

令和元年9月25日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09842

研究課題名(和文) 治療抵抗性うつ病のGABA機能評価によるrTMSの治療機作と反応性予測指標の解明

研究課題名(英文) A Study of Therapeutic Mechanism and Response Prediction Index of rTMS for Treatment Resistant Depression by Evaluation of GABAergic Function

研究代表者

鷓飼 聡 (Ukai, Satoshi)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：80324763

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：研究開始当初の目的は、治療抵抗性うつ病におけるGABA機能の障害を示し、GABA機能の障害とrTMSへの反応性の関連を明らかにすることであったが、脳の機能障害の評価には新しい脳構造・機能画像解析を用いて脳内神経ネットワーク障害でも評価することとした。うつ病に対するrTMSが治療機器の国内承認が遅れたために延期となり、脳構造・機能画像解析によるrTMSの作用機作と治療反応性の予測指標の解明を優先した。これにより、精神疾患に対する種々の脳構造・機能画像解析法を開発するとともに、それらの手法によって精神疾患の病態研究について多くの研究成果を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の開始当初、米国ではすでに薬物治療に抵抗するうつ病に対してrTMSが認可されていたものの、その作用機作は不明であり、さらに本治療に有効性が高いと見込まれる患者群の選択の補助となる予測指標の解明が求められていた。本研究の計画段階では脳のGABA機能に着目していたが、後には脳構造・機能画像解析を用いて脳内神経ネットワークの障害に着目して解明することとした。時間の制約から、最終目標には到達できなかったが、うつ病を含む気分障害、統合失調症の病態解明に資する種々の脳構造・機能画像解析法を開発するとともに、それらの手法を用いた精神疾患の病態研究をおこない、多くの研究成果を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：At the beginning of this study, our main purposes were to show the impairment of GABAergic function in treatment-resistant depression and to clarify the relationship between GABAergic function and effectiveness of rTMS. In the process of the study, we decided to evaluate brain network dysfunction using not only GABAergic function but also new brain structure / functional image analysis. The rTMS treatment for depression was necessary for carrying out this study, but this treatment was postponed due to the delay in the domestic approval of rTMS devices. Therefore, we prioritized the examination of the therapeutic mechanisms of rTMS and the predictors of treatment responsiveness. We have successfully developed several brain structure / functional image analysis methods. We elucidated the treatment mechanism and examined the treatment responsiveness of rTMS for mood disorders and schizophrenia. We also obtained several important results about pathophysiology of psychiatric disorders.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 磁気刺激 GABA 機能的神経ネットワーク 微細脳構造異常

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

治療抵抗性うつ病の治療成績の改善は精神科臨床の大きな課題である。米国 STAR*D 研究の結果によれば、各種の抗うつ薬や増強療法、認知行動療法を併用してもうつ病の累積寛解率は 67% 程度に留まっている。修正型電気けいれん療法 (ECT) は薬物療法を上回る治療成績を示すが、全身麻酔や痙攣発作中の循環系有害事象などの侵襲性があり、慎重に適応や運用を検討する必要がある。そのような中で、反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) による治療が、治療抵抗性うつ病に対して 2008 年に米国 FDA に認可された。rTMS は侵襲性や認知機能の障害が少なく、大規模二重盲検試験で治療抵抗性うつ病への有効性が確認された。しかし、うつ病の治療アルゴリズムにおける rTMS の位置づけのエビデンスは不十分で、例えばカナダうつ病治療ガイドライン (CANMAT) においても rTMS が治療抵抗性うつ病のどの治療段階で選択されるべきかが明確でなかった。このように、治療抵抗性うつ病に対して rTMS を有効に臨床応用していくために、その治療機作を明らかにし、治療選択の補助となる治療反応性予測指標を解明することが求められていた。

一方、モノアミン仮説に基づく抗うつ薬に抵抗性の患者が存在する中で、GABA 機能の障害が新たなうつ病の病態仮説として注目されるようになった。例えば、うつ病では血清や脳脊髄液の GABA 濃度や脳皮質組織の GABA 関連遺伝子発現が低下し、治療抵抗性うつ病は GABA 機能の障害がより強いと報告された。また、ECT や脳深部刺激療法による GABA 機能の改善も報告されていた。

さらに、rTMS による GABA 機能への作用が注目されてきていた。rTMS は neural synchrony を誘導することにより GABA 機能を賦活するとされ、rTMS 後の GABA 性皮質抑制の増強が健常者、うつ病患者で報告された。当教室でも、健常者に対する rTMS 後の GABA 機能の増強や、うつ病、耳鳴に対する rTMS 治療後の GABA 機能の増強を報告していた。

これらの知見などから、うつ病における治療抵抗性の要因の一つに GABA 機能の障害があり、GABA 機能が障害されているうつ病患者は rTMS への反応性が良い可能性があると考え、治療抵抗性うつ病群の GABA 機能を 2 連発経頭蓋磁気刺激 (ppTMS) と脳波ガンマ帯域活動 (GBA) を用いて評価することで、治療抵抗性うつ病における GABA 機能障害と rTMS への反応性の関連を明らかにする着想に至った。

2. 研究の目的

研究開始当初の目的は、1) 治療抵抗性うつ病における GABA 機能の障害、2) 治療抵抗性うつ病における rTMS 治療前の GABA 機能と治療反応性の関連、3) 治療抵抗性うつ病における rTMS 治療による GABA 機能の変化と治療反応性の関連、の 3 点を重点的に検討することであった。実際の研究の遂行にあたっては、1) 脳機能の評価は GABA 機能の障害に絞らずに、うつ病を含む気分障害と統合失調症の脳内の神経ネットワーク障害の背景について、新しい脳構造・機能画像解析を開発・用いて脳の微細構造異常と機能障害の評価から検討すること、2) GABA 機能異常、微細構造・機能異常を評価することによって rTMS の治療機作と治療反応性の予測性を検討することとした。

3. 研究の方法

研究の当初の目的の達成のために、1) 健常群、抗うつ薬の初期治療に反応したうつ病群、2 剤の抗うつ薬に治療反応のなかった治療抵抗性うつ病群、の 3 群間で上記の指標を比較することにより、抗うつ薬への治療抵抗性と GABA 機能障害の関連を明らかにする。2) 治療抵抗性うつ病群を、rTMS による治療反応群と非反応群に区分し、rTMS 前の各種の指標を rTMS 反応群と非反応群で比較することで rTMS 治療前の各種指標と rTMS への反応性の関連を明らかにする。3) rTMS による指標の変化を rTMS 反応群と非反応群で比較することで rTMS の各指標への作用と rTMS への反応性の関連を明らかにすることを目指していた。

うつ病患者への rTMS 治療には、本研究の計画段階では、従来から使用していた機器 (英国 Magstim 社製の Magstim Super Rapid) を用いて臨床研究として開始する予定であった。しかし、2008 年に米国 FDA によって米国 Neuronetics 社の NeuroStar がうつ病の rTMS 治療器として承認されたことにより、国内でも同機が承認、保険収載される可能性が強くなったことから、rTMS によるうつ病治療の開始は NeuroStar の導入後まで一旦延期し、GABA 機能評価と相補的に用いることを目的に脳構造・機能画像においても作用機作や治療反応性の予測指標を評価できる準備を進めることを優先することとなった。結局、NeuroStar の国内導入が大幅に遅れたためにうつ病治療を本研究計画期間には遂行できず、本研究の研究計画は大幅に変更することを余儀なくされた。しかし、うつ病を含む気分障害、統合失調症に対する rTMS の治療機作・治療反応性を評価することを目的に種々の脳構造・機能画像解析法を開発するとともに、それらの手法を用いた精神疾患の病態研究では、いくつかの重要な成果を得ることができた。

研究期間は 2019 年 3 月に終了したが、2019 年度中には NeuroStar によるうつ病治療の保険診療が開始される予定であるので、今後、本研究で得られた知見を基に、うつ病の rTMS の治療機作・治療反応性について、GABA 機能とともに、各種の脳機能・構造画像解析手法による評価をあわせて、rTMS の治療機作の解明、エビデンスのさらなる獲得にむけて検討を進めていく予定である。

4. 研究成果

主な論文発表した研究成果を以下に記す。

(1) GABA 機能に関連する rTMS の治療機作、治療効果の予測指標の検討

イ) rTMS の治療機作の検討の一環として、耳鳴りに対して rTMS を施行した患者について、ppTMS を用いて、GABA 機能の関与が推定される治療後の皮質興奮性の低下について、SPECT を用いて報告した(Takahashi S, Ukai S, et al, 2015)。

ロ) 統合失調症をはじめ種々の精神疾患の病態研究で注目されている、上側頭回 前頭葉の脳部位間の結合性の評価における TMS/NIRS の有用性について、健常被験者を用いて検討・報告した(高橋、鵜飼他, 2015)。

(2) 気分障害・統合失調症の認知機能障害の病態研究や rTMS の治療機作の検討に資する新しい脳機能・構造画像解析法の開発と応用

イ) 統合失調症の病態研究、rTMS の治療機作の検討への応用を目指して、関心領域を設定しないで全脳の白質の異常を探索的に評価できる diffusion tensor imaging (DTI) の tract-based special statistics (TBSS) 解析を用いてうつ病、双極性障害の病態を検討し、両疾患群における前頭葉を連絡する軸索髄鞘の障害と、うつ病群における脳梁の白質線維の障害と認知機能障害の関連を示し、気分障害で認められる認知機能障害には神経ネットワークの障害が関与し、それらの障害には白質神経線維束の微細構造という解剖学的なレベルの異常が関連しているとの仮説を支持する報告をおこなった(Yamada S, Ukai S, et al, 2015)。

ロ) 統合失調症の病態研究として、ヒトの脳で神経伝導速度を調整する役割を担うミエリンの量を反映する MRI の T1w/T2w 比の脳内変化を検討し、GAF の低下や陽性症状の強さと同様の低下が関連することを示し、統合失調症の神経発達障害の機作仮説の一つであるミエリンの形成不全を支持する報告をおこなった(Iwatani J, Ukai S, et al, 2015)。

ハ) 双極性障害の感覚運動ネットワークにおける脳梁を介した半球間の結合異常について、DTI による TBSS 解析と安静時機能的 MRI を合わせて用いて解析を行い、半球間の感覚運動ネットワークの機能障害は、脳梁の神経線維束の障害と関連し、本障害が双極性障害における情動の情報処理の障害の背景の一つである可能性を示すことができた(Ishida T, Ukai S, et al, 2017a)。

ニ) 上述の全脳におけるミエリンの異常を簡便かつ鋭敏に捉える MRI の T1w/T2w 比を用いた解析法を気分障害に応用し、双極性障害における脳梁、放線冠、内包、中小脳脚、小脳を含む広範な領域で白質におけるミエリンの異常を示し、双極性障害の病態把握や早期診断にも本解析法が有用であることを報告した(Ishida T, Ukai S, et al, 2017b)。

ホ) てんかん精神病を発症しやすい側頭葉てんかんの患者群について、ミエリンの障害の程度を全脳で推定可能な DTI の TBSS 解析を用いて評価した。脳内の広範囲で軸索髄鞘の障害を示唆する白質の微小構造異常変化が生じ、その障害の程度が罹病機関と相関することを示し、同疾患の病態把握にも本解析法が有用であることを英文論文で報告した。(Tsuda K, Ukai S, et al, 2018)。

ヘ) 双極性障害、うつ病、統合失調症に生じる認知機能障害の異同について、主に TBSS 解析を用いて白質の微細構造異常の異同との関連から検討し、3 群ともに脳内の広い領域で、軸索髄鞘のミエリンの障害の程度と関連する FA 値の低下を認め、さらに、うつ病ではミエリンの障害の程度と認知機能障害が相関するとの知見得て、国際学会で発表し(Yamada S, Ukai S, et al, 2018)、英文論文として投稿中である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 15 件)

鵜飼聡: ECT と rTMS のこれから . 精神科治療学 34:95-100, 2019、査読無

Tsuda K, Tsuji T, Ishida T, Takahashi S, Yamada S, Ohoshi Y, Terada M, Shinosaki K, Ukai S: Widespread abnormalities in white matter integrity and their relationship with duration of illness in temporal lobe epilepsy, *Epilepsia Open* 3:247-254, 2018. doi 10.1002/epi4.12222、査読有

鵜飼聡: うつ病治療における反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)の位置付け . 最新精神医学 23:501-508, 2018、査読無

Ishida T, Donishi T, Iwatani J, Yamada S, Takahashi S, Ukai S, Shinosaki K, Terada M, Kaneoke Y: Interhemispheric disconnectivity in the sensorimotor network in bipolar disorder revealed by functional connectivity and diffusion tensor imaging analysis. *Heliyon* 3:e00335, 2017. doi: 10.1016/j.heliyon.2017.e00335、査読有

Ishida T, Donishi T, Iwatani J, Yamada S, Takahashi S, Ukai S, Shinosaki K, Terada M, Kaneoke Y: Elucidating the aberrant brain regions in bipolar disorder using T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio images. *Psychiatry Res Neuroimaging* 263: 76-84, 2017. doi.org/10.1016/j.psychres.2017.03.006、査読有

鵜飼聡: うつ病に対する rTMS (反復経頭蓋磁気刺激) 治療の認可後の課題、精神医学、59:990-991, 2017、査読無

津田久美、辻富基美、石田卓也、高橋隼、山田信一、大星裕司、寺田正樹、篠崎和弘、鶴飼聡：側頭葉てんかんにおける脳梁での TSA、TBSS による拡散テンソル画像の検討。大阪てんかん研究会雑誌 28:21-27, 2017、査読有

鶴飼聡：rTMS（反復経頭蓋磁気刺激）によるうつ病治療の現況と課題、精神神経学雑誌、118:98-105, 2016、査読有

鶴飼聡、高橋隼、篠崎和弘：神経精神領域における反復経頭蓋磁気刺激：統合失調症を中心に、最新精神医学、21:131-137, 2016、査読無

Takahashi S, Ukai S, Tsuji T, Ueyama T, Kono M, Yamanaka N, Shinosaki K: Reduction of cortical excitability and increase of thalamic activity in a low-frequency rTMS treatment for chronic tinnitus. Neurocase 21:339-344, 2015. doi: 10.1080/13554794.2014.893000、査読有

Yamada S, Takahashi S, Ukai S, Tsuji T, Iwatani J, Tsuda K, Kita A, Sakamoto Y, Yamamoto M, Terada M, Shinosaki K: Microstructural abnormalities in anterior callosal fibers and their relationship with cognitive function in major depressive disorder and bipolar disorder: a tract-specific analysis study. J Affect Disord 174:542-548, 2015. doi: 10.1016/j.jad.2014.12.022、査読有

Ueyama T, Donishi T, Ukai S, Yamamoto Y, Ishida T, Tamagawa S, Hotomi M, Shinosaki K, Yamanaka N, Kaneoke Y: Alterations of regional cerebral blood flow in tinnitus patients as assessed using single-photon emission computed tomography. PLoS One 10:e0137291, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0137291、査読有

Iwatani J, Ishida T, Donishi T, Ukai S, Shinosaki K, Terada M, Kaneoke Y: Use of T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio images to elucidate changes in the schizophrenic brain. Brain Behav 5:e00399, 2015. doi: 10.1002/brb3.399、査読有

篠崎和弘、鶴飼聡、高橋隼：rTMS の一般臨床治療への導入、精神科治療学、30:71-74, 2015、査読無

高橋隼、鶴飼聡、喜多彬、山田信一、正山勝、辻富基美、篠崎和弘：rTMS/NIRS 同時測定による上側頭回 - 前頭葉の脳部位間結合性の評価、日本薬物脳波学会雑誌、16:23-28, 2015、査読有

〔学会発表〕(計 18 件)

Yamada S, Takahashi S, Ishida T, Ohoshi Y, Tsuji T, Terada M, Ukai S: White matter microstructural abnormalities and their relationship with cognitive impairment in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry, Kobe, 2018

Yamada S, Takahashi S, Ishida T, Ohoshi Y, Tsuji T, Ukai S: Widespread white matter microstructural abnormalities related to cognitive impairment in schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. The 11th Annual Scientific Meeting Hong Kong Society of Biological Psychiatry, Hong Kong, 2018

鶴飼聡：エキスパートレクチャー 精神疾患に対する rTMS 治療、第 48 回日本臨床神経生理学会、東京都、2018

山下円香、下川哲也、山田信一、高橋隼、辻富基美、鶴飼聡、種村留美：統合失調症における安静時 task-positive networks と task-negative network の機能的分離の低下と注意機能との関係、第 42 回日本神経心理学学会学術集会、山梨市、2018

山下円香、下川哲也、山田信一、高橋隼、辻富基美、鶴飼聡：安静時 fMRI データを用いた統合失調症の判別分析、第 40 回 Fm0 研究会、堺市、2018

山田信一、高橋隼、石田卓也、大星裕司、寺田正樹、篠崎和弘、鶴飼聡：統合失調症と気分障害における白質微細構造異常と認知機能障害との関係：DTI 研究、第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会、札幌市、2017

津田久美、辻富基美、石田卓也、高橋隼、山田信一、寺田正樹、篠崎和弘、鶴飼聡：側頭葉てんかんにおける TBSS 解析を用いた白質構造異常の検討、第 51 回日本てんかん学会学術集会、京都市、2017

大星裕司、高橋隼、山田信一、津田久美、石田卓也、寺田正樹、篠崎和弘、鶴飼聡：統合失調症における脳梁白質神経線維の微細構造異常と認知機能障害の関連、第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会、札幌市、2017

石田卓也、岩谷潤、山田信一、高橋隼、鶴飼聡、篠崎和弘、堂西倫弘、寺田正樹、金桶吉起：双極性障害における脳梁の構造異常と半球間機能的結合異常との関連、第 19 回日本脳機能マッピング学会、京都市、2017

大星裕司、高橋隼、山田信一、津田久美、石田卓也、鶴飼聡、寺田正樹、篠崎和弘：統合失調症における脳梁白質神経線維の微細構造異常と認知機能障害の関連、第 39 回 Fm0 研究会、大阪市、2017

津田久美、辻富基美、石田卓也、高橋隼、山田信一、鶴飼聡、寺田正樹、篠崎和弘：側頭葉てんかんにおける Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) による拡散テンソル画像の検討、第 20 回日本精神保健・予防学会学術集会、東京都、2016

津田久美、辻富基美、山田信一、喜多彬、高橋隼、鵜飼聡、寺田正樹、篠崎和弘：Diffusion Tensor Imaging による側頭葉てんかんの脳梁での定量的解析、第 4 回ニューロカンファレンス 和歌山、和歌山市、2016

Takahashi S, Ukai S, Kose A, Tsuji T, Shinosaki K: Increased cortical excitability and its relationship with cognitive impairment in schizophrenia. WPA Regional Congress Osaka, Osaka, 2015

鵜飼聡：rTMS（反復経頭蓋磁気刺激）によるうつ病治療の現況と課題（教育講演）、第 111 回日本精神神経学会学術総会、大阪、2015

高橋隼、鵜飼聡、正山勝、小瀬朝海、辻富基美、篠崎和弘：経頭蓋磁気刺激を応用した神経精神疾患の病態研究（シンポジウム TMS の精神疾患への応用）、第 45 回日本臨床神経生理学会学術集会、大阪、2015

山田信一、高橋隼、石田卓也、鵜飼聡、寺田正樹、篠崎和弘：うつ病と双極性障害における白質線維の微細構造異常と認知機能障害との関係：DTI 研究、第 18 回日本薬物脳波学会学術集会、白浜町、2015

津田久美、辻富基美、山田信一、喜多彬、高橋隼、鵜飼聡、寺田正樹、篠崎和弘：側頭葉てんかんにおける脳梁での Tract-Specific Analysis による拡散テンソル画像の検討、第 49 回日本てんかん学会学術集会、長崎市、2015

辻富基美、津田久美、山田信一、喜多彬、高橋隼、石田卓也、鵜飼聡、寺田正樹、篠崎和弘：側頭葉てんかんにおける Tract-Specific Analysis による拡散テンソル画像脳梁の FA 値と罹病期間の検討、第 17 回日本ヒト脳機能マッピング学会、大阪市、2015

6. 研究組織

(1) 研究分担者

篠崎 和弘 (SHINOSAKI, Kazuhiro)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号： 4 0 2 1 5 9 8 4

(平成 30 年 5 月 10 日まで)

辻 富基美 (TSUJI, Tomikimi)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号： 1 0 3 4 7 5 8 6

高橋 隼 (TAKAHASHI, Shun)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号： 1 0 5 0 8 0 2 1

山本 眞弘 (YAMAMOTO, Masahiro)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号： 8 0 4 2 3 9 3 7

坂本 有香 (SAKAMOTO, Yuka)

和歌山県立医科大学・医学部・博士研究員

研究者番号： 9 0 4 2 3 9 3 8

(平成 30 年 5 月 10 日まで)

山田 信一 (YAMADA, Shinichi)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号： 7 0 5 4 9 7 1 6

奥平 和也 (OKUHIRA, Kazuya)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号： 7 0 6 4 4 0 8 7

上西 優介 (UENSHI, Yusuke)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号： 2 0 6 4 8 4 6 4

大星 裕司 (OHOSHI, Yuji)

和歌山県立医科大学・医学部・学内助教

研究者番号： 80782820
(平成30年5月10日まで)

安田 香澄 (YASUDA, Kasumi)
和歌山県立医科大学・医学部・学内助教
研究者番号： 50612107

(2)研究協力者

金桶 吉起 (KANEOKI, Yoshiki)
石田 卓也 (ISHIDA, Takuya)
津田 久美 (TSUDA, Kumi)
岩谷 潤 (IWATANI, Jun)
山下 円香 (YAMASHITA, Madoka)
下川 哲也 (SHIMOKAWA, Tetsuya)
寺田 正樹 (TERADA, Masaki)