Osaka University Knowledge Archive

Title	Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with the cortico-cerebellar functional connectivity of executive function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder
Author(s)	水野, 賀史
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/67174
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　水野　賀史　）	
論文題名	Catechol-O-methyltransferase polymorphism is associated with the cortico-cerebellar functional connectivity of executive function in children with attention-deficit/hyperactivity disorder（ADHD児においてCOMT遺伝子多型は大脳皮質−小脳の実行機能ネットワークに関連している）

論文内容の要旨

【目的】

注意欠如多動症（attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD）は、不注意、多動性・衝動性を特徴とした神経発達症の一つである。最近の有病率は約7%と報告されており、ADHD児はこれらの症状のために、生涯に渡ってうつ病や不安症、素行症などの二次障害を合併するリスクが高いことがわかっている。

ADHDにおいて、実行機能障害は最も広く知られた要因の一つである。これまで小脳は運動機能を担うと考えられてきたが、近年では実行機能を調整する役割を持つことがわかってきている。小脳に局在するCrus I/IIは前頭葉との間で神経ネットワークを作り、実行機能に関係している。一方、catechol-O-methyltransferase（COMT）はドパミンを始めとしたカテコールアミンの代謝に重要な役割を持ち、その遺伝子多型Val158Met（rs4680）はドパミン濃度に影響し、実行機能に関係することが報告されている。そこで我々は、ADHD児では実行機能に関係する大脳皮質-小脳ネットワークに異常がみられ、さらに、COMT遺伝子多型がそのネットワークに関連しているのではないかという仮説をたて、その検証を行った。

【方法】

DSM-5に基づき診断された31名のADHD児(9.7±2.0歳)と年齢とIQがマッチした30名の定型発達児（10.6±2.2歳）に対して安静時機能的MRIを撮像した。実行機能に関係するCrus I/IIをseedとして全脳に対する機能的結合を解析し、ADHD児群と定型発達児群とで群間比較を行った。ADHD児からCOMT Val158Met遺伝子多型データを得て、有意差を認めたADHDに関連する機能的結合についてMet-carrier群（n=16）とVal/Val群（n=15)とで群間比較を行った。

【結果】

定型発達児に比べて、ADHD児では右Crus I/IIと左背外側前頭前野の機能的結合が有意に低かった（cluster size=311, voxels; p =0.011, corrected at cluster level）。さらに、ADHD児においてその機能的結合はCOMT遺伝子多型と関連しており、Met-carrier群はVal/Val群に比べて有意に低かった（p =0.021）。

【考察】

これらの結果は、COMT遺伝子多型が大脳皮質−小脳の神経ネットワークに影響し、それが実行機能に影響することを示唆し、ADHDの多様性を反映していると考えられる。今後も脳画像と遺伝学的検討をリンクさせる研究の推進によりADHDの病態を解明し、その病態を標的とした先進的治療の開発につながるかもしれない。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　　名　（　　水　野　　賀　史　　）		
論文審査担当者	（職）	氏　　名
	主　査　　教　授	平　野　好　幸
	副　査　　教　授	菊　知　充
	副　査　　准　教　授	橋　本　亮　太

論文審査の結果の要旨

注意欠如多動症（attention-deficit/hyperactivity disorder：ADHD）は、不注意、多動性・衝動性を特徴とした神経発達症の一つである。最近の有病率は約7%と報告されており、ADHD児はこれらの症状のために、生涯に渡ってうつ病や不安症、素行症などの二次障害を合併するリスクが高いことがわかっている。

ADHDにおいて、実行機能障害は最も広く知られた要因の一つである。これまで小脳は運動機能を担うと考えられてきたが、近年では実行機能を調整する役割を持つことがわかってきている。小脳に局在するCrus I/IIは前頭葉との間で神経ネットワークを作り、実行機能に関係している。一方、catechol-O-methyltransferase（COMT）はドパミンを始めとしたカテコールアミンの代謝に重要な役割を持ち、その遺伝子多型Val158Met（rs4680）はドパミン濃度に影響し、実行機能に関係することが報告されている。そこで我々は、ADHD児では実行機能に関係する大脳皮質-小脳ネットワークに異常がみられ、さらに、COMT遺伝子多型がそのネットワークに関連しているのではないかという仮説をたて、その検証を行った。

DSM-5に基づき診断された31名のADHD児(9.7±2.0歳)と年齢とIQがマッチした30名の定型発達児（10.6±2.2歳）に対して安静時機能的MRIを撮像した。実行機能に関係するCrus I/IIをseedとして全脳に対する機能的結合を解析し、ADHD児群と定型発達児群とで群間比較を行った。ADHD児からCOMT Val158Met遺伝子多型データを得て、有意差を認めたADHDに関連する機能的結合についてMet-carrier群（n=16）とVal/Val群（n=15)とで群間比較を行った。

その結果、定型発達児に比べて、ADHD児では右Crus I/IIと左背外側前頭前野の機能的結合が有意に低かった（cluster size=311, voxels; p =0.011, corrected at cluster level）。さらに、ADHD児においてその機能的結合はCOMT遺伝子多型と関連しており、Met-carrier群はVal/Val群に比べて有意に低かった（p =0.021）。

これらの結果は、COMT遺伝子多型が大脳皮質−小脳の神経ネットワークに影響し、それが実行機能に影響することを示唆し、ADHDの多様性を反映していると考えられる。今後も脳画像と遺伝学的検討をリンクさせる研究の推進によりADHDの病態を解明し、その病態を標的とした先進的治療の開発につながるかもしれない。

以上の成果は、ADHDの病態メカニズムの解明に貢献する新しい知見であり、学位の授与に値すると考えられる。