

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	渡邊 高志
主論文の題目 および 掲載・審査委員名	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 掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 2015 <印刷中> 主査 熊井 俊夫 副査 長谷川 泰弘 副査 武半 優子
[論文の要旨・価値]	アリピプラゾールは統合失調症治療薬として最も用いられている抗精神病薬である。P-糖蛋白(P-gp)は排出型トランスポーターの一つで血液脳関門にも存在し、脳内への有害物質の侵入を防ぐ働きをしていると考えられている。最近他の抗精神病薬がP-gpの働きを抑制することが報告された。しかしながらアリピプラゾールのP-gpへの影響は明らかではない。そこで申請者らはアリピプラゾールをマウスに長期投与し、P-gpによるジゴキシンの排出能力への影響を調べた。生後6週齢のC57BL/6マウスに6週間10mg/kg/dayのアリピプラゾールと対照薬のクロザピンを経口投与した。非投与時、投与4週目と6週目にジゴキシン2mg/kgを腹腔内投与2時間後に屠殺し、検体を調整後血中ならびに脳内ジゴキシン濃度を測定した。クロザピン投与群では非投与時、投与4週目と6週目におけるジゴキシンの血漿中濃度、脳内濃度、脳/血漿濃度比に有意な影響を与えたかった、一方、アリピプラゾール投与群では非投与時、投与4週目ではジゴキシンの血漿中濃度、脳内濃度、脳/血漿濃度比に有意な影響を与えたかったが、投与6週目ではジゴキシンの脳内濃度、脳/血漿濃度比ともに4.16倍、5.67倍と有意高値を示した。このことはアリピプラゾールの長期投与が血液脳関門におけるP-gpの排出ポンプとしての機能を抑制したため、P-gpの基質となるジゴキシンの脳外への排出を抑制した可能性を示している。アリピプラゾールは統合失調症の治療薬として長期にわたって用いられる薬物であり、臨床的にP-gpの基質となる薬物との相互作用をきたす可能性を初めて明らかにした価値のある論文であると判断された。
[審査概要]	審査は主査、副査および3名の陪席のもと行われた。PCによるプレゼンテーションの後、質疑応答が行われた。審査の中では1. 本研究の新規性がどこにあるのか、2. アリピプラゾールはすべての臓器に効果を持つのか、3. P-gpによる排出能力を見るのにジゴキシンを用いた理由、4. 対照群でメチルセルロースを単独投与しているか、5. 長期投与で4週と6週を設定した理由、6. P-gp機能を抑制したメカニズムなど多岐にわたる質問が出され、申請者はおおむね的確に回答した。
最終試験結果の要旨	
[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]	本研究に関する幅広い知識を有しており、専門的知識を有すると判断した。パワーポイントを用い大変わかりやすく構成された発表であった。質疑応答も専門領域のみならず周辺領域についても応答し十分な発表能力があると判断した。研究発表、質疑応答を通じて真摯な態度に終始し、誠実で礼儀正しく、学位授与に値する人物であると判断した。英語は申請者が引用文献に用いた文献についてその場で箇所を指定し、訳してもらうことで評価し十分な語学力を有すると判断した。