

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

渡邊 高志

専攻分野：神経精神科学

コース：

指導教授：山口 登

主論文の題目：

アリピプラゾールの長期投与によるジゴキシンの血中/脳内濃度の変化

共著者：

長田 賢一、芳賀 俊明、武藤 亜矢、小川 百合子、田口 篤、浅利 翔平、中野 三穂、貴家 康男、山口 登

緒言

P糖蛋白質 (P-glycoprotein、以下 P-gp) は、脳血液関門 (Blood Brain Barrier、以下 BBB) の tight junction を形成する脳毛細管内皮細胞に豊富に存在する、140-170kDa のアデノシン三リン酸依存性の薬物輸送蛋白質である。P-gp は一般的な薬物の吸収、分布、除去に影響しており、BBB を介した薬物の輸送にも影響するとされる。BBB において P-gp を介する薬物輸送が、向精神薬による薬物治療では重要と考えられている。向精神薬やオピオイドを用いた研究では P-gp ノックアウトマウスにおける、これらの薬物の脳内濃度が、野生型マウスと比較して数倍高いと報告されている。定型、非定型抗精神病薬には P-gp 活性に対する

抑制効果がある。アリピプラゾール (Aripiprazole、以下 APZ) は P-gp の基質となり P-gp 機能への抑制作用が強い非定型抗精神病薬である。一方、クロザピン (Clozapine、以下 CLZ) は治療抵抗性の統合失調症患者で用いられる唯一の治療薬であるが P-gp の基質とならない。我々は APZ および CLZ を長期投与した際の P-gp の変化に着目した。またジゴキシンは P-gp の基質であり、P-gp の機能を評価するために広く用いられている。精神疾患治療中ジゴキシンと同様に P-gp の基質となる向精神薬の併用は臨床において多々見られ、薬物相互作用が現れる可能性がある。これまでに非定型抗精神病薬を長期間に渡り生体に投与した際の P-gp との関係に関する報告はほとんどないため、今回我々は P-gp の基質および非基質である抗精神病薬を長期間投与した後のマウス脳における P-gp の機能に及ぼす影響を検討した。

#### 方法・対象

生後 6 週齢の雄の C57BL/6 マウスに 6 週間に渡りそれぞれ 10mg/kg/日の APZ と CLZ を 1 日 1 回経口投与した。試薬投与開始より 4 週間目と 6 週間目に各個体を断頭にて屠殺し血液及び脳のサンプルを採取した。対照群、4 週間投与群、6 週間投与群において断頭 2 時間前に 2mg/kg のジゴキシン液を腹腔内に単回注射を行った。血漿中および脳内ジゴキシン濃度は、Architect iDigoxin assay と Architect i1000 analyzer を使用して検出し APZ の濃度測定には高速液体クロマトグラフィを用いた。

なお、本研究は聖マリアンナ医科大学大学院実験動物飼育管理研究施設の動物実験委員会の審査、承諾（承認番号：1304012）を得て、日本学術会議の動物実験実施指針及びアメリカ国立衛生研究所発行の Guide for the Care and Use of Laboratory Animals のガイドラインに基づいて行ったものである。統計的有意性は ANOVA 分散分析法にて 3 群間に有意差があることを確認後、Tukey 法にて群間の差を検定し危険率  $p <$

0.05 を有意差ありとした。

## 結果

対照群、CLZ および APZ を 4、6 週間投与後のマウス体重はいずれの群間にも有意差は見られなかった。また対照群と比較してクロザピンを 4、6 週間投与後のジゴキシンの血漿中濃度、脳内濃度、脳内/血漿中濃度比には有意差は見られなかった。APZ 投与群においては 4、6 週間投与後のジゴキシン血漿中濃度には有意差を認めなかったものの、ジゴキシン脳内濃度は投与 6 週で対照群と比較して有意に増加した ( $p < 0.01$ )。ジゴキシン脳内/血漿中濃度比も APZ 4 週間投与により有意に増加した ( $p < 0.01$ )。APZ を 4、6 週間投与後のマウス血漿中の APZ 濃度は投与期間に伴い有意に増加したが ( $p < 0.05$ )、脳内濃度では群間に有意差は認めなかった。

## 考察

本研究は非定型抗精神病薬である APZ の長期投与により、脳から血液中へのジゴキシンの排出が阻害されることを動物レベルで初めて報告したものである。

APZ の長期投与後、ジゴキシン脳内濃度、脳内/血漿中濃度比が増加していた。先行研究と同様に本研究でも P-gp 阻害薬である APZ の長期投与により、BBB において P-gp の発現が増加した可能性がある。P-gp が増加し、APZ によるジゴキシンの脳内からの排出作用の抑制が増加されたために、ジゴキシン脳内濃度が増加したと考えられる。しかし、治療抵抗性統合失調症の治療薬である CLZ は P-gp の基質でなく、長期投与によりジゴキシン脳内濃度、脳内/血漿中濃度の変化は認められなかった。これらより長期 APZ 投与後に、APZ とジゴキシンの様に P-gp 基質となる他の薬剤を併用した際にはその薬剤の脳内濃度が増加する等、他薬剤の脳内濃度に影響を及ぼす可能性が示唆される。一方、CLZ 等

P-gp の基質とならない薬剤を長期投与しても、併用される P-gp 基質となる薬剤の利用能には影響しないと考えられる。

抗精神病薬の長期投与患者における薬物治療反応不良は、BBB における P-gp を介した薬物輸送の問題と、それによる脳での薬物利用能の低下に起因する可能性がある。

また APZ の 6 週間投与群では、4 週間投与群と比較して APZ の血中濃度が有意に増加している。この原因としては前述した他研究のように、P-gp の抑制薬である APZ を長期投与したことで肝臓における P-gp の発現が増加したと考えられる。P-gp には CYP3A4 阻害作用があると報告されており、肝臓において P-gp の発現が増加した場合、APZ の代謝が低下し血中濃度が増加し得る。本研究での脳内 APZ 濃度に関して、4 週間投与群と 6 週間投与群の間に有意な差は見られなかったが、6 週間投与群では 4 週間投与群と比較して若干の増加傾向を認め、機序として血中 APZ 濃度の有意な上昇に影響された可能性があると考えられる。今後は抗精神病薬を長期投与した後の BBB および肝臓等での P-gp 発現への影響を PCR あるいは Western Blot 等の手法を用いて確認することが課題のひとつである。

## 結論

P-gp の基質となる APZ の長期投与により生体内の BBB において P-gp が増加し、APZ の P-gp 機能抑制作用から、ジゴキシンなど他の P-gp 基質を併用した際に脳内濃度が増加することが示唆された。