

平成 26 年度日本臨床精神神経薬理学会海外研修員 完了報告書

千葉大学大学院医学研究院 精神医学教室

橋本 佐

留学先：Psychopharmacology Research Unit, Department of Psychiatry,
Medical Sciences Division, University of Oxford (2015.1 – 2015.12)

研究テーマ：Effects of the potential Lithium-mimetic, ebselen, on brain neurochemistry:
a magnetic resonance spectroscopy study at 7 tesla
(リチウム様作用が期待される薬剤エブセレンの脳内神経科学物質への影響
について 7 テスラ MR スペクトロスコピーを用いて測定・評価する研究)

はじめに：留学先のオクスフォード大学精神医学部門 (Department of Psychiatry) は、オクスフォード市の精神科病院にあたる Warneford 病院と様々な研究棟で構成されております。私が一年間お世話になった Philip Cowen 教授の精神薬理学研究室では、気分障害を中心に精神薬理学をテーマとしてセロトニンはじめ神経伝達物質に作用する薬剤や、新規の治療候補薬について、ヒトにおける作用を MR 装置、認知機能検査など用いて、ヒトにおける向精神薬の薬理作用や疾患の病態理解を探求し、実臨床につなげようとする研究を行っています。

研究内容：私が携わった研究プロジェクトは、エブセレンという薬剤がヒト脳内における作用を MR 装置・用いて検証することです。エブセレンは日本企業が開発したセレン含有の薬剤で、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) 同様の作用を有する抗酸化薬として、本国でも 1990 年代に急性脳梗塞の臨床試験が行われた薬剤であります(承認には至らず)。その後、2013 年にオクスフォード大学薬学部門、Grant Churchill 教授のグループが、エブセレンがリチウムと同様に細胞内薬理作用であるイノシトールモノフォスファターゼ阻害作用を有すること示す *in vitro*, *in vivo* 実験を報告されました。リチウムは急性躁病や病相予防効果、自殺予防効果といった双極性障害薬物療法における重要な薬である一方、有効血中濃度と中毒域が狭く注意深い血液モニタリングを要することや、急性薬物中毒による致死性、腎障害、催奇形性など多くの有害作用も存在します。今回の留学研究テーマは、リチウム毒性のないイノシトールモノフォスファターゼ阻害作用によりといるリチウムと似た薬理作用をもったエブセレンが、双極性障害の治療薬になり得るか、マウスと同様にヒトに対してもエブセレン投与によりイノシトールモノフォスファターゼ阻害作用を介した脳内ミオイノシトールの低下が引き起こされるか、さらに他の神経化学物質への影響についても検証しました。

私の留学前に Phil Cowen 教授と Grant Churchill 教授の共同研究で、健常被験者にお

いて、クロスオーバー二重盲検試験デザインでエブセレン 600 mgの 3 回投与（24 時間内）により、前帯状回におけるミオイノシトール低下が 3 tesla Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)により確認されていました。私が携わった研究は、3 テスラより静磁場強度が強く、画像情報の精度が高い 7 テスラ MR 装置を用いて、エブセレンの脳内ミオイノシトール低下作用の再現性を確認することでした。本研究もクロスオーバープラセボ対照二重盲検試験デザインを採用しました。エブセレンの用量は 3 テスラ試験の 2 倍の 1 回 1200 mgを 3 回投与(24 時間以内)後に MRS 撮影を実施しました。MRS 測定部位は前帯状回および後頭葉としました。MRS は健康な男女 20 名の被験者を対象に実施し、試験は有害事象なく全員が試験を完了しました。主な結果として、前帯状回において、3 テスラ試験と同様にエブセレン服用後にミオイノシトールの低下を認め、先行研究でのエブセレン投与による前帯状回でのミオイノシトール低下の再現性が確認されました。また、グルタミン・グルタミン酸 (Glx) 低下とグルタチオン (GSH) の低下を認めました。後頭葉においては、測定した神経化学物質の変化を認めませんでした。先行研究の結果と異なる Glx と GSH 低下については依然検討すべき余地があるものの、エブセレンにグルタミンナーゼ阻害作用があること、GSH（還元型）がエブセレンの GP x 作用により酸化型 GSSH に変化したことなどを考察いたしました。下記論文で報告しております。

Masaki C, Sharpley AL, Godlewska BR, Berrington A, Hashimoto T, Singh N, Vasudevan SR, Emir UE, Churchill GC, Cowen PJ. Effects of the potential lithium-mimetic, ebselen, on brain neurochemistry: a magnetic resonance spectroscopy study at 7 tesla. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 Mar; 233(6):1097-104.

日本での研究論文発表：

英国滞在中、日本で行った研究で受理・掲載された論文を下記に記載させていただきます。

Kimura A, Hashimoto T, Niitsu T, Iyo M. Presence of psychological distress symptoms associated with onset-related life events in patients with treatment-refractory depression. *J Affect Disord*. 2015 Apr 1;175:303-9.

Hashimoto T, Sakurai D, Oda Y, Hasegawa T, Kanahara N, Sasaki T, Komatsu H, Takahashi J, Oiwa T, Sekine Y, Watanabe H, Iyo M. Milnacipran treatment and potential biomarkers in depressed patients following an initial SSRI treatment failure: a prospective, open-label, 24-week study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Dec 10;11: 3031-40.

最後に：英国留学という人生でとても貴重な経験をさせていただきました。このたびの留学にあたってご高配を賜りました日本臨床精神神経薬理学会理事長：大谷浩一先生、前理事長：染矢俊幸先生、海外研修員選考委員：寺尾岳先生、古郡規雄先生、海外研修員の関係者の皆様に心より御礼申し上げます。