

# 注意欠陥・多動性障害 (ADHD) の注意障害の行動神経科学 — ミスマッチ陰性電位を中心としたモデル動物研究の動向 —

麦島 剛<sup>1)</sup>

## (要旨)

注意欠陥多動性障害 (attention deficit hyperactivity disorder : ADHD) は、不注意、多動性、衝動性を主症状とする発達障害の一つである。ADHD 治療薬 atomoxetine により阻害された noradrenaline トランスポーターが前頭前野の dopamine 濃度を上昇させることによって ADHD 症状が緩和されるとされ、前頭前野では dopamine 神経終末上の dopamine トランスポーター が少ないために再取り込みの役割を noradrenaline トランスポーター が代行していると考えられている。事象関連電位は刺激の物理特性のみならず、内因的な認知処理も反映する。その一つのみスマッチ陰性電位 (MMN) は、注意を必要としない条件下でも惹起されるため、前注意過程を反映すると考えられる。ADHD 児では頭頂部の MMN 振幅が有意に低く、頭頂と注意機能の関連が示唆されている。MMN の他、注意機能と関連のある ERP として P300、Nd、N2b、paired stimulation への反応などが検討されている。自然発症高血圧ラット (SHR) を用いた MMN が検討され始め、対照系統で見られる皮質 MMN 様反応が SHR では惹起せず、臨床知見が ADHD モデル動物で初めて示唆された。また EL マウスを用いた行動薬理学・行動経済学研究による衝動性の検討も開始され、今後の進展が期待される。

## 1. はじめに

注意欠陥多動性障害 (attention deficit hyperactivity disorder ; ADHD) は、不注意、多動性、衝動性を主症状とする発達障害の一つである。アメリカ精神医学会の『精神障害の診断と統計の手引き (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ・第 4 版 (DSM-IV)』においては、不注意と多動性に関する項目がそれぞれ 9 項目設けられ、少なくとも 6 ヶ月以上、不注意あるいは多動性の項目のうち 6 つ以上が持続し、これが 7 歳までに発現し、その結果、大きな苦痛や不全をもたらす、という診断基準が示されている (American Psychiatric Association, 1994)。この ADHD は 5 ~ 10 歳ごろに最も目立ってくる症候群である。知能の低下が見られる場合は ADHD に含まれないいっぽう、しばしば学習障害 (learning disability ; LD) を併発する。

2013 年、DSM の第 5 版 (DSM-5) が公開された (American Psychiatric Association, 2013)。ADHD に関する記述については基本的に第 4 版 (DSM-IV) を踏襲している。一方で変更された点もいくつかある。変更点については後述する。

DSM-IV は、ADHD を以下の 3 つの型に下位分類している。1) 不注意優勢型。不注意のみがみられ、多動が伴わないのが特徴である。急激な感情変化は少な

いが、気が散りやすく、一つのことを完成させるのが苦手であり、物忘れが激しい。引っ込み思案のために仲間から無視されたり、いじめの対象になることも多く、自己評価の低下が認められ、不登校に陥ることもある。注意欠陥障害 (attention deficit disorder ; ADD) とよばれることもある。2) 多動-衝動性優勢型。落ち着きがなく動き回ったり、考えなしの行動をしたりなど、幼少期に多動性・衝動性が目立つ。成長とともに不注意が発現して下記の混合型に移行すると考えられる。3) 混合型。不注意と多動性・衝動性の双方ともに認められ、ADHD の中核となる群であると考えられる。不注意が顕著であり、学校では行動上の問題が目立ち、仲間関係をつくるのが苦手である。ちょっとしたことでイライラしてかっとなりやすい。環境によっては他罰的な面が目立ち、思春期以降に行為障害や非行等の社会的問題を起こすこともある。いっぽう、DSM-IV はこのような行動特徴を主な基準にしており、病因は基準としていない。生物学的病因に関しては今までに、胎生期から生後 1 歳半までの脳の構造的、機能的な発達異常が考えられてきた。しかしまだ十分には解明されていない。最近になって、神経化学や神経生理学や分子生物学の手法を用いた生物学的病因の検討がさらに盛んになっている。また、親の養育態度や

<sup>1)</sup> 福岡県立大学大学院人間社会学研究科 心理臨床専攻 准教授

その他の環境要因など、心理・社会的要因が症状に関係する (佐藤, 2001)。

DSM-IV から DSM-5 への改訂において ADHD に関するおもな変更点は以下の通りである (Taylor, 2013)。

- 1) 発現年齢が7歳までから12歳までへと引き上げられたこと。
- 2) 自閉症スペクトラム障害との診断の並立が認められたこと。
- 3) 18歳以上の成人 ADHD 用に診断の閾値が変更されたこと。未成年 ADHD では、不注意のリストと多動性・衝動性のリストの各9項目のうち少なくともいずれかのリストで6つ以上の兆候が求められるところを、成人 ADHD では5つ以上の兆候で診断される。
- 4) 神経発達障害 (neurodevelopmental disorders) の一つとして分類されるようになったこと。
- 5) これまでの3つのサブタイプ (不注意優勢型・多動衝動性優勢型・混合型) がプレゼンテーション (presentations) に格下げされたこと。
- 6) ADHD にしばしば併発する急激で不安定な気分変化が破壊的気分失調障害 (Disruptive mood dysregulation disorder; DMDD) として独自に新設されたこと。これは小児において怒りまたは悲嘆が高頻度かつ深刻に突発する障害とされる。

また、世界保健機関 (World Health Organization; WHO) による『疾病及び関連保健問題の国際統計分類 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; ICD)』は疾病全般にわたる国際的な診断基準であり、精神障害における記述は DSM と並んでこの分野で重要な位置を占める。現行版は1990年に採択された第10版 (ICD-10) であるが、改訂からすでに24年が経過し、現在、2015年からの第11版 (ICD-11) 導入に向けて改訂作業が行われている (丸田他, 2011)。

ADHD の児童期での出現率は3～7.5% (Castellanos & Tannock, 2002)、3～10% (Caballero & Nahata, 2003) とされ、大きな幅がある。ADHD の症状のうち、多動は比較的早期に消失するが、衝動性や注意欠陥は長く持続する (Barkley et al., 1990)。ADHD 児のうち、3分の1から3分の2は明らかな症状が持続したまま成人するので、一般人口全体における ADHD の出現率は、1～6%になるとみられる (Wender et al., 2001)。いずれにしても、性別、年齢、経済水準などが果たして ADHD 出現率とどのような関係があるかについてもあまりはつきりしない部分が多い。これは、ADHD の出現率の計算が、誰が何を問われ、そこにどんな情報が結びついたのかによって変化するためだとされている (Rowland et al., 2002)。いっぽう、性差については女兒よりも男児のほうが高い発現率を示すことが広く認められている。

## 2. ADHD の神経基盤と薬物療法

ADHD には、生物学的要因の上に心理・社会的要因が関与していると考えられている。近年、画像診断技術の進歩により、ADHD 児の子どもは健常児の子どもと比べて、右前頭前野や大脳基底核にある尾状核、淡蒼球が有意に小さくなっていることが見出された。こ

れらの部位は、注意のまとまりや注意の持続に関係すると考えられており、これらを検討することで多動性障害の本質を説明できる可能性がある (Castellanos et al., 1998)。また、治療薬である覚醒剤が catecholamine 神経伝達を増強することから、ADHD の病態仮説として、catecholamine 神経伝達の異常が推察されてきた。脳形態学的異常や機能画像検査での異常の報告は、前頭前野一大脳基底核を結ぶ神経回路にほぼ集中しており、この領域での catecholamine 神経伝達の異常が ADHD の病態機序に関連しているのではないかと考えられている (曾良・福島, 2006)。遺伝子解析においても、dopamine トランスポーター (DAT)、noradrenaline トランスポーター (NET)、D<sub>1</sub> 受容体、D<sub>2</sub> 受容体、D<sub>3</sub> 受容体、α<sub>2</sub> 受容体などの多型との関連が報告されている。また、この神経回路は報酬系を構成する部位とも重なっている。ADHD と報酬系の機能低下との関連が示唆されており (Sagvolden et al., 2005)、fMRI を用いた検討では、ADHD 児は健常児に比べて金銭的報酬に対する視床 (とくに 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おり、methylphenidate 投薬治療により健常児レベルまで回復したことが示唆されている (Mizuno et al., 2013)。

中枢刺激薬 methylphenidate は ADHD に対する第一選択薬として用いられている。この薬剤は DAT と NET を阻害する。同様に中枢刺激薬であり ADHD に有効な methamphetamine は細胞膜トランスポーターの阻害作用に加えて交換拡散により monoamine を細胞外へ放出させることで、細胞外 monoamine 濃度を増加させる。また、methamphetamine はシナプス小胞モノアミントランスポーターを阻害し、神経終末内シナプス小胞外分画の monoamine を増加させる (曾良他, 2007)。DAT 欠損マウス (DAT のみが欠損し NET とセロトニントランスポーター; SERT は残存) における検討では methylphenidate は SERT への親和性が低いことが示唆されている (Gatley et al., 1996)。

中枢刺激薬を小児に対して長期にわたり適用することには安全面での不安もある。非刺激性の ADHD 治療薬として開発された atomoxetine は選択的に作用する NET 阻害薬 (NRI) である。この薬剤により阻害された NET は前頭前野の dopamine 濃度を上昇させることによって ADHD 症状を緩和するとする説 (Madras et al., 2005) もある。黒質から線条体を含む大脳基底核に投射する dopamine 神経線維には DAT が多数存在するので、線条体では dopamine の再取り込みは DAT のみによって行われているが、前頭前野皮質では dopamine 神経終末上の DAT が少ないために (Sesack et al., 1998)、dopamine の再取り込みの役割を NET が代行していると考えられている (Carboni et al., 1990; Morón et al., 2002)。また動物実験により、atomoxetine は線条体では DA を上昇させないが、前頭前野では DA を上昇させることが示されている (Bymaster et al., 2002)。なお、この薬剤は2012年より日本で初めて18歳以上の成人 ADHD への適用が承認された。

### 3. 脳波の原理

大脳皮質の脳波は、ヒトでは頭皮上の皿状電極を介して、ラットやマウス等の動物ではおもに硬膜上に設置した電極を介して記録される。大脳皮質は6層からなり、錐体細胞や顆粒細胞など形態の異なる神経細胞を含む。脳波の主要電源と考えられているのは、第V層に細胞体がある錐体細胞である。この細胞は皮質1mm<sup>2</sup>に約10万個存在し、皮質に万遍なく分布している。皮質下への出力をもち、大きい樹状突起が皮質表面に垂直に伸展している。表層に近い樹状突起には主に脳幹網様体-視床非特殊核からの神経細胞がシナプス結合し、深部には主に視床特殊核からの神経細胞がシナプス結合している。大脳皮質表面に伸びた樹状突起に結合したシナプスによってEPSPまたはIPSPが生じると、錐体細胞の内部に電流が流れて、皮質表面の樹状突起末端と皮質第V層にある細胞体との間で双極子(+極と-極)となる。同じ方向を向いた多数の双極子の同期した活動が脳波として記録される。神経活動が生じて、双極子が溝の内側で向き合った場合や、方向が不揃いな場合は相殺されて脳波として記録されない。一つのニューロンのシナプス後電位は0.1-10 mVと小さいので、たくさんのニューロンが同時に活動しないと頭皮上で記録できる大きさにならない(入野, 2003)。

### 4. 事象関連電位 (event related potential; ERP)

事象関連電位 (event related potential; ERP) は、外的あるいは内的な事象に時間的に関連して生じる脳の一過性の電位変動である。脳波は、その個体が生きているかぎり絶え間なく自発的に出現する。他方、ERPは、光や音、あるいは自発的な運動といった特定の事象に関連して一過性に生じる脳電位であり、自発脳波に重畳して記録される(入野・堀, 2000)。例えば、無音状態から音刺激を与えると、聴覚に関連した脳部位が反応し、一斉に活動する。この反応は振幅が小さいため、通常はランダムな波形に埋もれてしまう。しかし、加算平均処理といった信号検出の手順によって反応の抽出が可能となる。得られた反応は聴覚刺激に関連した電位、という意味で聴覚性事象関連電位と呼ばれる(玉越・八木, 2006)。脳波はその時間的分解能の高さから、連続的に課題を遂行していく際に観察される微弱な脳波を捉えることは得意である。課題に随伴し、呈示される刺激時点を基準として加算平均処理を行うことによって、その刺激に特有の、いわゆるその事象に関連した脳の反応電位(ERP)を導き出すことができる。ERPは刺激の物理特性のみならず、刺激に対する内因的な認知処理も反映する(大村, 2011)。

ERPは観察される部位や振幅(陰性、陽性)、潜時によって規定される。それらは、呈示される刺激の質や認知活動、観察された母集団の特徴によって対応づけられ、成分として同定される(玉越・八木, 2006)。

### 5. ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity; MMN)

ERPには潜時・極性・事象の質などの違いにより多数の電位成分が存在する。ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity; MMN) というERPは、周囲の聴覚環境における些細な変化を自動的に感知する聴覚探知システムを反映する(矢部, 2004)。通常ヒトのERP波形では100~200msの陰性方向への波形として見られる(前川・飛松, 2005)。この成分はNäätänenらにより初めて報告された(Näätänen et al., 1978)。

MMNの特徴の1つとして、注意を必要としない条件下でも惹起されることが知られており、そのため計測に課題が不要である。このことから、MMNは前注意過程を反映すると考えられる(図1)。前注意処理過程では入力情報は以前の記憶と比較適合され、変化があればミスマッチとなり、その反応が注意シフトのきっかけとなれば情報は注意処理過程へと進む。また、MMNのシステムは、感覚記憶に保持された背景聴覚事象の神経痕跡と変化音との前注意的な比較機構を基盤としている。感覚記憶では音情報が特徴抽出され、160-170msの時間窓で統合された聴覚単位が形成される。MMNではこの感覚記憶での変化検出を反映する側頭部と注意の転換を反映する前頭部の2つの発生源が知られていることから、記憶障害や注意障害に関連した臨床研究にも有用であると考えられており、なかでも統合失調症におけるMMNの振幅減衰はすでに確証された知見である(矢部, 2004)。さらに、ADHD児では頭頂部においてMMNの振幅が有意に低く、このことが機能的脳画像研究で見られている頭頂部での血流低下や糖代謝の低下とも符合していることから、頭頂と注意機能の関連が示唆されるという報告がある(Ito et al., 2003)。このようにMMNの異常が認められたことにより、ADHD児は先行刺激を手掛かりにできにくいため、刺激に対する感受性が亢進し、そのことが衝動性とも関連しているのではないかと推測される(澤田他, 2006)。

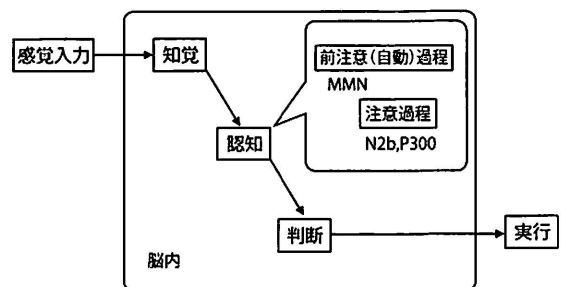


図1 前注意過程と注意過程を反映する事象関連電位 (前川・飛松, 2005を改変)

入力された感覚情報処理は注意を必要としない自動処理過程と注意処理過程が時間的に平行して行われていると考えられているが、そのなかでも自動処理過程が先行してその後必要な場合は注意的な処理過程に進むという二段階仮説をMMN研究は支持する。自動的な処理過程では入力情報は以前の記憶と比較照合され、変化があればミスマッチとされ、その反応が注意シフ

トのきっかけとなれば情報は注意処理過程へと進む。MMNは前注意過程を反映する電位変化であり、N2b、P300は注意過程を反映する電位変化である。

## 6. 注意障害に関連するその他の事象関連電位

ミスマッチ陰性電位以外のERPのうち、ADHDなどの注意に関連する障害が反映される例として、paired stimulationとP300について紹介する。この他、Negative difference (Nd)やN2b等もよく検討されている。

### (1) Paired stimulation

感覚に関するゲーティング機能を検討するための有効な手段としてpaired stimulationやprepulse inhibitionが挙げられる。

Prepulse inhibitionとは、刺激の直前に小さな刺激を差し込むことにより、突然の刺激に対する驚愕反応が大幅に抑制される現象であり、prepulse inhibitionの異常は感覚運動ゲーティング (sensorimotor gating) の障害を反映すると考えられている。統合失調症ではこの抑制の程度が減弱しており、統合失調症の注意障害や情報処理障害によるものと考えられている (山田, 2000)。Prepulse inhibitionは、ラットなどの動物によっても再現できる。Swerdlow et al. (1998)は、驚愕反応測定装置を用いて、直前の小さな先行音刺激による驚愕反応の抑制の程度を調べた結果、先行音刺激 (prepulse) を加えることにより60～80%の驚愕反応の抑制が認められた。この抑制はprepulseの刺激音の時間的間隔に反比例する。しかし、prepulse inhibitionは突発的かつ永続的な極度の刺激によって誘発される一連の短潜時筋肉反応であり、運動系を介するprepulse inhibitionは注意機能のみを反映しているとはいえない。

Paired stimulationによる聴覚誘発性電位とは、被験者または被験動物に連続した2音の刺激を短い間隔で与えたとき、その刺激に応じて変化する一過性の事象関連電位のことを指し、筋肉反応ではなく脳波から音刺激による反応を読み取るため、注意機能をより反映させた方法であることが考えられる。健常者では1音目に対する反応よりも2音目に対する反応が、感覚ゲーティング (sensory gating) によって有意に抑制されることが知られている (中村他, 2010)。感覚ゲーティング (sensory gating) とは、無関係な背景情報を除去してより新しい刺激に注意の焦点を合わせる中枢神経系の機能であり、正常な情報処理を助ける役割を果たす。様々な精神神経疾患で、このメカニズムが欠落している兆候が見られる (Miyazato et al., 1999)。ヒトのP50において、1音目への反応と2音目への反応の振幅がsensory gatingの指標として用いられている。精神疾患に対する聴覚P50ゲーティング機構の研究として、統合失調症、気分障害の一部の群、心的外傷後ストレス性障害 (PTSD; posttraumatic stress disorder) でその抑制に障害があるという報告がある (Adler et al., 1982; Lijffijt et al., 2009; Neylan et al., 1999)。特に、統合失調症のP50抑制障害は繰り返し報告されており、P50

抑制障害による聴覚情報の過剰な入力に幻覚や妄想といった陽性症状を引き起こす可能性が示唆されている。また、統合失調症者の第一度親族や双生児研究においてもP50抑制障害の報告があり、生物学的指標となり得る可能性がある。気分障害に関しては、双極性障害の急性期躁状態や精神病症状を呈した群でのP50抑制障害の報告がある。近年では、統合失調症と双極性障害の病態の共通性・異種性が注目されている (中村他, 2010)。

この現象はラットでも同様に見られる。中枢神経系において、NAやDAの再取り込みを阻害し、中枢神経系興奮作用をもつcocaineを投与されたラットはヒトのP50に相当するN40の振幅比が増加した。このことからヒトにおいて記録されるP50成分はラットにおけるN40と同様の性質をもつと考えられ、sensory gatingの機能の尺度として用いられている (Salamy et al., 1997)。また、ラットのpaired stimulationへの反応へのyohimbine ( $\alpha_2$  antagonist), apomorphine ( $D_1, D_2$  agonist), methamphetamine, clonidine ( $\alpha_2$  agonist), atomoxetine (NRI) 投与の効果等が検討され、sensory gatingとcatecholamine神経系との関係が議論されている (麦島・榛葉, 2005; 松崎他, 2007; 麦島・榛葉, 2006)。

### (2) P300

P300は、刺激呈示後約300ms程度から長いときには900msにピークが出現する陽性電位である。ヒト頭皮上では中心頭頂部で顕著に表れる。またP300は2つの下位成分 (P3a, P3b) から構成される。P3aはP3bよりも潜時が約60-80ms短く、前頭中心部に有意に出現する。Suttonらにより1965年に報告されて以来 (Sutton et al., 1965)、幅広く研究されてきた成分である。P3ともよばれる。

P300は、オドボール課題とよばれるパラダイムで最もよく出現する。オドボール課題は、高頻度刺激の系列の中にたまに低頻度刺激を呈示し、その低頻度刺激に注意を向けさせる課題のことをいう。つまり、P300は、稀に生じる意味のある事象に対する電位変化として出現する。P300の振幅の決定について3次元モデル (triarchic model) が提案されている (Johnson, 1986)。このモデルでは、主観的確率、刺激の意味、情報伝達の3次元によりP300振幅が決まるとされる。このうち主観的確率と刺激の意味の2つの次元は加算的に働き、情報伝達の次元は乗算的に働くとされる。

P300の神経基盤として、青斑核-noradrenaline仮説が提案されている (Nieuwenhuis et al., 2005)。青斑核にはNA作動性神経細胞の細胞体が集中し、ここから上位脳へと投射している。青斑核の細胞は持続的・自発的に発火しているが (0-5 Hz)、まれな刺激や意味のある刺激に対して一時的に発火頻度を増やす (20 Hz)。その活動電位は軸索を伝わり、脳内の広範囲の部位でNAを放出する。NAは神経修飾物質として、その場所にある神経細胞への求心性シナプス入力を促進する。それにより細胞体周辺が脱分極して、細胞体周

辺がマイナス、皮質表面がプラスの双極子ができるとする説である。刺激の呈示から青斑核が興奮するまでに約 150-200 ms、その信号が軸索を伝わり放出された NA が作用するまでに約 150 ms かかるので、刺激の約 300-350 ms 後に広範囲の皮質領域が一斉に発火することになる。また、神経生理学的知見より、青斑核が注意の中核部位であることと、この系の noradrenaline 活動異常が統合失調症をはじめとする注意の障害を引き起こすとする説が提唱されており (Yamamoto et al., 2014; Yamamoto & Hornykiewicz, 2004; 榛葉, 1994)、注意の神経基盤の理論として注目に値する。このように noradrenaline 系は注意、覚醒機構と密接な関連を持っており、ERP の発生と調整に関しても重要な役割を担っていることが予想されている (岩波, 1994)。

一般的に、ADHD 児は健常児より認知処理を反映するとされる後期陽性成分 P300 の振幅が低下しており、潜時の延長が見られることが報告されている。前頭葉-線条体システム異常に代表される ADHD における脳機能の障害が ERP に反映されていることが有力視されており、ERP の実行機能の指標としての有用性が確認されている (大村, 2011)。P300 は代表的な ERP であり、刺激の頻度などの課題内容や課題への注意の程度によりその振幅が変化することが知られており、作業記憶 (ワーキングメモリー) や注意などの認知処理を反映すると考えられている (中村他, 2010)。

## 7. 動物のミスマッチ陰性電位研究と ADHD モデル動物研究

近年、ADHD に関する動物モデル研究が進展している (麦島, 2013)。とくに齧歯類は遺伝的に系統化されており、扱いが容易で、神経生物学的な特徴がよく解明されている点で有利である。

高血圧自然発症ラット (spontaneously hypertensive rat: SHR) は、最も適切なモデルの一つとして考えられている (Sagvolden et al., 2005)。SHR は本態性高血圧症のモデルとして広く用いられてきた系統であり、Wistar Kyoto (WKY) ラットに由来する。この系統は注意の持続が阻害されているが、脅威のない新奇事態では、感覚系の問題や運動の衝動性や多動性を伴わない。しかし、強化子が稀な場合はこれらが顕著になる特徴をもつ (Russell et al., 2005)。また、行動の易変性や反応を再び噛み合わせることの不全が見られ、コントロール動物に比べて有意に誤りをおかす。このような特徴は ADHD の症状に類似しているといえる。また、SHR は前頭前野や後頭葉や海馬をはじめとする脳の体積がコントロール系統に比べて小さいという、ADHD に似た神経病理を呈する。また、各種の神経伝達物質の異常が dopamine (DA) を中心に議論されている。

近年、動物実験によるミスマッチ陰性電位の研究が始まってきた。ラットでは例えば 100 ms-200 ms の範囲 (Eriksson & Villa, 2005) や、63-243 ms の範囲 (Ruusuvirta et al., 1998) や、54-160 ms の範囲 (麦島他, 2010; 麦島他, 2011) において MMN に相当する電位成分が確認されている。この範囲の成分はいずれ

も陽性方向を示しており、ヒトで見られる MMN とは異なっている。この反応は MMN 様反応 (MMN-like response) とよばれている。大脳皮質表面における記録の他、Wistar 系ラットを用いた海馬 CA1 における検討もある。この検討では潜時 200 ms 付近で陰性方向に MMN 様反応の出現を認めている (小野田他, 2001)。

また、SHR を用いたミスマッチ陰性電位が検討され始めた (麦島他, 2012; 麦島他, 2013)。これらの研究では、以下の 4 点が示唆された。1) 対照系統 WKY で見られる皮質 MMN 様反応が SHR では惹起せず、臨床知見が ADHD モデル動物で初めて示唆されたこと。SHR は前注意過程が不全である可能性があること。2) atomoxetine の少量投与はラットの皮質 MMN 様反応を陰性側に亢進し、十分な量で減弱させること。少量投与時のマウスのオペラント反応抑制との関係等が考えられること。3) SHR では atomoxetine により海馬の MMN 様反応が大きく亢進されたこと。海馬が ADHD の注意障害、前注意過程障害に関与している可能性があること。4) WKY は MMN 様反応を惹起しやすく SHR は惹起しにくいことが示唆され、ADHD の前注意過程の障害を反映する可能性があること。また deviant と standard 反応の面積差は、投与なし時に WKY の側頭と頭頂、SHR の側頭で見られなかった一方、両系統とも 5mg/kg により MMN 様反応が出現したこと。脳内 catecholamine 濃度上昇により、両系統ともに前注意過程が促進した可能性があること。以上、まだ全容は明らかではないものの、総じて SHR は大脳皮質において MMN 様反応が見られず、前注意過程に不全がある可能性がある。今後の継続的な検討が期待される。

いっぽうで、SHR 以外にもいくつかの ADHD モデル動物が提唱されている。SHR と同様、交配による系統としては WKY 多動性ラットなどが議論されている。さらに、神経毒やノックアウト技術を用いて、特定の神経機能を損傷した動物モデルも開発されている。前者として DAT-KO マウスが挙げられる。このモデルは、DA トランスポーター (DAT) を阻害された動物である。新奇環境に置かれた場合、DAT-KO マウスはなかなか順応せずに多動性を示すが、methylphenidate の投与により多動性が改善された (Gainetdinov et al., 1999)。また後者の神経毒によるモデルとしては、6-OHDA 損傷ラットによる知見がある。このモデルでは衝動性は見られないが、弁別課題における学習の障害と多動性が認められ、これらの行動異常は中枢刺激薬の methylphenidate や *d*-amphetamine により改善される。さらに最近、行動薬理学研究において、てんかんモデル動物である EL マウスが新たな知見をもたらしている。EL マウスは DRL 事態下での衝動性を示し、この衝動性が atomoxetine 投与により緩和し (拺田他, 2007; Nakamoto et al., 2011)、弁別刺激の呈示により緩和し、不確実な弁別刺激の呈示もかなりの程度の衝動性を抑えること (久保他, 2009; 久保他, 2010 等) が示されている。さらに、行動経済学のパラダイムによる衝動性研究など、行動薬理学的研究が進展している (麦島, 2013)。

## 8. おわりに

近年、ADHD や学習障害 (learning disability; LD) や広汎性発達障害 (pervasive developmental disorders; PDD) などの発達障害への社会的関心が高まり、この障害を抱える人々への理解が広まってきた。発達障害は先天的で微細な中枢神経機能の異なりにより生じるにも拘わらず、科学的解明が進展していなかった今日まで、家庭環境ややる気に起因されることも少なくなかった。生物学的基盤のある障害の解明には、モデル動物の開発とそれを用いた研究が力を発揮できると考えられる (麦島, 2006)。発達障害を抱える人々へのバリアフリーの拡充のため、他の領域と並んで生理心理学 (行動神経科学) 領域での進展が望まれよう。

## 謝辞

本稿に関連する研究は早稲田大学と東京都精神医学総合研究所 (現・東京都医学総合研究所) の先生方および、福岡県立大学の当研究室の修士課程・学部課程の在籍者・修了者に支援されてきました。また福岡県立大学の同僚の先生たちの御協力の賜物です。記して感謝申し上げます。

## 文献

Adler, L.E., Pachtman, E., Franks, R.D., Pecevich, M., Waldo, M.C. & Freedman R. (1982) Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, **17**, 639-654.

American Psychiatric Association. (1994) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed (DSM-IV)*. Washington D. C.: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association. (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5)*. Washington D. C.: American Psychiatric Association.

Barkley, R.A., DuPaul, G.J. & McMurray, M.B. (1990) Comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *J Consult Clin Psychol*, **58**, 775-789.

Bymaster, F.P., Katner, J.S., Nelson, D.L., Hemrick-Luecke, S.K., Threlkeld, P.G., Heiligenstein, J.H., Morin, S.M., Gehlert, D.R. & Perry KW. (2002) Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, **27**, 699-711.

Carboni, E., Tanda, G.L., Frau, R., & Di Chiara, G. (1990) Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. *J Neurochem*, **55**, 1067-1070.

Castellanos, F.X., Lau, E., Tayebi, N., Lee, P., Long, R.E., Giedd, J.N., Sharp, W., Marsh, W.L., Walter, J.M., Hamburger, S.D., Ginns, E.I., Rapoport, J.L. &

Sidransky, E. (1998) Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder: genetic and brain morphometric analyses. *Mol Psychiatry*, **3**, 431-434.

Caballero, J & Nahata, M.C. (2003) Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther*, **25**, 3065-3083.

Castellanos, F.X. & Tannock, R. (2002) Neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder: The research for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*, **3**, 617-628.

Eriksson, J. & Villa, A.E. (2005) Event-related potentials in an auditory oddball situation in the rat. *Biosystems*, **79**, 207-212.

Gainetdinov, R.R., Wetsel, W.C., Jones, S.R., Levin, E.D., Jaber, M. & Caron, M.G. (1999) Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*, **283**, 397-401.

Gatley, S.J., Pan, D., Chen, R., Chaturvedi, G. & Ding, Y.S. (1996) Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci*, **58**, 231-239.

Ito, N., Iida, J., Iwasaka, H., Negoro, H., & Kishimoto, T. (2003) Study of event-related potentials in attention deficit/hyperkinetic disorder. *Jpn J Child Adolesc Psychiatry*, **44** Supplement, 101-111.

岩波明 (1994) 事象関連電位と中枢ノルアドレナリン。神経精神薬理, **16**, 481-488.

Johnson, R. Jr. (1986) A triarchic model of P300 amplitude. *Psychophysiology*, **23**, 367-384.

久保浩明・木村裕・栢田恵子・小山明子・中本百合江・吉井光信・麦島剛 (2009) 擬似弁別刺激の持続時間の変動が EL マウスのオペラント行動に及ぼす影響。動物心理学研究, **59**, 259.

久保浩明・木村裕・小山明子・星子友里恵・野添美和・中本百合江・吉井光信・麦島剛 (2010) 擬似弁別刺激の頻度と持続時間の変動が EL マウスのオペラント行動に及ぼす影響。動物心理学研究, **60**, 201.

Lijffijt, M., Moeller, F.G., Boutros, N.N., Steinberg, J.L., Meier, S.L., Lane, S.D. & Swann, A.C. (2009) Diminished P50, N100 and P200 auditory sensory gating in bipolar I disorder. *Psychiatry Res*, **167**, 191-201.

Madras, B.K., Miller, G.M. & Fischman, A.J. (2005) The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, **57**, 1397-1409.

前川敏彦・飛松省三 (2005) 早わかり誘発電位 (4) 事象関連電位とミスマッチ陰性電位。臨床脳波, **47**, 775-787.

丸田敏雅・松本ちひろ・飯森眞喜雄 (2011) ICD-11 作成の動向。精神神経学雑誌, **113**, 309-322.

栢田恵子・吉井光信・中本百合江・林美穂・木村裕・麦島剛 (2007) DRL 事象下でのレバー押し反応を指標とした EL マウスの衝動性とけいれん発作に対する atomoxetine 投与の効果。動物心理学研究, **57**, 153.

松崎なぎさ・榛葉俊一・荒木智子・仕立めぐみ・森恵美・麦島剛 (2007) ラットの paired stimulation に対する聴

- 覚誘発電位と自律変動への noradrenaline 神経系の関与. *動物心理学研究*, **57**, 152.
- Miyazato, H., Skinner, R.D. & Garcia-Rill, E. (1999) Neurochemical modulation of the P13 midlatency auditory evoked potential in the rat. *Neuroscience*, **92**, 911-920.
- Mizuno, K., Yoneda, T., Komi, M., Hirai, T., Watanabe, Y & Tomoda, A. (2013) Osmotic release oral system-methylphenidate improves neural activity during low reward processing in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage Clin*, **16**, 366-376.
- Morón, J.A., Brockington, A., Wise, R.A., Rocha, B.A. & Hope, B.T. (2002) Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci*, **22**, 389-395.
- 麦島剛・榛葉俊一 (2005) Paired stimulation に対するラットの聴覚誘発電位への catecholamine 神経系の関与. *動物心理学研究*, **55**, 109.
- 麦島剛 (2006) 注意欠陥多動性障害 (ADHD) をめぐる動向: 新たな研究法の確立に向けて. *福岡県立大学人間社会学部紀要*, **14**(2), 51-63.
- 麦島剛・木村裕・小山明子・久保浩明・江里口武帥・榛葉俊一 (2010) ラットのミスマッチ陰性電位様反応への yohimbine 投与の影響: 前注意過程の検討. *動物心理学研究*, **60**, 211.
- 麦島剛・木村裕・小山明子・久保浩明・石田彩香・榛葉俊一 (2011) ラットのミスマッチ陰性電位様反応への methylphenidate 投与の効果: 前注意過程の検討. *動物心理学研究*, **61**, 203.
- 麦島剛・木村裕・小山明子・久保浩明・岩崎留衣子・玉井美紀・榛葉俊一 (2012) ADHD モデルラット SHR のミスマッチ陰性電位様反応への atomoxetine 投与の効果: 前注意過程の不全の検討. *動物心理学研究*, **62**, 225.
- 麦島剛・久保浩明・岩崎留衣子・林田今日子・木村裕・榛葉俊一 (2013) ADHD モデルラット SHR のミスマッチ陰性電位様反応への methylphenidate 投与の効果: 前注意過程の不全の検討. *動物心理学研究*, **63**, 印刷中.
- 麦島剛 (2013) ADHD (注意欠陥・多動性障害) への臨床応用に向けた行動神経科学的研究の動向—衝動性の行動分析学を中心にして— *福岡県立大学心理臨床研究*, **5**, 43-48.
- Näätänen, R., Gaillard, A.W. & Mäntysalo, S. (1978) Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol*, **42**, 313-329.
- Nakamoto, Y., Mugishima, G., Kimura, H., Masuda, K., Oyama, A., Kubo, H., Nukada, H., Yoshii, M. (2011) Effects of atomoxetine and fluoxetine on the epileptic EL mouse, a possible animal model for ADHD. *Society for Neuroscience Abstract*, **27**.
- 中村一太・鬼塚敏明・神庭重信 (2010). 内因性精神疾患の臨床神経生理学的研究. *福岡医学雑誌*, **101**, 165-172.
- Neylan, T.C., Fletcher, D.J., Lenoci, M., McCallin, K., Weiss, D.S., Schoenfeld, F.B., Marmar, C.R. & Fein, G. (1999) Sensory gating in chronic posttraumatic stress disorder: reduced auditory P50 suppression in combat veterans. *Biol Psychiatry*, **46**, 1656-1664.
- Nieuwenhuis, S., Gilzenrat, M.S., Holmes, B.D. & Cohen, J.D. (2005) The role of the locus coeruleus in mediating the attentional blink: a neurocomputational theory. *J Exp Psychol Gen*, **134**, 291-307.
- 入野野宏・堀忠雄 (2000) 心理学研究における事象関連電位 (ERP) の利用. *広島大学総合科学部紀要 IV 理系編*, **26**, 15-31.
- 入野野宏 (2003) 事象関連電位 (ERP) と認知活動: 工学心理学での利用を例に. *行動科学*, **42**, 25-35.
- 大村一史 (2011) ADHD における実行機能の指標としての事象関連電位. *山形大学紀要 (教育科学)*, **15** (2), 37-48.
- 小野田慶一・高橋絵理佳・坂田省吾 (2001) オドボール課題を用いたラットにおける事象関連電位の検討. *広島大学総合科学部紀要 IV 理系編*, **27**, 35-43.
- Rowland, A.S., Lesesne, C.A. & Abramowitz, A.J. (2002) The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, **8**, 162-170.
- Russell, V.A., Sagvolden, T. & Johansen, E.B. (2005) Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct*, **1**, 9.
- Ruusuvirta, T., Penttonen, M. & Korhonen, T. (1998) Auditory cortical event-related potentials to pitch deviances in rats. *Neurosci Lett*, **248**, 45-48.
- Sagvolden, T., Russell, V.A., Aase, H., Johansen, E.B. & Farshbaf, M. (2005) Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, **57**, 1239-1247.
- Salamy, A., Salfi, M. & Fein G. (1997) Sensory gating deficit following cocaine exposure in the rat. *Neuropsychobiology*, **36**, 83-86.
- 佐藤喜一郎 (2001) ADHD の臨床像: 精神医学. In ADHD 臨床ハンドブック (中根晃編) *Pp.*11-35. 東京: 金剛出版.
- 澤田将幸・飯田順三・根来秀樹・姜昌勲・高橋弘幸・岩坂英巳・岸本年史 (2006) 注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の衝動性と mismatch negativity (MMN). *精神科治療学*, **21**, 987-991.
- Sesack, S.R., Hawrylak, V.A., Guido, M.A. & Levey, A.I. (1998) Cellular and subcellular localization of the dopamine transporter in rat cortex. *Adv Pharmacol*, **42**, 171-174.
- 榛葉俊一 (1994) 分裂病の病態と中枢ノルアドレナリン. *神経精神薬理*, **16**, 511-528.
- 曾良一郎・福島攝 (2006) 脳の発達障害 ADHD はどこまでわかったか? *日本薬理学雑誌*, **128**, 8-12.
- 曾良一郎・猪狩もえ・山本秀子・池田和隆 (2007) 依存

- 性薬物の分子標的としてのモノアミントランスポーター . 日本薬理学雑誌 , 130, 450-454.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J. & John, E.R. (1965) Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150, 1187-1188.
- Swerdlow, N.R., Bakshi, V., Waikar, M., Taaid, N. & Geyer, M.A. (1998) Seroquel, clozapine and chlorpromazine restore sensorimotor gating in ketamine-treated rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 140, 75-80.
- 玉越勢治・八木昭宏 (2006) ミスマッチ陰性電位と聴覚情報処理 . 人文論究 , 56 (2), 1-17.
- Taylor, E. (2013) DSM-5 and ADHD – an interview with Eric Taylor. *BMC Medicine*, 11, 204.
- Wender, P.H., Wolf, L.E., Wasserstein, J. (2001) Adults with ADHD. An overview. *Ann N Y Acad Sci*, 931, 1-16.
- 矢部博興 (2004) Mismatch negativity の反映する感覚記憶の研究とその臨床的意義 . 精神神経学雑誌 , 106, 1-16.
- 山田茂人 (2000) 精神分裂病の情報処理障害モデルとしての prepulse inhibition の減弱 . 日本神経精神薬理学雑誌 , 20, 131-139.
- Yamamoto, K. & Hornykiewicz, O. (2004) Proposal for a noradrenaline hypothesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28, 913-922.
- Yamamoto, K., Shinba, T. & Yoshii, M. (2014) Psychiatric symptoms of noradrenergic dysfunction: A pathophysiological view. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68, 1-20.