



|              |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | In vitro inhibition of recombinant ligand-gated ion channels by high concentrations of milnacipran                                                                                                                                                                   |
| Author(s)    | 植田, 一吉                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Citation     | 大阪大学, 2004, 博士論文                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Version Type |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/45307">https://hdl.handle.net/11094/45307</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"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|               |                                                                                                                                                                  |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名           | うえ 植 た かず よし 吉                                                                                                                                                   |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医 学)                                                                                                                                                        |
| 学 位 記 番 号     | 第 18508 号                                                                                                                                                        |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成 16 年 3 月 25 日                                                                                                                                                 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当<br>医学系研究科生体統合医学専攻                                                                                                                               |
| 学 位 論 文 名     | In vitro inhibition of recombinant ligand-gated ion channels by high concentrations of milnacipran<br>(In vitro においてミルナシブランは ligand gated ion channel を高濃度で抑制する) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 真 下 節<br>(副査)<br>教 授 武 田 雅 俊 教 授 倉 智 嘉 久                                                                                                             |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

ミルナシブランは第 3 世代の抗鬱薬であり三環系抗鬱薬と同様にノルアドレナリン-セロトニンの再取り込み阻害し抗鬱効果を発揮する。三環系抗鬱薬との違い口渇や便秘などの抗コリン作用、血圧の変動や起立性低血圧などの交感神経症状、眠気などの抗ヒスタミン作用などの副作用はほとんど見られない。三環系抗鬱薬は NMDA、5-HT<sub>3</sub>、ニコチンアセチルコリン (nACh) 受容体等の ligand-gated ion channel (LGIC) を抑制することが知られているがミルナシブランについては調べられていない。今回、LGIC 受容体 (NMDA、5-HT<sub>3</sub>、GABA、nACh 受容体) に対するミルナシブランの作用について 2 電極電位固定法を用いて調べた。

#### 【方法ならびに成績】

NMDA  $\epsilon 1/\zeta 1$ 、5-HT<sub>3</sub>、GABA  $\alpha 1\beta 2\gamma 2s$ 、nACh  $\alpha 4\beta 2$  受容体サブユニットのメッセンジャーRNA をアフリカツメガエルの卵母細胞にそれぞれ打ち込み、24-48 時間後、卵母細胞表面に発現した各受容体に対し 2 電極電位固定を静止膜電位 -70 mV にクランプしておこなった。Agonist としては NMDA 10  $\mu$  M (EC<sub>60</sub>)/Glycine 1  $\mu$  M (EC<sub>50</sub>)、5-HT<sub>3</sub> 2  $\mu$  M (EC<sub>30</sub>)、GABA 5  $\mu$  M (EC<sub>20</sub>)、ACh 1  $\mu$  M (EC<sub>50</sub>) をそれぞれ使用した。agonist 単独で流した内向き電流を基準として、agonist に様々な濃度のミルナシブランを加えることによって内向き電流がどのように変化するかを測定した。また作用形式を調べるために、agonist の濃度-作用曲線がミルナシブランを加えることによってどのように変化するかを調べた。

ミルナシブランは NMDA、5-HT<sub>3</sub>、nACh 各受容体の agonist による内向き電流を濃度依存性に抑制した。GABA 受容体は抑制しなかった。IC<sub>50</sub> は NMDA、5-HT<sub>3</sub>、nACh 受容体でそれぞれ  $58.4 \pm 13.4$ 、 $63.5 \pm 10.5$ 、 $14.3 \pm 1.7$   $\mu$  M であった。ミルナシブランは nACh、NMDA 受容体を非競合的に阻害したが、5-HT<sub>3</sub> 受容体は競合的に阻害した。

#### 【総括】

ミルナシブランは 15-60  $\mu$  M で NMDA、nACh、5-HT<sub>3</sub> 受容体を抑制した。この濃度はセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害の 100-500 倍、臨床濃度 (約 0.2  $\mu$  M) の 75-300 倍にあたり LGIC 受容体への作用する濃度は臨床的には過量投与といえる。一方、三環系抗鬱薬は 5-HT<sub>3</sub>、nACh 受容体を 0.54  $\mu$  M、0.17-1.0  $\mu$  M と治療濃度の範

囲内で抑制する。三環系抗鬱薬は NMDA 受容体を  $20\text{--}30\ \mu\text{M}$  と高濃度で抑制するがディメチルイミプラミンでは NMDA 受容体を増強する。

三環系抗鬱薬は GABA 受容体を抑制することによって痙攣を誘発するが、第2世代抗鬱薬のセロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) fluoxetine は GABA 受容体を増強することによって抗痙攣作用を有する。ミルナシプランが GABA 受容体に作用しないことは痙攣に関連する報告がないことと一致する。

ミルナシプランは抗鬱効果だけでなく線維筋痛症、舌痛症、帯状疱疹後神経痛等に対し疼痛効果があるといわれている。5-HT<sub>3</sub>、NMDA、nACh 受容体は痛みに関与していると言われていたが、今回の実験の結果では LGIC を高濃度で抑制するため、LGIC への直接作用によって疼痛効果があるとは考えにくい。

以上をまとめるとミルナシプランは 5-HT<sub>3</sub>、NMDA、nACh 受容体を直接抑制するが抑制濃度が高濃度であり臨床的な作用は及ばさないと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

ミルナシプランは第4世代の抗うつ薬であり三環系抗うつ薬と同様にノルアドレナリン-セロトニンの再取り込み阻害し抗鬱効果を発揮する。三環系抗鬱薬と違い口渇や便秘などの抗コリン作用、血圧の変動や起立性低血圧などの交感神経症状、眠気などの抗ヒスタミン作用などの副作用はほとんど見られない。三環系抗鬱薬は NMDA、5-HT<sub>3</sub>、nACh 受容体等の ligand-gated ion channel を抑制することが知られているがミルナシプランについては調べられていない。今回、LGIC 受容体 (NMDA、5-HT<sub>3</sub>、GABA、nACh 受容体) に対するミルナシプランの作用について 2 電極電位固定法を用いて調べた。

ミルナシプランは NMDA、5-HT<sub>3</sub>、nACh 各受容体の agonist による内向き電流を濃度依存性に抑制したが GABA 受容体は抑制しなかった。IC<sub>50</sub> は NMDA、5-HT<sub>3</sub>、nACh 受容体でそれぞれ  $58.4 \pm 13.4$ 、 $63.5 \pm 10.5$ 、 $14.3 \pm 1.7\ \mu\text{M}$  であった。ミルナシプランは nACh、NMDA 受容体を非競合的に阻害したが、5-HT<sub>3</sub> 受容体は競合的に阻害した。

ミルナシプランは 5-HT<sub>3</sub>、NMDA、nACh 受容体を直接抑制するが抑制濃度が臨床濃度と比べて高濃度であり臨床的な作用は及ばさないと考えられる。

これらの結果はミルナシプランが三環系抗うつ薬と比べて副作用が少ない根拠を示す新たな知見と考えられ学位の授与に値すると考えられる。