

令和2年5月25日

## 世界初：注意欠如多動症へのドパミン D1 受容体と神経炎症の関与が明らかに

### <概要>

浜松医科大学精神医学講座(山末英典教授)の横倉正倫助教と同学光先端医学教育研究センター生体機能イメージング研究室の尾内康臣教授、浜松ホトニクス株式会社中央研究所 PET 医用 G の吉川悦次グループ長、GSCC ビジネスアクセラレータ画像診断支援 G の二ツ橋昌実専任部員らは、浜松ホトニクス社製頭部 Positron Emission Tomography (PET) 装置を用いて、注意欠如多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD) におけるドパミン D1 受容体と神経炎症を反映する活性化ミクログリアの変化と両者の相互関係、さらにこれらの PET の結果が ADHD 症状の重症度と関連することを見出しました。この研究成果は、英科学誌ネイチャー (Nature) 系医学誌「モレキュラー・サイキアトリー」に日本時間 5 月 22 日 (金) に公表されました。

### <研究の背景>

ADHD は注意の続きにくさや落ち着きのなさを主な症状とする主な発達障害の 1 つです。全世界で一般人口の約 5% の方が ADHD と診断されることが報告されています。ADHD に対する治療薬としては、ドパミンやノルアドレナリンという神経伝達物質系に作用するメチルフェニデートという薬が最も効果があるとされています。しかし、体の成長や心臓や血管への影響や薬を飲み続けにくいことが問題となっていて、新しい治療薬が望まれていました。ADHD には注意や覚醒の程度などに関係するドパミンという神経伝達物質が関与していることが知られていました。また一方で、脳内の炎症が ADHD に関わっていることも推測されていました。しかし、ドパミンが結合する受容体のサブタイプの中で ADHD に特徴的な注意や計画性の障害に関連するドパミン D1 受容体と、脳内の炎症を担う主な細胞である活性型のミクログリアの関係について、ADHD を対象とした報告はこれまでありませんでした。一方、動物実験から、活性型のミクログリアにドパミン D1 受容体が発現していることや、ドパミン D1 受容体に働く薬がミクログリアの活性化を抑えることが報告されていました。そこで本研究は、ADHD の背景病態としてドパミン D1 受容体と活性型のミクログリアが相互に関連していると仮説を立て、ADHD の方の脳内のドパミン D1 受容体と活性化ミクログリアの関係について PET を用いて調べました。

### <研究の成果>

本研究では、ADHD と診断された 24 名の方と定型的な発達を示す 24 名の方に協力して頂きました。PET を使って、これらの研究参加者の脳内のドパミン D1 受容体への結合能 (脳内での密度・活性を反映した指標) と活性化ミクログリアへの結合能の変化を調べ、さらに ADHD の症状との関係を調べました (図 1)。その結果、定型的な発達の方と比べて ADHD と診断された方では、脳の中でも注意や感情などのコントロールに重要な役割を持つとされる前部帯状回でドパミン D1 受容体の結合能が低下していました。一方で、情報の一時的な保持や計画性に関わる背外側の前頭皮質や、衝動的な行動のコントロールなどに重要である眼窩前頭皮質では、活性化ミクログリアの結合能が上昇していました (図 2)。更に、これらの脳の間でのドパミン D1 受容体と活性化ミクログリアの結合能の変化は、ADHD の重症度に関係して

いました(図3)。具体的には、前部帯状回のドパミンD1受容体の結合能が低いほど落ち着きのなさが顕著で(図3A)、背外側前頭皮質の活性化ミクログリアの結合能が上昇しているほど、素早く正確な作業が困難で不注意も目立っていました(図3B, C)。また、眼窩前頭皮質の活性化ミクログリアの結合能が増加しているほど、素早く正確な作業が困難という関係も認めました(図3D)。そして、ADHDの方では、背外側前頭皮質と眼窩前頭皮質でドパミンD1受容体の結合能の変化と活性化ミクログリアの結合能の変化がお互いに関係していることが分かりました(図4)。

#### <今後の展開>

今回の研究結果から、ドパミンD1受容体と活性化ミクログリアがADHD症状の重篤さに関わっていることが分かり、更に両者の相関関係がADHDの方だけで見出されました。このことから、ドパミンD1受容体を刺激する薬によってミクログリア活性を抑えるという、新しい治療法の開発につながることを期待されます。

#### <発表雑誌>

Molecular Psychiatry (モレキュラー・サイキアトリー)

#### <論文タイトル>

In vivo imaging of dopamine D1 receptor and activated microglia in attention-deficit/hyperactivity disorder: A positron emission tomography study.

#### <著者>

Masamichi Yokokura, Kiyokazu Takebayashi, Akiyo Takao, Kyoko Nakaizumi, Etsuji Yoshikawa, Masami Futatsubashi, Katsuaki Suzuki, Kazuhiko Nakamura, Hidenori Yamasue, Yasuomi Ouchi.

#### <研究グループ>

本研究は浜松医大精神医学講座と同大光先端医学教育研究センター生体機能イメージング研究室、浜松ホトニクス株式会社との共同研究で、日本学術振興会の科学研究費助成事業の一環として行われました。

#### <本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学 光先端医学教育研究センター生体機能イメージング研究室  
〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

教授 尾内 康臣

Tel/Fax: 053-435-2466 Email: ouchi@hama-med.ac.jp

＜参考図＞

図1. ドパミン D1 受容体と活性化ミクログリアの PET 画像の例 (ADHD と定型的な発達の研究参加者)

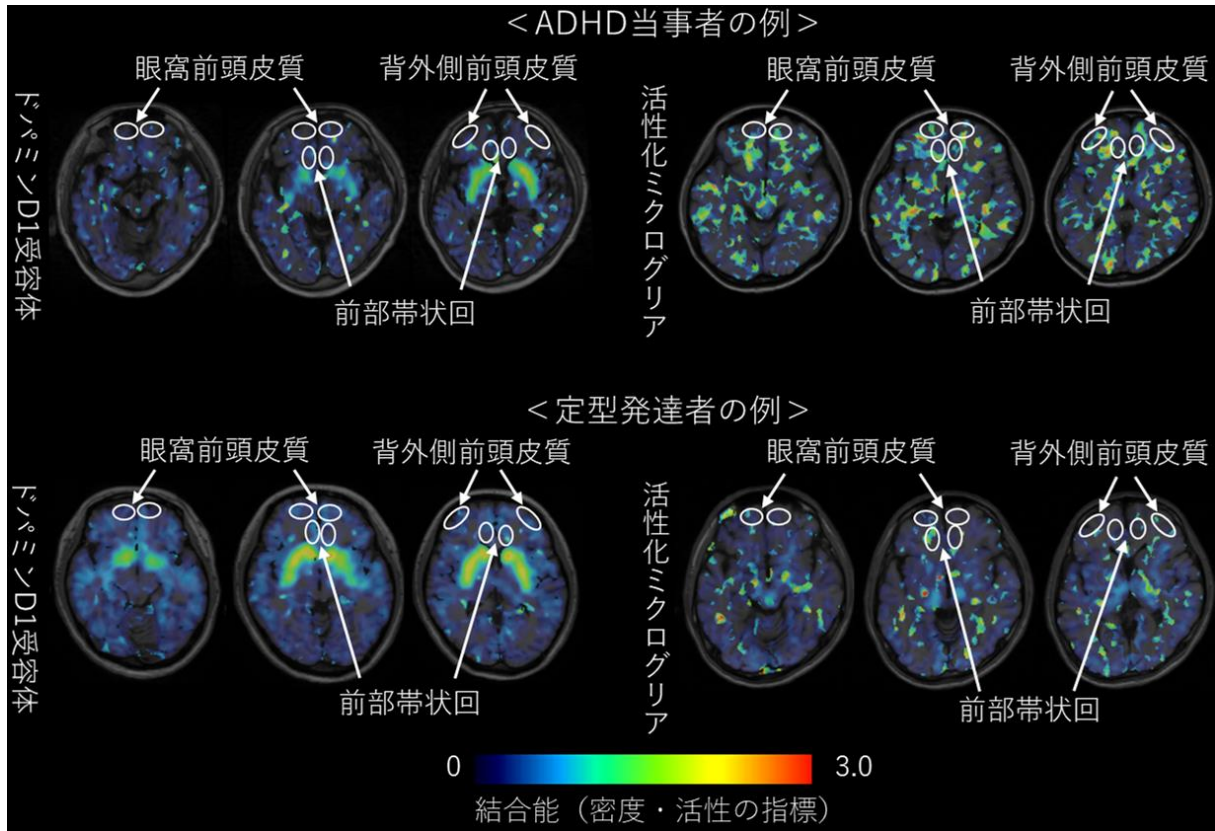


図2. 前部帯状回でのドパミン D1 受容体結合能の低下と、背外側前頭皮質と眼窩前頭皮質での活性化ミクログリア結合能の上昇

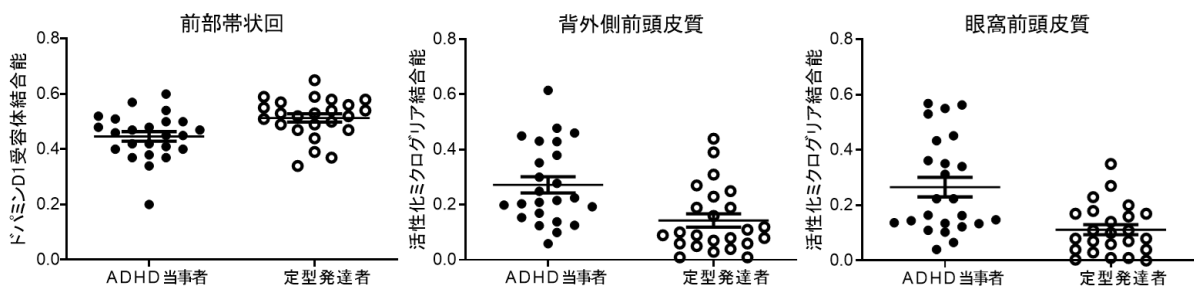


図3. ドパミン D1 受容体結合能と活性化ミクログリア結合能と ADHD 症状の相関関係

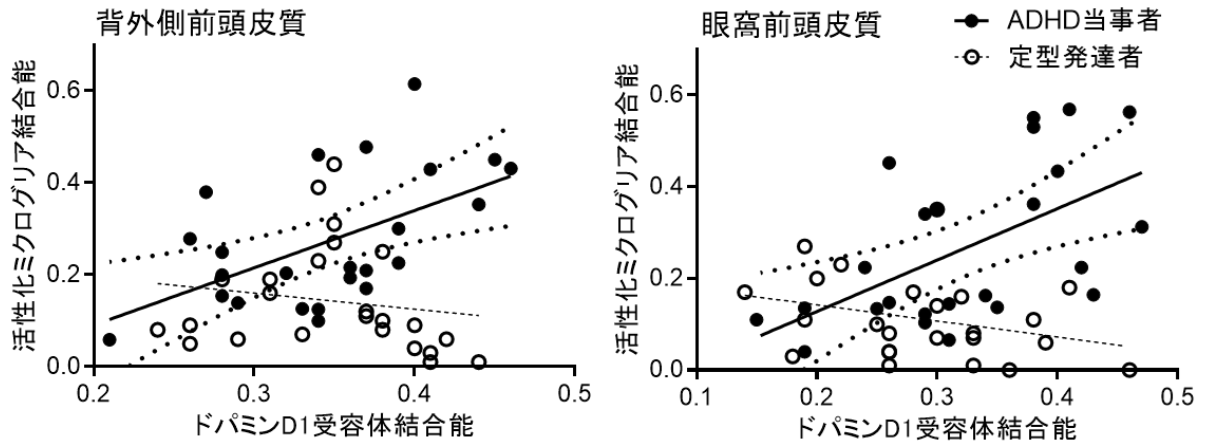


図4. 背外側前頭皮質と眼窩前頭皮質でのドパミン D1 受容体結合能と活性化ミクログリア結合能の相関関係

