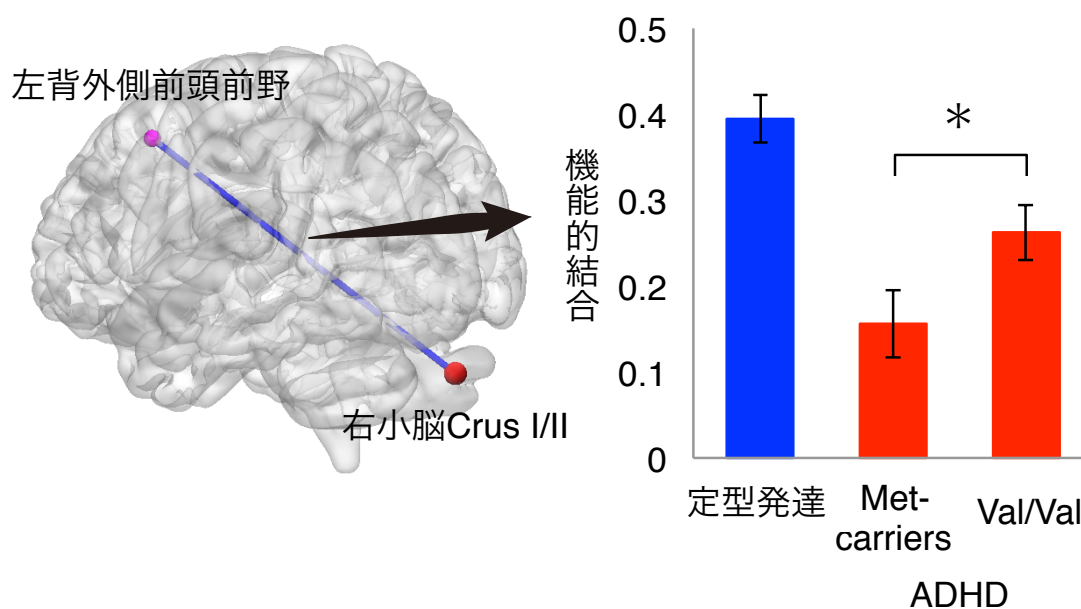
アメリカ精神医学会によって出版され、精神疾患の分類のための共通言語と標準的な基準を提示するものです。2013 年に第 5 版が出版され、診断名やその基準に変更が見られました。

〈図 1〉



Crus I/II（図は右の Crus I/II のみを示す）は小脳の後方外側に位置する。前頭前野と神経ネットワークを形成し、実行機能に関与している。

〈図 2〉



ADHD 児では右小脳 Crus I/II と左背外側前頭前野の機能的結合が弱く、さらに、その機能的結合は COMT 遺伝子多型と関連しており、Met-carriers 群は Val/Val 群に比べて弱かった。(\* $p < 0.05$ )

### 〈論文タイトル〉

“Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with the cortico-cerebellar functional connectivity of executive function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder”

（日本語タイトル:「ADHD 児の COMT 遺伝子多型は大腦皮質-小腦の実行機能ネットワークに関連している」）

### 〈著者〉

Yoshifumi Mizuno, Minyoung Jung, Takashi X. Fujisawa, Shinichiro Takiguchi, Koji Shimada, Daisuke N. Saito, Hirotaka Kosaka, Akemi Tomoda.

水野 賀史（5 大学連合小児発達学研究科 福井校 大学院生、福井大学医学部附属病院子どものこころ診療部 特命助教）

ジョン ミンヨン（ハーバード大学医学大学院精神科 研究員）

藤澤 隆史（福井大学 子どものこころの発達研究センター 特命講師）

滝口 慎一郎（福井大学医学部附属病院子どものこころ診療部 特命助教）

島田 浩二（福井大学 子どものこころの発達研究センター 特命助教）

齋藤 大輔（金沢大学 子どものこころの発達研究センター 特任准教授）

小坂 浩隆（福井大学 子どものこころの発達研究センター 教授）

友田 明美（福井大学 子どものこころの発達研究センター 教授）

### 〈掲載雑誌〉

「Scientific Reports」（日本時間：2017 年 7 月 7 日 19 時に電子版掲載）

【DOI: 10.1038/s41598-017-04579-8】

### 〈お問い合わせ先〉

#### ■研究に関すること

水野 賀史 （みずの よしふみ）

友田 明美 （ともだ あけみ）

国立大学法人 福井大学

子どものこころの発達研究センター 発達支援研究部門

〒910-1193 吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3

TEL : 0776-61-8677 E-Mail : atomoda@u-fukui.ac.jp

#### ■報道担当

国立大学法人 福井大学 総合戦略部門 広報室

山岸 理恵（やまぎし りえ）

〒910-8507 福井市文京 3-9-1

TEL : 0776-27-9733 E-mail : sskoho-k@ad.u-fukui.ac.jp