

## GS01-3 Sigma-1受容体アゴニストであるフルボキサミンの心臓保護作用

○田頭 秀章<sup>1</sup>, Md Shenuarin BHUIYAN<sup>1</sup>, 塩田 倫史<sup>1</sup>, 福永 浩司<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東北大院薬

Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) を服用しているうつ病患者では、心疾患による死亡率や心疾患発症リスクが有意に減少する。しかし、どのようなメカニズムで心疾患発症リスクを抑えるのか不明である。私達は SSRI の一つである fluvoxamine が sigma-1 受容体の高親和性アゴニストであることに注目した。本研究では、fluvoxamine の sigma-1 受容体を介した心臓保護作用を明らかにするために、マウス大動脈狭窄 (TAC) モデルを用いて sigma-1 受容体の動態と fluvoxamine の作用機構を解析した。Fluvoxamine の投与量はヒトでの臨床用量に近い 0.5-1mg/kg とした。薬物は TAC 処置後 2 日目から一日一回 4 週間連続経口投与し、心エコーによる心機能解析と形態学的解析を行った。次に、培養心筋細胞を用いて、アンジジオテンシン II (Ang-II) による心肥大に対する fluvoxamine の効果を検討した。心エコーによる心機能パラメータ解析では、4 週間の TAC 処置群において左室内径短縮率 (fractional shortening: FS) が有意に減少し、形態学的解析では、体重に対する左室重量の有意な上昇が見られた。TAC 処置後 4 週間 fluvoxamine 慢性投与した群において、心肥大は有意に抑制され、同時に FS も有意に改善した。次に、培養心筋細胞を用いて Ang-II による心肥大に対する fluvoxamine の効果を検討した。TAC モデルマウスでの結果に一致して、fluvoxamine 処置により、Ang-II による心筋細胞肥大は有意に抑制された。また、NE-100 は fluvoxamine の心筋肥大抑制効果を完全に抑制した。しかし、他の SSRI であり sigma-1 受容体にほとんど作用しない paroxetine において心筋肥大抑制作用は見られなかった。これらの結果から、fluvoxamine は sigma-1 受容体を介して、心筋肥大・心機能障害を抑制することが明らかとなった。本研究は SSRI 慢性投与がうつ病患者の心疾患発症リスクを低下させるという臨床知見の医学的根拠を示した最初の報告である。さらに、sigma-1 受容体が心肥大から心不全への移行を抑制する新たな治療薬のターゲットとなることを示した。