



Title	選択的セロトニン再取り込み阻害薬と抗精神病薬の併用療法の神経化学的基盤に関する研究
Author(s)	吾郷, 由希夫
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49184
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	吉郷由希夫
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第21524号
学位授与年月日	平成19年8月6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	選択的セロトニン再取り込み阻害薬と抗精神病薬の併用療法の神経化学的基盤に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 松田 敏夫 (副査) 教授 八木 清仁 教授 馬場 明道 教授 東 純一

論文内容の要旨

現在うつ病の治療に関して、選択的セロトニン(5-HT)再取り込み阻害薬(SSRI)や5-HT/ノルアドレナリン(NA)再取り込み阻害薬(SNRI)が、その有効性と安全性の高さから本邦では第一選択薬とされている。またSSRIの一つであるfluvoxamineは、うつ病だけではなく強迫性障害に対しても有効性が認められている薬物である。しかし、いずれの病態においても抗うつ薬の効果の発現に2-6週間を要することや、初回治療時において30-50%の患者に薬物非感受性が認められるなどの問題点が挙げられる。これらの克服のため、医療現場では抗うつ薬と抗精神病薬との併用療法が行われているが、併用療法に関する前臨床研究は少なく、その科学的根拠は明らかでない。一方うつ病や強迫性障害の分子メカニズムに関して、SSRIが有効であることから、その病態への5-HTの関与が注目されている。現在5-HT受容体のサブタイプは少なくとも14種類に分類されているが、その中でも5-HT_{1A}受容体がSSRIの作用発現に重要である可能性が示されている。しかし、5-HT_{1A}受容体は縫線核の細胞体(プレシナップス部)と神経終末(ポストシナップス部)の両方に存在しており、両受容体の役割の詳細は不明である。申請者は、SSRIの作用発現における5-HT_{1A}受容体の役割、並びに抗精神病薬併用の神経化学的基盤を明らかにすることを目的に本研究を行った。

まず初めにマイクロダイアリシス法を用い、5-HT_{1A}受容体アゴニストによる大脳皮質5-HT遊離の減少(プレシナップス5-HT_{1A}受容体作用)、並びにドパミン(DA)遊離の上昇(ポストシナップス5-HT_{1A}受容体作用)を指標に、プレおよびポストシナップス5-HT_{1A}受容体のリガンドに対する感受性について検討した。5-HT_{1A}受容体アゴニストosemozotanおよび8-OH-DPATは低用量で5-HT遊離抑制作用を、高用量ではさらにDA遊離促進作用を示した。この5-HT遊離抑制作用は低用量の5-HT_{1A}受容体アンタゴニストWAY100635により拮抗され、DA遊離促進作用は高用量によって拮抗された。このことは、5-HT_{1A}受容体リガンドがプレおよびポストシナップス5-HT_{1A}受容体に対して異なる親和性を持つことを示しており、低用量のWAY100635がプレシナップス5-HT_{1A}受容体の選択的な阻害薬であることを示している。次に、SSRIの抗強迫性障害作用における5-HT_{1A}受容体の役割を明らかにするため、WAY100635を用いて行動薬理学的検討を行った。強迫性障害動物モデルとして、マウスのビー玉隠し行動を指標としたモデルを用いた。高用量のfluvoxamineはビー玉隠し行動を有意に抑制し、抗強迫性障害様作用を示した。この作用はWAY100635の低用量処置により増強され、高用量処置によっては逆に拮抗された。以上の成績は、プレシナップス5-HT_{1A}受容体遮断による5-HT遊離の増強がfluvoxamineのビー玉隠し行動抑制作用の増強に関与していること、またポストシナップス5-HT_{1A}受容体がfluvoxamineの抗強迫性障害様作用の発現に重要な役割を担っている可能

性を示すものである。

次に、動物モデルを用いて、fluvoxamine と定型抗精神病薬である DA-D₂ 受容体アンタゴニスト sulpiride の抗うつ作用、並びに抗強迫性障害作用について検討を行った。薬物の抗うつ様作用を検出する動物モデルとして、尾懸垂試験法を用いた。本試験において、fluvoxamine は 60 mg/kg の用量でマウスの無動時間を短縮させ、抗うつ様作用を示した。この条件下において、sulpiride はマウスの無動時間に影響を与えたが、単独では作用を示さない低用量の fluvoxamine との併用により、有意な無動時間短縮作用が認められた。本成績は、併用により動物レベルにおいて抗うつ様作用の増強が認められることを示しており、臨床で行われている治療抵抗性患者に対する併用療法の有効性と一致する。次に、ビー玉隠し行動において fluvoxamine と抗精神病薬の併用効果が見られるか否か検討を行った。しかし、抗強迫性障害作用に関しては併用効果の有効性は認められず、本成績から SSRI の抗強迫性障害作用の機構がその抗うつ作用の機構と異なっていることが考えられた。

最後に、fluvoxamine と sulpiride の併用作用の神経化学基盤を追究する目的で、マイクロダイアリシス法を用い、脳内神経化学伝達物質遊離に対する影響を検討した。Fluvoxamine は用量依存的に大脳皮質 5-HT 遊離を顕著に、NA 遊離を軽度に増加させたが、DA 並びにアセチルコリン (ACh) 遊離には影響を与えたかった。Sulpiride はいずれのモノアミン、ACh 遊離に対しても影響を与えたかった。しかしこれら両薬物の併用投与は、大脳皮質 DA 遊離のみを著明に増加させた。一方で、併用投与による DA 遊離促進作用は線条体においては見られなかった。このことは、fluvoxamine と sulpiride の併用により大脳皮質 DA 遊離が脳部位特異的に促進されることを示しており、これらの成績は併用による抗うつ様作用発現に、少なくとも一部は、大脳皮質 DA 神経系の活性化作用が関与している可能性を示すものである。一方で、低用量の WAY100635 を末梢投与することにより併用による DA 遊離上昇がほぼ完全に抑制された。本成績は併用による DA 遊離上昇にプレシナップス 5-HT_{1A} 受容体の活性化が関与することを示唆している。また、sulpiride を大脳皮質に局所投与した状態で fluvoxamine を投与すると、両薬物を末梢投与した時と同じように DA 遊離の上昇が見られた。このことから、併用作用における sulpiride の作用点として、大脳皮質の DA-D₂ 受容体が重要な役割を担っていることが考えられた。

本研究では、SSRI の作用発現におけるプレおよびポストシナップス 5-HT_{1A} 受容体の関与に関して、具体的な役割の違いを見出し、また前臨床レベルにおける SSRI と抗精神病薬併用の有効性とその神経化学的基盤を明らかにした。これらの成果は、既存の薬物の併用療法に科学的根拠を与えるという臨床的意義を有すると共に、薬物標的分子複数化による創薬に貢献するものである。

論文審査の結果の要旨

本研究は、セロトニン (5-HT) 再取り込み阻害薬 (SSRI) の抗うつ作用発現における 5-HT_{1A} 受容体の役割、並びに SSRI と抗精神病薬併用の前臨床レベルでの抗うつ様作用とその神経化学的基盤について検討した。

その結果、まず、脳内 5-HT およびドパミン (DA) 遊離の同時測定による機能解析から、WAY100635 によるプレシナップス受容体機能の新しい解析方法を確立した。そして、SSRI フルボキサミンと抗精神病薬スルピリドの併用が、前臨床レベルで抗うつ様作用の増強を示すことを見出し、この作用発現に大脳皮質特異的な DA 神経系の活性化が関わっていることを明らかにした。また、WAY100635 による解析から、フルボキサミンとスルピリド併用による大脳皮質 DA 神経系活性化が、プレシナップス 5-HT_{1A} 受容体活性化と大脳皮質における DA-D₂ 受容体遮断により発現していることを明らかにした。さらに、SSRI の抗うつ様作用発現において、大脳皮質 DA 神経系と 5-HT 神経系のバランスが重要であるとの新しい考えを示した。

これらの行動薬理学的、神経化学的検討による成績は、SSRI と抗精神病薬との併用療法に科学的根拠を与える意味で臨床的意義を有しており、また標的分子複数化による創薬ストラテジーの理論構築に貢献するものであり、本研究成果は博士（薬学）の学位授与に充分値するものである。