

令和 5 年 6 月 3 日現在

機関番号：32612

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20911

研究課題名（和文）電気けいれん療法による海馬体積増大の細胞生物学的メカニズムの解明

研究課題名（英文）Cellular mechanisms of hippocampal volume increase induced by electroconvulsive therapy

研究代表者

高宮 彰紘 (TAKAMIYA, Akihiro)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教

研究者番号：40912142

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：精神科領域で最も有効な治療である電気けいれん療法（electroconvulsive therapy: ECT）が海馬構造に与える影響を、マウスを対象とした核磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging: MRI）と組織学解析を用いて網羅的に調べた。本研究ではまず臨床研究からわかってきたECTのMRI海馬体積増大という現象はマウスでも認めることを示した。さらにMRI体積増大部位の神経新生、シナプス密度増加、樹状突起分岐増加、スパイン増生という変化を突き止めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ECTは特にうつ病に対して最も高い有効性と即効性にある治療法だが、その作用機序にはわかっていない点も多い。本研究は人対象の研究からわかってきたMRIの海馬体積増大という現象をマウスでも再現することに成功した。ここから、人対象では調べることが不可能なMRIの変化部位のミクロな構造変化まで迫ることができ、より詳細なECTの作用部位の特定に進むことができる。そこからECTと同等の高い有効性の新たな治療法開発につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The aim of this research is to investigate the effect of electroconvulsive therapy (ECT), the most effective psychiatric treatment, on the hippocampal structure by using magnetic resonance imaging (MRI) and histological analysis. Our result revealed that an animal model of ECT induced MRI-detectable hippocampal volume increase, which is in line with findings from human studies. Furthermore, we identified increased neurogenesis, increased synaptic density, dendritic arborization, and increase in the spines in the brain regions showing volume increase.

研究分野：精神医学

キーワード：電気けいれん療法 海馬

1. 研究開始当初の背景

全世界で約3億5000万人がうつ病に苦しんでおり、うつ病は生活の質にも大きな影響を与える疾患である。うつ病治療における第1選択は薬物療法だが、複数の適切な薬剤を投与してもうつ病の約3割の患者は複数の抗うつ薬による治療では改善しない。そのような難治例には電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) が施行される。ECTは全身麻酔下で頭部を通電し、脳内に全般発作を引き起こす治療である。ECTは難治例にも70%以上の高い有効性を示すが、その作用機序は不明である。

人対象のECT-MRI研究からは、ECTが海馬の体積を5%増大させること、海馬の中でも特に歯状回の体積増大をもたらすこと、そしてその変化が臨床的なうつ病の改善と関連していたことが報告されている。このようなECTの海馬体積への影響は国際共同研究による大規模データセットでも確認されている強固な知見である。歯状回は神経新生が起こる脳部位であるため、神経新生の増加がECTの高い有効性とMRIで観察される体積増大に寄与しているのではないかと推察される。しかし、そもそもMRIの体積変化がどのような細胞生物学的なメカニズムにより引き起こされるのかは不明であるという根本的な問題が存在している。この問題を解決するためには人対象の研究のみでは不可能である。また、これまでにマウスにおけるECTの研究においてMRIを用いて評価した研究が行われていないためECTがマウスにおいても海馬体積増大を引き起こすかどうかもわかっていない状況であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下の2つである。

目的1: ECTがマウスの海馬において体積増大を引き起こすことを、MRIを用いて示す。

目的2: ECTが引き起こす細胞新生が、MRIで確認される海馬体積変化の必要条件であることを示す。

3. 研究の方法

野生型マウス (C57BL/6j) 24匹をECT群とsham-ECT群に分け、ECT群のマウスにはsevoflurane麻酔下で、週3回、合計9回のECT (25mA, 1秒, 100Hz) を行った。Sham-ECT群のマウスには同様のスケジュールでsevofluraneによる麻酔のみを行った。9回の介入後に固定脳を作成し、11.7TのMRIを用いて全脳を対象としたT2強調画像の撮像を行った。MRIはSPM12を用いて解析し、2群間での脳体積比較をvoxel-based morphometry (VBM) の手法を用いて行った。

また、体積増大部位の組織切片を作成し、DCX (神経新生マーカー)、VGluT1 (興奮性前シナプスマーカー)、PSD95 (興奮性後シナプスマーカー) に対する抗体染色を行い、細胞新生、シナプス密度の変化を調べた。シナプス密度はVGluT1/PSD95の二重染色を行い、超解像顕微鏡を用いて前シナプス (VGluT1) と後シナプス (PSD95) が対になっている構造をシナプスとし、その密度を解析した。また、Golgi染色を行い樹状突起の分岐の変化を調べた。

4. 研究成果

VBMの結果、ECT群はsham-ECT群と比較して両側海馬 (CA1, DG) の有意な体積増大を認めた。つまり、人対象のECT-MRI研究と同様にECTによる脳体積変化はマウスにおいてもMRIを用いて検出可能であることを示すことに成功した。

次に海馬DG領域の組織切片を作成後、DCX染色を行い、新生ニューロン数を比較した結果、ECTによって神経新生が増大している事を確認した。海馬CA1領域においてはECTによって海馬CA1のシナプス密度が増加している事を確認した。また、Golgi染色を行い、海馬CA1神経細胞の樹状突起の分岐を解析した結果、ECTによって樹状突起の分岐が増加している事を確認した。これらの結果から、ECTによって、海馬DGでは神経神経が増大し、海馬CA1では神経細胞の樹状突起の分岐が増え、さらにシナプスが增加している事が分かった。

今後は、ECTによる海馬体積増加をもたらした要因が海馬 DG の神経新生の増大なのか、海馬 CA1 のシナプス密度の増加なのかを調べる予定である。ECT の海馬体積増大に関しては人対象の研究から海馬 DG 領域の体積増大が最も大きいことが知られており、神経新生の可能性が示唆されている。そのため神経新生と体積増加の因果関係を優先的に調べる。具体的には放射線照射処置により神経新生を抑制したマウスにおいて同様の実験を行い、ECTによるMRI体積増大が細胞新生によるものかどうかを調べる予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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