

令和 6 年 9 月 4 日

## メラトニン分泌の変化は注意欠如多動症（ADHD）症状と関連する ～ADHD をもつお子さんの睡眠覚醒リズムの異常の一端を解明～

### <研究成果のポイント>

- 注意欠如多動症（ADHD）を有するお子さんでは睡眠覚醒リズムの乱れがよく見られる
- 睡眠覚醒リズムはメラトニンの分泌によってコントロールされているが、メラトニンの分泌が少なくなる体質（遺伝子の変化）を持つお子さんでは、8 歳から 9 歳での ADHD 症状が強くなる
- ADHD のお子さんでは睡眠覚醒リズムが乱れやすいことを念頭においた対応が求められる

※本研究成果は、国際的に権威の高い英文誌である米国医学会誌「Psychiatry Research」の姉妹紙である「Psychiatry Research Communications」に 8 月 7 日に公表されました。

### <概要>

浜松医科大学子どもこころの発達研究センター 高橋長秀 客員准教授（名古屋大学医学部附属病院親と子どもの心療科 准教授）、土屋賢治 特任教授（大阪大学大学院連合小児発達学研究所 特任教授（常勤））のチームは、「浜松母と子の出生コホート研究（HBC Study）」の一環として、台湾国立大学との共同研究を行い、夜にメラトニン<sup>\*1</sup>の分泌が低下しやすい体質（遺伝子の変化）を持つと、注意欠如多動症（ADHD）<sup>\*2</sup>の症状が強くなることを見出しました。

メラトニンは光を浴びると分泌が抑制されるために、これまでに夜間のメラトニンの分泌を正確に測定するには特殊な条件で行う必要がありました。尿中のメラトニン代謝物は分解されにくく安定しているため、その測定を行うことで夜間のメラトニン分泌量を正確に推測できることを利用して、近年、台湾国立大学の研究者らは、メラトニンの分泌に関与する遺伝子の変化を明らかにしました。本研究では、まず、メラトニン分泌に関する遺伝子解析を利用して、メラトニン分泌と ADHD の診断には、遺伝的な関連性が強いことも明らかにしました。

次に、夜にメラトニンの分泌が低下しやすい体質（遺伝子の変化）を持つと、ADHD の症状が強くなることを見出しました。

本研究の結果は、ADHD を有するお子さんでは睡眠覚醒リズムが乱れやすく、早朝に光を浴びる、夜間のスクリーンタイムを減らすなどの睡眠衛生を改善すること、並びに適切にメラトニン製剤を利用することなどの工夫が、ADHD 症状に対して良い影響を持つ可能性があることを示唆していると考えられます。

### <研究の背景>

社会的背景 「注意欠如多動症に対する認知の高まりと睡眠障害」

注意欠如多動症（ADHD）は神経発達症（発達障害）の一つで、じっとしていることや待つことが苦手といった多動性・衝動性と、集中力を持続することが苦手といった不注意を特徴とし、18 歳以下の約 5%、成人の約 2.5%に見られると報告されています。また、ADHD を有する方は、睡眠障害を併存することが多く、特に睡眠覚醒リズムに乱れがあり、夜更かしや朝の起床困難がしばしば見られますが、それが ADHD 症状によるものなのか、他に原因があるのか、明らかになっていませんでした。

科学的背景「睡眠覚醒リズムと ADHD 特性に関連がある可能性」

睡眠覚醒リズムにはメラトニンというホルモンが関与していることが知られていましたが、

メラトニンは光を浴びると分泌が抑制されるために、これまでにメラトニンの分泌に関与する遺伝的な要因については明らかになっていませんでした。台湾国立大学の研究者らは、尿中のメラトニン代謝物が比較的安定しており、これをクレアチニン値で補正することで、早朝のメラトニン代謝物を測定することで夜間のメラトニン分泌を高い精度で推測できることを見出し、これを台湾の健常者を対象にして測定し、メラトニンの分泌に影響を与える遺伝子の変化を明らかにしました。本研究ではこの遺伝子解析の結果を利用して、浜松母と子の出生コホート参加者 876 名を対象にして研究を行いました。

## <研究手法・成果>

### メラトニンの分泌量に関連する遺伝子の変化と ADHD 症状との関連を検討

本研究は、2つの部分から構成されています。①台湾バイオバンクの遺伝子解析データと世界的な精神疾患の共同研究グループである Psychiatric Genomics Consortium の遺伝子解析データを用いて、メラトニン分泌と ADHD 診断に遺伝的な相関があるかを検討しました。②浜松医科大学で行われている「浜松母と子の出生コホート研究 (HBC Study)」に参加するお子さんのうち、遺伝子解析に同意した 876 名の DNA を解析し、約 650 万箇所の遺伝子の変化を測定しました。また、このお子さんたちの 8~9 歳における ADHD 症状の程度を調べました。ついで、①の成果をふまえて、すべてのお子さんのメラトニン分泌に関連する遺伝子の変化の数と効果の大きさを数値化した「ポリジェニックリスクスコア<sup>\*3</sup>」を計算し、ポリジェニックスコアと ADHD 症状の関連を検討しました。

## <研究成果>

### ① メラトニンの分泌と ADHD の診断には遺伝的な相関が見られる

メラトニン分泌と ADHD の診断には遺伝的な相関が見られました。つまり、メラトニン分泌が少なくなる遺伝子の変化と、ADHD の発症リスクを高める遺伝子の変化は共通している部分が多いという結果が得られました。

### ② メラトニン分泌が低くなる体質の方では ADHD 症状が強い

次に、台湾バイオバンクのデータを使って算出したメラトニン分泌に関連するポリジェニックスコアが低いと、HBC study に参加したお子さんの ADHD 症状が強いことが分かりました。

## <今後の展開>

今回の研究の結果からは、夜間のメラトニンの分泌が多いか、少ないかは体質的なものであるが、それが ADHD の診断や症状の強さと関連している可能性が高い、と言えます。メラトニンの分泌が少ないことが ADHD の原因なのか、ADHD だからメラトニンの分泌が少なくなるのか、といった因果関係までは言及できないものの、メラトニン分泌と ADHD には関連があるために、ADHD 症状をもつ方、とりわけ確定診断をもつ方では睡眠覚醒リズムの乱れが起きやすいと考えられます。

この研究結果は、「ADHD の方では生活習慣の影響だけでなく、元々体質的に睡眠覚醒リズムが乱れやすい」ということが遺伝子解析を用いて確認できたということを示しており、当事者の方や周囲の方は、ADHD の方では ADHD でない方よりも睡眠覚醒リズムが乱れないような工夫(朝に光を浴びる、夜間のスクリーンタイムを減らす、適切にメラトニンを摂取するなど)を行うことが重要であることを示唆しています。今後、この結果が、ほかの年齢層の子どもや成人においても再現されることを期待します。

## <用語解説>

\*1 メラトニン：

脳の松果体という部分から分泌されるホルモンで、体内時計に働きかけることで、覚醒と睡眠を切り替えて、自然な眠りを誘う作用があります。メラトニンは目覚めてから 14~16 時間ぐらい経過すると体内時計からの指令が出て分泌されます。

\*2 ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)：

注意欠如多動症：じっとしていることや待つことが苦手といった多動性・衝動性と、集中力を

持続することが苦手といった不注意を特徴とし、18歳以下の約5%に見られると報告されています。

\*3 ポリジェニックリスクスコア (PRS) :

多数の遺伝子の変化が疾患の発症に影響をもたらすというモデルに基づいて、個々人に見られる遺伝子が増えている数から、疾患へのなりやすさを数値化したものです。

#### <発表雑誌>

Psychiatry Research Communications

(DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychom.2024.100188>)

#### <論文タイトル>

Association between genetic risk of melatonin secretion and attention deficit hyperactivity disorder

#### <著者>

高橋長秀<sup>1,2,3</sup>、西村倫子<sup>2,3</sup>、奥村明美<sup>2,3</sup>、原田妙子<sup>2,3</sup>、岩淵俊樹<sup>2,3</sup>、Md Shafiur Rahman<sup>2,3</sup>、Pi-Hua Liu<sup>4</sup>、Gwo-Tsann Chuang<sup>5</sup>、Yi-Cheng Chang<sup>4,6,7</sup>、野村容子<sup>8,9</sup>、土屋賢治<sup>2,3\*</sup>

\*責任著者

#### <研究グループ>

<sup>1</sup> 名古屋大学医学部附属病院親と子どもの心療科

<sup>2</sup> 浜松医科大学子どものこころの発達研究センター

<sup>3</sup> 大阪大学大学院連合小児発達学研究科

<sup>4</sup> Department of Endocrinology and Metabolism, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

<sup>5</sup> Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

<sup>6</sup> Graduate Institute of Medical Genomics and Proteomics, National Taiwan University, Taipei, Taiwan.

<sup>7</sup> Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Taipei, Taiwan

<sup>8</sup> Queens College and Graduate Center, City University of New York, NY, United States of America

<sup>9</sup> Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY. United States of America

#### <研究支援>

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金（科研費番号 19H03582, 21KK0145, 22H00492）の支援によって行われました。

#### <本件に関するお問い合わせ先>

浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター 特任教授

大阪大学 大学院連合小児発達学研究科 特任教授（常勤）

土屋 賢治（つちや けんじ）

TEL : 053-435-2331 FAX : 053-435-2291

E-mail : [tsuchiya@hama-med.ac.jp](mailto:tsuchiya@hama-med.ac.jp)

#### <報道に関するお問い合わせ先>

浜松医科大学 総務課広報室

TEL : 053-435-2151 FAX : 053-435-2112

E-mail : [koho@hama-med.ac.jp](mailto:koho@hama-med.ac.jp)