

## ADHDにおける衝動性への行動－遺伝的アプローチ

大 村 一 史

地域教育文化学部 地域教育学科

(平成18年10月2日受理)

### 要 旨

近年、神経心理学の立場から、注意欠陥・多動性障害 (attention-deficit/hyper activity disorder: ADHD) の本質は、衝動性 (行動抑制の弱さ) にあり、注意散漫や多動は二次的に現れたものとする考え方が提唱されている。ADHD における衝動性は、将来の目標遂行のために目前の反応を抑制できない自己のコントロールの障害として観察される。その原因として、前頭葉における行動抑制機能の障害と、それに関連する実行機能 (注意の統制、行為の持続、および適切な計画性など) の問題が指摘されているが、衝動性行動の原因は未だ完全には明らかにされていない。現在、ADHD の生物学的基盤を探るために、双生児研究や分子遺伝学研究などの遺伝的アプローチから障害に関連する遺伝子を探る研究が精力的に行われ、特に脳内ネットワークの情報伝達に欠かせない神経伝達修飾物質の異常が指摘されている。本論文では、ADHD の関連遺伝子を概観し、実験室で測定される実行機能を指標とした行動－遺伝的アプローチによる ADHD の衝動性メカニズムの解明への可能性についてまとめる。

### 1 は じ め に

年齢に対して著しく不相応な注意散漫、多動、衝動性が見られる場合、注意欠陥・多動性障害 (attention-deficit/hyper activity disorder: ADHD) と診断される<sup>1)</sup>。アメリカ精神医学会の「診断と統計の手引き・第4版 (DSM-IV)」の診断基準によると、不注意と多動に関するそれぞれ9項目から6項目以上が、学校や家庭などの2つ以上の場面で、少なくとも6ヶ月以上持続し、7歳以前に発現すると示されている<sup>2)</sup>。2003年3月の文部科学省の最終報告<sup>3)</sup>に記載された定義 ([http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/chousa/shotou/018/toushin/030301j.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/shotou/018/toushin/030301j.htm)) では、「ADHD とは、年齢あるいは発達に不釣り合いな注意力、及び/又は衝動性、多動性を特徴とする行動の障害で、社会的な活動や学業の機能に支障をきたすものである。また、7歳以前に現れ、その状態が継続し、中枢神経系に何らかの要因による機能不全があると推定される。」とされている。このように、ADHD は脳機能の異常に起因する、不注意、多動性、衝動性という三つの行動を特徴とする障害であるが、近年、ADHD

の本質的な障害が行動制御の薄弱さにあるとする考え方が神経心理学的観点から提唱されている<sup>4)</sup>。

衝動性は、ADHDに限らず、統合失調症や反社会的人格障害等のさまざまな精神疾患で共通してみられる行動特徴の一つである。特にADHDでは、将来の目標遂行のために目前の反応を抑制できない自己のコントロールの障害として観察される。具体的には、前頭葉における行動抑制機能の障害と、それに関連する実行機能（注意の統制、行為の持続、および適切な計画性など）の問題が指摘されているが、衝動性行動の原因は未だ完全には明らかにされていない。さらに衝動性行動の生物学的背景として、分子遺伝学を元にしたこれまでの先行研究から、脳内ネットワークの情報伝達に欠かせないドーパミンやセロトニン等の神経伝達修飾物質の異常が指摘されている<sup>e.g.,5,6)</sup>。

本論文では、ADHDが持つ本質的側面である衝動性について、生物学的な個人差（遺伝的アプローチ）を考慮した研究から導き出された関連遺伝子を概観し、行動指標を統合した行動-遺伝的アプローチによる衝動性メカニズムの解明に向けた研究スタイルについてまとめる。このようなADHDを対象とした行動-遺伝的アプローチを用いた実験研究はほとんどなされておらず<sup>7)</sup>、今後のADHD研究の大きな潮流になるであろうことが予測される。

## 2 ADHD関連遺伝子

### (1) 双生児研究

これまでの行動遺伝学研究から、ADHDにおいては、遺伝子が重要な役割を担っていることは疑いようがない<sup>e.g.,8,9)</sup>。双生児研究からは、ADHDの遺伝率は0.6-0.9の範囲にあると推定されている<sup>10,11)</sup>。さらに、Faraoneらはアメリカ、オーストラリアおよびヨーロッパで行われた20の双生児研究を元に、それらの平均遺伝率の推定値を76%として示した<sup>9)</sup>。このように双生児研究はADHDの高い遺伝率を示してはいるものの、分子遺伝学的データが欠けているため、遺伝と環境との影響を完全には分離できず、どの遺伝子がADHDに関与しているのかを詳細に検討することが難しい。次に述べる分子遺伝学研究には、さらにそれぞれの遺伝子にまで踏み込んだ議論が可能になるメリットがある。

### (2) 分子遺伝学研究

これまで様々な分子遺伝学研究により、ADHD関連遺伝子が示唆されてきたが、サンプル数の不足による検出力の低さや、ケースコントロールの困難さ故に、その結果は必ずしも一致していなかった。最近、これらの多くの結果を統合的に検討するためにFaraoneらはメタアナリシスを行い、カテコールアミン系とセロトニン系のADHDへの強い関与を確認している<sup>9)</sup>。近年は、遺伝子上の欠損部位に注目するのではなく、生物学的個人差である遺伝子多型（polymorphism）に焦点が当てられて研究が進められている。遺伝子多型とは遺伝子を構成しているDNAの塩基配列の個体差であり、進化や環境に適應する過程で、または偶発的に生じた表現型（phenotype）に大きな変化を伴わない遺伝子変異である。個人間で遺伝子の塩基配列は約0.1%異なり、これにより顔つきや髪の毛からパーソナリティ等に至るまでの個人差が生ずる。ここでは、これまでの研究でADHDへの関

与が強く示唆されている関連遺伝子のみを取り上げて紹介する。

#### ①カテコールアミン系

##### ドーパミン D4 受容体 (DRD4)

DRD4は細胞外で信号のやりとりを仲介するGタンパクに結合する受容体であり、前頭葉を中心とする大脳皮質、扁桃核、視床下部、海馬、下垂体および大脳基底核に広く分布している<sup>12,13)</sup>。ニューロイメージング研究や神経心理学研究からも前頭-皮質下ネットワークにおけるDRD4の分布がADHDの病態に関与していることが示されている<sup>14)</sup>。多くの研究では、特にDRD4の第3エクソンにおける48-bpの反復多型の7回反復対立遺伝子(DRD4-7)とADHDの関連に注目している。Faraoneらはメタアナリシスを行い、ADHDとDRD4-7の関係は、その程度は小さいものの統計的に有意であるとの結論を導き出している<sup>15)</sup>。健常者を対象とした研究では、DRD4-7とCloningerのパーソナリティ理論<sup>16)</sup>に基づく「新奇性追求」との関連が報告されている<sup>17,18,19)</sup>。

##### ドーパミン D5 受容体 (DRD5)

いくつかの研究からDRD5の148-bp対立遺伝子とADHDの関係が示唆されている<sup>20,21,22)</sup>。しかし、148-bp対立遺伝子との関連を示唆しない研究結果も報告されており<sup>23,24)</sup>、これまではっきりとした意見の一致は見られていなかった。この事態を鑑みて、Maherらはメタアナリシスを行い、この結果の不一致はサンプル数の少なさによる統計的検定力の低さにあると結論づけ、DRD5とADHDの関連性を見出した<sup>25)</sup>。

##### ドーパミントランスポーター (DAT)

DATは原形質膜タンパク質であり、細胞外のスペースからドーパミンを取り除き、ドーパミンの伝達に非常に重要な役割を果たしている<sup>26)</sup>。ADHDではドーパミントランスポーターが通常よりも多く存在することにより、ドーパミンの伝達異常が生じ、その結果として、多動や不注意が引き起こされるとする考え方が広く知られている<sup>27)</sup>。ADHDの治療薬として、メチルフェニデート(中枢刺激薬:商品名リタリン)がよく知られている。過剰なドーパミントランスポーターを制限するメチルフェニデートの服用により、多動を抑え、行動抑制を促すことができる。メチルフェニデートの薬効からもドーパミントランスポーターの異常とADHDの関連は整合性がとれている。Faraoneらのメタアナリシスを用いた研究によると、DAT-10回反復対立遺伝子とADHDの関係は小さいものの、統計的有意差が認められている<sup>9)</sup>。

##### ドーパミンβ水酸化酵素 (DBH)

DBHはドーパミンをノルエピネフリンに変える第一酵素である。Taq1-A遺伝子多型のイントロン5領域とADHDとの関連が示されており<sup>28,29)</sup>、Faraoneらのメタアナリシスにおいても、両者の間に有意な関連が見出されている<sup>9)</sup>。

##### カテコール-O-メチル基転移酵素 (COMT)

COMTはカテコールアミン、ドーパミン、エピネフリン、ノルエピネフリンを分解す

る酵素であり、脳全体に広く分布している<sup>30)</sup>。ヒトの認知・感情機能の個人差に関係があるとされ、研究が進められてきた<sup>5)</sup>。Faraone らのメタアナリシスでは COMT-Val108Met 対立遺伝子と ADHD との関連が統計的に認められなかったものの<sup>9)</sup>、ADHD ではないサンプルを対象とした衝動性研究では Val158Met 対立遺伝子と衝動性の関連が示唆されていることから<sup>5)</sup>、COMT は今後の ADHD 研究においても、ターゲットとすべき遺伝子の一つであると思われる。

## ②セロトニン系

### セロトニントランスポーター（5-HTT）

セロトニンはヒトの認知・情動(不安・抑うつ)と関連することが広く知られている<sup>e.g.,6,31)</sup>。この神経細胞間で情報の伝達を行うセロトニンを再回収する役割を担うタンパク質がセロトニントランスポーターである。転写調節部位にあるセロトニントランスポーターの遺伝子多型（5-HTTLPR）には転写活性の低い S 型対立遺伝子と高い L 型対立遺伝子があり、S 型対立遺伝子は不安や抑うつなどに関連するとされてきた<sup>6,31)</sup>。近年、L 型対立遺伝子と衝動性の関係が見出されるようになり、いくつかの研究では L 型対立遺伝子と ADHD の関連性が示されている<sup>32,33,34)</sup>。Faraone らのメタアナリシス研究においても、ADHD と L 型対立遺伝子との有意な関連が認められている<sup>9)</sup>。

### セロトニン受容体（HTR1B）

セロトニン HTR1B 受容体の Silent SNP（G861C）を検討した2つの研究で G 型対立遺伝子と ADHD の関係が示唆されている<sup>35,36)</sup>。さらにメタアナリシスによっても両者の有意な関係が見出されている<sup>9)</sup>。

### シナプトソーム関連タンパク（SNAP-25）

SNAP-25は神経伝達物質の放出に関わっており、ADHD との関連は動物モデルの研究から端を発した<sup>9)</sup>。T1069C と T1065G の一塩基置換多型性（single nucleotide polymorphisms, SNPs）の2つの対立遺伝子を対象とした研究からは、T1065G 対立遺伝子と ADHD の中程度の関連が示唆されている<sup>37)</sup>。しかしながら、SNAP-25と ADHD との関連性が見出されなかった研究も報告されており<sup>38,39)</sup>、これまで必ずしも結果は一致していなかった。最近のメタアナリシスを用いた Faraone らの研究によると、SNAP-25の T1065G 対立遺伝子と ADHD との間には統計的に有意な関連が見出されている<sup>9)</sup>。

## 3 実験室での行動一遺伝学的アプローチへ向けて

### (1) 実行機能

実行機能とは、将来の目標を達成するために、適切に問題処理をこなしていく神経認知的な処理過程のことを言う<sup>40)</sup>。具体的には、ワーキングメモリと文脈情報の統合によって、現在の状況に対処して最適な行動を導き出し、遂行するための選択肢に関する情報を維持しながら意思決定を促進するトップダウン処理である。この実行機能を実現する脳内の神経ネットワークは、視床、大脳基底核および前頭皮質を含む広範な領域に広く分布してい

るとされている<sup>40)</sup>。

近年、ADHDの各症状は、行動抑制やワーキングメモリ等の主要な実行機能の弱さによる結果として引き起こされるという考え方が提唱されている<sup>4,41,42)</sup>。実行機能の領域には、(1)行動の抑制と実行、(2)ワーキングメモリと情報のアップデート、(3)セットシフトとタスクの切り替え、(4)干渉の制御があるとされており、その内容は、言語性と視覚性ワーキングメモリに大別され、これらに加え、行動抑制、計画性、ヴィジランスなどが含まれるとされる<sup>40,41)</sup>。

遺伝子とその表現型であるADHDの関係解明に関して、近年、「中間表現型(endophenotype)」という概念が注目されている<sup>8,40,43)</sup>。遺伝子と表現型(ADHD)の間に、遺伝的に規定される生物学的因子(例えば、神経心理学検査や行動実験によって測定される実行機能、ニューロイメージングによって測定される脳活動・脳形態・脳代謝など)を想定したものである。表現型としてのADHDは複数の遺伝的要因および環境的な要因が絡み合い非常に複雑であるため、関連遺伝子を直接検討することは難しいという意見がある<sup>43)</sup>。中間表現型という概念を導入することにより、測定された中間表現型のみに関連する遺伝子を少数に絞り込めるという利点が考えられている<sup>8,43)</sup>。実行機能のどの領域がADHDの中間表現型として有効であるかを総括した研究によると、行動抑制、ヴィジランス、空間的ワーキングメモリおよび計画性で、強い効果が見られたと結論づけられている<sup>40)</sup>。

## (2) 衝動性

衝動性とは、考えや行動の抑制に困難を示すことに特徴づけられるパーソナリティ特性であり、ADHDに限らず、統合失調症や反社会的人格障害等のさまざまな精神疾患、前頭葉症状などで共通してみられる。健常者の衝動性を測定する質問紙検査としてBarratt Impulsiveness Scale-Version11(BIS-11)が利用されており<sup>44)</sup>、行動的な衝動性を測定する指標としては、行動抑制課題であるGo/Stop課題およびGo/Nogo課題などが広く研究者に利用されている<sup>5,6)</sup>。Go/Stop課題では、例えば、被験者はコンピュータのディスプレイ上にあるターゲット刺激を見た後に素早くキーボード上のキーを可能な限り素早く正確に押すこと(Go反応)を求められる。あるターゲット刺激に続き、別の刺激が提示された場合にはどのキーも押すことのないよう(Stop反応)に教示される。Go/Nogo課題では、例えば、被験者はコンピュータのディスプレイに提示される刺激に応じて2つの反応(Go反応:キー押し、Nogo反応:キー押し抑制)のうちいずれか一つに対して、可能な限り素早く正確に反応することが求められる。刺激に対する反応時間、反応してはならない刺激に反応する誤答率(commission error, CER)や反応すべき刺激に反応しない(omission error, OER)等が測定指標として用いられている。

中間表現型としての実行機能の有効性を総括した研究では、実行機能の弱さは必ずしも全てのADHDを引き起こすものではないが、行動抑制、計画性、ヴィジランス、ワーキングメモリなど実行機能の一部のサブセット領域においてはADHD研究の適切な指標になり得ると結論づけている<sup>40,43)</sup>。Congdon & Canliは、衝動性メカニズムに関する数々の研究を総括し、Go/Stop課題およびGo/Nogo課題の行動抑制課題としての利点を挙げ、測定された行動抑制が衝動性の神経基盤を理解する理想的な指標であることを結論づけてい

る<sup>5)</sup>。Nomuraらは健常者の衝動性行動と遺伝子多型の関連性の研究における質問紙法の限界を指摘し、Go/Nogo課題を用いた行動実験の有効性および今後の研究における発展性を示唆している<sup>45)</sup>。

### (3) 今後の研究に向けて

Doyleらが指摘しているように、行動実験で測定された衝動性指標を中間表現型として、ADHDと関連遺伝子を結びつける研究スタイルは今後ますます重要になってくるであろう<sup>43)</sup>。神経心理学分野である程度確立されてきた課題を応用するのであるが、さらなる実験課題やケースコントロールの精緻化を通じて、誤差を最小限にとどめるような努力を怠ってはならない。さらに機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) 等に代表されるニューロイメージング研究との連携を通じ、統合的にその病態メカニズムを解明していくことが必要となる。行動-遺伝的アプローチを、分子遺伝学・生理学・心理学から教育学にまで及ぶ広い学際的連携によって実現し、ADHD発症の因果関係解明からその治療法・支援法開発に至るまでの包括的な枠組みを提供する有効な手段として利用していくことが望まれる。

現在、ADHDの認知度は高まりつつあるものの、教育場面における支援では、未だに教師自身の経験に依るところが大きく、この障害の背景にある神経基盤に対する十分な理解の上で適切な支援がなされているとは言い難い。行動-遺伝的アプローチによるADHDにおける衝動性研究から得られた結果は、衝動性の改善や治療を目指す新薬開発への貢献のみにとどまらず、ADHD児に対する、生物学的・心理学的な個人差を考慮した特別支援教育プログラムの開発に客観的な指針を与えることが可能となる。

研究を進めていく上で、我々が最大限に努めて留意しなければならないことは、遺伝子情報という究極の個人情報扱うということである。データの取り扱いには細心の注意を払い、決して個人が特定されることのないよう、遺伝子多型の違いによる偏見・差別などを助長することのないように、データを管理し、実験に関する十分な説明を行い、本人およびその周囲には適切な配慮をしなければいけない。生命倫理・神経倫理を十分に踏まえた上で、今後このような研究が精力的に進められていくことを期待する。

## 引用文献

1. 小池敏&北島善. (2001). 知的障害の心理学発達支援からの理解. 京都: 北大路書房.
2. American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV)*. Washington D. C.: American Psychiatric Association.
3. 文部科学省. (2003). 今後の特別支援教育の在り方について (最終報告).
4. Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121 (1), 65-94.
5. Congdon, E., & Canli, T. (2005). The endophenotype of impulsivity: Reaching consilience through behavioral, genetic, and neuroimaging approaches. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 4 (4), 262-281.
6. Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, 146 (4), 348-361.
7. Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T., Wilens, T., Seidman, L. J., Mick, E., & Doyle, A. E.

- (2000). Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: An overview. *Biol Psychiatry*, 48 (1), 9-20.
8. Doyle, A. E., Willcutt, E. G., Seidman, L. J., Biederman, J., Chouinard, V. A., Silva, J., & Faraone, S. V. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder endophenotypes. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1324-1335.
9. Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E., Smoller, J. W., Goralnick, J. J., Holmgren, M. A., & Sklar, P. (2005). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1313-1323.
10. Rhee, S. H., Waldman, I. D., Hay, D. A., & Levy, F. (1999). Sex differences in genetic and environmental influences on DSM-III-R attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol*, 108(1), 24-41.
11. Sherman, D. K., Iacono, W. G., & McGue, M. K. (1997). Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions: A twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(6), 745-753.
12. Asghari, V., Sanyal, S., Buchwaldt, S., Paterson, A., Jovanovic, V., & Van Tol, H. H. (1995). Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem*, 65(3), 1157-1165.
13. Cravchik, A., & Goldman, D. (2000). Neurochemical individuality: Genetic diversity among human dopamine and serotonin receptors and transporters. *Arch Gen Psychiatry*, 57(12), 1105-1114.
14. Faraone, S. V., & Biederman, J. (1998). Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, 44(10), 951-958.
15. Faraone, S. V., Doyle, A. E., Mick, E., & Biederman, J. (2001). Meta-analysis of the association between the 7-repeat allele of the dopamine D(4) receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 158(7), 1052-1057.
16. Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, 50(12), 975-990.
17. Benjamin, J., Li, L., Patterson, C., Greenberg, B. D., Murphy, D. L., & Hamer, D. H. (1996). Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet*, 12(1), 81-84.
18. Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., Bennett, E. R., Nemanov, L., Katz, M., & Belmaker, R. H. (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet*, 12(1), 78-80.
19. Savitz, J. B., & Ramesar, R. S. (2004). Genetic variants implicated in personality: A review of the more promising candidates. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 131(1), 20-32.
20. Comings, D. E., Gade-Andavolu, R., Gonzalez, N., Wu, S., Muhleman, D., Blake, H., Dietz, G., Saucier, G., & Mac Marray, J. P. (2000). Comparison of the role of dopamine, serotonin, and noradrenaline genes in ADHD, ODD and conduct disorder: Multivariate regression analysis of 20 genes. *Clin Genet*, 57(3), 178-196.
21. Daly, G., Hawi, Z., Fitzgerald, M., & Gill, M. (1999). Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: Preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. *Mol Psychiatry*, 4(2), 192-196.
22. Tahir, E., Yazgan, Y., Cirakoglu, B., Ozbay, F., Waldman, I., & Asherson, P. J. (2000). Association and

- linkage of DRD4 and DRD5 with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a sample of Turkish children. *Mol Psychiatry*, 5 (4), 396-404.
23. Barr, C. L., Wigg, K. G., Feng, Y., Zai, G., Malone, M., Roberts, W., Schachr, R., Tannock, R., & Kenedy, J. L. (2000). Attention-deficit hyperactivity disorder and the gene for the dopamine D5 receptor. *Mol Psychiatry*, 5 (5), 548-551.
  24. Payton, A., Holmes, J., Barrett, J. H., Hever, T., Fitzpatrick, H., Trumper, A. L., Harrington, R., McGuffin, P., O'Donovan, M., Ower, M., Ollier, W., Worthington, J., & Thapar, A. (2001). Examining for association between candidate gene polymorphisms in the dopamine pathway and attention-deficit hyperactivity disorder: A family-based study. *Am J Med Genet*, 105 (5), 464-470.
  25. Maher, B. S., Marazita, M. L., Ferrell, R. E., & Vanyukov, M. M. (2002). Dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analysis. *Psychiatr Genet*, 12 (4), 207-215.
  26. Bannon, M. J., Michelhaugh, S. K., Wang, J., & Sacchetti, P. (2001). The human dopamine transporter gene: Gene organization, transcriptional regulation, and potential involvement in neuropsychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*, 11 (6), 449-455.
  27. Dougherty, D. D., Bonab, A. A., Spencer, T. J., Rauch, S. L., Madras, B. K., & Fischman, A. J. (1999). Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 354 (9196), 2132-2133.
  28. Comings, D. E., Wu, S., Chiu, C., Ring, R. H., Gade, R., Ahn, C., MacMurray, J. P., Dietz, G., & Muhleman, D. (1996). Polygenic inheritance of tourette syndrome, stuttering, attention deficit hyperactivity, conduct, and oppositional defiant disorder: The additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes--DRD2, D beta H, and DAT1. *Am J Med Genet*, 67 (3), 264-288.
  29. Smith, K. M., Daly, M., Fischer, M., Yiannoutsos, C. T., Bauer, L., Barkley, R., & Navia, B. A. (2003). Association of the dopamine beta hydroxylase gene with attention deficit hyperactivity disorder: Genetic analysis of the Milwaukee longitudinal study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 119 (1), 77-85.
  30. Hong, J., Shu-Leong, H., Tao, X., & Lap-Ping, Y. (1998). Distribution of catechol-O-methyltransferase expression in human central nervous system. *Neuroreport*, 9 (12), 2861-2864.
  31. Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C. R., Hamer, D. H., & Murphy, D. L. (1996). Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 274 (5292), 1527-1531.
  32. Cadoret, R. J., Langbehn, D., Caspers, K., Troughton, E. P., Yucuis, R., Sandhu, H. K., & Philibert, R. (2003). Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism with aggressivity, attention deficit, and conduct disorder in an adoptee population. *Compr Psychiatry*, 44 (2), 88-101.
  33. Kent, L., Doerry, U., Hardy, E., Parmar, R., Gingell, K., Hawi, Z., Kirley, A., Lowe, N., Fitzgerald, M., Gill, M., & Craddock, N. (2002). Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry*, 7 (8), 908-912.
  34. Manor, I., Eisenberg, J., Tyano, S., Sever, Y., Cohen, H., Ebstein, R. P., & Kotler, M. (2001). Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet*, 105 (1), 91-95.



35. Hawi, Z., Dring, M., Kirley, A., Foley, D., Kent, L., Craddock, N., Asherson, P., Curran, S., Gould, A., Richards, S., Lawson, D., Pay, H., Turic, D., Langley, K., Owen, M., O'Donovan, M., Thapar, A., Fitzgerald, M., & Gill, M. (2002). Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) : A potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Mol Psychiatry*, 7(7), 718-725.
36. Quist, J. F., Barr, C. L., Schachar, R., Roberts, W., Malone, M., Tannock, R., Basile, V. S., Beitchman, J., & Kennedy, J. L. (2003). The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 8(1), 98-102.
37. Barr, C. L., Feng, Y., Wigg, K., Bloom, S., Roberts, W., Malone, M., Schachar, R., Tannock, R., & Kennedy, J. L. (2000). Identification of DNA variants in the SNAP-25 gene and linkage study of these polymorphisms and attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 5(4), 405-409.
38. Brophy, K., Hawi, Z., Kirley, A., Fitzgerald, M., & Gill, M. (2002). Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Evidence of linkage and association in the Irish population. *Mol Psychiatry*, 7(8), 913-917.
39. Kustanovich, V., Merriman, B., McGough, J., McCracken, J. T., Smalley, S. L., & Nelson, S. F. (2003). Biased paternal transmission of SNAP-25 risk alleles in attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 8(3), 309-315.
40. Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biol Psychiatry*, 57(11), 1336-1346.
41. Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: The search for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci*, 3(8), 617-628.
42. Schachar, R., Mota, V. L., Logan, G. D., Tannock, R., & Klim, P. (2000). Confirmation of an inhibitory control deficit in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol*, 28(3), 227-235.
43. Doyle, A. E., Faraone, S. V., Seidman, L. J., Willcutt, E. G., Nigg, J. T., Waldman, I. D., Pennington, B. F., Peart, J., & Biederman, J. (2005). Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *J Child Psychol Psychiatry*, 46(7), 774-803.
44. Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*, 51(6), 768-774.
45. Nomura, M., Kusumi, I., Kaneko, M., Masui, T., Daiguji, M., Ueno, T., Koyama, T., & Nomura Y. (2006). Involvement of a polymorphism in the 5-HT2A receptor gene in impulsive behavior. *Psychopharmacology*, 187(1), 30-35.

## Summary

**Kazufumi Omura:**

### **Behavioral-genetic approach to impulsivity of ADHD**

Several researchers have proposed that symptoms of attention-deficit/hyper activity disorder (ADHD) arise from a primary deficit in behavioral inhibition (impulsivity) followed by inattention and hyperactivity. Impulsivity of ADHD represents a disorder of self-regulation, that is, a deficit in maintaining an appropriate short-term behavior in order to attain a later goal. It has been suggested that dysfunctions of behavioral inhibition in the prefrontal cortex and its marginal executive function (e.g., attention control, maintaining action, and planning) are causes for ADHD. However, the underlying neural substrates are still unclear. Several studies based on genetic approaches such as twin and molecular genetic studies have sought to identify candidate genes and variants that increase susceptibility to ADHD. Dysfunction in some neurotransmitters has been postulated to cause ADHD. In this paper, we reviewed candidate genes associated with the vulnerability to developing ADHD and discuss the behavioral-genetic approach used to investigate the mechanisms of impulsivity in ADHD.