

2種類のADHD治療薬が対照的な作用を持つことを発見

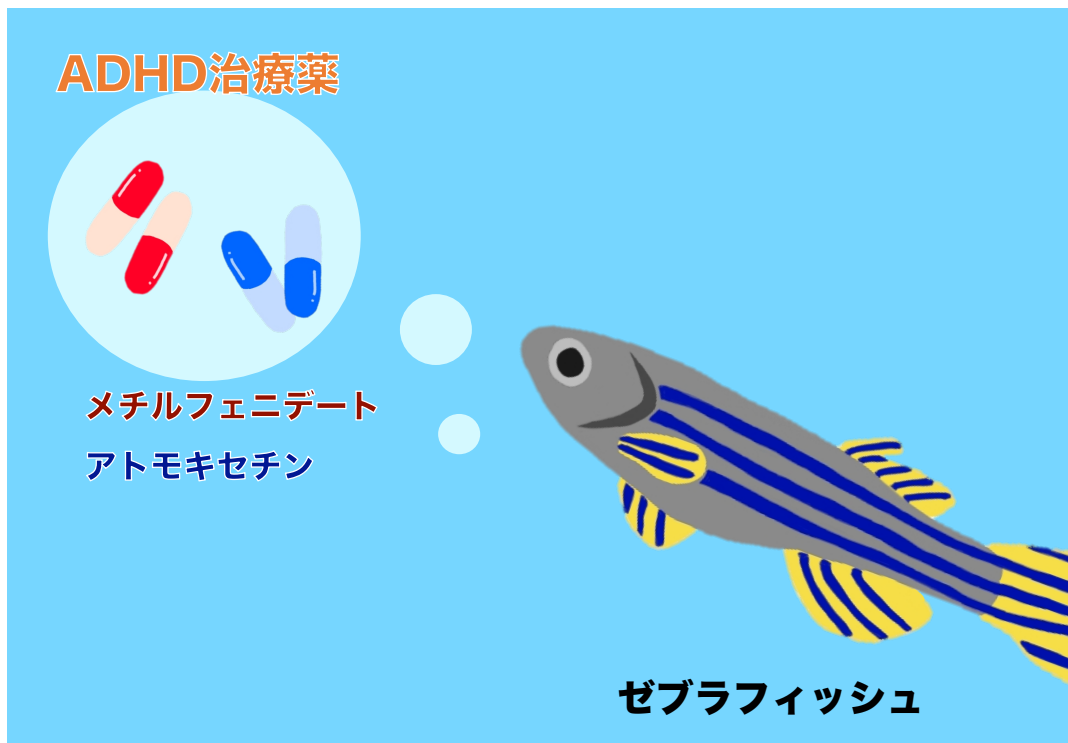
—ゼブラフィッシュで行動や脳での働きを探る—

概要

京都大学医学部医学科 鈴木志穂 4年生 (MD 研究者育成プログラム)、木村亮 同大学院医学研究科助教、萩原正敏 同教授、前川真吾 同大学院情報学研究科助教らの研究グループは、注意欠如・多動症(ADHD)の主な治療薬であるメチルフェニデートとアトモキセチンが、脳での働きや行動への影響についてそれぞれ異なることを見出しました。

ADHD は不注意や多動、衝動性を特徴とし、近年増加傾向にあると言われています。その一方、治療薬の作用メカニズムには不明な点が多く残っています。そこで本研究では、ゼブラフィッシュを用いて ADHD 治療薬の脳や行動への影響を調べました。その結果、2つの薬剤で相反する不安様の行動がみられ、さらに脳では相反する挙動を示す共通の遺伝子群がみつかりました。このような遺伝子の多くは脂質代謝に関わっていました。これらの知見は、今後の ADHD 治療薬の開発や使用を考える上でヒントになるかもしれません。

本研究成果は、2020年5月6日に、国際学術誌「Molecular Brain」のオンライン版に掲載されました。



1. 背景

注意欠如・多動症(ADHD)は、不注意(集中できない)、多動性(じっとできない)、衝動性(我慢ができない)を特徴とする、神経発達症です。学童期の子どもの5%に見られると言われており、その症状はしばしば大人になっても続きます。ADHDの治療にはメチルフェニデート(商品名コンサータ®)やアトモキセチン(商品名ストラテラ®)が広く用いられています。これらの薬剤は、脳での神経伝達物質(ドーパミンやノルアドレナリン)の挙動に働きかけると考えられていますが、なぜ症状の改善に繋がるのかなど、詳しいことは十分にわかっていません。さらに近年、ADHD治療薬の長期使用に伴う影響にも関心が高まっています。そのため、さらなる基礎研究によってこれらの薬剤の特徴や影響を明らかにする必要があります。

私たちは今回、ゼブラフィッシュを用いてADHD治療薬のメチルフェニデートとアトモキセチンについて脳での働きや行動への影響を比較する研究を行いました。ゼブラフィッシュは、その利便性から脊椎動物のモデルとして広く用いられており、近年は、精神疾患の研究や薬剤の開発にも活用されています。

2. 研究手法・成果

本研究では、2種類のADHD治療薬をゼブラフィッシュに8日間投与し、新奇環境下での探索行動と脳の遺伝子発現(注1)の解析を行いました。この行動の観察により、不安の程度を評価することができます。また遺伝子発現の解析にはRNA-Seq(注2)という手法を用いました。

行動解析の結果、メチルフェニデートはゼブラフィッシュの不安様行動を高めるのに対し、アトモキセチンは同行動を軽減することがわかりました。

次に脳での影響(遺伝子発現)を調べたところ、各薬剤の投与で発現が変化した複数の遺伝子の中から、共通する遺伝子を同定することができました。興味深いことに、これらの共通遺伝子は各薬剤に対して相反する挙動を示していました。さらに共通遺伝子の機能をデータベースで調べたところ、これらは脂質代謝に関わっていることが明らかになりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究結果から、メチルフェニデートとアトモキセチンは、ゼブラフィッシュの行動や脳に対して大きく異なる影響を与えることがわかりました。さらに、脂質代謝は近年うつ病など様々な精神疾患に関わることが報告されています。そのため、ADHD治療薬による脂質代謝への影響が病態にどのように関わっているか、今後明らかにする必要があります。

今回の成果はゼブラフィッシュの実験に基づくものですが、今後は患者さんの検体を用いた研究を併用し、将来的にはそれぞれの患者さんの特徴に応じて、最適なADHD治療薬を提案できるような研究につなげていきたいと、私たちは考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、下記の補助金による支援を受けて実施されました。

文部省科学研究費補助金・基盤研究(S)(15H05721:萩原正敏)、基盤研究(C)(19K08251:木村亮)

<用語解説>

注1) 遺伝子発現:

私たちの身体を作るために必要な情報はDNAという物質に書き込まれて存在しています。DNAには、様々

な種類のタンパク質の設計図が書かれています。この一つ一つの設計図のことを、「遺伝子」と呼ばれています。DNA 上に書かれた遺伝子の情報は、RNA という物質に書き写され(転写)、RNA の情報を元にタンパク質が作られます(翻訳)。このように、DNA 上の遺伝子の情報を元にして RNA やタンパク質を作ること、「遺伝子発現」と言います。遺伝子が発現した結果、様々な種類のタンパク質が作られ、これらのタンパク質が様々な働きをすることで、私たちの生命活動が維持されています。

注 2) RNA-Seq:

体の中で、一つ一つの遺伝子がそれぞれどのくらい多く発現しているのかを調べるための手法です。具体的には組織や細胞などから抽出した RNA の塩基配列を高速シーケンサーによって読み取り、その塩基配列を何回読み取ったか(リード数)によって遺伝子の発現の量を測定します。従来の方法に比べて、網羅的に全ての遺伝子を調べることができるのが大きな特長です。

<研究者のコメント>

ADHD 治療薬は多くの患者さんに利益をもたらしますが、その一方で、どのように最適な薬剤やその容量を選択するのか、長期の服用が心身にどのように影響するのかなど、まだ明確になっていない部分も多いです。この研究は動物モデルを使った研究であり、検証すべきことはたくさん残っていますが、これからの ADHD 治療薬の「使いこなし方」を考えていく上で、何かしらヒントにつながれば、と考えています。

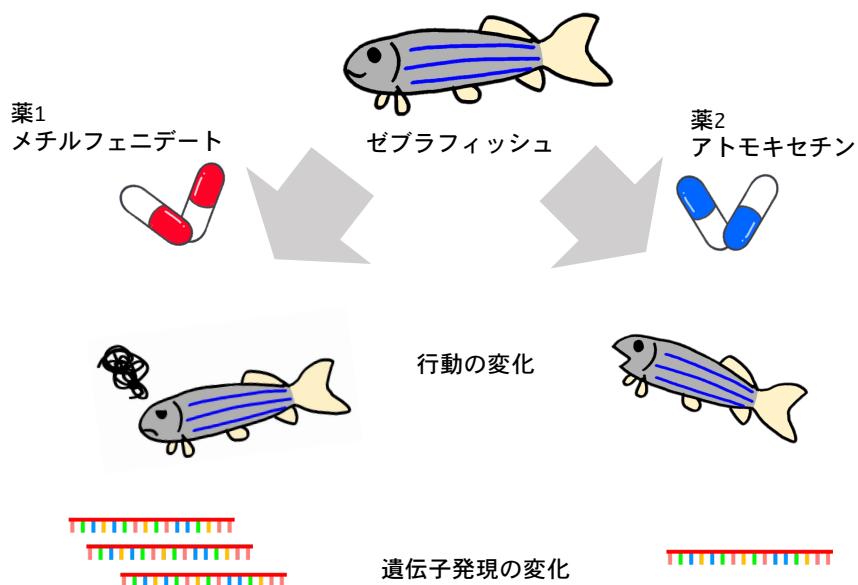
<論文タイトルと著者>

タイトル：Different effects of methylphenidate and atomoxetine on the behavior and brain transcriptome of zebrafish (メチルフェニデートとアトモキセチンがゼブラフィッシュの行動と脳トランスクリプトームに与える影響)

著者：鈴木志穂、木村亮、前川真吾、中田昌利、萩原正敏

掲載誌：Molecular Brain DOI: <https://doi.org/10.1186/s13041-020-00614-4>

<参考図表>



ゼブラフィッシュにメチルフェニデートを投与すると不安様行動が増大し、アトモキセチンを投与すると不安様行動が和らぐ、という変化が見られました。脳での遺伝子発現の変化を調べたところ、各薬剤の投与で発現が変化した複数の遺伝子の中から、共通する遺伝子を同定することができました。これらの共通遺伝子は各薬剤に対して相反する挙動を示しており、脂質代謝に関わっていることが明らかになりました。