

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 25 年 5 月 29 日現在

機関番号：12606

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591302

研究課題名（和文） 電気けいれん療法前後の脳内ドーパミン受容体についての研究

研究課題名（英文） Effect of ECT on the brain dopaminergic receptor.

研究代表者 西條 朋行 (SAIJO TOMOYUKI)

東京芸術大学・大学院映像研究科・非常勤講師

研究者番号：50373014

研究成果の概要（和文）：ECT 適応となる大うつ病患者 2 名の ECT 前後での、PET トレーサの^[11C]raclopride を用いた PET 検査を施行した。ECT 後に、2 名とも、うつ症状は寛解し、両側の線条体にて結合能が増加していた。これらは ECT の効果がドーパミン D2 受容体に寄与している可能性を示唆する知見であるが、統計的な有意差を得るには至らなかったため、症例を追加しての、さらなる研究が必要と思われた。

研究成果の概要（英文）：Using PET with ^[11C]raclopride, we evaluated the effect of ECT on D2DR binding in patients with major depressive disorder (MDD). Two patients with MDD underwent PET scans before and after ECT. All patients showed clinical improvements in response to ECT. Binding potentials were increased in both side of the striatum by ECT. These findings might be related to the effect of ECT on D2DR. However those changes are not statistically significant due to a lack of statistical power. Further studies will be needed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：電気けいれん療法、難治性うつ病

1. 研究開始当初の背景

(1) ECT はうつ病に対する治療法の一つである。その作用機序については、神経伝達物質の変化、神経内分泌系への作用、抗けいれん作用、さらに最近では神経栄養因子の変化などを想定する仮説があるが未だ解明されていない。

(2) ECT は薬物療法が無効な難治性うつ病に対する最も有効な治療法の一つにもかかわらず、その普及を阻んでいる理由としては、麻酔などの施設の要因とともに、ECT 治療の効果が臨床経験の蓄積のみに基づくもので、その作用機序が未だ解明されていないことがあげられる。

(3)ECT の作用機序を調べたラットなどの動物実験では ECT 前後でのセロトニン 1A 受容体の活性化¹⁾や、ドーパミン放出の増加²⁾など神経伝達機能の変化が報告されている。しかしながら、動物に ECT を施行して認められる変化がヒトでの ECT の作用機序をどこまで反映しているかという疑問がある。

(4) 一方、患者を対象とした ECT に関する研究では、脳脊髄液の 5HT 代謝に影響を与えないという報告があり、セロトニン・トランスポーターを標識する 3 H-imipramine 結合が血小板で増加する可能性や、血小板 5HT_{2A} 受容体の増加など脳内の受容体変化が示唆されている。

(5)Positron Emission Tomography (PET)を中心とする分子イメージング技術は、生体で受容体などの向精神薬の特異的作用点を評価できる唯一の検査法である。これまでわれわれは、抗精神病薬では D₂ 受容体、抗うつ薬では 5-HT トランスポーター占有を指標とした薬効評価に関する研究を継続してきた。

(6)われわれは、この分子イメージング技術を用いて、ECT の作用機序を明らかにしようと考え、うつ病患者を用いて、セロトニン 1A 受容体とドーパミン D₂ 受容体の変化を調べ、ECT 後にセロトニン 1A 受容体には変化を認めないものの (Saijo et al. Int J Neuropsychopharmacol)、前部帯状回においてドーパミン D₂ 受容体結合能が有意に減少することを明らかにした (Saijo et al. J Clin Psychiatry)。本研究の結果からは、報酬系に関連したドーパミン神経の活性化が ECT 後に生じることで、治療効果が発揮されることが示唆された。

(7) 動物実験で ECT によってドーパミン放出の増加が報告されていることから、われわれが観察したドーパミン D₂ 受容体結合能の低下の理由としては、シナプス間隙における内在性のドーパミン放出の増加が考えられた。しかしながら、われわれが用いたトレーサ^{[11C]FLB 457}は、内因性のドーパミンと競合しないトレーサであったため、動物実験で報告されているドーパミン放出の増加が評価することができなかった。また^{[11C]FLB 457}はその作用特性からドーパミン D₂ 受容体が豊富で情動の神経回路を構成し、ECT の作用機序を考える上でも重要な線条体のドーパミン D₂ 受容体を測定することができなかった。

(8) そこで本研究では、内因性のドーパミン変化を鋭敏に捉えることが可能でかつ、線条

体のドーパミン D₂ 受容体を評価することが可能な^{[11C]raclopride}を用いて、ECT による内因性のドーパミン変化および線条体のドーパミン D₂ 受容体の変化を調べ、ECT の作用機序解明に迫ろうと考えた。

2. 研究の目的

本研究では ECT の適応となった大うつ病性障害患者を対象に、

(1)ECT 前後に、ヒトの脳で実際に起こっているドーパミン D₂ 受容体の変化を PET 検査により明らかにする。

(2)同時に症状評価を行うことによりそれぞれの変化と臨床効果の変化との関係を明らかにする。

(3)以上の結果を総合的に解析することによって、ECT の作用機序を解明し、うつ病の病態理解と治療に役立てる。ことを目的とした。

3. 研究の方法

大うつ病患者で、ECT の適応となった患者のうち、同意能力があることを確認したうえで文書によるインフォームドコンセントが得られた例を対象とした。PET トレーサの^{[11C]raclopride}を用いて PET 検査を行った。画像処理や脳神経疾患除外のために MRI の撮像を行い、PET 画像および MRI 画像より脳の各領域における D₂ 受容体結合能を求めた。ECT 前後でのドーパミン受容体の変化を検討した。

4. 研究成果

(1) ECT の PET 研究の成果を第 23 回総合病院精神医学会シンポジウム「ECT の作用機序を探る」にて、「PET による ECT の作用機序」というタイトルで、招待講演を行った。ECT 前後でのヒトのドーパミン受容体変化 (図 A, B) を発表することにより、精神科医の ECT の作用機序に対する理解を深め、難治性うつ病の治療に対する ECT の選択をより積極的なものとする学術的根拠を提供できた。

(2)大うつ病患者 2 名で、ECT 適応となる患者の ECT 前後での、PET トレーサの^{[11C]raclopride}を用いた PET 検査を施行した。PET データについての解析を研究分担者である一宮と行い、表 A の様に両側の線条体にて、結合能が増加するという結果を得た。ECT 後に、患者のうつ症状は寛解していた。

症例数が少なく、統計的な有意差を得るには至らなかったため、さらなる研究による検証が必要であると思われるが、本結果はECTの効果ドーパミン D2 受容体に寄与している可能性を示唆する知見であり、今後症例数を増やすことで、セロトニンやノルアドレナリンを主に調節する抗うつ薬には反応しない、難治性うつ病の治療の標的やバイオマーカーを同定できる可能性がある。

図 A

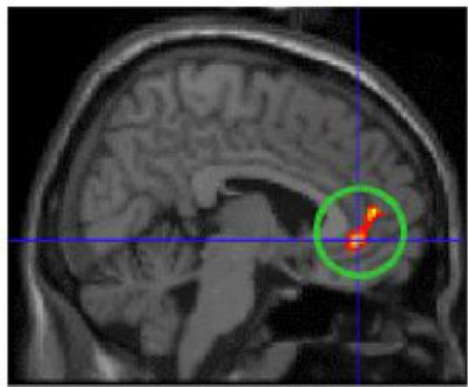


図 B

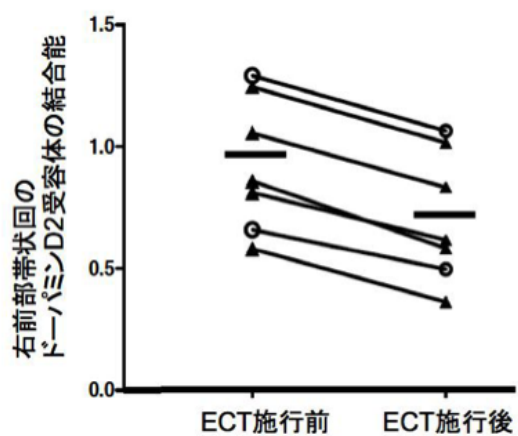


表 A

	PreECT		PostECT		%Change#	
	BP	R1	BP	R1	BP	R1
Patient-1						
LtStriatum	2,68	0,87	2,77	0,85	-3,49	2,96
RtStriatum	2,72	0,89	2,84	0,82	-4,61	8,00
Patient-2						
LtStriatum	2,24	0,81	2,79	0,76	-24,32	6,38
RtStriatum	2,12	0,79	2,55	0,68	-20,40	13,47

#: %change = 100* (PreECT - PostECT)/PreECT

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 件)

[学会発表] (計 1 件)

① 西條朋行、PET による ECT の作用機序の研究、第 23 回日本総合病院精神医学会総会、2010 年 11 月 27 日、都市センターホテル

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西條 朋行 (SAIJO TOMOYUKI)

東京芸術大学・大学院映像研究科・非常勤講師

研究者番号：50373014

(2) 研究分担者

大久保 善朗 (OKUBO YOSHIRO)

日本医科大学・医学研究科・教授

研究者番号：20213663

一宮 哲哉 (ICHIMIYA TETSUYA)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：50398864