

fMRI を用いた注意欠陥多動性障害 (ADHD) における 報酬系の神経基盤に関する検討

研究代表者： 友田 明美 (医学系研究科・教授)
共同研究者： 山崎 未花 (医学系研究科・特命助教)
八ツ賀 千穂 (医学系研究科・特命助教)
水野 敬 (理化学研究所分子イメージング科学研究センター・研究員)

概 要	ADHD 患者では、報酬系の障害による報酬遅延や報酬への感受性、ならびにドパミン神経系の異常が認められている。中枢刺激薬メチルフェニデート (MPH) によるドパミン神経系の改善効果は、PET を用いたドパミントランスポーターまたはレセプターの分子イメージングにより評価可能であるが、fMRI を用いて報酬課題遂行中の報酬系関連脳領域における報酬獲得時の神経賦活度により間接的に評価可能と考えられる。そこで、我々は、学童期の ADHD 患者における MPH 投薬前後の報酬系の脳神経基盤を fMRI により評価し、その治療効果の検証研究を進めた。その結果、未治療の小児 ADHD 患者と健常者の比較解析から、ADHD 患者において金銭報酬獲得時の視床の賦活度が有意に低く、治療後は症状改善とともに改善した。ADHD の鑑別とその神経病態生理の解明に fMRI は有用である可能性が示唆された。
関連キーワード	注意欠陥多動性障害 (ADHD)、fMRI、報酬系、メチルフェニデート (MPH)

研究の背景および目的

注意欠陥多動性障害 (ADHD) の主な症状は、不注意、衝動性、多動性であり、ADHD の病態の背景には脳の形態学的な異常や機能的な障害が存在していると考えられている。

学童の 5~15% に出現する ADHD 患者では、報酬系の障害による報酬遅延や報酬への感受性、ならびにドパミン神経系の異常が認められている。中枢刺激薬メチルフェニデート (MPH: Methylphenidate) は、ドパミントランスポーターを阻害することによりシナプス間隙のドパミン濃度を増加させる薬理作用を有し、ADHD 治療薬として頻用されている。MPH 投薬によるドパミン神経系の改善効果は、PET (Positron Emission

Tomography) を用いたドパミントランスポーターまたはレセプターの分子イメージングにより評価可能であるが、fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) を用いて報酬課題遂行中の線条体、側坐核、眼窩前頭野などの報酬系関連脳領域における報酬獲得時の神経賦活度により間接的に評価可能と考えられる。

以上の背景をもとに、我々は、学童期および思春期の ADHD 患者における MPH 投薬前後の報酬系の脳神経基盤を金銭報酬が得られる認知課題施行時の fMRI により評価し、その治療効果の検証研究を行った。

研究の内容および成果

【対象】 DSM-IV-TR に基づき ADHD と診断された患児 17 名と定型発達児 17 名を対象とした。被験者の選定にあたっては、健康状態、症状、年齢、性別、同意能力等を考慮し、慎重に検討した上で被験者の自発的な同意の得られた場合のみ、fMRI 検査を行った。

【方法】 既報 (Izuma, Neuron 2008) の Monetary Incentive Task による報酬系課題を被験者に遂行させ、fMRI 計測で得られた BOLD シグナルの変化による脳血流計測を行った。

【結果】 MPH 投薬前の ADHD 患者と健常者の比較解析から、未治療 ADHD 患者では、低い金銭報酬獲得時両側視床 (特に Dorsomedial nucleus を中

心とした領域) および側坐核の賦活度が有意に低下していた (図1)。また、未治療時に低下していた視床の賦活度が治療後に定型発達児レベルまで改善していた (図2)。

【考察】 本研究により、ADHD 患者の報酬への感受性の低下が示唆された。この機能不全は側坐核と視床で一致しており、ADHD の病態として報酬機能を司る側坐核-線条体-視床の辺縁系サーキット全体の不全が推察された。

先行研究では側坐核は報酬の期待や知覚を担う (低報酬のような知覚しづらいものは拾い上げにくい) ことが知られており、視床はそのモジュレーターの役割、すなわち「報酬の感受性」に関与し

ていることが示唆された。

図 1

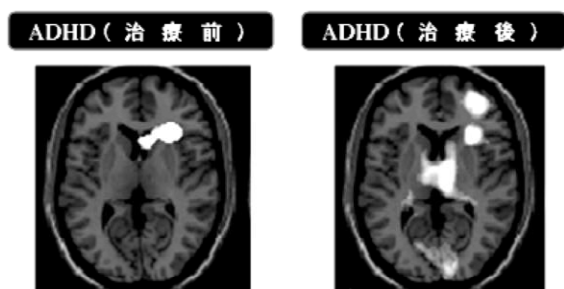


図 1. 治療前後の ADHD 患児の報酬課題遂行時の fMRI 所見: 未治療の ADHD 患児では、低い報酬課題時のみに両側視床の神経賦活度が有意に低かった。

図 2

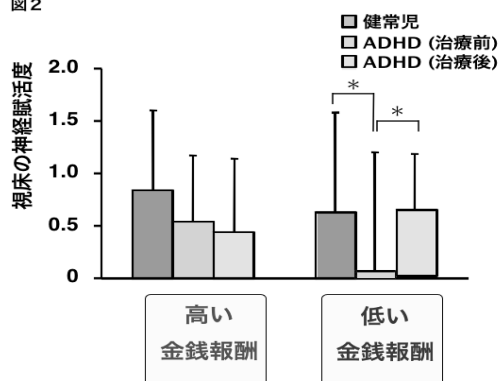


図 2. 健常児群と ADHD 群の視床の賦活度の違い: ADHD 患児では、未治療時に低下していた視床の賦活度が治療後に健常児レベルまで改善していた。

本助成による主な発表論文等、特記事項および競争的資金・研究助成への申請・獲得状況

「主な発表論文等」

【学会発表】

Mizuno K, Tomoda A, Yoneda T, Watanabe Y. Neural substrates associated with reward system of ADHD using fMRI.

14th International Congress of ESCAP-European Society for Child and Adolescent Psychiatry (第14回欧州児童青年精神医学会), Helsinki, Finland

八ツ賀千穂, 豊久大樹, 松浦直己, 友田明美. 日本国内における ADHD 児の COMT 遺伝子多型解析, 第3回日本 ADHD 学会, 東京都

増田将人, 八ツ賀千穂, 濱田哲暢, 友田明美. 日本国内における ADHD 児のドパミン関連遺伝子の多型解析. 第3回日本 ADHD 学会, 東京都

Tomoda A, Mizuno K, Yoneda T. Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in childhood and adolescence is associated with increased gray matter volume in the insula. 国際小児神経学会議 (第12回)・アジア大洋州小児神経学会議 (第11回) 合同会議, Brisbane, Australia

【原著論文】

Kawatani M, Hiratani M, Kometani H, Nakai A, Tsukahara H, Tomoda A, Mayumi M, Ohshima Y. Focal EEG abnormalities might reflect the neurophysiological characteristics of ADHD and PDD. Brain Dev, Jan 4, 2012.

Shi T, Li X, Song J, Zhao N, Sun C, Xia W, Wu L,

Tomoda A. EEG characteristics and visual cognitive function of children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Brain Dev, Mar 26, 2012.

Mizuno K, Yoneda T, Watanabe Y, Tomoda A. Neural substrates associated with reward system of ADHD using fMRI. Brain (Under Review).

Yatsuga C, Toyohisa D, Matsuura N, Hamada A, Tomoda A. Analysis of dopamine-related gene polymorphism in pediatric cases with ADHD. Brain Dev (Under Review).

【総説】

Coghil D, 林 隆, 氏家武, 友田明美, 清田晃生, 原田謙, 山下洋. 児童期および青年期の ADHD における薬物療法の個別化と最適化. 小児科臨床, 2012.

「特記事項」

神戸新聞掲載, 「ADHD 患者の脳の働き解明」

「競争的資金・研究助成への申請・獲得状況」

科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 (平成 23 年度) 「fMRI を用いた愛着障害の神経基盤の評価システム」, 友田明美 (代表) 2,210 千円

日本学術振興会: 日米科学技術協力事業「脳研究」分野グループ共同研究 (平成 23 年度) 「児童虐待に代表される小児期のストレスが脳発達におよぼす影響と敏感期解析」, 友田明美 (日本側代表) 1,400 千円