

## 治療抵抗性うつ病に対する新規治療薬の開発

近藤 誠<sup>1)</sup>, 島田昌一<sup>2)</sup>

- 1) 大阪公立大学大学院医学研究科 脳神経機能形態学
- 2) 大阪大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学

### 【研究の背景】

現在、うつ病治療には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI)を第一選択とする抗うつ薬が用いられているが、寛解率は半数以下であり、既存の抗うつ薬に対して抵抗性を示すうつ病患者が多く存在していることが社会問題となっている。したがって、うつ病に対する新たな治療薬の開発は、急務の課題である。近年、麻酔薬として知られるケタミンには、即効性の抗うつ作用があること、さらに、治療抵抗性うつ病の患者に有効であることが臨床レベルで明らかとなり、大変注目されている。しかし、その詳細なメカニズムについては明らかになっていない。

### 【目 的】

本研究では、マウスを用いてケタミンの抗うつ作用について検討を行い、治療抵抗性うつ病に対する新たな治療薬の開発を目指すことを目的とした。

### 【方 法】

マウスを用いて、以下の方法で解析を行った。

- (1) 抗うつ効果に関わる行動テスト(尾懸垂テスト、強制水泳テスト、Novelty-suppressed feeding テスト)による解析
- (2) 海馬および内側前頭前野(medial prefrontal cortex: mPFC)において、神経栄養因子に着目した抗うつ作用の解析(脳の in vivo マイクロダイアリシス解析)
- (3) うつ病モデルマウスを用いた行動解析

### 【結 果】

マウスにケタミンを投与すると、脳の内側前頭前野(medial prefrontal cortex: mPFC)において、神経栄養因子であるインスリン様成長因子(insulin-like growth factor 1: IGF-1)の遊離が数時間にわたって増加することを in vivo マイクロダイアリシス解析により明らかにした。さらに、行動解析により、IGF-1 中和抗体を内側前頭前野に局所投与すると、ケタミンの抗うつ作用が消失することを見出した。これらの結果から、ケタミンにより内側前頭前野で遊離が増加する IGF-1 が、抗うつ作用の発現に重要であることが示唆され、ケタミンの抗うつ作用に関わる分子が明らかとなった。

### 【考 察】

本研究により、ケタミンの抗うつ作用に関わる詳細なメカニズムが明らかとなった。本研究成果は、新たなうつ病治療薬のターゲットの解明につながることを期待される。今後も、さらなる実験を行い、検討を進めていくことで、うつ病治療薬の開発へと展開していきたい。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

うつ病は、我々にとって身近な精神疾患の1つである。しかし、既存の抗うつ薬は、効果発現が遅く、治療抵抗性の患者が多いという問題があり、うつ病に対する新たな治療薬が望まれている。本研究は、将来、新たなうつ病治療薬の開発につながる可能性が期待できると考えられる。

### 【参考・引用文献】

1. Deyama S, Kondo M, Shimada S, Kaneda K. IGF-1 release in the medial prefrontal cortex mediates the rapid and sustained antidepressant-like actions of ketamine. *Transl Psychiatry* 12:178, 2022.
2. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 163:28-40, 2006.
3. Heerlein K, Perugi G, Otte C, Frodl T, Degraeve G, Hagedoorn W, et al. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Treatment patterns and clinical outcomes. *J Affect Disord* 290:334-344, 2021.
4. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 47:351-354, 2000.
5. Zarate CA, Jr., Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63:856-864, 2006.