

奨励金No.1455

## 治療抵抗性うつ病に対する新規治療薬創出

近藤 誠

大阪公立大学大学院 医学研究科 脳神経機能形態学 教授

### Creation of novel therapeutic drug for treatment-resistant depression

Makoto Kondo,

Department of Anatomy and Neuroscience Graduate School of Medicine  
Osaka Metropolitan University, Professor



うつ病は、我々にとって身近な精神疾患の1つであり、世界で約2.8億人が罹患していると推計されている。現在、うつ病治療には抗うつ薬が用いられているが、既存の抗うつ薬が奏効しない治療抵抗性うつ病患者が多いことが社会問題となっている。近年、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明らかとなった。本研究では、マウスを用いてケタミンの抗うつ作用メカニズムについて検討を行った。

Depression is one of the most familiar mental illnesses, affecting an estimated 280 million people worldwide. Currently, antidepressants are used to treat depression, but the fact that a large number of depressed patients do not respond to existing antidepressants has become a social problem. Recently, ketamine has been shown to have immediate antidepressant effects and to be effective for patients with treatment-resistant depression. In this study, we investigated molecular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine using mice.

#### 1. 研究内容

##### 1.1 目的

うつ病は、我々にとって身近な精神疾患の1つであり、うつ病の患者数は世界で約2.8億人と推計されている。現在、うつ病の治療には、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、その寛解率は半数以下であり、既存の抗うつ薬が効かない治療抵抗性うつ病の患者が多く存在していることが大きな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が望まれている。近年、麻酔薬として知られているケタミンには、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、うつ病治療の面から大変注目されている。しかし、ケタミンには、依存性や精神症状などの副作用の問題が存在している。一方、ケタミンによる抗うつ作用の詳細な分子メカニズムについては明らかになっていない。本研究では、マウスを用いてケタミンの抗うつ作用メカニズム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。

##### 1.2 方法

マウスを用いて、ケタミンの抗うつ作用メカニズムについて、以下の方法で解析を行った。  
(1) 抗うつ効果に関わるマウスの行動テスト（強制水泳テスト、尾懸垂テスト、Novelty-suppressed feeding テストなど）を用いた行動解析。

(2) 内側前頭前野および海馬における、*in vivo* マイクロダイアリシス法を用いた抗うつ作用メカニズムの解析。

(3) うつ病モデルマウスを用いた行動解析。

### 1.3 結果

マウスにケタミンを投与すると、強制水泳テストや尾懸垂テストなどの行動テストを用いたうつ行動解析によって、抗うつ効果が得られることを確認した。次に、ケタミンを投与した後のマウスの脳について、*in vivo* マイクロダイアリシス法を用いて細胞外液中の物質を回収し、ELISAにより解析を行ったところ、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-1 (insulin-like growth factor 1: IGF-1) の遊離がケタミン投与後、数時間にわたって増加することを明らかにした。さらに、IGF-1 中和抗体を内側前頭前野に局所投与したマウスにおいては、ケタミンを投与しても抗うつ効果が得られないことを、強制水泳テストなどを用いたうつ行動解析により明らかにした。これらの結果から、ケタミン投与により内側前頭前野において IGF-1 の遊離が増加すること、そして、遊離が増加した IGF-1 が、ケタミンによる抗うつ効果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重要分子が明らかとなった。続いて、これまでの研究によって、ケタミンの抗うつ作用との関連が報告されていた脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) と、今回の研究で明らかとなった IGF-1 との関係性について検討を行った。まず、BDNF もしくは IGF-1 をマウスの内側前頭前野に局所投与すると抗うつ効果が得られることを確認した。次に、BDNF を投与するマウスには IGF-1 中和抗体を、IGF-1 を投与するマウスには BDNF 中和抗体を、それぞれ内側前頭前野に同時投与したところ、BDNF もしくは IGF-1 を単独で局所投与したマウスと同じ程度の抗うつ効果が観察された。こ

れらの結果から、BDNF と IGF-1 は異なるメカニズムでケタミンの抗うつ作用に参与している可能性が示唆された。さらに、リポポリサッカライド (lipopolysaccharide: LPS) 投与によるうつ病モデルマウスにおいて、ケタミンを投与すると抗うつ効果が得られるが、IGF-1 中和抗体を内側前頭前野に局所投与したうつ病モデルマウスにおいては、ケタミンを投与しても抗うつ効果が得られないことを示した。また、IGF-1 を内側前頭前野に局所投与すると得られる抗うつ効果は、mTORC1 (mechanistic target of rapamycin complex 1) を介して起こっていることを示した。

### 1.4 まとめ

本研究により、ケタミンの抗うつ作用において、内側前頭前野における IGF-1 が重要な役割を果たしているという、新しいメカニズムが明らかとなった。ケタミンには、依存性や精神症状などの重大な副作用があるため、臨床応用の際には大きな問題となっている。したがって、本研究成果は、うつ病治療の新たなターゲットの解明につながり、有効かつ安全な治療薬の開発へと発展していくことが期待できる。今後も、さらなる検討を進めていくことによって、新たなうつ病治療薬の創出を目指していきたい。将来的には、多くのうつ病患者や人々の健康に貢献できると考えられる。

最後に、本研究課題を遂行するにあたり、公益財団法人日立財団倉田奨励金より多大なるご支援を賜りましたことに、深く感謝申し上げます。

## 2. 発表 (研究成果の発表)

(1) Deyama S, Kondo M, Shimada S, Kaneda K. The antidepressant-like effects of ketamine require IGF-1 release in the medial prefrontal cortex in mice. AsCNP2021 (7th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology) (オンライン開催、2021年)

(2) 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. *Translational Psychiatry* 12:178, 2022.

(3) Kondo M. Molecular mechanisms of exercise-induced antidepressant effects. BPCNP/PPP4学会合同年会（第44回日本生物学的精神医学会年会、第52回日本神経精神薬理学会年会、第32回日本臨床精神神経薬理学会年会、第6回日本精神薬学会・学術集会）（東京都、都市センターホテル、2022年）

(4) 近藤誠. うつ病の新たな治療戦略. 第2回日本医学会連合 Rising Star リトリート（兵庫県、淡路夢舞台国際会議場、2023年）

(5) 近藤誠. 運動や抗うつ薬がもたらす海馬神経新生のメカニズム. 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会（宮城県、東北大学川内北キャンパス、2023年）