

2020年8月17日

遺伝子解析により、睡眠障害の遺伝的リスクと ADHD 特性の関連が明らかに

<概要>

浜松医科大学子どもこころの発達研究センターの高橋長秀客員准教授は、同センター土屋賢治教授らとともに、ナルコレプシーと呼ばれる睡眠障害と注意欠如多動症（ADHD）に見られる多動性・衝動性と不注意症状が遺伝的に関連していることを世界で初めて見出しました。

この研究は、2007年に開始され現在も継続する浜松母と子の出生コホート研究の一環として行われました。また、研究成果の臨床医学的価値が評価され、国際的に権威の高い英文誌である「Translational Psychiatry」に、[日本時間 8 月 17 日（月）午前 9 時に公表されました。](#)

<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」

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、思春期前後から日中に強い眠気を感じる人が多いことが知られていましたが、その原因については明らかになっていませんでした。

科学的背景 「日中の眠気に関連する遺伝子の変化が ADHD 特性にも関与している可能性」

これまでの研究で ADHD の原因としては、環境要因と遺伝子の変化の組み合わせが関与していることが分かって来ており、特に頻度が高く多くの人にも見られる遺伝子の変化が多数組み合わせることで ADHD と診断される確率が高くなることが報告されています。一方で、夜間に睡眠時間を十分にとっても日中に強い眠気を感じてしまうナルコレプシーという非常に稀な睡眠障害があります。ナルコレプシーの原因としては、HLA-DRD2 という遺伝子が関わっていることが知られているのですが、近年の東京大学の徳永教授らの研究で、この遺伝子以外にも頻度の高い遺伝子の変化がナルコレプシーの発症に関わっていることが分かってきました。

さらに、ADHD の方に広く使われている治療薬と、ナルコレプシーの方に用いられることが多い治療薬は、メチルフェニデートという共通の成分で作られています。このことから、当センターでは、ナルコレプシーに関連している遺伝子の変化が、ADHD 特性に影響する可能性があると考えて研究を行いました。

<本研究のあらまし>

全ゲノム遺伝子解析を行い、ナルコレプシーの発症に関連する遺伝子の変化と ADHD 特性の関連を生後 99 ヶ月のお子さんを対象に解析を行いました。

東京大学で行われたナルコレプシーの患者さんを対象とした先行研究を基に、776 人の HBCstudy 参加者の方を対象に約 650 万箇所の遺伝子の変化を調べ、ナルコレプシーに関連する遺伝子の変化の数と効果の大きさを考慮して、ポリジェニックリスクスコアと呼ばれるナルコレプシーに対する“遺伝的なりやすさ”を算出しました。ADHD の傾向については、世界的に広く用いられている ADHD-RS という質問紙を使用しました。

<研究の成果>

①ナルコレプシーの発症に関連する遺伝子の変化は ADHD 特性に影響する

前述のポリジェニックスコアを用いて、ADHD-RS で測定した多動性・衝動性と不注意症状との関連を解析すると、ナルコレプシーに対するポリジェニックスコアが高くなると、多動性・衝動性、不注意症状いずれも点数が高くなる傾向があることが分かりました。

②ナルコレプシーと ADHD 特性には共通して関与する遺伝子がある

次に、私たちはこれまでの研究で、同じような機能に関わっていることが報告されている遺伝子のセットを用いて、ナルコレプシーと ADHD 特性の両方に関与する遺伝子のセットがないか、検討しました。その結果、ドパミンと呼ばれる神経と神経をつなぐ物質に関与する遺伝子や、免疫系・鉄代謝・神経細胞を支えるグリア細胞に関与する遺伝子が共通していることを見出しました。

<まとめと今後の展開>

先行研究で同定されたナルコレプシーの発症に関与する遺伝子の変化は、99 ヶ月のお子さんの多動性・衝動性および不注意症状と関連していることが明らかになりました。

今回の結果からは、ADHD 特性を持つ方が日中に強い眠気を感じることが多いのは、生活リズムの乱れなどだけでなく、遺伝子の影響すなわち体質に由来する可能性が高いと考えられます。ADHD 特性を持つ方のみでなく、ADHD 特性を持つ方に関わる方やサポートする方がこのような視点を持つことで、より良好な社会適応を目指すことが可能になると考えられます。今後、この結果が他の研究グループでも再現されることを期待したいと思います。

<発表雑誌>

Translational Psychiatry 2020;X(X):eX.
doi: 10.1038/s41398-020-00971-7

<論文タイトル>

Polygenic risk score analysis revealed shared genetic background in attention deficit hyperactivity disorder and narcolepsy

<著者>

Nagahide Takahashi, MD, PhD; Tomoko Nishimura, PhD; Akemi Okumura, PhD; Taeko Harada, PhD; Damee Choi, PhD; Toshiki Iwabuchi, PhD; Hitoshi Kuwabara, MD, PhD; Shu Takagai, MD, PhD; Jeffrey. H. Newcorn, M.D; Yoko Nomura, MPH, PhD; Nori Takei, MD, PhD, MSc; Kenji J. Tsuchiya, MD, PhD

(高橋長秀、原田妙子、西村倫子、奥村明美、崔多美、岩淵俊樹、桑原斎、高貝就、Jeffrey H Newcorn、野村容子、武井教使、土屋賢治)

<研究支援>

本研究は下記の日本学術振興会科学研究費補助金の支援により実施した成果です。
基盤 B：土屋賢治

<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 子どものこころの発達研究センター
(〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1)

連絡担当：客員准教授 高橋長秀

Tel: 053-435-2331

E-mail: n-taka@hama-med.ac.jp