

論文内容要旨

報告 番号	乙 第 号	氏名	土岐 英統
学位論文題目	齧歯類における(<i>R</i>)-ketamine の抗うつ作用に関する研究		
<p>内容要旨</p> <p>(<i>R,S</i>)-Ketamine 及び(<i>S</i>)-ketamine は、既存薬が奏功しない治療抵抗性うつ病患者に対して即効かつ持続的な抗うつ作用を示すが、精神障害等の副作用が問題となっている。一方、(<i>R</i>)-ketamine は、齧歯類にて抗うつ作用を示すだけでなく、上記の副作用を示さないことから、有用な抗うつ薬候補として期待される。しかし、(<i>R</i>)-ketamine の抗うつ作用には、代謝物の寄与及び治療抵抗性うつに対する有効性の有無の解明、並びに(<i>R</i>)-ketamine の (<i>S</i>)-ketamine に対する優位性の検証など、未解決の課題が残されている。本研究では、pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD)アプローチを用い、(<i>R</i>)-ketamine の抗うつ作用本体の特定を試みるとともに、(<i>R</i>)-ketamine の抗うつ作用特性を(<i>S</i>)-ketamine と比較した。</p> <p>まず、マウス血漿、脳及び脳脊髄液中の(<i>R,S</i>)-ketamine と主要代謝物である(<i>R,S</i>)-norketamine 及び(<i>2R,6R;2S,6S</i>)-hydroxynorketamine (HNK)の高感度で立体選択的な液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法(LC-MS/MS)を構築した。本法は、マウスから経時的に得た血漿や脳脊髄液のような微量検体で動態評価が可能なたため、本研究に必要な PK/PD 解析に適応可能と判断された。そこで本測定法を用い、(<i>R</i>)-ketamine の抗うつ作用に対する代謝物の寄与を精査した。同用量の(<i>R</i>)-ketamine、(<i>R</i>)-norketamine 又は(<i>2R,6R</i>)-HNK 投与後のマウスにて、(<i>R</i>)-ketamine 投与群のみが抗うつ作用を示し、この時の(<i>R</i>)-norketamine 及び(<i>2R,6R</i>)-HNK の曝露は、各代謝物投与群よりも高かった。さらに、(<i>R,S</i>)-ketamine の抗うつ作用に必須と報告されている(<i>2R,6R</i>)-HNK の寄与を検証するため、代謝酵素阻害剤により(<i>2R,6R</i>)-HNK の生成を阻害したマウスにて(<i>R</i>)-ketamine の抗うつ作用を検討した。その結果、(<i>R</i>)-ketamine の抗うつ作用は、より低用量で発現し、代謝物ではなく(<i>R</i>)-ketamine の曝露と相関した。これらの結果から、(<i>R</i>)-ketamine の抗うつ作用本体は未変化体であることが強く示唆された。次に、(<i>R</i>)-ketamine と(<i>S</i>)-ketamine の抗うつ作用を比較した。その結果、うつ病モデルにて(<i>R</i>)-ketamine の方がより持続的な抗うつ作用を示すという知見を再現し、治療抵抗性モデルにおいても、(<i>R</i>)-ketamine の方が持続的な作用を示し、その差異は動態特性に起因しないことを初めて明らかにした。</p> <p>以上、本研究はこれまで不明であった(<i>R</i>)-ketamine の抗うつ作用特性の一端を非臨床レベルで解明したものである。本知見が臨床における(<i>R</i>)-ketamine の抗うつ作用の解釈に示唆を与え、画期的な新規抗うつ薬創製の一助となることが期待される。</p>			