

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21791151

研究課題名（和文） 予後因子としての神経栄養因子動態に基づく難治性うつ病に対する電気痙攣療法の最適化

研究課題名（英文） Optimization of electroconvulsive therapy for drug-resistant depression based on neurotrophic factor dynamics as a prognostic factor

研究代表者

池田 裕美子（IKEDA YUMIKO）

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：10386154

研究成果の概要（和文）：

うつ病患者を対象に、電気けいれん療法(ECT)施行開始前から治療終了後を通して、血清中脳由来神経栄養因子(BDNF)量とハミルトンうつ病評価尺度を用いたうつ症状の重症度を測定した。ECTによってBDNF量の増加が先行し、その後うつ症状の減少がみられた。これらの変化は治療終了後も維持された。よって、ECTによる経時的な血清中神経栄養因子の動態とうつ症状の重症度との関連性が示された。

研究成果の概要（英文）：

Level of serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and Hamilton rating scale for depression symptoms were measured before, during and after electroconvulsive therapy (ECT) in patients with depression. Increased BDNF level was shown immediately after ECT, followed by improvement of the depressive symptoms. Increased BDNF level was maintained for 4 weeks after completion of ECT, while the depressive symptoms recurred 1 week after completion of ECT. These results show relationship between temporal dynamics of serum neurotrophic factor and severity of depressive symptoms induced by ECT.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：うつ病、ECT、神経栄養因子

1. 研究開始当初の背景

本邦の年間自殺者数は10年連続して3万人を超えているが、その原因が特定された者の

うち、約25%にうつ病への罹患が推定されている。また、うつ病の生涯有病率は5～6%とも推計され、その病態解明や効果的な治療法

の確立は社会的要請が極めて高い。現在のうつ病治療は、薬物療法が主体であるが、これに対する抵抗性が認められる場合や、自殺企図等の際して迅速な症状改善が求められる場合にはECTが優先的に適応される。近年は筋弛緩薬でけいれんを抑えるm-ECT(modified ECT;修正型 ECT)の普及や、血圧・脈拍の変動が少ないパルス波治療器の導入で、手技および治療機器の安全性が向上している。現在ではECT適応例の約90%において症状改善が認められ、高い有効性が示されている。

一方、この治療法では、①その施行回数や治療終了の判断は医師の経験的主観に負う所が大きく、客観的指標が存在しないこと、②ECT施行後、うつ病の再燃が高率で起こること、③良好な予後を維持するための治療プロトコルが確立していないことなどが、治療上の課題として残されている。

ECTが抗うつ効果をもたらす詳細なメカニズムについては不明の点が多い。先行研究では、ドパミン・セロトニン作動性ニューロンの神経突起の伸展や生存維持およびシナプス機能調節に関わるBDNFがECT後に上昇することが、うつ病患者の血液中(Marano et al., J Clin Psychiatry. 2007)および正常ラットの扁桃体、海馬、前頭皮質(Balu et al., Brain Res. 2008)において報告されている。すなわちBDNFの推移を通して、ECTの抗うつ効果が客観的に評価できる可能性を示している。

BDNFはさまざまな精神疾患との関連性が指摘されており(Allen & Dawbarn, Clin Sci. 2006)、事実、うつ病患者で血清中BDNFが低下することが報告されている(Sen et al., Biol Psychiatry. 2008)。我々は、統合失調症患者においては血清中BDNFとともにEGF(Epidermal Growth Factor; 上皮成長因子)が低下し、両因子の減少がこの疾患群に特徴的であることを見いだした(Ikeda et al., Schizophr Res. 2008)。うつ病患者群でも同様に複数の神経栄養因子が病態に関わっている可能性がある。我々はpilot studyとして、うつ病患者を対象にECT 1、4、7回目、終了後1、4ヵ月目に血清中神経栄養因子およびHAM-D(Hamilton's Rating Scale for Depression; ハミルトンうつ病評価尺度)を用いたうつ症状の重症度を測定した。BDNFがECTの回数を重ねるごとに増加し、BDNFとEGFがうつ症状の重症度に伴って変動することが示され、神経栄養因子が治療反応性予測因子となることが予想された。これは、うつ病モデル動物を用いてECTに伴う神経栄養因子の動態を精査することで、より最適なECT実施体系が確立出来る可能性を示唆するもの

であった。

2. 研究の目的

本研究では以下のような臨床・基礎研究を実施し、神経栄養因子とうつ病の病態との関連性を明らかにする。

(1) 臨床研究

① うつ病患者を対象に、ECTの治療期間中とその前後における複数の血清中神経栄養因子量を測定し、経時的な神経栄養因子の動態を明らかにする。神経栄養因子の変動と症状の重症度を示す尺度との関連性を精査し、患者の状態を客観的に評価する体系を確立する。

② 治療上問題となっているECT後の症状の再燃が複数の神経栄養因子の変動で予測可能であるか、下記動物モデルを用いた検討によって情報を得、これを臨床研究にフィードバックさせ、継続・維持ECT治療の最適化を目指す。

(2) 基礎研究

① ヒトに対するECT実施方法に準じたプロトコルで、うつ病モデル動物に対してECS(Electro-Convulsive Shock)を行う。血清中および脳組織中神経栄養因子量の計測とうつ様行動を評価する。ヒトの脳で起こっている変化を動物モデルで確認し、神経栄養因子の変動から症状の変化を予測し、ECTによる最適な効果を得るための治療計画を確立する。

② うつ病モデル動物を用いて、再燃時および継続・維持ECS時の神経栄養因子量、うつ様行動の測定を行い、行動と分子変化の相関を検討する。神経栄養因子の変動から再燃の予測や治療の有効性を判断することを目指す。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究

本研究の目的と方法を説明し、同意を得た大うつ病性障害患者を対象にした。ECT施行前、治療期間中、終了後に、5mlの静脈採血とハミルトンうつ病評価尺度によるうつ症状評価を、日本医科大学付属病院精神神経科にて外来時あるいは入院時に精神科医が実施した。m-ECTは同病院中央手術部にて行われる。麻酔科医が静脈麻酔下にて筋弛緩薬を投与し、精神科医がECTを施行する。日本医科大学薬理学教室にて、採取された血液から血清が分離され、-80℃フリーザーで保存される。血清中のBDNF量は、サンドイッチELISA(Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay)を用いて測定した。

(2) 基礎研究

ACTH(AdrenoCorticoTropic Hormone; 副腎

皮質刺激ホルモン)反復投与によるイミプラミン治療抵抗性動物モデルが報告されている (Li et al., Eur J Pharmacol. 2006)。本研究ではこの動物に対して行動評価を行い、うつ様行動が出現することを確認した。うつ様行動の評価には、現在最も汎用されている強制水泳試験および尾懸垂試験を行った。一方で、臨床的研究と同様のプロトコルを用いて ECS を行った。脳組織中の BDNF 量を測定するため、麻酔下において脳摘出を行った。摘出した脳から海馬を分離し-80℃フリーザーで保存した。BDNF 測定の前処理として、組織にバッファーを加えてホモジナイズ処理を行い、遠心して上清液を得た。この上清液中の BDNF 量を測定した。

4. 研究成果

(1) 臨床研究

うつ病患者を対象に、ECT 施行開始前から治療終了後 1 ヶ月を通して、血清中 BDNF 量とハミルトンうつ病評価尺度を用いたうつ症状の重症度を測定した。症状については、ECT 施行開始前に比べて、ECT の回数が増えるにつれて重症度スコアが減少していき、ECT7 回目以降スコア平均値は 10 点未満であった。この結果は、ECT 終了後 1 週間まで維持されていた。血清中 BDNF 量については、ECT 施行開始前に比べて、ECT1 回目より BDNF 量が増加し、この結果は治療終了後 1 ヶ月まで維持されていた。よって、経時的な神経栄養因子の動態と症状の重症度との関連性としては、ECT によって BDNF 量の増加が先行し、その後うつ症状の低下がみられ、この効果が治療終了後も維持されることを示した。

(2) 基礎研究

ACTH を 2 週間反復投与してうつ病モデルマウスを作製した。コントロールマウスと比較して ACTH 投与マウスでは、強制水泳試験の不動時間は延長する傾向がみられ、尾懸垂試験の不動時間は有意に延長した。これらの結果より、ACTH マウスがうつ様行動を示すことを確認した。さらに、このモデルマウスの脳組織中 BDNF 量を測定した。コントロール群と比較して、ACTH 投与群では海馬の BDNF が低下した。BDNF 量の低下は、うつ病患者や他のうつ病モデルマウスで報告されており、行動と生化学の面から ACTH 投与によるうつ病マウスのモデルを確立した。一方で、ヒトの ECS に準じたプロトコルを用いて、マウスに ECS を処置した。未処置マウスと比較して、ECS マウスでは海馬の BDNF 量が増加した。今後、このうつ病モデルマウスに対して ECS を

行い、うつ病患者の脳で起こっている変化を動物モデルで検討する必要がある。

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 5 件)

- ① Marutani T, Yahata N, Ikeda Y, Ito T, Yamamoto M, Matsuura M, Matsushima E, Okubo Y, Suzuki H, Matsuda T. Functional magnetic resonance imaging study on the effects of acute single administration of paroxetine on motivation-related brain activity. *Psychiatry Clin Neurosci. Psychiatry Clin Neurosci.* 2011, 65:191-8. 査読 doi: 10.1111/j.1440-1819.2011.02189.x.
- ② Kobayashi K, Ikeda Y, Suzuki H. Behavioral destabilization induced by the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Mol Brain.* 2011, 4:12. 査読有 doi:10.1186/1756-6606-4-12
- ③ Toda S, Sakai A, Ikeda Y, Sakamoto A, Suzuki H. A local anesthetic, ropivacaine, suppresses activated microglia via a nerve growth factor-dependent mechanism and astrocytes via a nerve growth factor-independent mechanism in neuropathic pain. *Mol Pain.* 2011, 7:2. 査読有 doi:10.1186/1744-8069-7-2
- ④ Kobayashi K, Ikeda Y, Sakai A, Yamasaki N, Haneda E, Miyakawa T, Suzuki H. Reversal of hippocampal neuronal maturation by serotonergic antidepressants. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010, 107:8434-9. 査読有 doi: 10.1073/pnas.0912690107
- ⑤ Ikeda Y, Yahata N, Takahashi H, Koeda M, Asai K, Okubo Y, Suzuki H. Cerebral activation associated with speech sound discrimination during the diotic listening task: an fMRI study. *Neurosci Res.* 2010, 67:65-71. 査読有 Doi : 10.1016/j.neures.2010.02.006

[学会発表] (計 2 件)

- ① 池田裕美子、
注意ネットワークに及ぼすカフェインの
効果:薬理学的 fMRI 研究、日本薬理学会、
2012 年 3 月 16 日、京都

- ② 池田裕美子
健常者における注意ネットワークに対す
るカフェインの効果:薬理学的 fMRI 研究、
日本神経科学会、2011 年 9 月 15 日、横
浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田 裕美子 (IKEDA YUMIKO)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号: 10386154

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: