

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16405

研究課題名(和文)電気痙攣療法の抗うつメカニズムの解明：ミエリンマップからの検討

研究課題名(英文)The therapeutic mechanism of electroconvulsive therapy: using myelin map

研究代表者

香月 あすか (Katsuki, Asuka)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：60566488

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：治療抵抗性うつ病への電気痙攣療法による抗うつメカニズムを脳画像を用いて検討した。

電気痙攣療法治療前後のミエリンマップを用いた検討ではミエリン量の有意な変化は得られなかった。また海馬の垂区域の検討では、抗うつ薬で改善が得られた群の抗うつ薬治療前後の変化領域は左GC-ML-DG, CA3であったが、一方、電気痙攣療法治療群では両側subiculum, molecular_layer, GC-ML-DG, CA3, CA4で有意に増加がみられており、抗うつ薬による抗うつメカニズムとは異なっている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療抵抗性うつ病に有用な電気痙攣療法の抗うつメカニズムはまだ明らかとなっておらず、抗うつ薬による抗うつメカニズムとは異なっている可能性がある。本研究により、モノアミン仮説とは異なる抗うつ効果のメカニズムの一端が明らかとなることで今後のうつ病治療において、治療ターゲットや創薬ターゲットにつながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated the therapeutic mechanism of electroconvulsive therapy for treatment-resistant depression using brain imaging.

We did not show a significant change in the amount of myelin at the before and after electroconvulsive therapy.

The volumes of the left cornu Ammonis CA 3 and the granule cell layer of the dentate gyrus (GC-DG) region were significantly increased after 6 months of treatment with antidepressants compared with those at baseline. In the treatment of electroconvulsive therapy the volume change of the bilateral subiculum, molecular_layer, GC-ML-DG, CA3, CA4 region were significantly increased.

研究分野：Neuroimaging

キーワード：電気痙攣療法 うつ病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大うつ病患者の薬物療法にはまずは抗うつ薬が用いられるが、3割の患者は抗うつ薬による治療で寛解を得ることができるが、STAR*D 研究において第三治療戦略以降は反応率が1割程度と極端に低下する (Rush et al, 2006)。このように薬物療法を行っても効果が不十分な患者は約3割存在する。治療抵抗性うつ病の治療選択肢としては電気痙攣療法があり、約7割の患者で効果が得られる有効性の高い治療法である。しかし、治療抵抗性うつ病で電気痙攣療法の適応があるにもかかわらず治療導入に至っていないという現状に対して、2016年 NICE ガイドラインでは適切な導入を推奨するよう勧めている。

電気痙攣療法はさまざまな精神疾患で有効性が得られ、古くから用いられてきた。治療抵抗性うつ病では唯一の寛解が望める治療法であるがその抗うつ効果メカニズムについては明らかとなっていない。薬物療法によって改善を得られない治療抵抗性うつ病患者とモノアミンをターゲットとする抗うつ薬で完全に寛解を得られるうつ病患者ではそもそも病態は異なっている可能性があるが、いずれも明確な病態メカニズムが明らかとなっておらず、うつ病治療において科学的根拠に基づく治療選択がなされていないという課題を抱えている。電気痙攣療法は動物モデルでの検証は散見され、神経新生への作用が示唆されている。ヒトうつ病患者では電気痙攣療法に伴う症状の改善によって抗うつ薬での治療によって引き起こされる同様の変化である BDNF 濃度を増やし (Rocha RB et al, 2016)、海馬との体積を増やすことは明らかとなっている。また他の精神疾患同様にうつ病でも、ミエリンの異常 (Herring, 2011) や側頭皮質のオリゴデンドロサイトの異常 (Christine Konradi et al, 2012) を認めている。髄鞘形成の減少は炎症系によるシステムによる機序が考えられている。これはうつ病において白質走行がばらつき FA 値が上昇すること、治療抵抗性うつ病で炎症系の関連が示唆されること、3 (ミエリン形成の材料となる) が有用であることなどにも矛盾しない。電気痙攣療法と脳画像の先行研究では、脳構造に関する知見が多く、白質の異方性、コネクトーム解析の報告は乏しく、ミエリンマップによる検討はまだない。

当教室はこれまでに脳画像や認知機能、バイオロジカルマーカー (カテコラミン代謝産物、脳由来栄養因子、炎症性サイトカインなど) といった中間表現型を用いて、抗うつ薬の治療反応性の違いによる個別化や抗精神病薬と認知機能障害との関連、脳画像を用いたうつ病の病態研究を行ってきた (Shinkai et al., 2005; Yoshimura et al., 2007; Okamoto 2009, Nakano-Umene et al., 2010; Katsuki et al., 2012; Atake et al., 2015, Hayashi et al, 2014, Liu X, et al, 2015)

2. 研究の目的

本研究によるミエリンマップを用いた電気痙攣療法の抗うつ作用機序の解明は、モノアミン系以外の新たな治療ターゲットの確立にも寄与する可能性がある。また、現状では適応があるにもかかわらず適切に電気痙攣療法が導入されていないという課題があり、電気痙攣療法の有効性をもとに、脳画像や背景因子、臨床症状特徴などでの差異を検討し、どのような人に有効であったのかを明らかにすることで、個別化し、より適切に ECT の導入を行うことが可能となる。

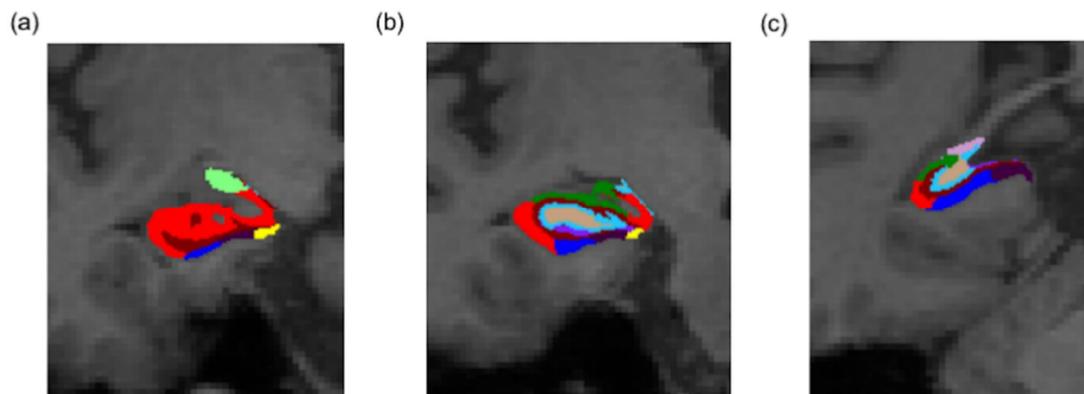
治療抵抗性うつ病の電気痙攣療法による抗うつ効果メカニズムを再髄鞘化の観点から検討する。また、電気痙攣療法の治療前後の脳構造の変化や白質の異方性の変化についての検討も行い、電気痙攣療法の抗うつメカニズムを探ることが目的である。

3. 研究の方法

(1) 薬物療法に反応したうつ病患者の海馬の垂区域の変化部位と電気痙攣療法で効果が得られた患者の海馬の垂区域の変化部位の検討を行った。海馬全体と海馬垂区域の容積は、FreeSurfer v6.0 を使用して測定した。検定は対応のある t 検定を用いた。

抗うつ薬反応群：DSM-IV-TR の MDD を満たす抗うつ薬未治療で、ハミルトンうつ病評価尺度の 17 項目のスコア (HAM-D17) 14 点以上を対象とした。対象者は、ベースラインと 6 か月後に頭部 MRI を行った。抗うつ薬での治療は 8 週間以上行い、抗うつ薬治療に反応した患者の、垂区域を含む海馬容積を抗うつ薬治療 6 か月目の海馬容積と比較した。

電気痙攣療法群：DSM-IV-TR または DSM-5 の MDD を満たす 2 剤の抗うつ薬に対して治療抵抗であり、ハミルトンうつ病評価尺度の 17 項目のスコア (HAM-D17) 14 点以上を対象とした。対象者は、電気痙攣療法前 (ベースライン) と電気痙攣療法後 (2 か月後) に頭部 MRI を行った。垂区域を含む海馬容積を抗うつ薬治療 6 か月目の海馬容積と比較した。



Representative subdivision of the hippocampal subfields. The mask of each region was overlaid on coronal T1-weighted images from anterior (a), middle (b), to posterior (c). Color classification: parasubiculum = yellow; presubiculum = black; subiculum = blue; cornu Ammonis (CA) 1 = red; CA3 = dark green; CA4 = brown; granule cell layer of the dentate gyrus (GC-DG) = sky blue; hippocampus-amygdala transition area (HATA) = green; fimbria = purple; molecular layer of the hippocampus (HP) = dark brown; hippocampal fissure = dark purple; hippocampal tail = gray.

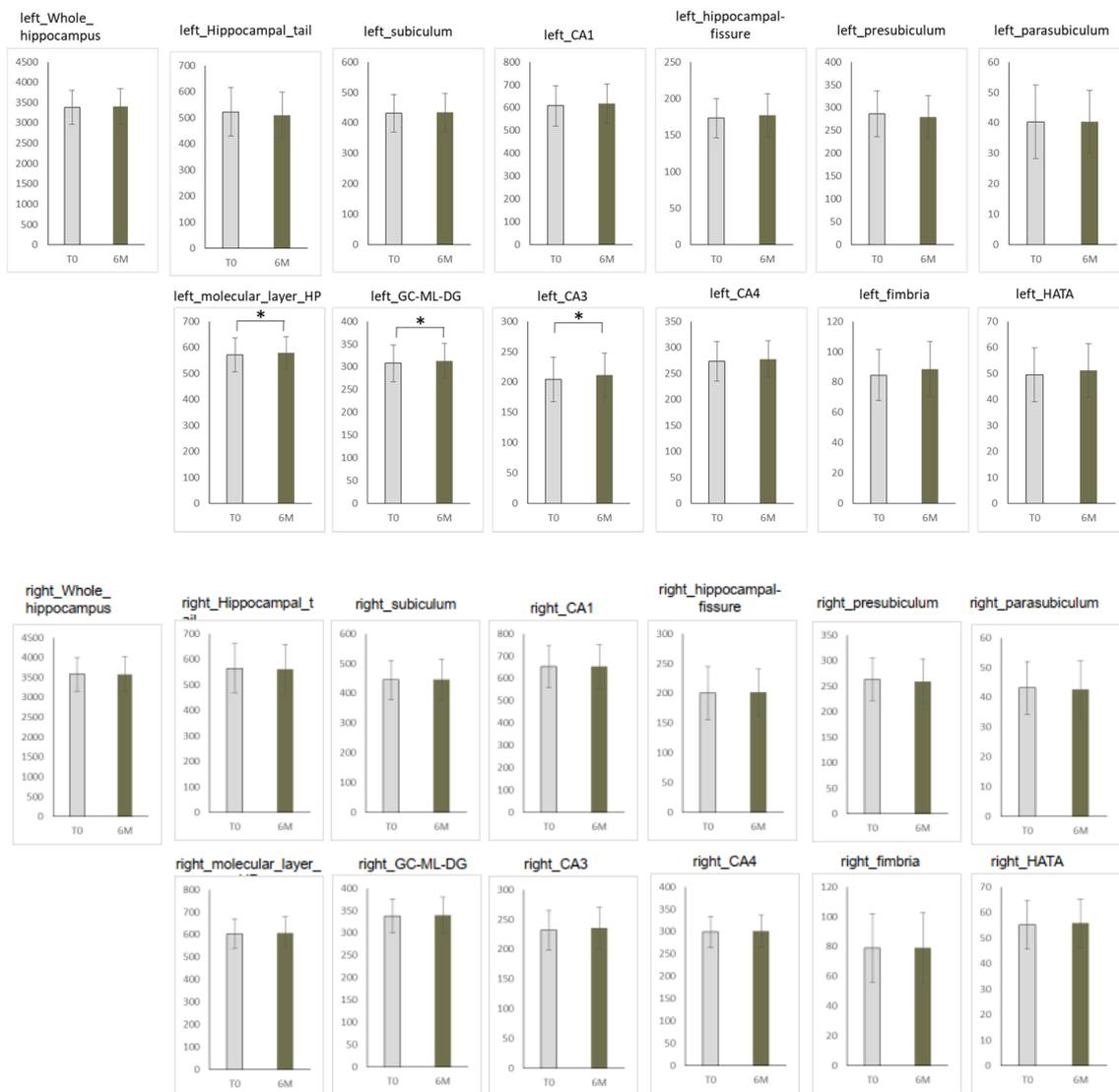
(2) 電気痙攣療法の治療前後のミエリンマップの変化部位について検討を行った。q-space imaging を撮像し、専用ワークステーションにてミエリンマップへ変換した。ミエリンマップから anterior corona radiata, corona radiata, corpus callosum, anterior limb of the internal capsule のミエリン量を region of interest 法にて測定を行った。

4 . 研究成果

(1) 海馬垂区域の変化

抗うつ薬治療群：18 例の患者で解析を行うことができた。左右の全海馬量での有意な増加は見られなかったが、左 CA3 と左顆粒細胞層 (GC-DG) はベースライン時と比較して抗うつ薬治療後に増加した。(Katsuki et al, Int J Mol Sci.2020 21(9):E3032. Doi:

10.3390/ijms21093032.)



	T0	6M			T0	6M	
N	18	18			N	18	18
	Mean±SD	Mean±SD	p-value		Mean±SD	Mean±SD	p-value
	(mm ³)	(mm ³)			(mm ³)	(mm ³)	
left_Hippocampal_tail	521.9±93.2	509.7±88.8	0.063	right_Hippocampal_tail	565.2±94.9	560.3±98.6	0.428
left_subiculum	432.0±61.8	434.6±62.7	0.36	right_subiculum	444.9±65.9	445.4±68.2	0.837
left_CA1	608.6±88.6	617.0±86.6	0.074	right_CA1	653.7±92.9	652.8±97.4	0.808
left_hippocampal-fissure	173.1±27.0	176.9±29.8	0.358	right_hippocampal-fissure	199.9±44.7	201.9±39.4	0.711
left_presubiculum	286.0±50.2	279.3±46.7	0.088	right_presubiculum	263.2±41.7	259.2±43.7	0.314
left_parasubiculum	40.3±12.1	40.3±10.3	0.984	right_parasubiculum	43.2±8.8	42.7±9.5	0.505
left_molecular_layer_HP	571.1±64.3	578.0±63.7	0.046	right_molecular_layer_HP	604.8±64.8	608.2±71.3	0.347
left_GC-ML-DG	307.6±40.3	313.2±38.7	0.021	right_GC-ML-DG	338.2±37.8	340.1±40.4	0.495
left_CA3	204.3±36.4	211.5±36.1	0.016	right_CA3	232.1±33.2	235.3±35.5	0.059
left_CA4	273.1±37.8	277.4±34.6	0.1	right_CA4	299.0±34.9	301.3±37.0	0.34
left_fimbria	84.6±16.9	88.5±18.1	0.135	right_fimbria	78.9±23.1	79.2±23.5	0.892
left_HATA	49.5±10.4	51.1±10.2	0.099	right_HATA	55.2±9.5	55.8±9.5	0.308
left_Whole_hippocampus	3379.0±381.1	3400.5±376.8	0.131	right_Whole_hippocampus	3578.3±421.7	3580.2±444.0	0.916

電気痙攣療法群：30例の治療抵抗性うつ病の患者がエントリーを行い、22例の患者で電気痙攣療法を完遂し治療前後の脳画像を撮像することができた。22例中3例が非反応、19例は反応し、そのうちの16例は寛解であった。

電気痙攣療法群で治療に反応した19例のうち解析が可能であったのは14例であった。両側全海馬量で有意に増加していた。また海馬亜区域では、両側 subiculum, molecular_layer, GC-ML-DG, CA3, CA4 で有意に増加がみられた。

	T0	2M			T0	2M	
N	14	14		N	14	14	
	Mean±SD (mm ³)	Mean±SD(mm ³)	p-value		Mean±SD(mm ³)	Mean±SD(mm ³)	p-value
left_Hippocampal_tail	508.0±81.6	526.9±83.1	0.005	right_Hippocampal_tail	574.5±95.7	590.9±101.1	0.053
left_subiculum	396.3±52.6	421.5±57.7	<0.001	right_subiculum	403.2±56.9	423.6±57.4	0.002
left_CA1	575.4±90.3	584.9±85.1	0.166	right_CA1	622.7±110.4	639.1±104.9	0.026
left_hippocampal-fissure	173.2±27.0	172.1±23.3	0.788	right_hippocampal-fissure	187.8±37.4	200.9±43.3	0.055
left_presubiculum	275.5±40.8	285.2±43.2	0.082	right_presubiculum	267.9±35.4	276.2±45.2	0.068
left_parasubiculum	48.4±10.8	47.0±9.7	0.382	right_parasubiculum	44.9±9.6	46.3±8.8	0.564
left_molecular_layer_HP	536.7±60.8	563.3±68.3	0.002	right_molecular_layer_HP	572.0±71.0	597.4±73.2	0<0.001
left_GC-ML-DG	285.9±36.9	302.3±38.2	<0.001	right_GC-ML-DG	312.0±40.7	329.2±42.5	<0.001
left_CA3	189.0±29.6	196.2±31.4	0.025	right_CA3	210.7±26.4	218.1±24.7	0.024
left_CA4	262.0±33.6	276.3±35.9	<0.001	right_CA4	283.1±36.4	298.9±40.0	<0.001
left_fimbria	52.3±20.9	56.9±19.8	0.055	right_fimbria	50.8±20.1	51.0±20.3	0.959
left_HATA	44.2±5.7	45.6±4.5	0.240	right_HATA	46.2±5.7	47.2±8.4	0.545
left_Whole_hippocampus	3173.5±348.5	3306.1±365.6	<0.001	right_Whole_hippocampus	3388.1±429.8	3518.0±434.7	<0.001

(2) ミエリン量の変化

海馬の亜区域の解析を行うことができたのは6例であった。ECT治療前後にてミエリン量に有意差はみられなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nguyen LeHoa, Kakeda Shingo, Katsuki Asuka, Sugimoto Koichiro, Otsuka Yuka, Ueda Issei, Igata Ryohei, Watanabe Keita, Kishi Taro, Iwata Nakao, Korogi Yukunori, Yoshimura Reiji	4. 巻 269
2. 論文標題 Relationship between VEGF-related gene polymorphisms and brain morphology in treatment-naive patients with first-episode major depressive disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 785-794
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00406-018-0953-8	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 Kakeda Shingo, Watanabe Keita, Katsuki Asuka, Sugimoto Koichiro, Igata Natsuki, Ueda Issei, Igata Ryohei, Abe Osamu, Yoshimura Reiji, Korogi Yukunori	4. 巻 8
2. 論文標題 Relationship between interleukin (IL)-6 and brain morphology in drug-naive, first-episode major depressive disorder using surface-based morphometry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10054
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-28300-5	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 Katsuki Asuka, Watanabe Keita, Nguyen LeHoa, Otsuka Yuka, Igata Ryohei, Ikenouchi Atsuko, Kakeda Shingo, Korogi Yukunori, Yoshimura Reiji	4. 巻 21
2. 論文標題 Structural Changes in Hippocampal Subfields in Patients With Continuous Remission of Drug-Naive Major Depressive Disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of molecular sciences	6. 最初と最後の頁 3032
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21093032	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 Ueda I, Kakeda S, Watanabe K, Sugimoto K, Igata N, Moriya J, Takemoto K, Katsuki A, Yoshimura R, Abe O, Korogi Y	4. 巻 8
2. 論文標題 Brain structural connectivity and neuroticism in healthy adults.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Report	6. 最初と最後の頁 16491
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-018-34846-1	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 Katsuki A, Kakeda S, Watanabe K, Igata R, Otsuka Y, Kishi T, Nguyen L, Ueda I, Iwata N, Korogi Y, Yoshimura R	4. 巻 15
2. 論文標題 A single-nucleotide polymorphism influences brain morphology in drug-naive patients with major depressive disorder.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychiatr Dis Treat.	6. 最初と最後の頁 2425-2432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S204461. eCollection 2019.	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 -

〔学会発表〕 計2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Katsuki Asuka, Keita Watanabe, Yuka Otsuka, Shingo Kakeda, Ryouhei Igata, Yukunori Korogi, Reiji Yoshimura
2. 発表標題 Association between response to antidepressants and the increase of CA3 region in left hippocampus with major depressive disorder
3. 学会等名 The 40th Annual Meeting of Japanese Society of Biological Psychiatry
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 香月あすか、渡邊啓太、大塚悠加、掛田伸吾、井形亮平、興侶征典、吉村玲児
2. 発表標題 うつ病患者の抗うつ薬治療による症状寛解と海馬亜区域体積の変化の関連
3. 学会等名 第28回日本臨床精神神経薬理学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------------------------	-----------------------	----