

学 位 論 文 題 名

選択的セロトニン・ノルアドレナリン
再取り組み阻害薬 milnacipran の抗不安作用機序

学位論文内容の要旨

海馬のシナプス可塑性、すなわち長期増強 (long-term potentiation: LTP) は、記憶・学習の背景をなす電気生理学的現象と考えられている。しかし、海馬 LTP は情動ストレスを含む様々なストレス負荷によって抑制され、抗うつ薬や抗不安薬投与によっても影響を受けることが明らかにされている。このことはストレスによって引き起こされる不安障害やうつ病と海馬シナプス可塑的变化の間に密接な関連性があることを示唆している。

選択的 Serotonin (5-HT) および noradrenaline (NA) 再取り込み阻害薬 (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor: SNRI) である milnacipran は優れた抗うつ作用が期待されている新規抗うつ薬である。Milnacipran は三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant: TCA) や選択的 5-HT 再取り込み阻害薬 (serotonin-selective reuptake inhibitor: SSRI) に比べ副作用が少なく、治療効果発現も早いことが知られている。また動物実験において抗不安効果を示す可能性も報告されているが、詳細な機序は不明である。

本研究は NA ならびに 5-HT 神経機能と海馬シナプス可塑性との関連性に焦点を当て、milnacipran の抗不安作用機序について追究することを目的とした。この目的のため、電気生理、神経化学的手法を用い、行動学的解析を行うことにより、以下の三点を検討した。(I) 海馬 CA1 領域の LTP 形成におよぼす milnacipran 単回投与の影響ならびに関与する受容体の検討 (II) milnacipran 反復投与による LTP 形成の変化および 5-HT/ NA 神経系による調節機構の解明 (III) milnacipran の抗不安作用とシナプス可塑的变化との関連性およびその意義の追究、以上を SSRI である fluvoxamine の作用と比較検討することにより、milnacipran の抗不安作用機序解明を試みた。

Milnacipran 単回投与 (30 mg/kg, i. p.) により海馬 CA1 領域の LTP 形成は抑制された。この LTP 形成抑制は 5-HT_{1A} 受容体遮断薬である WAY 100635 (0.1 mg/kg, i. v.) および α_1

受容体遮断薬である prazosin (1 or 10 μ g, i. c. v.) 前処置により拮抗された。 α_2 受容体遮断薬である idazoxan (5 mg/kg, i. p.) 前処置による影響は受けなかった。 以上の結果から milnacipran は 5-HT_{1A} 受容体および α_1 受容体を介して海馬 CA1 領域の LTP を抑制することが示唆された。

Milnacipran 単回投与でみられた LTP 形成抑制作用は、反復投与 (30 mg/kg, p. o., 14 days) では認められず、control と同程度の LTP が形成された。 Milnacipran 反復投与により海馬細胞外液中 NA の基礎遊離量が有意に増加した。 また急性投与で生じた海馬 5-HT 増加反応は、反復投与により増強する傾向がみられた。 一方、fluvoxamine 単回投与 (30 mg/kg, i. p.) でみられた LTP 抑制は、反復投与 (30 mg/kg, p. o., 14 days) により影響を受けなかった。 また fluvoxamine による 5-HT 増加反応は、単回ならびに反復投与群間で差が認められなかった。 以上の結果は、milnacipran 反復投与で認められた LTP 抑制作用の回復に、NA 神経系を介した 5-HT 神経活動の機能亢進が関与していることを示唆するものと考えられた。

さらに、恐怖条件付け負荷テスト (CFS) におけるすくみ行動 (freezing) は milnacipran 単回投与 (30 mg/kg, i. p.) ではなく、反復投与 (30 mg/kg, p. o., 14 days) により有意に減弱した。 このことは、milnacipran の抗不安作用は反復投与により発現することを示している。 一方 fluvoxamine の反復投与 (30 mg/kg, p. o., 14 days) は CFS によるすくみ行動には影響を与えなかった。 また、CFS により生じた海馬 CA1 領域の LTP 形成抑制は、milnacipran 単回投与ならびに fluvoxamine 反復投与では影響を受けず、milnacipran 反復投与により回復した。 より回復した。

以上の結果から、milnacipran 反復投与により生じた抗不安作用は、海馬シナプス可塑性の変化と密接な関連性があると考えられた。 この可塑的变化は NA 神経系による調節機構を介した 5-HT 神経活動の機能亢進により生じる可能性が示唆された。 また、milnacipran 反復投与で見られた 5-HT 神経系の機能亢進は、同期間の fluvoxamine 反復投与では認められず、NA 神経系による調節が SNRI である milnacipran の治療効果早期発現に寄与していることが推察された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 森 本 裕 二
副 査 教 授 小 山 司
副 査 教 授 吉 岡 充 弘

学 位 論 文 題 名

選択的セロトニン・ノルアドレナリン

再取り組み阻害薬 milnacipran の抗不安作用機序

本研究は NA ならびに 5-HT 神経機能と海馬シナプス可塑性との関連性に焦点を当て、milnacipran の抗不安作用機序について追究することを目的とした。この目的のため、ラットを用いて電気生理、神経化学的解析、ならびに行動学的解析を行うことにより、milnacipran の抗不安作用機序解明を試みた。

Milnacipran 単回投与 (30 mg/kg, i. p.) により海馬 CA1 領域の LTP 形成は抑制された。この LTP 形成抑制は 5-HT_{1A} 受容体遮断薬である WAY 100635 (0.1 mg/kg, i. v.) および α_1 受容体遮断薬である prazosin (1 or 10 μ g, i. c. v.) 前処置により拮抗された。以上の結果から milnacipran は 5-HT_{1A} 受容体および α_1 受容体を介して海馬 CA1 領域の LTP を抑制することが示唆された。

Milnacipran 単回投与でみられた LTP 形成抑制作用は、反復投与 (30 mg/kg, p. o., 14 days) では認められず、control と同程度の LTP が形成された。Milnacipran 反復投与により海馬細胞外液中 NA の基礎遊離量が有意に増加した。また急性投与で生じた海馬 5-HT 増加反応は、反復投与により増強する傾向がみられた。一方、fluvoxamine 単回投与 (30 mg/kg, i. p.) でみられた LTP 抑制は、反復投与 (30 mg/kg, p. o., 14 days) により影響を受けなかった。また fluvoxamine による 5-HT 増加反応は、単回ならびに反復投与群間で差が認められなかった。以上の結果は、milnacipran 反復投与で認められた LTP 抑制作用の回復に、NA 神経系を介した 5-HT 神経活動の機能亢進が関与していることを示唆するものと考えられた。

さらに、恐怖条件付け負荷テスト(CFS)におけるすくみ行動(freezing)は反復投与(30 mg/kg, p. o., 14 days)により有意に減弱した。このことは、milnacipran の抗不安作用は反復投与により発現することを示している。一方 fluvoxamine の反復投与(30 mg/kg, p. o., 14 days)はCFSによるすくみ行動には影響を与えなかった。また、CFSにより生じた海馬 CA1 領域の LTP 形成抑制は、milnacipran 単回投与ならびに fluvoxamine 反復投与では影響を受けず、milnacipran 反復投与により回復した。

以上の結果から、milnacipran 反復投与により生じた抗不安作用は、海馬シナプス可塑性の変化と密接な関連性があると考えられた。この可塑的变化は NA 神経系による調節機構を介した 5-HT 神経活動の機能亢進により生じる可能性が示唆された。また、milnacipran 反復投与で見られた 5-HT 神経系の機能亢進は、同期間の fluvoxamine 反復投与では認められず、NA 神経系による調節が SNRI である milnacipran の治療効果早期発現に寄与していることが推察された。

公开发表では、副査の小山教授から抗不安効果における海馬 CA1 領域 LTP の示す意義、また SSRI ならびにベンゾジアゼピン系等の他の抗不安薬における LTP の検討について、吉岡教授から単回投与における LTP 形成抑制での 5-HT_{1A} 受容体および cAMP の役割と、 α_2 自己受容体脱感作の意義、また主査の森本教授から慢性疼痛治療におけるミルナシプランの有効性に関する展望等の質問がなされた。これらの質問に対し、申請者は自らの実験結果およびこの分野に関する文献などをもとに、誠実に、かつ概ね妥当な回答を成しえた。

ミルナシプランによる抗不安効果は、ラットモデルでの急性投与における報告をみるにすぎず、本実験はこの効果を慢性投与で追究したのみならず、その機序における 5-HT 神経活動並びに NA 神経活動の重要性を初めて確認したものである。さらに、抗不安作用における海馬 LTP 形成の意義について解明の一端を担ったものであり、ミルナシプランの精神神経疾患への臨床使用における今後の展開に重要な寄与をしうるものと評価される。

審査員一同は、申請者の学識に合わせて、この研究が関連領域研究と臨床成績の進展に成果を評価し、大学院課程における研鑽や単位取得なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。