

論文内容の要旨

Modafinil enhances alerting-related brain activity in attention networks

モダフィニルは注意ネットワークにおいて喚起に関連する脳活動を増強させる

日本医科大学大学院医学研究科 薬理学分野

研究生 小川 裕美子

Psychopharmacology 2017 年掲載予定

【背景】モダフィニルは覚醒を促進させる薬物であり、ナルコレプシーを伴う日中の過度の眠気の治療に使用されている。また、注意欠如・多動性障害（ADHD）および統合失調症を含む注意機能障害を伴う患者に対して、適応外処方でのモダフィニル服用は注意機能の改善に有効であることが報告されている。モダフィニルは、脳においてドパミン系およびノルアドレナリン系をはじめとするさまざまな神経伝達物質を介して効果をもたらすことが示唆されているが、注意機能に対するモダフィニルの効果に基づく神経基盤は明らかになっていない。注意機能に対するモダフィニルの効果を明らかにするために、我々は、健常成人を対象として注意ネットワークテスト（attention network test: ANT）課題を行っている間に、機能的磁気共鳴画像（fMRI）検査を行った。ANTとは、3つの異なる注意ネットワーク（喚起、定位、実行制御）を測定することができ、それぞれ解剖学的に関与する脳領域が異なることが示唆されている。喚起、定位、実行制御は、それぞれノルアドレナリン系、アセチルコリン系、ドパミン系によって影響を受けることが示唆されており、薬物治療下における注意ネットワークの変化から、薬物の効果に関与する神経伝達物質を推定することが可能である。我々は、どの注意ネットワークがモダフィニルによる影響をうけるのか、どの神経基盤がモダフィニルの効果に寄与しているのかを検討した。

【方法】研究内容を説明し同意が得られた健常成人を対象とした。本研究は、無作為化プラセボ対照クロスオーバーデザインで行われた。被験者は2回のfMRI検査に参加し、2回のうち1回はプラセボを服用し、もう1回はモダフィニル 200mg を服用した。モダフィニルの最高血中濃度到達時間が 2.5 時間であるため、プラセボもしくはモダフィニル服用 2.5 時間後に fMRI 検査を行った。課題の成績およびネットワークに関連する脳活動に対するモダフィニルの効果を解析した。主観的な気分の変化を調べるため、被験者は服薬前後に心理検査を行った。本研究は、日本医科大学附属病院薬物治験審査委員会の承認の下に行った。

【結果】主観的な気分については、モダフィニル服用によって活気、覚醒が上昇した。fMRI 検査で行った ANT 課題の成績については、モダフィニル服用によって反応時間が速くなり正答率が上昇した。脳活動については、喚起ネットワークにおける左中後頭回および下後頭回の活動が増加した。喚起ネットワークにおける後頭領域の脳活動と反応時間との間に正の相関が示された。

【考察】モダフィニル服用は、被験者が ANT 課題を行っている間に、喚起ネットワークにおける成績を向上させ、後頭領域の活動を増加させた。喚起ネットワークはノルアドレナリン系によって制御されることが示唆されていること、およびモダフィニルはノルアドレナリン再取り込み阻害作用を有することから、本研究の結果で示されたモダフィニル服用による喚起ネットワークの亢進は、ノルアドレナリン系の活性化によるものである可能性が考えられる。

これまで、モダフィニルは、ADHD および統合失調症のような注意機能障害を伴う精神神経疾患患者に対して注意機能改善効果が示されてきたが、詳細な検討はなされていなかった。本研究の結果より、注意ネットワークのうち喚起ネットワークに障害を持つ患者に対するモダフィニルの有効性が示唆され、注意機能障害を持つ患者の症状に対する治療薬物の選定において、論理的根拠を提供する可能性がある。