

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

浅利 翔平

主論文の題目
および
掲載誌・審査委員

題目: エスシタロプラム長期投与による脳内ジゴキシン濃度の検討

掲載誌: 聖マリアンナ医科大学雑誌 44 巻 4 号, (印刷中)

主査 梶川 明義

副査 田中 雄一郎

副査 松本 直樹

[論文の要旨・価値]

うつ病の 3 割程度が抗うつ薬の治療に不応であるとされる。P 糖蛋白質(P-gp)は脳、肝臓、腎臓などに存在する膜蛋白質で、薬物輸送の役割を持ち、抗うつ薬の脳内分布と治療抵抗性に関与する可能性があるが、抗うつ薬の長期投与と P-gp の関係を検討した報告は未だない。本研究では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SNRI)の抗うつ薬であるエスシタロプラムの長期投与の P-gp への影響について、マウスによる実験で検討した。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認を得て、日本学術会議の動物実験実施指針およびアメリカ国立衛生研究所発行のガイドラインに基づいて行った。

FDA は P-gp の機能評価に P-gp の基質となる薬物を用いることを推奨しているため、著者らは P-gp の機能評価にエスシタロプラムと同じ P-gp の基質であるジゴキシンを用いた。初めにエスシタロプラムとジゴキシン投与による P-gp の ATPase 活性の変化を測定した。ATPase 活性はルシフェラーゼ発光反応で測定した。その結果、エスシタロプラムとジゴキシンを併用すると、P-gp の ATPase 活性がそれぞれ単体で投与した場合の合計に比べ 1.27 倍増加した。これはエスシタロプラムとジゴキシンは相加的ではなく相乗的に働くことを示唆している。次に、エスシタロプラム 10mg/kg/day を 4 週と 6 週連続経口投与したマウスと非投与マウスに、屠殺の 2 時間前にジゴキシン 2mg/kg を腹腔内投与したところ、4 週投与群では非投与群とジゴキシン脳内濃度に差がなく、6 週投与群では非投与群 0.7125ng/ml に対し投与群 1.158ng/ml と約 1.6 倍の有意な上昇を認めた(p=0.035)。

エスシタロプラムは P-gp の阻害作用があり、ジゴキシン併用下では、P-gp 阻害作用が増強され、ジゴキシンの脳内から血中への排出が抑制され、ジゴキシンの脳内濃度が上昇したと考えられた。長期投与でのみジゴキシン脳内濃度が上昇する理由は、血漿中のエスシタロプラムが長期投与でないと定常状態にならない可能性や、血液脳関門での P-gp の発現に影響をきたした可能性が考えられる。今後は P-gp の脳での発現量や他臓器での P-gp の機能や発現量を検討することで、治療抵抗性のうつ病のメカニズムを解明し、バイオマーカーへの利用を目指して研究して行きたいと考える。

本研究は、エスシタロプラムとジゴキシン薬物相互作用によりジゴキシンの脳内濃度の上昇を確認した初めての報告であり、エスシタロプラム長期投与による P-gp 抑制の初めての報告である。

[審査概要]

学位審査は、平成 29 年 2 月 22 日に主査と副査 2 名および数名の陪席の下に行われた。プレゼンテーションは、PC を用い、分かりやすく整理された内容で約 20 分間行われ、その後、質疑応答を約 30 分間行った。うつ病治療の現状、過去の抗うつ薬と P-gp に関する研究成果と本研究との関連、抗うつ薬の P-gp 阻害作用の臨床的意義、今後の抗うつ薬治療の進め方、今後の研究の発展性などについて質問がなされ、申請者は概ね丁寧かつ的確に回答した。

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]

申請者は本研究のみならず、抗うつ剤治療全般の臨床、研究に精通し、これからの研究にも意欲を示した。英語読解力は、本論文の引用英文文献の一部を和訳させ、十分な能力があることを確認した。申請者の研究に対する真摯な態度、研究能力、知識、人柄などを総合的に判断した結果、優秀で学位授与に十分値すると評価した。