

ケタミンの即効性抗うつ作用の機序解明と新規即効性抗うつ薬候補化合物の探索

金沢大学医薬保健研究域薬学系 薬理学研究室 出山 諭司

モノアミン仮説に基づく既存の抗うつ薬は効果発現までに数週間以上を要し、3割以上のうつ病患者が治療抵抗性を示すため、新たな抗うつ薬の開発は喫緊の課題である。2000年代の臨床研究により NMDA 受容体阻害薬ケタミンが、治療抵抗性うつ病患者に即効性抗うつ作用を示すことが明らかになり、その抗うつ作用は過去 60 年の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臨床応用には、幻覚、妄想などの精神症状や依存性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抗うつ作用の機序解明は、より安全性の高い新規即効性抗うつ薬の開発に極めて重要である。先行研究により、ケタミンの抗うつ作用には内側前頭前野 (mPFC) における脳由来神経栄養因子 (BDNF) 遊離と、これに続く mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) 活性化を介した錐体ニューロンの可塑的变化が関与することが報告されているが、その作用機序には不明な点が多く残されている。

我々は主に行動薬理学的手法を用いて、ケタミンの抗うつ様作用に mPFC 錐体ニューロンにおける血管内皮増殖因子 (VEGF) シグナルの亢進と、BDNF と VEGF の両シグナルの相互作用が重要であることを明らかにしてきた。また、mPFC でのインスリン様成長因子 1 (IGF-1) の持続的な遊離亢進がケタミンの抗うつ様作用に重要であることを見出すとともに、IGF-1 と BDNF は異なる作用機序でケタミンの抗うつ様作用に関与している可能性を提示した。さらに最近、BDNF と VEGF の下流における transient receptor potential canonical (TRPC) 3 および TRPC6 活性化がケタミンの抗うつ様作用に重要であることを発見した。

このようなケタミンの作用機序に関する知見をもとに、末梢の組織・細胞において mTORC1 活性化作用が報告されている化合物のなかから抗うつ様作用を示す化合物の探索を行ってきた。これまでにドコサヘキサエン酸代謝物レゾルビン D1 (RvD1)、D2 (RvD2) およびエイコサペンタエン酸代謝物 RvE1 の側脳室内投与が、うつ病モデルマウスに対して mTORC1 活性化を介して抗うつ様作用を示すことを見出している。また、RvE1 経鼻投与が、mPFC 内 BDNF、VEGF 遊離と mTORC1 活性化を介して抗うつ様作用を示すことを明らかにした。さらに、未熟トマト成分トマチジンとその配糖体 α -トマチンや、香辛料八角の成分シキミ酸が、mPFC 内 mTORC1 活性化を介して抗うつ様作用を示すことを見出した。一方で、TRPC3/TRPC6 活性化薬 GSK1702934A の全身投与や mPFC 内投与が抗うつ様作用を示すことを見出すとともに、抗マラリア薬のアルテミシニンが mPFC 内 TRPC3 活性化を介して抗うつ様作用を示すことを発見した。

以上、ケタミンの即効性抗うつ作用の機序解明を進めるとともに、そこから得られた知見を活かして複数の即効性抗うつ薬候補化合物を見出してきた。今後、本研究をさらに推進し、新規即効性抗うつ薬や、うつ病予防効果を有する機能性食品の開発につなげたい。

出山 諭司 (でやま さとし)

学歴

- 2004年3月 京都大学薬学部総合薬学科 卒業
- 2006年3月 京都大学大学院薬学研究科生命薬科学専攻 修士課程 修了
- 2009年3月 京都大学大学院薬学研究科生命薬科学専攻 博士後期課程 修了
- 2009年3月 博士(薬学)取得

職歴

- 2009年4月 小野薬品工業株式会社 研究員
 - 2012年4月 北海道大学大学院薬学研究院 薬理学研究室 特任助教
 - 2012年7月 北海道大学大学院薬学研究院 薬理学研究室 助教
 - 2014年7月 米国 Yale University School of Medicine, Department of Psychiatry, Postdoctoral Fellow
 - 2015年7月 米国 Yale University School of Medicine, Department of Psychiatry, Postdoctoral Associate
 - 2016年8月 金沢大学医薬保健研究域薬学系 薬理学研究室 助教
 - 2021年1月 金沢大学医薬保健研究域薬学系 薬理学研究室 准教授
- 現在に至る

受賞歴

- 2017年3月 第90回日本薬理学会年会 ナノシンポジウム優秀発表賞
- 2018年3月 Elsevier Outstanding Reviewer in Pharmacology, Biochemistry and Behavior
- 2018年11月 第28回日本臨床精神神経薬理学会・第48回日本神経精神薬理学会合同年会
優秀プレゼンテーション賞
- 2019年10月 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP2019) Excellent
Presentation Award for AsCNP2019
- 2019年10月 日本神経精神薬理学会 JSNP Excellent Presentation Award for AsCNP2019
- 2020年3月 第35回日本薬理学会学術奨励賞
- 2021年2月 日本神経精神薬理学会 JSNP Excellent Presentation Award for CINP2021 Virtual
Congress
- 2021年5月 Society of Biological Psychiatry Finalist for the Somerfeld-Ziskind Research Award