

## 論文審査の結果の要旨

### **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, volume 234, number 14, p2077-2089, 2017年掲載

モダフィニルは覚醒を促進させる薬物であり、注意障害を伴う患者に対して注意機能を改善する効果があることが報告されている。しかし、詳細な注意機能に対するモダフィニルの効果および関わる神経基盤については明らかになされていない。

本論文において申請者は、3つの異なる注意機能（喚起、定位、実行制御）を測定することができる注意ネットワークテスト（ANT）課題と機能的磁気共鳴画像法（fMRI）を組み合わせ、モダフィニルが影響を与える注意ネットワークを同定し、その神経伝達基盤を明らかにしようと計画した。23名の健常成人を対象として無作為化プラセボ対照クロスオーバーデザインで試験を行った。研究協力者は2回のfMRI検査において、1回はプラセボ、もう1回はモダフィニルを服用し課題を遂行した。研究目的は明確で、実験計画も適切である。また研究は日本医科大学付属病院薬物治験審査委員会の承認の下に行っており、研究の遂行にあたり倫理的配慮もなされている。

プラセボ服用と比較して、モダフィニル服用は心理試験における活気及び覚醒スコアを上昇させ、喚起時における課題反応時間の短縮および正答率の向上を惹起した。fMRI検査では左中後頭回および下後頭回の活動を有意に増加させた。喚起時における課題成績と後頭領域における脳活動との間に正の相関が示された。

以上の結果を踏まえ、申請者はモダフィニルが注意機能の中で喚起ネットワークを活性化すること、モダフィニルは多様な作用を有するものの後頭領域の活動を増加させたことから、その神経基盤として、本領域に分布するノルアドレナリントランスポーターの阻害を介するアドレナリン作動性神経伝達の活性化が主に関与している可能性があると考えた。得られた実験結果から考察は妥当である。

本研究はモダフィニルの注意機能に対する効果に関して新知見を与えるものであり、注意機能障害を有する患者の症状に応じた治療薬物の選定に論理的根拠を提供することが期待される。

第2次審査において、一次視覚野の脳活動変化の有無、他の認知機能に対するモダフィニルの影響、薬物効果の個人差、喚起に対する特異的効果の理由、注意欠如・多動性障害患者に対する検査応用における課題、認知症に対するモダフィニルの適応等に関して質問がなされたが、的確な回答が得られ、申請者が本研究に関連する知識を十分に有していることが示された。

以上の結果から、学位論文として十分価値あるものと認定した。