

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07120

研究課題名(和文) 治療抵抗性うつ病に対するレゾルビン類経鼻投与の治療効果とその作用機序の解明

研究課題名(英文) Mechanisms underlying the antidepressant-like effects of intranasal administration of resolvins in animal models of depression and treatment-resistant depression

研究代表者

出山 諭司 (Deyama, Satoshi)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：30634993

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、エイコサペンタエン酸(EPA)の活性代謝物レゾルビンE1(RvE1)の経鼻投与が内側前頭前野(mPFC)でのBDNF、VEGF遊離とmTORC1活性化を介して抗うつ作用を示すことが明らかになった。また、RvE1経鼻投与は既存薬に抵抗性を示すうつ病モデルにも抗うつ作用を示した。さらに、レゾルビンE2安定化誘導体o-BZ-RvE2の経口投与がmPFC内mTORC1活性化を介して抗うつ作用を示すことを見出した。以上より、化学的に不安定なレゾルビン類を経鼻投与で効率的かつ非侵襲的に脳内に送達するか、安定化誘導体を創製することで新たな抗うつ薬としての臨床応用につながる可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病の患者数は世界で約2.8億人と言われ、深刻な社会的・経済的損失をもたらしている。一方、既存の抗うつ薬は効果発現が遅く、3割の患者が治療抵抗性を示すため、新たな抗うつ薬の開発が喫緊の課題である。本研究の成果により、レゾルビン類やその誘導体が新たな抗うつ薬候補化合物として有望であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that intranasal (i.n.) administration of resolvin E1 (RvE1), a bioactive lipid mediator derived from EPA, produces antidepressant-like effects via BDNF/VEGF release and the subsequent activation of mTORC1 in the medial prefrontal cortex (mPFC) in mouse models of depression, including a treatment-resistant depression model. We also found that intraperitoneal and oral administration of o-BZ-RvE2, a metabolically stable analog of resolvin E2, an EPA metabolite, produces antidepressant-like effects via mTORC1 activation in the mPFC. These findings suggest that i.n. administration is a viable and promising route for the delivery of unstable resolvins to the brain and can pave the way for the application of resolvins in the treatment of depression. Moreover, this study suggests that stable resolvin analogs could be lead compounds for novel antidepressants.

研究分野：神経薬理学

キーワード：レゾルビン -3不飽和脂肪酸 抗うつ薬 うつ病 治療抵抗性うつ病 内側前頭前野 mTORC1

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

モノアミン神経系に作用する既存の抗うつ薬は、効果発現までに数週間以上を要し、約3割のうつ病患者には無効(治療抵抗性うつ病)であるため、新たな治療薬の開発は喫緊の課題である。近年、麻酔薬のケタミンが、治療抵抗性うつ病患者に即効性の抗うつ作用を示すことから大きな注目を集めている。我々は最近、ケタミンの抗うつ作用に内側前頭前野(mPFC)における血管内皮増殖因子(VEGF)シグナルの亢進が重要であることを見出した(Am J Psychiatry, 2019)。ケタミンの抗うつ作用にはVEGFに加え、AMPA受容体および電位依存性L型Ca²⁺チャンネル活性化を介した脳由来神経栄養因子(BDNF)の遊離亢進と、BDNFやVEGFの下流のmechanistic target of rapamycin complex 1(mTORC1)活性化を介したmPFC錐体ニューロンの可塑的变化が関与することが知られている。しかし、ケタミン自体の抗うつ薬としての臨床応用は、依存性や統合失調症様症状などの重大な副作用のため制約がある。そこで、ケタミンの抗うつ作用機序の解析を通して得られた知見を活かして、ケタミン様の副作用を示さず、ケタミン様の抗うつ作用を示す化合物を見出すことが、治療抵抗性うつ病に有効な新規即効性抗うつ薬開発の近道であると考えられる。我々は、 ω -3系不飽和脂肪酸(ドコサヘキサエン酸、エイコサペンタエン酸)の活性代謝物で、末梢組織・細胞でmTORC1活性化作用を示すことが知られているレゾルビン類に着目した。これまでにレゾルビンE1(RvE1)、E2(RvE2)、D1、D2が、炎症によるうつ病発症を模倣したりポリリポサッカライド(LPS)誘発うつ病モデルマウスに対して抗うつ様作用を示し、これらの抗うつ様作用がmTORC1阻害薬の全身投与によって阻害されることを見出している(Int J Neuropsychopharmacol, 2017; Psychopharmacology, 2018)。これらの結果から、レゾルビン類が、ケタミンと類似の機序で治療抵抗性うつ病に有効性を示す可能性が考えられるが、レゾルビン類の抗うつ様作用にmPFC内のBDNF、VEGF遊離およびmTORC1活性化が関与するかは不明であった。また、レゾルビン類の臨床応用のためには、代謝・分解を受けやすいレゾルビン類を脳に効率的かつ非侵襲的に送達する手法を確立し、治療抵抗性うつ病モデル動物における有効性を検証する必要があった。

2. 研究の目的

本研究では、レゾルビン類のなかで最も低用量で抗うつ作用を示すRvE1を経鼻投与した場合に抗うつ様作用が発現するか否か、並びにその抗うつ様作用にmPFC内のBDNF、VEGF遊離とmTORC1活性化が関与するかどうかを明らかにすることを目的とした。また、RvE1が治療抵抗性うつ病モデル動物に抗うつ様作用を示すかどうかを検討した。さらに、RvE2安定化誘導体 α -BZ-RvE2(ACS Med Chem Lett, 2020)の抗うつ様作用の評価を行った。

3. 研究の方法

(1) 使用動物

LPS誘発うつ病モデルマウスの作製には雄性C57BL/6Jマウス(6-11週齢)を、反復プレドニゾロン(PSL)誘発うつ病モデルの作製には雄性ICRマウス(6-10週齢)を用いた。また、閉経後女性のうつ病モデルである卵巣摘出(OVX)モデルの作製には雌性C57BL/6Jマウス(OVX手術時8-10週齢)を用いた。

(2) 経鼻投与

マイクロピペットを用いて、RvE1(1 ng/ μ L)または溶媒(0.5% ethanol/PBS)をマウスの左右の鼻孔に5 μ Lずつ(計10 μ L)投与した。

(3) mPFC内投与

抱水クロラル麻酔下、26GガイドカニューレをmPFC(bregmaからAP: +1.8 mm, ML \pm 0.4 mm, DV: 2.8 mm)の上方にその先端が位置するように留置した。術後7日以上の回復期間の後、33Gインジェクションカニューレをガイドカニューレに挿入し、流速0.2 μ L/minで薬液0.2 μ Lを両側mPFC内に投与した。行動実験終了後、投与部位の確認を行い、両側mPFC内への薬物投与が成功した個体のみ解析に用いた。

(4) LPS誘発うつ病モデルマウス

LPS(0.8 mg/kg)腹腔内投与24時間後に運動量測定、26時間後に尾懸垂試験(TST)、28時間後に強制水泳試験(FST)を行った。TSTおよびFSTにおける無動時間を指標にうつ病様症状および抗うつ様作用を評価した。

(5) 反復PSL誘発うつ病モデルマウス

PSL(50 mg/kg)を5-7日間連続で皮下投与し、5-7回目のPSL投与24時間後にオープンフィールドテスト(OFT)、TSTまたはFSTを行った。TSTおよびFSTにおける無動時間を指標にうつ病様症状および抗うつ様作用を評価した。

(6) OVXモデル

抱水クロラル麻酔下、両側卵巣の摘出手術を行い、その14日後にOFT、15日後にFSTを行った。FSTにおける無動時間を指標にうつ病様症状および抗うつ様作用を評価した。

4. 研究成果

(1) RvE1 経鼻投与の抗うつ様作用

LPS 投与により、TST と FST における無動時間が有意に増加し、うつ病様症状が惹起された(図 1)。これらのうつ病様症状は、LPS 投与 23 時間後に RvE1 (10 ng) を経鼻投与することで有意に抑制された(図 1)。一方、LPS および RvE1 は運動量には有意な影響を及ぼさなかった(図 1)。

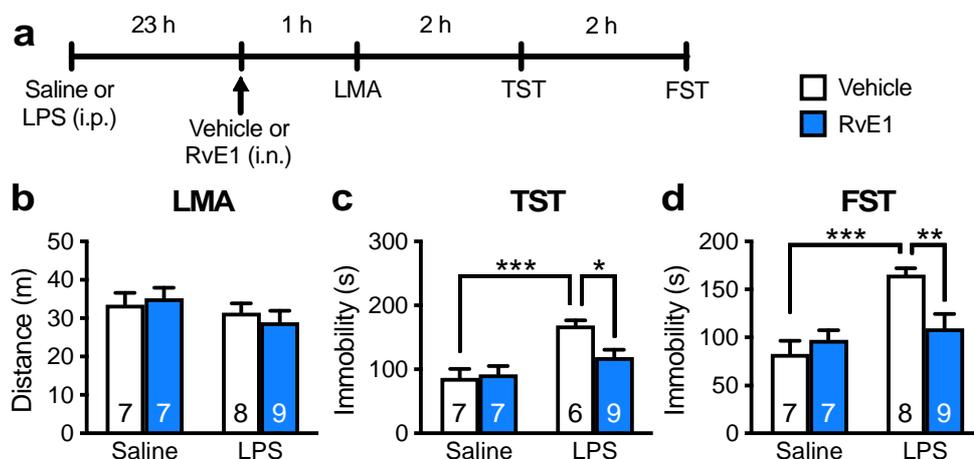


図 1. LPS 誘発うつ病モデルマウスに対する RvE1 (10 ng) 経鼻投与の抗うつ様作用

(a) 実験のタイムコース。(b) 各群の運動量 (LMA)。(c) TST における無動時間 (LPS+Vehicle 群から試験中に自身の尾によじ登った 2 匹を除外した)。(d) FST における無動時間。各カラム中の数値は例数を示す。Vehicle = 0.5% ethanol/PBS。*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001。

次に、LPS 誘発うつ病モデルマウスに対する RvE1 経鼻投与の抗うつ様作用に AMPA 受容体および電位依存性 L 型 Ca²⁺チャネルの活性化が関与するかどうかを調べた。その結果、RvE1 経鼻投与の抗うつ様作用は、AMPA 受容体拮抗薬 NBQX (10 mg/kg, i.p.) または電位依存性 L 型 Ca²⁺チャネル阻害薬ベラパミル (10 mg/kg, i.p.) を経鼻投与 30 分前に投与することで有意に抑制された。一方、これらの薬物は運動量には有意な影響を及ぼさなかった。これらの結果から、RvE1 経鼻投与の抗うつ様作用に AMPA 受容体および電位依存性 L 型 Ca²⁺チャネルの活性化が関与することが明らかになった。

続いて、RvE1 経鼻投与の抗うつ様作用における mPFC 内 BDNF、VEGF 遊離の役割を検討した。RvE1 経鼻投与の抗うつ作用は、mPFC 内 BDNF 中和抗体 (200 ng/side、経鼻投与 15 分前) または VEGF 中和抗体 (80 ng/side、経鼻投与 15 分前) 投与により有意に抑制された。これらの中和抗体および RvE1 は運動量に有意な影響を及ぼさなかった。これらの結果から、RvE1 経鼻投与の抗うつ様作用に mPFC 内 BDNF および VEGF 遊離が関与することが明らかになった。さらに、RvE1 経鼻投与の抗うつ様作用における mPFC 内 mTORC1 活性化の関与について検討したところ、RvE1 経鼻投与の抗うつ様作用は、mPFC 内 mTORC1 阻害薬ラパマイシン (0.01 nmol/side、経鼻投与 15 分前) 投与により有意に抑制された。これらの薬物処置は運動量に有意な影響を及ぼさなかった。これらの結果から、RvE1 経鼻投与の抗うつ様作用に mPFC 内 mTORC1 活性化が関与することが明らかになった。

PSL を反復皮下投与 (6-7 日間) することで PSL 最終投与 24 時間後の FST においてうつ病様症状が誘導されたが、TST では有意なうつ病様症状は認められなかった。また、反復 PSL 投与による FST におけるうつ病様症状は、三環系抗うつ薬デシプラミンの急性投与では抑制されなかった。このことから、本モデルは治療抵抗性うつ病モデルである可能性が考えられた。そこで、次に反復 PSL 誘発うつ病モデルマウスに対する RvE1 単回側脳室内 (1 ng)、mPFC 内 (50 pg/side) または経鼻 (10 ng) 投与の抗うつ様作用について検討した。その結果、RvE1 の単回側脳室内、mPFC 内および経鼻投与により、本モデルマウスのうつ病様症状は有意に抑制された。また、反復 PSL 誘発うつ病モデルマウスに対する RvE1 経鼻投与の抗うつ様作用は、mPFC 内ラパマイシン投与 (0.01 nmol/side、経鼻投与 15 分前) により有意に抑制された。さらに、初回または 4 回目の PSL 投与の前に予防的に RvE1 を単回側脳室内投与 (1 ng) した場合にも、本モデルマウスのうつ病様症状が有意に抑制された。一方、RvE1 およびラパマイシンは運動量には有意な影響を及ぼさなかった。

以上の結果から、RvE1 経鼻投与は、ケタミンと同様に mPFC での活動依存的な BDNF および VEGF 遊離と、これらの下流における mTORC1 活性化を介して治療抵抗性うつ病にも有効な即効性かつ持続性の抗うつ作用を示す可能性が考えられた。

(2) RvE2 安定化誘導体 o-BZ-RvE2 全身投与の抗うつ様作用

RvE2 安定化誘導体 o-BZ-RvE2 は、ヒト肝ミクロソーム画分において高い安定性を示すことが報告されている (ACS Med Chem Lett, 2020)。そこで、LPS 誘発うつ病モデルマウスに対する

RvE2 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) および *o*-BZ-RvE2 (1, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 腹腔内投与の効果と比較した。その結果、両用量の *o*-BZ-RvE2 腹腔内投与は TST および FST において抗うつ様作用を示したのに対し、RvE2 腹腔内投与は抗うつ作用を示さなかった。また、これらの処置は運動量には有意な影響を及ぼさなかった。次に、LPS 誘発うつ病モデルマウスに対する *o*-BZ-RvE2 (1, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 経口投与の効果調べた。その結果、両用量の *o*-BZ-RvE2 経口投与は TST および FST において抗うつ様作用を示した。一方、これらの処置は運動量には有意な影響を及ぼさなかった。

さらに、OVX モデルマウスのうつ病様症状に対する *o*-BZ-RvE2 腹腔内または経口投与の効果調べた。OVX 手術 14 日後に *o*-BZ-RvE2 腹腔内または経口投与 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を行い、その 1 時間後に OFT、24 時間後に FST を行った結果、OVX モデルの FST におけるうつ病様症状は、*o*-BZ-RvE2 腹腔内または経口投与により有意に抑制された。一方、*o*-BZ-RvE2 は OVX モデルの運動量には有意な影響を及ぼさなかった。また、OVX モデルに対する *o*-BZ-RvE2 経口投与の抗うつ様作用は、mPFC 内ラパマイシン投与 (0.01 nmol/side、経口投与 15 分前) により有意に抑制された。

以上の結果から、*o*-BZ-RvE2 経口投与は、mPFC での mTORC1 活性化を介して抗うつ作用を示すことが示唆され、この RvE2 安定化誘導体が新規抗うつ薬のリード化合物となる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Deyama Satoshi, Kondo Makoto, Shimada Shoichi, Kaneda Katsuyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 IGF-1 release in the medial prefrontal cortex mediates the rapid and sustained antidepressant-like actions of ketamine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 178
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41398-022-01943-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Aoki Shun, Deyama Satoshi, Sugie Rinako, Ishimura Kohei, Fukuda Hayato, Shuto Satoshi, Minami Masabumi, Kaneda Katsuyuki	4. 巻 418
2. 論文標題 The antidepressant-like effect of resolvin E1 in repeated prednisolone-induced depression model mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 113676 ~ 113676
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbr.2021.113676	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Hiroe, Otsuka Takahisa, Hitora-Imamura Natsuko, Ishimura Kohei, Fukuda Hayato, Fujiwara Koichi, Shuto Satoshi, Deyama Satoshi, Minami Masabumi	4. 巻 44
2. 論文標題 Resolvin E1 Attenuates Chronic Pain-Induced Depression-Like Behavior in Mice: Possible Involvement of Chemerin Receptor ChemR23	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1548 ~ 1550
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b21-00461	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Hiroe, Hitora Imamura Natsuko, Deyama Satoshi, Minami Masabumi	4. 巻 41
2. 論文標題 Resolvin D2 attenuates chronic pain-induced depression like behavior in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 426 ~ 429
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/npr2.12198	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Esaki Hirohito, Izumi Shoma, Fukao Akari, Nishitani Naoya, Deyama Satoshi, Kaneda Katsuyuki	4. 巻 147
2. 論文標題 Nicotine enhances object recognition memory through inhibition of voltage-dependent potassium 7 channels in the medial prefrontal cortex of mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 58 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.05.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Esaki Hirohito, Izumi Shoma, Fukao Akari, Ito Shiho, Nishitani Naoya, Deyama Satoshi, Kaneda Katsuyuki	4. 巻 44
2. 論文標題 Nicotine Enhances Object Recognition Memory <i>via</i> Stimulating 4 2 and 7 Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Medial Prefrontal Cortex of Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1007 ~ 1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Deyama Satoshi, Minami Masabumi, Kaneda Katsuyuki	4. 巻 147
2. 論文標題 Resolvins as potential candidates for the treatment of major depressive disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 33 ~ 39
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.05.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Izumi Shoma, Domoto Masaki, Esaki Hirohito, Sasase Hitoki, Nishitani Naoya, Deyama Satoshi, Kaneda Katsuyuki	4. 巻 44
2. 論文標題 Nicotine Enhances Firing Activity of Layer 5 Pyramidal Neurons in the Medial Prefrontal Cortex through Inhibition of Kv7 Channels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 724 ~ 731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00137	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chu Jinling, Deyama Satoshi, Li Xueting, Motono Mei, Otoda Atsuki, Saito Atsushi, Esaki Hirohito, Nishitani Naoya, Kaneda Katsuyuki	4. 巻 743
2. 論文標題 Role of 5-HT1A receptor-mediated serotonergic transmission in the medial prefrontal cortex in acute restraint stress-induced augmentation of rewarding memory of cocaine in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135555 ~ 135555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135555	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Deyama Satoshi, Kaneda Katsuyuki	4. 巻 394
2. 論文標題 The duration of the antidepressant-like effects of a single infusion of brain-derived neurotrophic factor into the medial prefrontal cortex in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 112844 ~ 112844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2020.112844	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Deyama Satoshi	4. 巻 155
2. 論文標題 Resolvins as novel targets for rapid-acting antidepressants	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 381 ~ 385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.20044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mukai Satoko, Nakada Sao, Kamada Hikari, Yaguchi Ryuma, Deyama Satoshi, Kaneda Katsuyuki	4. 巻 40
2. 論文標題 Differential sensitivity to detect prosocial effects of 3,4 methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in different social approach paradigms in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropsychopharmacology Reports	6. 最初と最後の頁 297 ~ 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/npr2.12124	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaneda Katsuyuki, Deyama Satoshi, Li Xueting, Zhang Tong, Sasase Hitoki	4. 巻 155
2. 論文標題 Neural mechanisms underlying stress-induced enhancement of cocaine craving behaviors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 135 ~ 139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.19147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wada Shintaro, Yanagida Junko, Sasase Hitoki, Zhang Tong, Li Xueting, Kamii Hironori, Domoto Masaki, Deyama Satoshi, Hinoi Eiichi, Yamanaka Akihiro, Nishitani Naoya, Nagayasu Kazuki, Kaneko Shuji, Minami Masabumi, Kaneda Katsuyuki	4. 巻 166
2. 論文標題 Acute restraint stress augments the rewarding memory of cocaine through activation of 1 adrenoceptors in the medial prefrontal cortex of mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuropharmacology	6. 最初と最後の頁 107968 ~ 107968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropharm.2020.107968	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Deyama S, Li XY, Duman RS.	4. 巻 31
2. 論文標題 Neuron-specific deletion of VEGF or its receptor Flk-1 impairs recognition memory	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Neuropsychopharmacology	6. 最初と最後の頁 145 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.euroneuro.2019.11.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Deyama S, Duman RS.	4. 巻 188
2. 論文標題 Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmacology Biochemistry and Behavior	6. 最初と最後の頁 172837 ~ 172837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2019.172837	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Duman RS, Deyama S, Fogaca M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity dependent effects distinguish rapid acting antidepressants	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.14630	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ito S, Deyama S, Domoto M, Zhang T, Sasase H, Fukao A, Esaki H, Hinoi E, Kaneko S, Kaneda K.	4. 巻 236
2. 論文標題 Effects of the synthetic cannabinoid 5F-AMB on anxiety and recognition memory in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychopharmacology (Berl)	6. 最初と最後の頁 2235 ~ 2242
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00213-019-05222-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Deyama S, Bang E, Kato T, Li XY, Duman RS.	4. 巻 86
2. 論文標題 Neurotrophic and antidepressant actions of brain-derived neurotrophic factor require vascular endothelial growth factor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological Psychiatry	6. 最初と最後の頁 143 ~ 152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopsych.2018.12.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Deyama S, Bang E, Wohleb ES, Li XY, Kato T, Gerhard DM, Dutheil S, Dwyer JM, Taylor SR, Picciotto MR, Duman RS.	4. 巻 176
2. 論文標題 Role of neuronal VEGF signaling in the prefrontal cortex in the rapid antidepressant effects of ketamine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Psychiatry	6. 最初と最後の頁 388 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1176/appi.ajp.2018.17121368	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 出山諭司、金田勝幸
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会合同年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 出山諭司、金田勝幸
2. 発表標題 内側前頭前野mTORC1活性化を介した未完熟トマト成分トマチジンおよびトマチンの抗うつ効果
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 出山諭司、金田勝幸
2. 発表標題 ケタミンの抗うつ様作用における内側前頭前野TRPC3およびTRPC6活性化の役割
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Deyama Satoshi、Aoki Shun、Kaneda Katsuyuki
2. 発表標題 Activation of TRPC3 and TRPC6 in the medial prefrontal cortex is required for the antidepressant actions of ketamine in lipopolysaccharide-induced depression model mice
3. 学会等名 CINP2021 Virtual World Congress（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 出山諭司
2. 発表標題 レゾルビン類を用いたうつ病治療の可能性
3. 学会等名 第50回日本神経精神薬理学会・第42回日本生物学的精神医学会・第4回日本精神薬学会合同年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Satoshi Deyama
2. 発表標題 Role of “a neurotrophic factor” VEGF in the rapid antidepressant actions of the NMDA receptor antagonist ketamine
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 出山諭司
2. 発表標題 レゾルビン類の抗うつ作用の機序解明と創薬応用に向けた薬理学的研究
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 出山諭司
2. 発表標題 ケタミンの即効性抗うつ作用における前頭前野VEGFシグナルの役割
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木駿、出山諭司、石村航平、福田隼、周東智、南雅文、金田勝幸
2. 発表標題 レゾルビンE1経鼻投与は内側前頭前野におけるBDNFとVEGFの遊離およびmTORC1活性化を介してリポポリサッカライド誘発うつ病様行動を減弱させる
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木駿、出山諭司、石村航平、福田隼、周東智、南雅文、金田勝幸
2. 発表標題 レゾルビンE1の抗うつ作用における内側前頭前野内BDNF、VEGF遊離とmTORC1活性化の関与
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第131回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Deyama S, Ishimura K, Fukuda H, Shuto S, Minami M, Kaneda K.
2. 発表標題 BDNF/VEGF release and mTORC1 activation in the medial prefrontal cortex are required for the antidepressant actions of resolvin E1 in lipopolysaccharide-induced depression model mice
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木駿、出山諭司、石村航平、福田隼、周東智、南雅文、金田勝幸
2. 発表標題 レゾルビンE1の抗うつ作用における内側前頭前野内BDNF、VEGF遊離とmTORC1活性化の役割
3. 学会等名 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 出山諭司、Ronald S. Duman、南雅文、金田勝幸
2. 発表標題 ケタミンの即効性抗うつ作用メカニズムの解明とそれに基づく新規創薬標的の発見
3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 出山諭司、石村航平、福田隼、周東智、南雅文、金田勝幸
2. 発表標題 内側前頭前野内レゾルビンE1投与はBDNFとVEGFの遊離およびmTORC1活性化を介してリポポリサッカライド誘発うつ病様行動を抑制する
3. 学会等名 Neuro2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 うつ症状の予防、治療及び/又は緩和用組成物並びに運動量増加組成物	発明者 出山諭司、金田勝幸	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-218866	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

金沢大学医薬保健研究域薬学系薬理学研究室 http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~yakuri/

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------