

論 文 内 容 要 旨

題 目 Lithium decreases VEGF mRNA expression in leukocytes of healthy subjects and patients with bipolar disorder

(リチウムは健常者と双極性障害患者の白血球の VEGF 遺伝子発現を減少させる)

著 者 Kumiko Kikuchi, Jun-ichi Iga, Sumiko Tayoshi, Masahito Nakataki, Shinya Watanabe, Shusuke Numata and Tetsuro Ohmori  
平成 23 年 7 月 1 日発行  
Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental 第 26 巻  
第 4-5 号 358 ページから 363 ページに発表済

内容要旨

双極性障害の治療薬であるリチウムの作用機序に brain-derived neurotrophic factor (BDNF) や vascular endothelial growth factor (VEGF) などの神経栄養因子の関与が示唆されている。これまで申請者らの研究室では、白血球遺伝子発現を指標とした精神障害の病態解明や向精神薬の作用機序解明を試み、白血球 VEGF mRNA 発現がうつ病患者で有意に上昇し、治療効果に関連して減少することを報告している。申請者らは健常人に炭酸リチウムを投与し、白血球 VEGF mRNA 発現の変化をリアルタイム PCR で測定した。またリチウムを服用中の双極性障害患者でも発現を測定した。

精神疾患の既往のない 8 名の健常成人男性を対象とし、炭酸リチウムを 600mg/day から経口投与した。血中濃度を測定しながら 0.6mEq/L に達するまで投与量を増量し、開始から 2 週間内服を継続した。内服開始前、開始 1 週間後、開始 2 週間後、内服中止 2 週間後の計 4 点で末梢血の採取を行い、白血球数と白血球分画を測定し、白血球 mRNA を抽出してリアルタイム PCR 法による遺伝子発現解析を実施した。リチウム投与前後の遺伝子発現の変化は Wilcoxon matched-pairs signed rank test による検定を行った。また、リチウムを服用中の双極性感情障害患者 9 名と性・年齢をマッチングさせた健常対照 9 名においても白血球数と白血球分画を測定し、白血球 mRNA を抽出してリアルタイム PCR 法による遺伝子発現解析を実施した。2 群の差は Mann-Whitney test による検定を行った。なお、本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

## 様式 (8)

その結果、健常成人男性におけるリチウム投与開始 2 週後の投与量は  $1350 \pm 227$  mg/day、血中濃度は  $0.70 \pm 0.28$  mEq/l と治療濃度まで上昇していた。投与中は平均で 1000/u1 程度の白血球増加がみられたが、白血球分画に有意な変化は見られなかった。白血球中の VEGFmRNA 発現は服薬開始 2 週間後と中止 2 週間後に有意に減少していた。白血球数の増加とリチウム血中濃度、VEGFmRNA 発現に有意な相関は見られなかった。またリチウム服用中の双極性障害患者においても VEGFmRNA 発現が健常対照と比較して有意に減少していた。

以上から、リチウムは白血球において VEGFmRNA 発現を減少させることが示唆された。これは培養リンパ球にリチウムを投与したときに VEGFmRNA 発現が有意に減少したという報告と一致している。また、うつ病患者の白血球 VEGFmRNA 発現が治療効果に相関して減少するという申請者らのグループの報告とも矛盾しない。白血球 VEGFmRNA 発現がリチウム反応性を予測する生物学的マーカーとしても利用できる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1220</b> 号	氏名	菊地 久美子
審査委員	主査 玉置 俊晃 副査 六反 一仁 副査 井本 逸勢		

題目 Lithium decreases VEGF mRNA expression in leukocytes of healthy subjects and patients with bipolar disorder

(リチウムは健常者と双極性障害患者の白血球の VEGF 遺伝子発現を減少させる)

著者 Kumiko Kikuchi, Jun-ichi Iga, Sumiko Tayoshi, Masahito Nakataki, Shinya Watanabe, Shusuke Numata and Tetsuro Ohmori  
 平成 23 年 7 月 1 日発行  
 Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental 第 26 巻  
 第 4-5 号 358 ページから 363 ページに発表済  
 (主任教授 大森哲郎)

要旨 双極性障害や治療抵抗性うつ病などの気分障害の治療薬として使用されているリチウムは、その作用機序に brain-derived neurotrophic factor や vascular endothelial growth factor (VEGF) などの神経栄養因子の関与が示唆されているが、未だ不明確である。申請者らは、リチウムの分子薬理学的作用機序に関する新たな知見を得ることを目的として、健常人に炭酸リチウムを投与し、白血球 VEGF mRNA 発現の変化をリアルタイム PCR で測定した。またリチウムを服用中の双極性障害患者でも発現を測定した。

精神疾患の既往のない 8 名の健常成人男性を対象とし、炭酸リチウムを 600 mg/day から経口投与した。血中濃度を測定しながら 0.6 mEq/L に達するまで投与量を増量し、開始から 2 週間内服を

継続した。内服開始前、開始1週間後、開始2週間後、内服中止2週間後の計4点で末梢血の採取を行い、白血球数と白血球分画を測定し、白血球RNAを抽出してリアルタイムPCR法による遺伝子発現解析を実施した。また、リチウムを服用中の双極性感情障害患者9名と性・年齢をマッチングさせた健常対照9名においても白血球数と白血球分画を測定し、白血球RNAを抽出してリアルタイムPCR法による遺伝子発現解析を実施した。なお、本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

その結果、リチウム投与中は平均で $1000/\mu\text{l}$ 程度の白血球増加がみられたが、白血球分画に有意な変化は見られなかった。白血球中のVEGF mRNA発現は服薬開始2週間後と中止2週間後に有意に減少していた。白血球数の増加とリチウム血中濃度、VEGF mRNA発現減少に有意な相関は見られなかった。またリチウム服用中の双極性障害患者においてもVEGF mRNA発現が健常対照と比較して有意に減少していた。

以上から、リチウムは白血球においてVEGF mRNA発現を減少させることが示唆された。リチウムの分子薬理学的作用機序解明の一助となる新たな知見であり、学位授与に値すると判定した。