

京都大学	博士（薬学）	氏名	重面 雄紀
論文題目	Reverse translational research to investigate the mechanisms underlying insomnia with depression and to develop an algorithm for selecting hypnotics		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>うつ病患者の約80%に併発する不眠症は、うつ病の症状の一つというだけでなく、うつ病の増悪を招く危険因子の一つでもある。また、うつ病の緩解後も不眠が残存することがあり、その残遺不眠がうつ病の再発リスクを高めると報告されている。そのため、うつ病に併発する不眠は積極的に治療することが重要と考えられている。現在、その治療にベンゾジアゼピン（BZD）系睡眠薬が頻用されるが、十分に不眠が改善しない症例は多い。一方、BZD系睡眠薬と同様にGABA_A受容体を介して薬理効果を示すが、化学構造が異なる非BZD系睡眠薬や、新規作用機序をもつオレキシシン（OX）受容体拮抗薬といったBZD系睡眠薬と異なるタイプの睡眠薬が上市され、不眠治療における睡眠薬の選択肢は広がった。しかしながら、うつ病に併発する不眠の発症機序には不明な点が多く、その治療における各種睡眠薬の有効性についてはほとんど検討がされていない。そこで本研究では、社会的挫折ストレスによるうつ病モデルマウス（CSDSマウス）を用いて、うつ病に併発する不眠の発症機序、ならびにBZD系睡眠薬およびOX受容体拮抗薬の効力変化について検討した。さらに、不眠を発症するうつ病患者を対象に非盲検無作為化臨床試験を行い、各種睡眠薬の有効性や安全性について検討を行った。</p> <p>第一章 うつ病モデルマウスにおける脳内メカニズムとBZD系睡眠薬およびOX受容体拮抗薬の効力変化についての研究</p> <p>うつ病患者の中樞神経系ではGABA含有量が低下していることが報告されている。つまり、作用発現に内因性GABAを必要とするBZD系睡眠薬は十分に効果を発揮できない可能性があり、これが一部のうつ病患者で認められる、不眠症に対するBZD系睡眠薬の効力低下の原因になっていると仮説を立てた。それらを検証するために、CSDSマウスを用いてうつ病下における不眠の脳内機序を検討すると同時に、同モデルマウスにおけるBZD系睡眠薬プロチゾラム（BTZ）およびOX受容体拮抗薬スボレキサント（SVX）の効力変化について評価した。その結果、うつ様症状が認められたCSDSマウスでは、腹外側視索前野（睡眠中枢）においてGABA含有量が有意に減少し、外側視床下部（LH、覚醒中枢）のOX神経の自発発火頻度は有意に増加していた。このCSDSマウスに、BTZを腹腔内投与あるいはLHに微量注入して発現する睡眠作用は、対象群と比較して有意に低下していた。さらに電気生理学的な検討の結果、対象群ではBTZ処置によりOX神経の発火頻度が有意に抑制されたのに対し、CSDSマウス群ではこの抑制効果が有意に減弱していた。一方、CSDSマウスにSVXを腹腔内投与したところ、対象群と同等の睡眠効果を示した。以上より、CSDSマウスの脳内では、GABA含有量低下とOX神経の過剰興奮が誘導されており、これらがうつ病下における不眠の原因と考えられた。また、同モデルマウスではBZD系睡眠薬の効力は低下するが、OX神経伝達を抑制するOX受容体拮抗薬は睡眠作用を十分に発揮できることが明らかとなった。</p> <p>第二章 BZD系睡眠薬に抵抗性を示すうつ病患者を対象とした非BZD系睡眠薬およびOX</p>			

受容体拮抗薬への変更の有効性に関する非盲検無作為化臨床試験

前章で、うつ病に併発する不眠の治療薬としてOX受容体拮抗薬が有効である可能性を示した。一方で、非BZD系睡眠薬エスゾピクロン（ESZ）は、うつ病患者の不眠を改善することが既に報告されている。そこで本研究では、2週間以上のBZD系睡眠薬の服用で不眠が改善しないうつ病患者を対象に、ESZあるいはSVXへ切り替えることによって不眠症およびその関連症状が改善されるか評価することを目的として、非盲検無作為化臨床試験を実施した。その結果、ESZ群では、不眠症状と不安症状で有意な改善を認め、SVX群においても有意差はなかったものの、各症状に改善傾向が認められた。一方、BZD系睡眠薬から両薬剤への切り替え後も副作用の発症、不眠やうつ症状の増悪はほとんど認められなかった。以上より、BZD系睡眠薬で改善しないうつ病に併発する不眠に対してESZまたはSVXへの切り替えは有効であることが明らかとなった。

以上、本研究において、うつ病下における不眠の発症がGABA含有量の低下、ならびにOX神経の過剰興奮に起因していることを明らかにした。これらの脳内変化が、うつ病患者に併発する不眠症に対するBZD系睡眠薬の効力低下の原因になっていると考えられる。また、このよう状態下では、OX受容体拮抗薬への切り替えが有効であることが、基礎および臨床研究で確認された。本研究成果は、うつ病に併発する不眠症治療における睡眠薬選択アルゴリズムを考える上で有用な知見になると考える。

※ 学位授与された方の「論文内容の要旨」、「論文審査結果の要旨」（審査教員作成）は、学位授与日から3ヶ月以内に京都大学学術情報リポジトリに掲載され公開されます。学位申請を行う方は掲載を承認されたものとします。

(論文審査の結果の要旨)

本論文では、うつ病に併発する不眠発症に関わる脳内メカニズムを、うつ病モデルマウス (CSDS マウス) を用いた *in vivo/in vitro* 研究により解明している。さらに、**benzodiazepine** 系睡眠薬抵抗性の不眠を発症するうつ病患者を対象に、代替睡眠薬の有効性や安全性について検討し、それらの有用性を確認したものである。

第一章では、CSDS マウスの脳内において GABA 含有量低下と orexin 神経の過剰興奮が誘導されており、これらがうつ病下における不眠の一因であることを、組織科学的研究および電気生理学的研究より明らかにした。また、同モデルマウスでは **benzodiazepine** 系睡眠薬の効力は低下するが、orexin 神経伝達を抑制する orexin 受容体拮抗薬は睡眠作用を十分に発揮できることを、行動薬理学的研究により確認した。

第二章では、**benzodiazepine** 系睡眠薬に抵抗性を示す不眠症を発症するうつ病患者を対象とした非盲検無作為化臨床試験を実施し、orexin 受容体拮抗薬 (suvorexant) や非 **benzodiazepine** 系睡眠薬 (eszopiclone) といった代替睡眠薬の有効性や安全性について検討を行った。その結果、**benzodiazepine** 系睡眠薬から両薬剤に切り替えることにより、不眠症およびその関連症状が改善され、切り替え後も副作用の発症、不眠やうつ症状の増悪はほとんど認められないことを明らかにした。

本論文の成果は、うつ病に併発する不眠症の発症機序に関する理解を深め、その治療における睡眠薬の安全かつ適正使用を推進する上で有用な知見になると考える。

よって、本論文は博士 (薬学) の学位論文として価値あるものと認める。また、令和 4 年 2 月 16 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第 1 4 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、(令和 7 年 3 月 23 日までの間) 当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 令和 4 年 6 月 23 日以降