

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2000) 創刊号:48.

注意欠陥多動性障害の動物モデルに関する研究動向

池上将永

投稿論文 (原著・査読済)

注意欠陥多動性障害の動物モデルに関する研究動向

池上 将 永*

【要 旨】

注意欠陥多動性障害 (ADHD) は不注意、多動性、衝動性を特徴とする子どもの障害である。その病因は不明であるが、経験的に中枢興奮薬の投与が行動を改善することが知られている。ADHDに関与すると考えられる要因として、遺伝的要因、周産期障害や環境汚染物質による影響が推測されている。現在、それらの要因によって引き起こされる脳部位の機能不全に研究の焦点が当てられている。特に脳内DA系の異常は最も有力視されている。臨床研究と平行して、動物を用いたモデル研究が継続的に行われており、これまでに多くの動物モデルが提唱されてきた。これらの動物モデルは、おもに新生仔期の脳損傷手術、環境汚染物質への曝露、遺伝的操作によって作成され、行動的特徴と脳内の機能異常の関連、治療薬に対する反応を検討するために利用されている。本稿では、主要なADHDの動物モデル研究から得られた最近の知見を概観する。

キーワード 注意欠陥多動性障害、動物モデル、ドーパミン、中枢興奮薬

I はじめに

注意欠陥多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD) は、発達段階に見合わない注意持続の困難、あるいは年齢にそぐわない多動性や衝動性を特徴とする子どもの障害である。アメリカ精神医学協会の「診断と統計のマニュアル第4版」(DSM-IV)¹⁾による診断基準に基づく推定では、学齢期のおよそ5%がADHDであると考えられ²⁾、ADHDは児童精神医学の領域において最も多く論じられてきた。その病因については、さまざまな仮説があるものの、なお完全な解明には至っていない。ADHDの定義は行動的特徴にもとづいて行われており、特異的な生物学的マーカーの存在なども示されていないが、中枢興奮薬による行動改善効果が認められるため、モノアミン系を中心とした脳内の機能不全が推定されている。近年では、脳画像処理技術の発達に伴い脳内の特定部位の機能障害が検証されるようになってきた。また、ADHDの多様な行動的特徴を統一的に説明するような心理学的な理論的枠組みがいくつか提唱されている。これらの研究と平行して、ADHDの動物モデル

を作成しようとする試みが続けられてきた。本稿では、これまでに提唱されたADHDの動物モデルについて、行動学的、神経薬理学的側面から概観する。

II ADHDの動物モデルの意義

現代の医学において、病因の解明や治療法の開発などを目的とした動物実験は広く行われており、重要な役割を担っている。ADHDの研究史上においても動物を用いた研究は数多く、示唆に富む知見を提供してきた。各種のADHDの動物モデルについて概観する前に、本節ではADHDの動物モデルの一般的な意義について簡単に触れておきたい。

ADHD概念の歴史の変遷をみてもわかるように、ADHDの病因論においては当初から潜在的に微細な脳損傷あるいは機能不全が想定されていた。これにもとづいて、微細脳損傷症候群 (minimal brain damage syndrome: MBD) あるいは微細脳機能不全症候群 (minimal brain dysfunction syndrome: MBD) という概念が長い間用いられていた。この概念は、明確な神経学的証拠が見いだせない限り不適当な名称であるとして退けられ、現在のADHDという名称に取って

* 旭川医科大学 心理学

代わられた³⁾が、脳内の機能不全を想定した病因論的研究は引き続き行われ、現在に至っている。最初のADHDの動物モデルは、1970年代に発表されているが(当時はMBDの動物モデルとされていた)、ADHDの病因を脳内の機能不全に求める以上、脳機能に影響を及ぼす種々の操作が可能であるという利点を生かした動物実験が行われるのは必然的な流れであったように思われる。

現代の進歩した脳の画像処理技術は活動中の脳機能の直接的な検証を可能にし、ADHD児童を対象にして、その症状に関与すると思われる部位についての知見が得られ始めている。しかしながら、それらの技術を用いた研究は、費用の問題や侵襲性の問題もあって、現段階では少ないサンプル(被験者)に対してのみ適用されている。そのため、代表性の問題や統計的検定力についての疑問が提起されることもある⁴⁾。一方、動物実験においては、遺伝的に等質な被験体の数的確保や実験環境の統制、対照群の確立が容易であり、実際の臨床例に比べてより解釈しやすいデータが得られる。ADHDの動物モデル研究においては、これらの利点を生かすことにより、ADHDを引き起こすと推定される要因を特定し、ADHDの病因解明に寄与することが期待される。動物にADHD様の行動障害を発現させる薬理的脳損傷法や遺伝的操作が報告されており、これらの動物の治療薬に対する行動変化の記述やin vivo、in vitroで得られた神経応答の知見、死後脳の剖検結果は、臨床研究を補完するものとして一定の成果をあげている。

III ADHDの動物モデル

これまでに発表された主要な動物モデルをその作成方法によってまとめると、①新生仔期脳損傷、②環境的危険因子への曝露、③遺伝的操作、の3つに大別できる。本節では、この分類に従ってそれぞれのモデルについて概観する。

3.1 新生仔期脳損傷モデル

ここでは、新生仔期に与えられた脳損傷がその後の発達および行動に及ぼす影響について検討したモデルを取り扱う。胎仔期・新生仔期のさまざまな要因がその後の脳機能の障害を導きうることはもちろんであるが、ここで取り上げているモデルは、作成に当たってあらかじめ損傷の標的となる脳部位が限定されているものである。

3.1.1 新生仔期脳内ドーパミン系損傷ラット

Shaywitzら⁵⁾⁶⁾はADHD児童の脳脊髄液を分析した結果、ドーパミン(dopamine: DA)の主要な代謝産物であるホモヴァニリン酸のレベルが正常な児童よりも低下していることを見だし、ADHDの脳内DA系機能不全仮説が考えられた。これと対応するようなかたちで登場したのが同じくShaywitzら⁷⁾⁸⁾による新生仔期脳内DA系損傷モデルである。

このモデルに関しては現在までに膨大な数の研究が蓄積されており、行動障害、脳内の生化学的変化を含めて多面的な研究が展開されてきた。DA系を選択的に損傷する手段としては、6-hydroxydopamine (6-OHDA)の脳室内処置が多く用いられる。6-OHDAは、カテコールアミン系に選択的な神経毒であり、ノルエピネフリン(norepinephrine: NE)の再取り込み阻害薬であるdesipramineの前処置と組み合わせて投与することによって、脳内DA作動性神経を選択的に損傷することができる⁹⁾。この処置により、全脳にわたって永続的なDAの涸渇が生じる。新生仔期に6-OHDA処置を受け脳内DA系を損傷されたラットは、その後の発達期から成体期にかけて多動や学習課題での遂行障害を示すことから、ADHDのモデルとして取り扱われるようになった。

新生仔期DA系損傷ラットの行動特性として、最も顕著なものはその多動性である。Shaywitzら⁷⁾⁸⁾は新生仔期DA系損傷ラットが生後2~3週齢の発達期に統制群よりも高い活動レベルを示すことを報告した。多動の出現時期については成熟するにつれて減少し、1ヶ月齢では統制群と同レベルまで下がるという報告と、成体期に至っても観察されるという報告があり、必ずしも一致していないものの、多動の存在自体は多くの研究者が認めている。多動の程度に影響する要因として、6-OHDAの投与時期と用量は重要である。Erinoffら¹⁰⁾によれば、3・6日齢、11・14日齢、20・23日齢、46・48日齢の4条件で6-OHDA処置をおこなったところ、46・48日齢条件では多動が見られなかった。生化学的分析ではいずれの条件においても脳内のDA涸渇が認められたため、涸渇が引き起こされる日齢が多動を生起する重要な要因となっていることが示唆された。また、3・6日齢の仔ラットに異なる4用量の6-OHDA(50, 70, 100, 200 μ g)を投与して多動への効果を調べた研究では、6-OHDA投与量と移動活動量の間有意な正の相関($r=0.996$)が得られ¹¹⁾、多

動がDA涸渇の程度を反映していることが示された。オープンフィールドにおける新生仔期DA系損傷ラットの活動性の時間的推移は統制群と異なり、時間に伴う減少の割合が有意に少なく、新奇環境に対する慣れ (habituation) が生じにくいのではないかとということが考えられる¹²⁾¹³⁾。

さらに、ADHD治療に用いられている中枢興奮薬の一種、methylphenidateの投与が新生仔期DA系損傷ラットの多動を抑えることが報告された¹⁴⁾。この結果は新生仔期DA系損傷ラットのモデルとしての妥当性を支持するものと思われた。しかしその後、D-amphetamine¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、L-amphetamine¹⁶⁾、methylphenidate¹⁷⁾の投与によって多動の沈静化は認められないことも報告されている。このように多動に及ぼす中枢興奮薬の効果は研究者間で必ずしも一致していない。これらの薬物はシナプス前終末に作用するため、DA系損傷の程度の差異が薬物の行動に及ぼす効果に反映されている可能性も考えられる。

二方向能動的回避学習のような学習場面では、新生仔期DA系損傷ラットは顕著な遂行障害を示す。通常、この課題では、条件刺激 (ブザー音) と無条件刺激 (電撃ショック) の連合が求められ、動物はブザーがなると隣の安全な部屋に走り込んで電撃を回避することを学習する。新生仔期DA系損傷ラットでは、条件刺激あるいは無条件刺激に対する反応として、後肢立ちが頻発し、適切な回避反応をとることができない。しかし、受動的回避学習での学習成績は統制群と変わらないことから、新生仔期DA系損傷ラットの学習能力が劣っているわけではなく、逃避事態における適切な運動反応を制御することができないという可能性が考えられる¹⁸⁾。餌や水を報酬とする放射状迷路課題やオペラント学習課題においても習得の障害が見られる¹⁹⁾²⁰⁾が、これも学習障害というよりは学習初期の装置への慣れの低下によるものと考えられる¹⁹⁾。

上記のような一連の行動研究の後に、多動に関与する脳内の生化学的異常を探求する試みが多くなされている。これらの研究において主に焦点が当てられている脳部位は、黒質を起始核とし線条体へ投射する黒質線条体系、および腹側被蓋野を起始核とし側坐核へ投射する中脳辺縁系である。これらは脳内DA系の主要な投射経路である。

新生仔期DA系損傷ラットはD1受容体の選択的アゴニストであるSKF-38393に対して行動的にきわめて鋭

敏であり、移動活動量の顕著な増大を示す。一方、D2受容体の選択的アゴニスト、LY-171555に対しては低反応性を示す²¹⁾²²⁾。そのため、多動をはじめとする行動障害はD1受容体の変化に起因する可能性が考えられた。しかしながら、放射性リガンドを用いた受容体バインディング研究からは、線条体や側坐核におけるD1受容体のアップレギュレーションは見いだされなかった²³⁾。また、D1と共役するアデニル酸シクラーゼの活性亢進も認められず²⁴⁾、多動を引き起こすようなシナプス後受容体の変化を特定できていないというのが現状である。

一方で、新生仔期DA系損傷処置はDA系のみならず、他のモノアミン系にも影響を及ぼすことが報告されている。特にセロトニン (serotonin : 5-hydroxytryptamine ; 5-HT) 系神経伝達の異常が推測される。新生仔期DA系損傷後には、線条体に限って5-HT含量が増加していることが多くの研究から示されており、5-HT神経の過剰神経支配が見られる²⁵⁾。in vivoマイクロダイアリス法²⁶⁾や電気化学的測定法²⁷⁾を用いた研究によると、線条体へのK⁺添加によって、統制群の3倍近い5-HTのオーバーフローが観察されるが、DAのオーバーフローは観察されない。また、DAおよび5-HTの線条体への局所投与は、統制群では通常、シナプス後ニューロンの抑制を引き起こすが、新生仔期DA系損傷ラットではむしろ興奮反応を引き起こした。これらの結果は、新生仔期DA系損傷処置がDA系のみならず5-HT系の機能的変化を導くことを示唆している。さらに、直接的または間接的な5-HTアゴニストの投与によって新生仔期6-OHDA処置ラットの多動が減少すること²⁸⁾²⁹⁾、amphetamine処置による多動の沈静化は5-HTアンタゴニストの投与によって阻害されること²⁷⁾が報告されており、線条体における5-HT系の機能的変化が多動と中枢興奮薬による沈静化のメカニズムに大きく関与していることが示唆される。

一方、側坐核においては5-HT含量の有意な増加は見られない。DA涸渇の程度は線条体ほど重篤なものではなく、中脳辺縁系に残存するDAニューロンが多動に関与しているとする報告もある。Luthmanら³⁰⁾は、カテコールアミンの生合成阻害薬の投与が多動を減少させることを見いだしたが、線条体のDA組織含量は影響を受けず、側坐核でのみ有意なDA組織含量の減少が認められた。側坐核におけるDA遊離量は、DA組織含量が統制群の20%程度まで減少しているに

もかかわらず正常値を保っていた³¹⁾。この補償的なDA遊離の増加は、6-OHDAによってDA再取り込み部位が破壊されているために生じる、DAクリアランスの遅延が反映したものであろう³²⁾。中脳辺縁系の起始核である腹側被蓋野にDAニューロンの発火調節因子であるニューロテンシンという神経ペプチドを投与すると、側坐核におけるDA遊離の増加率は統制群よりも大きく、多動傾向は助長された³¹⁾³³⁾。これらの結果を考えあわせると、多動の維持には残存する中脳辺縁系のDAニューロンが機能的に必要であるとも考えられる。

以上にみてきたように、新生仔期脳内DA系損傷ラットの行動異常と脳内の生化学的変化の関連は多くの研究によって追求されてきた。多動におけるDA系と5-HT系の相互作用は重要な発見である。現在でもこの種の研究は継続されており、ADHDの動物モデルのひとつとして利用されることもある。しかし、最近の傾向としては、自傷行動や舞踏病様の運動障害を特徴とするレッシュ・ナイハン症候群のモデル³⁴⁾、場合によっては精神分裂病のモデル³⁵⁾として利用されることもあり、ADHDのモデルにとどまらない多様な展開を見せている。

3.1.2 新生仔期海馬X線照射ラット

Diaz-Granadosら³⁶⁾は、新生仔期ラットの海馬にX線を照射することによって生じる歯状回の顆粒細胞層の形成不全とその後の行動異常との関連を検討し、新生仔期海馬X線照射ラットがADHDの動物モデルになりうる可能性を示唆した。この研究で用いられた主な行動的指標は、部分強化あるいは連続強化で訓練されたランウェイテストにおけるラットの消去抵抗の大きさであった。このテストは生後20~21日にかけて行われた。通常、部分強化訓練後には、消去試行に入ってもラットの目標箱に向かう走行速度は低下せず、走行反応は容易に消去されない。逆に連続強化訓練後では走行反応は速やかに消去される。この現象は消去における部分強化効果 (partial reinforcement extinction effect: PREE) と呼ばれる。海馬にX線照射を受けたラットではPREEがX線の照射量に依存して減少した。Diaz-Granadosら³⁶⁾は、Amsel³⁷⁾のフラストレーション理論にもとづいてこの結果を解釈している。

フラストレーション理論は、オペラント学習における消去場面の行動特性を説明するもので、それまでの学習理論とは異なり、無強化事態での情動的側面を考

慮したものである。ランウェイテストのような学習場面において何試行か強化した後の試行で、強化子を撤去すると、一次的フラストレーションが引き起こされる。これは排尿・脱糞・攻撃的行動などの情動的反応として観察される。さらに試行が進むにつれ、一次的フラストレーションの経験から予期的フラストレーションが形成される。結果的に被験体は報酬と無報酬に対する予期を同時に経験する。これは接近-回避の葛藤場面である。部分強化スケジュールの場合、反応を持続させれば、いくつかの試行では報酬を得られるために、フラストレーション過程に対する拮抗条件づけが成立する。PREEの発現は拮抗条件づけが成立し、消去に対する耐性が形成されたことを意味すると考えられる。この理論にもとづけば、新生仔期海馬X線照射ラットでは拮抗条件づけが成立せず、消去に対する耐性が形成されなかったのだと考えられる。さらに、どちらの強化スケジュールにおいてもX線照射群の走行速度は統制群を有意に上回っていたが、ランニングホイールにおける自発走行時の速度については群間に差がなかった。これらのことから、新生仔期海馬X線照射ラットは単純に多動 (hyperactive) ではなく、誘因が存在する文脈において反応の多発 (hyperreactive) を示すと考えられる。すなわち、新生仔期海馬X線照射ラットの行動障害は予期的な報酬およびフラストレーションに直面したときに初めて生じる可能性がある。

Douglas and Parry³⁸⁾は、ADHD児童の課題遂行障害は部分強化スケジュール課題において強く見いだされることを論じ、報酬や無報酬に対する鋭敏化に由来する情動的要因を重視している。強化密度の低い部分強化スケジュールにおいて、ADHD児童は強い一次的フラストレーションを示し、拮抗条件づけが成立しないことが報告されている。新生仔期海馬X線照射モデルは、Douglasらの仮説によく対応したモデルであると言えるだろう。中枢興奮薬の投与が新生仔期海馬X線照射ラットの行動を改善するという報告は、現在のところ得られておらず、さらなる研究が待たれる。

3.2 環境的危険因子への曝露

ADHDに関連する危険因子として、周産期における低酸素性脳症、高濃度の毒物への曝露が考えられており、動物を用いてこれらの可能性が検討されている。

3.2.1 新生仔期無酸素症ラット

新生仔期ラットを100%窒素の環境に短時間曝露す

ることによって、20日齢から45日齢の間にオープンフィールドテストにおいて多動が見られ、またこれらの処置を受けた動物は永続的な空間的記憶障害を示すことが報告されている³⁹⁾⁴⁰⁾。D-amphetamineの投与はこれらのラットの多動を沈静化するという報告があり⁴¹⁾、新生仔期の無酸素症によって、ADHD様の行動障害が引き起こされる可能性が考えられる。このような処置は、脳内モノアミン系の発達に障害をもたらす⁴²⁾ことが報告されており、新生仔期の酸素剥奪によるモノアミン系の機能不全とADHD様の行動障害との関連が示唆される。

3.2.2 環境汚染物質モデル

子どもの発達に及ぼす鉛の影響は古くから知られており、知能・学習障害、多動を含む行動障害が引き起こされる可能性が示唆されてきた。そこで、Silbergeld and Goldberg⁴³⁾は、鉛を含んだ母乳でマウスを養育し、離乳後も鉛を含む水を摂取させ、その後の一般活動性を検討した。その結果、鉛摂取群の活動性は統制群の3倍となり、明白な多動が観察された。さらにmethylphenidate、D-、L-amphetamineの投与が多動を抑制することが確認された。また、母乳を通じて鉛を摂取したラットにおいても、シャトルボックスでの多動がみられた⁴⁴⁾。脳内に取り込まれた鉛のうちの50%が海馬に蓄積するという報告⁴⁵⁾があり、Kostasら⁴⁶⁾は、新生仔期の鉛摂取による行動障害が海馬の機能不全に基づくものではないかと推測している。しかしながら、最近の報告から、多くのADHD児童が鉛による汚染を受けていた事実はなく、また高濃度の鉛にさらされた子どもが必ずしもADHDの症状を示すわけではないことが明らかになってきており、ADHDの大部分のケースは、鉛による汚染では説明できないようである⁴⁾。

ADHD様の行動障害を引き起こす可能性のある環境汚染物質として、鉛の他にポリ塩化ビフェニル(polychlorinated biphenyl: PCB)類があり、新生仔期PCB摂取の行動に及ぼす影響を検討した研究が報告されている。母乳を通じてPCB153を摂取したラットは、水を報酬とする多元定間隔・消去スケジュールのオペラント課題(この課題については次節で詳述する)において、多動性、衝動性、注意の持続困難に関連すると思われる異常行動を示した⁴⁶⁾。マカクザルを用いた実験から、脳内に蓄積されたPCBはDA組織含量の減少を引き起こすことが知られており⁴⁷⁾、脳内DA

系の機能不全とADHDとの関連が推察される。

また、母乳を通じて高濃度のアルコールを摂取したラットでは、部分強化訓練後の消去試行においてPREEが消失することも確認されている。この行動障害はD-amphetamineの投与によって改善された⁴⁸⁾。

3.3 遺伝的操作

現在、ADHDの要因として最も重視されているものが遺伝的要因である。ADHDについての大規模な双生児研究によれば、遺伝的要因によってADHDの最大80%が説明できるという⁴⁹⁾。動物モデル研究においては、選択交配で得られたラット、ノックアウトマウスが用いられる。現在、遺伝に関連するモデルは数種類報告されているが、ここでは報告数の多いものを選んで取り上げた。

3.3.1 SHR

SHR (Spontaneously Hypertensive Rat) は元来Wistar-Kyotoラット(WKY)を原種として、血圧を指標とした選択交配の結果得られた高血圧症の遺伝的動物モデルであった⁵⁰⁾が、強度の近交化の過程で偶然にもSHRに多動性が固定されていたことが判明し、SHRとWKYの交雑化ののちに多動と高血圧を分離するための選択交配が行われた⁵¹⁾。しかしながら、これらの系統のうち、ADHDの動物モデルとしてはSHRが最も高い妥当性を有するとして現在幅広く用いられている。

SHRは自由探索行動および強制探索行動場面において、統制群であるWKYよりも高い活動性を示す⁵²⁾⁵³⁾が、ADHDとの行動的特徴との関連においてさらに重要視されているのが、部分強化スケジュールによるオペラント学習場面での異常行動である。前述したように、部分強化課題におけるADHDの異常行動はDouglas and Parry³⁸⁾によって重視され、フラストレーション理論からのアプローチが試みられているが、Sagvoldenらの研究グループではADHDの部分強化課題での異常行動の原因として、強化遅延勾配(delay-of-reinforcement gradient)の急峻化を仮定し、ADHD児童およびSHRの両方でこれを検討している(図1)。

強化遅延勾配とは、生じた反応の直後に強化子が与えられた場合、強化効果は最大であるが、それは強化子の遅延時間の関数として減少していくことを表す概念である。逆に言えば、強化子は直前の反応を生み出す確率を増すだけでなく、より少ない程度であるとはいえ、その反応よりも時間的に前に生じた反応に

対しても影響するということである（強化子の逆行性効果）。さらに、このことは、反応の時間的間隔（interresponse times : IRTs）が強化子によって強化され維持されることをも意味する⁵⁴⁾⁵⁵⁾。

ADHDの強化遅延勾配の急峻化仮説は以下のことを予測する。まず、強化遅延勾配の急峻化は強化子の逆行性効果をより短くするであろう。その結果、反応に近接した強化子は正常児童と比較してより強い強化効果をもち、この反応をより生じさせるであろう。さらに、短いIRTsのみが強化され、維持されるであろう。これらの予測に従えば、定間隔強化スケジュール課題におけるADHD児童の反応数は多く、試行が進むにつれIRTsはより短くなり、反応の暴発（response bursting）がみられるであろう。これらは多動性・衝動性に関連する。

また、強化遅延勾配の急峻化仮説から、刺激統制の弱さに関する予測が成り立つ。刺激統制はある弁別刺激の存在下での反応が強化されることによって確立され、維持される。すなわち、弁別刺激の存在下においては反応する確率が高まり、その刺激がないときには反応する確率が低下するという行動が観察された場合、十分な刺激統制が確立されていると定義される

が、刺激統制の確立には刺激、反応、強化子の随伴関係が要求される。強化遅延勾配の急峻化があるとすれば、遅延が長い場合、反応と強化子の随伴関係は消失し、刺激統制はみられないであろう。これは弁別刺激に対する持続的注意の障害に関連する。

以上のようなADHD児童の強化遅延勾配の急峻化仮説を検証するために、Sagvoldenら⁵⁶⁾は、多元定間隔・消去スケジュール（multiple fixed-interval/extinction schedules: mult FI/EXT）によるオペラント課題を用いた。この課題は定間隔強化スケジュール（fixed interval : FI）コンポーネントと消去（extinction : EXT）コンポーネントからなり、ライトの点灯によってFIコンポーネントの開始が、消灯によってEXTコンポーネントの開始が知らされた。FIコンポーネントでは一定時間後の第1反応に対して強化が与えられ、EXTコンポーネントでは強化は与えられなかった。ADHD児童はFIコンポーネントでは統制群と比べて反応数が多く（多動性）、特にFIコンポーネントの終端に向かうにつれ、IRTsはきわめて短くなり、反応の暴発を示した（衝動性）。また、統制群はEXTコンポーネントに切り替わると反応しないが、ADHD児童はスケジュールの切り替えを知らせる刺激に気づいた（一時的

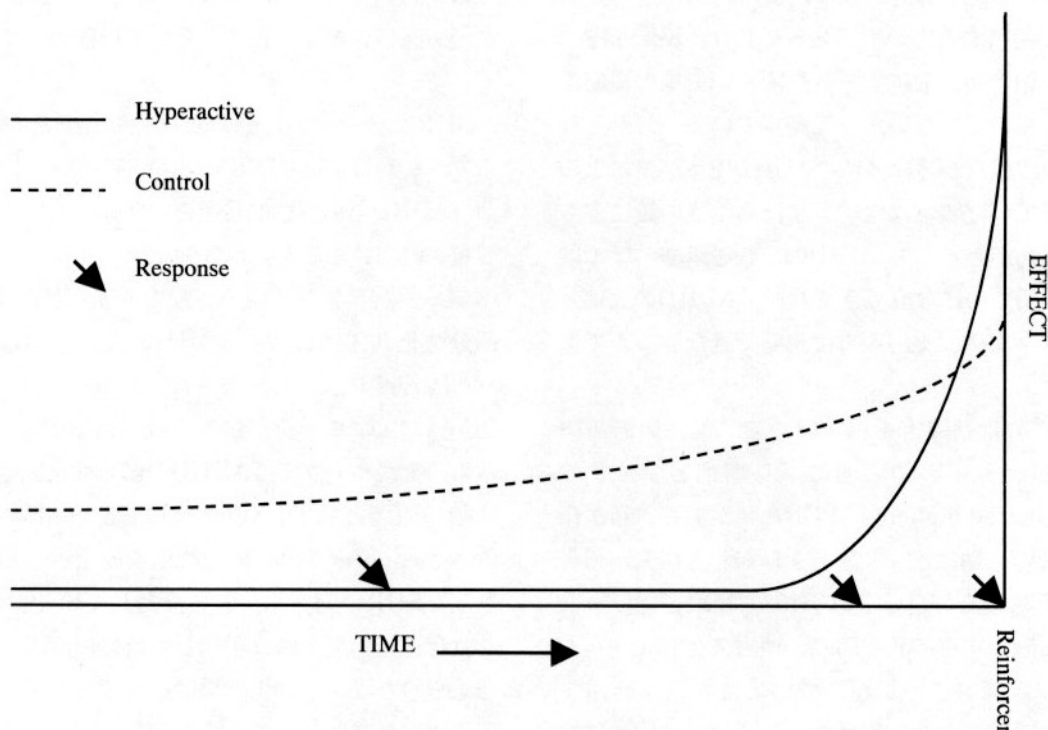


図1 遅延強化勾配を表す概念図。強化子の効果は、反応と強化子との間の遅延時間が短くなるにつれて増加する。ADHD児童の強化遅延勾配は、正常な児童と比べて急峻である（文献56より引用）。

な反応の停止がみられる)にも関わらず、すぐに再び反応し始めた(持続的注意の障害)。これらの結果は、強化遅延勾配の急峻化仮説を支持するものであった。これと全く同様の手続きのmult FI/EXTを用いて各種系統のラットの反応プロフィールを検証した結果、SHRのそれはADHD児童ときわめて近似していることが確認されている⁵²⁾⁵⁷⁾。またmethylphenidateの投与はSHRの強化過程障害を改善した⁵⁸⁾。Sagvoldenら⁵⁶⁾は、ADHDにおける中枢興奮薬の基本的な行動改善効果は、行動に及ぼす即時的強化子の強すぎる影響力⁵⁹⁾を減少させ、遅延される強化子による統制を強めることであろう、と述べている。

現在、SHRの脳内の生化学的異常が詳細に検討されている。側坐核、線条体、前頭皮質の切片標本を用いて、DA遊離に及ぼす電気刺激、細胞外高濃度K⁺負荷、および薬物の効果を検証した結果から、DA系の機能異常が推測されている⁶⁰⁾⁶¹⁾。電気刺激に誘発されるSHRの側坐核DA遊離は、統制群(WKY)と有意な差はなかったが、高濃度K⁺誘発性のDA遊離は有意に低下していることが見いだされた。一方、線条体では高濃度K⁺および電気刺激の両条件においてDA遊離は有意に低下していた。電気刺激条件下において、D2受容体の選択的アゴニストであるquinpiroleによってDA自己受容体を賦活すると、SHR線条体のDA遊離抑制はWKYに比べて有意に大きく、線条体でのDA遊離の減少には自己受容体によるDA遊離抑制機能の上昇が関与していると考えられた。電気刺激誘発性の側坐核DA遊離は、quinpiroleの添加によってSHRとWKYの両群で同様に抑制されたが、D2アンタゴニストのsulpirideによるDA遊離の増加はSHRの方が有意に大きかった。側坐核の自己受容体はアゴニストによって最大限に賦活された状態ではWKYと差がないが、低濃度の内因性アゴニストに対する感受性は増加している可能性が考えられる。前頭皮質においても電気刺激誘発性のDA遊離は低下していたが、これには自己受容体は関与していないようである。

側坐核、線条体において、nomifensineによってDAの再取り込みを阻害したときの電気刺激誘発性DA遊離の増加率はSHRとWKYで同程度であったことから、DAトランスポーターは正常に機能していると考えられる⁶²⁾。

ADHDの治療に用いられるmethylphenidateの添加によるSHRの側坐核DA遊離の増加は、WKYに比較し

て有意に小さかったが、D-amphetamineのSHR側坐核DA遊離に及ぼす効果はmethylphenidateとは対照的にWKYよりも有意に大きかった。methylphenidateはシナプス小胞に蓄積されたDAを遊離させるが、D-amphetamineは細胞質に蓄積されたDAをトランスポーターからの逆輸送によって遊離させる作用を持つことを考えると、SHRではシナプス小胞に蓄積されたDAが細胞質に漏出していると考えられる⁶³⁾。さらに、細胞質に蓄積されたDAはモノアミン酸化酵素(monoamine oxidase: MAO)によって代謝されるため、SHRではMAOの影響を受けやすいことが示唆される。Boixら⁶⁴⁾はMAO阻害薬であるL-deprenylの慢性投与がSHRのDA組織含量レベルを増加させ、mult FI/EXT課題における衝動性を改善することを見いだした。しかしながら、現在のところ、ADHD児童の行動改善にL-deprenylが他の薬物よりも卓効を示すという報告は得られていない⁶⁵⁾。

シナプス後受容体に注目してみると、SHRのD1受容体は線条体、側坐核、嗅結節においてWKYよりも高密度に分布しているが、アゴニストに対する親和性は低下している。methylphenidateの2週間にわたる慢性処置は、D1受容体の数を減少させ、その親和性をWKYと同様のレベルまで上昇させた⁶⁶⁾。シナプス後D2受容体に関しては、数の増加がみられるという知見⁶⁷⁾とそのようなアップレギュレーションはみられないという知見⁶⁸⁾があり、一致していないが、quinpiroleによってD2受容体を賦活した後の線条体・側坐核のアセチルコリン遊離の減少を指標にするとSHR、WKYの間に差はなく、SHRのシナプス後D2受容体の機能は正常であると考えられる⁶⁹⁾。

3.3.2 DAトランスポーター欠損マウス

ADHD児童はDAトランスポーター遺伝子DAT1に特定のタイプをとりうることが多いとの報告がある⁶⁸⁾。これに関連して、Girosら⁷⁰⁾は、相同組み換えによってDAトランスポーター遺伝子を破壊したマウスを作成した。DAトランスポーター欠損マウスでは、新奇環境での多動がみられ、新奇環境に対する慣れが形成されない⁷¹⁾。この多動はD-amphetamine、cocaine、methylphenidateの投与によって沈静化した。しかしながら、DAトランスポーター欠損マウスにおいては、これらの薬物によって線条体のDA遊離量は影響を受けなかった。多動はDA受容体アンタゴニストのhaloperidol、およびDA生合成阻害薬の投与によって

消失するため、DA系のトーンに依存していることはおそらく間違いないが、中枢興奮薬の多動沈静化効果はDA系が直接仲介しているわけではない。中枢興奮薬はDAトランスポーターのみならず、5-HTトランスポーターに作用することが知られており、これらの薬物の多動沈静化効果は5-HT系を介しているようである。5-HTトランスポーターの阻害薬あるいは5-HTの前駆物質の投与によって5-HTの細胞外濃度を増加させると、DAトランスポーター欠損マウスの多動は沈静化することが確認された。この効果は野生型のマウスではみられなかった⁷¹⁾。

IV まとめ

現在までに提唱されたさまざまなADHDの動物モデルを概観してきた。それらを表1にまとめた。各種の動物モデルおよびADHD児童の研究から得られた知見を総合すると、脳内DA系の機能不全仮説は最も有力であるように思われる。動物モデル研究からは、ADHD様の行動障害に関与する重要な脳部位として海馬が示唆されているが、最近のADHDの臨床研究において海馬の重要性を大きく取り上げたものは少ない。DA系の機能不全に関連する遺伝的な要因は非常に重視されているが、PCBのような環境汚染物質による影響も無視できない。遺伝および環境汚染物質への曝露という2つの要因は、世界各地でADHDの罹患率が異なることを説明しうる可能性がある⁷²⁾。

治療面に関して、DAトランスポーターの欠損あるいは新生仔期DA系損傷が二次的な5-HT系の変化を引き起こしうることの発見は、多動および中枢興奮薬の治療効果の発現メカニズムを考える上で重要である。中枢興奮薬はその有効性ゆえに現在最も一般的に用いられているが、同時に潜在的な依存の可能性、神経毒的な作用を持つといった危険性もある。DA系と5-HT系の相互作用について完全に解明されたわけではないが、5-HT系を視野に入れた研究は、より安全な治療薬の開発に向けての嚆矢となるかもしれない。また、ADHDに限らず、他の多動を伴う疾患についても新しい洞察を加えるであろう。

最後に、ADHDの動物モデルの妥当性について考えてみたい。これまでに多くのADHDの動物モデルが発表されてきたが、モデルの妥当性に関しては、長い間系統的な議論がなされてこなかった。ごく最近になって、SHRの動物モデルとしての妥当性に関する論文がSagvolden⁵⁷⁾によって発表されたが、他の多くのモデルについては妥当性が十分に検討されているとは言い切れない。ADHDの診断が行動的特徴にもとづいてなされることを考えれば、モデルの行動学的妥当性はきわめて重要である。これまで多くのモデルにおいてオープンフィールドのような新奇環境における一般活動性の亢進が測定され、行動学的な妥当性のひとつの指標とされてきたが、ADHD児童の多動は新奇環境によって誘発されるとは限らないという問題がある。学校

表1 ADHDの動物モデル

作成方法による分類	提唱者	名称	主な行動的特徴	脳内の生化学的变化	行動改善薬
新生仔期脳損傷	Shaywitz et al. (1975; 1976)	新生仔期脳内 DA 系損傷ラット	多動 (慣れの低下) 運動制御に問題	DA 系の異常 線条体 5-HT 系の異常	methylphenidate amphetamine 5-HT アゴニスト
	Diaz-Granados et al. (1994)	新生仔期海馬 X 線照射ラット	PREE の低下	海馬歯状回の顆粒細胞層形成不全	
環境的危険因子への曝露	Dell'Anna et al. (1993)	新生仔期無酸素症ラット	多動 空間的記憶障害	モノアミン系発達障害	D-amphetamine
	Silbergeld and Goldberg (1974)	新生仔期鉛摂取マウス	多動	海馬機能不全	methylphenidate D,L-amphetamine
	Holene et al. (1998)	新生仔期 PCB 摂取ラット	mult FI/EXT スケジュールにおける異常行動	DA 系の異常	
	Highfield et al. (1999)	新生仔期アルコール摂取ラット	PREE の低下	DA 系・NE 系の異常	D-amphetamine
遺伝的操作	Sagvolden et al. (1992; 1993)	SHR	mult FI/EXT スケジュールにおける異常行動	DA 系の異常	amphetamine methylphenidate L-deprenyl
	Giros et al. (1996) Gainetdinov et al. (1999)	DA トランスポーター欠損マウス	多動 (慣れの低下)	DAT 欠損 DA 組織含量低下 D1, D2mRNA 発現量低下	D-amphetamine cocaine methylphenidate 5-HT アゴニスト

や家庭で多動性を示す児童の80%が、診断のために初めて訪れた小児科医のオフィスでは全く多動性を示さないことが報告されている⁷²⁾。このような報告を考慮すれば、動物モデルにおいて測定される新奇環境での活動性の亢進が、ADHDの行動的特徴とどの程度対応するものであるのか判断することは難しい。本稿で紹介したいいくつかの動物モデルの行動学的研究では、オペラント課題を導入することによって、ADHDの主症状に関連すると考えられる行動的特徴が見いだされた。オペラント課題を用いた行動分析は結果の再現性に優れ、また行動のいくつかの側面に焦点を当てることが可能である。同じオペラントスケジュール手続きは動物とヒトにおいてかなり類似した行動を生み出すため、動物とヒトとの比較研究が可能である。ADHD児童の強化場面における行動的特徴は、Sagvoldenら⁵⁶⁾、Sonuga-Barkeら⁷⁴⁾、Douglas and Parry³⁸⁾といった多くの研究者によって重視されており、オペラント課題を用いたADHDの動物モデルの行動研究は、今後いっそう重要性を増していくことと思われる。

引用文献

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition revised. Washington, DC, 1994.
- 2) Taylor, E. Clinical foundations of hyperactivity research. *Behav Brain Res*, 94, 11-24, 1998.
- 3) 山崎晃資 ADHD (注意欠陥多動性障害) の概念 精神療法 26, 3, 227-237, 2000.
- 4) Fraone, S. V., & Biederman, J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44, 951-958, 1998.
- 5) Shaywitz, B. A., Cohen, D. J., & Bowers, M. B. Jr. CSF amine metabolites in children with minimal brain dysfunction (MBD) - Evidence for alternation of brain dopamine. *Pediatr Res*, 9, 385, 1975.
- 6) Shaywitz, B. A., Cohen, D. J., & Bowers, M. B. Jr. CSF monoamine metabolites in children with minimal brain dysfunction (MBD): Evidence for alternation of brain dopamine. *J Pediatr*, 90, 67-71, 1977.
- 7) Shaywitz, B. A., & Yager, R. D. An experimental model of minimal brain dysfunction (MBD) in developing rats - "Threshold" brain dopamine concentration after 6-hydroxydopamine (6-OHDA). *Pediatr Res*, 9, 385, 1975.
- 8) Shaywitz, B. A., Yager, R. D., & Klopfer, J. H. Selective brain dopamine depletion in developing rats: An experimental model of minimal brain dysfunction. *Science*, 191, 305-308, 1976.
- 9) Breese, G. R., & Traylor, T. D. Depletion of brain noradrenaline and dopamine by 6-hydroxydopamine. *Br J Pharmacol*, 42, 88-99, 1971.
- 10) Erinoff, L., MacPhail, R. C., & Heller, A. et al. Age-dependent effects of 6-hydroxydopamine on locomotor activity in the rat. *Brain Res*, 164, 195-205, 1979.
- 11) Miller, F. E., Heffner, T. G., & Kotake, C. et al. Magnitude and duration of hyperactivity following neonatal 6-hydroxydopamine is related to the extent of brain dopamine depletion. *Brain Res*, 229, 123-132, 1981.
- 12) Shaywitz, B. A., Gordon, J. W., & Klopfer, J. H. et al. The effect of 6-hydroxydopamine on habituation of activity in the developing rat pup. *Pharmacol Biochem Behav*, 6, 391-396, 1977.
- 13) Thieme, R. E., Dijkstra, H., & Stoof, J. C. An evaluation of the young dopamine-lesioned rat as an animal model for minimal brain dysfunction (MBD). *Psychopharmacology*, 67, 165-169, 1980.
- 14) Shaywitz, B. A., Klopfer, J. H., & Gordon, J. W. Methylphenidate in 6-hydroxydopamine-treated developing rat pups. *Arch Neurol*, 35, 463-469, 1978.
- 15) Concannon, J. T., & Schechter, M. D. Hyperactivity in developing rats: Sex differences in 6-hydroxydopamine and amphetamine effects. *Pharmacol Biochem Behav*, 14, 5-10, 1981.
- 16) Concannon, J. T., & Schechter, M. D. Failure of amphetamine isomers to decrease hyperactivity in developing rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 17, 5-9, 1982.
- 17) Pappas, B. A., Gallivan, J. V., & Dugas, T. et al. Intraventricular 6-hydroxydopamine in the newborn rat and locomotor responses to drugs in infancy: No support for the dopamine depletion model of minimal brain dysfunction. *Psychopharmacology*, 70, 41-46, 1980.
- 18) Takasuna, M., & Iwasaki, T. Active and passive avoidance learning in rats neonatally treated with intraventricular 6-hydroxydopamine. *Behav Brain Res*, 74, 119-126, 1996.
- 19) 岩崎庸男・高砂美樹 新生仔期6-hydroxydopamine投与ラットの自発活動性と放射状迷路学習 薬物・精神・行動, 6, 381-388, 1986.
- 20) Heffner, T. G., & Seiden, L. S. Impaired acquisition of an operant in young rats depleted of brain dopamine in neonatal life. *Psychopharmacology*, 79, 115-119, 1983.
- 21) Breese, G. R., Baumeister, A., & Napier, T. C. et al. Evidence that D1-dopamine receptors contribute to the supersensitive behavioral response induced by L-DOPA in rats treated neonatally with 6-hydroxydopamine. *J Pharmacol Exp Ther*, 234, 287-295, 1985.
- 22) Neal, B. S., & Joyce, J. N. Dopamine D1 receptor behavioral responsiveness following selective lesions of the striatal patch compartment during development.

- Dev Brain Res, 60, 105-113, 1991.
- 23) Neal-Beliveau, B. S., & Joyce, J. N. D1 and D2 dopamine receptors do not up-regulate in response to neonatal intrastriatal 6-hydroxydopamine lesions. *Neurosci Lett*, 160, 77-80, 1993.
 - 24) Simson, P. E., Johnson, K. B., & Jurevics, H. A. et al. Augmented sensitivity of D1-dopamine receptors in lateral but not medial striatum after 6-hydroxydopamine-induced lesions in the neonatal rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 263, 1454-1463, 1992.
 - 25) Stachowiak, M. K., Bruno, J. P., & Snyder, A. M. et al. Apparent sprouting of striatal serotonergic terminals after dopamine-depleting brain lesions in neonatal rats. *Brain Res*, 291, 164-167, 1984.
 - 26) Jackson, D., Teitler, M., & Lecnhardt, S. et al. Effects of raphe hyperinnervation on striatal serotonergic neurotransmission in rats depleted of dopamine as neonates. *Soc Neurosci Abstr*, 16, 1034, 1990.
 - 27) Luthman, J., Friedemann, M., & Bickford, P. et al. In vivo electrochemical measurements and electrophysiological studies of rat striatum following neonatal 6-hydroxydopamine treatment. *Neuroscience*, 52, 677-687, 1993.
 - 28) Heffner, T. G., & Seiden, L. S. Possible involvement of serotonergic neurons in the reduction of locomotor hyperactivity caused by amphetamine in neonatal rats depleted of brain dopamine. *Brain Res*, 244, 81-90, 1982.
 - 29) Lucot, J. B., & Seiden. Effects of serotonergic agonists and antagonists on the locomotor activity of neonatal rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 24, 537-541, 1986.
 - 30) Luthman, J., Lindqvist, E., & Ogren, S. O. Hyperactivity in neonatally dopamine-lesioned rats requires residual activity in mesolimbic dopamine neurons. *Pharmacol Biochem Behav*, 51, 159-63, 1995.
 - 31) 池上将永・岩崎庸男 新生仔期脳内6-hydroxydopamine 処置ラットの側坐核細胞外ドーパミン遊離に及ぼす腹側被蓋野内ニューロテンシン投与の効果, *日本神経精神薬理学雑誌*, 18, 309, 1998.
 - 32) Luthman, J., Friedeman, M., & Hoffer, B. et al. In vivo electrochemical measurements of exogenous dopamine clearance in normal and neonatal 6-hydroxydopamine-treated rat striatum. *Exp Neurol*, 122, 273-282, 1993.
 - 33) 池上将永・岩崎庸男 新生仔期脳内6-hydroxydopamine 処置ラットの一般活動性に及ぼすneurotensin腹側被蓋野内投与の効果, *日本神経精神薬理学雑誌*, 19, 315, 1999.
 - 34) Breese, G. R., Criswell, H. E., & Johnson, K. B. et al. Neonatal destruction of dopaminergic neurons. *Neuro Toxicology*, 15, 149-160, 1994.
 - 35) Schwarzkopf, S. B., Bruno, J. P., & Mitra, T. et al. Effects of haloperidol and SCH 23390 on acoustic startle in animals depleted of dopamine as neonates: implications for neuropsychiatric syndromes. *Psychopharmacology*, 123, 258-66, 1996.
 - 36) Diaz-Granados, J., Greene, P. L., & Amsel, A. Selective activity enhancement and persistence in weanling rats after hippocampal x-irradiation in infancy: possible relevance for ADHD. *Behav Neural Biol*, 61, 251-259, 1994.
 - 37) Amsel, A. The role of frustrative nonreward in non-continuous reward situations. *Psychol Bull*, 55, 102-119, 1958.
 - 38) Douglas, V. I., & Parry, P. A. Effects of reward and nonreward on frustration and attention in attention deficit disorder. *J Abnorm Child Psychol*, 22, 281-302, 1994.
 - 39) Dell'Anna, M. E., Calzolari, S., & Molinari, M. et al. Neonatal anoxia induces transitory hyperactivity, permanent spatial memory deficits and CA1 cell density reduction in developing rats. *Behav Brain Res*, 45, 125-134, 1991.
 - 40) Speiser, Z., Korczyn, A. D., & Teplitzky, I. et al. Hyperactivity in rats following postnatal anoxia. *Behav Brain Res*, 7, 379-382, 1983.
 - 41) Speiser, Z., Amitzi-Sonder, J., & Gitter, S. et al. Behavioral differences in the developing rat following postnatal anoxia or postnatally injected AF-64A, a cholinergic neurotoxin. *Behav Brain Res*, 30, 89-94, 1988.
 - 42) Dell'Anna, M. E., Luthman, J., & Lindqvist, E. et al. Development of monoamine system after neonatal anoxia in rats. *Brain Res Bull*, 32, 159-170, 1993.
 - 43) Silbergeld, E. K., & Goldberg, A. M. Lead-induced behavioral dysfunction: an animal model of hyperactivity. *Exp Neurol*, 42, 146-157, 1974.
 - 44) Kostas, J., MacFarland, D. J., & Drew, W. G. Lead-induced hyperactivity. Chronic exposure during the neonatal period in the rat. *Pharmacology*, 14, 435-442.
 - 45) Fjerdingstad, E. J., Danscher, G., & Fjerdingstad, E. Hippocampus selective concentration of lead in the normal rat brain. *Brain Res.*, 80, 350-354, 1974.
 - 46) Holene, E., Nafstad, I., & Skaare, J. U. et al. Behavioural hyperactivity in rats following postnatal exposure to sub-toxic doses of polychlorinated biphenyl congeners 153 and 126. *Behav Brain Res*, 94, 213-224, 1998.
 - 47) Seegal, R. F., Bush, B., & Brosch, K. O. Decreases in dopamine concentration in adult, non-human primate brain persist following removal from polychlorinated biphenyl. *Toxicology*, 86, 71-87, 1994.
 - 48) Highfield, D. A., Lilliquist, M. W., & Amsel, A. Reversal of a postnatal alcohol-induced deficit in learned persistence in the rat by d-amphetamine. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 23, 1094-1101, 1999.

- 49) Gjone, H., Stevenson, J., & Sundet, J. M. Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35, 588-598, 1996.
- 50) Okamoto, K., & Aoki, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J.*, 27, 282-293, 1963.
- 51) Hendley, E. D., & Ohlsson. Two new inbred rat strains derived from SHR: WKHA, hyperactive, and WKHT, hypertensive, rats. *Am J Physiol*, 261, H563-569.
- 52) Sagvolden, T., Hendley, E. D., & Knardahl, S. Behavior of hypertensive rat strains: hyperactivity is not unitarily determined. *Physiol Behav*, 52, 49-57, 1992.
- 53) Sagvolden, T., Pettersen, M. B., & Larsen, M.C. Spontaneously hypertensive rats (SHR) as a putative animal model of childhood hyperkinesis: SHR behavior compared to four other rat strains. *Physiol Behav*, 54, 1047-1055, 1993.
- 54) Catania, A. C. Reinforcement schedules: the role of responses preceding the one that produces the reinforcer. *J Exp Anal Behav*, 15, 271-287, 1971.
- 55) Catania, A. C., Sagvolden, T., & Keller, K. J. Reinforcement schedules: retroactive and proactive effects of reinforcers inserted into fixed-interval performance. *J Exp Anal Behav*, 49, 49-73, 1988.
- 56) Sagvolden, T., Aase, H., & Zeiner, P. et al. Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*, 94, 61-67, 1998.
- 57) Sagvolden, T. Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). *Neurosci Biobehav Rev*, 24, 31-39, 2000.
- 58) Sagvolden, T., Metzger, M. A., & Schoirbeck, H. K. et al. The spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of childhood hyperactivity (ADHD): changed reactivity to reinforcers and to psychomotor stimulants. *Behav Neural Biol*, 58, 103-112, 1992.
- 59) Dauglas, V. I., & Parry, P. A. Effects of reward on delayed reaction time task performance of hyperactive children. *J. Abnorm Child Psychol*, 11, 313-326, 1983.
- 60) Russell, V., De Villiers, A., & Sagvolden, T. et al. Altered dopaminergic function in the prefrontal cortex, nucleus accumbens and caudate-putamen of an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder - the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res*, 676, 343-351, 1995.
- 61) Russell, V. A. The nucleus accumbens motor-limbic interface of the spontaneously hypertensive rat as studied in vitro by the superfusion slice technique. *Neurosci Biobehav Rev*, 24, 133-136, 2000.
- 62) Linthorst, A. C., Van den Buuse, M., & De Jong, W. et al. Electrically stimulated [3H]dopamine and [14C]acetylcholine release from nucleus caudatus slices: differences between spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats. *Brain Res*, 509, 266-272, 1990.
- 63) Russell, V., De Villiers, A., & Sagvolden, T. et al. Differences between electrically-, ritalin- and D-amphetamine-stimulated release of [3H]dopamine from brain slices suggest impaired vesicular storage of dopamine in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*, 94, 163-171, 1998.
- 64) Boix, F., Qiao, S- W., & Kolpus, T. et al. Chronic L-deprenyl treatment alters brain monoamine levels and reduces impulsiveness in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*, 94, 153-162, 1998.
- 65) Rapoport, J. L., Zimetkin, A., & Donnelly, M. et al. New drug trials in attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull*, 21, 232-236, 1985.
- 66) Carey, M. P., Diewald, L. M., & Esposito, F. J. et al. Differential distribution, affinity and plasticity of dopamine D-1 and D-2 receptors in the target sites of the mesolimbic system in an animal model of ADHD. *Behav Brain Res*, 94, 173-185, 1998.
- 67) Kirouac, G. J., & Ganguly, P. K. Up-regulation of dopamine receptors in the brain of the spontaneously hypertensive rat: an autoradiographic analysis. *Neuroscience*, 52, 135-141, 1993.
- 68) Cook, E. H. Jr., Stein, M. A., & Krasowski, M. D. et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet*, 56, 993-998, 1995.
- 69) Gill, M., Daly, G., & Heron, S. et al. Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. *Mol Psychiatry*, 2, 311-313, 1997.
- 70) Giros, B., Jaber, M., & Jones, S. R. et al. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, 379, 606-612, 1996.
- 71) Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., & Jones, S. R. et al. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*, 283, 397-401, 1999.
- 72) Sagvolden, T., & Sergeant, J. A. Attention deficit/hyperactivity disorder - from brain dysfunctions to behaviour. *Behav Brain Res*, 94, 1-10, 1998.
- 73) Sleator, E. K., & Ullman, R. K. Can a physician diagnose hyperactivity in the office? *Pediatrics*, 67, 13-17, 1981.
- 74) Sonuga-Barke, E. J. S., Taylor, E., & Sembi, S. et al. Hyperactivity and delay aversion I : the effect of delay on choice. *J Child Psychol Psychiatry*, 33, 387-398, 1992.

Animal Models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review

Masanaga IKEGAMI*

Summary

Attention-deficit / hyperactivity disorder (ADHD) is a childhood disorder characterized by impaired sustained attention, hyperactivity and impulsiveness. Although the etiology has not been identified, it is empirically known that these main symptoms are improved by treatment with psychostimulants. Current studies of ADHD focus on some abnormalities in brain functioning that might be induced by several factors including genetics, pregnancy and delivery complications and environmental factors like pollutants. The hypothesis of brain dopamine dysfunction is the most widely accepted working hypothesis of ADHD. Corresponding with clinical researches, several animal models of ADHD have been proposed: rats that have undergone brain lesions neonatally, rats exposed to environmental pollutions, genetic models. These models have been utilized for investigations into the relationship between behavioral characteristics and brain dysfunctions, and responses to treatment with psychostimulants. The present paper reviews recent findings obtained from studies of animal models of ADHD.

key words attention-deficit / hyperactivity disorder, animal models, dopamine, psychostimulants

* Asahikawa Medical College Psychology

投稿論文 (原著・査読済)

易感染患者病床環境の微生物学的検討 —空气中浮遊菌および環境付着菌を中心として—

高橋 美和*

【要 旨】

本研究では、易感染患者の病床環境の清浄度を知る目的で、血液内科病棟において空气中浮遊菌および環境細菌の二つの視点から微生物学的環境調査・評価を行った。また、同時にポータブル無菌装置（空気清浄器）を使用している患者と非使用患者の環境の清浄度を比較した。そして、感染予防の視点から細菌の拡散を最小限にするための対策を考察した。その結果、以下の事が明らかになった。

- (1) 環境細菌の結果より、病室内は中度の汚染状態であり、また、病室内で最も汚染されていた場所は、水道栓、患者のベッド横の床、枕元等であった。
- (2) 空气中浮遊菌の結果より、病室の空気清浄度はSemi-clean areaレベルに保たれていた。
- (3) 空気清浄器を使用する事により、空气中浮遊菌に有意差が見られたが、環境細菌の細菌数は逆に増加していた。

汚染されやすい場所を把握し、病床環境の整備を工夫することで清浄度を維持、向上につなげる事は可能と考えられる。

キーワード 病院環境, 空气中浮遊菌, 環境細菌

1. はじめに

最近の医学の発展や多数の抗生物質の開発など治療技術の進歩から重篤患者の治療・延命が可能となり、また、高齢者の増加等からも易感染状態の患者が増えてきている。そのような易感染患者の増加に伴い、環境付着菌（以下、環境細菌とする）による感染症も増加し、医療現場では環境感染として大きな問題になっている。普段私たちは、日常生活の中で多数の微生物（常在菌）に取り囲まれて生活している。宿主である私達は抵抗力があるため、感染を起こさずに微生物とバランスを保ちながら共存している。感染は“菌量×毒力”が“宿主の抵抗性”を上回った場合に成立する¹⁾。易感染宿主の多くは免疫の低下を引き起こすような基礎疾患を有している。特に血液疾患患者では、疾患自体と医原的免疫抑制によるリンパ球・好中球の減少（骨髄抑制）をもたらし、易感染状態に陥る事が多い。骨髄抑制は、呼吸器が自然に備えている防御機構

である多核白血球（好中球）の減少をもたらすために呼吸器感染症が発症しやすくなる²⁾。院内感染の感染経路として医療従事者や医療器具を介した接触感染が最も重要であるが、大量の空气中浮遊菌を吸入すると感染防御機能の低下した患者では感染症を発症する可能性が指摘されている³⁾。呼吸をすることは、人間にとって生きていく上で不可欠な機能である。そのため、周囲の空気清浄度は、感染と深い関わり合いを持つ重要な要素と言える。また、患者にとって治療・療養の場であると同時に生活の場でもある病室は、病院という環境の特殊性がある。病院は、感染源になりうる人と感受性宿主となりうる人が同時に存在する。また、設備を共用する等の問題も有している。患者を取り巻く環境に付着する細菌も、また感染を左右する要素と言える。病院の設備・施設の環境整備の対策を図る上でも現状を知る必要がある。

そこで、本研究では環境感染をテーマに挙げた。病床環境という一つの環境を空气中浮遊菌および環境細菌

* 旭川医科大学 臨床看護学講座