

平成 21 年 6 月 7 日現在

研究種目：	基盤研究(C)
研究期間：	2007 ～ 2008
課題番号：	19591380
研究課題名(和文)	うつ病患者における電気けいれん療法の臨床効果とサイトカイン発現量変化に関する研究
研究課題名(英文)	Alterations in inflammatory factors mRNA expression levels after the modified electroconvulsive therapy in depression.
研究代表者	
	西田 勇彦 (Nishida Takehiko)
	大阪医科大学・医学部・助教
	研究者番号： 80330091

研究成果の概要：

我々は m-ECT を行った統合失調症とうつ病の患者群において、INF-gamma、TNF-alpha、IL-4、IL-6 の 4 つの炎症性サイトカイン発現量を経時的に測定し、その変化と臨床効果を調べた。その結果、両疾患ともに m-ECT 前後で有意に Th サイトカインバランスが変化しており、統合失調症群では Th1 へ、うつ病群では Th2 へのシフトが認められ、m-ECT の効果発現機序の一部には炎症性サイトカインが関与することが示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	2,500,000	750,000	3,250,000
20年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：精神生理学

1. 研究開始当初の背景

精神疾患の病態生理には神経伝達物質などの神経系だけでなく、コルチゾールなどの内分泌系、炎症性サイトカインなどの免疫系も関与する。精神疾患の急性期には Th サイトカインバランスが変化することが知られ

ており、統合失調症は Th2 へ、うつ病は Th1 へシフトする。Th サイトカインは、indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) の酵素活性と tryptophan-kynurenine 代謝回転を変化させるため、統合失調症では kynurenic acid の増加、うつ病では kynurenic acid の減少

が認められる。この kynurenic acid はグルタミン酸作動性神経伝達を調節しており、統合失調症患者では N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体機能低下、うつ病患者では NMDA 受容体機能亢進が惹起され、それぞれの精神症状が発現すると考えられている (Muller N., 2008)。また、抗精神病薬と抗うつ薬の作用機序の一部に炎症性サイトカインが関与していることが示唆されている。これまでに、うつ病患者に対して m-ECT を行い TNF-alpha 発現量の正常化と症状改善に相関が見られたという報告があり、ECT の作用機序の一部は免疫学的な炎症反応の改善である可能性が示唆されてきた。また、他にも個々の cytokine とうつ病などの精神疾患あるいは電気けいれん療法の効果との相関をみる研究はいくつありますが、一致した見解が得られていなかった。

2. 研究の目的

これまでの ECT に関するサイトカインの報告で一致した結果が報告されていない理由として考えられることは、個々の Cytokine の単純な発現量の変化が症状変化や臨床効果をもたらすのではなく Th1 Cytokine と Th2 Cytokine の比率の変化が重要であるからだと考えた。今回は Th1 Cytokine として、TNF-alpha と INF-gamma、Th2 Cytokine として IL-4 と IL-6 mRNA 発現量を定量して Th Cytokine balance と臨床効果との相関を調べた。

3. 研究の方法

DSM-IV の診断基準に基づいて大うつ病性障害、統合失調症と診断され、大阪医科大学精神神経科に入院しているもののうち、本人あるいは代諾者により研究への同意を得られた患者を対象とした。本研究は大阪医科大学倫理委員会の承諾を受けており、研究に関す

る全ての過程は個人情報保護、人権に配慮して行った。電気けいれん療法は週 2 回で 3 週間連続で行い、原則として計 6 回の電気けいれん療法を 1 クールとした。初回電気けいれん療法の前日、3 回目の翌日、1 クール終了翌日と 1 週間後に採血を行い、その際にうつ病患者に対しては MADRAS、統合失調症患者に対しては BPRS で臨床効果の推移を評価した。

4. 研究成果

うつ病

正常対照群の各サイトカインの定量値の平均と ECT 前のうつ病患者の各サイトカインの定量値に関して、mann-whitney の U 検定を行い比較したところ、今回検討した全てのサイトカインにおいてうつ病患者の方が mRNA 発現量が高い傾向が認められ、TNF- α においてはうつ病患者が正常対象群より有意に発現量が高かった。

うつ病患者の各サイトカインの変化を治療経過で見たところ、Th1 サイトカインである TNF- α と IFN- γ では減少傾向が見られ、Th2 サイトカインである IL-4、IL-6 では明らかな変化は認められなかった。

Th1 サイトカインである TNF- α 、IFN- γ の和と Th2 サイトカインである IL-4、IL-6 の和の比をとってその変化を治療経過で見たところ、有意に減少しており、Th2 へのシフトが認められた。統合失調症患者です。全ての症例で症状の改善を認めました。

統合失調症

正常対照群の各サイトカインの定量値の平均と ECT 前の統合失調症患者の各サイトカインの定量値を比較したところ、今回検討した全てのサイトカインにおいて統合失調症患者群の方が高値となっていた。

統合失調症患者の各サイトカインの変化を治療経過でみたところ、Th1 サイトカインであるTNF- α の増加傾向とTh2 サイトカインであるIL-6の減少傾向が見られたが、Th1 サイトカインであるIFN- γ とTh2 サイトカインであるIL-4では明らかな変化傾向は見られなかった。

Th1 サイトカインであるTNF- α 、IFN- γ の和とTh2 サイトカインであるIL-4、IL-6の和の比をとってその変化を治療経過で見たところ、比は有意に増加しており、Th1へのシフトが認められた。

結論

個々のCytokineの発現量の変化でも、幾つかは臨床症状の改善と共に変化を認めたが、変化しないものもあり、個々のcytokineの発現量が臨床症状と関係があるとは言えなかった。それに対し、Th1 CytokineとTh2 Cytokineの比でみると、大うつ病性障害ではTh2 優位へ、統合失調症ではTh1 優位へ臨床症状の改善と共に比率の変化を認めることが出来た。個々のCytokineの単純な発現量の変化が症状変化や臨床効果をもたらすのではなく、Th1 CytokineとTh2 Cytokineの比率の変化が効果発現に重要であることが示唆された。

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2件)

1) 中野友義, 西口昌樹, 西田勇彦, 堀貴晴, and 米田博 (2008). 遷延する昏迷様状態に対し修正型ectを行い、完全寛解に至った非定型精神病の一例. 精神神経学雑誌 110, 449. (査読無)

2) 堤淳, 金沢徹文, 川茂聖哉, 西口昌樹,

菊山裕貴, 法橋明, 康純, and 米田博 (2007). 【非定型精神病】 非定型精神病的遺伝子. 精神科 11, 108-113.

(査読有)

[学会発表] (計6件)

1) 第21回総合病院精神医学会 2008年11月28日-29日 千葉

うつ病患者における修正型電気けいれん療法施行後の炎症関連因子の変化-正常対照群の炎症関連因子の変化と比較して-

堤淳, 川茂聖哉, 稲田貴士, 西口昌樹, 岡本洋平, 金沢徹文, 菊山裕貴, 西田勇彦, 法橋明, 稲田泰, 江村成就, 康純, 米田博

2) 16stWCPG (World Congress on Psychiatric Genetics) October11-15 2008 Osaka, Japan. Alterations in inflammatory factors mRNA expression levels after the modified electroconvulsive therapy and medical treatment in schizophrenia.

Tsutsumi, A., Nishida, T., Kanazawa, T., Kawashige, S., Tanimura, Y., Nishiguchi, M., Kikuyama, H., Hanaoka, T., Hokyo, A., Koh, J., Yoneda, H.

3) 第30回生物学的精神医学会 2008年9月11日-13日富山

Alterations in inflammatory factors mRNA expression levels after the modified electroconvulsive therapy and medical treatment in Schizophrenia.

Tsutsumi, A., Kawashige, S., Nishida, T., Kikuyama, H., Kanazawa, T., Nishiguchi, M., Hokyo, A., Koh, J., Yoneda, H.

4) 第27回躁うつ病の薬理生化学的研究懇話

会 2008年6月20日-21日 神奈川
非定型精神病患者における免疫反応カスケ
ードの変化について

菊山裕貴, 法橋明, 西田勇彦, 西口昌樹,
堤淳, 川茂聖哉, 金沢徹文, 岡村武彦, 米
田博

5) XV The International Society of
Psychiatric Genetics, New York, October
7-11, 2007.

Alterations in PD-1 pathway mRNA
expression levels in modified
electroconvulsive therapy.

A. Tsutsumi, T. Kanazawa, H. Kikuyama, T.
Nishida, M. Nishiguti, A. Hokyō, J. Koh,
S. Kawahige, H. Yoneda.

6) 第29回日本生物学的精神医学会(2007年
7月11-13日)札幌

Alterations in inflammatory factors mRNA
expression levels after the modified
electroconvulsive therapy.

A. Tsutsumi, T. Nishida, H. Kikuyama, T.
Kanazawa, M. Nishiguchi, A. Hokyō, J. Koh,
H. Yoneda.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西田 勇彦 (Nishida Takehiko)
大阪医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 80330091

(2) 研究分担者

西口 昌樹 (Nishiguchi Masaki)
大阪医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 70418937

米田 博 (Yoneda Hiroshi)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 30140148