

ケタミンの即効性抗うつ作用における TRPC チャンネルの役割解明と創薬応用

出山諭司

金沢大学医薬保健研究域薬学系 薬理学研究室

【研究の背景】

近年の臨床研究により、NMDA 受容体拮抗薬ケタミンが、単回投与で治療抵抗性うつ病患者に即効性の抗うつ作用を示すことが明らかになり、ケタミンの抗うつ作用は過去 60 年にわたるうつ病研究のなかで最も画期的な発見として大きな注目を集めている。ケタミン自体の抗うつ薬としての使用には、依存性や統合失調症様症状の惹起などの重大な副作用のため制約があるが、ケタミンのユニークな即効性抗うつ作用を担う神経メカニズムの解明は、より安全性の高い新規即効性抗うつ薬の開発にきわめて重要である。ケタミンの抗うつ作用には、内側前頭前野 (mPFC) での脳由来神経栄養因子 (BDNF) および血管内皮増殖因子 (VEGF) 遊離と、これらの下流での mTORC1 活性化を介した錐体ニューロンの可塑的变化が重要であることが知られているが^{1, 2)}、そのメカニズムには不明な点が多く残されている。一方、BDNF は、その受容体 TrkB を介して非選択的のカチオンチャンネル TRPC3、TRPC6 を活性化し、TRPC3、TRPC6 活性化は BDNF によるニューロンの可塑的变化に関与することが知られている^{3, 4)}。また、VEGF も TRPC3、TRPC6 を活性化することが報告されている⁵⁾。しかし、BDNF や VEGF の下流における TRPC3、TRPC6 活性化が、ケタミンの抗うつ作用に関与するか否かは不明であった。

【目 的】

本研究では、ケタミンの抗うつ作用における mPFC 内 TRPC3、TRPC6 活性化の役割を明らかにすることを目的とした。また、TRPC3/TRPC6 活性化薬 GSK1702934A の抗うつ作用とその作用機序について検討した。さらに最近、抗マラリア薬アルテミシニンが TRPC3 活性化作用を有することが報告されたことから⁶⁾、アルテミシニンが mPFC 内 TRPC3 活性化を介して抗うつ作用を示すか否かを検討した。

【方 法】

雄性 C57BL/6J マウスにリポポリサッカライド (LPS; 0.8 mg/kg) を腹腔内投与し、うつ病モデルマウスを作製した。LPS 投与 24、26、28 時間後にそれぞれ運動量測定、尾懸垂試験 (TST)、強制水泳試験 (FST) を行い、抗うつ作用は、TST と FST における無動時間を指標に評価した。

【結 果】

LPS 誘発うつ病モデルマウスにおけるケタミンの抗うつ作用は、選択的 TRPC3 阻害薬 Pyr3 または選択的 TRPC6 阻害薬 SAR7334 の mPFC 内投与により有意に抑制された。これらの薬物は運動量には有意な影響を及ぼさなかった。LPS 誘発うつ病モデルマウスへの TRPC3/TRPC6 活性化薬 GSK1702934A の腹腔内投与により、用量依存的な抗うつ作用が認められた。また、GSK1702934A は、mPFC 内に局所投与した場合も抗うつ作用を示した。GSK1702934A 腹腔内投与の抗うつ作用は、カルシニューリン阻害薬シクロスポリン A または MEK 阻害薬 U0126 の mPFC 内投与により抑制された。さらに、LPS 誘発うつ病モデルマウスに抗マラリア薬アルテミシニンを経口投与すると、抗うつ作用が認められた。アルテミシニンの抗うつ作用は、mPFC 内 Pyr3 投与により抑制された。

【考 察】

本研究の結果より、(1)ケタミンの抗うつ作用に mPFC 内 TRPC3、TRPC6 活性化が関与すること、(2)TRPC3/TRPC6 活性化薬 GSK1702934A が mPFC 内カルシニューリンおよび MEK-ERK 経路の活性化を介して抗うつ作用を示すこと、(3)アルテミシニンが mPFC 内 TRPC3 活性化を介して抗うつ作用を示すことが示唆された。これらの結果から、mPFC 内 TRPC3、TRPC6 活性化がケタミンの抗うつ作用の発現に必要なかつ十分であると考えられる。今後、GSK1702934A の場合と同様に、アルテミシニンの抗うつ作用にも mPFC 内カルシニューリンおよび MEK-ERK 経路の活性化が関与するか否か、並びに、GSK1702934A やアルテミシニンの抗うつ作用に mPFC 錐体ニューロンの可塑的变化が関与するか否かを検討していきたい。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の成果により、TRPC3 および TRPC6 が即効性抗うつ薬の新たな創薬ターゲットになることが示唆された。しかし、TRPC3、TRPC6 は循環器系にも高発現しており、TRPC3/TRPC6 活性化薬が循環器系副作用を誘発する可能性が懸念されることから、安全性について慎重に検討する必要がある。一方で、本研究において mPFC 内 TRPC3 活性化を介して抗うつ作用を示すことを見出したアルテミシニンは、抗マラリア薬として古くより使用され、副作用が少ないことが知られている。したがって、アルテミシニンのリポジショニングが、新規即効性抗うつ薬開発の近道になると期待される。

【参考・引用文献】

- 1) [Deyama S](#), Duman RS. Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Pharmacol Biochem Behav*, 188:172837 (2020)
- 2) [Deyama S](#), Bang E, Wohleb ES, Li XY, Kato T, Gerhard DM, Duthel S, Dwyer JM, Taylor SR, Picciotto MR, Duman RS. Role of neuronal VEGF signaling in the prefrontal cortex in the rapid antidepressant effects of ketamine. *Am J Psychiatry*, 176:388-400 (2019)
- 3) Li Y, Jia YC, Cui K, Li N, Zheng ZY, Wang YZ, Yuan XB. Essential role of TRPC channels in the guidance of nerve growth cones by brain-derived neurotrophic factor. *Nature*, 434:894-898 (2005)
- 4) Amaral M, Pozzo-Miller L. TRPC3 channels are necessary for brain-derived neurotrophic factor to activate a nonselective cationic current and to induce dendritic spine formation. *J Neurosci*, 27:5179-5189 (2007)
- 5) Cheng HW, James AF, Foster RR, Honcox JC, Bates DO. VEGF activates receptor-operated cation channels in human microvascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26:1768-1776 (2006)
- 6) Urban N, Schaefer M. Direct activation of TRPC3 channels by antimalarial agent artemisinin. *Cells*, 9:202 (2020)