

特集 1 ドパミン研究の最近の展開

3. ノルエピネフリン伝達を介した ADHD 病態生理

岡田 元宏*

抄録：注意欠陥多動性障害 (ADHD) は、疾病概念と診断基準の変更も加わり、有病率の増加が報告されている。治療薬もメチルフェニデートとアンフェタミンなどの刺激性治療薬に加え、アトモキセチンとグアンファシンなどの非刺激性治療薬も加わり、治療者側の選択肢が広がってきている。グアンファシンは他の ADHD 治療薬とは異なり、カテコラミントランスポーターに対する親和性がなく、 $\alpha 2A$ アドレナリンに対する選択的作動薬という点で、明らかに異なる薬力学的プロファイルを有する治療薬である。しかし、グアンファシンの病態生理は、グルタミン酸伝達系に偏りカテコラミン伝達に対する効果は解明されているとは言い難い。本稿では、グアンファシンの急性局所投与と亜急性全身投与を行い、眼窩前頭野・青斑核・視床のノルエピネフリン伝達とグルタミン酸伝達機構の変化を紹介し、ADHD の病態生理を概説する。

日本生物学的精神医学会誌 33 (3) : 106-111, 2022

Key words : attention-deficit/hyperactivity disorder, guanfacine, dopamine, norepinephrine, L-glutamate, GABA, $\alpha 2A$ adrenoceptor

1. 緒言

注意欠陥多動性障害 (ADHD) は通常小児期に診断されるが、成人期以降に診断される場合も珍しくない^{5, 33)}。有病率は調査方法・診断基準と対象年齢層によって異なるが、もっとも新しい米国の 2 ~ 17 歳を対象としたナショナルデータベース調査では 9.4%⁶⁾ であり、他のコミュニティベースの調査結果、8.7 ~ 15.5%^{26, 35)} とおおむね一致する結果であった。小児および青年 ADHD 患者は、2/3 が薬物療法を受け、過去 1 年間での行動療法受療率は 1/2、未治療は 1/4 であった⁶⁾。この米国における薬物療法受療率の高さは、診断手法と薬物療法がガイドライン化され、プライマリケア医 (特に小児科医) が主体的に診断し、薬物療法を実施することで、ADHD 患者が適切な教育を受容できる体制が整っている社会システムの影響が大きいようである³⁴⁾。

男性 ADHD では外在化障害としての行動障害が観察され、女性 ADHD 患者よりも診断が容易とされている^{6, 23, 35)}。この状況は、ADHD 患者は、共存

症診断に性的要因が大きく影響していることを意味し、男性では外在化障害としての反抗挑戦性障害・行為障害の共存、女性では逆に内在化障害としての抑うつ・不安障害の共存症診断が多いと報告されている^{3, 7)}。特に、成人期以降に診断される男性 ADHD 患者では、注意障害が主体的な症状と考えられがちだが、気分障害、物質依存・嗜癖、衝動性制御障害による心理社会的な破綻の末、診断されることも珍しくない⁵⁾。すなわち、男性 ADHD 患者における薬物療法の重要な標的として、衝動性制御と嗜癖が重要な病態生理となっている¹⁶⁾。

ADHD の薬物療法は、刺激系クラス薬剤 (メチルフェニデートおよびアンフェタミン系) が第一選択薬に位置づけられているが^{2, 34)}、ADHD 患者の約 30% が刺激系クラスに対して抵抗性とされている²⁹⁾。この抵抗性患者の中に、物質依存・嗜癖や衝動性制御障害の増悪も含まれる¹⁶⁾。これらの共存症も含め、刺激系クラスでは十分な改善が得られない場合は、治療薬の変更や合理的併用療法の機会も提供されている¹³⁾。刺激性クラスに続く、第二選択薬としてアトモキセチンとグアンファシンが挙げられ、非刺激

Pathophysiology of ADHD associated with noradrenergic transmission

* 三重大学大学院医学系研究科精神神経科学分野 (〒 514-8507 三重県津市江戸橋 2-174) Motohiro Okada : Department of Neuropsychiatry, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, Mie University. 2-174, Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan
【岡田 元宏 E-mail : okadamot@clin.medic.mie-u.ac.jp】

性クラスとして分類されている^{13, 16)}。治療抵抗性の気分障害, 不安障害, 物質依存, 嗜癖患者に, ADHD 共存が認められ, ADHD 治療導入の必要性に迫られる機会が増加してきているように感じられるが, 一般精神科医として刺激性クラスの導入には躊躇することは, ある意味一般的な判断である^{9, 28)}。

非刺激性クラスでは, アトモキセチン開始1カ月以内の自殺(念慮)リスクが, メタアナリシスで報告されているが¹⁾, 今のところ, グアンファシンのこのような有害事象リスクは見当たらない^{13, 30)}。また, グアンファシンは ADHD の多動, 衝動性制御障害, 敵対的行動に対して有効であり, 効果発現がアトモキセチンよりも早い症例があることも報告されている^{13, 24)}。

2. ADHD 治療薬の作用機序

刺激系クラス薬剤であるメチルフェニデートはカテコラミントランスポーター阻害, アンフェタミンはカテコラミントランスポーター阻害に加え小胞性モノアミントランスポーター阻害が主要作用機序と考えられている⁸⁾。一方, 非刺激性のアトモキセチンは, ノルエピネフリントランスポーターに対する選択的阻害薬であり, 刺激系薬剤と比較すると, ドパミントランスポーターや小胞性モノアミントランスポーターに対する親和性が低い分, 選択性が高いといえる⁴⁾。グアンファシンはこれら3剤とは異なり, $\alpha 2A$ アドレナリン受容体の選択的作動薬という点で, 明らかに薬力学的プロファイルが異なる^{14, 25, 31, 32)}。

行動薬理的解析では, グアンファシンはラット ADHD モデルの注意/認知能力と衝動性障害を改善するが¹⁵⁾, $\alpha 2A$ アドレナリン受容体ノックアウトモデルではこの効果は観察されなかった¹⁰⁾。これらの結果は, グアンファシンの ADHD 改善作用は $\alpha 2A$ 受容体を介していることを証明している。グアンファシンの ADHD に対する作用機序として, 2つの仮説が提示されている^{13, 18, 32)}。第一の仮説は, 過分極活性化サイクリックヌクレオチド依存性チャンネル遮断 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel: HCN) 仮説である³²⁾。 $\alpha 2A$ アドレナリン受容体は抑制性 G タンパク質共役型受容体であるが, $\alpha 2A$ アドレナリン受容体に作動薬・ノルアドレナリンが結合することで cyclic adenosine monophosphate (cAMP) 合成が抑制され³²⁾, これに伴い HCN の活性が阻害される。すなわち, HCN による過分極シフトが阻害され, 神経興奮性増強が予想された³²⁾。 $\alpha 2A$ アドレナリン受容体は, 前頭葉

ではグルタミン酸作動性錐体神経の樹状突起棘で発現²⁵⁾, HCN とのクロストークも確認されており³²⁾, 眼窩前頭野の神経活動の増強が ADHD の外在化障害の改善に寄与するものと考えられている³²⁾。第二の仮説は, グアンファシンのシナプス後膜の抑制性 $\alpha 2A$ アドレナリン受容体活性化を介して, 眼窩前頭野のグルタミン酸神経の過活動を抑制する「興奮性シナプス後電流仮説」である^{13, 18)}。

刺激性クラスのモノアミン伝達系に対する作用は, 依存と統合失調症モデルとして多くの解析がされているが^{4, 8)}, グアンファシンのモノアミン伝達系に対する効果は, 予想外にほとんど検討されていなかった。これは, HCN 仮説があまりにもインパクトが強く, 前頭葉のグルタミン酸伝達系調整だけで, グアンファシンの病態生理を理解できると考えられたためであるが, 伝統的な精神薬理学が培ってきた, 中脳皮質系モノアミン伝達系に対する急性～慢性投与の効果を検証することは重要である。

3. グアンファシンの作用機序

非刺激性クラス(アトモキセチンとグアンファシンの)の登場は, 旧来の ADHD 病態生理がカテコラミン(ドパミンとノルエピネフリン)伝達系を対象としていた状況から, ノルエピネフリンの重要性を示すことになった。ADHD のノルエピネフリン伝達系の病態生理を理解するうえで, アトモキセチンはノルエピネフリントランスポーターを阻害することで, 多様なアドレナリン受容体に影響することから, 本章ではグアンファシンのノルエピネフリン伝達系に対する効果を概説する。

a. ノルエピネフリン伝達系神経回路(図1)

ノルエピネフリン作動性神経核群としてもっとも優位なものは, 青斑核(A6)であるが, 中脳と橋上部に位置している¹⁷⁾。A6 神経核群からの投射路は多様で, 扁桃核, 海馬, 視床, 縫線核(セロトニン神経核), 腹側被蓋野(ドパミン神経核)と前頭葉に投射している¹⁷⁾。A6 神経核群から視床網様核, 腹側被蓋野への投射路は, 主に $\alpha 1$ アドレナリン受容体が post-synaptic 受容体を介して, 興奮性伝達として機能している。内側前頭前野・眼窩前頭野への投射路は2種類の投射路で構成され, 深層皮質には選択的なノルエピネフリン投射路を形成し, 表層皮質にドパミンとノルエピネフリンの共投射路を形成している^{36, 37)}。この皮質への投射路は, post-synaptic $\alpha 2$ アドレナリン受容体と $\alpha 1$ 受容体を介し

た複雑な制御機構を發揮していると考えられている^{13, 18, 19, 32)}。

共投射路は、視床内側核群からのグルタミン投射を pre-synaptic で受け取り、ドパミン・ノルエピネフリン遊離が増加する、興奮性制御を受けている^{11, 21, 36, 37)}。この内側視床核群は、視床網様核からの GABA 投射による抑制性制御を受けており、A6 神経核群の興奮は共投射路の tonic な増強と、視床を介した phasic な興奮性抑制のフィードバックの制御を受けることになる^{20, 22)}。

b. 橋 - 皮質ノルエピネフリン伝達に対する グアンファシンの効果^{12, 20)}

リバースダイアリースを用いた眼窩前頭野への治療濃度のグアンファシン局所投与は、眼窩前頭野のノルエピネフリン遊離に影響を与えなかったが、青斑核への局所投与は眼窩前頭野と青斑核内のノルエピネフリン遊離を減少し、眼窩前頭野のドパミン遊離を減少した。これらの結果は、 $\alpha 2A$ アドレナリン受容体は、青斑核内では somato-dendritic 受容体として分布し、自己受容体機能を有している可能性を示唆している。一方、眼窩前頭野では、pre-synaptic terminal には分布しておらず、post-synaptic receptor として機能していることを示す結果である。

浸透圧ポンプを用いた7日間の亜慢性投与は、青斑核内の細胞外ノルエピネフリン濃度を低下し、眼窩前頭野のドパミンとノルエピネフリンの細胞外濃度も低下した。その後のリバースダイアリース実験では、眼窩前頭野へのグアンファシン局所投与は、相変わらず眼窩前頭野のノルエピネフリン・ドパミン遊離には影響せず、青斑核へのグアンファシン局所投与は、青斑核と眼窩前頭野のノルエピネフリン遊離を減少したが、ドパミン遊離は影響を受けなかった。すなわち、青斑核から眼窩前頭野への選択的ノルエピネフリン投射路とドパミン・ノルエピネフリン共投射路とで、青斑核内の somato-dendritic $\alpha 2A$ アドレナリン受容体の脱感作あるいはダウンレギュレーションに対する感受性が異なる可能性が示されたことになる。事実、リバースダイアリースを一端中止し、細胞外ノルエピネフリン濃度が投与前に回復した後に、再度リバースダイアリース投与チャレンジを行ったところ、青斑核と眼窩前頭野のノルエピネフリン濃度の低下に大きな変化がなく、脱感作は観察されなかった。

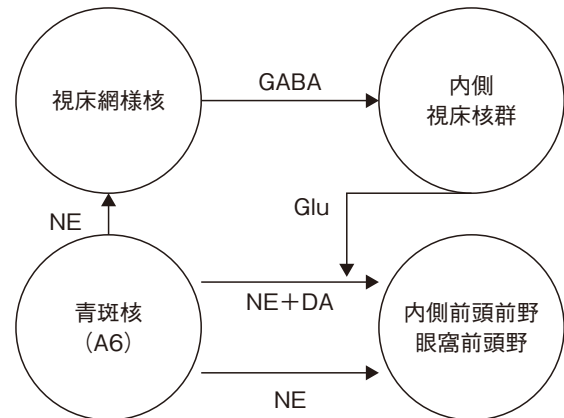


図1 ノルエピネフリン伝達系回路

DA : dopaminergic projection, GABA : GABAergic projection, Glu : glutamatergic projection, NE : noradrenergic projection (文献20を一部改変)

c. 橋 - 視床ノルエピネフリン伝達に対する グアンファシンの効果^{12, 20)}

浸透圧ポンプを用いたグアンファシン亜急性投与は視床網様核のノルエピネフリン濃度を低下させた。青斑核内への局所投与は、眼窩前頭野と同様にノルエピネフリン遊離を抑制し、この効果は亜急性投与後も持続した。一方、視床網様核から GABA 投射を受ける、内背側視床核における GABA 遊離は、視床網様核のノルエピネフリン遊離とほぼ同じ動態が観察された。これらの結果は、グアンファシンが青斑核内の $\alpha 2A$ アドレナリン受容体を抑制することで、橋 - 視床路のノルエピネフリン伝達系を抑制することで、内背側視床の脱抑制を誘導する可能性を示す結果である。

d. 視床 - 皮質グルタミン酸伝達に対する グアンファシンの効果^{12, 20)}

リバースダイアリースで α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) 型グルタミン酸受容体作動薬である AMPA を局所投与すると、眼窩前頭野のグルタミン酸・ドパミン・ノルエピネフリン遊離が増加するが、浸透圧ポンプを用いたグアンファシン亜急性投与後は、この AMPA の遊離増加作用が増強された。すなわち、グアンファシン亜急性投与による橋 - 視床ノルエピネフリン伝達の低下が、内背側視床核グルタミン酸神経の興奮性感度を増強し、結果として眼窩前頭野の phasic なドパミン・ノルエピネフリン遊離増加を誘導することを意味する。

4. グアンファシンの橋 - 皮質と 橋 - 皮質ノルエピネフリン伝達抑制と 視床 - 皮質グルタミン酸伝達増強の臨床的意義

外界環境の変化に対する注意の変更に対する前頭葉のノルエピネフリン伝達機能の役割は、Schoenbaumら²⁷⁾が総説としてまとめあげている²⁷⁾。ノルエピネフリンの tonic な抑制は注意の変更ができないが、逆に、tonic な持続的増強は、注意の保続が不可能に陥ると考えられている。合理的な注意の変更には、一過性の phasic なノルエピネフリン伝達の増強が無ければ不可能である。この仮説に従い、グアンファシンのノルエピネフリン伝達系に対する効果が ADHD に与える臨床効果を考察すると、まず、グアンファシンの急性から亜急性投与による持続した、眼窩前頭野のノルエピネフリン遊離の減少は、明らかに注意の保続に貢献できることは容易に理解できる^{12, 20)}。一方、橋 - 視床路の低下は内背側視床核の活動性と信号入力への感受性亢進をもたらすが、視床は視覚入力豊富な領域であるばかりではなく、多様な体性入力何らかの形で入力する領域であり、外界の環境変化入力を受け取ることができている。橋 - 視床ノルエピネフリン伝達の低下は、視床への入力情報を眼窩前頭野に送りだす効率化に寄与できている可能性が高い^{12, 20)}。この眼窩前頭野の phasic なノルエピネフリン伝達の増強は、タスクの変更の効率化という観点では合理的な仮説として理解可能である^{12, 20)}。

Schoenbaumら²⁷⁾が提唱している眼窩前頭野のノルエピネフリン遊離の減少が注意保続に重要な役割を果たしているならば²⁷⁾、グアンファシンは眼窩前頭野の $\alpha 2A$ アドレナリン受容体を持続的に刺激しており、一見相反するようにも思える。ノルエピネフリンの受容体親和性は、 $\alpha 2$ 受容体に対して高く、相対的に $\alpha 1$ 受容体と β 受容体には低い。すなわち、選択的 $\alpha 2A$ アドレナリン受容体作動薬の投与は、ノルエピネフリンの低下を誘導することで $\alpha 1$ 受容体と β 受容体の活性を低下させ、この状況下でグアンファシン自体が $\alpha 2A$ 受容体を選択的に活性化し続けていることになり、Schoenbaumら²⁷⁾の仮説が意味するノルエピネフリン遊離低下は、選択的 $\alpha 2A$ 受容体活性化、ノルエピネフリン遊離増加は $\alpha 1$ 受容体あるいは β 受容体活性に置き換えられる可能性もあり、注意保続と衝動性制御の薬物療法における病態生理学的理解が深まるかもしれない^{12, 20)}。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫

理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Bangs ME, Tauscher-Wisniewski S, Polzer J, et al (2008) Meta-analysis of suicide-related behavior events in patients treated with atomoxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 47 : 209-218.
- 2) Bolea-Alamanac B, Nutt DJ, Adamou M, et al (2014) Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder : update on recommendations from the british association for psychopharmacology. *J Psychopharmacol*, 28 : 179-203.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention (2005) Mental health in the United States. Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder-United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 54 : 842-847.
- 4) Clemow DB and Bushe CJ (2015) Atomoxetine in patients with ADHD : A clinical and pharmacological review of the onset, trajectory, duration of response and implications for patients. *J Psychopharmacol*, 29 : 1221-1230.
- 5) Cortese S (2020) Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*, 383 : 1050-1056.
- 6) Danielson ML, Bitsko RH, Ghandour RM, et al (2018) Prevalence of parent-reported ADHD diagnosis and associated treatment among U. S. children and adolescents, 2016. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 47 : 199-212.
- 7) Elia J, Ambrosini P and Berrettini W (2008) ADHD characteristics : I. Concurrent co-morbidity patterns in children & adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2 : 15.
- 8) Faraone SV (2018) The pharmacology of amphetamine and methylphenidate : Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev*, 87 : 255-270.
- 9) Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, et al (2021) The world federation of ADHD international consensus statement : 208 evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev*, 128 : 789-818.
- 10) Franowicz JS, Kessler LE, Borja CM, et al (2002)

- Mutation of the alpha2A-adrenoceptor impairs working memory performance and annuls cognitive enhancement by guanfacine. *J Neurosci*, 22 : 8771-8777.
- 11) Fukuyama K, Hasegawa T and Okada M (2018) Cystine/glutamate antiporter and aripiprazole compensate NMDA antagonist-induced dysfunction of thalamocortical L-glutamatergic transmission. *Int J Mol Sci*, 19 : 3645.
 - 12) Fukuyama K, Nakano T, Shiroyama T, et al (2021) Chronic administrations of guanfacine on mesocortical catecholaminergic and thalamocortical glutamatergic transmissions. *Int J Mol Sci*, 22 : 4122.
 - 13) Huss M, Chen W and Ludolph AG (2016) Guanfacine extended release : A new pharmacological treatment option in Europe. *Clin Drug Investig*, 36 : 1-25.
 - 14) Jasper JR, Lesnick JD, Chang LK, et al (1998) Ligand efficacy and potency at recombinant alpha2 adrenergic receptors : Agonist-mediated [35S] GTP-gammaS binding. *Biochem Pharmacol*, 55 : 1035-1043.
 - 15) Kawaura K, Karasawa J, Chaki S, et al (2014) Stimulation of postsynapse adrenergic α 2A receptor improves attention/cognition performance in an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res*, 270 : 349-356.
 - 16) Mattes JA (2016) Treating ADHD in prison : Focus on alpha-2 agonists (clonidine and guanfacine) . *J Am Acad Psychiatry Law*, 44 : 151-157.
 - 17) Mehler MF and Purpura DP (2009) Autism, fever, epigenetics and the locus coeruleus. *Brain Res Rev*, 59 : 388-392.
 - 18) Miller EM, Pomerleau F, Huettl P, et al (2014) Aberrant glutamate signaling in the prefrontal cortex and striatum of the spontaneously hypertensive rat model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)* , 231 : 3019-3029.
 - 19) Ohoyama K, Yamamura S, Hamaguchi T, et al (2011) Effect of novel atypical antipsychotic, blonanserin, on extracellular neurotransmitter level in rat prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol*, 653 : 47-57.
 - 20) Okada M, Fukuyama K, Kawano Y, et al (2019) Effects of acute and sub-chronic administrations of guanfacine on catecholaminergic transmissions in the orbitofrontal cortex. *Neuropharmacology*, 156 : 107547.
 - 21) Okada M, Fukuyama K and Ueda Y (2019) Lurasidone inhibits NMDA receptor antagonist-induced functional abnormality of thalamocortical glutamatergic transmission via 5-HT₇ receptor blockade. *Br J Pharmacol*, 176 : 4002-4018.
 - 22) Okada M, Matsumoto R, Yamamoto Y, et al (2021) Effects of subchronic administrations of vortioxetine, lurasidone, and escitalopram on thalamocortical glutamatergic transmission associated with serotonin 5-HT₇ receptor. *Int J Mol Sci*, 22 : 1351.
 - 23) Pastor P, Reuben C, Duran C, et al (2015) Association between diagnosed ADHD and selected characteristics among children aged 4-17 years : United States, 2011-2013. *NCHS Data Brief*, 201.
 - 24) Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, et al (2015) The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder : a systematic review and meta-analysis. Part 1 : Psychostimulants, alpha-2 agonists, and atomoxetine. *Can J Psychiatry*, 60 : 42-51.
 - 25) Ramos BP and Arnsten AF (2007) Adrenergic pharmacology and cognition : Focus on the prefrontal cortex. *Pharmacol Ther*, 113 : 523-536.
 - 26) Rowland AS, Skipper BJ, Umbach DM, et al (2015) The prevalence of ADHD in a population-based sample. *J Atten Disord*, 19 : 741-754.
 - 27) Sadacca BF, Wikenheiser AM and Schoenbaum G (2017) Toward a theoretical role for tonic norepinephrine in the orbitofrontal cortex in facilitating flexible learning. *Neuroscience*, 345 : 124-129.
 - 28) Sandstrom A, Perroud N, Alda M, et al (2021) Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in people with mood disorders : A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*, 143 : 380-391.
 - 29) Sharma A and Couture J (2014) A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) . *Ann Pharmacother*, 48 : 209-225.
 - 30) Strawn JR, Compton SN, Robertson B, et al (2017) Extended release guanfacine in pediatric anxiety disorders : A pilot, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 27 : 29-37.
 - 31) Uhlen S, Muceniece R, Rangel N, et al (1995) Comparison of the binding activities of some drugs on alpha 2A, alpha 2B and alpha 2C-adrenoceptors and

- non-adrenergic imidazoline sites in the guinea pig. *Pharmacol Toxicol*, 76 : 353-364.
- 32) Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, et al (2007) Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell*, 129 : 397-410.
- 33) Willcutt EG (2012) The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder : A meta-analytic review. *Neurotherapeutics*, 9 : 490-499.
- 34) Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, et al (2019) Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*, 144 : e20192528.
- 35) Wolraich ML, McKeown RE, Visser SN, et al (2014) The prevalence of ADHD : Its diagnosis and treatment in four school districts across two states. *J Atten Disord*, 18 : 563-575.
- 36) Yamamura S, Ohoyama K, Hamaguchi T, et al (2009) Effects of quetiapine on monoamine, GABA, and glutamate release in rat prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*, 206 : 243-258.
- 37) Yamamura S, Ohoyama K, Hamaguchi T, et al (2009) Effects of zotepine on extracellular levels of monoamine, GABA and glutamate in rat prefrontal cortex. *Br J Pharmacol*, 157 : 656-665.

■ ABSTRACT

Pathophysiology of ADHD associated with noradrenergic transmission

Motohiro Okada

Department of Neuropsychiatry, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, Mie University

It has been established that the selective α 2A adrenoceptor agonist guanfacine reduces hyperactivity and improves cognitive impairment in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). The major mechanisms of guanfacine are considered to be involved in the activation of the postsynaptic α 2A adrenoceptor of glutamatergic pyramidal neurons in the orbitofrontal cortex, but the effects of chronic guanfacine administration on catecholaminergic and glutamatergic transmissions in the orbitofrontal cortex remained to be clarified. Therefore, the present report discussed with pathophysiology of ADHD via effects of selective α 2A adrenoceptor agonist, guanfacine, on noradrenergic, GABAergic and glutamatergic transmission.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (3) : 106-111, 2022)
