

## 治療抵抗性うつ病の回復過程に関わる病態基盤の解明

内田裕之

慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室

### 【研究の背景】

うつ病の生涯有病率は 6.5%と高く、増加しており、障害調整生存年数において 2030 年には第一の障害になると見込まれている。うつ病に対する従来の治療は約 30%の患者に無効であり、こうした“治療抵抗性うつ病”に対する新たな治療法の開発が喫緊の社会的課題であった。そうした中、現在注目を集めているのがケタミンである。本薬剤はもともと麻酔薬であったが、低用量で用いた際に強力な抗うつ効果を 2 時間以内に発揮することが 2000 年に報告された (Berman et al. 2000)。その強力な効果と即効性は数多くの追試により確認され (Newport et al. 2015)、米国ではすでに承認を得ており、日本を含む数多くの国で承認を得るための治験中である。ケタミンは、その強力な効果と即効性から「精神科領域で過去 60 年間の最大の発見」と評されている。

動物実験においてケタミンはグルタミン酸神経系の AMPA 受容体の量を増やすことで抗うつ効果を発揮することが示唆されている一方で、ヒトではその作用機序が明らかになっていない。なぜなら、これまでヒト生体脳の AMPA 受容体を可視化することができなかつたためである。

申請者のグループは世界で初めて AMPA 受容体をヒト脳内で定量できるポジトロン断層法 (PET) 薬剤 [ $^{11}\text{C}$ ]K-2 (以下、AMPA-PET) の開発に成功し、Nature Medicine に発表した (Miyazaki et al. Nat Med. 2020)。この AMPA-PET を用いて、申請者のグループはうつ病患者 34 名において AMPA 受容体の量が前頭葉を中心に低下し、その低下と重症度が相関することを明らかにした (投稿中)。しかし、これらの知見は、あくまで横断研究から得られたある一時点の状態である。申請者は、ケタミン治療前後で AMPA 受容体の量と分布を定量することにより、ケタミンの作用発現過程における神経回路のダイナミクスを明らかにし、うつ病の病態生理および回復過程の生物学的基盤を解明することにつながるのではないかと着想し、本研究を計画した。

### 【目 的】

今回の研究の目的は、治療抵抗性うつ病患者にケタミンを投与し、その治療前後で AMPA-PET を用いて AMPA 受容体の密度と分布の変化を検証し、最新の機械学習・ディープラーニングを応用して、ケタミンの作用発現過程およびうつ病の回復過程を AMPA 受容体の観点から明らかにすることである。さらに、マルチモーダル MRI 計測、経頭蓋磁気刺激 - 高精度脳波同時計測システムも併用することにより、上記のグルタミン酸神経系と他の神経系との関係について包括的に評価する。

本試験の最大の特徴は、生体脳の AMPA 受容体を定量する世界で唯一の技術を用いて、いまだ明らかになっていない強力かつ即効性を有する抗うつ薬であるケタミンの作用機序の解明に取り組むことである。

### 【方 法】

【試験デザイン】プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験

【組み入れ基準】アメリカ精神医学会診断基準第 5 版におけるうつ病の基準を満たし、現在のうつエピソードに対して抗うつ薬を 2 種類以上使用しても反応しなかつた 20-59 歳の男女で、同意能力を有し、書面同意を得たもの 34 名。

## 【実施内容】

- ①治療介入前:AMPA-PET 撮像、プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)検査(グルタミン酸濃度・GABA 濃度)、拡散テンソル画像(DTI)検査、安静時機能的 MRI 画像(rs-fMRI)検査、経頭蓋磁気刺激—高精度脳波同時(TMS-EEG)計測(GABA 受容体介在型神経生理機能、グルタミン酸 NMDA 受容体介在型神経生理機能)を実施した。モンゴメリ・アスペルグうつ病評価尺度(MADRS)、日本語版神経心理検査(RBANS)等を用いて、うつ病の重症度および認知機能を評価した。
- ②治療介入:週に 2 回、2 週間(計 4 回)、ケタミン(0.5 mg/kg を生食に溶解して 50mL にしたもの)または生理食塩水(同量)を 40 分間かけて静脈内投与した。
- ③治療介入後 1 週間以内:AMPA-PET 撮像(2 回目)、MRS 検査、DTI 検査、rs-fMRI 検査、TMS-EEG 計測、MADRS、RBANS 等を用いた症状評価を実施した。

## 【解析方法】

治療介入前後の評点の変化量を、ケタミン群とプラセボ群の間で独立標本 t 検定を用いて比較した(intention-to-treat [ITT]および per-protocol [PP])。ケタミン投与前後で部分反応(MADRS 総点が 25%以上減少)を認めた対象者に関して、ケタミン投与前後の AMPA-PET 撮像により得られた standardized uptake value ratio (SUVR)画像を、対応のある t 検定にて群間比較を行い、有意に上昇している領域を抽出した。p<0.05 かつ 50 ボクセルより多く含まれるクラスターを有意とした。治療介入前後の AMPA-PET 撮像によって得られた SUVR の各ボクセルにおける変化量に関して、ケタミン投与群とプラセボ投与群において独立標本 t 検定を用いて比較した。p<0.05 かつ 50 ボクセルより多く含まれるクラスターを有意とした。さらに、目的変数を MADRS 総点減少の割合、独立変数を治療介入前の SUVR として線形回帰分析を行い、ケタミン投与前の SUVR が MADRS 改善度を予測する領域の抽出を試みた(p<0.01, False Discovery Rate-corrected)。

## 【結 果】

目標登録数 34 例に対し、34 例が登録された。最大解析対象集団(FAS)及び二重盲検期における安全性解析対象集団(SAS)はそれぞれ 34 例であった。ケタミン群(N=17)では 2 例が研究対象者の意思のため、試験参加を中止した。2 例とも、第 2 回臨床評価未実施例として除外された。一方、プラセボ群(N=17)では 1 例が研究対象者の意思のため、試験参加を中止した。試験薬投与未完了例として除外された。結果として、研究実施計画書に適合した対象集団(PPS)は、ケタミン群 15 例、プラセボ群 16 例の合計 31 例であった。適格基準不適合や解析不能等による除外例はなく、31 例が解析対象となった。データ固定は 2023 年 12 月中旬の予定であり、主要評価項目の暫定解析(全例)と AMPA-PET データの中間解析(17 例終了時点)の結果をここに報告する。

主要評価尺度である MADRS を用いて評価した気分症状の重症度の変化は、ITT 解析において、ケタミン群(N=17)とプラセボ群(N=17)の間での MADRS 総点の低下に有意差は認めなかった(-8.1±10.0 vs -2.5±5.2, p=0.052)。PP 解析において、プラセボ群(N=16)と比較してケタミン群(N=15)の MADRS 総点の有意な低下が認められた(-9.1±10.2 vs -2.7±5.3, p=0.034)。

ケタミン部分反応者において、ケタミン治療介入により有意に SUVR が有意に上昇している領域として、下前頭回、中眼窩回などの前頭葉、中心後回、下頭頂葉、縁上回が抽出された。また、腹側被蓋野～内側視床にかけての領域、海馬、被殻におけるケタミン治療介入前の SUVR が低いことと、治療介入前後の MADRS 総点の減少が有意に相関していた。

## 【考 察】

最終的な解析の結果を待つ必要があるが、本研究の結果はヒトにおいてケタミン投与に伴う AMPA 受容体分布の定量的変化を初めて実証したものである。特定の部位における AMPA 受容体密度の変化とうつ病の重症度の改善との間に見られた有意な相関は、ケタミンの抗うつ効果に関する生物学的基盤の一端を明らかにしたといえよう。また、AMPA-PET の使用は、ケタミン治療に対する反応のバイオマーカーとしての可能性があると考えられる。

本研究の知見は重要である一方で、小規模なサンプルサイズとフォローアップ期間の短さという限界を認識する必要がある。また、種々のモダリティを使用した MRI 計測の結果はまだ解析に用いておらず、これらを組み合わせて、AMPA 受容体の分布と量の変化と他のバイオマーカーとの関係を精査することで、ケタミンの抗うつ効果の生物学的基盤、さらにはうつ病

の回復過程に関するより包括的な理解が得られることが期待される。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

今回の報告は特に脳画像データに関しては中間解析の結果である。最終的な解析を完了することで、次のことが見込まれる。第一に、ケタミン治療前後の脳内 AMPA 受容体を中心に、脳内の機能・構造・化学の変化を包括的に検証することにより、治療成功性うつ病の回復におけるシナプス・回路基盤を明らかになることが期待される。第二に、得られた多岐にわたる生物学的データを最新の機械学習・ディープラーニングを応用して網羅的に解析し、うつ病の回復過程における神経回路のダイナミクスが明らかになると考えられる。

ケタミン治療はうつ病に対する強力な効果を有しているが、麻薬に指定されていること、効果持続期間が比較的短いことなどが課題である。今回の成果は、AMPA 受容体という全く新しい視点に基づいてうつ病の回復過程に重要な部位や回路を抽出し、新しい治療法“ネクストケタミン”の開発につながることを期待される。

#### 【参考・引用文献】

- Berman RM et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000 Feb 15;47(4):351-4.
- Newport DJ et al. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression. *Am J Psychiatry*. 2015 Oct;172(10):950-66.
- Miyazaki T et al. Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography. *Nat Med*. 2020 Feb;26(2):281-288.