

入院	OLZ (mg/日)		15		10		5	
	9/25	10/4	10/30	11/2	11/16	12/11	3/5	
BPRS	21		21	-	15	10		
BMI (kg/m ²)	34.3	34.0	33.2	-	30.8	30.3	29.1	
腹囲 (cm)	-	107	-	-	100	-	94.5	
SBP (mmHg)	-	126	-	-	128	-	110	
DBP (mmHg)	-	84	-	-	80	-	70	
TG (mg/dl)	96	103	-	86	76	-	90	
HDL (mg/dl)	42	34	-	39	39	-	47	
FBS (mg/dl)	115	118	-	112	107	-	111	
IRI (μIU/l)	-	21.3	-	-	8.47	-		
HOMA-IR	-	6.21	-	-	2.24	-		
PRL (ng/ml)	50.4	21.49	-	4.4	3.88	-	2.0	

図1 入院後経過

らない」と述べ、ラジオ体操や心理教育なども「疲れた」と途中で中断し、日中はベッドに臥床し無為に過ごすことが多かった。生活日誌も「何を書いたらいいかわからない」と内容に乏しかった。日常生活上の目標は医師が決め、指導を行う一方的なもので、目標を立てても、実行できないことが多かった。しかしARPを12mgに増量し1週間程経過した10月下旬頃より徐々に表情が明るくなり、他患との交流が増え、ラジオ体操に参加する、病棟内を散歩するなど日中の活動性も増していった。「以前のようにイライラして、アルコールやジュースを飲むということは無くなった」と述べ焦燥感は軽減し、「退院したら散歩するようにしたい。できる範囲で仕事を手伝いたい」「活字は読む気力が出ないけど、テレビは見えていて内容が頭に入るようになった」とも言い、意欲低下、思考力、集中力の低下も改善傾向であった。10月初旬から、栄養士による栄養指導を行ったところ、「どのようなメニューがどれくらいのカロリーかわかるようになった」と退院後の食

事管理への自信を深めることができたようだった。11月には、ウエスト周囲径100cm、収縮期血圧128mmHg、拡張期血圧80mmHg、中性脂肪76mg/dl、HDLコレステロール値39mg/dl、空腹時血糖107mg/dlと、MSの診断基準を満たさなくなり、HOMA-IR値は2.24、PRL値は3.88ng/mlまで低下した。BPRSも10点と改善し、12月11日に退院となった。退院3ヵ月後の時点で、ウエスト周囲径は94.5cmまで減少し、HDLも47mg/dlと増加しており、MSの悪化は認めていない。

Ⅲ. 考 察

1. SGAによるMSおよびその対策について

本症例では、OLZによって体重が増加し、2回目の入院ではOLZを継続しながらも一旦は体重が減少した。しかし、退院後すぐに再び体重が増加し、3回目の入院を余儀なくされている。OLZからARPへの置換後にMSは改善し、3回目の退院後3ヵ月の時点ではMSの悪化は認めら

れていない。稲村ら⁹⁾は精神科病院を退院後の患者の食生活の実態を調査したところ、生活習慣病の発症率が31%と高率であったと報告し、注意を喚起している。統合失調症患者の体重管理に関する、食事や運動などの行動変容を目的とした心理教育の有効性が報告されている^{8,10)}。本症例においても、栄養指導、生活日誌をつけ、食事や運動の内容など日常生活上の目標について具体的に検討するといった心理教育がMSの改善に寄与したと考えられる。ただし、2回目と3回目の退院後経過の違いから、MSの改善には心理教育のみならず、OLZからARPへの変更も重要な役割を果たしたものと判断される。

CATIE試験において、OLZ群では他の群(QTP, RIS, perphenazine, ziprasidone)に比べ体重、triglyceride (TG)、血圧が有意に上昇しており、OLZは他のSGAよりもMSを惹起する可能性が高いことが示唆されている⁹⁾。OLZとARPとを直接比較した26週間の無作為割付二重盲検試験では、OLZ群で平均体重が4.23kg増加したのに対し、ARP群では1.37kg減少し、新規に認められた脂質代謝異常の割合もOLZ投与群で有意に高かった¹⁰⁾。米国糖尿病学会などがまとめたSGAに関する見解では、clozapineとOLZは体重増加、糖尿病、脂質代謝異常などの代謝障害のリスクが高いとされている¹¹⁾。一方、長期データは限られているもののARPおよびziprasidoneではリスクが低いとされている¹¹⁾。また、米国精神医学会のガイドライン²⁾では、体重増加、高血糖、高脂血症の既往がある場合、ziprasidoneまたはARPが推奨されている。ただし、ARPの投与時にも、定期的な体重測定、糖・脂質代謝異常のモニタリング、生活指導が必要である。また、ARPが糖代謝に及ぼす影響についてはいまだ明らかにされておらず、現在わが国で製造販売後臨床試験が進行中であり、今後もARPの特に長期安全性について症例を蓄積することが重要と思われる。SGAにより体重増加が起こる機序は、現在のところ十分に明らかにされていないが、SGAが作用するセロトニン受容体、ノルエピネフリン受容体、ドパミン受容体、ヒスタミンH₁受容体などがいずれも体重のコントロールに関連

があると考えられており、そのなかでもH₁受容体拮抗作用が特に体重増加のリスクと相関が高いと考えられている^{1,16)}。ARPはOLZよりもH₁受容体に対する親和性が低いことが、ARPがOLZよりもMSを惹起する可能性が低いことに関連していると推察される¹⁶⁾。

2. SGAによる高PRL血症およびその対策について

RIS服用患者の血中PRL値は、OLZやQTPのそれよりも有意に高いことが報告されている^{7,12)}。武田ら²⁴⁾は血漿PRL値の上昇パターンにより、SGAを短期上昇型のPERおよびQTP、中間型のOLZ、持続上昇型のRISと3群に分類している。これらの知見は、RISが他のSGAよりも高PRL血症を惹起しやすいことを示しており、我々も^{8,26)}RISからOLZあるいはQTPへの置換により高PRL血症が改善した症例を経験している。PRL濃度上昇については米国精神医学会のガイドライン²⁾でも、RISは治療域で頻繁に副作用を起こすのに対して、OLZやQTPは危険性がない、あるいは治療域で稀にしか副作用が起きないとされている。しかし、Sawamuraら²²⁾は、抗精神病薬未服薬の患者、特に女性において、OLZは有意に血漿PRL値を上昇させたと報告しており、本症例でもOLZにより高PRL血症が惹起されARPへの置換により改善した。これらのことから、OLZがPRLを上昇させる危険性は必ずしも否定できず、実際の臨床場面では定期的に血中PRL濃度を測定する必要があると思われる。一般に、ARPはPRL濃度上昇の危険性がない、あるいは治療域で稀にしか副作用が起きないとされる²⁾。4週間の無作為化二重盲検試験において高PRL血症を呈した患者の割合は、ARPの20mg/日群が4.1%、30mg/日群が3.3%とプラセボ群の10.3%よりも有意に低く¹⁰⁾、系統的レビューによればnumber needed to treat (NNT)は14、その95%信頼区間は11-50であった⁴⁾。したがって、本症例のようにOLZによる高PRL血症が認められる患者ではARPへの切り替えも治療選択肢のひとつとなるだろう。

謝辞および利益相反

MSに関する検査の実施にご協力いただきました新潟大学医歯学総合病院精神科の澤村一司先生と新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野の福井直樹先生に深謝いたします。新潟大学医歯学総合病院はARPの製造販売後臨床試験実施医療機関のひとつであり、渡部雄一郎は試験分担医師の一人である。

文 献

- 1) American Diabetic Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists et al.: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 27: 596-601, 2004.
- 2) American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. Second edition. APA, Washington D. C., 2004.
- 3) Arranz, B., Rosel, P., Ramirez, N. et al.: Insulin resistance and increased leptin concentrations in noncompliant schizophrenia patients but not in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia patients. *J. Clin. Psychiatry*, 65: 1335-1342, 2004.
- 4) El-Sayeh, H. G., Morganti, C., Adams, C. E.: Aripiprazole for schizophrenia. Systematic review. *Br. J. Psychiatry*, 189: 102-108, 2006.
- 5) 稲村雪子, 寒河江豊昭, 中町健一他: 精神科患者の退院後の食生活実態調査結果と課題. *日精協誌*, 25: 107-114, 2006.
- 6) 加藤大慈, 藤田英美, 杉山直也他: 統合失調症の栄養・運動管理プログラムに関する効果と問題点の検討—身体指標の評価と症例から. *精神科治療学*, 21: 999-1004, 2006.
- 7) Knegtering, R., Baselmans, P., Castelein, S. et al.: Predominant role of the 9-hydroxy metabolite of risperidone in elevating blood prolactin levels. *Am. J. Psychiatry* 162: 1010-1012, 2005.
- 8) 熊田 智, 阿部 亮, 細木俊宏他: Risperidone から quetiapine への置換により錐体外路症状および高プロラクチン血症が改善した1例. *臨床精神薬理*, 7: 927-930, 2004.
- 9) Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P. et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. Med.*, 353: 1209-1223, 2005.
- 10) McEvoy, J. P., Meyer, J. M., Goff, D. C. et al.: Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr. Res.*, 80: 19-32, 2005.
- 11) McQuade, R. D., Stock, E., Marcus, R. et al.: A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J. Clin. Psychiatry*, 65 (Suppl. 18): 47-56, 2004.
- 12) Melkersson, K.: Differences in prolactin elevation and related symptoms of atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *J. Clin. Psychiatry*, 66: 761-767, 2005.
- 13) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌*, 94: 794-809, 2005.
- 14) 中川敦夫: 統合失調症患者に対するメタボリック・シンドロームの心理教育. *臨床精神薬理*, 10: 415-420, 2007.
- 15) Newcomer, J. W., Haupt, D. W.: The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can. J. Psychiatry*, 51: 480-491, 2006.
- 16) 岡田 俊: メタボリックシンドロームへの対応. *脳*21, 9: 450-459, 2006.
- 17) 岡崎由希子, 植木浩二郎, 門脇 孝: メタボリックシンドロームの病態と治療的介入. *臨床精神薬理*, 10: 377-386, 2007.
- 18) 尾崎紀夫, 長嶺敬彦, Henderson, D. C.: 抗精神病薬と内分泌代謝異常. *臨床精神薬理*, 9: 2531-2539, 2006.
- 19) Potkin, S. G., Saha, A. R., Kujawa, M. J. et al.: Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60: 681-690, 2003.
- 20) Ryan, M. C., Collins, P., Thakore, J. H.: Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 160: 284-289, 2003.
- 21) Ryan, M. C., Flanagan, S., Kinsella, U. et al.: The effects of atypical antipsychotics on visceral fat distribution in first episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Life Sci.*, 74: 1999-2008, 2004.
- 22) Sawamura, K., Suzuki, Y., Fukui, N. et al.: Gen-

- der differences in prolactin elevation induced by olanzapine in Japanese drug-naive schizophrenic patients. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 30 : 1511-1514, 2006.
- 23) 須貝拓朗, 澤村一司, 染矢俊幸 : 抗精神病薬による注目すべき有害事象—非定型抗精神病薬を中心に. *臨床精神薬理*, 9 : 423-429, 2006.
- 24) 武田俊彦, 平尾 徹 : 高プロラクチン血症を考慮した抗精神病薬選択. *臨床精神薬理*, 9 : 871-880, 2006.
- 25) 渡邊純蔵, 鈴木雄太郎, 澤村一司他 : 精神疾患とメタボリック・シンドローム. *臨床精神薬理*, 10 : 387-393, 2007.
- 26) 横山裕一, 渡部雄一郎, 福井直樹他 : Risperidone から olanzapine への置換により勃起障害が改善した統合失調症の1例. *臨床精神薬理*, 9 : 1425-1429, 2006.

[総 説]

TREK-1 カリウムチャンネル：抗うつ薬創出の新たなターゲット

丸山 良亮* 山田 光彦*

* 国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部

(2007年5月26日受理)

要約：現在、神経伝達物質であるセロトニンがうつ病の病理や治療に関与していることはおおよそのコンセンサスとなっている。しかし、うつ病の病理や治療の基礎となる分子変化は未だ明らかにされていない。最近、two-pore-domain K^+ チャンネルである TREK-1 がうつ病治療の新たなターゲットとなる可能性が指摘されている。この先行研究によれば、TREK-1 チャンネルを遺伝的に欠損させたマウスはあたかも抗うつ薬を処置されたマウスであるかのように行動する。具体的には、TREK-1 欠損マウスは拘束ストレスによるストレス応答に抵抗性を示した。また、うつ病の治癒過程において重要とされるセロトニン神経の活性化や海馬における神経新生が認められた。加えて抗うつ薬は、TREK-1 電流を抑制することも明らかとなっている。これらのことから、TREK-1 チャンネル阻害剤が既存の抗うつ薬よりも速効性でしかも副作用の少ない治療薬となる可能性が期待されている。本稿では、TREK-1 チャンネルの分子構造とその機能を紹介するとともに、TREK-1 チャンネルをターゲットとしたうつ病治療の展望について考察する。

キーワード：two-pore-domain K^+ チャンネル, TREK-1, 抗うつ薬

我が国では、年間3万人を超す人々が自らの命を絶つことにより亡くなっている。自殺の背景には、経済苦、病苦、社会的孤立など様々な要因が存在し、過度のストレスや絶望に伴う「うつ状態」、そして「衝動性の亢進」がきっかけと考えられている。一方、精神症状の自覚がないものの、頭痛、肩こり、睡眠障害、全身倦怠感、めまい、動悸、食欲不振、性欲減退など身体症状が前面に出る仮面うつ病を患っている人が大勢いることも明らかとなっている。ストレス社会と言われる現代においてうつ病のもたらす社会的影響は大きく、重大な社会問題となっている。うつ病対策には、うつ病の早期発見が重要であるとともに適切な薬物治療が必須である。これまで抗うつ薬の開発は、神経伝達物質の薬理学に基づき行われており、一定の成果をあげてきた。多くの抗うつ薬の薬理作用は、神経終末へのモノアミン再取り込み阻害作用であり、シナプス間隙のノルアドレナリン・セロトニン濃度を増加させることで抗うつ効果を示す。これらの薬物は、うつ病はモノアミン神経の神経伝達低下により発症するという「モノアミン仮説」に基づいた創薬研究により開発された。現在では、抗うつ薬の作用機序ならびにうつ病の病態機序の面から、セロトニン神経系に対する研究が精力的に行われている。臨床では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI; selective

serotonin reuptake inhibitor), セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI; serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor) が導入されている。しかし、臨床で利用されている抗うつ薬の有効性は、実は60~70%にすぎない。さらに治療効果発現までに数週間を要し、作用発現の速さにおいても満足できるものではない。これらの問題を改善するために、これまでの作用機序とは異なる抗うつ薬の開発が求められている。

我々は、抗うつ薬長期投与によってラット前頭葉皮質および海馬で発現量が変動する遺伝子の同定を試みている。これまでに、1) 神経情報伝達・細胞内情報伝達系、2) 細胞障害・酸化還元系、3) タンパク質折り畳み・細胞内輸送系などに関与する複数の既知遺伝子で発現量が変動することを明らかにした (Takahashi et al, 2005; Yamada et al, 2000, 2002)。現在、我々は、「抗うつ薬奏効機転の分子構造とは機能タンパク質の発現を介した脳内システムの神経可塑的变化である」という作業仮説の検証を進めている。

I. Two-pore-domain K^+ チャンネルの構造と活性調節機構

近年、分子内に2つのイオン透過部位 (pore domain) を有する新しいカリウムチャンネルが発見された (Fig. 1A)。このチャンネルはその構造から two-pore-domain K^+ (K_{2P}) チャンネルと名付けられた。最初に発見された K_{2P} チャンネルは、弱い内向き整流性を示すことから、TWIK (Tandem of P domains in a Weak Inward rectifying K^+ channel) と命名さ

* 〒187-8553 小平市小川東町 4-1-1
E-mail: ymaru@ncnp.go.jp
(別刷請求先：丸山良亮)

略語 ACTH: adrenocorticotrophic hormone, CRH: corticotropin-releasing hormone, HPA: hypothalamic-pituitary-adrenal, K_{2P} : two-pore-domain K^+ , PKA: protein kinase A, PKC: protein kinase C, SNRI: serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor

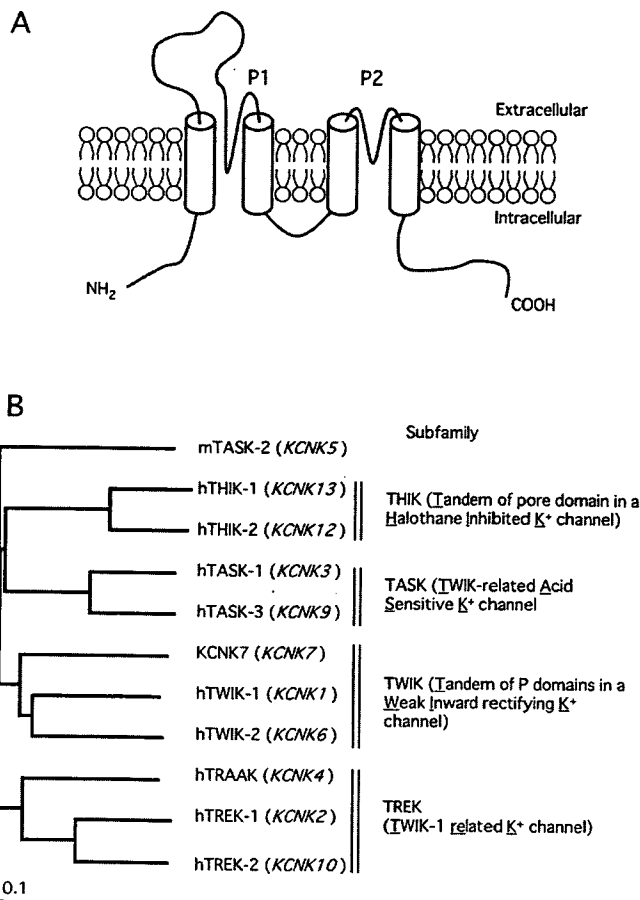


Fig. 1 Two-pore-domain K^+ (K_{2P})チャネルの分子構造とホモロジーツリー。A: K_{2P} チャネルの分子構造。 K_{2P} チャネルは膜4回貫通領域と2つのイオン透過部位 (P1, P2) を有する。2つのサブユニットが会合し機能的なチャネルを形成する。B: K_{2P} チャネルのホモロジーツリー。現在まで、哺乳類において十種類以上の K_{2P} チャネルファミリーが同定され、大きく4つのサブファミリーに分類される。

れた。その後、TWIKチャネルのホモログであるTREK (TWIK-1-related K^+ channel), 細胞内外のpHにより活性調節を受けるTASK (TWIK-related Acid Sensitive K^+ channel), さらに吸入麻酔薬であるハロタンにより活性が抑制されるTHIK (Tandem of pore domain in a Halothane Inhibited K^+ channel) が同定された。現在まで、哺乳類において十種類以上の K_{2P} チャネルファミリーが同定されている (Fig. 1B)。 K_{2P} チャネルは、2つのサブユニットが会合し機能的なチャネルを形成している。これらのチャネルは静止膜電位付近で開口することから、背景電流の一経路と考えられている。チャネルの開口は細胞膜を過分極し、細胞興奮を抑制する。

TREKサブファミリーに属するTREK-1, TREK-2およびTRAAK (TWIK-related Arachidonic Acid-stimulated K^+ channel) は、細胞内外からの多様な刺激に応答することが明らかとなっている (Table 1)。TREKサブファミリーは、細胞膜伸展などの機械刺激およびアラキドン酸により

Table 1 Modification of TREK activity by multiple signaling pathways

	TREK-1	TREK-2	TRAAK
Membrane stretch	↑	↑	↑
Arachidonic acid	↑	↑	↑
[pH], acidification	↑	↑	=
Halothane	↑	↑	=
Chloroform	↑	↑	=
Isoflurane	↑	↑	=
PKA	↓	↓	=
PKC	↓	=	=

↑: Enhanced, ↓: Inhibited, =: No effect.

活性化される (Lesage et al, 2000; Maingret et al, 1999a, 1999b; Patel et al, 1998)。TREK-1およびTREK-2チャネルは、細胞内酸性化、さらには吸入麻酔薬で活性化されるが、TRAAKはこの機能を有していない (Lesage et al, 2000; Patel et al, 1999)。吸入麻酔薬の感受性は、TREK-1がクロロホルム>ハロタン=イソフルラン、TREK-2はハロタン>イソフルラン>クロロホルムと異なる。またTREK-1は、ポリ不飽和脂肪酸やリゾリン脂質によっても活性化される (Maingret et al, 2000)。興味深いことにTREK-1およびTREK-2チャネルは、種々の受容体活性化によっても制御される。神経伝達物質やホルモンは、Gタンパク共役型受容体を介しTREKチャネル電流を抑制する。これは2次的に活性化されるprotein kinase A (PKA) およびprotein kinase C (PKC) によるリン酸化が関与している。PKAはTREK-1およびTREK-2活性を、PKCはTREK-1活性を抑制する (Bang et al, 2000; Fink et al, 1996)。これらタンパク質リン酸化酵素によるチャネル活性の抑制は、TRAAKをはじめその他の K_{2P} チャネルファミリーで認められておらず、TREKチャネル特異的な活性調節機構である。

TREKサブファミリーは、脳に豊富に発現していることが明らかとなっている (Lesage et al, 2000)。HervieuらはTREK-1抗体を用いて、脳内でのTREK-1分布を詳細に検討している (Hervieu et al, 2001)。その結果TREK-1は、前頭葉皮質と海馬での発現が強く認められていた。さらに細胞レベルで見ると、GABA作動性神経細胞や縫線核のセロトニン神経で発現が認められている (Hervieu et al, 2001; Heurteaux et al, 2006)。TREK-1は、神経細胞に発現が認められるものの、神経膠細胞 (グリア細胞) には発現していないようである。TREKサブファミリー以外の K_{2P} チャネルファミリーでは、TWIK-1, TASK-1およびTASK-3が脳に豊富に発現していることが明らかとなっている。それぞれの分布については、Talleyらの報告を参考にさせていただきたい (Talley et al, 2001)。

II. TREK-1 欠損マウスにおける行動変化

Heurteaux ら (2004) は, TREK-1 を遺伝的に欠損させた TREK-1 欠損マウスを作製した. 自発行動, 明暗箱探索および高架式十字迷路などの初期行動薬理試験は, TREK-1 欠損マウスと野生型に差は認められなかった (Heurteaux et al, 2004). 驚くべきことに, TREK-1 欠損マウスは強制水泳および恐怖条件づけなどの行動薬理試験において, SSRI であるフロキセチン, パロキセチンを投与したマウス群と同じように, 無動時間の短縮およびすみ行動の軽減が観察された (Heurteaux et al, 2006). すなわち, TREK-1 欠損マウスはあたかも抗うつ薬を処置されたマウスであるかのように行動したのである. この行動パターンは, TRAAK 欠損マウスでは認められなかったことから, K_{2P} チャネルの中でも TREK-1 特異的な機能によるものと考えられる. 加えて, TREK-1 欠損マウスでは, ストレス応答に重要な視床下部-下垂体-副腎 (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal: HPA) 系機能の活動抑制, またうつ病の治癒過程において重要とされるセロトニン神経の活性化や海馬神経新生が認められており (Table 2), 上記の行動パターンの背景として重要であると考えられる. 以後, これら機能変化と TREK-1 との関連性について詳細に考察する.

III. ストレス抵抗性と TREK-1

うつ病の発症には何らかのストレスが関係している. 生体がストレスにさらされると, HPA 系が活性化し, ストレスは, 視床下部からの CRH (corticotropin-releasing hormone) の分泌を増加させる. CRH は下垂体門脈系を介し, 下垂体前葉からの ACTH (adrenocorticotrophic hormone) 分泌を促進し, 次いで副腎皮質からのグルココルチコイド分泌を促進する. 分泌されたグルココルチコイドは海馬に作用し, 視床下部からの CRH 分泌を抑制する (ネガティブフィードバック). 慢性的なストレスによる持続的なグルココルチコイド濃度上昇は, 海馬神経に障害を与え, 海馬による HPA 系へのネガティブフィードバックを減弱する. その結果, さらなるグルココルチコイド分泌と海馬障害を引き起こし, HPA 系の亢進を導く. うつ病患者では HPA 系が亢進しており, さらに HPA 系亢進はうつ病重症度と相関することも報告されている (Kunugi

et al, 2006). TREK-1 欠損マウスの血中グルココルチコイド濃度は, ストレス負荷前では野生型とほぼ同等であったが, 30 分間の拘束ストレスによる血中グルココルチコイド濃度は, 野生型に比べ有意に低かった (Heurteaux et al, 2006). TREK-1 欠損マウスでは HPA 系機能に何らかの変化が起きており, ストレス応答に抵抗性を示す可能性が明らかとなった. つまり, TREK-1 の機能を抑制することにより, ストレスによる血中グルココルチコイド濃度上昇を軽減することができるものと考えられる. 現段階では, TREK-1 がホルモン分泌に関与するのか, それとも海馬からのネガティブフィードバックに関与するのか, その作用機序は明らかではない.

IV. セロトニン神経系と TREK-1

これまで, うつ病の病態背景については, モノアミン, 特にセロトニン神経系の異常が示唆されている. セロトニン神経細胞体は, 橋と中脳の正中付近にある縫線核にあり, TREK-1 の発現が認められている. セロトニン神経は, 広範な脳領域に投射して, 多彩な脳機能に影響を与えている. セロトニン神経には自発的で規則的な発火活動があり, 標的細胞のシナプス間隙に一定のセロトニンを放出し伝達を維持している. 放出されたセロトニンは, セロトニン神経の細胞体に存在する 5-HT_{1A} 自己受容体を介し神経活動を負に調節する (ネガティブフィードバック). 抗うつ薬投与初期には 5-HT_{1A} 自己受容体を介したネガティブフィードバックによりセロトニン神経活動が抑制されるが, 抗うつ薬長期投与では 5-HT_{1A} 自己受容体の脱感作よりセロトニン神経活動が亢進することが知られている. この効果が発現するのに数週間を必要とするために, 抗うつ効果に遅延性が認められる理由の 1 つと考えられている. TREK-1 欠損マウスの縫線核セロトニン神経の発火活動は, 野生型に比較して約 2 倍亢進していることが明らかとなった (Heurteaux et al, 2006). TREK-1 の機能を抑制することにより, セロトニン神経が脱分極し, 発火頻度の亢進を引き起こしたものと考えられる. 5-HT_{1A} 受容体は G_i 共役型受容体であり, 活性化に伴い細胞内の cAMP を減少させる. この結果, PKA が抑制され, TREK-1 電流を増強する. TREK-1 の活性化は, 神経細胞膜を過分極させるため, 発火頻度を抑制するものと考えられる. TREK-1 阻害剤は, 5-HT_{1A} 受容体の脱感作という過程を経ることなく, 直接セロトニン神経活動を興奮させることができると考えられ, 速効性の抗うつ薬として期待できる.

セロトニン神経の投射先の 1 つに学習, 記憶, 感情に関与する海馬がある. 抗うつ薬は, 海馬 CA3 錐体細胞のシナプス後膜に局在する 5-HT_{1A} 受容体を持続的に活性化していることが知られている (Haddjeri et al, 1998). この結果は, 抗うつ薬長期投与群では, 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬に

Table 2 Deletion of TREK-1 results antidepressant-like effects.

(1) Elevation of corticosterone level under stress	↓
(2) Efficacy of 5-HT neurotransmission	↑
(3) Fluoxetine-induced neurogenesis in hippocampus	↑

↑: Increased, ↓: Decreased (Heurteaux et al, 2006).

より CA3 錐体細胞の発火頻度が増強されることにより判明した。TREK-1 欠損マウスにおける CA3 錐体細胞の発火頻度を野生型と比較してみると、TREK-1 欠損マウスでは 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬により有意な発火頻度の増強が認められた (Heurteaux et al, 2006)。このことは、TREK-1 欠損マウスでは海馬 CA3 錐体細胞の 5-HT_{1A} 受容体が持続的に活性化されていることを強く示している。TREK-1 欠損マウスでは、抗うつ薬長期投与で認められるセロトニン神経伝達の亢進がすでに認められ、これがこのマウスの有する特異な行動パターンの原因と推測される。

V. 海馬神経新生と TREK-1

抗うつ薬の効果発現に遅延性が認められる理由の 1 つとして、神経可塑的变化が注目されている。なかでも海馬顆粒細胞の神経新生について多くの研究がなされている。Santarelli らは、SSRI による抗うつ効果発現に海馬神経新生が極めて重要であることを報告した (Santarelli et al, 2003)。彼らは X 線照射によって海馬神経新生を抑制した場合、SSRI 長期投与による抗うつ効果が消失することを確認している。またこの海馬神経新生には、海馬神経細胞のシナプス後膜に局在する 5-HT_{1A} 受容体が重要であることが明らかになっている。Heurteaux らは、SSRI 長期投与による海馬神経新生について、TREK-1 欠損マウスおよび野生型を用い比較検討した (Heurteaux et al, 2006)。抗うつ薬無処置群では、TREK-1 欠損マウスおよび野生型に差は認められないものの、フルオキセチン長期投与 (21 日間) 後の海馬神経新生は、TREK-1 欠損マウスは野生型と比較し有意な亢進が認められた。TREK-1 の機能を抑制することにより、抗うつ薬による海馬神経新生を促進することができるものと考えられる。TREK-1 欠損マウスで認められたセロトニン神経系の活性化が、フルオキセチン投与後の海馬神経新生に何らかの影響を与えているものと推測される。

VI. SSRI による TREK-1 チャンネル抑制

SSRI はセロトニントランスポーターの阻害だけでなく、TREK-1 チャンネルそのものにも作用するようである。SSRI であるパロキセチン (IC₅₀=6.5 μM)、フルボキサミン (IC₅₀=8.5 μM)、サートラリン (IC₅₀=3.2 μM) およびフルオキセチン (IC₅₀=6.5 μM) は、TREK-1 チャンネル電流を直接抑制した (Heurteaux et al, 2006)。SSRI は TRAAK チャンネル電流には影響しないことから、TREK サブファミリーの中でも阻害作用に選択性があるようである。SSRI による抗うつ効果には、TREK-1 チャンネルの阻害も関係しているのかもしれない。

VII. おわりに

以上、TREK-1 がセロトニン神経の興奮のみならず海馬神経新生にも関与しており、神経可塑的变化において重要なタンパク質である可能性が明らかとなりつつある。TREK-1 チャンネルの機能抑制がうつ症状を改善すると予測され、抗うつ薬創出の新たなターゲットとして期待される。SSRI は TREK-1 電流を阻害するが、他の様々なイオンチャンネル電流を阻害することも明らかとなっている (Deak et al, 2000)。現段階では、SSRI が TREK-1 選択的な阻害薬であるとは言いがたい。SSRI の誘導体や天然毒などから、TREK-1 選択的な阻害剤が見つかるかもしれない。TREK-1 仮説をもとにしたうつ病研究は、まさにスタートしたばかりである。セロトニン神経系における TREK-1 の詳細な機能は、今後明らかになるものと予測される。TREK-1 チャンネル選択的阻害薬が、既存の抗うつ薬よりも速効性で副作用が少ない治療薬となるか、今後の研究が楽しみである。

文献

- Bang, H., Kim, Y. and Kim, D. (2000) TREK-2, a new member of the mechanosensitive tandem-pore K⁺ channel family. *J Biol Chem*, 275: 17412-17419.
- Deak, F., Lasztozsi, B., Pacher, P., Petheo, G. L., Valeria Kecskemeti and Spat, A. (2000) Inhibition of voltage-gated calcium channels by fluoxetine in rat hippocampal pyramidal cells. *Neuropharmacology*, 39: 1029-1036.
- Fink, M., Duprat, F., Lesage, F., Reyes, R., Romey, G., Heurteaux, C. and Lazdunski, M. (1996) Cloning, functional expression and brain localization of a novel unconventional outward rectifier K⁺ channel. *EMBO J*, 15: 6854-6862.
- Haddjeri, N., Blier, P. and de Montigny, C. (1998) Long-term antidepressant treatments result in a tonic activation of forebrain 5-HT_{1A} receptors. *J Neurosci*, 18: 10150-10156.
- Hervieu, G. J., Cluderay, J. E., Gray, C. W., Green, P. J., Ranson, J. L., Randall, A. D. and Meadows, H. J. (2001) Distribution and expression of TREK-1, a two-pore-domain potassium channel, in the adult rat CNS. *Neuroscience*, 103: 899-919.
- Heurteaux, C., Guy, N., Laigle, C., Blondeau, N., Duprat, F., Mazzuca, M., Lang-Lazdunski, L., Widmann, C., Zanzouri, M., Romey, G. and Lazdunski, M. (2004) TREK-1, a K⁺ channel involved in neuroprotection and general anesthesia. *EMBO J*, 23: 2684-2695.
- Heurteaux, C., Lucas, G., Guy, N., El Yacoubi, M., Thummler, S., Peng, X. D., Noble, F., Blondeau, N., Widmann, C., Borsotto, M., Gobbi, G., Vaugeois, J. M., Debonnel, G. and Lazdunski, M. (2006) Deletion of the background potassium channel TREK-1 results in a depression-resistant phenotype. *Nat Neurosci*, 9: 1134-1141.
- Kunugi, H., Ida, I., Ohashi, T., Kimura, M., Inoue, Y., Nakagawa, S., Yabana, T., Urushibara, T., Kanai, R., Aihara, M., Yuuki, N., Otsubo, T., Oshima, A., Kudo, K., Inoue, T., Kitaichi, Y., Shirakawa, O., Isogawa, K., Nagayama, H., Kamijima, K., Nanko, S., Kanba, S., Higuchi, T. and Mikuni, M. (2006) Assessment of the dexamethasone/CRH test as a state-dependent marker for hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis abnormalities in major depressive episode: A multicenter study. *Neuropsychopharmacology*, 31: 212-220.
- Lesage, F., Terrenoire, C., Romey, G. and Lazdunski, M. (2000)

- Human TREK2, a 2P domain mechano-sensitive K⁺ channel with multiple regulations by polyunsaturated fatty acids, lysophospholipids, and Gs, Gi, and Gq protein-coupled receptors. *J Biol Chem*, 275: 28398-28405.
- Maingret, F., Fosset, M., Lesage, F., Lazdunski, M. and Honore, E. (1999a) TRAAK is a mammalian neuronal mechano-gated K⁺ channel. *J Biol Chem*, 274: 1381-1387.
- Maingret, F., Patel, A. J., Lesage, F., Lazdunski, M. and Honore, E. (1999b) Mechano- or acid stimulation, two interactive modes of activation of the TREK-1 potassium channel. *J Biol Chem*, 274: 26691-26696.
- Maingret, F., Patel, A. J., Lesage, F., Lazdunski, M. and Honore, E. (2000) Lysophospholipids open the two-pore domain mechano-gated K⁺ channels TREK-1 and TRAAK. *J Biol Chem*, 275: 10128-10133.
- Patel, A. J., Honore, E., Maingret, F., Lesage, F., Fink, M., Duprat, F. and Lazdunski, M. (1998) A mammalian two pore domain mechano-gated S-like K⁺ channel. *EMBO J*, 17: 4283-4290.
- Patel, A. J., Honore, E., Lesage, F., Fink, M., Romey, G. and Lazdunski, M. (1999) Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background K⁺ channels. *Nat Neurosci*, 2: 422-426.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C. and Hen, R. (2003) Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301: 805-809.
- Takahashi, K., Yamada, M., Ohata, H., Momose, K., Higuchi, T., Honda, K. and Yamada, M. (2005) Expression of Ndr2 in the rat frontal cortex after antidepressant and electroconvulsive treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*, 8: 381-389.
- Talley, E. M., Solorzano, G., Lei, Q., Kim, D. and Bayliss, D. A. (2001) CNS distribution of members of the two-pore-domain (KCNK) potassium channel family. *J Neurosci*, 21: 7491-7505.
- Yamada, M., Yamada, M., Yamazaki, S., Takahashi, K., Nishioka, G., Kudo, K., Ozawa, H., Yamada, S., Kiuchi, Y., Kamijima, K., Higuchi, T. and Momose, K. (2000) Identification of a novel gene with RING-H2 finger motif induced after chronic antidepressant treatment in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 278: 150-157.
- Yamada, M., Takahashi, K., Tsunoda, M., Nishioka, G., Kudo, K., Ohata, H., Kamijima, K., Higuchi, T., Momose, K. and Yamada, M. (2002) Differential expression of VAMP2/synaptobrevin-2 after antidepressant and electroconvulsive treatment in rat frontal cortex. *Pharmacogenomics J*, 2: 377-382.

Abstract: Yoshiaki MARUYAMA and Mitsuhiro YAMADA (Department of Psychogeriatrics, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawahigashi-machi, Kodaira, 187-8553 Japan). *TREK-1: A potential target for novel antidepressants*. *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.*, 27: 147-151 (2007).

The neurotransmitter serotonin (5-HT: 5-hydroxytryptamin) was suggested to be involved in the pathogenesis of depression as well as in the mechanisms of antidepressant treatments. However, the molecular mechanisms underlying the pathophysiology or treatment of depression are still poorly understood. A recent paper has shown that deletion of the two-pore domain potassium channel TREK-1 results in an antidepressant-like phenotype. TREK-1-deficient mice behave as if they have been treated with an antidepressant drug, such as fluoxetine. Moreover, TREK-1-deficient mice showed a reduced elevation of corticosterone level under stress, an increased efficacy of 5-HT neurotransmission and an increased fluoxetine-induced neurogenesis in the hippocampus. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) inhibited not only the 5-HT transporter but also the TREK-1 channel. In this article, we review the molecular and functional properties of the TREK-1 channel, which is a potential target for novel antidepressants.

Key words: Two-pore-domain K⁺ channel, TREK-1, Antidepressant
(Reprint requests should be sent to Y. Maruyama)