

# 博士論文

論文題目 成人注意欠如多動性障害における fMRI を用いた  
報酬待機時間および報酬量に関連する脳神経基盤の検討

氏名 戸所 綾子

## 目次

第一章	序文 .....	3
第一節	ADHD の病態・診断・評価・治療 .....	3
第二節	ADHD の衝動性と fMRI 研究.....	12
第一項	実行機能障害.....	12
第二項	報酬系障害 .....	15
第三項	時間処理障害.....	29
第四項	形態磁気共鳴画像研究 (structural MRI) と治療薬の効果検証.....	35
第五項	fMRI 研究の新たな課題.....	37
第三節	本研究の目的 .....	39
第二章	本研究.....	41
第一節	実験 1 「報酬待機時間と脳活動」.....	41
第一項	目的.....	41
第二項	方法.....	42
第三項	結果.....	62
第四項	考察.....	74
第二節	実験 2 「報酬と損失での行動および脳活動の相違」.....	80
第一項	目的.....	80
第二項	方法.....	80
第三項	結果.....	85
第四項	考察.....	91
第三節	総合考察 .....	94

## 第一章 序文

### 第一節 ADHD の病態・診断・評価・治療

ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) とは年齢不相応な不注意・多動・衝動を呈する障害である。小児の ADHD の有病率は 8～12% と報告されているが(1)、小児期に ADHD 症状を呈する患者の 50% 以上で成人期までなんらかの症状が継続する(2)。症状の経年変化について、思春期から成人期にかけて大半は診断基準を満たさなくなるが、不注意と衝動性は 10～40% と残存していることが多いとも報告されている(3-7)。

中でも「衝動性」は成人期においても多くの対人/社会問題行動を引き起こし、また双極性障害やチック障害など ADHD に併存することも多い他の精神疾患の衝動性との相違という点でも大変興味深い重要な所見である。ADHD における衝動性の場合、就学前は、話を聞かず、危険意識が低い、小学生になると、順番待てず、他児の邪魔をし、だしぬけに答えをいう、割り込み、事故が多いなどが症状としてみられる。思春期になると、自己統制力の低さ、無謀で危険を顧みないなどが目立ち、成人期になると、交通事故の多発や、早まった決断、せっかちといった典型的な症状とその経年変化がある(8)。

思春期以降は他の精神障害の併存も問題になってくる。双極性障害と ADHD の症状や診断の異同については現在多くの議論があるが、躁状態において不機嫌でいら

つきが目立ち症状が日内で変動する概日周期性の双極性障害とは類似性がみられるとされている(8)。大うつ病の合併についても男女ともにその有病率は対照群に比べて有意に高いとの報告がみられている(9,10)。また広場恐怖、社会恐怖、強迫性障害、パニック障害、全般性不安障害を含む不安障害全般の合併について、これまでの長期追跡研究では、女兒で不安障害全般の高い1年有病率(47%、対照群21%)、および強迫性障害とパニック障害を除いた各不安障害の発症リスクの高さが示され(10)、男児でも不安障害全般、パニック障害と全般性不安障害を除いた各不安障害が、それぞれ有意に高い有病率を示した報告がみられている(9)。衝動性という点で共通点をもつ薬物乱用、アルコール依存、喫煙率との関連も多く検討されており、これらに共通する神経心理学モデルとして報酬系回路の障害が指摘されている。ADHD 症状を持つ成人の5人に1人は薬物乱用が見られるとの報告(11)、及び小児期から薬物療法を受けている群ではその後の薬物乱用のリスクは低い(5,11-14)等の報告がみられる。喫煙率について ADHD 群での期間/生涯有病率ともに有意に高いとの報告(9)がみられる他、女兒における摂食障害(過食)の1年有病率が有意に高いとの報告もみられる(10)。また、年齢を経てADHD 症状が改善するにつれADHD 症状にマスクされ目立たなかった社会性障害や固執性、また、自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder: ASD) に伴いやすい強迫症状、チック障害など他の発達障害の問題が顕在化してくることも多い。明らかな ASD 症状を伴っている場合でも多動・衝動性のコントロ

ールに薬物療法は有効であるとされている(15)。また、DBD(Disruptive Behavior Disorder:破壊的行動障害)マーチともいわれるADHDから反抗挑戦性障害(ODD)、行為障害(CD)への発展について、これまでの長期追跡研究では、ほぼ未治療のADHDの23%がODDを合併したという報告(16)がある一方、ほぼ全員が治療介入されたADHD群でのODDの合併率は8%(対照群との有意差はあり)という報告(9)があることから、ADHDの早期の診断と介入がODD/CDの予防に大きな意義を持つことが示されている。

家族研究や双生児研究からはADHDの遺伝率は高いことが報告されている。

Faraoneらは、双生児研究20論文のメタ解析から、ADHDの平均遺伝率の高さを76%と推定した(17)。候補遺伝子としてドーパミントランスポーター1(DAT1)、ドーパミン受容体4と5(DRD4, DRD5)、セロトニントランスポーター遺伝子などのモノアミンに関わる遺伝子やtryptophan hydroxylase 遺伝子のADHDとの関連がメタ解析を用いて報告されている。しかしながらこれらの候補遺伝子のエフェクトサイズは1.12-1.33にとどまるとされており(18)、現在ADHDの発症への影響が確実視されている遺伝子はないのが現状である。

## 診断・評価

操作的診断基準として米国精神医学会 (American Psychiatric Association:APA) の「精神障害の診断と統計の手引き」(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4<sup>th</sup> edition,DSM-IV) (19) が一般的に用いられることが多い。DSM-IVの診断基準を表 1 に示す。不注意 9 項目から 6 項目以上、もしくは、多動性 6 項目、衝動性 3 項目の 9 項目から 6 項目以上の症状を満たすことで診断され、どちらかを満たすかによって不注意優勢型、多動性—衝動性優勢型に分類され、両方を満たす場合には混合型という 3 つ目のサブタイプに分類されている。2013 年 5 月に DSM-IV の改訂版として、DSM-5 が公表された(20)。DSM-IVまでは、ADHD は、反抗挑戦性障害や行為障害とともに Disruptive Behavior Disorder (破壊的行動障害) というカテゴリーに分類されていたが、DSM-5 においてはじめて神経発達障害 (Neurodevelopmental Disorder) という上位概念にに含まれることとなった。また ADHD と自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder) との併存が認められたことも大きな変更点である(21)。現在、日本語版の作成途中である。

ADHD の臨床評価において学童期以降 (5 歳以降) になると評価尺度が有用となる。児童期・青年期 ADHD の症状の評価尺度としてはスクリーニング、診断、治療を目的に開発された ADHD 評価スケール (ADHD rating scale-IV : ADHD-RS--IV) がある

(22,23)。これは 18 項目で構成されており、DSM-IV の ADHD 診断基準に基づいて不注意の領域と多動・衝動性の 2 つの領域の項目について、「ない」「ほとんどない」「ときどきある」「しばしばある」「非常にしばしばある」の 4 件法で主たる養育者と教師が評価する。成人期にはじめて医療機関を訪れる場合、情報は本人の自己申告のみによることが多いが、この場合、他者による客観的な評価があった場合に比して 7 歳時点での多動と 17 歳時点での自己申告内容との間の一貫性が乏しく、遺伝因子の影響も低いことが多く診断が困難なことが多い。現在、成人期の ADHD の評価に有用とされている評価尺度について下記に挙げる。

Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) は、Kessler により WHO の尺度として開発された(24)。DSM-IV の ADHD 症状に基づき 18 項目が作成されており、それぞれに対して「まったくない」「めったにない」「ときどき」「頻繁」「非常に頻繁」の 5 件法で評価する。過去 6 か月にそれぞれ症状がどれくらいの頻度で起きたか自己記入していく形式である(21)(25)。現在本邦における信頼性、妥当性については検証作業中である。

Wender Utah Rating Scale (WURS) は、幼少期の ADHD 関連症状の存在について後方視的に評価する自己記入式尺度である(26)。全 61 項目から構成されており、そのうちの 25 項目が ADHD と非 ADHD の鑑別に有用とされる。それぞれの項目に対して「まったくない」「たまに」「ときどき」「しばしば」「しょっちゅう」の 5 件法で評価する。素点

が高いほど過去の ADHD 症状が顕著であったことを示す。本人が過去の状態像について具体的に想起できるような項目になっており有用である。日本語版については 25 項目版が翻訳され、現在、標準化作業中である。

Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV™ (CAADID) は、ADHD 症状をもつ成人の診断面接ツールで、欧米で最も多く使用されている(27)。項目内容は DSM-IV に基づいている。二つのパートに分かれており、パート I では家族歴、既往歴、生活歴、現病歴を詳細に面接するか、あらかじめ記入してもらう。パート II では DSM-IV に沿って、幼少期と現在の症状について専門家が面接する。幼少期と現在両方で ADHD の診断を満たすことで、成人期 ADHD とする。日本語版は、標準化作業にてその信頼性と妥当性が確認され、2012 年に出版された。 Conners' Adult

ADHD Rating Scale (CAARS) (28) は、18 歳以上の ADHD の症状評価及び治療効果を評価するための補助尺度として Conners らが作成した評価尺度である(29)。横断的な行動評価のために開発され、DSM-IV の ADHD 診断基準に該当する質問で構成されている。目的に応じて、完全版 (66 質問)、短縮版 (26 質問)、スクリーニング版 (30 質問) の 3 種類があり、さらに臨床像を正確に把握し、ADHD 症状を多面的に評価するために観察者が評価する観察者用 (CAARS-O) と被験者自らが評価を行う自己記入用 (CAARS-S) の 2 種類の質問表が用意されている。それぞれの質問は 4 段階 (0=まったくない、1=ほとんどない、2=かなりある、3=ほとんどある) で構成されており、



いずれも症状の重症度が高くなるほど高スコアになるよう作られている。2012年に日本語版が出版され、完全版については信頼性、妥当性の検証が済んでい(21)(30)。

表 1. DSM-IV の診断基準

A. (1)か(2)のどちらかを満たす

(1)以下の不注意の症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6ヶ月以上続いたことがあり、その程度は不適応的で、発達の水準に不相応である

- a) 学業、仕事、またはその他の活動においてしばしば綿密に注意することができない、または不注意な間違いをする。
- b) 課題または遊びの活動で注意を集中し続けることがしばしば困難である。
- c) 直接話しかけられた時にしばしば聞いていないようにみえる。
- d) しばしば指示に従えず、学業、用事、または職場での義務をやり遂げることができない。
- e) 課題や活動を順序立てることがしばしば困難である。
- f) 精神的努力の持続を要する課題に従事することをしばしば避ける、嫌う、またはいやいや行う。
- g) 課題や活動に必要なものをしばしばなくしてしまう。
- h) しばしば外からの刺激によってすぐ気が散ってしまう。
- i) しばしば日々の活動で忘れっぽい。

(2)以下の多動性-衝動性の症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6ヶ月以上続いたことがあり、その程度は不適応的で、発達の水準に不相応である

- a) しばしば手足をそわそわ動かし、または椅子の上でもじもじする。
- b) しばしば教室や、その他、座っていることを要求される状況で席を離れる。
- c) しばしば、不適切な状況で、余計に走り回ったり高い所へ上がったりする。
- d) しばしば静かに遊んだり余暇活動についたりすることができない。
- e) しばしば“じっとしていない”またはまるで“エンジンで動かされるように”行動する。
- f) しばしばしゃべりすぎる。

**衝動性の項目**

- g) しばしば質問が終わる前に出しぬけに答え始めてしまう。

- h) しばしば順番を待つことが困難である。
  - i) しばしば他人を妨害し、邪魔する。
- B. 多動性・衝動性または不注意症状のいくつかが 7 歳未満に存在し、障害を引き起こしている
- C. これらの症状による障害が 2 カ所以上の状況 (例えば、学校と家庭、職場と家庭) で存在する
- D. 社会的、学業的または職業的機能において、臨床的に著しい障害が存在するという明確な証拠が存在する
- E. その症状は、広汎性発達障害、統合失調症、またはその他の精神病性障害の経過中にのみ起こるものではなく、他の精神疾患ではなうまく説明されない

## 治療

ADHD の薬物治療として、本邦では徐放型メチルフェニデートあるいはアトモキセチンの小児 ADHD への適応がそれぞれ 2007 年、2009 年に承認されている。メチルフェニデート(MPH)は神経終末のドーパミン再取り込み部位に結合し、シナプス間隙のドーパミンやノルエピネフリンの濃度を高く保つことで、神経伝達を促進する作用を持つ。

アトモキセチン(ATMX)は、NA 再取り込み阻害薬(NRI)であり NA の神経終末への再取り込み過程を選択的に阻害する。前頭葉ではドーパミン再取り込み部位が神経終末に存在せず NA 再取り込み部位からドーパミンが再取り込みされていると考えられており、NRI によってシナプス間隙での NA の上昇と共にドーパミン濃度も上昇すると考えられている。いずれも ADHD の中核症状に効果を示す。

## 第二節 ADHD の衝動性と fMRI 研究

前述のように ADHD の衝動性は小児期から成人期にかけて表現型を変遷させながら持続するが、その病態には複数の成分が含まれる。衝動性の病態は、例えば実行機能障害に含まれる抑制機能低下や報酬系障害や時間処理障害などで説明される遅延回避や即時報酬選択傾向、報酬や損失の大きさに関する感度異常 (size sensitivity) という神経心理学モデルなどで説明が可能である。

### 第一項 実行機能障害

Barkley は ADHD の病態について、前頭前野を中心とする実行機能障害に着目した自己制御モデルを提唱した(31)。これは行動制御の遅れと反応遅延が、非言語性/言語性ワーキングメモリー、感情・動機・覚醒の自己制御、再構成という 4 領域の実行機能障害を生じさせ、目標の設定、計画、実行、行動選択を適切に行えず、意図したことを柔軟かつ計画的に行動に移すことができないといった ADHD 症状をもたらすとしたものである。心理検査課題としては抑制反応をみる課題である Go/No-Go 課題や Stop signal task を用いた研究が多く行われている。Go/No-Go 課題とは、アルファベットの A、Y、L、P が画面に出現したらボタンを押す (Go 課題) が、X が出たとき

には押してはいけない(No-Go 課題)といった課題である。Stop signal task は、Go 課題が出たあとに Stop signal が遅延して出現するといった課題である。Stop signal task では注意と抑制を測定することができる。

Nigg のメタ解析では ADHD と空間認知や行動抑制、注意の持続など多数の実行機能障害が有意に関連しているが、多数の実行機能バッテリーにおいて少なくとも 3 つ以上の課題で障害がみられるのは ADHD 患者全体の 30%に過ぎないことを報告しており、実行機能のみ ADHD の臨床症状をとらえることは困難であると考えられている(32)。

機能的磁気共鳴画像 ( fMRI: functional MRI) では認知課題遂行時の脳血流の変化をボールド効果 (BOLD: Blood Oxygenation Level Dependency) に基づいて計測することで、課題に関連する脳部位の活性を検討することができる。安静時では、脳の血管内には酸素を運ぶオキシヘモグロビンと、酸素を持たない常磁性体のデオキシヘモグロビンが一定の比率で存在する。BOLD 効果とは、脳活動の局所賦活部における酸素消費量の増大、オキシヘモグロビンの相対的減少をとらえたものである。

fMRI を用いた研究ではワーキングメモリーや反応抑制など実行機能障害に関連する前頭葉-線条体機能不全説を実証するべく、go/no-go task や stop signal task などの抑制課題を用いた検証が進められ、前頭葉-線条体ネットワークにおける活性

の低下を示す報告がこれまでに数多く示されてきた(33)。また、前頭葉 - 線条体のみならず背側前頭前皮質 (DLPFC) / 下前頭皮質 (IFC)、前帯状回 (ACG)、背側線条体、補足運動野、頭頂 - 側頭皮質においても、運動反応抑制課題、干渉抑制課題、選択的注意課題 (vigilant, selective and flexible attention task) の各課題遂行時の活性低下の報告もされている。成人 ADHD においても小児と同様、運動と干渉の抑制、記憶の抑制、作業記憶、認知スイッチを検証する課題遂行中に眼窩前頭皮質 (OFC) や下前頭皮質 (IFC)、背側前頭前皮質 (DLPFC)、前帯状皮質 (ACC)、線条体、頭頂葉運動前野、小脳領域で対照群に比較して活性低下が認められるとの報告(34-39)や、抑制/作業課題時に内側前頭皮質、DLPFC、運動前野、後頭部皮質、側頭後頭部皮質において活動性の上昇が見られるとの報告がある(34,38,40-43)。

これらの知見をまとめ、前頭葉-線条体回路に加えた様々な認知機能回路とその障害が考えられるようになった。例えば、前頭 - 頭頂回路は前頭極、前帯状皮質、背外側前頭前皮質、小脳、島、背側線条体および下頭頂葉を含み、目的に応じた実行機能の制御およびタスクの要求変化に応じた柔軟な情報処理に関与する回路とされている(44)。Dickstein らは実行機能課題を用い青年期 ADHD 群と健常群を対象とした 13 の fMRI 研究と 3 つの PET 研究のメタ解析から ADHD 群では対照群に比較し、前頭-線条体と前頭-頭頂回路の活性が有意に低下していることを報告している(45)。また、Hart らは注意課題 (vigilant task, selective and flexible attention task、Continuous

Performance Test)を用いた計 21 の fMRI 研究および抑制課題 (motor response inhibition task)を用いた計 13 の fMRI 研究によるメタ解析を行い、注意課題における右背外側前頭前野－頭頂－小脳ネットワーク、抑制課題における下前頭皮質、補足運動野、前帯状回を含む右前頭-基底核ネットワーク、という独立した 2 系統の機能異常があると報告している(46)。

## 第二項 報酬系障害

各種課題を用いて実行機能の検証が行われる過程で、実行機能に影響を与える刺激の頻度や時間、報酬の金額や待ち時間といった認知因子の存在が指摘されるようになった。

Sonuga-BarkeらはADHDの神経心理学モデルとして 遅延回避を唱え(47)、遅延を伴わない行動を選択することがすなわち衝動性として発現し、また選択とは無関係に、主観的な時間を短縮するために、注意をそらすことが不注意として現れ、また、そのために代償行為を行うことが多動性として表現されていると述べた(48)。

また、遅延回避を検証するにあたって、例えば 2 秒後の 1 ポイントか 30 秒後の 2 ポイントかの選択を要する課題(47)や、反応抑制や時間再生能力を検証する際に 5 秒あるいは 15 秒といった待ち時間や正答が生じる課題において、正答時には画面上でネズミが笑顔になるといったポジティブフィードバックが得られる課題(49)など、報酬という動機が関与する課題が用いられる中で、健常児では報酬を最大化する行動選択をとる傾向に比し、衝動性の高い児では報酬の最大化より遅延時間を最小化しようとする傾向を示す結果が得られた。そこから、次第に ADHD 児における即時報酬選択傾向がいわゆるようになり、動機すなわち報酬系に着目した検証が行われるようになった(50)。

この ADHD の遅延回避の検証に用いられたのが、従来経済学分野で用いられていた遅延報酬課題である。もともと、遅延報酬課題は遅れて得られる報酬に対する動機を評価するものとして、報酬の内容によって反応速度や正答率が異なるかどうかを検証されてきた。中でも金銭報酬に対する動機を検証するものは MID Task (Monetary incentive task) ともよばれた(51)。これは最初に提示される手がかり刺激の種類によって報酬内容が(高額、少額、ゼロ、マイナスなど)設定され、その後に提示されるターゲット画面から数ミリ秒以内にタイミングよくボタンを押せたら手がかり刺激に提示されていた報酬が獲得できるという課題である(図 1)。手がかり刺激の呈示からターゲット画面の呈示までの時間を変動させることにより、待ち時間がと定義し、金額という報酬内



容(動機)による反応速度や正確性といった行動の違いから遅延回避を検証するものである。

しかし、反応速度や正確性という指標のみで ADHD の衝動性という多面的な症状を検証するのは不十分といわざるを得ない。代わって主流となったのが異時点間選択課題(Intertemporal choice task)である(図 2)。この課題では時間と報酬量に変化を持たせ、目先の少量の報酬か遅れて得られる多量の報酬のいずれを選択させることにより即時報酬選択傾向を調べることができる。行動選択という要素が加わったことが従来の遅延報酬課題との大きな違いといえる。中でも神経経済学分野で用いられる時間割引課題(Temporal Discounting Task)においては報酬を得るまでにかかる時間と報酬の量に変化をもたせ「人にとって、ものの価値は時間の経過と共に変化し、遅延時間が長ければ長いほど、ものの価値が割り引かれる(下がってしまう)」(52,53)という仮説のもと、被験者が報酬を待つ時間から算出できる即時の少量報酬選択傾向(遅れて得られる多量の報酬より目先の少量の報酬を好む性質)を数値化した「時間割引率」を「衝動性」のパラメーターとしている。この ADHD の即時報酬選択傾向について様々な条件を設定して検証がすすめられた。例えば、Barkleyらは ADHD 小児と健常対照児を対象に4通りの遅延時間と報酬額の設定(設定1:即時報酬(1ドルから100ドルを1、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95、100と昇順に呈示)と遅延報酬(1ヶ月後の100ドル)、設定2:即時報酬(100ドルから1ドルを降順に呈示)と遅延報酬(1

年後の 100ドル)、設定 3:即時報酬(昇順に呈示した 1ドルから 100ドル)と遅延報酬(5年後の 100ドル)と設定 4:即時報酬(降順に呈示した 100ドルから 1ドル)と遅延報酬(10年後の 100ドル)で行動実験を行い、また同様の呈示法と遅延時間設定で、即時報酬の変数幅を 100ドルから 1000ドルに、遅延報酬の額を 100ドルから 1000ドルに変えて実験を行った。その結果、遅延報酬が 100ドルの場合、ADHD 群と健常対照(NC)群では ADHD における即時報酬選択傾向を示すグループ間主効果および遅延時間の主効果がみられるものの、遅延報酬が 1000ドルの場合グループ間主効果は得られず遅延時間の主効果のみ見られるという結果が得られている(54)。また、健常者(心理系大学生 55名)を対象に、実際の金銭報酬(10セント)と仮想報酬(10セント、100ドル)による行動選択の違いを検証したところ **Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS)** の不注意症状スコアが高い群では、いずれの設定でも症状スコアと行動選択間の有意な相関や回帰分析による即時報酬選択傾向との関連は得られないものの、多動衝動症状のスコアが高い群では、実際の金銭報酬の時のみ症状スコアと行動選択との負の相関や即時報酬選択傾向との関連が示されるという結果が得られた(55)。同グループはさらに、小児 ADHD を対象に、不注意優勢型と混合型とでは混合型のみが高い時間割引率すなわち衝動性の高さを示し、このサブタイプの効果は課題の長さや報酬金額という因子からは独立した因子であるという結果を示している(56)。

以上より、ADHD に対して時間割引課題 (Temporal Discounting task) を用いたとき、待機時間と報酬量という変数の設定で結果の違いが見られること、サブタイプが不注意優勢型でなく混合型 (多動衝動スコア高い) で、報酬は仮想報酬でなく比較的高額な実際の金銭報酬であるという条件において、ADHD の即時報酬選択傾向がみられることが示されている。

このように実行機能、報酬系それぞれについて病態との関連を示唆する知見が集積されるに従い、ADHD 症状の病因については単一因子説から次第に複合因説が主流となり、Sonuga-Barke らは単一因子説をもとに検証した様々な生物学的知見を総合したうえで、実行機能障害と報酬系回路が独立して並列する Dual pathway モデルを提唱するに至った(48,57)。

また、ADHD では報酬や損失の大きさに関する感度の異常があるという説もある(32,57,58)。いわゆる「損失(リスク)に対する感度の減弱」があることで反応コストを気にせず直近の報酬を選択し、コストや損失といったネガティブな結果を予測できず目先の誘惑に駆られるため薬物やアルコール中毒、ギャンブル中毒の併存も多いという説であり(59,60)、これまでもネガティブな結果に対する皮膚伝導 (skin conductance; SC) の低下(61-63)や事象関連電位 (event related potential; ERPs) の低下(62,63)が報告されている。報酬と損失での行動選択の違いという観点で、経済学分野では健常者に

において異時点間課題の報酬条件および損失条件における時間割引率の非対称性が実証されている。これは「通常、人は利益と損失を比較した時、利益に対してはリスクーな行動選択をとりがちで、損失に対してはリスク回避的な行動選択 (loss aversion) を行う」という現象を示したもので「符号効果」といわれる。その原因として損失回避傾向 (loss aversion) や感度の低下 (Diminishing sensitivity) が言われている。この符号効果と精神疾患におけるリスク選択行動について、ADHD 群を対象とした研究はまだ見られていないがうつ状態における衝動行為との関連や(64)、寛解期の双極性障害患者を対象に、符号効果が健常群と比べて小さく、獲得増大のためよりリスクーな選択を行い、損失を回避するためのリスク選択は健常群より行わないという傾向が示された報告(65)などがある。

報酬関連課題を用いた ADHD の fMRI 研究には大別して 2 つの種類がある。1 つ目は、遅れて得られる報酬に対する動機を評価する遅延報酬課題を用いた研究である。前述の Knutson らが fMRI 研究に用いたものは金銭報酬に対する動機を検証することから MID task (Monetary incentive task) とよばれる。これは、最初に呈示される手がかり刺激の種類によって報酬内容が(高額、少額、ゼロ、マイナスなど)設定されており、ターゲット画面から数ミリ秒以内にタイミング良くボタンを押せたら、手がかり刺激に呈示されていた報酬が獲得できるという課題であり、金額という報酬内容(動機)による反応速度や正確性といった行動の違いやその間の脳活動の違いを検討するもので

ある(前述した図 1)。この課題においては、手がかり刺激の呈示からターゲット画面の呈示までを報酬期待時と定義し、反応ボタンを押してからフィードバック画面の呈示までを報酬獲得時と定義した上で、それぞれの時間帯の脳活動が解析される。この遅延報酬課題(MID task)を ADHD に実施した fMRI 研究では、反応速度や正答率、最終獲得報酬額などの行動データには健常群と有意な差はないが、報酬期待時に線条体の活動性が健常群に比べ思春期 ADHD 群(66)、成人 ADHD 群(67)(68)で低下し、報酬獲得時に眼窩前頭皮質の活動性が成人 ADHD 群で上昇すること(69)が報告されている。また、対象の ADHD 20 人を全員未服薬とし、NC 20 人を対照に 0.5 秒か 2、5、8 秒かを選択する課題を用いた研究で、ADHD 群における有意に高い個人内標準偏差および平均反応速度やエラー率の被験者内効果という行動結果と、全脳解析上、両側背外側前頭前皮質(DLPFC)、両側視床、松果体、海馬、左前中心上頭頂回、前帯状皮質(ACC)、補足運動野(SMA)における ADHD 群の有意な活動性低下および、楔前部、楔部(ブロードマン 17 野)における NC 群の有意な活動性低下がみられるという報告(70)もみられている。これらの研究のうち、未服薬の ADHD を対象とした研究は 2 つのみで(70)、未服薬の ADHD を対象とした研究の数は限定的である。

2 つ目は、異時点間選択課題(Intertemporal choice task)を用いた研究である。異時点間選択課題とは時間と報酬量に変化を持たせ、目先の少量の報酬か遅れて得られる多量の報酬のいずれかを選択させる課題(71)で、先述の遅延報酬課題(MID

task)との違いは、単一の報酬に対する動機だけでなく、二者択一、トレードオフといった行動選択性の検証が可能な点にある(前述した図 2)。Mclureはこの課題を用いた健常成人対象のfMRI研究において、即時報酬選択時には側坐核、内側前頭前皮質(MPFC)が、即時および遅延の全報酬選択時には背側前頭前皮質(DLPFC)と後頭頂皮質(PPC)の活動が関連していることを報告した(71)。同様の課題を用い1年以内のいつかあるいは1年後に得られる仮想報酬の選択を見た研究において、即時報酬の選択時には左の背側線条体と松果体が、遅延報酬の選択時には両側の島後部の活動性が上昇するという知見も得られている(72)。しかしながら、報酬量と遅延時間のトレードオフを見るという課題の性質上、逆に両者の成分が分離できず、異時点間選択課題による脳画像所見を解釈することが難しいという問題がある。Ballardらはこの点に着目し、先のMclureが健常者を対象にした研究で用いた従来の異時点間選択課題を報酬量による選択の次に遅延時間による選択が行われるよう経時的に分離して呈示するアレンジを行うことで報酬と遅延時間の成分を分離して解析した。その結果、報酬量と側坐核、内側前頭前皮質(MPFC)、後頭頂皮質(PPC)のBOLDに正の相関がみられ、遅延時間と左背側前頭前皮質(DLPFC)、右頭頂側頭皮質、左の側頭頭頂接合部(TPJ)と負の相関がみられることを報告した(73)。その後も異時点間選択課題を用いた即時報酬選択における腹側線条体と腹内側前頭前皮質(vmPFC)の活動性に関連がみられるという知見が繰り返し報告され、また遅延報酬選択時には背

外側前頭前皮質(DLPFC)や 下前頭皮質(IFC)、島 と 頭頂葉といった認知の制御に関わる領域が関与することが言われている(74-76)。しかし、それぞれの課題において設定されている遅延時間は、今か数日あるいは数週間後(71)(73)、1日、7日、30日、180日、365日、1825日、9125日(77)、数週から数年後(74)、5秒か10秒(78)と、その設定内容は多岐にわたっている。このうち、遅延時間を秒単位に設定した研究では、fMRI 課題中に実際の報酬待機時間を生じさせ、実際に報酬を待っている間の脳活動が調べられている(76,78)。その結果、線条体の腹側部から背側部に向けて、短い時間スケールから長い時間スケールでの報酬予測誤差に相関する脳活動のマップを発見した。これにより、これまで情動的な機能をつかさどるとされていた線条体腹側部含むネットワークが短期的な報酬予測に関わり、より高次の認知的機能を司るとされていた線条体背側部を含むネットワークが長期的な報酬予測に関わるという、報酬待機時間による脳活動部位の違いが示されている(76)。また、近年では 腹内側眼窩前頭皮質の活動性が時間割引の低さに関連し、思春期から成人期にかけての時間割引率の変化(衝動性の低下)と眼窩前頭皮質の活動性が相関するとの報告、眼窩前頭皮質と腹側線条体との interconnectivity が加齢により上昇するという報告(74)、その他、腹内側前頭前野(vmPFC)、ACC、腹側線条体、下側頭回及び後部頭頂皮質、背外側前頭前皮質(DLPFC)、下頭頂皮質における活動性の変化が加齢に伴う衝動

性の低下に関連するとの報告など、加齢と症状変化に関する知見も集積されつつある(79)。

これらの異時点間選択課題は ADHD の衝動性の神経心理学モデルとして前述した即時報酬選択傾向(50)の検証に有用である。さらに、fMRI 撮像に用いることで、その行動選択結果のみならず、即時報酬選択時と遅延報酬選択時の脳機能上の相違を検証することが可能となる。これまでの ADHD 対象の fMRI 研究には、行動選択上の群間差は明確ではないものの、脳活動上、前頭葉、眼窩前頭皮質、線条体、小脳の異常を示す報告が蓄積されている。例えば、成人 ADHD 群 14 名(メチルフェニデート休薬)と健常対照(NC)群 14 名を対象に今日か 2 週、4 週間後かを選択する異時点間選択課題を用い、行動データ上、即時報酬選択傾向に群間差はないが、ADHD 群での意志決定時間における群内差(即時報酬選択時<遅延報酬選択時)が認められるとの結果、さらに、ROI 解析を行い腹側線条体において即時報酬選択時に比べ遅延報酬選択時の活動性が低く、背側線条体における遅延報酬選択時と即時報酬選択時の BOLD の差分は ADHD 群のほうが高いという結果を得た報告(80)や、1 週、1 か月、1 年後の選択とそれに関連する脳神経基盤について、思春期 ADHD10 人(メチルフェニデート休薬)と NC10 人を対象に実験し、行動データ上は双曲関数に沿った時間割引から得られる衝動係数  $k$  に群間差はないものの、遅延報酬選択時と即時報酬選択時の反応速度の差には有意な群間差が認められ、また全脳解析を行い、両側



下前頭皮質(IFC)、左眼窩前頭皮質(OFC)、左視床、松果体、左下頭頂小葉、左楔前部、後部帯状皮質(PCC)、小脳、脳幹部における脳活動性の低下が報告されている(81)。この Rubia らによる論文では、この異時点間課題を用いることで得られる知見は衝動性における時間見通し力(temporal foresight)の影響を反映していることが述べられている。しかし、前述の Ballard が健常対象に行ったような報酬量と遅延時間に関与する脳活動を分離した検討は ADHD 対象にはまだ行われていない。

また、損失すなわち負の報酬に対するfMRIを用いた ADHD の病態研究も限定的である。Stark らによる健常対象の金銭報酬獲得と負の報酬の回避及び言語でのフィードバックとコントロール条件が設定されたボタン早押し課題を用いた研究にて、各条件間での脳活動部位の違いを示したところ、負の報酬とコントロール条件のコントラストでは線状体において有意差がみられ、またいずれの条件ともに ADHD 症状スケール(ASRS)の値と線状体の活動の負の相関が示されるとした報告(82)がある他、ADHD 対象の研究では Stoy らが成人 ADHD を対象に報酬課題(MID task)で検証を行い、小児期より未服薬であった成人 ADHD 群での島で損失に対する活動の低下を報告している(83)。しかし、将来の損失を予測したり待機する異時点間課題を用いた先行研究はない。その他、ADHD のリスク選択傾向と即時報酬選択傾向の関連を検証した成人 ADHD 対象の研究では、動機と報酬獲得結果の交互作用をみた場合 ADHD 群のほうが健常群に比較し内側眼窩前頭皮質の活動性が低下しており、Dice task を用

いて評価した行動データ上のリスク選択傾向と 内側眼窩前頭皮質における BOLD に負の相関がみられた(84)という報告がある。

以上をまとめると、ADHD における報酬関連課題を用いた fMRI 研究において遅延報酬課題で評価されてきたのは報酬量への動機や期待を反映させた行動と脳活動であり線条体や眼窩前頭皮質の関連が示唆されてきたが、それだけでは行動選択時の衝動性という因子の検証には不十分であった。代わって主流となった異時点間選択課題は即時報酬か遅延報酬かという行動選択の要素が加わることで、即時報酬選択傾向という ADHD の病態モデルに即した行動選択と脳活動の関連の検証が可能となった。その結果、ADHD 群における眼窩前頭皮質や線条体、その他皮質下領域における活動性の違いの報告がみられている。この異時点間選択課題は報酬に対する時間の成分に着目し報酬を待機する時間と脳活動の関連を検証することも可能な特徴を持つが、報酬量(正の報酬と負の報酬)と報酬待機時間それぞれに関与する脳活動の相違に着目した研究はまだ見られておらず、未服薬の ADHD を対象とした報告もみられていない。。

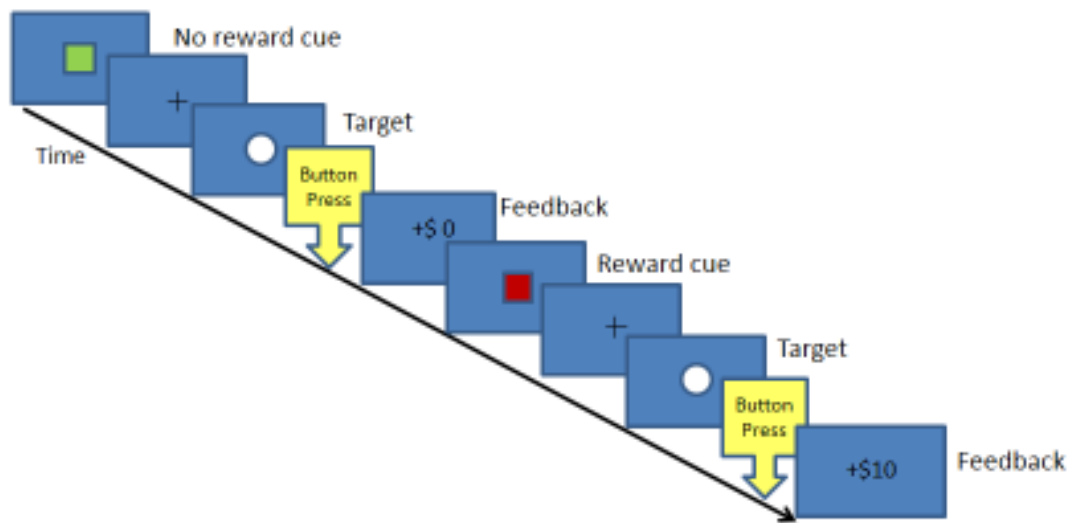


図 1. MID task

事前に、手がかり刺激に応じた報酬内容が被験者に伝えられる。ターゲット刺激呈示から数 msec 以内に、被験者がタイミングよくボタンを押せた場合、手がかり刺激画面で呈示された報酬を獲得することができる。

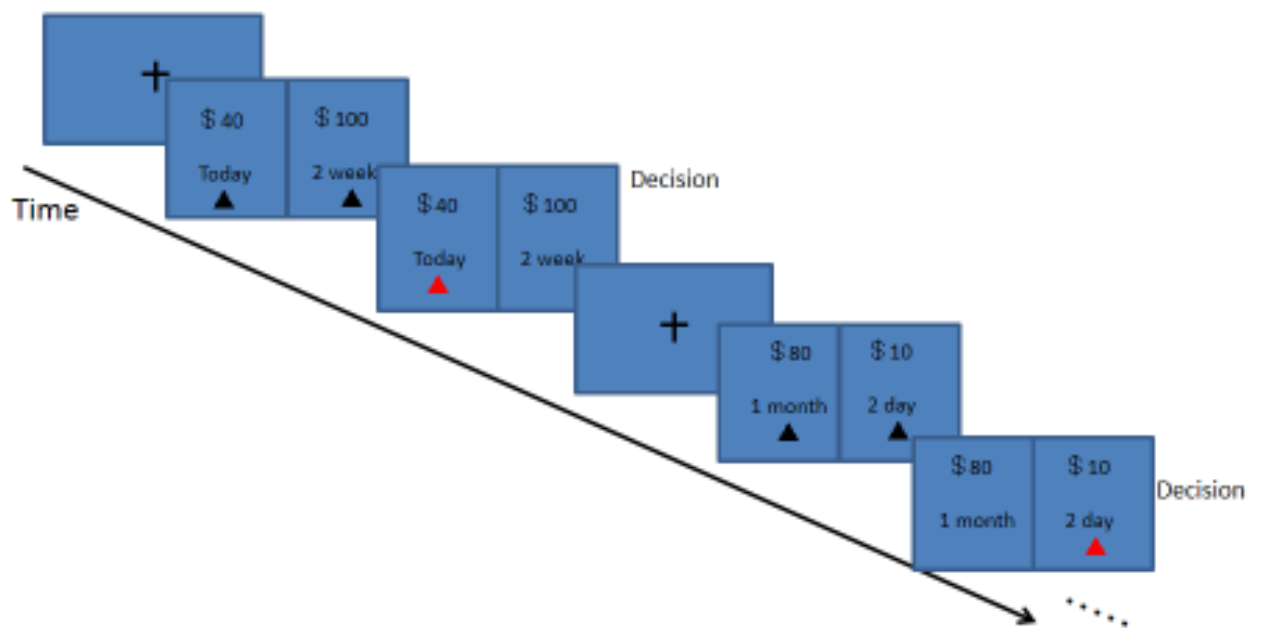


図 2 異時点間選択課題

画面の左右に時間と報酬量が異なる選択肢が提示される。選択肢は、早く得られる少量の報酬か遅れて得られる多量の報酬となるよう設定される。被験者は左右のどちらかを選択する。

### 第三項 時間処理障害

前述のように小児期から成人期にかけて表現型を変遷させながらも持続する衝動性には複合的な成分が含まれると考えられる。Winstanleyらはこれまでの動物実験やヒト対象の研究による知見を検証し、ADHDの衝動性には、抑制課題などで検証されてきた抑制機能の制御障害という側面と、報酬課題で検証されてきた遅延回避を引き起こす「動機」の問題との2つの側面があり、それぞれに異なる脳神経基盤を持つと述べた(85)。さらに、ADHDの衝動性における時間処理の問題に着目し、衝動性には1) モータータイミング (motor timing)、2) 時間知覚 (Time Perception)、3) 時間的な見通し (Temporal foresight) からなる時間処理障害が密接に関連しているという説もみられる(81,86)。この時間処理の問題は、ADHDの中核症状として定義されてはいないものの、遅刻や先延ばしなど生活に支障を及ぼす症状としてADHD症状を持つ者の生活や臨床、教育の場で広く認識されている。かつては、セットシフトやセットメンテナンス、注意機能(注意保持と選択的注意)、反応制御と運動抑制、計画、行動選択、ワーキングメモリーに加え、モータータイミング、時間知覚や時間的な見通しとして広義の実行機能に含めて考えられていた(87)が、近年では、実行機能、報酬系に加え、時間的不注意や段取りの悪さをその特徴とする時間処理回路障害を3番目のADHDの構成要素とする triple pathway model も提唱されている(88)。Sonuga-Barkeらは、この報告においてADHD患者と非罹患同胞群、健常群を対象に実行機能障害、遅延報酬

障害、時間処理障害それぞれの評価課題を3課題ごと、およびワーキングメモリ・IQ・識字能力課題を実施している。結果、ADHDにおける実行機能障害、遅延報酬障害、時間処理障害は相互に独立した神経心理学的因子であることが示唆された。また、実行機能障害、遅延報酬障害、時間処理障害のいずれも認めなかった患者割合はADHD全体の3割弱(77名中22名)であり、家族遺伝性を示したのは実行機能障害と時間処理障害であったと報告されている。

ADHDに関する時間処理障害(モータータイミング、時間知覚)についてこれまでの行動研究で得られている知見を次にまとめる。

#### 1) モータータイミング

モータータイミングは、刺激への応答あるいは無刺激環境において、タイミングを合わせるというヒトの能力を図るものであり、ミリ秒から秒単位の時間処理能である。フリータッピング課題(89-91)や、感覚同期課題(手がかり刺激の有もしくはなし)(86,89-95)などで検証される。

感覚同期/タッピング課題とは、音や光などで与えられる周期的な刺激とスイッチを押すタップ動作を同期させる課題である。ADHDにおいては、応答が早すぎたり、応答時間に一貫性がないという点に障害の影響が出ると考えられる。

これまでの ADHD 対象の 14 の先行研究のうち、課題別にみると、聴覚刺激タッピング課題(94-96)、視覚刺激タッピング課題(89,90,97)、聴覚-視覚タッピング課題(92,93)において、また、対象年代別に見ると、小児(90,92-95)、思春期(97,98)、成人(96)において、また時間間隔毎に見た場合は、ミリ秒間隔(89,90,92-95,98)および秒間隔(89,90,96)の計 13 の研究でそれぞれタップ間隔や反応速度といった行動指標における NC 群との群間差がみられている。

以上より、ADHD においては年齢に関わらずミリ秒から秒単位の時間処理能であるモータータイミング異常の存在が強く支持されると考えられている(79)。

## 2) 時間知覚(時間弁別・時間再生)

時間知覚に異常があると、その人にとっての主観的な時間経過がとても長く、耐え難いものと感じられると考えられる。この異常については神経心理学的には、細かい時間の知覚はミリ秒～秒の短い間隔の時間弁別課題で測定され、秒間隔の時間推定力については時間再生課題または時間推定課題で測定される(81)。時間弁別能について ADHD 対象に行った研究では、小児から成人まで、聴覚、視覚課題ともに ADHD 群の方が NC 群に比較して時間弁別能が低いことが示されている(99-103)。さらに、ワーキングメモリーに関するスコアが時間弁別能を反映するとの報告(97,98,103,104)もある。また、時間再生課題についても Barkley (31)を筆頭にこれまで

多くの報告が繰り返され、21 の研究において、再生時間の正確性(102,103,105)、  
Higher absolute discrepancy score(31,99,100,106-116) 、再生時間間隔の個人内標準  
偏差が高い(103,112,115)という点で ADHD 群と NC 群における群間差が示されている。  
その中には、小児のみで群間差が見られ成人では見られないとする報告(115)や IQ  
やワーキングメモリーという他の認知機能因子を制御した上で再生時間間隔が 12 秒  
以上と比較的長い時のみ群間差が見られるとの報告(117)も含まれており、病態や  
他の認知機能との関連についてさらなる検証が必要とされている(79)。

時間処理に関連する脳活動部位について検証した fMRI 研究について、モーター  
タイミングの検証のため感覚同期課題を用いた研究 には、0.6 秒間隔の視覚同期課  
題を用い ADHD7 人(うち 5 人がメチルフェニデート内服歴)、NC 9 人を比較した時、  
行動データ上の群間差は見られないものの右視覚野の活動性は ADHD 群が有意に  
低いという報告(118)、0.5 秒間隔の視覚同期課題を用い ADHD 21 人(うち 67%にメ  
チルフェニデート内服歴)と NC19 人を比較した時、行動データ上はタップ間隔の被験  
者内変動が ADHD 群で有意に高く、脳機能部位としては左下前頭回(IFG)、中前頭  
回(MFG)、両側の上側頭脳回(STG) と下頭頂小葉(IPL)、両側の 島、右小脳の活  
動性について ADHD 群が有意に低いという報告(119) と、0.5 秒以下の非シグナル感  
覚同期課題を用い ADHD11 人(うち 5 人がメチルフェニデート内服歴あり)と NC11 人  
を比較した時、行動データ上の群間差は見られないものの、脳機能部位について全



脳解析上、ADHD 群での右上頭頂小葉の活動性の低下がみられ、ROI 解析を行うと運動野両側対称部位に ADHD 群の有意な活動性低下がみられるという報告(120)がある。

また、時間弁別課題を用いた研究には以下の 3 つがある。0.3 秒から 0.5 秒間の時間弁別(視覚)課題を用い未服薬の ADHD 21 人、NC 17 人を比較した時、行動データ上の群間差なく、脳機能部位について全脳解析上、背外側前頭前皮質(DLPFC)、前帯状回(ACC)、捕捉運動野(SMA)における ADHD 群の有意な活動性低下がみられるという報告(121)と、同じ課題を用い、未服薬の思春期 ADHD 12 人、NC 12 人を比較した時、行動データ上の群間差なく、脳機能部位について全脳解析上 両側眼窩前頭皮質(OFC)、下前頭皮質(IFC)、内側前頭皮質(MFC)、ACC、両側背側線条体、右小脳における ADHD 群の有意な活動性低下がみられるという報告(81)、また、0.25 秒から 0.35 秒間の時間弁別(視覚)課題を用いメチルフェニデート服薬歴あり(撮像時休薬)の ADHD 14 人、NC 14 人を比較した時、行動データ上の群間差なく、脳機能部位については ROI 解析上、左 ACC、左後小脳部位、右上前頭皮質(SFC)における ADHD 群の有意な活動性低下および IFC と左後小脳部位間の functional connectivity の低下を認めたという報告(122)である。Hart らは時間処理に関する 11 の fMRI 研究(報酬系課題でもある異時点間選択課題も含む)のメタ解析を行い、左上前頭回、島、小脳、左上側頭回を含む左前頭—側頭—小脳回路の不全を指摘し、前述

の、注意や抑制に関与する右前頭—頭頂及び前頭\_基底核とは異なる新たな神経回路異常の存在を示唆した(123)。

以上をまとめると、ADHD の 3 つの中核症状のうち衝動性の因子については、実行機能障害に含まれる抑制機能低下や報酬系回路の異常に加え、時間的不注意や段取りの悪さをその特徴とする時間処理回路障害の関与も指摘されている。先行研究では、モータータイミングに関しては ADHD において年齢に関わらずミリ秒から秒単位の異常があることが強く支持されている。時間知覚については、時間弁別、時間再生能ともに ADHD 群での異常を示す報告がある一方、有意差がみられないとする報告や年齢による結果の違いや他の認知機能因子との関連が除外できない問題があり、今後さらなる検証が必要とされている(79)。また、ADHD を対象とした fMRI 研究を用いた時間処理障害の検証についても、広義の実行機能障害に含まれるモータータイミング、時間知覚についての知見が蓄積されている。しかし、初期の頃の研究には服薬群が多く含まれているという問題がある。前述や後述の通り、メチルフェニデートによって大脳基底核を中心に脳構造や脳機能に変化をもたらすという報告がみられており、本来の病態研究にあたっては未服薬群を対象とすることが望ましいが、未服薬対象の知見はまだ集積され始めたばかりである。

#### 第四項 形態磁気共鳴画像研究(structural MRI)と治療薬の効果検証

ADHD を対象に structural MRI の T1 強調画像上でスライスごとに視察で関心領域 (region of interest: ROI) の境界を決定し、領域内の体積を算出する方法である ROI 解析をおこなった研究では、小児 ADHD 群における前頭葉領域、小脳、脳梁膨大部、大脳全体及び右大脳、右背側線条体の容積減少が報告されている(124)。

Ellison-Wright らによる小児対象の VBM (voxel based morphometry :脳全体をボクセル単位で自動的に形態解析を行う方法)のメタ解析では、ADHD 群 114 名と NC 群 143 名を含んだ 7 つの研究を対象とした時の ADHD 群における右被殻と淡蒼球の灰白質の容積減少が報告されている(125)。

また、長期追跡研究では、小児 ADHD152 名(5 歳から 18 歳)と NC139 名(4 歳から 19 歳)が 10 年間追跡され、ADHD 群における前頭葉、線条体、頭頂葉、小脳領域各部位の脳容積の減少が指摘されている(126)。成人 ADHD においても灰白質全体の容積減少、上前頭回の容積減少と背外側前頭前皮質、眼窩前頭皮質、前帯状回、下前頭回、頭頂\_側頭部、小脳及び背側線条体や扁桃体といった皮質下領域における構造異常や未服薬成人 ADHD における両側視覚野の灰白質容量の減少(127)などが報告されてきた一方、大脳基底核や扁桃体、海馬については健常群との構造上の有意差は認められないという報告もみられている(33,128)。大脳皮質の菲薄化の程度はシナプスの刈込み現象や認知成熟度を反映すると考えられているが、Shaw らは 3

年ごとに最大4回のMRI計測を行い、ADHD群では対照群に比べて、皮質厚の成熟のピークが皮質領域全体において平均3年、前頭-側頭領域では最大4~5年遅延しているとのデータを示した(129)。Proalらは33年間の追跡研究にて、小児期ADHD群は成人期の診断に関わらず皮質厚の発達遅延および右背側線条体、右視床、両側小脳半球の灰白質減少がみられること、また成年期までADHD症状の持続する群と寛解群では内側後頭葉、島、海馬傍回 前頭領域の皮質厚に有意差がみられることを報告している(130)。

年齢や治療薬と脳構造の関連について、Nakaoらは小児/成人ADHD 378人、対照群344人対象のVBMのメタ解析を行なった。その結果、ADHDでは年齢によらず右レンズ核(被殻+淡蒼球)から背側線条体に及ぶ領域での灰白質減少が示された。さらに年齢と中枢神経薬メチルフェニデートの長期服用と大脳基底核の形態の関連を検証した結果、年齢が高い群及びメチルフェニデートの長期内服群では、大脳基底核の形態に健常群との差が見られず、加齢に伴い脳構造が正常化することや中枢神経刺激薬(メチルフェニデート)が脳構造の変化に関与していることが示唆された(131)。

fMRIを用いた研究では、実行機能障害について、アトモキセチン投与後に行動抑制課題遂行時の右下側前頭葉から側頭領域の脳の活性異常が改善するとの報告があ

る(87,132)。また、報酬系障害については、時間割引課題遂行時の ADHD 群での腹外側前頭部、線条体、視床、頭頂部位、小脳の脳活動がメチルフェニデート単回投与により健常群に近似するという報告があり(133)、報酬系障害の改善が示されている。課題遂行時間外の安静時の脳活動を調べた研究では、メチルフェニデートやアトモキセチン投与後のデフォルトモードネットワーク(Default Mode Network:課題遂行時間外の安静時の脳活動)の機能が「正常化」されるという報告がある(134-136)。その他には、治療効果を直接検証した研究ではないが、メチルフェニデート長期内服と脳機能の関連についてメタ解析を用いて調べた研究において(131)、長期のメチルフェニデート内服は脳構造だけでなく脳機能にも変化を生じさせることが示されている。

#### 第五項 fMRI 研究の新たな課題

これまで ADHD の衝動性に関連したfMRI 研究では広義の実行機能障害に含まれる抑制機能やモータータイミングや時間知覚という時間処理機能の低下について検証されてきた。

また、報酬関連課題を用いた fMRI 研究において遅延報酬課題で評価されてきたのは報酬量への動機や期待を反映させた行動と脳活動であり線条体や眼窩前頭皮質の関連が示唆されてきたが、それだけでは衝動性という ADHD の多様な側面の検証には不十分であった。代わって主流となった異時点間選択課題は即時に得られる少量の報酬か遅れて得られる多量の報酬かという行動選択の要素が加わることで、即時

報酬選択傾向という ADHD の病態モデルに即した行動選択と脳活動の関連の検証が可能となった。この課題では報酬に対する時間の成分に着目し報酬を待機する時間と脳活動の関連を検証することも可能である。しかし、ADHD 対象の異時点間選択課題を用いた研究はまだ数が少なく、課題中に実際の待機時間が生じる課題が用いられていないことから、実際に報酬を待機する時間の脳活動を正確に反映できていないという問題点がみられる。また、報酬量と報酬待機時間による脳活動の相違に着目した研究はまだ見られていない。

前述のとおり、衝動性の問題は成人期に至っても持続することが多く、小児期 ADHD との相違も含めた成人期 ADHD の脳神経基盤の異常の検証も重要である。しかし、成人 ADHD の fMRI 研究は数も少なくその知見にもばらつきが大きい。その理由として、交絡因子としてのサンプルサイズの少なさ、合併症の多さ、長期内服歴、幼児期に遡った病歴聴取の難しさなどが考えられている(33)。

また、先行研究においては服薬群が多く含まれているが、メチルフェニデートなどの中枢神経作用薬が脳基底核を中心に脳構造や脳機能に変化をもたらすという報告がみられているため、本来の病態研究にあたっては未服薬群を対象とすることが望ましい。

### 第三節 本研究の目的

小児期から成人期にかけて表現型を変遷させながらも持続する衝動性には複合的な要因があると考えられる。衝動性を説明する病態モデルとして、上記の実行機能障害と報酬系回路障害を並列した **Dual pathway model** (48,57) や時間処理障害を加えた **triple pathway model** (88)も、その1つである。

実行機能障害である抑制機能の低下という側面と、遅延回避を引き起こす「動機」の問題すなわち報酬系回路障害の2つの側面は、それぞれに異なる脳神経基盤を持つとされており(137)、このうち、衝動性における動機や遅延回避という側面に関連した神経基盤は、報酬系課題を用いて検証されてきた。また、神経心理課題中に実際に検証可能な「秒単位」といった短い時間の処理障害についてはこれまで実行機能障害に含まれるとされ、モータータイミングや時間知覚という形での検証がされ、時間処理障害という独立した神経心理学モデルおよび脳神経基盤がある可能性も示されている。しかしながら、ADHD 対象に fMRI を用いて動機や遅延回避を検証した先行研究においては、実際の課題遂行中に「報酬を志向して待機する時間」が生じているとはなかった。したがって、ADHD において示される時間知覚障害が報酬課題遂行にどのように関与するのかは明らかではない。

そこで、今回は課題中に実際に秒単位の報酬待機時間が生じる異時点間選択課題を用いることで、報酬を待機する上での時間成分に関連する脳活動を検証することを目的とした実験1を行う。

一方、異時点間選択課題において待機時間とのトレードオフが必要な「報酬量」である

が、報酬や損失の大きさに関する感度 (size sensitivity) の異常も ADHD の衝動性を説明する病態モデルの1つとして言われている(32,57,58)。これは ADHD ではいわゆる「損失(リスク)に対する感度の減弱」があるとされるが、損失すなわち負の報酬に対するfMRIを用いた ADHD の病態研究も限定的であり、将来の損失を予測したり待機するという異時点間選択課題を用いた先行研究はない。

そこで、実験1と同じ課題で報酬に加え損失条件を設定し、報酬条件と損失条件での行動および脳活動パターンについてその異同を検証し ADHD 群では、健常群と異なる行動選択パターン(即時報酬選択傾向や健常者でみられる符号効果について)を示すという仮説を検証する目的で実験2を行うこととする。



## 第二章 本研究

### 第一節 実験1「報酬待機時間と脳活動」

#### 第一項 目的

ADHDの病態における、報酬を実際に待機する時間の脳活動を検証すべく、報酬獲得までにMRI撮像内に可能な秒単位の待ち時間が生じる異時点間選択課題(Intertemporal choice task)を用い、ADHD群と健常群との相違についてfMRIを用いて検証することとした。メチルフェニデートの内服が脳構造や脳機能の変化をもたらすという報告(81)もあることから対象患者はすべて未服薬であることを条件とした。

## 第二項 方法

### 対象者

東京大学医学部附属病院および関連クリニック外来受診中の未服薬の成人 ADHD 患者から任意で研究参加に同意したものを 22 名をリクルートした。成人 ADHD の診断は DSM-IV の診断基準に基づき児童青年精神科医により行われ、幼少期の情報も母親を主としたよく知る人物から可能な限り聴取した。Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV™ (CAADID) 日本語版(28)、および Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS) 日本語版(30)を施行した。また現在の ADHD の症状については、Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) (25)、幼少期の ADHD 症状については DSM-IV の項目および Wender Utah Rating Scale (WURS) (26) 日本語版による評価を行った。他の精神疾患の合併については Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) を用いて評価した。エジンバラ利き手尺度を用いて、利き手を評価した。IQ (Intelligence quantity) については、WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised) あるいは WAIS-III (Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd ed) を用いて評価した(138,139)。さらに、機能の全体的評定尺度 (GAF : Global Assessment of Functioning scores) を用いて社会機能を評価し、日本語版自閉症スペクトラム指数 (AQ : Autism spectrum quotient) (140) を用いて自閉症症状を評価した。衝動性については、日本語版 Baratt 衝動性スケール第 11 版 (BIS-11: Barratt Impulsiveness Scale version 11)

(141) と行動抑制系・行動賦活系尺度日本語版(BIS/BAS 尺度 : Behavioral

Inhibition System/Behavioral Activation System)(142) を用いて評価した。

除外基準を、1) 大うつ病の合併、2) 躁病エピソードの存在、3) 統合失調症、4) その他明らかかな精神神経症状、5) 電気けいれん治療の既往、6) アルコールや物質依存症、7) MRI 撮像前 4 週間の精神神経作用薬の内服歴、8) FIQ が 85 未満、9) 左手利きとした。その結果、躁病エピソード 1 名、反社会性人格障害 1 名、物質依存/乱用 1 名が除外された。強迫性障害 1 名、全般性不安障害 1 名、気分変調症 4 名は対象に含まれた。

比較対照群は、病院スタッフおよびその家族、友人、本学学生などの他、新聞広告や HP での募集に応じ、自らの自由意志に基づいて同意した 24 名をリクルートした。

ADHD 群と同様の方法で、ADHD 症状とその他の精神神経症状について評価した。

IQ についてのみ ADHD 群と異なり、Japanese version of the national Adult Reading

Test (JART)(143,144) を用いて評価した。除外基準としては、1) 各 ADHD 症状評価ス

ケールのカットオフ値を超える、2) 神経疾患、3) 5 分以上の意識消失を伴うような頭部

外傷の既往、4) アルコールや物質依存症、5) 精神障害の既往歴、6) 左手利きとした。

その結果、ADHD 症状評価スケールのカットオフ値を超えた 1 名が除外された。

MRI 画像にノイズが多かった 12 名 (ADHD 群 5 名、NC 群 7 名) が除外され、最終的な解析対象は ADHD 群 14 名 (男性 5 名、女性 9 名)、NC 群 16 名 (男性 6 名、女性 10 名) となった。ADHD 群の診断のサブタイプは 14 名中 12 名が不注意優勢型、2 名は混合型であった。群間で性比、年齢、IQ に有意な差はなかった。被験者情報の詳細は表 2 の通りである。

被験者への謝金は、7500 円を標準とし課題成績によって最終報酬額が調整される方式が設定された。被験者は、実験1と実験 2 は同日に実施されたため、実験1での報酬獲得額と実験2で生じた損失額とを合わせた額が支払われた。被験者の謝金の合計は、6800 円から 8000 円の範囲であった。謝金は、後日、金融機関口座への振り込みにより支払われた。この研究は東京大学医学系研究科倫理委員会の承認をうけたものである (研究番号 3048)。研究従事者から研究に関する口頭および文章の説明を行ったのち、全ての被験者から文書にて同意書を得た。

表 2. 被験者の概要

	ADHD		Normal Controls		Group Difference (p-value)
	(N=14)		(N=16)		
	Mean	SD	Mean	SD	
Gender (m/f)	5/9		6/10		0.8
Subtype(Inatt/Com)	2/12				
Age (years)	31.2	6.7	32.2	4.8	0.65
Education (years)	15.4	2.4	17.4	2	0.03
Estimated IQ					
JART	108.8	9.8	112.5	6.5	0.25
WAIS-R or III	110.4	18.9			
ASRS (0-18)	11.1	2.4	2.3	1.6	<0.01
WURS (0-100)	64.4	17.6	20.2	12.4	<0.01
AQ (0-50)	22.6	3.8	12.8	5.6	<0.01
GAF (1-100)	67.7	12.8	85	9.4	<0.01
BIS-11 (30-120)	83.6	13.4	54.5	13.7	<0.01
BIS (7-28)	23.9	4.8	19.2	3.2	<0.01
BAS (13-52)	42.5	6.8	33.1	6.2	<0.01

Abbreviations: ADHD, Attention-deficit hyperactivity disorder; Inatt, inattention type; Com, combined type; IQ, Intelligence quotient; JART, Japanese version of the national Adult Reading Test; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; ASRS, Adult ADHD Self-Report Scale; WURS, Wender Utah Rating Scale; AQ, Autism spectrum quotient; GAF, Global Assessment of Functioning scores; BIS-11, Barratt

Impulsiveness Scale version 11; BIS/BAS, Behavioral Inhibition System/Behavioral Activation System.

## fMRI 実験課題

被験者が各試行で少量即時および多量遅延オプション間の選択を行う異時点間選択課題を用いた(78,145)(図 3)。各試行では黒のモザイクで覆われた白色(少量即時オプション:10円)と黄色(多量遅延オプション:40円)の正方形が、2秒間画面の左右に呈示された。被験者が画面に対応した2つのボタンのいずれかを押すことにより、左右どちらかの正方形を選択すると、選択した色の正方形の黒モザイクが自動的に400ミリ秒間隔で数個ずつ消えた。黒モザイクが全て消えたところで1試行が終了し、10円あるいは40円という獲得した金額が1000ミリ秒間、画面に呈示された。次の試行では、白色と黄色の正方形は、新規のモザイクパターンで表示された。黒モザイクが多いほど1試行終了までに時間を要するため、黒モザイクの数が報酬待機時間に対応していた。黒モザイクの初期数は、必ず少量報酬での遅延が多量報酬での遅延より短くなるよう設定された均一な分布の中からランダムに呈示された。各試行で、被験者は即時少量報酬(白色)と、より遅延する多量報酬(黄色)のいずれかを黒モザイクの数を比較し、モザイク数と獲得金額のトレードオフを行い選択する必要があった。10円と40円という金額の比率があることから、黄色い四角のモザイク数が白い四角のモザイク数の4倍以上のときは白い四角を選択し、黄色い四角のモザイク数が白い四角のモザイク数の4倍以下のときは黄色い四角を選択するとそのセッションにおける最終報酬額が最大化される設定となっているため、最終報酬金額が高いほど、視覚的判断により適

切な選適切な方を選択したこととなる。しかし、黒モザイクの数をカウントし時間を計算するのではなく、白色と黄色の四角の視覚的印象に基づき意思決定されるようにするため、2秒内にボタンが押せなかったときには、ペナルティ(-100円)を課した。試行は約3分続き、6回繰り返して行われ、課題遂行合計時間は約20分であった。

被験者には、MRIスキャナーの外で課題の教示(資料1)を行ない、練習試行後に本試行を実施した。なお、被験者は実験2で後述する損失条件も同日に実施しており、報酬条件と損失条件の実施順序は被験者間でカウンターバランスをとった。

報酬条件についての教示では、以下の点を伝えた。1)白色の正方形を選択すると10円、黄色の正方形では40円がもらえること、2)制限時間内で最終報酬総額が最大となる選択をすること、3)黄色を覆うモザイクの数は必ず白色を覆うモザイクの数より多くなっていること、4)黒モザイクが消える速さは一定なので、黄色を覆うモザイクが消えるほうが白を覆うモザイクが消えるよりも時間がかかること、5)黄色はもらえる金額は高いが1試行が終わるまでに時間がかかり、白色はもらえる金額は低いと1試行が終わるまでに時間がかからないこと、6)黄色ばかり選んでいると待ち時間が長くなってしまい、一方、白ばかり選ぶと一回あたりの金額が少なくなってしまうこと、7)それぞれの正方形を覆うモザイクの数はばらつきがあり、黄色でも比較的モザイクの少ないものもあれば、白でも比較的モザイクの多いものがあるので、最初のモザイクのおおよその数



を見て、どちらがより有利かを判断すること、8) 2秒内に選択できなかった場合、ペナルティ(-100円)が課されるので、モザイクを数えずに直感的に選ぶこと、9) 研究謝金はベース (7500円) に、課題で実際に得た金額が加えられること。

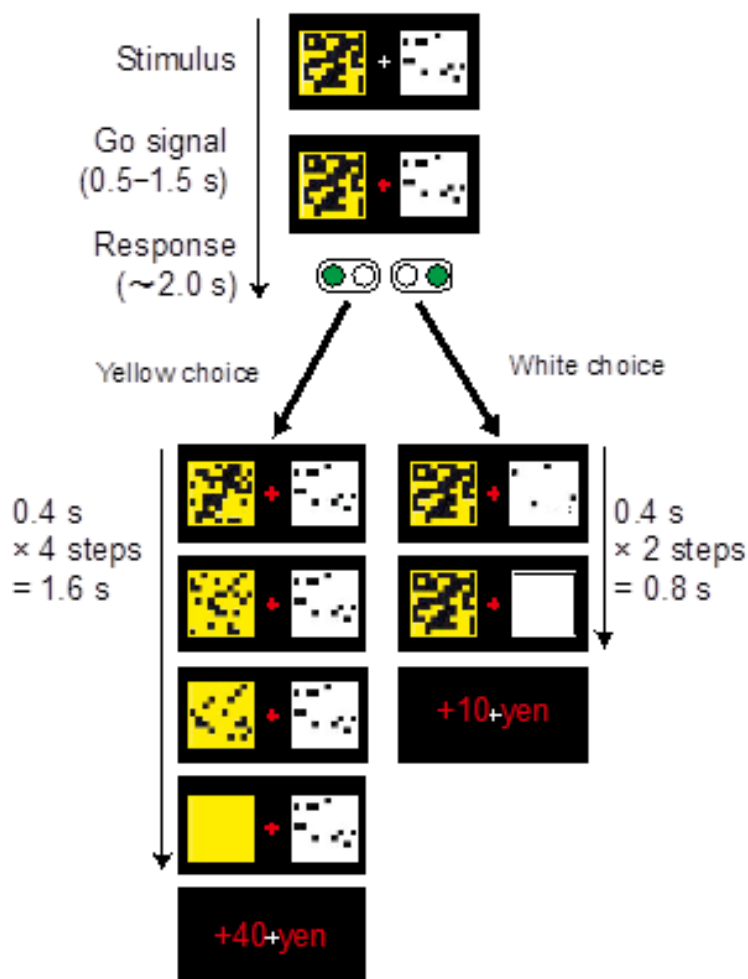


図3 本研究で用いた異時点間課題

被験者は、手元の反応ボタンを押して、白色か黄色のどちらかの四角を選ぶように教示された。白色を選ぶと10円、黄色を選ぶと40円が得られた。

## 実験の説明

○○さん、本日は実験に参加いただきありがとうございます。

この実験では、「すぐにすくない金額をもらうか、少し後に多い金額をもらうか」を選択するとき、および「すぐにすくない金額を支払うか、少し後に多い金額を支払うか」を選択するときの脳活動を調べます。

実験の流れを説明いたします。

まず、実験の説明、同意書・事前アンケートの記入を約5～10分かけて行います

次にこれから、ノートPCを使って課題の説明、課題の練習を約5分間おこないます。

そのあと、隣のMRI室に移動していただき、MRI装置の調整のあと、

実験課題1を約20分間行っていただきます。

実験課題1が終わったら、構造画像の撮像を約10分間行います。

その後今度は実験課題2を約20分行っていただきます。

ここまででMRI撮像はおしまいで、その後、こちらの部屋に戻ってきていただき、

事後アンケートにお答えいただくのに約1時間いただきます。

### [課題の説明]

○MRI装置の中で2種類の課題を行っていただきます。一つの課題は約20分かかります。

○それぞれの課題は6つのセッションから構成されています。画面に「Session 1 Wait」と表示されてから10秒ほど固視点（白の十字）のみの画面が続いた後、「Session 1 Start」の

画面になりセッションが始まります。このあとで、ポチポチとボタンを押す課題が始まり、一つのセッションあたり3分ほど続きます。

セッションが終わると、「Session over」という文字が約2秒間表示されます。その後また最初に戻って、約10秒間、白の十字画面が続きます。この約10 秒間に目をつぶったりして休憩してください。頭は動かさないようにしてください。

以上の流れが全部で6回繰り返され、これは実験課題1、実験課題2ともに共通です。

次に3 分間のセッションに含まれるトライアルについて具体的に説明します。

- (1) スクリーン上に、黄色と白色の正方形が、真ん中の十字マークをはさんで左右に表示されます。これらの正方形は、複数の黒色の小さい正方形でモザイク状に隠されています。今日やっていただくことは、これらのモザイクを全て消して、黄色または白色の正方形がすっかり見えるようにすることです。ひとつ気をつけていただきたいのですが、実験中はなるべく中央の固視点を注視してしてください。
  
- (2) 数秒後、固視点が報酬課題では白色から赤色に、支払課題では白色から青色に変化します。この時に、手元にある2つの押しボタンの右・左を使ってどちらかの正方形を選んでください。たとえばここでは黄色を選びたい場合は左ボタンを押し、白を選びたい場合右ボタンを一回だけ押しと、選んだほうの正方形を覆っているモザイクが減ります。  
  
固視点の色が変化してから2 秒以内にボタンを押さない場合はエラーになります。  
  
また、早く押しすぎてもそれもエラーになります。  
  
エラーの場合は、ペナルティ(-100 円)が加算されます。確実にボタンを押してください。
  
- (3) 正方形が完全に黄色、もしくは白色になった時に、金額が与えられます。  
  
課題1（報酬課題）では、白色の正方形では10 円、黄色の正方形では40 円 がもらえます。

課題2（支払課題）では、白色の正方形では-10 円、黄色の正方形では-40 円 ひかれます。

(4) 金額が与えられた時点で1 トライアルが終了し、新しいトライアルが始まります。

ここまでで何か質問はありますか。

- 最終的にお渡しする謝金は、ベース（7500 円）に、これらの課題で得た金額を加えます。支払が多い場合は、謝金はベースより少なくなることがあります。
- 最終的にもらえる金額が多くなるような選択をしてください。つまり、報酬課題では、制限時間内での報酬総額が多くなるように、支払課題では、制限時間内での支払総額が少なくなるように選択してください。
- 黄色を覆うモザイクの数は必ず白を覆うモザイクの数より多くなっています。黒モザイクがスルスルと消える速さは同じなので、つまり、黄色を覆うモザイクが消えるほうが白を覆うモザイクが消えるよりも時間がかかります。

【報酬課題の場合】つまり、黄色はもらえる金額は高いが時間がかかります。ただし、ここでは制限時間があるので、制限時間内により金額を多くするためには、黄色ばかり選んでいては待ち時間が多くなってしまい、白ばかり選ぶと頻繁にもらえるが一回あたりの金額が少なくなってしまうので、そのあたりをどちらがいいのか秤にかけて選んでもらう必要があります。

【支払い課題の場合】つまり、黄色は支払う金額は高いが時間がかかります。ただし、ここでは制限時間があるので、制限時間内により金額を少なく支払うためには、黄色ばかり選んでいては一回あたりの支払金額が大きく、白色ばかり選ぶと一回あたり支払う金額は少ないが頻繁に払わなくてはなりません、そのあたりをどちらがいいのか秤にかけて選んでもらう必要があります。

ただし、それぞれの正方形を覆うモザイクの数は、各試行の始まりにおいてばらつきがあります。黄色でも比較的モザイクの少ないものもあれば、白でも比較的モザイクの多いものがあったりします。したがって、最初のモザイクのおおよその数を見て、どちらがより有利かを判断してください。ただし、その間2秒しかなく、数えている暇はないので、直感的に選んでください。

以上が課題の説明です。

それでは実際に練習してみましょう。

## fMRI 撮像方法

八重洲クリニックに設置されている Philips 社製 Achieva 3.0 テスラのスキャナー (Amsterdam, the Netherlands) を用い T1 強調構造画像および T2 強調 echo planar imaging (EPI) を撮像した。撮像の設定は、繰り返し時間 2,000 ms、エコー時間 50 ms、フリップアングル 90°、マトリックスサイズ 128×128、field of view 92 × 192 mm<sup>2</sup>、スライス厚を 4 mm、ギャップなしとした。

課題の呈示には、Presentation software (version 14.5; Neurobehavioral Systems, Albany, CA) を用いた。視覚刺激は、検査台の足下に置かれたプロジェクターによってスクリーンに映写された。被験者は、ヘッドコイルに取り付けられた反射鏡を通して、スクリーンを見た。撮像中、被験者は反応ボックスを右手に持って、課題を行なった。

## fMRI 前処理

前処理および統計解析には SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London, U.K.) を用いた。画像の安定化を図るため最初の 6 ヴォリュームデータは破棄とした。得られた個々の脳画像は前処理として撮影時に生じた頭部の動きの補正 (Realignment) を行った後、MNI (Montreal Neurological Institute) テンプレートへの解剖学的標準化 (Spatial Normalization) を行い、EPI 画像の信号対

雑音比を改善するため空間的平滑化(Spatial Smoothing) (ガウシアンフィルタ法 8

mm, full width at half-maximum)を行った。

## 行動データ解析

課題において、選択の後モザイクが完全に消失し金額が提示されるまでの時間を待機時間、選択開始の合図提示からボタンを押すまでを反応時間と定義した。10円と40円のそれぞれの選択に対して、各被験者の平均待機時間、平均反応時間を算出し、ADHD群とNC群でのt検定を行いグループ間で比較した。本課題において、被験者はモザイク数と獲得金額のトレードオフを行い選択を行う。10円と40円という金額の比率があることから、黄色い四角のモザイク数が白い四角のモザイク数の4倍以上のときは白い四角を選択し、黄色い四角のモザイク数が白い四角のモザイク数の4倍以下のときは黄色い四角を選択するとそのセッションにおける最終報酬額が最大化される設定となっていた。この、最終報酬額が最大化される方の選択を行った回数 of 全選択回数における割合を合理的選択率として算出しADHD群とNC群でのt検定を行いグループ間で比較した。

## fMRI データ解析

fMRI における脳活動のモデル化について



実験の結果得られる BOLD 信号の一連の変化は時空間的な一連の変化を説明する説明変数に  $x_i(t)$  に重み (偏回帰係数  $\beta_i$ ) を掛け算した項の総和とこの総和だけでは説明できないノイズ項  $e(t)$  や定数項との和でモデル化される。

このモデルは一般線形モデル (GLM: General Linear Model) といわれている。

下式はとくに変数が正規化されている場合の表現となる。

$$y(t) = \beta_1 \cdot x_1(t) + \beta_2 \cdot x_2(t) + \dots + \beta_n \cdot x_n(t) + e(t)$$

実際に計測される BOLD 信号の時間的变化 (波形) は単なる矩形的な変化を示すわけではない。そこで SPM (Statistical Parametric Mapping) では、基底関数 (basis function) という関数を脳から出力される基本的な反応波形としてモデル化している。この基底関数とは脳から出力されるインパルス応答のことである。インパルスとは日本語ではいわゆる衝撃のことであり、理論的には時間幅ゼロのデルタ関数 ( $\delta(t) = 1, t=0; \delta(t)=0$ ) のことである。インパルス応答とはあるシステムにインパルスが入力したときにそのシステムから出てくる出力 (output) のことである。これは、様々な入力に対してそのシステムがどのように変化を示すかが明らかにされているので、SPM ではこの反応波形を参考にして HRF と呼ばれる関数を基底関数として用いている。HRF とは Hemodynamic response Function (血液動態関数) のことで、言い換えると脳の BOLD 信号をシミュレートしたものである。BOLD 信号の時間的变化の特徴として、刺激提示

後 4～6 秒でピークを形成し 20～30 秒でベースラインに戻るといような変化を示す。

この HRF を脳から出力されるインパルス応答と考えることにより長時間にわたる連続的な刺激や課題などの提示によってどのような反応が脳から出力されるかが計算できる (図 4)。

このようにタスクブロックによって脳からどのような反応波形が出力されるかを簡単に計算することができ、この計算は一般に HRF とタスクブロックとのコンボリューション (畳み込み積分: convolution) とよばれている。このようなタスクブロックに相関する脳からの反応の予測波形を GLM の説明変数とするのである。そして、すべてのボクセルにおいて、この GLM から計算される  $y(t)$  と実際に計測された BOLD 信号の波形がもっともよく合致するように、説明変数の偏回帰係数 ( $\beta$ ) を計算する。このようにしてもとめられた回帰係数の値が、まさに各条件に対応する脳機能画像の賦活 (activation) の強さを表す(146)。

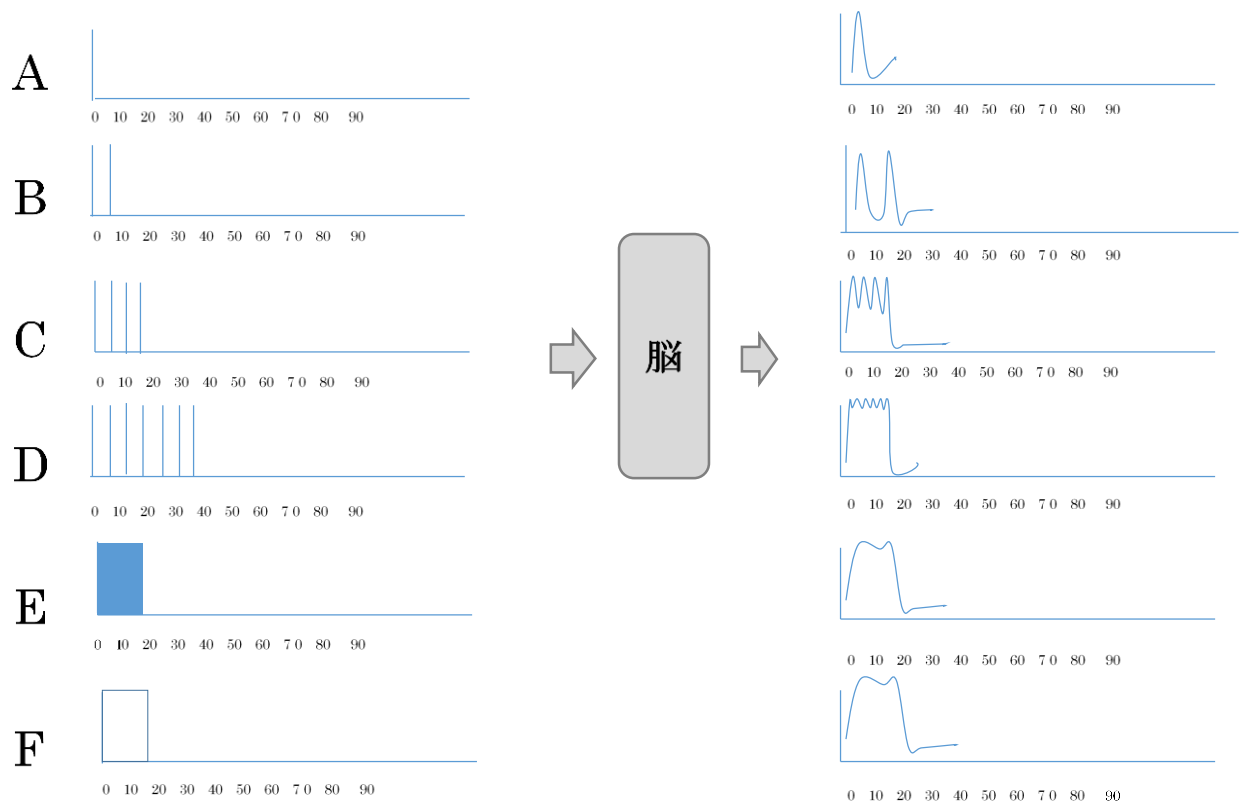


図 4. 左側は刺激の入力、右側は刺激に対する HRF を示す。A では刺激の入力が 0 秒時にあり、刺激提示後 4~6 秒でピークを形成し 20~30 秒でベースラインに戻るといような HRF となる。B では、20 秒の時間間隔で入力が 2 回続けてあり、それぞれの入力に対して HRF がひとつずつ出力され、2 つの波形に重なりはほとんど見られない。A から E へと図の下に行くにつれて、短い時間間隔で刺激の入力があると HRF の重なりが多くなりほぼ、連続で滑らかな反応波形となる。F では、刺激提示間隔を限りなくゼロに近づけると、それはブロックに限りなく近い形となる。この波形が、ひとつのタスクブロックによって生じる脳の BOLD 信号の予測値となる(146)。

## 本実験における fMRI 画像解析

画像解析においては、選択と待機時間、報酬獲得の脳活動を分離するため①刺激の表示、②報酬表示、③刺激表示から報酬表示まで待機時間中の 400 ミリ秒ごとのステップという 3 つの event related regressors を立てた。被験者が 2000 ミリ秒(2 秒)以内にボタンを押して失敗している試行を除外した。すべての説明変数は、正規の血液動態関数で畳み込まれ一般線形モデルに入力された。

## ROI の決定

全被験者 (NC および ADHD) における 全 event related activity の  $\beta$  値 (一般線形モデルの係数) について一標本 t 検定を行い、クラスターレベルの equivalence  $k$  が 50 以上である部位のうちピークのしきい値を uncorrected  $p < 0.001$  と設定し有意であったクラスターボクセルを関心領域 (ROI: Region Of Interest) とした (step1)。

### 個人解析

各被験者につき、③刺激表示から報酬表示まで待機時間中の 400 ミリ秒ごとのステップの BOLD に対し実際の待機時間の長さをパラメーターとしてパラメトリックモデレーションを行った結果を待機時間に関連したコントラストとした。

### 集団解析

各被験者レベルでの、ROI 内すべてのボクセルの平均 BOLD について、一般線形モデルを使用し、待機時間に関連したコントラストの値 (待機時間の長さ と BOLD 信号 (ベータ値) の相関値) の平均値を計算し、さらにこの平均値を用い集団解析 (ADHD 群、NC 群の二標本 t 検定) を行った。ROI 解析には Mars Bar toolbox を使用した (step2)。

## 臨床症状との相関解析

ADHD 群と NC 群とで腑活に差がみとめられた ROI について、BOLD 信号(平均ベータ値)と臨床指標 (IQ、年齢、ASRS 得点、WURS 得点、BIS-11 得点、BIS 得点、BAS 得点)とで Pearson の積率相関解析を実施し、病態と脳活動の関連について検討した。

## 第三項 結果

### 行動データ

各試行における合理的選択率の平均値については、ADHD 群では 71.9% (SD=0.077)、NC 群では平均 72.3% (SD=0.09) で群間差が見られなかった ( $p=0.94$ )。平均反応時間は、10 円選択時、ADHD 群では平均 1.7 秒 (SD=0.22)、NC 群では平均 1.81 秒 (SD=0.19) で群間差は見られず ( $p=0.15$ )、40 円選択時についても、ADHD 群で平均 1.71 秒 (SD=0.23)、NC 群で平均 1.72 秒 (SD=0.22) で群間差は見られなかった ( $p=0.85$ )。また、平均報酬待機時間は、ADHD 群で 10 円選択時は平均 3.35 秒 (SD=0.18)、NC 群で 10 円選択時は平均 3.43 秒 (SD=0.43) と群間差は見られず ( $p=0.53$ )、40 円選択時についても、ADHD 群で平均 11.7 秒 (SD=1.3)、NC 群で平均 12.2 秒 (SD=0.19) で群間差は見られなかった ( $p=0.19$ )。ペナルティ出現頻度は、ADHD 群で 2% (SD=0.2)、NC 群で 1.1% (SD=0.2) と群間に有意な差は見られなかった ( $p=0.22$ )。ADHD 群と NC 群での t 検定の結果を表 3 に示した。最終報酬金額は

ADHD 群が 1443 円、NC 群が 1381 円であった。ADHD の不合理に即時報酬を選択する傾向は示されず、ADHD 群と NC 群での待機時間に応じた行動選択にも違いはないことが示された。

## 画像データ

全被験者 (NC および ADHD) における 全 event related activity の  $\beta$  値 (一般線形モデルの係数) について一標本 t 検定を行い、クラスターレベルの equivalence k が 50 以上である部位のうちピークのしきい値を uncorrected  $p < 0.001$  と設定し有意であった 9 領域が関心領域 (ROI: Region Of Interest) となった (表 4)。9 つの ROI について、ADHD と NC の BOLD 信号 (待機時間に関連したコントラストの値) の平均値について二標本 t 検定を行ったところ、3 つの領域 BA17 ( $p=0.004$ )、BA18 ( $p=0.006$ )、背側線条体 ( $p=0.045$ ) で有意差が認められた (表 5 および図 5、6)。

## 臨床評価尺度との相関

ADHD 群と NC 群とで賦活に差が認められた BA17、BA18、背側線条体の BOLD 信号 (待機時間に関連したコントラストの値) と臨床指標 (IQ、年齢、ASRS 得点、WURS 得点、BIS-11 得点、BIS 得点、BAS 得点) とで Pearson の積率相関解析を行なった (表 6)。その結果、ADHD 群における BIS-11 得点と背側線条体、BA18 における BOLD 信号に有意な負の相関がみられた (図 7)。同様に ADHD 群における WURS 得点と BA17、BA18 における BOLD 信号 (待機時間に関連したコントラストの値) に有意な負

の相関が見られた(図 8)。IQ や年齢、GAF はいずれも BOLD 信号との相関は見られなかった。

表 3. 課題遂行成績

---

ADHD	Normal Controls	Group
------	-----------------	-------

---



	(N=14)		(N=16)		Difference
	Mean	SD	Mean	SD	(P-value)
合理的選択率 (%)	72.0	0.077	71.7	0.09	0.94
平均反応時間 (sec)					
10 円	1.7	0.22	1.81	0.19	0.15
40 円	1.71	0.23	1.72	0.22	0.85
平均待機時間 (sec)					
10 円	3.35	0.18	3.43	0.43	0.53
40 円	11.7	1.3	12.2	1	0.19
ペナルティ (%)	2.0	0.2	1.1	0.2	0.22

表 4 ROIs

ROIs	x {mm}	y {mm}	z {mm}	cluster Equiv k	Peak T
Broadman area 17	-18	-94	-6	2629	6.19*
Broadman area 18	18	-96	-4	7797	5.90*
Caudate nucleus	-2	2	18	3812	5.27*
Broadman area 11	-38	46	-10	199	4.87*
Broadman area 3	60	-12	24	152	4.47*
Cerebellar tonsil	24	-50	-42	106	4.20*
Thalamus	-2	-32	16	89	4.46*
Broadman area 6	-12	22	62	65	4.64*
Caudate nucleus tail	-26	-36	8	52	4.02*

\* Uncorrected  $p < .001$

表 5 2 標本 t 検定

ROIs	BOLD signal		
	ADHD	NC	p value
Broadman area 17	-0.0062	-0.0290	0.004
Broadman area 18	-0.0047	-0.0204	0.006
Caudate nucleus	-0.0035	-0.0198	0.06
Broadman area 11	0.0008	0.0095	0.61
Broadman area 3	0.0013	-0.0055	0.13
Cerebellar tonsil	-0.0076	-0.0154	0.26
Thalamus	-0.0048	-0.0389	0.14
Broadman area 6	-0.0057	0.0036	0.41
Caudate nucleus tail	-0.0029	-0.0228	0.045

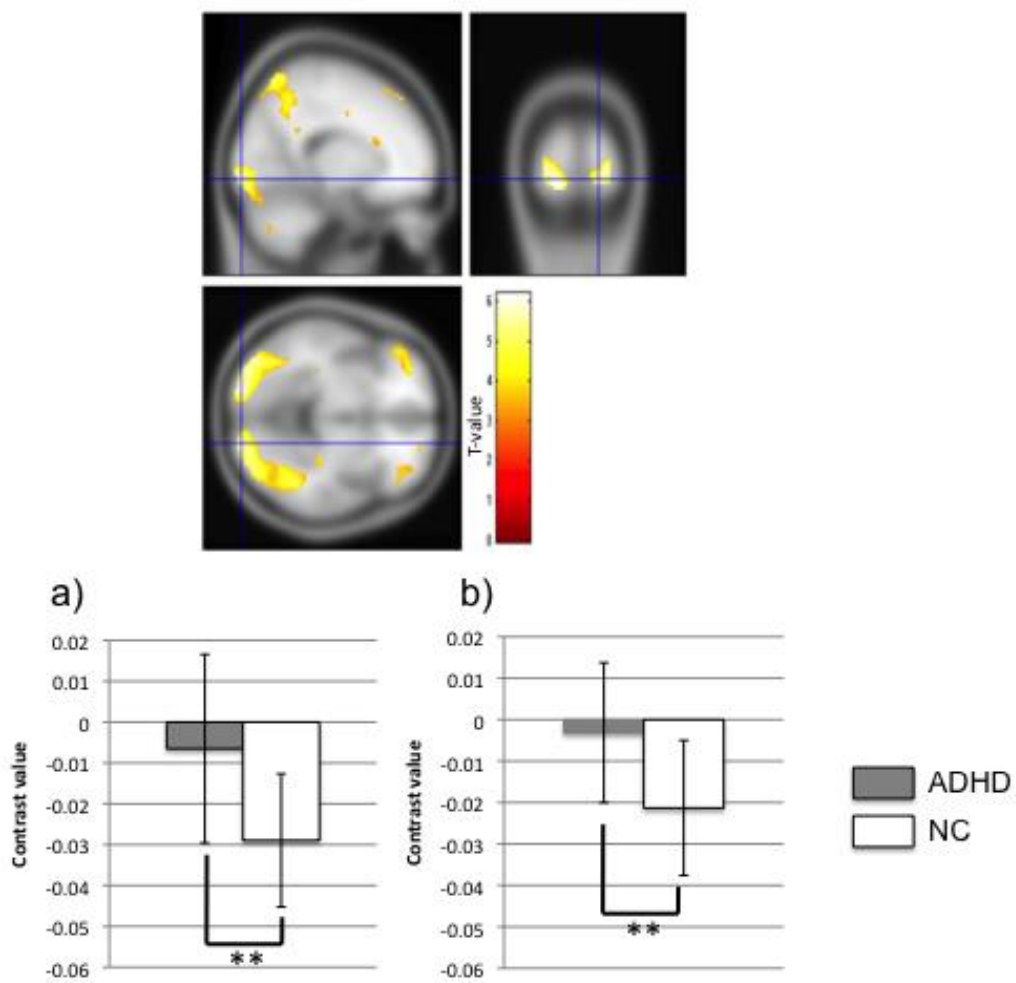


図 5 待機時間の長さとは BOLD 信号の相関に群間差が示された領域。

a) は BA17 野、b) は BA18 野。棒グラフの白色は NC 群、灰色は ADHD 群を示す。縦軸の Contrast value は「待機時間の長さとは BOLD 信号(ベータ値)の相関値」を示す。



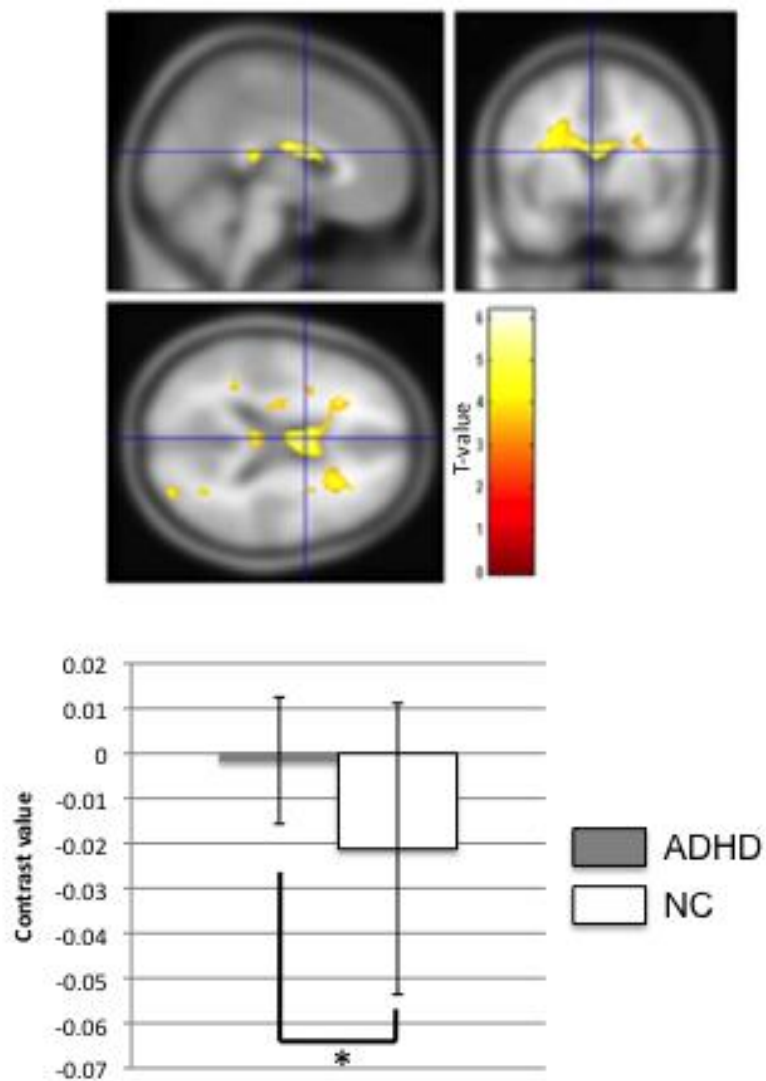


図 6 待機時間の長さと BOLD 信号の相関に群間差が示された領域。

棒グラフの白色は NC 群、灰色は ADHD 群を示す。縦軸の Contrast value は「待機時間の長さと BOLD 信号（ベータ値）の相関値」を示す。背側線条体において群間差が示された。

表 6 BOLD 信号と臨床症状の相関解析結果

		Broadman area 17	Broadman area 18	Caudate nucleus tail
Age	r	0.135	0.175	-0.14
	p	0.645	0.549	0.634
IQ	r	0.416	0.42	-0.009
	p	0.139	0.135	0.976
ASRS	r	-0.424	-0.496	-0.028
	p	0.131	0.071	0.923
WURS	r	-.776**	-.800**	-0.453
	p	0.001	0.001	0.104
BIS-11	r	-0.456	-.597*	-.567*
	p	0.101	0.024	0.035
BIS	r	-0.479	-0.443	-0.337
	p	0.083	0.112	0.238
BAS	r	0.131	0.13	0.032
	p	0.654	0.658	0.913

Abbreviations: IQ, Intelligence quotient; ASRS, Adult ADHD Self-Report Scale; WURS, Wender Utah Rating Scale; BIS-11, Barratt Impulsiveness Scale version 11; BIS/BAS, Behavioral Inhibition System/Behavioral Activation System.

\*\* p<.001

\* p<.05

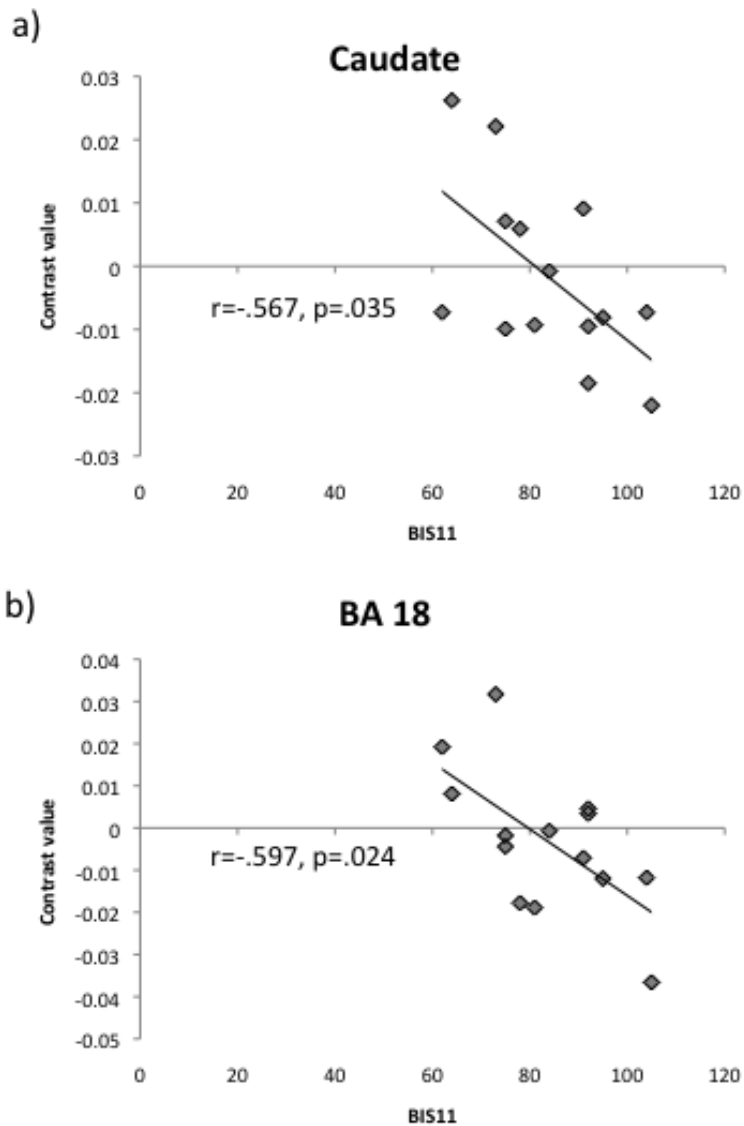


図 7 ADHD 群における BOLD 信号と BIS-11 得点の散布図。

a) 背側線条体、b) BA18。BIS-11 得点と背側線条体 ( $r = -.567, p = .035$ )、BA18 ( $r = -.597, p = .024$ ) における BOLD 信号 (待機時間に関連したコントラストの値) に負の相関がみられ、BIS-11 得点が高い (衝動性が高い) ほど、BOLD 信号が小さいことが示された。



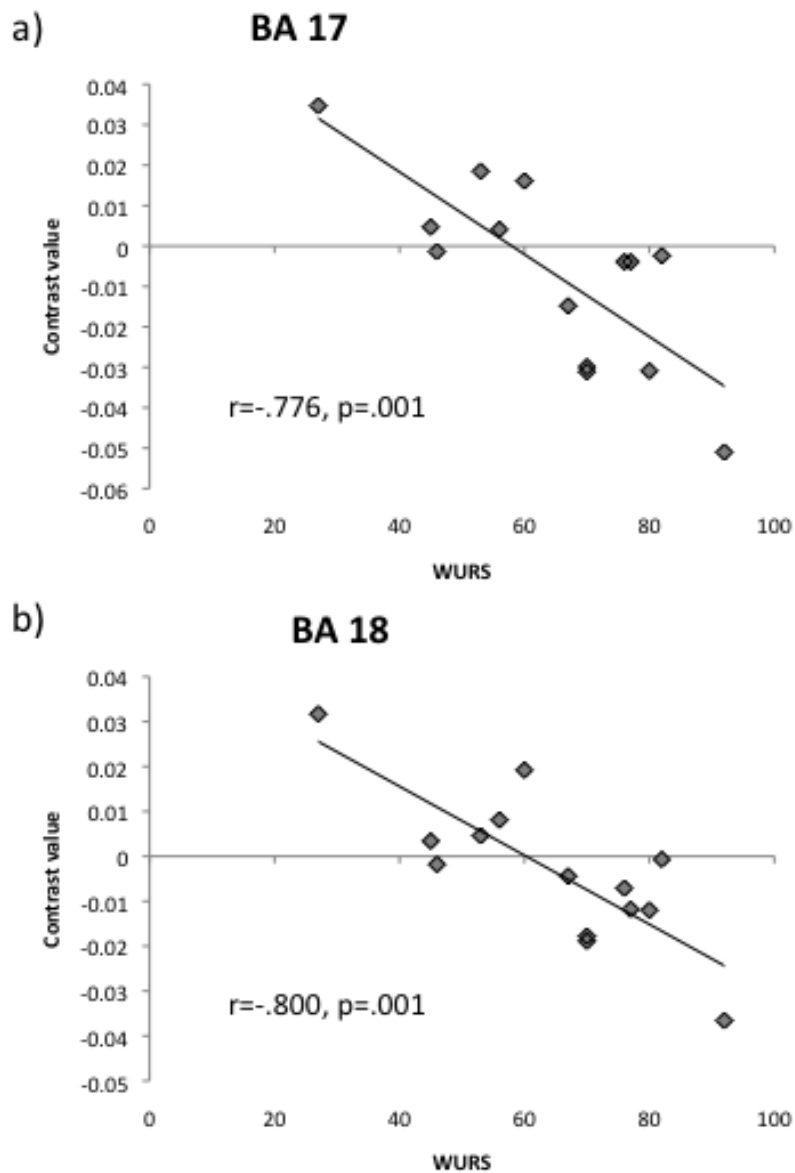


図8 ADHD群におけるBOLD信号とWURS得点の散布図。

a) BA17野、b) BA18野。WURS得点とBA17 ( $r = -.776, p = .001$ )、BA18 ( $r = -.800, p = .001$ )におけるBOLD信号(待機時間に関連したコントラストの値)に有意な負の相関がみられ、WURS得点が高い(学童期のADHD症状が重篤)ほど、BOLD信号が低下することが示された。

#### 第四項 考察

今回、新たな異時点間選択課題を用いた fMRI 研究により、ADHD の報酬待機時間中の脳活動が健常群と異なる部位を検証することを目的とし結果を得ることができた。本課題で得られる行動データにおいては、これまでの異時点間選択課題で検証されていた従来の即時報酬選択傾向でだけではなく、最高報酬額獲得を志向し、より合理的な方を視覚的判断で選択する傾向についての結果を示すことができた。

#### 行動データ結果について

本実験において、最終報酬額が最大化される方の選択、すなわち黄色い四角のモザイク数が白い四角のモザイク数の 4 倍以上のときは白い四角を選択し、黄色い四角のモザイク数が白い四角のモザイク数の 4 倍以下のときは黄色い四角を選択する率については、その平均値に群間差が見られなかった。これは、ADHD 群において、待機時間を忌避するがために損な(不合理な)即時報酬を選択する傾向がみられるわけではないことを示している。また、平均反応時間および平均報酬待機時間において、10 円、40 円各選択時の待機時間にも群間差はなく、ADHD 群と NC 群での待機時間に応じた行動選択に違いがないことが示された。

ADHD の衝動性については先述の通り、表現型を変えて残存することの多い症状とされるが(3-7)、時間割引課題を用いた研究報告では年齢と共に時間割引率は上昇

(衝動性低下)するという知見(74)も得られており、成人 ADHD では、行動上の即時報酬選択傾向は示されにくいと考えられる。成人 ADHD を対象とした異時点間選択課題(時間割引課題)を用いた先行研究でも、即時報酬選択傾向は示されていない(80)。

また、小児を対象とした先行研究では、不注意優勢型と混合型とでは混合型のみが高い時間割引率すなわち衝動性の高さを示しており(56)、今回の被験者は、14 名中 12 名が不注意優勢型を示していることが結果に影響していることも十分に考えられる。成人期 ADHD の診断やそのサブタイプの検証はまだ新しい概念であり、小児 ADHD の診断やサブタイプとの相違点および報酬系回路を含めた脳神経基盤の相違についても今後さらに検討していく必要がある。

### **fMRI 画像の結果について**

本実験において、背側線条体、後頭葉(BA17、BA 18)における報酬待機時間に関連する脳活動で、ADHD 群で NC 群よりその BOLD 信号(待機時間に関連したコントラストの値)が小さいという群間差を認めた。

今回の課題は画面の左右に呈示される白色と黄色の四角を選択するにあたり、被験者は 2000 ミリ秒内に判断する必要があった。そのため、黒のモザイクの数をカウントし時間を計算するのではなく、あくまで白色と黄色の四角の視覚的印象に基づいた意

思決定がされることを前提としており、また、選択後もモザイクが消失していく画面を視覚的に捉える必要があるため視覚認知機能を要する課題だった。今回、ADHDとNCでその時間に関連する活動性に群間差を認めたBA17(一次視覚野:V1)は、静止、または運動する対象に関する情報の処理に特化し、また、パターン認識に力を発揮する。また、同じくBA18(二次視覚野:V2)は視覚野の2番目に広い領域で、視覚連合野の1番初めの領域であり、機能的にはV2はV1と多くの共通な特性を持つ(147)。

また、健常対象の研究において、後頭葉は背側注意路(右背外側前頭前野、頭頂、小脳)と相互作用し、注意保持に関与しているとの報告(148)や不要な刺激に対する注意抑制に関与していることを示した報告もある(149)。この不要な刺激を無視することの苦手さはADHDにとって中核的な症状といえる。ADHDにおける視覚野、視覚路に焦点をあてた脳画像研究はこれまでみられていないが、複数の画像研究で、後頭葉、視覚野(BA18, BA19)の異常を示す報告がみられている(45,150,151)。例えば形態画像研究においては、未服薬成人ADHDにおける両側視覚野の灰白質容量の減少を示した報告がみられ(127)、また小児期ADHDの33年の追跡研究からは、成年期までADHD症状の持続する群では内側後頭葉の皮質厚が他の領域に比較し薄いと報告がみられており(130)、加齢に伴う形態的な成熟遅延が示唆されている。また、機能画像研究においては小児ADHDでは頭頂部と後頭部にて空間課題遂行中の活動性の低下が認められたとの報告(152)や、成人ADHDでは抑制課題やワーキング

メモリー、注意課題において後頭領域の活動性上昇が認められる (42,150,151,153)との報告、モータータイミングの検証のため 0.6 秒間隔の視覚同期課題を用いたとき右視覚野の活動性が ADHD 群では有意に低いという報告(118)などである。

以上より、今回の実験で得られた視覚野における ADHD 群の NC 群に比較した活動性の低下所見は、本課題に必要とされた視覚情報に対する注意保持や不要な刺激に対する注意抑制の困難が ADHD 群において存在したことを示すものと考えられる。

本実験では同様に背側線条体における群間差も認められた。背側線条体については異時点

間選択課題を用いた fMRI 研究において遅延報酬選択時と即時報酬選択時の

BOLD の差分は ADHD 群のほうが高いという先行研究の結果(80)が得られている。

また、PET を用いた研究では、未内服の成人 ADHD において対照群に比較するとド

ーパミントランスポーター (DAT) の結合が右の背側線条体で有意に上昇しているとの

報告(154)がある。その他にも、左背側線条体の D2/D3 受容体の可変性の有意な低

下の報告や、メチルフェニデート投与後の背側線条体におけるドーパミン活性の低下

やドーパミン活性と不注意症状スコアとの相関なども示されており(155)、ADHD 症状

への何かしらの関与が推測されている。

本実験においては、しかし、課題で検証可能な「待機時間を忌避するがために不合理な即時報酬を選択する傾向」については群間差がみられていない。そのため今回得られた背側線条体における脳活動の群間差が、ADHD 群のどのような行動特性と結びつくのかということを確認に示すことはできない。

もし仮に「待機時間を忌避するがために不合理な即時報酬を選択する傾向」に群間差が認められた場合は、秒単位の時間間隔で行う合理的な行動選択という判断に、視覚野など他の脳機能部位と相互連携しながら関与し、それらの活動性の違いが ADHD でみられる衝動性の一因となっている可能性を示すことができたと考える。今後その可能性を改めて検証するには、被験者数を増やし、年齢や性別など異なる属性による違いの検討が必要である。

### 臨床評価尺度 (BIS-11、WURS) と BOLD 信号の相関

BIS-11 は衝動性を測る臨床評価尺度であり、BIS-10 までは認識されていなかった衝動性の認知的要素 (Thought insertions, racing thought) を含むことがその特徴として挙げられている(156)。また、BIS とタイミングやリズムといった認知機能との関連の報告もあり(157)、今回の BIS-11 得点と背側線条体や BA18 における BOLD 信号の相関は 背側線条体と BA17 がタイミングに関連した認知因子に関与し、衝動性の一旦を担う脳神経基盤である可能性を大いに支持する結果と言える。

WURS 得点と BA17 および BA18 の活動の負の相関については、WURS 得点がより高値であった者、すなわち幼少期の ADHD 症状がより顕著であった者は、成人期現在の視覚野における時間関連活動がより低下していることを示したといえる。健常対象の研究において、後頭葉の背側注意路(右背外側前頭前野、頭頂、小脳)との相互作用と注意保持への関与(148)や不要な刺激に対する注意抑制への関与(149)という知見が得られていることや、後頭葉領域の加齢に伴う構造的な成熟遅延の可能性(130)からも、ADHD 症状の経年変化として成人期に不注意と衝動性が高率で残存する(3-7)背景に不注意や衝動性の要因となる視覚認知機能低下がある可能性を示すことができたと考える。

今回、報酬を待機する上での時間処理の成分に関連する脳活動を検証する目的で、モザイク消失時間という実際の待機時間を設定したが、そのことは一方では視覚情報処理機能を制御できないという問題が生じさせており、結果的に、成人 ADHD における視覚認知機能障害に関連する結果が得られた。今後同様の課題で聴覚モダリティを用いた課題を開発することで、視覚刺激を用いた際と共通して賦活する部位を明らかにし、感覚モダリティの影響を差し引くことを行い、報酬を待機する上での時間処理の成分に関連する脳活動を検証する工夫が必要と考える。

## 第二節 実験 2 「報酬と損失での行動および脳活動の相違」

### 第一項 目的

ADHD の衝動性を説明する病態モデルの1つとして、報酬や損失の大きさに関する感度 (size sensitivity) の異常が言われている(32,57,58)。さらに、経済学の分野では、健常者は、将来の損失は将来の報酬ほど割り引かない(損失では低い割引率)という現象が報告されており(158-160)、この報酬と損失の時間割引の非対称性は「符号効果」と呼ばれている(158,161)。実験 2 では、報酬と負の報酬(損失)における行動選択および脳活動の相違についてこの符号効果の有無も含めて検証する。

### 第二項 方法

#### 対象

ADHD 群、NC 群ともリクルート条件ならびに除外基準などは実験1と同様であった。実験1の対象 30 名のうち、損失課題遂行時に課題の回答に不備があった被験者がそれぞれ ADHD2 名、健常対照 3 名おり、解析対象から除外された。そのため、実験 2 において fMRI 解析対象となったのは、ADHD 群 12 名(内訳:男性 5 名、女性 7 名)、NC 群 13 名(内訳:男性 6 名、女性 7 名)であった(表 7)。



## **fMRI 実験課題**

課題の概要は実験1と同じである。課題中の報酬設定において、実験1における10円、40円に加え、-10円と-40円(損失)を設定し、謝金として被験者が受け取る最終報酬金額にも損失として反映されることとした(図9)。

## **fMRI 撮像方法と前処理**

実験1と同様であった。

表 7 被験者の概要

	ADHD (N=12)		Normal control subjects (N=13)		Group difference (P-value)
	Mean	SD	Mean	SD	
Sex (M/F)	5/7		6/7		0.83
Age (years)	31.0	7.0	32.0	5.2	0.69
Education (years)	15.1	2.5	16.9	1.7	0.037
JART	108.5	10.6	111.9	7.1	0.31
WAIS-R or III	110.3	18.1	-	-	-
ASRS part A (0-6)	4.9	0.79	1.0	0.9	< 0.01
ASRS part B (0-12)	6.0	2.0	1.4	1.3	< 0.01
WURS (0-100)	62.6	18.3	19.1	11.1	< 0.01
GAF (1-100)	67.8	13.5	86.0	7.4	< 0.01

JART: Japanese version of the National Adult Reading Test

WAIS-R or III: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised or 3rd edition

ASRS: Adult ADHD Self-Report Scale

WURS: Wender Utah Rating Scale

GAF: Global Assessment of Functioning

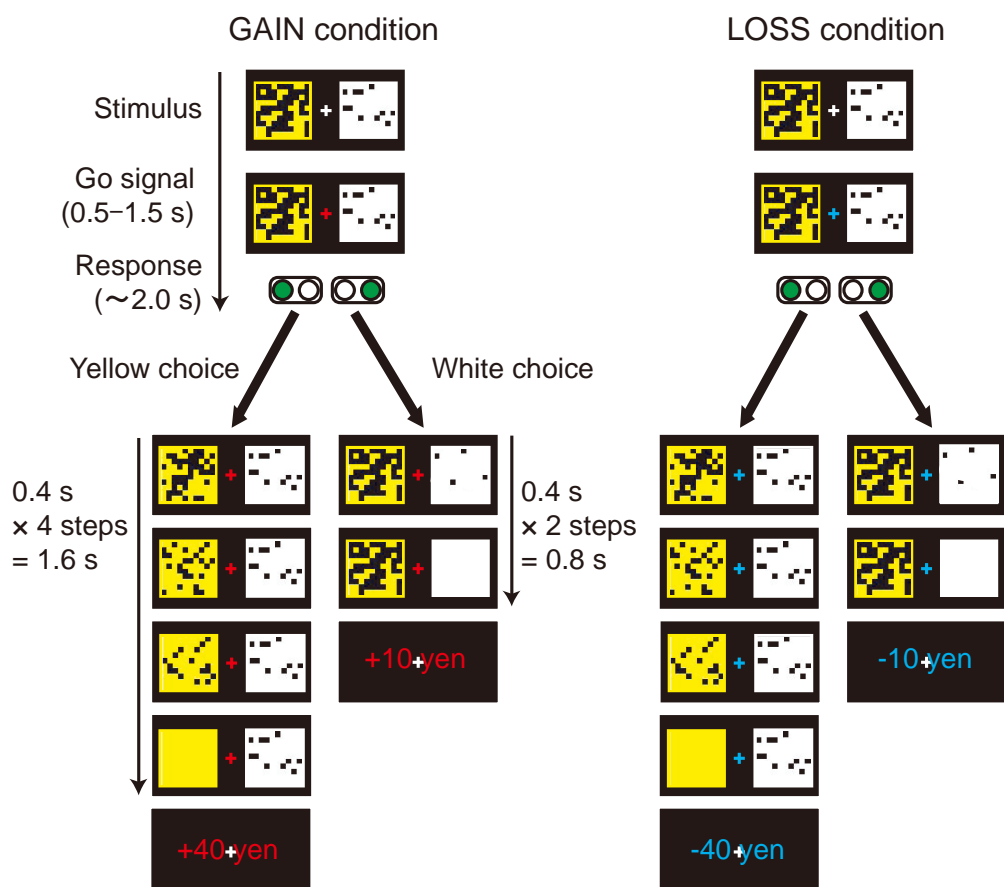


図 8 研究で用いた異時点間課題

左は実験 1 と同様の報酬条件、右は損失条件を示す。どちらの条件から行なうかは、被験者間でカウンターバランスを取った。どちらの条件においても、被験者は、手元の反応ボタンを押して、白色か黄色のどちらかの四角を選ぶように教示された。報酬条件では、白色を選ぶと10円、黄色を選ぶと40円が得られた。損失条件では、白色を選ぶと-10円、黄色を選ぶと-40円となった。黄色と白色の位置は、試行ごとに左右ランダムに配置された。

## 行動データ解析

全試行からペナルティ試行を除いた試行に対して少額の選択肢を選んだ割合を即時報酬選択率とし、報酬条件、損失条件それぞれに対して値を算出した。報酬/損失の課題条件を被験者内要因、ADHD と NC の群を被験者間要因とする 2 要因 ANOVA を行った。

## fMRI 画像解析

fMRI の解析においては、選択と待機時間、報酬獲得の脳活動を分離するため①刺激の表示、②報酬表示、③刺激表示から報酬表示まで待機時間中の 400 ミリ秒ごとのステップという 3 つの event related regressors を立てた。被験者が 2 秒以内にボタンを押して失敗している試験を除外した。すべての説明変数は、正規の血液動態関数で畳み込まれ一般線形モデルに入力された。

## ROI の決定

全被験者 (NC および ADHD) における 全 event related activity の  $\beta$  値 (一般線形モデルの係数) について一標本 t 検定を行い、ピークしきい値を  $p < 0.05, \text{corrected}$ , クラスター閾値を  $P < 0.001, \text{corrected}$  と設定し有意であったクラスターボクセル部位を関心領域 (ROI: Region Of Interest) とした (step1)。

## 個人解析

各被験者につき、刺激表示タイミングでの即時報酬選択時と遅延報酬選択時の

BOLD 信号 ( $\beta$  値) の差分を報酬量に関連したコントラストの値とした。

### 集団解析

各被験者レベルでの、ROI 内すべてのボクセルの平均 BOLD ( $\beta$  値) について、一般線形モデルを使用し、報酬量に関連したコントラストの値の平均値を計算し、さらにこの平均値を用い集団解析 (ADHD 群、NC 群の 2 要因 ANOVA) を行った。ROI 解析には MarsBaR toolbox を使用した (step2)。

## 第三項 結果

### 行動データ

報酬条件における NC 群の即時報酬選択率は、0.45 (SD=0.17)、ADHD 群では 0.52 (SD=0.14)、損失条件における NC 群の即時報酬選択率は 0.75 (SD=0.18)、ADHD 群では 0.58 (SD=0.23) となった。これらについて、報酬/損失の課題条件を被験者内要因、ADHD と NC の群を被験者間要因とする 2 要因 ANOVA を行った。その結果、被験者間効果は認められなかったが、条件の主効果 ( $F_{1,23} = 11.7, p < 0.05, \eta_p^2 = 0.388$ ) と条件×群の交互作用 ( $F_{1,23} = 5.6, p < 0.05, \eta_p^2 = 0.186$ ) が有意であった。下位検定の結果、NC 群においては、報酬条件に比べ損失条件において、即時報酬選択

率が有意に高く符号効果が見られたが、ADHD 群では条件間に差が見られず、符号効果が示されなかった ( $p < 0.05$ , Tukey–Kramer 法)。

## 画像解析結果

神経レベルでの報酬量(報酬あるいは損失)への感度を検証するため、遅延報酬選択時の BOLD 信号 ( $\beta$  値)と即時報酬選択時の BOLD 信号 ( $\beta$  値)の差分をコントラストの値として算出し、この値が小さいほど報酬量への感度が低いことを示すと定義した。

step1 では 全 11 領域(prefrontal cortex, insula, cingulate cortex, parahippocampal cortex, and caudate)における有意差を認めた(表 8)。

さらに、前述のとおり得られた報酬量への感度に関与する全 11 領域の BOLD 信号について、行動データ解析と同様に、報酬/損失の課題条件を被験者内要因、ADHD と NC の群を被験者間要因とする 2 要因 ANOVA を行った(表 9)。その結果、報酬量への感度に関与した脳活動として、背側線条体 (図 9a;  $F_{1,23} = 5.6, p < 0.05$ ;

NC/GAIN: mean = -0.012, s.d. = 0.79, n = 13; NC/LOSS: mean = 0.88, s.d. = 1.05, n =

13; ADHD/GAIN: mean = -0.27, s.d. = 0.94, n = 12; ADHD/LOSS: mean = -0.39, s.d. =

1.62,  $n = 12$ )と両側の島(図 9b; right insula:  $F_{1,23} = 4.56, p < 0.05$ ; NC/GAIN: mean = 0.21, s.d. = 0.55,  $n = 13$ ; NC/LOSS: mean = 1.04, s.d. = 1.05,  $n = 13$ ; ADHD/GAIN: mean = 0.12, s.d. = 1.04,  $n = 12$ ; ADHD/LOSS: mean = -0.10, s.d. = 1.33,  $n = 12$ )におけるグループ間効果が認められた。条件の主効果や有意な交互作用は認められなかった(all  $p > 0.05$ )。その後多重比較検定にて、報酬量への感度に関与する BOLD 信号(両側の島、背側線状体)は損失条件のときのみ ADHD 群が NC 群に比べて有意に低いことが示された(図 9c and d;  $p < 0.05$ , Tukey–Kramer method)。

表 8 報酬量に関連した BOLD 信号に対する一標本t検定

Brain area	x	Y	z	Cluster size	T-value
Inferior frontal gyrus (BA9)	-50	8	32	158	13.95
Inferior occipital gyrus (BA17)	-14	-90	-10	9382	13.67
Left insula (BA13)	-34	18	6	119	12.74
Right insula (BA13)	38	18	0	255	11.92
Cingulate gyrus (BA32)	2	20	40	930	10.37
Inferior frontal gyrus (BA9)	48	12	30	219	10.25
Left parahippocampal gyrus (BA30)	14	-34	-6	168	9.62
Right parahippocampal gyrus (BA30)	-16	-32	-6	79	9.27
Thalamus	-12	-14	6	457	8.59
Cingulate gyrus (BA23)	4	-28	26	66	8.15
Caudate	-12	10	0	60	7.43

Peak threshold:  $p < 0.05$ , corrected

Extent (cluster) threshold:  $p < 0.001$ , corrected (42 voxels)

MNI coordinates



表 9 報酬量に関連した BOLD 信号に対する 2 要因 ANOVA

\*:  $p < 0.05$

Area	Condition effect	Group effect
	F <sub>1,49</sub> (p)	F <sub>1,49</sub> (p)
Inferior frontal gyrus (BA9)	0.02 (0.88)	0.19 (0.66)
Inferior occipital gyrus (BA17)	0.75 (0.39)	1.75 (0.19)
Left insula (BA13)	1.39 (0.24)	4.55 (0.038)*
Right insula (BA13)	1.14 (0.29)	4.56 (0.038)*
Cingulate gyrus (BA32)	0.66 (0.42)	3.02 (0.089)
Inferior frontal gyrus (BA9)	0.3 (0.59)	0 (0.96)
Left parahippocampal gyrus (BA30)	1.09 (0.30)	1.15 (0.29)
Right parahippocampal gyrus (BA30)	3.33 (0.07)	0.85 (0.36)
Thalamus	0.26 (0.61)	0.63 (0.43)
Cingulate gyrus (BA23)	0.19 (0.66)	0.53 (0.47)
Caudate	1.45 (0.24)	5.6 (0.022)*

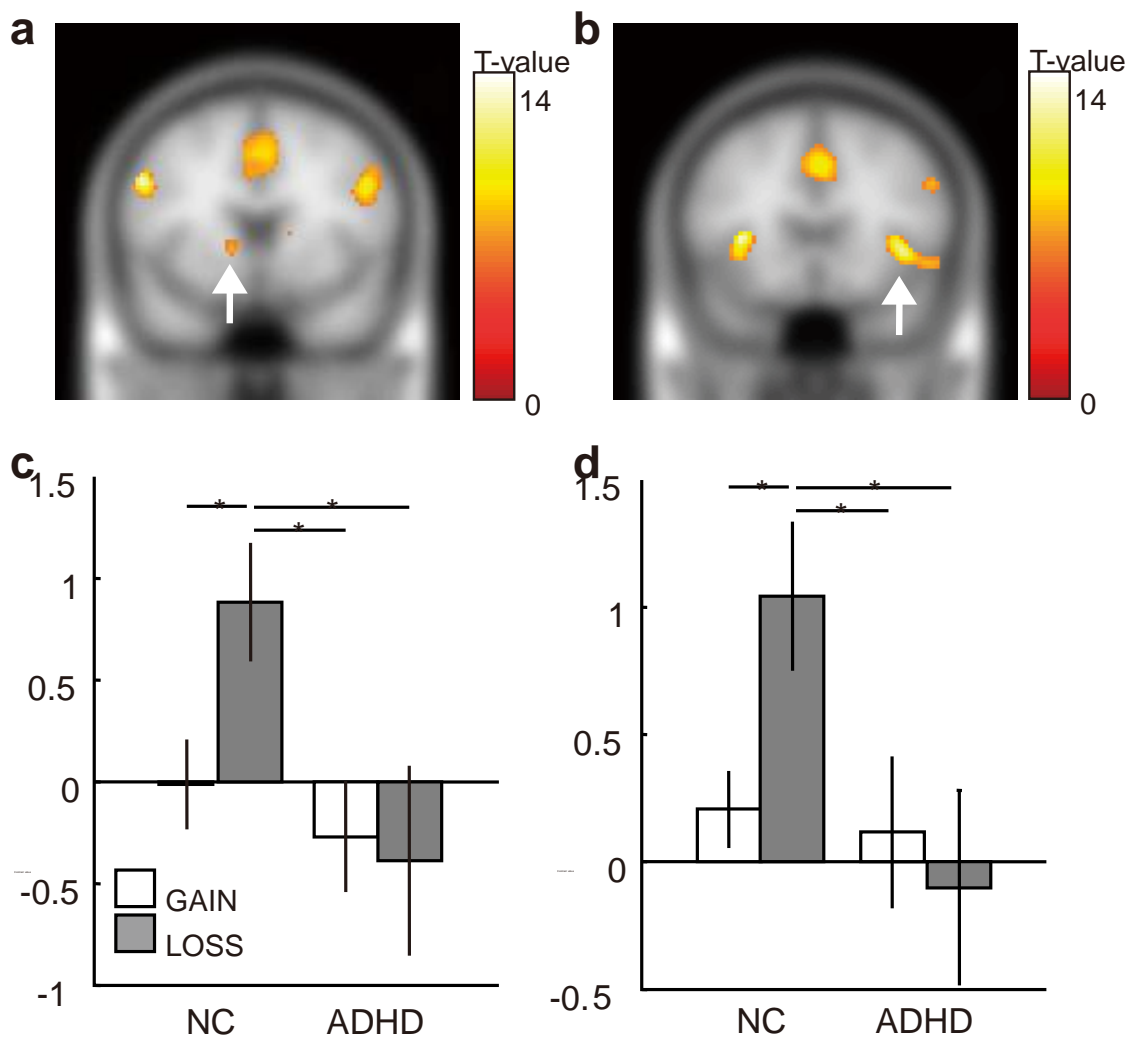


図9 遅延報酬選択時の BOLD 信号と即時報酬選択時の BOLD 信号の差分の比較。

(a) は背側線条体 (b) は島。(c) は背側線条体における BOLD 信号の差分の比較、(d) は島における BOLD 信号の差分の比較。棒グラフの白色は報酬条件、灰色は損失条件を示す。縦軸の contrast value は、「遅延報酬選択時の BOLD 信号と即時報酬選択時の BOLD 信号の差分」を示す。

#### 第四項 考察

##### 行動データ結果について

NC 群においては、報酬条件に比べ損失条件において、即時報酬選択率が有意に高かった。時間割引に関する質問紙を用いた経済学の研究では報酬と損失の時間割引の比較が以前から行われており、人間は将来の損失は報酬ほど割引かない(損失では低い割引率)という結果が報告されている(158-160)。この報酬と損失の時間割引の非対称性は「符号効果」と呼ばれている(158,161)。本実験の結果も NC 群でこの符号効果が見られることを示しており、先行研究の結果と矛盾しない。その一方、ADHD 群では条件間に差が見られず、符号効果がみられなかった。

ADHD の衝動性を説明するモデルの 1 つに「損失(リスク)に対する感度の減弱」がある。これは、ADHD 患者が、反応コストを気にせず直近の報酬を選ぶことや、薬物やアルコール中毒、ギャンブル中毒の併存が多いのは、コストや損失といった、ネガティブな結果に対して感度が弱くなっているために、目先の誘惑に駆られてしまうというものである (59,60)。報酬や損失の大きさに関する感度の異常は ADHD の症状の一つであり(32,57,58)、これまでもネガティブな結果に対する皮膚伝導(skin conductance;SC)の低下 (61-63)や事象関連電位(event related potential; ERPs)の低下(62,63)が報告されている。

今回の実験で ADHD 群に符号効果が生じていない理由として、ADHD 群にこの「損失に特異的な感度の減弱」が生じており、損失の割引課題では将来の損失の割引価値がより割引される形となり、そこから推定される割引率は大きくなっているからの解釈が可能である。

### fMRI 画像の結果について

今回は報酬条件に加え、損失条件を検討することにより、島皮質、背側線条体で損失条件時のみ報酬量への感度に関する活動の群間差を認めるという結果を得た。

背側線状体について、Balleine らは動物やヒト対象のこれまでの研究による知見から感覚運動、認知、動機/感情といった皮質-線状体回路内の情報を統合し、意志決定、とくに行動選択や行動の開始に直接寄与する領域であると述べており(191)、他の部位とネットワークを形成する中で報酬(動機)に関する様々な認知因子に関与している可能性が考えられる。本実験で、背側線状体が、特に損失すなわち負の報酬に対する認知及び行動選択に関与している可能性が示され、これは前述の Knutson らが MID 課題を用いて示した報酬が負の場合(損失)は背側線状体内側部の活動性が上昇するという報告(51)とも矛盾しない結果と考えられる。

また、本実験では両側の島における ADHD 群の活動性の低下が示された。

島についても前述のとおり、健常対象に異時点間選択課題を用いた研究において遅延報酬の選択時には両側の島後部の活動性が上昇するという知見が得られ(72)、島が報酬予測の関連部位と報告され、報酬系回路の一旦を担う可能性が示唆されている。ADHD 対象の研究では Stoy らが成人 ADHD を対象に報酬課題 (MID 課題) で検証を行い、島で損失に対する活動の低下を報告している(83)。

島皮質と線条体には解剖学的連絡が存在するという解剖学的知見や (162)、島がネガティブな結果への反応や期待値に関わるという機能に関する知見が得られていることなどからも(163)、報酬系回路と想定される神経回路のうち、特に、島一線状体回路が損失すなわち負の報酬に関わる回路であり、ADHD 患者はこの回路の異常が見られると考えることができる。

本実験の限界点としては、設定報酬の変数幅がほとんどないことが挙げられる。被験者への謝金という観点から実現可能な金額として 10 円、40 円という現金報酬の設定を行なったが、被験者の動機因子としての妥当性を十分に検討するためにも、異なる複数の金額設定を行うなどの工夫が必要であると考えられる。

以上より、報酬および損失条件での意思決定時における報酬量への感度に関わる脳活動を取り出し、ADHD 群とコントロール群で比較を行った結果、ADHD 群での損失条件時のみ、背側線条体および島皮質において活動の低下が見られるとの結果が得

られた。結論として、行動および脳活動レベルにおいて、ADHD の衝動的選択の原因の1つとして「損失に対する感度の減弱」があるという説を支持する結果が得られた。

### 第三節 総合考察

ADHD を説明する病態モデルを検証し、病態モデルやその脳神経基盤の検討を行い、中でも、成人期までその症状が残存し問題となりやすい衝動性について、報酬待機時間や報酬量という成分に着目した研究を行った。

実験1ではこれまで ADHD において示される時間知覚障害が報酬課題遂行にどのように関与するのかは明らかではなかった点に着目し「報酬を志向して待機する時間」についての検証を行った。成人期の ADHD という概念はまだ比較的新しいため、未服薬の成人患者を対象とした点は新奇性が高い。また、報酬を待機する時間が実際に生じる異時点間選択課題を用いることで、待機時間の脳活動を直接反映した脳画像結果を得たことも本実験における新奇性の高い特徴である。そして、待機時間を視覚的に捉える本課題によって、ADHD 群での視覚野での活動性の異常や衝動性を示す臨床評価尺度との相関が示されたことは、視覚情報に対する注意保持や不要な刺激

に対する注意抑制の困難が衝動性と定義するもの背景に存在し、成人期まで残存するという ADHD の臨床症状によく合致し、病態を説明した結果といえる。

本課題は fMRI において課題待機時間中の脳賦活を評価することを第一目的としていた。付随して評価できる行動特性については、視覚的に短時間で判断する際に ADHD が不合理に 10 円という即時報酬選択を好む傾向は示されないという結果となった。よって画像解析の結果得られた背側線条体における群間差が、ADHD の病態の何を示すのかということが明確にできなかったという問題点がある。一方で、この行動結果からは、成人期まで未服薬の ADHD においては、特性による行動パターンを代償する能力が高いという仮説を新たに導き、今後の検証課題とすることが可能であると考える。

また、実験2で異時点間選択課題に損失条件を加えることで、ADHD群における符号効果の消失という行動特性が示すことができた。さらに、報酬条件と損失条件での脳神経基盤の異同が検証可能となり、損失条件に特異的なADHD群での島及び背側線条体の脳賦活の低下という結果を認めた。これは、異時点間選択課題での損失条件設定という本課題の特性が、ADHDの病態の検証、すなわち衝動性の一要因である報酬や損失の大きさに関する感度 (size sensitivity) の異常とその脳神経基盤を検証する上で 大変有用であったことが示されたと考える。

被験者の属性に関してADHD群、健常群で年齢、IQ、性別比に差はなかった。IQに群間差がないにも関わらず教育歴についてはADHDの方が有意に低いという結果は、知的能力に比し学業の遂行上の困難がみられるADHDの特性が反映されていると考える。また、この被験者の属性に関して、実験全体を通して研究の問題点があった。まず一つ目は、未服薬であることを優先したため、リクルートの対象となる被験者は成人期に初めて診断を求めて医療機関を訪れた患者が大半を占めることとなり、そのため幼少期から医療の対象となることの多い多動-衝動型の男性に比べ不注意優勢型の女性の割合が高くなり、ADHD全体の性比やサブタイプとは異なる対象となったことである。また、二つ目としては、本研究のリクルート先が医療機関であったため、全般性不安障害などの併存障害を完全に除外するのは困難で、併存障害の症状が安定しているという点では統制がとられたが、その影響を完全に除外することはできなかった点である。サブタイプによる異時点間選択課題での結果の違いは先行研究でも示されており(56)、また、抑うつ症状と衝動性との関連の報告(64)もあることから、結果への影響は十分に考えられる。今後は被験者数を増やし、ADHDのサブタイプや併存障害をより統制した上での行動や脳活動の相違を先行研究の結果も踏まえて検証する必要があると考える。

## 第五章 今後の展望



ADHD の衝動性に注目し、先行研究の検証や実験をおこなった。しかし、衝動性の病態に關与する様々な認知プロセスおよびその脳神経基盤については ADHD に特異的なものではない。例えば、音声や運動性のチック症状を複合的に持つ Tourette 症候群では、50%以上が ADHD 症状をもち、衝動性や攻撃性を持ち合わせる率も高く、Tourette 症候群の患者の 20%～30%がこの他者や事象に対する攻撃性の問題を持っていると認識されている(164-167)。その生物学基盤について fMRI を用いて検証し、背側線条体と前帯状回の活動性が健常群に比べて低下しているとの報告もある(168)。同様に、注意転導性の亢進、抑うつ状態における衝動性の亢進など双極性障害における衝動性と ADHD の衝動性の異同については議論の多いところであり、連続性や併存の可能性や共通する脳神経基盤の検証も盛んに行われている(169)。また、物質依存症の観点からみる衝動性についても同様である。

これら疾患群による知見の集積とともに、各疾患共通の症状をディメンショナルに捉えたうえで脳神経基盤を検証すること、また、小児期から成人期にかけての脳機能の変遷を捉えることは、単一の診断や病態の解明に役立つばかりではなく、現状の操作的診断ではその把握が不十分な状況にある精神疾患全般を、より生物学的な知見をもとに分類し、その症候をとらえ、各人への最適な治療法の確立に寄与するという点で大変意義深いと考える。

## 謝辞

本論文を作成するにあたり、本研究にご協力、ご支持下さった全ての皆様に深謝いたします。特に本論文の作成のみならず、臨床・研究において幅広いご指導ご助言をいただきました東京大学医学系研究科脳神経医学専攻こころの発達医学分野の川久保友紀先生、金生由紀子先生、東京大学医学系研究科脳神経医学専攻精神医学分野の石井礼花先生、西村幸香先生、八幡憲明先生、笠井清登先生に心より感謝いたします。本研究の共同研究者としてご協力いただいた、大阪大学社会経済研究所の田中沙織先生、大竹文雄先生に深謝いたします。

## 引用文献

- (1) Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005 Jul 16-22;366(9481):237-248.
- (2) Biederman J, Petty CR, Clarke A, Lomedico A, Faraone SV. Predictors of persistent ADHD: an 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res* 2011 Feb;45(2):150-155.
- (3) Barkley RA. Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 12:10-15.
- (4) Biederman J, Mick E, Faraone SV. Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry* 2000 May;157(5):816-818.
- (5) Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006 Feb;36(2):159-165.
- (6) Hill JC, Schoener EP. Age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1996 Sep;153(9):1143-1146.
- (7) Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donnell D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996 Apr;35(4):409-432.
- (8) Rutter M. *Rutter's Child and Adolescent Psychiatry*. 5th ed. Oxford, UK: Blackwell; 2010.
- (9) Biederman J, Petty CR, Woodworth KY, Lomedico A, Hyder LL, Faraone SV. Adult outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled 16-year follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2012 Jul;73(7):941-950.
- (10) Biederman J, Petty CR, Monuteaux MC, Fried R, Byrne D, Mirto T, et al. Adult psychiatric outcomes of girls with attention deficit hyperactivity disorder: 11-year

follow-up in a longitudinal case-control study. *Am J Psychiatry* 2010 Apr;167(4):409-417.

(11) Wilens TE, Upadhyaya HP. Impact of substance use disorder on ADHD and its treatment. *J Clin Psychiatry* 2007 Aug;68(8):e20.

(12) Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Mick E, Murray K, Petty C, et al. Diagnosing adult attention deficit hyperactivity disorder: are late onset and subthreshold diagnoses valid? *Am J Psychiatry* 2006 Oct;163(10):1720-9; quiz 1859.

(13) Faraone SV, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006 Feb;36(2):159-165.

(14) Faraone SV, Wilens T. Does stimulant treatment lead to substance use disorders? *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 11:9-13.

(15) Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Nov;62(11):1266-1274.

(16) Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T. Psychiatric status of hyperactives as adults: a controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* 1985 Mar;24(2):211-220.

(17) Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005 Jun 1;57(11):1313-1323.

(18) Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009 Jul;126(1):51-90.

(19) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4<sup>th</sup> edition, DSM-IV*.

- (20) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5 May 27, 2013.
- (21) 樋口輝彦 齊藤万比古. 成人期 ADHD 診療ガイドブック. 東京: じほう; 2013.
- (22) Du paul editor. 診断・対応のための ADHD 評価スケール ADHD-RS. : 明石書店; 2008.
- (23) Du Paul. clinician-scored versions of the ADHD Rating Scale-IV (ADHD RS). ; 1998.
- (24) Kessler RC, Berglund P, Chiu WT, Demler O, Heeringa S, Hiripi E, et al. The US National Comorbidity Survey Replication (NCS-R): design and field procedures. Int J Methods Psychiatr Res 2004;13(2):69-92.
- (25) Adler LA, Newcorn JH. Administering and evaluating the results of the adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) in adolescents. J Clin Psychiatry 2011 Jun;72(6):e20.
- (26) Ward MF, Wender PH, Reimherr FW. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 1993 Jun;150(6):885-890.
- (27) Epstein J, Johnson DE, Conners CK. Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV (CAADID). New York: MHS; 2001.
- (28) 中村, 和彦. CAADID 日本語版 . 1st ed. 東京: 金子書房; 2012.
- (29) Conners CK, Ehrhard D Sparrow D. CAARS Adult ADHD Rating Scales. . New York: MHS.
- (30) 中村, 和彦. CAARS 日本語版 . 1st ed. 東京: 金子書房; 2012.
- (31) Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. Psychol Bull 1997 Jan;121(1):65-94.

- (32) Nigg JT, Casey BJ. An integrative theory of attention-deficit/ hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. *Dev Psychopathol* 2005 Summer;17(3):785-806.
- (33) Cubillo A, Halari R, Smith A, Taylor E, Rubia K. A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex* 2012 Feb;48(2):194-215.
- (34) Banich MT, Burgess GC, Depue BE, Ruzic L, Bidwell LC, Hitt-Laustsen S, et al. The neural basis of sustained and transient attentional control in young adults with ADHD. *Neuropsychologia* 2009 Dec;47(14):3095-3104.
- (35) Bush G, Frazier JA, Rauch SL, Seidman LJ, Whalen PJ, Jenike MA, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry* 1999 Jun 15;45(12):1542-1552.
- (36) Cubillo A, Halari R, Ecker C, Giampietro V, Taylor E, Rubia K. Reduced activation and inter-regional functional connectivity of fronto-striatal networks in adults with childhood Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and persisting symptoms during tasks of motor inhibition and cognitive switching. *J Psychiatr Res* 2010 Jul;44(10):629-639.
- (37) Epstein JN, Casey BJ, Tonev ST, Davidson MC, Reiss AL, Garrett A, et al. ADHD- and medication-related brain activation effects in concordantly affected parent-child dyads with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2007 Sep;48(9):899-913.
- (38) Schneider M, Retz W, Freitag C, Irsch J, Graf P, Retz-Junginger P, et al. Impaired cortical inhibition in adult ADHD patients: a study with transcranial magnetic stimulation. *J Neural Transm Suppl* 2007;(72)(72):303-309.
- (39) Burgess GC, Depue BE, Ruzic L, Willcutt EG, Du YP, Banich MT. Attentional control activation relates to working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2010 Apr 1;67(7):632-640.

- (40) Dibbets P, Evers EA, Hurks PP, Bakker K, Jolles J. Differential brain activation patterns in adult attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) associated with task switching. *Neuropsychology* 2010 Jul;24(4):413-423.
- (41) Dibbets P, Evers L, Hurks P, Marchetta N, Jolles J. Differences in feedback- and inhibition-related neural activity in adult ADHD. *Brain Cogn* 2009 Jun;70(1):73-83.
- (42) Hale TS, Bookheimer S, McGough JJ, Phillips JM, McCracken JT. Atypical brain activation during simple & complex levels of processing in adult ADHD: an fMRI study. *J Atten Disord* 2007 Sep;11(2):125-140.
- (43) Cubillo A, Rubia K. Structural and functional brain imaging in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother* 2010 Apr;10(4):603-620.
- (44) Liston C, Matalon S, Hare TA, Davidson MC, Casey BJ. Anterior cingulate and posterior parietal cortices are sensitive to dissociable forms of conflict in a task-switching paradigm. *Neuron* 2006 May 18;50(4):643-653.
- (45) Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2006 Oct;47(10):1051-1062.
- (46) Hart H, Radua J, Nakao T, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry* 2013 Feb;70(2):185-198.
- (47) Sonuga-Barke EJ, Taylor E, Sembi S, Smith J. Hyperactivity and delay aversion--I. The effect of delay on choice. *J Child Psychol Psychiatry* 1992 Feb;33(2):387-398.
- (48) Sonuga-Barke EJS. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2003 11;27(7):593-604.

- (49) Sonuga-Barke EJS, Saxton T, Hall M. The role of interval underestimation in hyperactive children's failure to suppress responses over time. *Behav Brain Res* 1998 7;94(1):45-50.
- (50) Sagvolden T, Aase H, Zeiner P, Berger D. Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 1998 Jul;94(1):61-71.
- (51) Knutson B, Adams CM, Fong GW, Hommer D. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001 Aug 15;21(16):RC159.
- (52) Monterosso J, Ainslie G. Beyond discounting: possible experimental models of impulse control. *Psychopharmacology (Berl)* 1999 Oct;146(4):339-347.
- (53) Critchfield TS, Kollins SH. Temporal discounting: basic research and the analysis of socially important behavior. *J Appl Behav Anal* 2001 Spring;34(1):101-122.
- (54) Barkley RA, Edwards G, Laneri M, Fletcher K, Metevia L. Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *J Abnorm Child Psychol* 2001 Dec;29(6):541-556.
- (55) Scheres A, Lee A, Sumiya M. Temporal reward discounting and ADHD: task and symptom specific effects. *J Neural Transm* 2008;115(2):221-226.
- (56) Scheres A, Tontsch C, Thoeny AL, Kaczurkin A. Temporal reward discounting in attention-deficit/hyperactivity disorder: the contribution of symptom domains, reward magnitude, and session length. *Biol Psychiatry* 2010 Apr 1;67(7):641-648.
- (57) Sonuga-Barke EJS. Psychological heterogeneity in AD/HD—a dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res* 2002 3/10;130(1–2):29-36.



- (58) Luman M, Oosterlaan J, Sergeant JA. The impact of reinforcement contingencies on AD/HD: a review and theoretical appraisal. *Clin Psychol Rev* 2005 Feb;25(2):183-213.
- (59) Patterson CM, Newman JP. Reflectivity and learning from aversive events: toward a psychological mechanism for the syndromes of disinhibition. *Psychol Rev* 1993 Oct;100(4):716-736.
- (60) Quay HC. Inhibition and attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 1997 Feb;25(1):7-13.
- (61) Firestone P, Douglas V. The effects of reward and punishment on reaction times and autonomic activity in hyperactive and normal children. *J Abnorm Child Psychol* 1975;3(3):201-216.
- (62) Iaboni F, Douglas VI, Ditto B. Psychophysiological response of ADHD children to reward and extinction. *Psychophysiology* 1997 Jan;34(1):116-123.
- (63) Luman M, Oosterlaan J, Knol DL, Sergeant JA. Decision-making in ADHD: sensitive to frequency but blind to the magnitude of penalty? *J Child Psychol Psychiatry* 2008 Jul;49(7):712-722.
- (64) Takahashi T, Oono H, Inoue T, Boku S, Kako Y, Kitaichi Y, et al. Depressive patients are more impulsive and inconsistent in intertemporal choice behavior for monetary gain and loss than healthy subjects--an analysis based on Tsallis' statistics. *Neuro Endocrinol Lett* 2008 Jun;29(3):351-358.
- (65) Chandler RA, Wakeley J, Goodwin GM, Rogers RD. Altered risk-aversion and risk-seeking behavior in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2009 Nov 1;66(9):840-846.
- (66) Scheres A, Milham MP, Knutson B, Castellanos FX. Ventral striatal hyporesponsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2007 Mar 1;61(5):720-724.

- (67) Hoogman M, Aarts E, Zwiers M, Slaats-Willemse D, Naber M, Onnink M, et al. Nitric oxide synthase genotype modulation of impulsivity and ventral striatal activity in adult ADHD patients and healthy comparison subjects. *Am J Psychiatry* 2011 Oct;168(10):1099-1106.
- (68) Carmona S. Response inhibition and reward anticipation in medication-naïve adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A within-subject case-control neuroimaging study. *Hum Brain Mapp* 2011 -08-08:n-a-n/a.
- (69) Strohle A, Stoy M, Wrase J, Schwarzer S, Schlagenhauf F, Huss M, et al. Reward anticipation and outcomes in adult males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage* 2008 Feb 1;39(3):966-972.
- (70) Christakou A, Murphy CM, Chantiluke K, Cubillo AI, Smith AB, Giampietro V, et al. Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and with autism. *Mol Psychiatry* 2013 Feb;18(2):236-244.
- (71) McClure SM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD. Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science* 2004 Oct 15;306(5695):503-507.
- (72) Wittmann M, Leland DS, Paulus MP. Time and decision making: differential contribution of the posterior insular cortex and the striatum during a delay discounting task. *Exp Brain Res* 2007 Jun;179(4):643-653.
- (73) Ballard K, Knutson B. Dissociable neural representations of future reward magnitude and delay during temporal discounting. *Neuroimage* 2009 Mar 1;45(1):143-150.
- (74) Christakou A, Brammer M, Rubia K. Maturation of limbic corticostriatal activation and connectivity associated with developmental changes in temporal discounting. *Neuroimage* 2011 Jan 15;54(2):1344-1354.

- (75) McClure SM, Ericson KM, Laibson DI, Loewenstein G, Cohen JD. Time discounting for primary rewards. *J Neurosci* 2007 May 23;27(21):5796-5804.
- (76) Tanaka SC, Doya K, Okada G, Ueda K, Okamoto Y, Yamawaki S. Prediction of immediate and future rewards differentially recruits cortico-basal ganglia loops. *Nat Neurosci* 2004 Aug;7(8):887-893.
- (77) Bickel WK, Pitcock JA, Yi R, Angtuaco EJ. Congruence of BOLD response across intertemporal choice conditions: fictive and real money gains and losses. *J Neurosci* 2009 Jul 8;29(27):8839-8846.
- (78) Tanaka SC, Schweighofer N, Asahi S, Shishida K, Okamoto Y, Yamawaki S, et al. Serotonin differentially regulates short- and long-term prediction of rewards in the ventral and dorsal striatum. *PLoS One* 2007 Dec 19;2(12):e1333.
- (79) Noreika V, Falter CM, Rubia K. Timing deficits in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): evidence from neurocognitive and neuroimaging studies. *Neuropsychologia* 2013 Jan;51(2):235-266.
- (80) Plichta MM, Vasic N, Wolf RC, Lesch KP, Brummer D, Jacob C, et al. Neural hyporesponsiveness and hyperresponsiveness during immediate and delayed reward processing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2009 Jan 1;65(1):7-14.
- (81) Rubia K, Halari R, Christakou A, Taylor E. Impulsiveness as a timing disturbance: neurocognitive abnormalities in attention-deficit hyperactivity disorder during temporal processes and normalization with methylphenidate. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2009 Jul 12;364(1525):1919-1931.
- (82) Stark R, Bauer E, Merz CJ, Zimmermann M, Reuter M, Plichta MM, et al. ADHD related behaviors are associated with brain activation in the reward system. *Neuropsychologia* 2011 Feb;49(3):426-434.

(83) Stoy M, Schlagenhaut F, Schlochtermeyer L, Wrase J, Knutson B, Lehmkuhl U, et al. Reward processing in male adults with childhood ADHD--a comparison between drug-naive and methylphenidate-treated subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 2011 Jun;215(3):467-481.

(84) Wilbertz G. Orbitofrontal reward sensitivity and impulsivity in adult attention deficit hyperactivity disorder. *NeuroImage (Orlando, Fla.)* 2011 -12-16.

(85) Winstanley CA, Eagle DM, Robbins TW. Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. *Clin Psychol Rev* 2006 Aug;26(4):379-395.

(86) Toplak ME, Dostkader C, Tannock R. Temporal information processing in ADHD: findings to date and new methods. *J Neurosci Methods* 2006 Feb 15;151(1):15-29.

(87) Stuss DT, Alexander MP. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res* 2000;63(3-4):289-298.

(88) Sonuga-Barke E, Bitsakou P, Thompson M. Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010 Apr;49(4):345-355.

(89) Rubia K, Taylor A, Taylor E, Sergeant JA. Synchronization, anticipation, and consistency in motor timing of children with dimensionally defined attention deficit hyperactivity behaviour. *Percept Mot Skills* 1999 Dec;89(3 Pt 2):1237-1258.

(90) Rubia K, Noorloos J, Smith A, Gunning B, Sergeant J. Motor timing deficits in community and clinical boys with hyperactive behavior: the effect of methylphenidate on motor timing. *J Abnorm Child Psychol* 2003 Jun;31(3):301-313.

(91) Tiffin-Richards MC, Hasselhorn M, Richards ML, Banaschewski T, Rothenberger A. Time reproduction in finger tapping tasks by children with attention-deficit hyperactivity disorder and/or dyslexia. *Dyslexia* 2004 Nov;10(4):299-315.

- (92) Ben-Pazi H, Gross-Tsur V, Bergman H, Shalev RS. Abnormal rhythmic motor response in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol* 2003 Nov;45(11):743-745.
- (93) Ben-Pazi H, Shalev RS, Gross-Tsur V, Bergman H. Age and medication effects on rhythmic responses in ADHD: possible oscillatory mechanisms? *Neuropsychologia* 2006;44(3):412-416.
- (94) Pitcher TM, Piek JP, Barrett NC. Timing and force control in boys with attention deficit hyperactivity disorder: subtype differences and the effect of comorbid developmental coordination disorder. *Hum Mov Sci* 2002 Dec;21(5-6):919-945.
- (95) Zelaznik HN, Vaughn AJ, Green JT, Smith AL, Hoza B, Linnea K. Motor timing deficits in children with Attention-Deficit/Hyperactivity disorder. *Hum Mov Sci* 2012 Feb;31(1):255-265.
- (96) Gilden DL, Marusich LR. Contraction of time in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology* 2009 Mar;23(2):265-269.
- (97) Toplak ME, Tannock R. Time perception: modality and duration effects in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Abnorm Child Psychol* 2005 Oct;33(5):639-654.
- (98) Toplak ME, Tannock R. Tapping and anticipation performance in attention deficit hyperactivity disorder. *Percept Mot Skills* 2005 Jun;100(3 Pt 1):659-675.
- (99) Huang J, Yang BR, Zou XB, Jing J, Pen G, McAlonan GM, et al. Temporal processing impairment in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil* 2012 Mar-Apr;33(2):538-548.
- (100) Marx I, Hubner T, Herpertz SC, Berger C, Reuter E, Kircher T, et al. Cross-sectional evaluation of cognitive functioning in children, adolescents and young adults with ADHD. *J Neural Transm* 2010 Mar;117(3):403-419.

- (101) Radonovich KJ, Mostofsky SH. Duration judgments in children with ADHD suggest deficient utilization of temporal information rather than general impairment in timing. *Child Neuropsychol* 2004 Sep;10(3):162-172.
- (102) Smith A, Taylor E, Rogers JW, Newman S, Rubia K. Evidence for a pure time perception deficit in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2002 May;43(4):529-542.
- (103) Toplak ME, Rucklidge JJ, Hetherington R, John SC, Tannock R. Time perception deficits in attention-deficit/ hyperactivity disorder and comorbid reading difficulties in child and adolescent samples. *J Child Psychol Psychiatry* 2003 Sep;44(6):888-903.
- (104) Toplak ME, Tannock R. Tapping and anticipation performance in attention deficit hyperactivity disorder. *Percept Mot Skills* 2005 Jun;100(3 Pt 1):659-675.
- (105) Gonzalez-Garrido AA, Gomez-Velazquez FR, Zarabozo D, Lopez-Elizalde R, Ontiveros A, Madera-Carrillo H, et al. Time reproduction disturbances in ADHD children: an ERP study. *Int J Neurosci* 2008 Jan;118(1):119-135.
- (106) Bauermeister JJ, Barkley RA, Martinez JV, Cumba E, Ramirez RR, Reina G, et al. Time estimation and performance on reproduction tasks in subtypes of children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2005 Mar;34(1):151-162.
- (107) Gooch CM, Wiener M, Hamilton AC, Coslett HB. Temporal discrimination of sub- and suprasecond time intervals: a voxel-based lesion mapping analysis. *Front Integr Neurosci* 2011;5:59.
- (108) Hwang SL, Gau SS, Hsu WY, Wu YY. Deficits in interval timing measured by the dual-task paradigm among children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2010 Mar;51(3):223-232.

- (109) Kerns KA, McInerney RJ, Wilde NJ. Time reproduction, working memory, and behavioral inhibition in children with ADHD. *Child Neuropsychol* 2001 Mar;7(1):21-31.
- (110) McInerney RJ, Kerns KA. Time reproduction in children with ADHD: motivation matters. *Child Neuropsychol* 2003 Jun;9(2):91-108.
- (111) Meaux JB, Chelonis JJ. Time perception differences in children with and without ADHD. *J Pediatr Health Care* 2003 Mar-Apr;17(2):64-71.
- (112) Mullins C, Bellgrove MA, Gill M, Robertson IH. Variability in time reproduction: difference in ADHD combined and inattentive subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005 Feb;44(2):169-176.
- (113) Plummer C, Humphrey N. Time perception in children with ADHD: the effects of task modality and duration. *Child Neuropsychol* 2009 Mar;15(2):147-162.
- (114) Rommelse NN, Oosterlaan J, Buitelaar J, Faraone SV, Sergeant JA. Time reproduction in children with ADHD and their nonaffected siblings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 May;46(5):582-590.
- (115) Valko L, Schneider G, Doehner M, Muller U, Brandeis D, Steinhausen HC, et al. Time processing in children and adults with ADHD. *J Neural Transm* 2010 Oct;117(10):1213-1228.
- (116) West J, Douglas G, Houghton S, Lawrence V, Whiting K, Glasgow K. Time perception in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder according to time duration, distraction and mode of presentation. *Child Neuropsychol* 2000 Dec;6(4):241-250.
- (117) Smith A, Cubillo A, Barrett N, Giampietro V, Simmons A, Brammer M, et al. Neurofunctional effects of methylphenidate and atomoxetine in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder during time discrimination. *Biol Psychiatry* 2013 Oct 15;74(8):615-622.

- (118) Rubia K, Taylor E, Smith AB, Oksanen H, Overmeyer S, Newman S. Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity. *Br J Psychiatry* 2001 Aug;179:138-143.
- (119) Valera EM, Spencer RM, Zeffiro TA, Makris N, Spencer TJ, Faraone SV, et al. Neural substrates of impaired sensorimotor timing in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2010 Aug 15;68(4):359-367.
- (120) Mostofsky SH, Rimrodt SL, Schafer JG, Boyce A, Goldberg MC, Pekar JJ, et al. Atypical motor and sensory cortex activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance imaging study of simple sequential finger tapping. *Biol Psychiatry* 2006 Jan 1;59(1):48-56.
- (121) Smith AB, Taylor E, Brammer M, Halari R, Rubia K. Reduced activation in right lateral prefrontal cortex and anterior cingulate gyrus in medication-naive adolescents with attention deficit hyperactivity disorder during time discrimination. *J Child Psychol Psychiatry* 2008 Sep;49(9):977-985.
- (122) Vloet TD, Gilsbach S, Neufang S, Fink GR, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Neural mechanisms of interference control and time discrimination in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010 Apr;49(4):356-367.
- (123) Hart H, Radua J, Mataix-Cols D, Rubia K. Meta-analysis of fMRI studies of timing in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2012 11;36(10):2248-2256.
- (124) Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-Analysis of Structural Imaging Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol Psychiatry* 2007 6/15;61(12):1361-1369.
- (125) Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008 Jun 30;8:51-244X-8-51.



- (126) Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002 Oct 9;288(14):1740-1748.
- (127) Ahrendts J, Rusch N, Wilke M, Philipsen A, Eickhoff SB, Glauche V, et al. Visual cortex abnormalities in adults with ADHD: a structural MRI study. *World J Biol Psychiatry* 2011 Jun;12(4):260-270.
- (128) Seidman LJ, Biederman J, Liang L, Valera EM, Monuteaux MC, Brown A, et al. Gray matter alterations in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by voxel based morphometry. *Biol Psychiatry* 2011 May 1;69(9):857-866.
- (129) Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, Blumenthal J, Lerch JP, Greenstein D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007 Dec 4;104(49):19649-19654.
- (130) Proal E, Reiss PT, Klein RG, Mannuzza S, Gotimer K, Ramos-Olazagasti MA, et al. Brain gray matter deficits at 33-year follow-up in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder established in childhood. *Arch Gen Psychiatry* 2011 Nov;68(11):1122-1134.
- (131) Nakao T, Radua J, Rubia K, Mataix-Cols D. Gray matter volume abnormalities in ADHD: voxel-based meta-analysis exploring the effects of age and stimulant medication. *Am J Psychiatry* 2011 Nov;168(11):1154-1163.
- (132) Chamberlain SR, Hampshire A, Muller U, Rubia K, Del Campo N, Craig K, et al. Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2009 Apr 1;65(7):550-555.
- (133) Rubia K, Halari R, Cubillo A, Mohammad AM, Brammer M, Taylor E. Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naive children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology* 2009 Dec;57(7-8):640-652.

- (134) 平田 祐. AD/HD の神経生理学および画像研究に関する検討 Atomoxetine の脳機能への影響. Therapeutic research 2012 -09;33(9):1361; 1361-1369; 1369.
- (135) Peterson BS, Potenza MN, Wang Z, Zhu H, Martin A, Marsh R, et al. An FMRI study of the effects of psychostimulants on default-mode processing during Stroop task performance in youths with ADHD. Am J Psychiatry 2009 Nov;166(11):1286-1294.
- (136) Marquand AF, De Simoni S, O'Daly OG, Williams SC, Mourao-Miranda J, Mehta MA. Pattern classification of working memory networks reveals differential effects of methylphenidate, atomoxetine, and placebo in healthy volunteers. Neuropsychopharmacology 2011 May;36(6):1237-1247.
- (137) Winstanley CA. Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: translation between clinical and preclinical studies. Clin Psychol Rev 2006;26(4):379-395.
- (138) Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale*, 3rd ed. San Antonio. : The Psychological Corporation; 1997.
- (139) 藤田 和. Japanese Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition. : Nihon Bunka kagakusya; 2006.
- (140) Wakabayashi A, Tojo Y, Baron-Cohen S, Wheelwright S. The Autism-Spectrum Quotient (AQ) Japanese version: evidence from high-functioning clinical group and normal adults. Shinrigaku Kenkyu 2004 Apr;75(1):78-84.
- (141) Someya T, Sakado K, Seki T, Kojima M, Reist C, Tang SW, et al. The Japanese version of the Barratt Impulsiveness Scale, 11th version (BIS-11): its reliability and validity. Psychiatry Clin Neurosci 2001 Apr;55(2):111-114.
- (142) Takahashi Y. Development of Japanese version of BIS/BAS Scales and a Behavior Genetic Investigation Using the twin Method . The Japanese Journal of Personality 2007;Vol.15(No.3):276-289.

- (143) Matsuoka K. Japanese Adult Reading Test (JART) . Tokyo: Shinko Igaku publishers; 2006.
- (144) Matsuoka K, Uno M, Kasai K, Koyama K, Kim Y. Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words: Japanese version of National Adult Reading Test. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006 Jun;60(3):332-339.
- (145) Schweighofer N, Shishida K, Han CE, Okamoto Y, Tanaka SC, Yamawaki S, et al. Humans can adopt optimal discounting strategy under real-time constraints. *PLoS Comput Biol* 2006 Nov 10;2(11):e152.
- (146) 菊池 吉, 妹尾 淳, 安保 雅. SPM8 脳画像解析マニュアル fMRI 拡散テンソルへの応用. 東京: 医歯薬出版株式会社; 2012.
- (147) Qiu FT, von der Heydt R. Figure and ground in the visual cortex: v2 combines stereoscopic cues with gestalt rules. *Neuron* 2005 Jul 7;47(1):155-166.
- (148) Shulman GL, Astafiev SV, Franke D, Pope DL, Snyder AZ, McAvoy MP, et al. Interaction of stimulus-driven reorienting and expectation in ventral and dorsal frontoparietal and basal ganglia-cortical networks. *J Neurosci* 2009 Apr 8;29(14):4392-4407.
- (149) Capotosto P, Babiloni C, Romani GL, Corbetta M. Frontoparietal cortex controls spatial attention through modulation of anticipatory alpha rhythms. *J Neurosci* 2009 May 6;29(18):5863-5872.
- (150) Dillo W, Goke A, Prox-Vagedes V, Szyzik GR, Roy M, Donnerstag F, et al. Neuronal correlates of ADHD in adults with evidence for compensation strategies--a functional MRI study with a Go/No-Go paradigm. *Ger Med Sci* 2010 Apr 19;8:Doc09.
- (151) Schneider MF, Krick CM, Retz W, Hengesch G, Retz-Junginger P, Reith W, et al. Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention

deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults - a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Psychiatry Res* 2010 Jul 30;183(1):75-84.

(152) Vance A, Silk TJ, Casey M, Rinehart NJ, Bradshaw JL, Bellgrove MA, et al. Right parietal dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, combined type: a functional MRI study. *Mol Psychiatry* 2007 Sep;12(9):826-32, 793.

(153) Hale TS, Bookheimer S, McGough JJ, Phillips JM, McCracken JT. Atypical brain activation during simple & complex levels of processing in adult ADHD: an fMRI study. *J Atten Disord* 2007 Sep;11(2):125-140.

(154) Spencer TJ, Biederman J, Madras BK, Dougherty DD, Bonab AA, Livni E, et al. Further evidence of dopamine transporter dysregulation in ADHD: a controlled PET imaging study using altropane. *Biol Psychiatry* 2007 Nov 1;62(9):1059-1061.

(155) Jucaite A, Fernell E, Halldin C, Forsberg H, Farde L. Reduced midbrain dopamine transporter binding in male adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: association between striatal dopamine markers and motor hyperactivity. *Biol Psychiatry* 2005 Feb 1;57(3):229-238.

(156) Patton JH. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 1995 -11;51(6):768-74.

(157) Barratt ES, Patton J, Olsson NG, Zuker G. Impulsivity and paced tapping. *J Mot Behav* 1981 Dec;13(4):286-300.

(158) Loewenstein G. Anticipation and the Valuation of Delayed Consumption. *The Economic journal (London)* 1987 -09;97(387):666; 666-684; 684.

(159) Loewenstein GF. Frames of Mind in Intertemporal Choice. *Management Science* 1988 02;34(2):200-214.

(160) Thaler RH. An Economic Theory of Self-Control. *The Journal of political economy* 1981 -01;89(2):392; 392-406; 406.

(161) Frederick S, Loewenstein G, O'Donoghue T. Time Discounting and Time Preference: A Critical Review. *Journal of Economic Literature* 2002 06;40(2):351-401.

(162) Chikama M, McFarland NR, Amaral DG, Haber SN. Insular cortical projections to functional regions of the striatum correlate with cortical cytoarchitectonic organization in the primate. *J Neurosci* 1997 Dec 15;17(24):9686-9705.

(163) Seymour B, Singer T, Dolan R. The neurobiology of punishment. *Nat Rev Neurosci* 2007 Apr;8(4):300-311.

(164) Comings DE, Comings BG. Tourette syndrome: clinical and psychological aspects of 250 cases. *Am J Hum Genet* 1985 May;37(3):435-450.

(165) Robertson MM, Trimble MR, Lees AJ. The psychopathology of the Gilles de la Tourette syndrome. A phenomenological analysis. *Br J Psychiatry* 1988 Mar;152:383-390.

(166) Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Scahill L. Association between Tourette syndrome and comorbidities in Japan. *Brain and Development* 2010 3;32(3):201-207.

(167) Ohta M, Kano Y. Clinical characteristics of adult patients with tics and/or Tourette's syndrome. *Brain Dev* 2003 Dec;25 Suppl 1:S32-6.

(168) Wang Z, Maia TV, Marsh R, Colibazzi T, Gerber A, Peterson BS. The neural circuits that generate tics in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 2011 Dec;168(12):1326-1337.

(169) Passarotti AM, Sweeney JA, Pavuluri MN. Neural correlates of response inhibition in pediatric bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 2010 Jan 30;181(1):36-43.