

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09830

研究課題名(和文) 活性化グリアの観点から試みる電気けいれん療法の効果発現メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of therapeutic efficacy mechanism of electroconvulsive therapy from the view point of activated glia

研究代表者

橋岡 禎征 (HASHIOKA, SADAYUKI)

島根大学・医学部・講師

研究者番号：00622523

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：電気けいれん療法は薬物抵抗性、難治性精神疾患に有効だが、その効果発現メカニズムについては、未だ仮説程度の解明状況である。我々は活性化グリアの観点から、電気けいれん療法の効果発現メカニズムを実験的に解明する試みを行った。Gunnラットに電気けいれんを施行すると、統合失調症様、およびうつ病様の異常行動は改善し、海馬におけるマイクログリオシス、およびアストロサイトーシスも有意に抑制された。以上の結果より、電気けいれんの治療効果は、活性化マイクログリア、および活性化アストロサイトを抑制することによって発現している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Although electroconvulsive therapy (ECT) is regarded as one of the efficient treatments for intractable psychiatric disorders, the mechanism of therapeutic action remains unclear. Gunn rats showed schizophrenia-like behavior and depressive-like behavior. In their hippocampus, we found both microgliosis and astrogliosis. Electroconvulsive shock (ECS), the animal model of ECT, ameliorated schizophrenia-like behavior and depressive-like behavior of Gunn rats and attenuated microgliosis and astrogliosis in the hippocampus of Gunn rats. Accordingly, therapeutic effects of ECT may be exerted, at least in part, by inhibition of glial activation.

研究分野：精神科学

キーワード：電気けいれん療法 ミクログリア アストロサイト Gunnラット

1. 研究開始当初の背景

電気けいれん療法 (ECT; electroconvulsive therapy) は、頭部に通電して全般性けいれんを誘発することにより、薬物抵抗性・難治性のうつ病をはじめとする気分障害や統合失調症などの精神症状を改善させる身体療法である。ECT は 1938 年にイタリアの Cerletti と Bini らに報告されて以来、今日でも世界中で多くの精神疾患患者に対し施行されており、メタ解析においても ECT の有効性と安全性が再確認されている。しかし、ECT の効果発現メカニズムについてはいくつかの仮説があるのみで、現状未解明である。Gunn ラットは先天的に高ビリルビン血症を伴い、海馬領域でグリオーシスを形成する、「活性化グリアのモデル動物」であり、ECT の臨床適応となる統合失調症およびうつ病に類似した異常行動を共に呈する、「両精神疾患の症状モデル動物」でもある。活性化グリアと精神症状発現との相関を検討する上で、Gunn ラットの特長は非常に有力であるが、このような病態動物を用いて、活性化グリアの免疫組織化学的定量解析、炎症・神経毒性マーカーの生化学的定量ならびに行動解析を包括的にを行い、ECT の作用メカニズムを探求した研究は見当たらない。活性化グリアの抑制を介した ECT の効果発現メカニズムが明らかになれば、科学的根拠に基づいた ECT 施行が可能となり、よりけいれんの少ない、患者に対する侵襲が低い、グリアへの作用に特化した ECT への改良も可能になると思われる。また ECT の作用メカニズムを通じて、現在の薬物治療とは異なった活性化グリアの視点からの薬物開発も可能になるものと考えられる。

2. 研究の目的

活性化グリアの観点から、未だ解明されていない ECT の効果発現メカニズムを実験的に解明する一環として、Gunn ラットに ECT を施行し、統合失調症様およびうつ病様の異常行動の変化と、活性化グリアの形態的および機能的変化の相関を詳細に検討する。

3. 研究の方法

(1) 行動解析

1-1. 統合失調症様行動の測定

プレパルスインヒビション試験を用いて、Gunn ラットの統合失調症に類似した異常行動および認知障害を健常 Wistar ラットとの比較によって評価した。本研究ではこれらの行動試験で、ECT によって Gunn ラットの統合失調症様行動は改善するかどうか、Sham 群との比較検討を行った。

1-2. うつ病様行動の測定

強制水泳試験、尾懸垂試験を用いて、Gunn ラットがうつ病に類似した異常行動を呈するかどうか、健常 Wistar ラットとの比較

によって評価した。さらにこれらの行動試験で、ECT によって Gunn ラットのうつ病様の異常行動が改善するかどうか、Sham 群との比較検討を行った。

(2) 活性化グリア (グリオーシス) の形態・定量的解析

2-1. 活性化ミクログリアの定量的解析

ECT によって Gunn ラットの活性化ミクログリアが抑制されるかどうか、ミクログリアマーカーである抗 CD11b 抗体を用いた免疫組織化学的手法を用い、海馬領域における CD11b 免疫反応陽性面積を自動解析ソフト (ImageTool V3.0) で測定した。

2-2. 活性化アストロサイトの定量的解析

ECT によって Gunn ラットの活性化アストロサイトが抑制されるかどうか、アストロサイトマーカーである抗 GFAP 抗体を用いた免疫組織化学的手法を用い、海馬領域における GFAP 免疫反応陽性面積を ImageTool V3.0 で測定した。

以上の結果を踏まえ、ECT による Gunn ラットの行動変化と、海馬グリオーシスの形態的・機能的変化との相関を詳細に検討した。

4. 研究成果

Gunn ラットにおける統合失調症様の異常行動については、プレパルス抑制試験を用い、ECT 施行群と未施行 (Sham) 群を比較した。その結果、Gunn ラット Sham 群では、プレパルス抑制が阻害され、統合失調症と同じパターンを示したが、Gunn ラット ECT 群では、阻害されたプレパルス抑制が有意に抑制された。Gunn ラットにおけるうつ病様の異常行動については、強制水泳試験、および尾懸垂試験を用い、ECT 施行群と未施行 (Sham) 群を比較した。その結果、両試験において、Gunn ラット Sham 群の絶望状態を示す無動時間は Wistar ラット Sham 群に比べ有意に長く、うつ病と同じパターンを示した。Gunn ラット ECT 群では、Gunn ラット Sham 群に比べ、無動時間は有意に短かった。つまり Gunn ラットの統合失調症様、うつ病様の異常行動は、ECT によって有意に改善された。

さらに Gunn ラットの脳における、ミクログリオーシスおよびアストログリオーシス、つまり活性化ミクログリアおよび活性化アストロサイトを、それぞれ CD11b、GFAP を用いて、免疫組織化学的に定量分析したところ、海馬領域にて Gunn ラット Sham 群は、健常コントロールである Wistar ラットに比べ、有意に CD11b、ならびに GFAP の発現が亢進しており、ミクログリアならびにアストロサイトの活性化が示唆された。Gunn ラット海馬における CD11b、ならびに GFAP の発現亢進は ECT によって、有意に抑制され、ECT による活

性化ミクログリア、および活性化アストロサイトの抑制効果が示唆された。

以上の結果から、電気けいれんの治療効果は、海馬における活性化ミクログリア、および活性化アストロサイトを抑制することによって発現している可能性が示唆された。

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 5 件)

1. Arauchi R*, Hashioka S*, Tsuchie K, Miyaoka T, Tsumori T, Limoa E, Azis IA, Oh-nishi A, Miura S, Otsuki K, Kanayama M, Izuhara M, Nagahama M, Kawano K, Araki T, Liaury K, Azis N, Wake R, Hayashida M, Inoue K, Horiguchi J. Gunn rats with glial activation in the hippocampus show prolonged immobility time in the forced swimming test and tail suspension test. *equal contribution. Brain & Behavior 2018 in press

2. Hashioka S, Suzuki H, Nakajima D, Miyaoka T, Wake R, Hayashida M, Horiguchi J, Klegeris A. Metabolomics analysis implies noninvolvement of the kynurenine pathway neurotoxins in the interferon- γ -induced neurotoxicity of adult human astrocytes. Neuropsychiatry 2017. 7: 156-163.

3. Limoa E, Hashioka S, Miyaoka T, Tsuchie K, Arauchi R, Azis IA, Wake R, Hayashida M, Araki T, Furuya M, Liaury K, Tanra AJ, Horiguchi J. Electroconvulsive shock attenuated microgliosis and astrogliosis in the hippocampus and ameliorated schizophrenia-like behavior of Gunn rat. J. Neuroinflammation 2016. 13: 230-242.

4. Hashioka S, McGeer EG, Miyaoka T, Wake R, Horiguchi J, McGeer PL. Interferon- γ -induced neurotoxicity of human astrocytes. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 2015. 14: 251-256.

5. Hashioka S, McGeer PL, Miyaoka T, Wake R, Horiguchi J. Can inhibition of microglial activation cure schizophrenia? Schizophr. Res. 2015. 168: 583-584.

[学会発表] (計 6 件)

1. Azis IA, Hashioka S, Miyaoka T, Tsuchie K, Arauchi R, Miura S, Izuhara M, Kanayama M, Arianna R, Limoa E, Wake R, Hayashida M, Araki T, Furuya M, Liaury K, Tanra AJ, Horiguchi J. Depression-like behavior in Gunn rats. 第 58 回中国四国精神神経学会 2017 年 11

月 24 日 徳島

2. Limoa E, Hashioka S, Miyaoka T, Tsuchie K, Arauchi R, Wake R, Hayashida M, Araki T, Furuya M, Azis IA, Liaury K, Tanra AJ, Horiguchi J. Electroconvulsive shock attenuated microgliosis and astrogliosis in the hippocampus and ameliorated schizophrenia-like behavior of Gunn rat. 第 64 回山陰精神神経会. 出雲, 2016. 7. 9

3. Limoa E, Hashioka S, Miyaoka T, Tsuchie K, Arauchi R, Wake R, Hayashida M, Araki T, Furuya M, Azis IA, Liaury K, Tanra AJ, Horiguchi J. Electroconvulsive shock ameliorated the schizophrenia-like behavior and attenuated the glial activation in the hippocampus of Gunn Rat. 30th CINP WORLD CONGRESS OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. (COEX) Seoul, July 3-5, 2016

4. Arauchi R, Hashioka S, Tsuchie K, Miyaoka T, Wake R, Hayashida M, Limoa E, Azis IA, Araki T, Horiguchi J. Gunn rats show depression-like behavior and microglial activation in the hippocampus. 30th CINP WORLD CONGRESS OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY. (COEX) Seoul, July 3-5, 2016

5. Limoa E, Hashioka S, Miyaoka T, Tsuchie K, Arauchi R, Wake R, Hayashida M, Araki T, Furuya M, Azis IA, Liaury K, Tanra AJ, Horiguchi J. Electroconvulsive Shock Ameliorated the Schizophrenia-Like Behavior and Altered the Expression of CD11b, GFAP and Indoleamine 2,3-Dioxygenase in the Hippocampus of Gunn Rat. WPA International Congress 2015 (AsCNP). Taipei, TAIWAN, November 18-22, 2015

6. Limoa E, 橋岡禎征, 宮岡剛, 土江景子, 荒内亮輔, 和氣玲, 林田麻衣子, 荒木智子, Tanra AJ, 堀口淳. Electroconvulsive shock altered schizophrenia-like behavior and glial activation in Gunn Rat. 第 42 回日本脳科学会. (ANA ホリディインリゾート宮崎) 宮崎, 2015. 11. 12-13

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋岡 禎征 (HASHIOKA SADAYUKI)
島根大学・医学部・講師
研究者番号：00622523

(2) 研究分担者

津森 登志子 (TSUMORI TOSHIKO)
広島県立大学・保健福祉学部・教授
研究者番号：30217377

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()