

Title	Pharmacological Characterization of Milnacipran
Author(s)	望月, 大介
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44414">https://hdl.handle.net/11094/44414</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	望 月 大 介
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 17978 号
学位授与年月日	平成 15 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Pharmacological Characterization of Milnacipran (ミルナシプランの薬理学的特徴)
論文審査委員	(主査) 教授 三木 直正 (副査) 教授 津本 忠治 教授 倉智 嘉久

#### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】ミルナシプランはシクロプロパン骨格を有し、従来のものとは全く異なる構造を有する新規抗うつ薬である。ミルナシプランは先の研究により、セロトニン (5-HT) とノルアドレナリン (NA) の再取り込みを阻害することが知られているが、その薬理学的特徴に関する研究報告は少ない。特に、うつ病の病態を考える上で、最も重要な役割を担っているとされる大脳皮質での研究は皆無である。そこで本研究では、ミルナシプランの薬理学的特徴をさらに詳細に検討する目的で、大脳皮質における生化学的研究、さらには行動薬理的な研究を作用機序の異なる他薬と比較検討した。

また抗うつ薬の主たる作用機序であるモノアミン取り込み阻害作用は、投与後、速やかに生じるが、臨床的には抗うつ効果を発揮するまでに、2週間以上の反復投与が必要であり、このタイムラグの説明が必要となる。従来の三環系抗うつ薬ではラットに2週間の反復投与をすると、後シナプスの 5-HT<sub>2</sub> 受容体やβ受容体の数がダウンレギュレーションすることが知られており、この適応変化が効果発現と関係があると言われている。しかしながら、ミルナシプランは、反復投与によってこれらの受容体数が変動しないことが確かめられており、ダウンレギュレーション説にかわる適応変化を検討する必要があった。そこで今回、ミルナシプラン反復投与後の脳内 5-HT 神経系の適応変化を電気生理学的な手法を用いて検討した。

【方法ならびに成績】ラット大脳皮質ないし線条体シナプトソームを用いたモノアミン取り込み阻害能を検討した結果、ミルナシプランは Na<sup>+</sup> 依存性の 5-HT と NA の取り込みを、同程度の強さで阻害した (それぞれ IC<sub>50</sub> 値で 28.0 nM、29.6 nM) が、ドパミンの取り込み作用には、全く影響しなかった。また、各種神経受容体に対する結合能を *in vitro* 受容体結合実験で検討したところ、測定した 20 種類の受容体すべてに対して親和性を有さず、さらにはラット大脳皮質ホモジネートにおけるモノアミンの分解酵素 (MAO-A、MAO-B) 活性にも影響を与えなかった。すなわち、*in vitro* において、ミルナシプランは選択的に 5-HT と NA の取り込みを阻害することが明らかとなった。次に、*in vivo* での作用を検討するために、ラットを用いたマイクロダイアリス実験を行った。すなわち、ラットの大脳皮質前頭前野に透析プローブを埋め込み、そこから回収されるモノアミン量を経時的に測定した。その結果、ミルナシプランは、用量依存的にかつ同程度の強さで 5-HT と NA の細胞外濃度を増加させた。以上より、ミルナシプランは *in vitro* でも *in vivo* でも SNRI (選択的 5-HT/NA 再取り込み阻害薬) として作用していることが明らかとなった。

次に、うつ病の動物評価モデルとして最も信頼性が高いとされているラット強制水泳と不安のモデルである条件恐怖フリージングにおけるミルナシプランの影響を検討した。その結果、ミルナシプランは強制水泳による不動時間を短縮させることが明らかとなった。さらには、条件恐怖フリージング時間の短縮作用も認められた。しかしながら、NAの再取り込みを選択的に阻害するマプロチリンは強制水泳のみに有効で、5-HTの再取り込みを選択的に阻害するフルボキサミンは条件恐怖フリージングのみに有効であった。

反復投与によるミルナシプランの5-HT神経系に対する適応変化を検討するために、縫線核セロトニン細胞の発火頻度を *in vitro* で測定した。すなわち、ミルナシプラン 30 mg/kg を反復経口投与した後に、縫線核を含むスライスを作成し、縫線核セロトニン細胞の発火頻度に対する5-HTの抑制作用の変化を調べた。その結果、ミルナシプランの7日間反復投与により、5-HTによる発火抑制作用が有意に低下した。5-HTによる発火活動の抑制は、縫線核セロトニン細胞に存在する5-HT<sub>1A</sub>受容体を介していることが明らかとなっている。今回の結果から、ミルナシプランの反復投与により5-HTによる発火活動の抑制が減弱したという事実は、縫線核5-HT<sub>1A</sub>受容体機能が脱感作したことを意味するものである。しかしながら、対照薬として使用した代表的なTCAであるイミプラミンは2週間の反復投与でも、このような適応変化は起こらなかった。選択的5-HT再取り込み阻害薬は、2週間から4週間の反復投与で、同様の脱感作が生じることが報告されており、この適応変化が効果発現と関係していると考えられている。今回、ミルナシプランの効果が認められた7日間反復投与で、SSRIであるフルボキサミンとフルオキサチンの効果を検討したが、いずれも脱感作を認めなかった。これらの結果から、ミルナシプランの臨床での抗うつ効果発現機序を、縫線核5-HT<sub>1A</sub>受容体の脱感作という適応変化で説明できる可能性、さらには今回対照とした他薬よりも効果発現が早い可能性が示唆された。

【総括】ミルナシプランは、*in vitro* だけでなく *in vivo* においても選択的に5-HTとNAの取り込みを同程度の強さで阻害することが明らかとなった。今回検討した限りでは、各種神経受容体やMAO活性に影響がなく、SNRIとしての特徴を備えていることが確認された。行動薬理的には、うつ病の評価モデルだけではなく、不安のモデルにも有効であることが認められた。さらには、ミルナシプランを7日間反復投与することにより、縫線核5-HT<sub>1A</sub>受容体が脱感作することが認められた。ミルナシプランはヒトにおいて抗うつ効果を有することが、国内外の臨床試験において立証されている。今後、今回明らかとなった薬理学的特徴をもとに、即効性の確認や不安症への効果立証が望まれる。

## 論文審査の結果の要旨

本研究では、ミルナシプランの薬理学的特徴を解明する目的で、生化学的、行動薬理的、電気生理学的な検討を行った。その結果、ミルナシプランは、1) ラットシナプトソームを用いた *in vitro* モノアミン取り込み阻害試験において、選択的にかつ同程度の強さでセロトニンとノルアドレナリンの再取り込みを阻害した。2) 主要な神経伝達物質受容体への親和性やモノアミンオキシダーゼ酵素活性に影響しなかった。3) *In vivo* マイクロダイアリス試験により、脳内セロトニンおよびノルアドレナリン細胞外濃度を増加させた。4) うつ病の評価モデルである強制水泳試験ならびに不安のモデルである条件恐怖フリージング試験のいずれにもポジティブであった。5) 7日間の反復投与により、縫線核5-HT<sub>1A</sub>受容体を脱感作させた。6) 14日間の反復投与によっても、後シナプス5-HT<sub>1A</sub>受容体には影響を与えなかった。以上の結果から、ミルナシプランは *in vitro*、*in vivo* のいずれにおいても選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) としての特徴を有していることが明らかとなり、さらには臨床的に抗うつ作用だけではなく抗不安作用を持ち合わせる可能性と即効性の抗うつ薬である可能性が示唆された。

以上、本研究は、ミルナシプランの薬理学的特徴の解明と、臨床応用の可能性に対して重要な貢献を示すものであり、学位の授与に値すると考えられる。