

学位授与番号：乙 3 1 7 9 号

氏 名：日下 朗

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 3 月 8 日

学位論文名：

Bupropion の脳内ドパミン神経伝達に及ぼす影響

（**Bupropion** のラット前頭前野、側坐核における **DA** 上昇による抗うつ作用およびニコチン受容体遮断による禁煙補助作用のメカニズム）

学位審査委員長：教授 宇都宮一典

学位審査委員：教授 木村直史 教授 須江洋成

論文要旨

論文提出者名	日下 朗	指導教授名	中山 和彦
--------	------	-------	-------

主論文題名：

Bupropion の脳内ドパミン神経伝達に及ぼす影響

日下朗、宮田久嗣、中山和彦 東京慈恵会医科大学雑誌(2017) ; 132 巻 1 号: 13-20p

目的：ラット脳内微小透析法により前頭前野および側坐核における細胞外 DA および 5HT 量に及ぼす bupropion の影響を検討し、併せて禁煙補助剤としての作用機序を検討するため、側坐核における nicotine 誘発 DA 遊離に及ぼす bupropion の影響を検討した。

方法：NA および DA の再取り込み阻害薬（NDRI）といわれる bupropion の経口投与によってラット前頭前野および側坐核の 5HT 及び DA 濃度がどのように変化するかを検証した。Wister 系雄性ラットを用いて前頭前野および側坐核にガイドカニューレを設置し、透析膜をガイドカニューレの中に通し、透析膜が前頭前野および側坐核に入っていることを確認した。マイクロダイヤライシス法に続き、クロマトグラフ分析により前頭前野および側坐核の細胞外 5HT と DA 濃度を測定した。また bupropion 3mg/kg を経口投与し、60 分後に nicotine 3mM を含むリンゲル液の灌流を開始して側坐核における細胞外 DA 濃度を測定し、対照群と比較を行った。

結果：ラット前頭前野においては Bupropion 3 mg/kg で細胞外 DA 濃度はほとんど変化しなかったものの、Bupropion 10mg/kg および 30mg/kg 群では有意な DA 上昇が認められた。側坐核においては Bupropion 3 mg/kg ではほとんど変化がなく、10mg/kg では上昇したものの有意差はなかった。30mg/kg では有意な DA 上昇が認められた。また媒体である蒸留水を 1 時間前に経口投与したラットの側坐核を nicotine 3mM で灌流すると細胞外 DA 濃度は上昇したが、Bupropion 3mg/kg を 1 時間前に経口投与した側坐核を nicotine 3mM で灌流すると、灌流開始後のいずれの測定時間においても細胞外 DA 濃度の上昇はみられず、nicotine 灌流後 40 分後および 60 分後では媒体群と比較して有意差が認められた。

結論：bupropion は DA の神経伝達を活性化することから不完全寛解のうつ病患者における治療薬として有用である可能性が考えられた。また bupropion は少量では側坐核の DA レベルを有意に上昇させないにもかかわらず、nicotine による DA 放出を抑制することより、喫煙による高揚気分が起こらないため、若干の禁煙補助作用があると考えられる。また用量を上げると側坐核の DA 量が増大するため、それにより報酬系を通じた快の刺激を与え、禁煙時の nicotine への渴望を軽減し、臨床用量では禁煙の成功が達成しやすくなるものと考えられた。