

ADHD 様行動につながるドーパミン神経機能低下の一端を解明

本研究成果のポイント

- ◆ 脳内で行動や意欲の調節に関わる「ドーパミン D2 受容体 (D2R)」(注 1) を持つ神経細胞において、NSF (注 2) という分子が重要な役割を果たすことを明らかにしました。
- ◆ NSF がドーパミン D2 受容体を持つ神経細胞で働かなくなると、行動の調節に関わる脳領域「線条体」(注 3) の発達に異常が生じ、脳内のドーパミン機能が低下することを見出しました。
- ◆ 本研究成果は、ADHD の病態生理に関するメカニズムの理解を深めるとともに、D2R 関連ドーパミン神経機能障害を標的とした新たな治療法の開発につながる手がかりとなることが期待されます。

概要

福井大学子どものこころの発達研究センターの謝 敏かく助教、松崎秀夫教授らの研究グループ、および福井大学医学系部門の村田航志助教、深澤有吾教授らの研究グループは、注意欠如・多動症 (ADHD) に関わるドーパミン神経機能低下の新たなメカニズムの一端を明らかにしました。ADHD は、不注意、多動性、衝動性を主な特徴とする神経発達症ですが、脳内でどのような分子異常が起こり、症状の発現につながるのかについては、まだ十分にわかっていません。本研究では、神経細胞内で物質の輸送や情報伝達を支える分子 NSF に着目し、ドーパミン D2 受容体を持つ神経細胞で NSF を欠損させたマウスを作製して解析しました。その結果、行動制御に重要な脳領域である線条体において、ドーパミン D2 受容体を持つ神経細胞の減少、神経細胞死の増加、線条体の発達異常、ドーパミン量の低下が認められました。さらに、このマウスは多動性や衝動性など、ADHD に似た行動異常を示しました。これらの行動異常は、既存の ADHD 治療薬であるメチルフェニデート (注 4) と、ドーパミン D2 受容体を刺激する薬剤であるキンピロール (注 5) の併用投与により改善されました。本成果は、ADHD に関わるドーパミン神経機能低下の仕組みの一端を明らかにするものであり、線条体ドーパミン機能を標的とした新たな治療戦略の開発につながる可能性があります。

〈研究の背景と経緯〉

注意欠如・多動症（ADHD）は、不注意、多動性、衝動性を主な特徴とする神経発達症であり、脳内のドーパミン神経系の異常が関与すると考えられています。しかし、どのような分子異常がドーパミン神経機能の低下を引き起こし、ADHD 症状につながるのかについては、十分に解明されていません。

N-ethylmaleimide-sensitive factor（NSF）は、神経細胞内の膜融合、神経伝達物質の放出、膜タンパク質の輸送を支える重要な分子です。これまでに NSF の機能異常は、自閉スペクトラム症、統合失調症、パーキンソン病などの神経精神疾患との関連が報告されています。また、生体外研究では、NSF がドーパミン D1 受容体（D1R）および D2 受容体（D2R）と相互作用し、これらの受容体の細胞膜上での発現を調節することが示されています。

D2R は、行動制御、報酬、運動調節に重要な脳領域である線条体に多く発現しています。ADHD では、線条体における D2/D3 受容体機能の低下、ドーパミントランスポーター発現の低下、線条体体積の減少が報告されています。しかし、D2R の機能や局在を制御する上流の分子メカニズムは依然として不明でした。そこで本研究では、D2R 発現細胞で NSF を特異的に欠損させたマウスを作製し、NSF 欠損が線条体発達、ドーパミン神経機能、ADHD 様行動に及ぼす影響を解析しました。

〈研究の内容〉

本研究では、D2R 発現細胞で NSF を特異的に欠損させたマウスを作製し、行動解析、組織学的解析、分子生物学的解析を組み合わせることで解析を行いました。これにより、NSF 欠損がドーパミン受容体、ドーパミン神経機能、線条体の発達、および関連行動に及ぼす影響を多面的に検討しました。

その結果、D2R 発現細胞における NSF 欠損により、線条体における D2R 発現および D2R 陽性細胞の密度が低下することを見出しました。さらに、D2R 陽性細胞に関連する分子であるプレプロエンケファリン（preproenkephalin）（注 6）の発現も低下しており、D2R 関連神経細胞集団の維持に NSF が重要であることが示されました。

また、出生後早期の線条体ではアポトーシス細胞死が増加し、成体では線条体体積の減少が認められました。さらに、線条体内のドーパミン量が低下するとともに、ドーパミンの再取り込みに関わるドーパミントランスポーター（DAT）（注 7）や、ドーパミン合成に関わるチロシン水酸化酵素（TH）（注 8）の発現も低下しており、ドーパミン神経機能が障害されていることが明らかとなりました。

行動解析では、D2R 特異的 NSF 欠損マウスにおいて、多動性および衝動性が認められました。これらの ADHD 様行動は、既存の ADHD 治療薬であるメチルフェニデートに加え、D2R 作動薬であるキンピロールを併用投与することで改善されました。これらの結果から、NSF は D2R 発現細胞の維持、線条体の発達、ドーパミン神経機能に重要な役割を果たしており、その障害が ADHD 様行動につながる可能性が示されました。

〈今後の展開〉

本研究により、NSF が D2R 発現細胞の維持、線条体の発達、およびドーパミン神経機能に重要な役割を果たすことが明らかになりました。これらの知見は、ADHD の病態メカニズムを理解するうえで重要であり、特に D2R 機能障害や線条体ドーパミン機能の低下に着目した新たな治療戦略の開発につながる可能性があります。

今後は、NSF と D2R の相互作用がどのように D2R 発現細胞の生存やドーパミン神経機能を制御しているのかを、さらに詳しく解析していく予定です。これにより、ADHD を含む神経発達症の病態解明が進み、新たな治療法の開発につながることを期待されます。

〈参考図〉

図 1 :

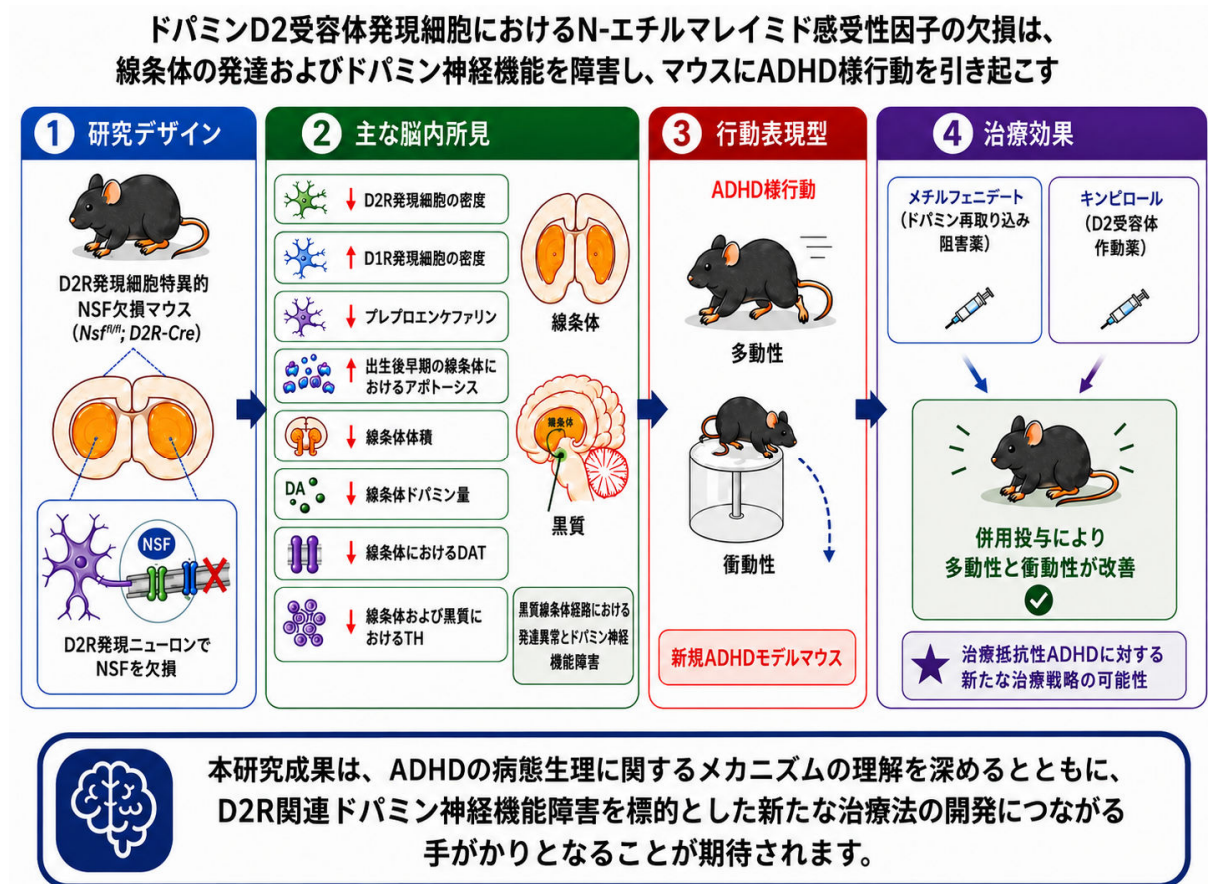


図 1 : 本研究の研究デザイン、主な脳内所見、ADHD 様行動表現型、および薬物治療による改善効果をまとめて示した模式図です。

図 2 :

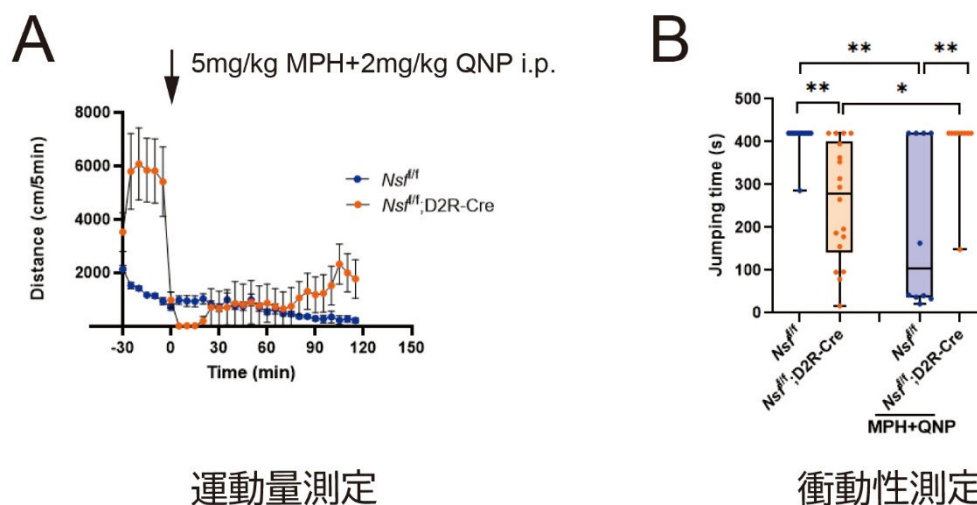


図 2 : メチルフェニデートとキンピロールを併用投与することで、ADHD 様の多動性および衝動性が改善されました。

〈用語解説〉

（注 1）ドパミン D2 受容体（D2R）

ドパミンを受け取る受容体の一つ。線条体に多く発現し、運動制御、報酬、意欲、行動制御などに関与する。

（注 2）NSF：N-ethylmaleimide-sensitive factor の略。

脳の全体に局在し、細胞内の膜融合、神経伝達物質の放出、膜タンパク質の輸送などに関与する分子。

（注 3）線条体

大脳基底核の主要な構造の一つで、運動制御、行動選択、報酬、習慣形成などに関わる脳領域である。

（注 4）メチルフェニデート

ADHD 治療に用いられる薬剤。主にドパミンやノルアドレナリンの再取り込みを阻害することで作用する。

（注 5）キンピロール

ドパミン D2 受容体作動薬。D2R を刺激する薬剤として実験的に用いられる。

（注 6）プレプロエンケファリン（preproenkephalin）

エンケファリンという神経ペプチドの前駆体。線条体では、主にドパミン D2 受容体を持つ神経細胞に発現しており、D2R 関連神経細胞の指標として用いられる。

（注 7）ドパミントランスポーター（DAT）

シナプス間隙に放出されたドパミンを神経終末へ再取り込みするタンパク質。ドパミン神経機能の重要な指標の一つ。

（注 8）チロシン水酸化酵素（TH）

ドパミンを含むカテコールアミン合成の酵素。ドパミン神経細胞のマーカーとして用いられる。

〈論文タイトル〉

Deletion of N-Ethylmaleimide-Sensitive Factor in Dopamine D2 Receptor-Expressing Cells Impairs Striatal Development and Dopaminergic Function and Induces ADHD-like Behaviors in Mice

（日本語タイトル：ドパミン D2 受容体発現細胞における N-エチルマレイミド感受性因子（NSF）の欠損は、線条体の発達およびドパミン神経機能を障害し、マウスに ADHD 様行動を引き起こす）

〈著者〉

Min-Jue Xie, Koshi Murata, Hiroshi Kuniishi, Yugo Fukazawa, Noriyoshi Usui, and Hideo Matsuzaki

謝 敏かく（福井大学 子どものこころの発達研究センター 脳機能発達研究部門 助教）

村田 航志（福井大学 医学系部門 医学領域 形態機能医科学講座 脳形態機能学 助教）

國石 洋（福井大学 子どものこころの発達研究センター 脳機能発達研究部門 助教）

深澤 有吾（福井大学 医学系部門 医学領域 形態機能医科学講座 脳形態機能学 教授）

臼井 紀好（福井大学 子どものこころの発達研究センター 脳機能発達研究部門
客員教授）

松崎 秀夫（福井大学 子どものこころの発達研究センター 脳機能発達研究部門 教授）

〈発表雑誌〉

「Neuropsychopharmacology」（ニューロサイコファーマコロジー）

（2026 年 9 月 15 日に掲載）

DOI 番号：10.1038/s41386-026-02526-8

〈研究支援〉

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（課題番号：16H05373、21K06752、24K02131）の支援を受けて行われました。また、本論文の出版は、福井大学の学内資金による支援を受けています。