

論文審査の結果の要旨

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

日本医科大学大学院医学研究科 精神・行動医学分野

大学院生 坂寄 健

Psychopharmacology 2014;231:2321-5

肥満治療薬・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することによって代謝変動を改善し抗肥満効果を示すと考えられている。その化学構造は覚醒剤・アンフェタミンと類似しており、その覚醒作用や依存性については議論がある。^[14C]raclopride はドーパミン D2 受容体に結合する PET リガンドであり、同リガンドを用いた PET 検査で、生きているヒトでシナプス間隙におけるドーパミンの放出量を推定できることがわかっている。

申請者は、健常者 11 名を対象に、マジンドールを服薬する前後で ^[14C]raclopride を用いた PET 検査を行い、線条体における ^[14C]raclopride 結合能の変化からマジンドールによる脳内のドーパミン放出量を推定した。その結果、マジンドール服薬後の結合能の減少は、0.5mg 服用で平均 1.7%、1.5mg で平均 8.1%であった。また、マジンドールの尿中濃度と結合能の変化には相関を認めなかったものの、血中濃度が上昇すると結合能が減少する、すなわち、脳内ドーパミン放出量が増加する正の相関が認められた。

脳内ドーパミン放出が起きる機序としては、マジンドールによるドパミントランスポーターの阻害作用によって、シナプス間隙での内在性ドーパミン濃度が増加している能性が考えられた。PET を用いて依存性薬剤によるドーパミン量の変化を調べたこれまでの研究では、アンフェタミンで約 10-12%、ニコチンガムで約 7%という報告がある。マジンドールとはアンフェタミンと作用機序が異なるため単純に比較することはできないが、マジンドールを代わりに服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、統合失調症の症状を悪化させたという報告を考慮すると、マジンドールはアンフェタミンと同様に行動や精神状態を変化させる可能性が示唆された。また、用量依存性にドーパミン量の増加を認めたことから、マジンドールは依存性リスクを持つ可能性が示唆された。

本研究は PET を用いてマジンドールのヒトの脳内ドーパミン濃度に対する効果を測定した最初の研究として意義がある。マジンドールがアンフェタミンおよびニコチンなどの他の依存性薬物と同様にシナプス内のドーパミンの濃度を用量依存性に増加させることから、依存症のリスクを持つ可能性を示したことも意義がある。

学位論文第二次審査においては、PET測定の方法論や解釈で、マジンドールの薬理作用、アンフェタミンとの比較や依存の問題など、本研究の方法論から結果の解釈について、多岐にわたる質疑が行われ、いずれに対しても適切な回答が得られた。

以上から、学位論文として価値あるものと認定した。