

論文の要約

報告番号	① 乙	医 第 1220 号	氏 名	菊地 久美子
学位論文題目	Lithium decreases VEGF mRNA expression in leukocytes of healthy subjects and patients with bipolar disorder.			
論文の要約				
<p>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、治療効果に相関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。</p> <p>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。</p> <p>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 ± 227 mg/day、血中濃度は 0.70 ± 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 VEGF 遺伝子発現は服薬開始 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 遺伝子発現が健常対照と比較して有意に減少していた。</p> <p>以上から、リチウムは白血球において VEGF 遺伝子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 VEGF mRNA 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 VEGF mRNA 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 VEGF 遺伝子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。</p>				