

令和3年7月7日
国立大学法人浜松医科大学
学校法人埼玉医科大学

免疫応答の重要因子が引き起こす注意欠如・多動性障害の 新しいメカニズムを発見

<研究成果のポイント>

- 免疫反応に重要である遺伝子の機能が欠損すると、注意欠如・多動性障害（ADHD）様行動を引き起こすことを発見しました。
- この研究結果により免疫異常が ADHD の発症に関与する事を初めて明らかにし、ADHD に対する新しい予防法や新規治療薬の開発にも繋がるのが期待されます。

※本研究成果は、国際科学誌「Brain, Behavior, and Immunity」オンライン版に**日本時間7月2日**に公表されました。

<概要>

浜松医科大学総合人間科学講座（孟紅蕊元大学院生、中原大一郎名誉教授）と埼玉医科大学教養教育学科（村上元講師）の研究グループは、東京福祉大学心理学部、浜松医科大学神経生理学講座、宮崎大学医学部臨床神経科学講座精神医学分野と共同で、マウスの免疫応答に重要な因子である主要組織適合遺伝子複合体クラス I（MHCI）の機能が欠損すると、ドーパミン受容体が増加し、注意欠如・多動性障害（ADHD）様行動を引き起こすことを発見しました。この発見により、ADHD の新規の発症メカニズムが明らかになり、ADHD に対する新しい予防法や新規治療薬の開発にも繋がるのが期待されます。

<研究の背景>

発達障害の一つである ADHD は、有病率が高く、学齢期の子どもの3~7%と推定されています。ADHD は、その特徴である不注意、多動性および衝動性の問題のために学業や社会的な活動に支障をきたすことが知られています。しかしその発症メカニズムはまだ明らかにされていません。また、現在 ADHD の治療薬としてメチルフェニデート等が用いられていますが、その作用メカニズムについても明らかにされていません。いっぽう、本研究で ADHD の発症に関与する因子として発見した MHCI は免疫応答において抗原を提示するという、免疫系の重要な働きをすることが古くから知られています。近年になり MHCI は脳の神経細胞にも発現し、この免疫系における働きに加えて、神経回路を形成するという脳特異的な働きをすることが注目されています。これまでの臨床研究により ADHD を引き起こす要因として免疫系の異常が報告されていますが、免疫系と注意欠陥・多動性障害がどのように関係するのかは明らかになっていませんでした。

<研究の成果>

我々はこれまでの研究で MHCI がドーパミン神経回路において重要な働きをすることを明らかにしてきました。ドーパミン神経回路の異常は発達障害の主要な原因の1つであることから、MHCI の異常が発達障害を引き起こす可能性が考えられました。そこで、MHCI の機能欠損マウスを用いて発達障害に特徴的な行動を網羅的に調べることにしました。その結果、MHCI の機能欠損マウスは多動、衝動性の亢進、および注意散漫というヒトの ADHD によく似た症状を示すことが明らかになりました。また、MHCI の機能欠損マウスの脳では、ドーパミン神経回路の一部である側坐核という脳部位で、ドーパミン受容体 (D1R) の発現量が増加し、D1R を有する神経細胞の活動が異常に亢進することを明らかにしました。さらに、このマウスに ADHD の治療薬であるメチルフェニデートを投与すると、D1R を有する神経細胞の異常な活動が抑制され、多動、衝動性および注意障害のいずれの症状も改善されました。

<今後の展開>

今回の研究により ADHD の新規の発症メカニズムとその治療薬であるメチルフェニデートの作用メカニズムが明らかになり、ADHD に対する新しい予防法や新規治療薬の開発にも繋がることを期待されます。さらに、ドーパミン神経細胞は ADHD だけでなく様々な精神疾患にも関与しているため、本研究で明らかになった免疫系の異常が引き起こすドーパミン神経回路の異常は他の精神疾患のメカニズムの解明にも役に立つことが期待できます。

<発表雑誌>

Brain, Behavior, and Immunity (<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.05.015>)

<論文タイトル>

Functional MHC1 deficiency induces ADHD-like symptoms with increased dopamine D1 receptor expression

<著者>

Hong-Rui Meng¹, Toshiko Suenaga^{1,3}, Mitsuhiro Edamura¹, Atsuo Fukuda², Yasushi Ishida⁴, Daiichiro Nakahara^{1,2,4}, Gen Murakami^{1,5}

<研究グループ>

本研究は、¹浜松医科大学総合人間科学講座心理学分野、²同神経生理学講座、³東京福祉大学心理学部、⁴宮崎大学医学部臨床神経科学講座精神医学分野、⁵埼玉医科大学教養教育学科との共同研究で、下記の文部科学省科学研究費補助金の支援のもとで実施した成果です。

基盤研究 (C) : 研究代表者 中原大一郎 (研究課題番号 : JP15K09862)

基盤研究 (C) : 研究代表者 末永叔子 (研究課題番号 : JP25780443)

基盤研究 (C) : 研究代表者 村上元 (研究課題番号 : 20K07089)

基盤研究 (C) : 研究代表者 村上元 (研究課題番号 : JP17K08960)

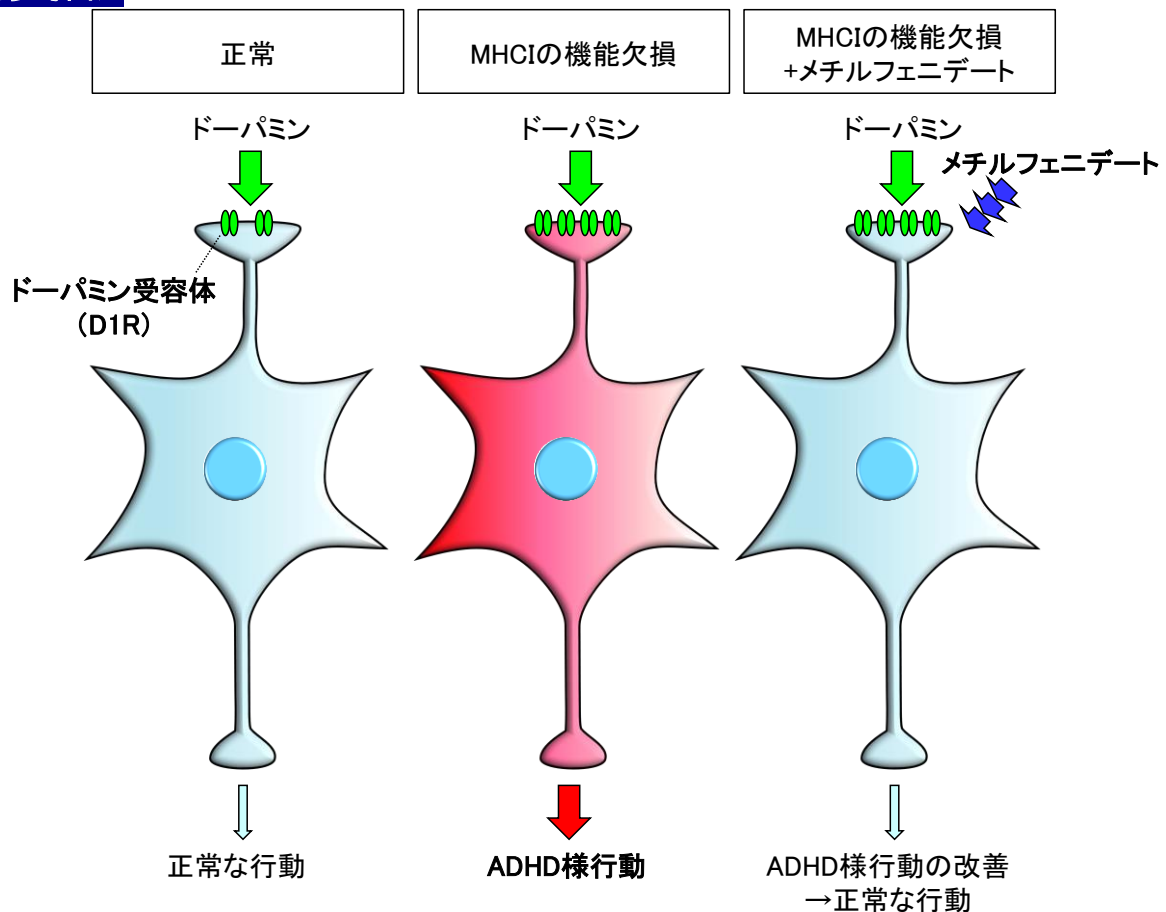
新学術領域研究 : 研究代表者、福田敦夫 (研究課題番号 : 15H05872)

<本件に関するお問い合わせ先>

浜松医科大学 (〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1)
 名誉教授 中原大一郎
 E-mail: nakaharad@olive.plala.or.jp

埼玉医科大学 教養教育学科 (〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38)
 講師 村上元
 Tel: 049-276-1903/Fax: 049-276-1903
 E-mail: murakami@saitama-med.ac.jp

<参考図>



図：左図に正常な状態を示す。MHCI の機能欠損によりドーパミン受容体 (D1R) の発現量が増加し、神経細胞の活動が異常に亢進し、ADHD 様行動を引き起こす (中図)。メチルフェニデートを投与すると、D1R を有する神経細胞の異常な活動が抑制され、ADHD 様行動が改善される (右図)。