

平成 30 年 6 月 4 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15430

研究課題名(和文) 血清NMRデータを用いた電気けいれん療法の効果予測

研究課題名(英文) Prediction of the response for electroconvulsive therapy using NMR data of serum

研究代表者

村井 俊哉 (Murai, Toshiya)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：30335286

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：既に20症例の検体収集と臨床データの取得を終えている。全59検体についてNMR計測を終えており、効果、再発の有無といった臨床データとの相関を調べている。ただし、成果の詳細には未公開の特許、投稿予定の論文に関連する内容など、現時点では、秘密保持すべき事項が含まれるため後日成果を再提出する。

研究成果の概要(英文)：We have already finished collecting specimens and clinical data of 20 cases. Nuclear magnetic resonance (NMR) measurement has been completed for all 59 specimens. Correlation between NMR patterns and clinical data which include efficacy and the presence of relapse is examined. However, details of the outcome include matters to be confidential at the present time, including unpublished patents, contents related to the paper to be posted, etc. We will resubmit the results at a later date.

研究分野：精神医学

キーワード：電気けいれん療法 ECT 核磁気共鳴 NMR 気分障害 統合失調症

1. 研究開始当初の背景

治療抵抗性の統合失調症・気分障害症例に対する電気けいれん療法(ECT)の有効性は確立され、臨床で広く用いられている。しかし、ECT に対する不応性や ECT 後の病状再燃についての信頼できる予測指標はない。我々は、これまでに臨床研究を通じて、ECT に特異的な生理的変化について報告した(J Affect Disord 2012, 136(3))。ECT の前後では、脳局所活動、内分泌、神経伝達物質、神経栄養因子などに幅広い生理的変化が観察されるが、その多様さが ECT に関連する生物学的指標の検出を困難にしている。

共同研究者の平川・小池らはこれまでに、生体試料の計測値を「ひとつのデータとして一括処理する」解析技術を開発した。本技術では、従来のように検体中の個々の物質を同定・定量するのではなく計測値全体を単一データとして診断指標とするため、検体から得られるすべての情報を活用できる。彼らはこの手法を用いて、麻酔薬がラットの脳組織代謝に及ぼす影響をとらえることに成功した(PLoS ONE 2010 5(6): e11172)。また臨床では、早期の鑑別がむずかしい急性脳症と熱性けいれん(複雑型)において、発症直後に採取した患児の髄液を本手法を用いて解析し、両者の識別に成功している(Pediatr Res. 2014 Sep 30. doi: 10.1038/pr.2014.141.)

2. 研究の目的

ECT 前、治療中、治療後の3点の血清を「NMR 計測とパターン認識によるデータ解析」を行い、症例毎に ECT 開始前、5 回目後、ECT 終了時の血清データの推移を観察する。また、1) ECT 不応群、2) ECT に反応し6ヶ月以内に再燃した群、3) ECT に反応し6ヶ月後まで改善を維持していた群、4) 健常群、の4群が識別可能かを検討する。

3. 研究の方法

対象・検体採取

[ECT 群] 当機関で ECT の適応となった統合失調症・うつ病患者のうち、16 歳以上 80 歳未満で本人もしくは代諾者の書面による同意が得られた症例を対象とする。年間 15~20 例の参加を見込む。血清採取は、1) ECT 前、2) ECT 5 回目後、3) ECT 終了後の計 3 回行う。

[健常対照群] 疾患群に年齢と性別、教育年数をマッチさせた健常者を対象とする。血清採取は 1 回だけ行う。

精神症状評価

統合失調症症例には簡易精神症状評価尺度(BPRS)、うつ病エピソード症例にはハミルトンうつ病評価尺度(HAM-D)を用いる。評価は、3 回の検体採取日(ECT 前、ECT 5 回目後、ECT 終了後)ならびに ECT 終了から 6 ヶ月後の計 4 回行う。

評価尺度から治療反応性を評価し、ECT 群をさらに、1) ECT 不応群、2) ECT 再燃群(ECT に反応し 6 ヶ月以内に再燃した群)、3) ECT 反応群(ECT に反応し 6 ヶ月後まで改善を維持していた群)の 3 群に分ける。

検体の前処理・保存など

被験者より採取した血清は、遠心分離により細胞成分等の不溶成分を除去し、-80 に保存する。NMR 計測時に解凍して使用する。

NMR 計測試料の調整

解凍した血清に、内部ロック用重水およびケミカルシフト確認用内部標準物質を加え、ガラス性 NMR 試料管に入れる。

NMR 計測およびデータ収集

- NMR 装置は 7 テスラ(300MHz) FT-NMR 装置(JEOL)にて行う。
- 測定は、核種はプロトン(^1H)に

ついて行う。

- 多検体の連続自動測定が可能なケモメトリクス用自動測定プログラムを用いて、次の2種の異なる測定を行う。それぞれの積算回数は400回を標準とする。
 - 水信号消去1次元測定（低分子量の成分や高分子の両成分が重なって検出される。
 - CPMG スピンエコー測定（主として低分子量の成分が検出される）

NMR計測値の数値化処理

- データの転送
NMR装置本体のPCより raw データ（FID データ）を数値化処理専用のPCに転送する。
- NMRデータの数値化処理
Alice2 ver5.5（JEOL）あるいはACD NMR Manager（富士通）を使って、フーリエ変換、位相補正、ベースライン補正等の通常のNMRスペクトルデータ処理を行う。観測周波数範囲の信号強度分布としてデータを数値化し、前処理を行った上でCSV形式にて保存する。

パターン認識によるNMRデータ解析

スペクトルデータ解析に用いるソフトウェアおよび解析手法と結果の検証について

- ソフトウェアは、Unscrambler[®] ver10.3（CAMO）などのプログラムを使用する。
- パターン認識によるNMRデータ解析

下記について観察ならびに検証

を行う。

研究1：症例毎に、ECT開始前、5回目後、ECT終了時の血清データの推移を観察する。

研究2：ECT終了時の血清データと治療反応性との間に関連があるか調べる。

研究3：ECT開始前の血清データとECT終了時の治療反応性との間に関連があるか調べる。

4. 研究成果

既に20症例の検体収集と臨床データの取得を終えている。全59検体についてNMR計測を終えており、効果、再発の有無といった臨床データとの相関を調べている。

ただし、成果の詳細には未公開の特許、投稿予定の論文に関連する内容など、現時点では、秘密保持すべき事項が含まれるため後日成果を再提出する。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計0件）

〔学会発表〕（計0件）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村井 俊哉 (MURAI, Toshiya)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：30335286

(2) 研究分担者

諏訪 太郎 (SUWA, Taro)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：10518153

平川 慶子 (HIRAKAWA, Keiko)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号：30165162

小池 薫 (KOIKE, Kaoru)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：10267164

柚木 知之 (YUNOKI, Tomoyuki)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：50639094

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

孫 樹洛 (SON, Syuraku)