

## ケタミンの持続抗うつ効果の機序解明に関する研究

馬 莉<sup>1,2)</sup>, 橋本謙二<sup>1)</sup>

- 1) 千葉大学社会精神保健教育研究センター
- 2) 武漢大学附属病院 麻酔科

### 【研究の背景】

麻酔薬ケタミンは、難治性うつ病患者に対して即効性かつ持続性の抗うつ作用を示すことが、多くの臨床研究で証明されている。一方、前臨床試験において、ケタミンは長期にわたりストレス等によるうつ様行動に対して予防効果を示すことが報告されている。しかしながら、ケタミンの長期に持続する予防効果に関わる機序は明らかでない。さらに、基礎研究から、NMDA 受容体への親和性が低いアールケタミンが、エスケタミンより抗うつ効果が強く、副作用が少ないことが報告されている。

### 【目 的】

うつ病の炎症モデルを用いて、アールケタミンの予防効果に関わる機序を明らかにすることを目的とする。

### 【方 法】

リポポリサッカライド(LPS)投与6日前に、生理食塩水あるいはアールケタミンを投与した。前頭皮質の網羅的 RNA-seq 解析を行った。同定した候補遺伝子について、様々な実験(阻害剤、アデノ随伴ウイルス、microRNAs など)を実施した。

### 【結 果】

RNA-seq 解析により、アールケタミンの予防効果に関わる遺伝子として NFATc4 (nuclear factor of activated T cells 4)を同定した。また、NFAT 阻害薬投与でも LPS 投与後のうつ様行動に対して予防効果を確認した。さらに、前頭皮質に NFATc4 の AAV を投与し、Nfatc4 遺伝子発現を抑制すると、LPS 投与によるうつ様行動に対して予防効果を示した。

さらに NFATc4 を制御する microRNA として、miR-149 を同定した。LPS 投与後のうつ様行動に対するアールケタミンの予防効果に前頭皮質の miR-149 が寄与していることを見出した。

### 【考 察】

本研究の結果より、新規抗うつ薬アールケタミンの炎症性うつ病の予防効果として、NFATc4 および miR-149 が関与している可能性を見出した。また慢性拘束ストレスモデルにおいて、アールケタミンの予防効果に miR-132-5p が関与することを報告した。これらの結果より、アールケタミンはうつ病の治療だけでなく、うつ病の再発予防にも応用できると考えられる。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

うつ病は再発を繰り返す疾患であり、ストレス等による炎症が再発を引き起こす可能性が示唆されている。今回の結果は、

アールケタミンがうつ病の治療だけでなく、再発予防にも期待できることから、本研究成果の臨床的意義・臨床への貢献度は高い。

【参考・引用文献】

1. Ma L, Zhang J, Fujita Y, Qu Y, Shan J, Wan X, Wang X, Ishima T, Kobayashi K, Wang L, Hashimoto K: Nuclear factor of activated T cells 4 in the prefrontal cortex is required for prophylactic actions of (*R*)-ketamine. *Transl. Psychiatry* 2022 January 21; 12: 27.
2. Ma L, Hashimoto K: The role of hippocampal KCNQ2 in antidepressant effects of ketamine. *Neuron* 2022 July 20; 110(14): 2201-2203.
3. Ma L, Wang L, Chang L, Shan J, Qu Y, Wang X, Fujita Y, Hashimoto K: A role of miR-149 in the prefrontal cortex for prophylactic actions of (*R*)-ketamine in inflammation model. *Neuropharmacology* 2022 November 15; 219: 109250.
4. Ma L, Wang L, Chang L, Shan J, Qu Y, Wang X, Wan X, Fujita Y, Hashimoto K: A key role of miR-132-5p in the prefrontal cortex for persistent prophylactic actions of (*R*)-ketamine in chronic restraint stress model. *Transl. Psychiatry* 2022 September 28; 12: 417.