

- Int. Clin. Psychopharmacol., 21 : 93-98, 2006.
- 16) Heiskanen, T., Niskanen, L., Lyytikäinen, R. et al. : Metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 64 : 575-579, 2003.
 - 17) Holsboer-Trachsler, E., Stohler, R., Hatzinger, M. : Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression. *Psychiatry Res.*, 38 : 163-171, 1991.
 - 18) Kaplan, N. M. : The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hyperglyceridemia, and hypertension. *Arch. Intern. Med.*, 149 : 1514-1520, 1989.
 - 19) Kendrick, T. : Cardiovascular and respiratory risk factors and symptoms among general practice patients with long-term mental illness. *Br. J. Psychiatry*, 169 : 733-739, 1996.
 - 20) Lammers, C. H., Garcia-Borreguero, D., Schmider, J. et al. : Combined dexamethasone / corticotropin-releasing hormone test in patients with schizophrenia and in normal controls : II. *Biol. Psychiatry*, 38 : 803-807, 1995.
 - 21) Marder, S. R., Essock, S. M., Miller, A. L. et al. : Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 161 : 1334-1349, 2004.
 - 22) Matsuzawa, Y., Funahashi, T., Nakamura, T. : Molecular mechanism of metabolic syndrome X : contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann. NY Acad. Sci.*, 892 : 146-154, 1999.
 - 23) Mayer-Davis, E. J., D'Agostino, R. Jr., Karter, A. J. et al. : Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity : the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA*, 279 : 669-674, 1998.
 - 24) 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.
 - 25) 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. *日本内科学会雑誌*, 94 : 794-809, 2005.
 - 26) Meyer, J., Loh, C., Leckband, S. G. et al. : Prevalence of the metabolic syndrome in veterans with schizophrenia. *J. Psychiatr. Pract.*, 12 : 5-10, 2006.
 - 27) Moore, K. A., Babyak, M. A., Wood, C. E. et al. : The association between physical activity and depression in older depressed adults. *J. Aging Phys. Act.*, 7 : 55-61, 1999.
 - 28) Mukherjee, S., Schnur, D. B., Reddy, R. : Family history of type 2 diabetes in schizophrenic patients. *Lancet*, 1 : 495, 1989.
 - 29) Nathan, R., Sachar, E. J., Asnis, G. M. et al. : Relative insulin insensitivity and cortisol secretion in depressed patients. *Psychiatry Res.*, 4 : 291-300, 1981.
 - 30) Nemeroff, C. B., Widerlov, E., Bissette, G. et al. : Elevated concentrations of CSF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science*, 226 : 1342-1344, 1984.
 - 31) Okamura, F., Tashiro, A., Utumi, A. et al. : Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression : minimal model analysis. *Metabolism*, 49 : 1255-1260, 2000.
 - 32) Penninx, B. W., Beekman, A. T., Honig, A. et al. : Depression and cardiac mortality : results from a community-based longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58 : 221-227, 2001.
 - 33) Reaven, G. M. : Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37 : 1595-1607, 1988.
 - 34) Ryan, M. C., Sharifi, N., Condren, R. et al. : Evidence of basal pituitary-adrenal overactivity in first episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 29 : 1065-1070, 2004.
 - 35) Ryan, M. C., Collins, P., Thakore, J. H. : Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug naïve patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 160 : 284-289, 2003.
 - 36) Ryan, M. C., Thakore, J. H. : Physical consequences of schizophrenia and its treatment : the metabolic syndrome. *Life Sci.*, 71 : 239-257, 2002.
 - 37) Saari, K. M., Lindeman, S. M., Villo, K. M. et al. : A 4-fold risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia : The Northern Finland 1966 Birth Cohort study. *J. Clin. Psychiatry*, 66 : 559-563, 2005.
 - 38) Subramaniam, M., Chong, S. A., Pek, E. : Diabetes mellitus and glucose tolerance in patients with schizophrenia. *Can. J. Psychiatry*, 48 : 345-

- 347, 2003.
- 39) Thakore, J. H., Mann, J. N., Vlahos, I. et al. : Increased visceral fat distribution in drug-naïve and drug-free patients with schizophrenia. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 26 : 137-141, 2002.
- 40) Veith, R. C., Lewis, N., Linares, O. A. et al. : Sympathetic nervous system activity in major depression : basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 51 : 411-422, 1994.
- 41) Wajchenberg, B. L., Bosco, A., Marone, M. M. et al. : Estimation of body fat and lean tissue distribution by dual energy X-ray absorptiometry and abdominal body fat evaluation by computed tomography in Cushing's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80 : 2791-2794, 1995.
- 42) Walder, D. J., Walker, E. F., Lewine, R. J. : Cognitive functioning, cortisol release, and symptom severity in patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 48 : 1121-1132, 2000.
- 43) Ward, A. M., Fall, C. H., Stein, C. E. et al. : Cortisol and the metabolic syndrome in South Asians. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 58 : 500-505, 2003.
- 44) Winokur, A., Maislin, G., Phillips, J. L. et al. : Insulin resistance after oral glucose tolerance testing in patients with major depression. *Am. J. Psychiatry*, 145 : 325-330, 1988.

■ 会 告 ■

第31回日本自殺予防学会総会大会

日時：2007年4月23日（月）・24日（火）

会場：川崎市産業振興会館

大会長：張 賢徳（帝京大学医学部附属溝口病院精神科）

特別講演：

1日目 13：30～14：30

「地域で取り組むべき自殺対策」大野裕（慶應義塾大学保健管理センター教授）

2日目 11：00～12：00

「Suicide Prevention Strategies（仮）」John Mann（アメリカコロンビア大学医学部精神科教授）

市民公開講座：

2日目 15：00～17：00

「優しい心が一番大切だよ」小森美登里（NPO 法人ジェントルハートプロジェクト理事）

1日目、2日目とも一般演題発表、シンポジウムがあります（詳細未定）。

日本自殺予防学会 HP <http://www.jspa.jp/>

第31回日本自殺予防学会総会大会 HP <http://www.secretariat.ne.jp/jspa31/>

大会事務局

〒213-8507 神奈川県川崎市高津区溝口3-8-3

帝京大学医学部附属溝口病院精神神経科内

TEL：044-844-3333 FAX：044-844-3313

E-mail：jspa31@med.teikyo-u.ac.jp

特集：第28回日本生物学的精神医学会シンポジウム(1)

27-33

シンポジウム：うつ病慢性化・難治化神経機構

選択的セロトニン再取り込み阻害薬の治療反応性
および副作用出現の予測に関する分子薬理遺伝学的研究

小野 信*, 鈴木 雄太郎*, 染矢 俊幸*

Key words : fluvoxamine, pharmacokinetics, pharmacodynamics, cytochrome P450, serotonin transporter, serotonin receptor

1. はじめに

うつ病の難治化は、治療上大きな問題である。Paykelらは、残遺症状を放置することが社会復帰を遅らせ再燃リスクが増大し、寛解せず残遺症状を持つ患者の76%が早期に再燃すると報告している¹⁶⁾。一方、抗うつ薬治療開始後1ヵ月までに約28%の患者が自己判断で内服を中止、44%が3ヵ月以内に中止していたという報告¹²⁾や抗うつ薬治療開始後、自殺のリスクは最初の1ヵ月以内、特に9日以内に増大するという報告がある⁷⁾。こうしたことから、うつ病の初期治療および第一選択薬の効果を最大化することが難治化を防ぐことにつながると考えられる。こうした点を踏まえて、我々はうつ病治療の第一選択薬であるfluvoxamine (FLV) について、分子薬理遺伝学的手法を用いて治療反応性や副作用の出現を予測する因子について検討したのでここで紹介する。

2. 薬物動態学的因子

1. cytochrome P450 (CYP)

Paroxetine (PRX) の代謝には少なくとも二つの経路が関与しており、一つはCYP2D6の関与する飽和型の代謝経路であり、もう一つはCYP2D6以外の代謝経路であるとされている。Yoonらは、CYP2D6遺伝子多型がPRX血中濃度を上昇させたと報告している³⁰⁾。当施設において、PRX血中濃度とCYP2D6遺伝子型との関係を検討したところ、PRX10mg/day内服時には変異アレルである*10の保有群が変異アレル非保有群よりも有意に血中濃度が高いという結果を得た²¹⁾。しかし、PRX20mg/day以上内服時にはCYP2D6遺伝子型はPRX血中濃度に影響を与えておらず、この現象にはCYP2D6活性の飽和が関与していると考えられた。

FLV50mgを単回投与したところ、CYP2D6の代謝活性が低い群でFLV血中濃度が有意に高いことから、FLV代謝にはCYP2D6が関与することが示唆されている^{1, 24)}。同様に、FLV50mg単

Prediction of Clinical Response to SSRIs: A Study of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Factors

*新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野 [〒951-8510 新潟県新潟市旭町通一番町757番地] Shin Ono, Yutaro Suzuki, Toshiyuki Someya : Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 757, Asahimachidori-ichibancho, Niigata, 951-8510, Japan

[小野 信 E-mail : onoshin@med.niigata-u.ac.jp]

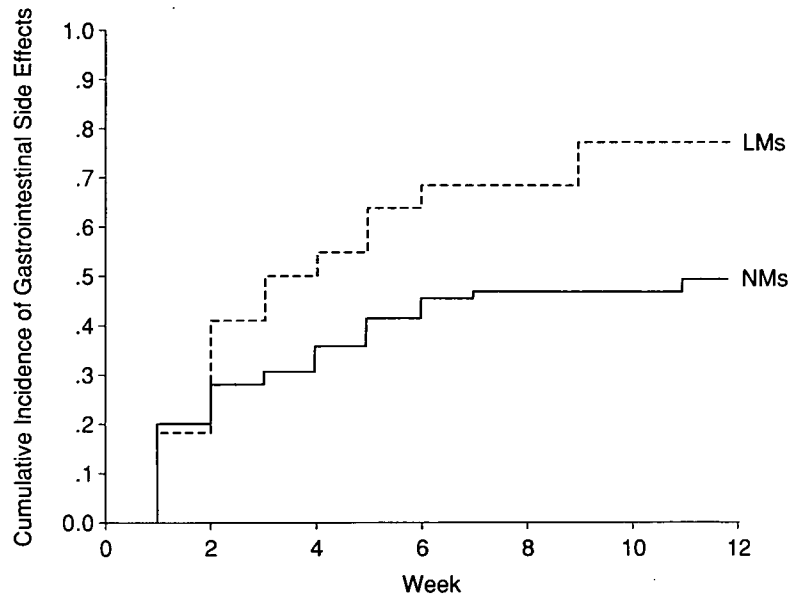


図1 CYP2D6 遺伝子多型による FLV の消化器系副作用 (文献 27 から改変引用)

回投与を行ったところ、喫煙者では非喫煙者に比べて FLV 血中濃度が有意に低くなることも報告されており²³⁾、喫煙により CYP1A2 が誘導されることから FLV 代謝に CYP1A2 が関与していることも示唆されている。一方で、FLV 200 mg/day を用いた研究では、CYP2D6 および喫煙は FLV 代謝に有意な影響を与えなかったと報告している⁵⁾。

当施設では、FLV 用量別に対象を分けて、CYP2D6 遺伝子多型および喫煙が FLV 代謝に与える影響を検討した。CYP2D6 遺伝子多型として、活性が正常な *1 と活性が低下する *10 および活性が消失する *5 を同定し、変異アレル 0 個群 (*1/*1)、変異アレル 1 個群 (*1/*5, *1/*10) および変異アレル 2 個群 (*5/*10, *10/*10) の三つの遺伝子型群に分類した。その結果、変異アレルを 1 個または 2 個有する群では、変異アレル 0 個群と比し、全用量において有意に FLV 血中濃度が上昇しており、特に 50mg/day および 100mg/day の低用量においてその傾向が強かった。また、喫煙の影響について 0 ~ 19 本/日の群と 20 本/日以上の群の 2 群に分け、それぞれ FLV 血中濃度に与える影響を検討したところ、20 本/日以上群で 50mg/day と 100mg/day の低用量において

FLV 血中濃度は有意に低下していた。これらのことから CYP2D6 遺伝子多型と喫煙が FLV の薬物代謝に影響を与え、特に低用量においてその影響が強いことが示唆された。FLV はその用量が増加すると血中濃度が非線形性に増加することが知られているが、この現象については CYP2D6 活性の飽和現象が関与していると考えられている。また、喫煙によって誘導される CYP1A2 についても、caffeine や theophylline の血中濃度との関連を検討した研究において CYP1A2 活性の飽和現象が指摘されている^{2) 8)}。本研究において、高用量で喫煙の影響が減弱したことは、これらの飽和現象によるものと考えられた。また我々は、CYP2D6 遺伝子多型における FLV による消化器系副作用に関する検討を行った。CYP2D6 遺伝子型によって表現形を 2 群に分け、*1/*1, *1/*10 を low metabolizer (LM), *10/*10, *1/*5, *5/*10 を normal metabolizer (NM) として分析した。FLV による消化器症状の出現について解析を行ったところ、LM は NM に比べて、消化器系副作用出現頻度が有意に高かった²⁷⁾ (図 1)。

2. 薬剤トランスポーター

multidrug resistant transporter P-glycopro-

tein/MDR1は最もよく研究されている薬剤トランスポーターであり、P-glycoproteinは主に腸、肝、腎、そして脳に存在し、薬物の汲み出し能に関与している。MDR1遺伝子のノックアウトマウスではamitriptylineの血中濃度が上昇したという報告があり²⁹⁾、MDR1が抗うつ薬の代謝に影響を与えることが示唆される。当施設では、P-glycoproteinをコードするmultiple drug resistance 1 (MDR1)遺伝子多型(C3435T)とFLV血中濃度との関係を用量別に検討した。その結果、200 mg/day内服時で、T/T型はC/C型に比し有意にFLV血中濃度が高かった。一方で、50, 100, 150mg/day内服時では各遺伝子型で有意なFLV血中濃度の違いを認めなかった。FLV高用量では、代謝活性が飽和するCYP2D6およびCYP1A2に代わりP-glycoproteinがFLV血中濃度に影響を与える可能性が示唆された⁴⁾。しかし、FLVがP-glycoproteinの基質であることを示した報告はこれまでになく、今後の更なる研究が必要である。

3. 薬力学的因子

1. セロトニントランスポーター(5-HTT)遺伝子

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の作用部位である5-HTTに関する報告は多く、プロモーター領域における5HTT-linked polymorphic region(5-HTTLPR)が特に注目されている。5-HTTLPRは、20~23bpの繰り返しを14回もつshort type(S型)と16回もつlong type(L型)が存在するとされている。Smeraldiららうつ病患者を対象とした研究で5-HTTLPRのL型がFLVに対する良好な反応性と関係していたと報告した²²⁾。同じSSRIであるPRXについても、L型が良好な治療反応性と関係していたと報告された³³⁾。一方、韓国人を対象にした研究では、S/S型を有する群で有意にPRXの効果が優れていたとの報告があり¹¹⁾、我が国でもS型を有する個体でFLVの効果が良好であったと報告されている³¹⁾。欧米と逆の結果になり注目を集めたが、アジア人種を対象としたその後の研究では見解が一定していない^{9, 32)}。当施設での検討では、抗うつ効果の寛解、また改善の予測因子でもなかった。5-

HTTLPRは、最近、14回、16回の繰り返し以外にも、15, 19, 20, 22回などの多型が存在することが報告されており¹⁵⁾、さらにL型とS型の間でも5-HTTの発現に差を認めなかったという報告もあるため¹⁹⁾、5-HTTLPRが5-HTTの発現に与える影響について今後さらに検討が必要である。5-HTTのsecond intronにおけるVNTRは、16~17bpの繰り返しなが9回(STin2.9)、10回(STin2.10)、12回(STin2.12)のアレルが存在する。韓国の研究では、STin2.12型をホモで有している大うつ病患者は、FLVまたはPRXに良好な反応が得られたと報告している¹¹⁾。しかし日本人を対象とした研究では、VNTR多型とFLVの反応性との関連は認められないと報告されており⁹⁾、一定した結論に至っていない。5-HTTと抗うつ薬副作用予測因子に関して、Takahashiらは5-HTTLPRおよび5-HTT-VNTRとFLVによる嘔気出現の関連を検討しているが、有意な関連は認めなかったと報告している²⁸⁾。一方、Perlisらは5-HTTLPRとFLVによる不眠と焦燥感の発現の関連を調べ、S型が不眠と焦燥のリスクファクターとなると報告している¹⁷⁾。

2. 5-HT_{2A}受容体遺伝子

Minovらは、うつ病治療の反応性と5-HT_{2A}102T/C多型の関係を調べたが、Cアレルを有する遺伝子型がT/T型よりもうつ病治療の反応が良好であったと報告している¹³⁾。日本人を対象としたSatoらの研究では、102T/C多型とほぼ完全な連鎖不平衡の関係にある-1438A/G多型がFLVの治療反応性に与える影響を検討したが、有意な相関は認めなかったと報告している²⁰⁾。一方、最近のKatoらの報告では、-1438A/G多型のG/G型とFLVおよびPRXの良好な治療反応性との関連を報告しており⁹⁾、一定の見解は得られていない。5-HT_{2A}受容体遺伝子多型と抗うつ薬の副作用については、Murphyらが102T/C多型とPRXの副作用との関連について検討しているが、Cアレルを有する群で副作用による治療の中断が有意に多かったと報告している¹⁴⁾。当施設では、-1438A/G多型がFLVによる消化器系副作用の出現に与える影響を調べた。その結果、A/G、

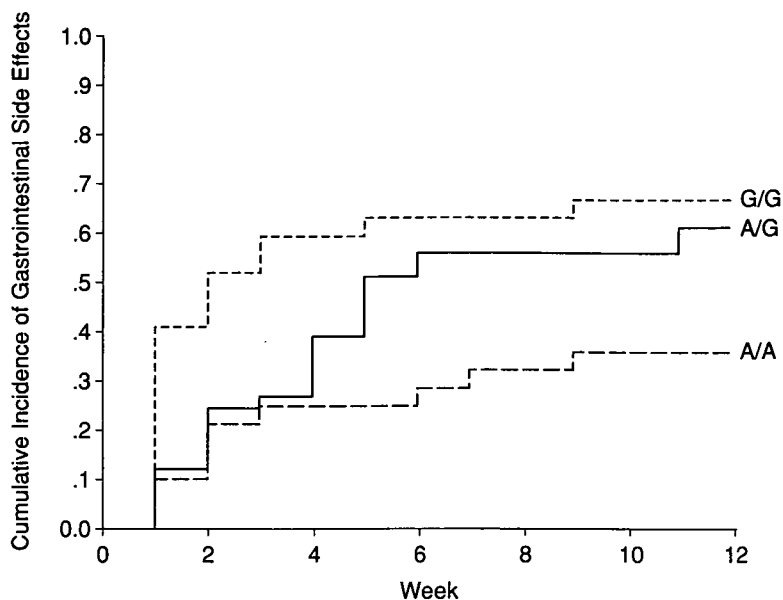


図2 5-HT_{2A} -1438A/G 遺伝子多型と FLV の消化器系副作用 (文献 27 から改変引用)

G/G 遺伝子型は A/A 型に比べてそれぞれ 2.17, 2.93 倍消化器系副作用の出現頻度が高かった (図 2)²⁷⁾。一方前述の Kato らは, -1438 A/G 多型の G/G 型が PRX 誘発性の吐気との関連を報告している⁹⁾。

3. 5-HT_{1A} 受容体遺伝子

近年, シナプス細胞体における 5-HT_{1A} 自己受容体が SSRI の治療効果発現の遅れと関係している可能性や³⁾, pindolol などの 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニストの併用により SSRI の臨床効果発現が早まる可能性が示唆されている¹⁸⁾。当施設では, 5-HT_{1A} 受容体遺伝子の Gly272Asp 多型と FLV の臨床効果について検討した。2 週ごとの HAM-D 改善の仕方と遺伝子型との関係を検討したところ, 遺伝子型と HAM-D 改善の仕方に有意な相互作用を認め ($p=0.043$), 治療開始 2 週目, 6 週目, 12 週目において Gly/Asp または Asp/Asp 多型を持つ群では Gly/Gly 群と比べて HAM-D 改善率が有意に高かった²⁶⁾ (図 3)。5-HT_{1A} 受容体遺伝子 Gly272Asp 多型が FLV の初期抗うつ効果を予測する因子となる可能性が示唆され, さらにこの多型は FLV への最終的な反応性を予測する因子でもあった。このことは Gly272Asp 多型が 5-HT_{1A}

受容体機能に影響を与え, その結果 FLV に対する初期治療反応性が変化したと考えられる。しかしこの多型は日本人サンプルで同定された変異であり¹⁰⁾, 人種差やその機能についての詳細は明らかになっていない。

4. 5-HT₃ 受容体遺伝子

5-HT₃ 受容体には 3A および 3B の二つのサブタイプがある。主に自律神経系, 腸神経系, 感覚神経系に局在し, 疼痛感覚や消化管運動の制御, または神経の脱分極を促進することで嘔吐誘発に関連している。また, 延髄の chemoreceptor trigger zone (CTZ) にも存在し, 嘔吐反射に関連しているといわれている。抗がん剤による吐気に 5-HT₃ 受容体アンタゴニストが有効であることから, 当施設では PRX による吐気と 5-HT_{3A} および 5-HT_{3B} 受容体遺伝子多型との関連を調べた。PRX 内服中の患者 78 名を対象に 5-HT 受容体遺伝子多型と吐気に検討を加えたところ, 5-HT_{3B} 受容体遺伝子の Tyr129Ser 多型において, Try アレルを有する群で有意に吐気の出現頻度が高いという結果を得た²⁵⁾。

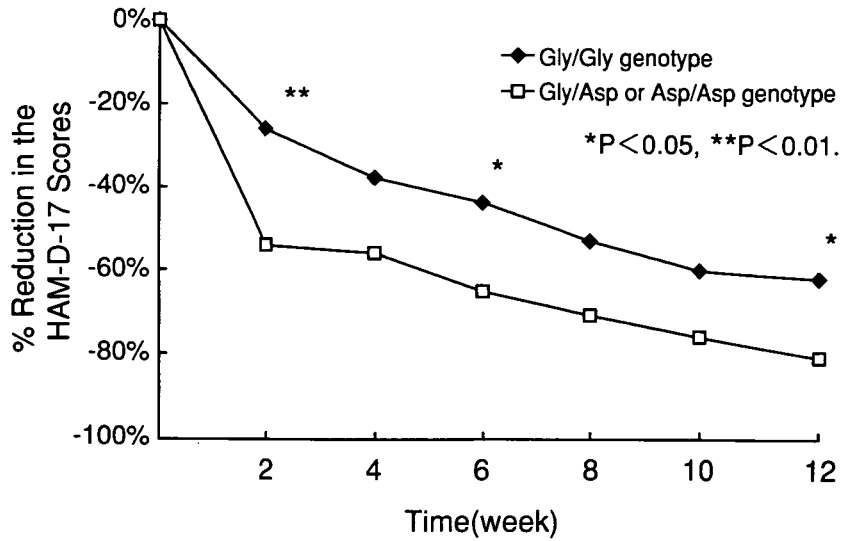


図3 5-HT_{1A} 受容体遺伝子多型と臨床効果 (文献26より改変引用)

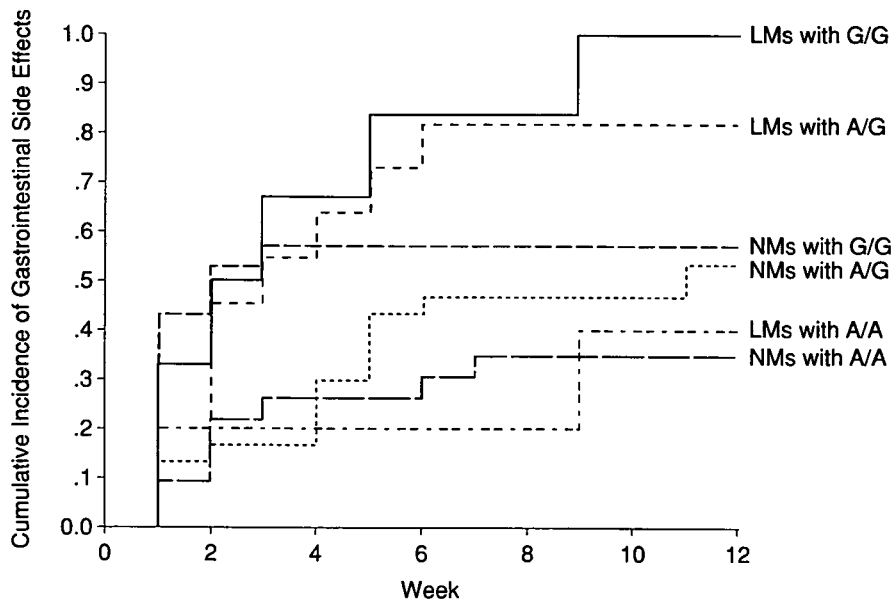


図4 5-HT_{2A} -1438A/G 遺伝子型と CYP2D6 遺伝子型を組み合わせた FLV の消化器系副作用 (文献27から改変引用)

4. 薬物動態学的因子と薬力学的因子による臨床効果予測

FLV による消化器系副作用に関して CYP2D6 遺伝子型と 5-HT_{2A} 受容体-1438A/G 遺伝子型とを組み合わせて分析したところ, LM で A/G また

は G/G 遺伝子型を持つ個体の副作用出現リスクは, NM で A/A 遺伝子型を持つ個体に比べてそれぞれ 4.15, 4.24 倍であった²⁷⁾。したがって, 薬力学的因子である -1438A/G 多型と薬物動態学的因子である CYP2D6 遺伝子型を同時に解析したほうが, 単独よりも副作用の強い予測因子になると考えられた (図4)。CYP2D6 の代謝低下群で 5-

HT_{2A} 受容体 A-1438G 遺伝子多型の G アレルを持つ個体 17 名では、その内 15 名 (88.2%) に消化器系副作用が出現しており、実際の臨床上、こうした個体に対しては SSRI 以外の抗うつ薬を選択するか、慎重な用量設定を行う必要があると考えられる。

5. おわりに

我々は、うつ病の初期治療を最大化することが難治化の防止につながると考え、SSRI の薬物反応性、薬物作用部位である各種受容体と薬物代謝関連遺伝子とそれらの遺伝的要因を予測しようとする薬理ゲノミクス (pharmacogenomics) 研究について、当施設の結果も交えて概説した。現在のところ、各種遺伝子多型と治療反応性または副作用の発現の関係について追認されたものは決して多くないが、将来はこうした遺伝情報の活用によって、個別化 (テーラーメイド) 薬物療法が可能になると考えられ、さらなる詳細な検討が望まれている。

文 献

- 1) Carrillo JA, Dahl ML, Svensson JO, et al (1996) Disposition of fluvoxamine in humans is determined by the polymorphic CYP2D6 and also by the CYP1A2 activity. *Clin Pharmacol Ther*, 60 : 183-190.
- 2) Dahlqvist R, Billing B, Miners JO, et al (1984) Nonlinear metabolic disposition of theophylline. *Ther Drug Monit*, 6 (3) : 290-297.
- 3) Dawson LA, Nguyen HQ, Smith DL, et al (2002) Effect of chronic fluoxetine and WAY-100635 treatment on serotonergic neurotransmission in the frontal cortex. *J Psychopharmacol*, 16 : 145-152.
- 4) Fukui N, Suzuki Y, Sawamura K, et al. Dose-dependent effects of the 3435 C>T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit*, (In press)
- 5) Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, et al (2003) Effects of the CYP2D6 genotype and cigarette smoking on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxaminic acid in Japanese depressed patients. *Ther Drug Monit*, 25 : 463-468.
- 6) Ito K, Yoshida K, Sato K, et al (2002) A variable number of tandem repeats in the serotonin transporter gene does not affect the antidepressant response to Fluvoxamine. *Psychiatry Res*, 111 : 235-239.
- 7) Jick H, Kaya JA, Jick SS (2004) Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *JAMA*, 292 (3) : 338-343.
- 8) Kamimori GH, Lugo SI, Penetar DM, et al (1995) Dose-dependent caffeine pharmacokinetics during severe sleep deprivation in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther*, Mar ; 33 (3) : 182-186.
- 9) Kato M, Fukuda T, Wakeno M, et al (2006) Effects of the serotonin type 2A, 3A and 3B receptor and the serotonin transporter genes on paroxetine and fluvoxamine efficacy and adverse drug reactions in depressed Japanese patients. *Neuropsychobiology*, 53 (4) : 186-195.
- 10) Kawanishi Y, Harada S, Tachikawa H, et al (1998) Novel mutations in the promoter and coding region of the human 5-HT_{1A} receptor gene and association analysis in schizophrenia. *Am J Med Genet*, 81 (5) : 434-439.
- 11) Kim DK, Lim SW, Lee S, et al (2000) Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport*, 11 : 215-219.
- 12) Lin EH, Von Korff M, Katon W, et al (1995) The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care*, 33 (1) : 67-74.
- 13) Minov C, Baghai TC, Schule C, et al (2001) Serotonin-2A-receptor and - transporter polymorphisms : lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett*, 303 : 119-122.
- 14) Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, et al (2003) Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry*, 160 : 1830-1835.
- 15) Nakamura M, Ueno S, Sano A, et al (2000) The human serotonin transporter gene linked

- polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Molecular Psychiatry*, 5 : 32-38.
- 16) Pakel ES, Ramana R, Cooper Z, et al (1995) Residual symptoms after partial remission : an important outcome in depression. *Psychol Med*, 25 (6) : 1171-1180.
- 17) Pelis RH, Mischoulon D, Smoller JW, et al (2003) Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluvoxamine treatment. *Biol Psychiatry*, 54 : 879-883.
- 18) Perez V, Gilaberte I, Faries D, et al (1997) Randomised, double-blind, placebo-control trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet*, 349 : 1594-1597.
- 19) Sakai K, Nakamura M, Ueno S, et al (2002) The silencer activity of the novel human serotonin transporter linked polymorphic regions. *Neurosci Lett*, 327 (1) : 13-16.
- 20) Sato K, Yoshida K, Takahashi H, et al (2002) Association between -1438G/A polymorphisms in the 5-HT (2A) receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 46 : 136-140.
- 21) Sawamura K, Suzuki Y, Soyema T (2004) Effect of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol*, 60 : 553-557.
- 22) Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, et al (1998) Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*, 3 : 508-511.
- 23) Spigset O, Carlborg L, Hedenmalm K, et al (1995) Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 58 : 399-403.
- 24) Spigset O, Granberg K, Hägg S, et al (1997) Relationship between fluvoxamine pharmacokinetics and CYP2D6/ CYP2C19 phenotype polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol*, 52 : 129-133.
- 25) Sugai T, Suzuki Y, Sawamura K, et al (2006) The effect of 5-hydroxytryptamine 3A and 3B receptor genes on nausea induced by paroxetine. *Pharmacogenomics J*, 6 (5) : 351-356.
- 26) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T (2004) The effect of a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism on the clinical response to fluvoxamine in depressed patients. *Pharmacogenomics J*, 4 : 283-286.
- 27) Suzuki Y, Sawamura K, Someya T (2006) Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and cytochrome P450 2D6 gene synergistically predict fluvoxamine-induced side effect in Japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, 31 : 825-831.
- 28) Takahashi H, Yoshida K, Ito K, et al (2002) No association between the serotonergic polymorphisms and incidence of nausea induced by fluvoxamine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12 : 477-481.
- 29) Uhr M, et al (2000) Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdrla P-glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology*, 22 (4) : 380-387.
- 30) Yoon YR, Cha IJ, Shon JH, et al (2000) Relationship of paroxetine disposition to metoprolol metabolic ratio and CYP2D6*10 genotype of Korean subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 67 : 567-576.
- 31) Yoshida K, Ito K, Sato K, et al (2002) Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26 : 383-386.
- 32) Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, et al (2002) Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders. *Mol Psychiatry*, 7 : 1115-1119.
- 33) Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, et al (2000) Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J. Clin. Psychopharmacol*, 20 : 105-107.

〔総 説〕

TREK-1 カリウムチャネル：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よそ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ネルが発見された (Fig. 1A)。このチャネルはその構造から two-pore-domain K⁺ (K_{2P}) チャネルと名付けられた。最初に発見された K_{2P} チャネルは、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

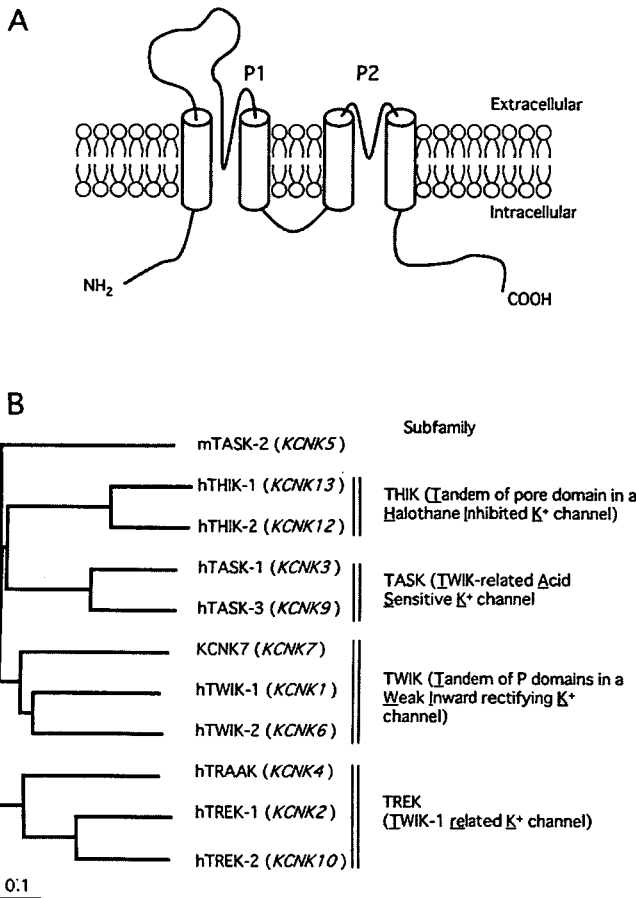


Fig. 1 Two-pore-domain K^+ (K_{2P})チャネルの分子構造とホモロジーツリー。A: K_{2P} チャネルの分子構造。 K_{2P} チャネルは膜4回貫通領域と2つのイオン透過部位 (P1, P2) を有する。2つのサブユニットが会合し機能的なチャネルを形成する。B: K_{2P} チャネルのホモロジーツリー。現在まで、哺乳類において十種類以上もの K_{2P} チャネルファミリーが同定され、大きく4つのサブファミリーに分類される。

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 Halotane 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もの 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] _i 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, またうつ病の治療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 系が活性化される. 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

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).

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

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 ($IC_{50}=6.5\mu M$)、フルボキサミン ($IC_{50}=8.5\mu M$)、サートラリン ($IC_{50}=3.2\mu M$) およびフルオキセチン ($IC_{50}=6.5\mu M$) 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., Lasztozci, 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., Owashi, 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)