

Effect of mazindol on extracellular dopamine concentration in human brain measured by PET

PETを用いて測定したヒトの脳における細胞外ドーパミン濃度に対するマジンドールの効果

【背景と目的】

マジンドールは神経終末におけるドーパミンやノルアドレナリンの再取り込みを阻害し、その薬理機序によって代謝変動を改善させることにより肥満症を是正すると考えられている。また、マジンドールは化学構造的にアンフェタミンと類似しており、その覚醒作用や陶酔作用、依存性の存在について議論がなされている。

Positron Emission Tomography (PET) は放射線性リガンドと組み合わせることで生体内の薬物の作用機序を明らかにすることができる。[11C]raclopride は、特に線条体におけるドーパミン D2 受容体に結合するリガンドであり、精神刺激薬の投与によってシナプス間隙での内因性のドーパミンの増加し、[11C]raclopride の結合が減少して測定されることが指摘されている。したがって、薬剤の服薬前後で測定し比較することで生体内でのドーパミン放出を推定することが可能となっている。

本研究では[11C]raclopride を用いてマジンドールの線条体のシナプス間隙での内因性のドーパミンへの作用を測定することを目的とした。

【対象と方法】

喫煙歴、精神疾患既往歴、有害薬物使用歴がなく、本人の自由意志に基づき文書による参加同意が得られた健常者 11 人（男性 6 名、女性 5 名、 30.9 ± 4.9 歳）を本研究の対象とした。同一被験者に 1 週間以上の間隔をあけて未服薬時とマジンドール服薬時（0.5mg 群：27-38 歳；男性 3 名、女性 2 名；1.5mg 群：24-33 歳；男性 3 名、女性 3 名）の 2 回、[11C]raclopride を静脈注射し、直後から 60 分間の PET スキャンを行った。カフェインによる作用を除外するために PET スキャン 48 時間前からは摂取は控えさせた。服薬時の PET スキャンは最高血中濃度到達時間の服薬 2 時間後に行い、PET 画像解析用に MRI にて脳構造画像を撮像した。

ドーパミンの放出はマジンドール服用前後の[11C]raclopride の結合能 (binding potential: BP_{ND}) の変化 (ΔBP) を計算することによって評価した。小脳を参照領域として服薬前後の線条体（尾状核及び被殻）の BP_{ND} を求め、以下の式より ΔBP を算出した。

$$\Delta BP (\%) = (\text{未服薬 } BP_{ND} - \text{服薬 } BP_{ND}) / \text{未服薬 } BP_{ND} \times 100$$

さらに、各服薬群での血中・尿中マジンドール濃度と ΔBP の相関を検討した。

【結果】

マジンドール服薬後の線条体の ΔBP は 0.5mg で $1.74 \pm 1.62\%$ （尾状核 $0.76 \pm 0.58\%$ 、被殻 $2.14 \pm 0.72\%$ ）、1.5mg で $8.14 \pm 3.09\%$ （尾状核 $7.84 \pm 3.29\%$ 、被殻 $8.16 \pm 2.68\%$ ）で

あった。また、マジンドールの血中濃度は0.5mgで $2.93 \pm 0.86 \text{ nM}$ 、1.5mgで $10.70 \pm 4.73 \text{ nM}$ であり、尿中濃度は0.5mgで $88.275 \pm 103.75 \text{ nM}$ 、1.5mgで $47.49 \pm 71.61 \text{ nM}$ であった。血中濃度と ΔBP との間に有意な正の相関が認められた。また、尿中濃度と ΔBP の間には相関は認められなかった。

【考察】

本研究はPETを用いて測定した健常者の脳における細胞外ドーパミン濃度に対するマジンドールの効果を測定した最初の研究である。

マジンドールの服用後の線条体におけるドーパミン濃度の変化を推定するために $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ を使用した。 $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ では直接ドーパミン合成やドーパミントランスポーターの能力を評価することができないが、マジンドールの薬理作用によってドーパミントランスポーターの阻害による再取り込阻害が生じ、シナプス間隙での内在性ドーパミン濃度が増加したことによって ΔBP が生じた可能性が示唆された。

他の依存性を持つ薬剤によって誘発されたドーパミンの増加についてはPETにおける先行研究がある。健常人にアンフェタミンを 0.5 mg/kg 経口投与したところ12.3%、アンフェタミンを 0.3 mg/kg を静脈内注射したところ10.2%、喫煙者がニコチンを2mg含むガムを使用したところ7.3%、それぞれ ΔBP が生じたという報告がある(Takahashi2008、Narendran 2010、Wand 2007)。マジンドールとアンフェタミンでは作用機序が異なる為単純に比較することはできないが、マジンドールを代替薬物として使用し幻覚妄想が誘発されたアンフェタミン依存患者の報告や(Kaneko2008)、統合失調症患者にマジンドールが投与されたところ精神症状が悪化したという報告(Krumholz1970)は、マジンドールもアンフェタミンと同様に行動や精神状態を変化させる作用がある可能性が示唆された。

また、本研究における他の重要な発見として、シナプス間隙におけるドーパミンの濃度の変化がヒトの生体内で用量依存的であったこともあげられる。これはラットにおける先行研究(Carruba1977)と一致した。また、薬物の報酬効果は脳内ドーパミン濃度の増加と関連しているとの報告もあり(Volkow2002)、線条体におけるドーパミンの濃度の用量依存的増加を引き起こした今回の結果は、高容量のマジンドールを使用することで依存性を引き起こす可能性があることを示している。

本研究の結論として、マジンドールはシナプス間隙内のドーパミンの濃度を増加し、その効果は用量依存的であったことが示された。マジンドールの単回投与でもアンフェタミンおよびニコチンなどの他の依存性薬物に匹敵する上昇ドーパミン濃度が生じており、マジンドールの投与量が増えることで依存症のリスクが増加することが示唆された。