




論文審査の結果の要旨

報告番号	乙創 第 12 号	氏名	土岐 英統
審査委員	主 査	小暮健太郎	
	副 査	石日寛弘	
	副 査	立川正憲	

学位論文題目

齧歯類における(R)-ketamineの抗うつ作用に関する研究

審査結果の要旨

うつ病患者の急増は社会的にも深刻な問題となっており、既存の抗うつ薬が奏功しない治療抵抗性うつ病にも効果を示す抗うつ薬の創出が望まれている。解離性麻酔薬である(R,S)-ketamineは、麻酔薬としての使用量よりも低い用量で、治療抵抗性うつ病に対して即効かつ持続的な抗うつ作用を示すことが知られている。そこで、(R,S)-ketamineの抗うつ作用の発現機構を明らかにすることは、治療抵抗性うつ病に対する革新的な抗うつ薬を創出するうえで重要である。本研究では、pharmacokinetics(PK)及びpharmacodynamics(PD)双方の視点から、治療抵抗性うつに対する(R)-ketamineと(S)-ketamineの抗うつ作用発現における相違性や優位性、及び抗うつ作用発現における未変化体と代謝物の寄与を解明することを目的とした。本研究ではまず、液体クロマトグラフを連結したタンデム質量分析装置(LC-MS/MS)を用いて、マウスから経時的に得た血漿や脳脊髄液などの微量検体における(R)-ketamineと(S)-ketamine、(R,S)-ketamineの主要代謝物である(R,S)-norketamine及び(2R,6R;2S,6S)-hydroxynorketamine(HNK)の高感度定量系を構築することに成功した。本定量法を用いることで、治療抵抗性モデルにおいて、(S)-ketamine に比較して(R)-ketamineの方が持続的な抗うつ作用を示し、(S)-ketamine と(R)-ketamineの動態特性には起因しないことを初めて明らかにした。さらに、同用量の(R)-ketamine、(R)-norketamine又は(2R,6R)-HNKをそれぞれ投与したうつ病モデルマウスでは、(R)-ketamineのみが抗うつ作用を有することを示した。(2R,6R)-HNKの生成を阻害したマウスにおいて、(R)-ketamineの抗うつ作用はより低用量で発現し(R)-ketamine未変化体の曝露と関連したことから、(R)-ketamineの抗うつ作用の本体は、未変化体であることを見出した。以上から、土岐英統氏の博士論文は、PK/PD双方の視点から(R)-ketamineの抗うつ作用の本質に迫る画期的知見を提供するものであり、大学院薬学研究科において博士の学位を授与するに値するものと判定された。