

令和 5 年 5 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08007

研究課題名(和文) ドパミン部分作動薬の抗うつ効果増強作用から難治性うつ病のメカニズムを解明する

研究課題名(英文) Mechanism of the coadministration of antidepressants with dopamine partial agonist for treatment-resistant major depressive disorder.

研究代表者

北市 雄士 (Kitaichi, Yuji)

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：80374445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ミルナシبرانとドパミン部分アゴニストであるアリピプラゾールの併用では、ラットの側坐核における細胞外ドパミン濃度の明らかな増加は認められず、細胞外ノルアドレナリン濃度の増強を認めた。セルトラリンとアリピプラゾールの併用は、強制水泳試験におけるスコアを有意に減少させた。反対に低用量のアリピプラゾール(0.3mg)の併用では、スコアが高い傾向を示した。セルトラリンとアリピプラゾール(3mg, 9mg)の併用は無動時間を延長させた。薬理的な結果と行動学的な所見は一致しなかった。臨床研究に向けて準備を行っていたが、COVID-19の流行が続くため被験者の安全を考え臨床研究は中止とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

基礎研究の結果では、抗うつ薬とSSRI/SNRIによる抗うつ効果増強のメカニズムはそれぞれの抗うつ薬で異なった作用機序が関係している可能性が示唆された。臨床場面において、ドパミン部分アゴニストと併用に効果的な抗うつ薬の選択には、さらなる基礎研究の推進に加えて、うつ病患者さんによる臨床研究が今後重要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Combination of milnacipran, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, and aripiprazole, a partial dopamine agonist, did not increase extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens of rats, but significantly increase noradrenaline levels. Co-administration of sertraline with aripiprazole significantly decreased scores of forced swim test. Conversely, combination of low-dose aripiprazole and sertraline tended to higher score than high-dose aripiprazole. Co-administration of aripiprazole (3mg and 9mg) with sertraline prolonged immobility time. Pharmacological results were inconsistent with behavioral findings. We were preparing for clinical research, but due to COVID-19, we decided to stop the clinical research considering the safety of subjects.

研究分野：精神薬理学

キーワード：脳内微小透析 ドパミン 側坐核 ドパミン部分アゴニスト

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまでに北海道大学医学部精神科では、難治性うつ病に関する臨床研究を行い、難治性うつ病の一部では既存の抗うつ薬に反応せず、ドパミン神経伝達を促進する薬物が有効であることを報告した (Inoue et al., 1996, 2010; Izumi et al., 2000)。また、難治性うつ病にモノアミン酸化酵素 B 阻害薬が奏効した症例では、大脳基底核のグルコース代謝が亢進しており、その作用部位について大脳基底核が関与している可能性を指摘した (Kitaichi et al., 2013)。さらに、3種類の選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の薬理学的特徴を脳内微小透析法を用いて検討し、SSRI の一部では、側坐核、線条体などの報酬系や快楽に関わる脳部位においてドパミン神経伝達を促進することを報告した (Kitaichi et al., 2010)。

上記のように、当教室では難治性うつ病のドパミン神経伝達に注目し、臨床ならびに基礎研究の両面から長年にわたって検討を続けるなかで、ドパミン部分作動薬であるアリピプラゾールが、うつ病に対する適応を取得した。我々は、ドパミン部分作動薬であるアリピプラゾールの抗うつ効果増強作用をドパミン神経伝達の観点から検討することで、難治性うつ病のメカニズムを解明し、その結果より適切な併用療法 (ドパミン部分作動薬の至適用量、併用に効果的な抗うつ薬の選択) を臨床の場にフィードバックすることができると考えた。

2. 研究の目的

本研究は、基礎研究で得られた“ドパミン部分作動薬の側坐核におけるドパミン増加作用”を糸口に、難治性うつ病患者におけるドパミン神経系の重要性を明らかにし、難治性うつ病への新たな治療への提言を行うことを目的とした。

予想される結果と意義

ドパミン部分作動薬の抗うつ効果増強作用のメカニズムを解明することによって、難治性うつ病に対して根拠に基づいた抗うつ薬の選択や用量設定が可能となり、臨床における適切な治療への応用に繋がると考えられる。また、ドパミン神経伝達に注目した薬物療法の重要性を広く社会に発信できると思われる。

当該研究の位置づけ

近年、適切な薬物療法を行っても症状が遷延する難治性うつ病が社会的な問題となっている。これまで当科では長年にわたり抗うつ薬の増強療法の作用機序を薬理学的、行動学的に解明してきた。今回、新しくうつ病の適応を取得したドパミン部分作動薬の抗うつ作用のメカニズムを、基礎的ならびに臨床的に解明することで、難治性うつ病におけるドパミン神経伝達の役割がさらに明らかとなり、その結果ドパミン部分作動薬の至適用量、併用に効果的な抗うつ薬の選択、さらにはドパミン神経伝達に注目した新しい難治性うつ病の治療法を臨床の場にフィードバックできると考えた。

3. 研究の方法

基礎研究

薬理学的な実験として、ラットを用いて抗うつ薬とドパミン部分アゴニストを併用した際の脳内モノアミン濃度 (セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミン) を測定した。行動実験としては、抗うつ薬とドパミン部分アゴニストを併用投与し強制水泳試験、tail suspension test を行った。

臨床研究

難治性うつ病患者のドパミン部分作動薬服用前、服薬加療後の2時点において fMRI を用いて腹側線条体の神経活動を検討する。また、ドパミン部分作動薬服用前、服薬加療後の2時点での血中 HVA 濃度測定、うつ病の症状評価を行う予定であった。

4. 研究成果

基礎研究

SNRI であるミルナシプランとドパミン部分アゴニストであるアリピプラゾールの併用では、ラットの側坐核における細胞外ドパミン濃度の明らかな増加は認められず (Figure 1A)、細胞外ノルアドレナリン濃度の増強を認めた (Figure 1B)。SSRI であるセルトラリンとアリピプラゾールの併用による細胞外濃度の増加とは異なる結果となった。

セルトラリンとアリピプラゾール (3mg, 9mg) の併用は、強制水泳試験におけるスコアを有意に減少させた。反対に低用量のアリピプラゾール (0, 3mg) の併用では、スコアが高い傾向を示した (Figure 2)。セルトラリンとアリピプラゾール (3mg, 9mg) の併用は無動時間を延長させていた (Figure 2)。薬理学的な結果 (脳内透析実験で示された側坐核におけるドパミン濃度増加) と行動学的な所見は一致しなかった。

臨床研究

臨床研究に向けて準備を行っていたが、covid-19 の流行が続いていたため、被験者の安全性を第一に考え臨床研究は中止とした。

基礎研究の結果では、抗うつ薬と SSRI/SNRI による抗うつ効果増強のメカニズムはそれぞれの抗うつ薬で異なった作用機序が関係している可能性が示唆された。臨床場面において、ドパミン部分アゴニストと併用に効果的な抗うつ薬の選択には、うつ病患者さんによる臨床研究が今後重要と考えられた。

Figure 1A

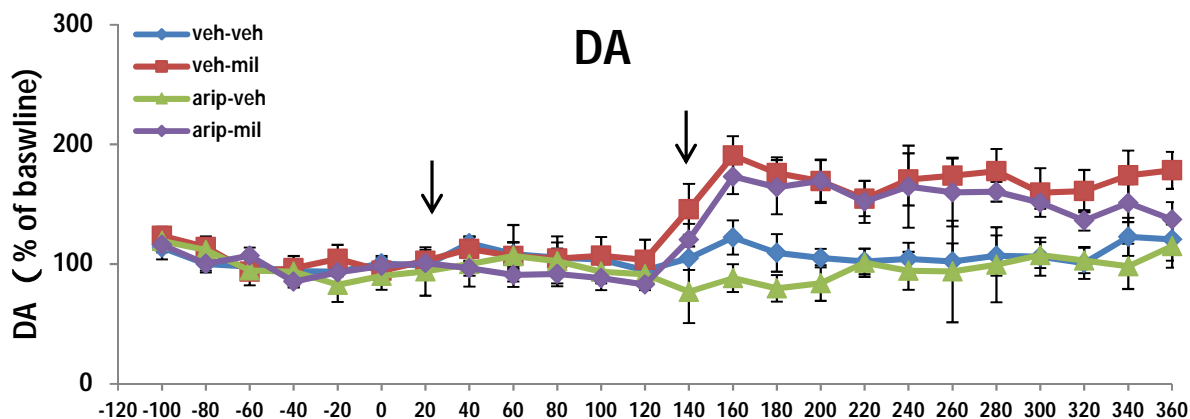


Figure 1B

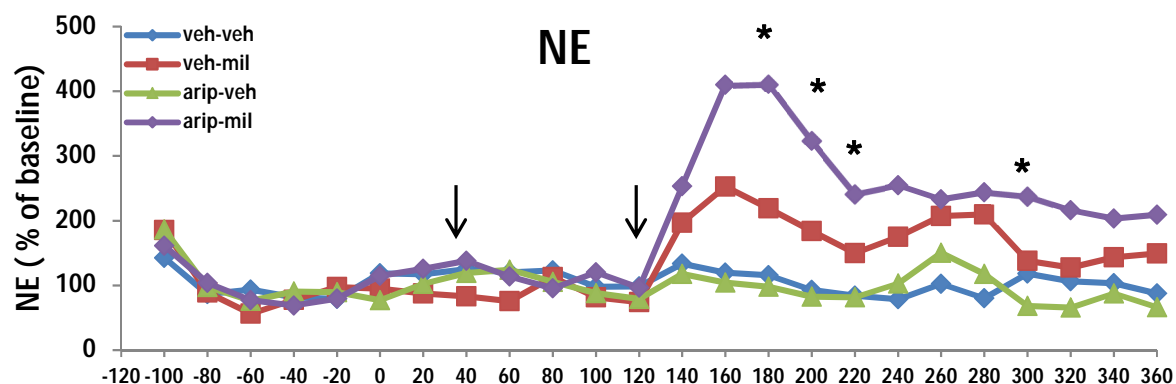
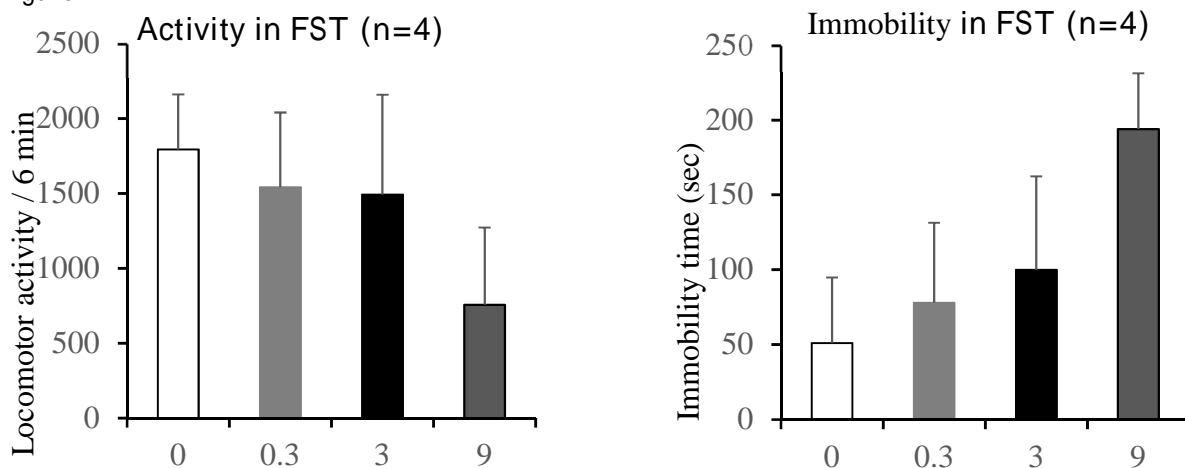


Figure 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------