

**【目的】** 近年、NMDA 受容体拮抗薬ケタミンが、既存薬にはない即効性の抗うつ作用を示すことが明らかになった。ケタミン自体の抗うつ薬としての臨床応用は、依存性などの副作用のため制約があるが、ケタミンの抗うつ作用機序の解析から得られた知見を活かし、より安全な代替薬を見いだすことが、アンメットニーズを満たす近道であると考えられる。我々はこれまでに、ドコサヘキサエン酸由来の活性代謝物レゾルビン D1 (RvD1)、D2 (RvD2)、エイコサペンタエン酸由来のレゾルビン E1 (RvE1)、E2 (RvE2) が、ケタミンと同様に mTORC1 活性化を介して抗うつ作用を示すことを明らかにしてきた。新たな即効性抗うつ薬の創薬標的となる可能性があるレゾルビン類であるが、その抗うつ作用に関与する受容体や脳部位などは不明のままであった。そこで、今回これらの同定を試みた。

**【方法】** うつ病モデルとしてリポポリサッカライド誘発うつ病モデルマウスを用いた。レゾルビン類と各種薬物は、側脳室内、内側前頭前野 (mPFC) 内または海馬歯状回 (DG) 内に投与した。

**【結果】** chemerin 受容体 ChemR23 が RvE1 と RvE2 の抗うつ作用に関与している可能性を見いだした。また、RvD1 と RvD2 はそれぞれ、FPR2/ALX、GPR18 を介して抗うつ作用を示すことが明らかとなった。さらに、mPFC と DG がレゾルビン類の抗うつ作用に重要な脳部位であることが明らかとなった。

レゾルビン類の抗うつ作用に関与する受容体と脳部位

