

## 5. ケタミンの抗うつ作用における BDNF および VEGF の役割

出山 諭司\*, 金田 勝幸\*

**抄録:**「モノアミン仮説」に基づく既存の抗うつ薬は遅効性で、約 3 割のうつ病患者は治療抵抗性を示す。一方、NMDA 受容体拮抗薬ケタミンは、治療抵抗性うつ病患者にも即効性かつ持続性の抗うつ作用を示すことから近年大きな注目を集めている。ケタミンの抗うつ作用には、内側前頭前野 (mPFC) での脳由来神経栄養因子 (BDNF) 遊離を介した錐体ニューロンの可塑的变化が重要であることが知られている。筆者らは最近、mPFC 錐体ニューロンにおける血管内皮増殖因子 (VEGF) シグナルの亢進が、BDNF シグナルと同様にケタミンの抗うつ作用と、その基盤と考えられるケタミンによる錐体ニューロンの可塑的变化に重要であることを見いだした。さらに、mPFC における BDNF シグナルと VEGF シグナルの相互作用が、ケタミン様の抗うつ作用発現に重要であることを発見した。本稿では、筆者らの最近の研究成果を中心にケタミンの抗うつ作用における BDNF および VEGF シグナルの役割について概説する。

日本生物学的精神医学会誌 33 (4) : 178-182, 2022

**Key words :** BDNF, ketamine, medial prefrontal cortex, rapid antidepressant, VEGF

## はじめに

うつ病は身近な精神疾患であり、全世界で約 2 億 8,000 万人のうつ病患者がいると推計されている (世界保健機関, 2021 年)。COVID-19 パンデミックに伴う未曾有のストレスに直面している近年の状況から、その患者数のさらなる増加が懸念される。一方、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) などの「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、約 3 割の患者が治療抵抗性を示すため<sup>22)</sup>、既存薬とは異なる作用メカニズムで抗うつ作用を示す新規治療薬の開発が求められている。

2000 年に NMDA 受容体拮抗薬ケタミンが、麻酔用量より低用量の単回静脈内投与によって即効性の抗うつ作用を示すことが報告された<sup>1)</sup>。その後、ケタミンは治療抵抗性うつ病患者にも即効性かつ持続性の抗うつ作用を示すことが明らかになった<sup>24)</sup>。これらの知見から、ケタミンの抗うつ作用は過去 60

年にわたるうつ病研究の中でもっとも画期的な発見として大きな注目を集めている。2019 年には、ケタミンの S 異性体エスケタミンの点鼻スプレーが、治療抵抗性うつ病治療薬として欧米で承認された。しかし、ラセミ体ケタミンおよびエスケタミンには、依存性や統合失調症様症状などの重大な副作用があるため、より安全性の高い即効性抗うつ薬・治療抵抗性うつ病治療薬の開発が希求されている。このような新規抗うつ薬の開発に、ケタミンの即効性抗うつ作用を担う分子神経機構の解明は大きく貢献するものと期待される。

うつ病モデル動物や、うつ病患者・自殺者の前頭前野や海馬において、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) および BDNF 受容体 (tropomyosin receptor kinase B : TrkB) の発現低下が認められる。また、BDNF に比べて報告は少ないものの、治療抵抗性うつ病患者や自殺未遂者の脳内で血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) の発現が低下していることが報告されている。一方、SSRI や三環系抗うつ薬

Roles of BDNF and VEGF in the rapid antidepressant effects of ketamine

\* 金沢大学医薬保健研究域薬学系 薬理学研究室 (〒 920-1192 石川県金沢市角間町) Satoshi Deyama, Katsuyuki Kaneda : Laboratory of Molecular Pharmacology, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kakumamachi, Kanazawa, Ishikawa 920-1192, Japan

【出山 諭司 E-mail : deyama@p.kanazawa-u.ac.jp】

(tricyclic antidepressant : TCA) の抗うつ作用に BDNF と VEGF の発現上昇が関与することが知られている (これらの詳細は、他の総説<sup>5, 7)</sup> を参照されたい)。本稿では、ケタミンの抗うつ作用における BDNF と VEGF の役割について筆者らの最近の研究成果を含めて概説する。

## 1. ケタミンの抗うつ作用における BDNF の役割

ケタミンの抗うつ作用メカニズムには依然として不明な点が多く、さまざまな仮説が提唱されているが、ここではイェール大学の故ロナルド・デュマン博士により提唱された「脱抑制仮説」に沿って話を進める。低用量ケタミンにより、ラット内側前頭前野 (medial prefrontal cortex : mPFC) においてグルタミン酸遊離が一過性に増大することが知られているが<sup>15)</sup>、これはオープンチャネルブロッカーであるケタミンが、持続的に発火している GABA 介在ニューロン上の NMDA 受容体を優先的に遮断し、脱抑制が生じた結果であると考えられる<sup>5, 7)</sup> (図 1)。ケタミンの抗うつ作用が、mPFC 内 GABA 介在ニューロン選択的に NMDA 受容体 GluN2B サブユニットをノックダウンすると消失する一方で、グルタミン酸作動性の錐体ニューロン選択的に GluN2B をノックダウンした場合は抑制されないとの最近の報告<sup>8)</sup> は、この「脱抑制仮説」を支持している。ケタミンによる mPFC 内グルタミン酸遊離増大により、錐体ニューロン上の AMPA 受容体が活性化され、脱分極が生じる。この脱分極により L 型電位依存性カルシウムチャンネルが開き、その結果、活動依存的な BDNF 遊離が亢進する。BDNF は TrkB を介して mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) シグナルを活性化する。次いで、mTORC1 依存的に錐体ニューロンにシナプス新生、樹状突起伸展、興奮性シナプス伝達亢進などの可塑的变化が生じることで、即効性かつ持続性の抗うつ作用の発現につながると考えられる<sup>5, 7, 11~14)</sup> (図 1)。mPFC における活動依存的な BDNF 遊離と mTORC1 活性化は、スコポラミン (非選択的ムスカリン性アセチルコリン受容体拮抗薬) や (2R, 6R) -ヒドロキシノルケタミン (ケタミン活性代謝物) など、他の即効性抗うつ薬候補化合物の抗うつ作用にも関与している<sup>5, 7)</sup>。一方、SSRI のフルオキセチンや TCA のデシプラミンは BDNF 発現を増加させるが、ニューロンからの活動依存的な BDNF 遊離を誘導しない<sup>11)</sup>。これらの知見から、mPFC に

おける活動依存的な BDNF 遊離亢進と、その下流の mTORC1 活性化による錐体ニューロンの可塑的变化が、従来の抗うつ薬とは一線を画したケタミン様の抗うつ作用の神経基盤であると考えられる。

## 2. ケタミンの抗うつ作用における VEGF の役割

VEGF は、脳では血管内皮細胞のほか、ニューロンやアストロサイトにも発現する多機能因子である。VEGF には複数のアイソフォームが存在するが、マウス脳では 164 アミノ酸残基からなる VEGF<sub>164</sub> (ヒト VEGF<sub>165</sub> のオーソログ) が主要アイソフォームである<sup>18)</sup>。VEGF<sub>164</sub> は、2 種類のチロシンキナーゼ受容体 (FMS-like tyrosine kinase 1 : Flt-1, VEGFR1) および fetal liver kinase 1 (Flk-1, VEGFR2, KDR) に高い親和性で結合するが<sup>17)</sup>、主に Flk-1 を介して血管新生作用、神経栄養作用および神経保護作用を示す<sup>19, 20)</sup>。

2000 年代に VEGF-Flk-1 シグナルが、SSRI や TCA の慢性投与による抗うつ作用や海馬神経新生促進作用に関与することが報告されている<sup>23)</sup>。一方、ケタミンの抗うつ作用における VEGF の役割は、筆者らが知る限り 2016 年に初めて報告された。すなわち、ケタミン投与 24 時間後にラット海馬歯状回で VEGF 発現が上昇すること、並びにウイルスベクターを用いた歯状回 VEGF の細胞種非選択的ノックダウンにより、ケタミンによる神経新生と抗うつ作用が抑制されることが報告された<sup>2)</sup>。次いで、筆者らは前脳興奮性ニューロン選択的に VEGF (*CaMKIIα-Cre ; Vegff<sup>lox/lox</sup>*, 以下 *Vegf<sup>NEURON-/-</sup>*) または Flk-1 を欠損させたマウス (*CaMKIIα-Cre ; Flk-1<sup>lox/lox</sup>*, 以下 *Flk-1<sup>NEURON-/-</sup>*) を作製し、これらのマウスではケタミンの抗うつ作用が消失することを見いだした<sup>4)</sup>。また、mPFC への VEGF 中和抗体の局所投与やウイルスベクターを用いた mPFC 錐体ニューロン選択的 Flk-1 ノックダウンによっても、ケタミンの抗うつ作用は抑制された<sup>4)</sup>。さらに、mPFC 内 VEGF<sub>164</sub> 局所投与により、ケタミン様の抗うつ作用が発現するが、この抗うつ作用は *Flk-1<sup>NEURON-/-</sup>* マウスでは認められなかった<sup>4)</sup>。加えて、ケタミンによる mPFC 錐体ニューロン先端樹状突起におけるスパイン密度増加は、*Vegf<sup>NEURON-/-</sup>* マウスでは認められなかった<sup>4)</sup>。これらの結果から、ケタミンによって mPFC 錐体ニューロンから遊離された VEGF が、錐体ニューロン上に発現する Flk-1 を刺激し可塑的变化を誘導した結果、即効性かつ持続性の抗うつ作

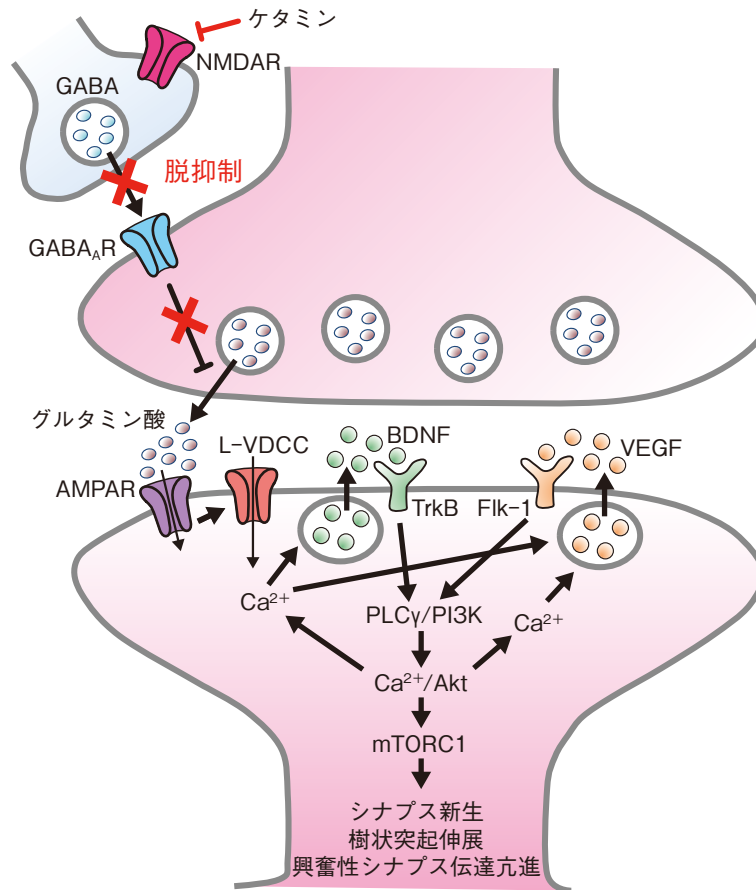


図1 ケタミンの抗うつ作用発現におけるBDNFおよびVEGFを介した神経メカニズムの概要

AMPA: AMPA receptor, BDNF: brain-derived neurotrophic factor, Flk-1: fetal liver kinase 1, GABA<sub>A</sub>R: GABA<sub>A</sub> receptor, L-VDCC: L-type voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channel, mTORC1: mechanistic target of rapamycin complex 1, NMDAR: NMDA receptor, PI3K: phosphoinositide 3-kinase, PLCγ: phospholipase Cγ, TrkB: tropomyosin receptor kinase B, VEGF: vascular endothelial growth factor.

用の発現につながることを示唆された (図1)。

### 3. ケタミン様抗うつ作用発現における BDNF と VEGF の相互作用の役割

mPFC 錐体ニューロンにおける BDNF-TrkB シグナルと VEGF-Flk-1 シグナルの両者が、ケタミンの抗うつ作用発現に重要であるが、BDNF と VEGF がそれぞれ独立して抗うつ作用発現に関与するのか、あるいは両者の相互作用が重要であるのかは不明であった。一方で、神経芽腫細胞株への BDNF 処置により、VEGF 発現上昇と培地中への VEGF 遊離が増加することが報告されていることから<sup>16)</sup>、BDNF が VEGF-Flk-1 シグナルを介して抗うつ作用を示す可能性が考えられたため、この可能性を検証した。VEGF<sub>164</sub> と同様に、BDNF を野生型マウス

の両側 mPFC 内に単回局所投与すると、ケタミン様の抗うつ作用が発現するが<sup>3, 6, 9)</sup>、この BDNF の抗うつ作用は、VEGF 中和抗体の同時投与や *Vegf*<sup>NEURON-/-</sup> マウスでは完全に抑制された<sup>3)</sup>。また、ラット初代培養大脳皮質ニューロンへの BDNF 処置により培地中への VEGF 遊離が増加し、この VEGF 遊離増加は選択的 TrkB 阻害薬の前処置により完全に消失した<sup>3)</sup>。さらに、初代培養大脳皮質ニューロンへの BDNF 処置による神経突起伸展は、選択的 Flk-1 阻害薬の前処置により有意に抑制された<sup>3)</sup>。これらの結果から、mPFC 内 BDNF 投与により、錐体ニューロンからの VEGF 遊離が誘導され、VEGF-Flk-1 シグナルを介した可塑的变化が生じた結果、抗うつ作用が発現することが示唆された (図1)。

逆に、野生型マウスの両側 mPFC 内 VEGF<sub>164</sub> 投与による抗うつ作用も、BDNF 中和抗体の同時投

与により抑制された<sup>3)</sup>。また、ラット初代培養大脳皮質ニューロンへの VEGF<sub>164</sub> 処置により培地中への BDNF 遊離が増加し、この BDNF 遊離増加は選択的 Flk-1 阻害薬の前処置により完全に抑制された<sup>3)</sup>。さらに、初代培養大脳皮質ニューロンへの VEGF<sub>164</sub> 処置による神経突起伸展は、選択的 TrkB 阻害薬の前処置により有意に抑制された<sup>3)</sup>。これらの結果は、mPFC 内 VEGF<sub>164</sub> 投与により、BDNF 遊離が亢進し、BDNF-TrkB シグナルを介した可塑的变化が生じた結果、抗うつ作用が発現する可能性を示している。以上の知見より、mPFC における BDNF と VEGF の相互作用が、ケタミン様の即効性かつ持続性の抗うつ作用発現に重要な役割を担っていることが示唆された (図 1)。

### おわりに

本稿では、mPFC 錐体ニューロンから遊離された BDNF および VEGF の重要性に着目した筆者らの研究成果を中心に、これまでに明らかになっているケタミンの抗うつ作用メカニズムについて紹介した。BDNF と VEGF はいずれも、ホスホリパーゼ C $\gamma$  (phospholipase C $\gamma$ : PLC $\gamma$ ) 活性化を介して細胞内ストアから Ca<sup>2+</sup> 放出を引き起こすことが知られていることから<sup>10, 21)</sup>、PLC $\gamma$  を介した細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度上昇を引き金として BDNF と VEGF は、ニューロンからの互いの遊離を誘導する可能性が考えられる (図 1)。今後、この可能性の検証を含め、ケタミンの抗うつ作用の発現にかかわる分子細胞メカニズムの解明をさらに進めることで、ケタミンより安全性の高い即効性抗うつ薬や治療抵抗性うつ病治療薬の開発につながることを期待される。

なお、本稿に関連して開示すべき利益相反は存在しない。記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

### 文 献

- 1) Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 47 : 351-354.
- 2) Choi M, Lee SH, Chang HL, et al (2016) Hippocampal VEGF is necessary for antidepressant-like behaviors but not sufficient for antidepressant-like effects of ketamine in rats. *Biochim Biophys Acta*, 1862 : 1247-1254.
- 3) Deyama S, Bang E, Kato T, et al (2019) Neurotrophic and antidepressant actions of brain-derived neurotrophic factor require vascular endothelial growth factor. *Biol Psychiatry*, 86 : 143-152.
- 4) Deyama S, Bang E, Wohleb ES, et al (2019) Role of neuronal VEGF signaling in the prefrontal cortex in the rapid antidepressant effects of ketamine. *Am J Psychiatry*, 176 : 388-400.
- 5) Deyama S and Duman RS (2020) Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Pharmacol Biochem Behav*, 188 : 172837.
- 6) Deyama S and Kaneda K (2020) The duration of the antidepressant-like effects of a single infusion of brain-derived neurotrophic factor into the medial prefrontal cortex in mice. *Behav Brain Res*, 394 : 112844.
- 7) Duman RS, Deyama S and Fogaça MV (2021) Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression : Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants. *Eur J Neurosci*, 53 : 126-139.
- 8) Gerhard DM, Pothula S, Liu RJ, et al (2020) GABA interneurons are the cellular trigger for ketamine's rapid antidepressant actions. *J Clin Invest*, 130 : 1336-1349.
- 9) Kato T, Fogaça MV, Deyama S, et al (2018) BDNF release and signaling are required for the antidepressant actions of GLYX-13. *Mol Psychiatry*, 23 : 2007-2017.
- 10) Kim BW, Choi M, Kim YS, et al (2008) Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling regulates hippocampal neurons by elevation of intracellular calcium and activation of calcium/calmodulin protein kinase II and mammalian target of rapamycin. *Cell Signal*, 20 : 714-725.
- 11) Lepack AE, Bang E, Lee B, et al (2016) Fast-acting antidepressants rapidly stimulate ERK signaling and BDNF release in primary neuronal cultures. *Neuropharmacology*, 111 : 242-252.
- 12) Lepack AE, Fuchikami M, Dwyer JM, et al (2014) BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine. *Int J Neuropsychopharmacol*, 18 : pyu033.
- 13) Li N, Lee B, Liu RJ, et al (2010) mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*, 329 : 959-964.
- 14) Liu RJ, Lee FS, Li XY, et al (2012) Brain-derived

- neurotrophic factor Val66Met allele impairs basal and ketamine-stimulated synaptogenesis in prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*, 71 : 996-1005.
- 15) Moghaddam B, Adams B, Verma A, et al (1997) Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine : a novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *J Neurosci*, 17 : 2921-2927.
- 16) Nakamura K, Martin KC, Jackson JK, et al (2006) Brain-derived neurotrophic factor activation of TrkB induces vascular endothelial growth factor expression via hypoxia-inducible factor-1alpha in neuroblastoma cells. *Cancer Res*, 66 : 4249-4255.
- 17) Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, et al (1999) Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*, 13 : 9-22.
- 18) Ng YS, Rohan R, Sunday ME, et al (2001) Differential expression of VEGF isoforms in mouse during development and in the adult. *Dev Dyn*, 220 : 112-121.
- 19) Rosenstein JM, Krum JM and Ruhrberg C (2010) VEGF in the nervous system. *Organogenesis*, 6 : 107-114.
- 20) Rosenstein JM, Mani N, Khaibullina A, et al (2003) Neurotrophic effects of vascular endothelial growth factor on organotypic cortical explants and primary cortical neurons. *J Neurosci*, 23 : 11036-11044.
- 21) Sasi M, Vignoli B, Canossa M, et al (2017) Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Arch*, 469 : 593-610.
- 22) Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al (2006) Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D : implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*, 163 : 28-40.
- 23) Warner-Schmidt JL and Duman RS (2007) VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104 : 4647-4652.
- 24) Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al (2006) A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*, 63 : 856-864.

---

## ■ ABSTRACT

### Roles of BDNF and VEGF in the rapid antidepressant effects of ketamine

Satoshi Deyama, Katsuyuki Kaneda

*Laboratory of Molecular Pharmacology, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University*

Currently available antidepressants based on the monoamine hypothesis of depression (e. g. selective serotonin reuptake inhibitors) have significant limitations, including delayed onset of therapeutic response and low efficacy : approximately one-third of depressed patients fail to respond to multiple antidepressant treatments and are considered treatment-resistant. In contrast, ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, produces rapid and sustained antidepressant effects in patients with treatment-resistant depression. Previous preclinical studies have demonstrated that brain-derived neurotrophic factor (BDNF) -mediated neuronal plasticity in the medial prefrontal cortex (mPFC) is essential for the antidepressant actions of ketamine. We have recently shown that neuronal vascular endothelial growth factor (VEGF) in the mPFC also plays an important role in the antidepressant and neuroplastic effects of ketamine in rodents. Moreover, we have demonstrated that a heterologous interplay between BDNF and VEGF signaling in the mPFC is required to produce ketamine-like antidepressant effects of these neurotrophic factors. This review provides an overview of the roles of BDNF and VEGF in the antidepressant actions of ketamine, especially focusing on our recent findings.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (4) : 178-182, 2022)

---