



NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

2021
SEP
特別号

ADHD に対する Guanfacine 塩酸塩の薬理効果を世界で初めて検出 ～光トポグラフィー検査を用いた脳機能研究～

注意欠如多動症 (ADHD) の治療薬であるモノアミン再取り込み阻害薬 (メチルフェニデートやアトモキセチンなど) は、前頭前野を介した脳内モノアミンネットワークを賦活し ADHD 症状を軽減するとされています。fMRI をはじめとする脳機能研究によって、同薬剤の前頭前野における薬効反応が検出されておりました。一方、同じく ADHD 治療薬として認可されている、 $\alpha 2A$ 選択的作動薬 [Guanfacine 塩酸塩 (GXR)] の ADHD に対する作用機序や脳における薬効反応は明らかではありませんでした。

今回、自治医科大学小児科学の池田尚広講師、門田行史准教授らは、国際医療福祉大学、中央大学、日立製作所との共同研究により、ADHD に対する GXR の薬効反応を世界で初めて検出しました。

本研究結果は、2021 年 6 月 4 日、Frontiers Neuroergonomics に受理され、さらに、2021 年度第 63 回日本小児神経学会で優秀賞 (口演) を受賞しました。

論文名) Visualizing neuropharmacological effects of guanfacine extended release (GXR) in attention deficit hyperactivity disorder using functional near-infrared spectroscopy

著者) Takahiro Ikeda^{1†}, Akari Inoue^{2†}, Daisuke Tanaka¹, Tamao Hashimoto², Stephanie Sutoko⁴, Tatsuya Tokuda², Yasushi Kyutoku³, Atsushi Maki⁴, Takanori Yamagata¹, Ippeita Dan^{2,5}, and Yukifumi Monden^{1*}

1 Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan

2 Faculty of Science and Engineering, Applied Cognitive Neuroscience Laboratory, Chuo University, Bunkyo, Japan

3 Research and Development Initiatives, Applied Cognitive Neuroscience Laboratory, Chuo University, Bunkyo, Japan

4 Center for Exploratory Research, Research & Development Group, Hitachi, Ltd., Hiki, Japan

5 Center for Development of Advanced Medical Technology, Jichi Medical University, Shimotsuke, Japan

†These two authors contributed equally to this study.

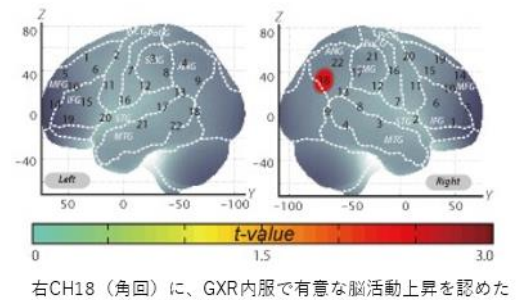
尚、本研究は塩野義製薬株式会社、武田薬品工業株式会社に支援を受けた特定臨床研究 (自治医大倫理委員会承認 T19010) です。

Q1. 今回の研究のいきさつを教えてください

2015 年に、脳機能バイオマーカーを用いた ADHD 診断支援システムの社会実装について NeuroImage: Clinical に掲載いただき、本 NewsLetter 2015 年 Aug の特別号に掲載いただきました。(https://www.jichi.ac.jp/openlab/newsletter/h42_spletter.pdf) 以降、当時明らかとした研究成果を拡張して ADHD の診断だけでなく、治療薬の効果に関与する脳機能変化について、検証を続けていました。そのような中で、本邦で新たに承認された GXR の脳機能学的薬理効果について、特定臨床研究に基づいて検証することになりました。

Q2. どのような成果ですか？

我々は、これまで光トポグラフィー (fNIRS) を用いて、モノアミン再取り込み阻害薬の右前頭前野における頑健な薬効反応を検出するシステムを開発してきました。本研究では、このシステムを用いて、GXR の薬効反応を検討しました。GXR が有効であった ADHD 児を対象に、プラセボ対照二重盲検比較試験を行いました。被験者には、検査前4日間、GXR 内服を中止後、実薬もしくはプラセボ内服3時間前後に fNIRS による脳機能計測 (行動抑制課題中に変化する酸素化ヘモグロビン濃度(oxy-Hb)) を行いました。実薬とプラセボ内服前後の oxy-Hb 変化の差分を比較したところ、右角回に有意な oxy-Hb の増加(Cohen's $d=0.714$)を示しました。一方、前頭前野に有意な変化はありませんでした。以上の結果から、GXR の脳機能学的薬理効果は、従来の ADHD 治療薬とは異なる作用機序を有すると推測されました。賦活化した右角回は注意機能ネットワークの一つであり、GXR の作用メカニズムは右角回を中心とした脳内ネットワークの賦活に關与する可能性も示唆されました。



右CH18 (角回) に、GXR内服で有意な脳活動上昇を認めた

Q3. 今後期待されることは？

有病率が 8%と高い小児疾患である ADHD は、客観的診断や治療方法の開発が急務です。本研究で使用した計測系の特許化を 2015 年から現在まですすめています (以下、①②)。今後、本計測系の臨床応用に向けて取り組みを続けてゆきたいと思えます。

①脳機能指標演算装置および脳機能指標演算方法：

アメリカ特開 US 10,835,169 B2 (2020 年)

日本特開 WO2016189955 (2016 年)

②薬効評価補助システムおよび薬効評価補助情報提示方法

日本特開 WO2017142732 (2017 年)

【発行】

自治医科大学大学院医学研究科広報委員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ