

Nature (2016), 533, 481-490

NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites

Panos Zanos¹, Ruin Moaddel², Patrick J. Morris³, Polymnia Georgiou¹, Jonathan Fischell⁴, Greg I. Elmer^{1,5,6}, Manickavasagam Alkondon⁷, Peixiong Yuan⁸, Heather J. Pribut¹, Nagendra S. Singh², Katina S. S. Dossou², Yuhong Fang³, Xi-Ping Huang⁹, Cheryl L. Mayo⁶, Irving W. Wainer² †, Edson X. Albuquerque^{5,7,10}, Scott M. Thompson^{1,4}, Craig J. Thomas³, Carlos A. Zarate Jr⁸ & Todd D. Gould^{1,5,11}

世界人口の約 16%が一生のどこかの時点でうつ病を発症する。多くの抗うつ薬が現在あるのにも関わらず、大半の患者は、これらの治療薬に反応を示すのに数週間は要し、また症状の持続的な効果が得られない。そこで非競合的なグルタミン酸作動性 NMDA 受容体アンタゴニストである(R,S)-ケタミン(ケタミンには R 体と S 体の光学異性体が存在しており、臨床で使用するケタミンの中にはこの 2 種類が等量含まれている。)は、うつ病患者で迅速で持続性の抗うつ効果を発揮することで注目されている。だが、その使用には悪夢、錯乱、幻覚等望ましくない副作用が伴う。そのため臨床では使用が制限されているという側面を持つ。また、(R,S)-ケタミンと同じような NMDA 受容体アンタゴニストとして働く別の抗うつ薬は、(R,S)-ケタミンのような迅速で持続性のある効果を示さない。うつ病やその薬の副作用で苦しむ患者のためにも、(R,S)-ケタミンの更なる作用機序の解明をしていくことは重要である。

今回は(R,S)-ケタミンの抗うつ効果には、その(2S,6S)-ヒドロキシノルケタミン(HNK)、(2R,6R)-HNK への代謝が必須であり、その中でも(2R,6R)-HNK 光学異性体がマウスにおいて行動、脳波、電気生理および細胞に対し抗うつ関連作用を及ぼすことを示した。これらの抗うつ作用は NMDA 受容体抑制には依存しておらず、AMPA 受容体の早期の持続的な活性化が関与している。また、(2R,6R)-HNK が(R,S)-ケタミンと関連する副作用を示さないことも確認された。今回のデータは、(2R,6R)-HNK の抗うつ特性の基盤となる新規の機序を示唆しており、迅速に作用する次世代抗うつ薬の開発に今後関係してくるといえる。