川浦　一晃　　論文審査の要旨

論文題目　　GIRK チャネル抑制作用をもつチペピジンの新規抗うつ様作用の発見とその作用の薬理学的解析

審査内容

本論文は、近い将来、うつ病の克服が重大な課題になるという状況を踏まえて、既存薬の中に、難治性うつ病モデルに有効な全く新しい作用プロフィールをもつ抗うつ作用を発見したことを記載した画期的論文である。申請者は、従来の抗うつ薬が、うつ病のモノアミン仮説に基づき創られ、数種のモノアミンの脳内レベルに対する影響の与え方により、その効果や副作用に違いが見られていることに注目して、GIRK（G タンパク質共役型内向き整流性 K イオン）チャネル阻害作用をもつ鎮咳薬が新規の抗うつ様作用をもつという作業仮説の基に、その作用をもつチペピジンが抗うつ様作用を有するか否か、各種評価系を用いて検討し、その作用の薬理学的プロフィールを既存の抗うつ薬のそれと比較した。さらに、本薬物の抗うつ様作用のメカニズムの一端を薬理学的手法、神経化学的手法および脳内微量注入法を用いてしらべた。その結果、チペピジンは、正常ラット、従来の抗うつ薬が急性投与では効果を示さない嗅球摘出ラット、および ACTH 連投処理の治療抵抗性うつ病モデルラットにおいて、抗うつ様作用を示すことを見出した。さらに、チペピジンの抗うつ様作用には、腹側被蓋野-側坐核ドパミン系および線条体ドパミンが関与し、作用の発現にはドパミン $D_1$ 受容体および一部アドレナリン $\alpha_2$ 受容体が関与していることを示唆した。チペピジンは、本邦において販売から 50 年以上経った今でも、鎮咳薬として使用されておりその安全性は高い。このように、本論文は、チペピジンが新規抗うつ薬として開発できる可能性を強く示唆する内容を含んでおり、博士学位論文に十分価すると判断できる。

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 審査委員 | 環境分子保健学 | 教　授 | 高濱　和夫 | ㊞ |
| 審査委員 | 遺伝子機能応用学 | 教　授 | 甲斐　広文 | ㊞ |
| 審査委員 | 薬物活性学 | 教　授 | 香月　博志 | ㊞ |