

令和 2 年 4 月 24 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10307

研究課題名(和文) 反復性経頭蓋磁気刺激による大うつ病の治療メカニズム及び治療反応性予測因子の探索

研究課題名(英文) Search for treatment mechanism and treatment response predictor of major depression by repetitive transcranial magnetic stimulation

研究代表者

立石 洋 (Tateishi, Hiroshi)

佐賀大学・医学部・助教

研究者番号：50457470

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：2013年8月より治療抵抗性うつ病患者に対しrTMSを開始し、2020年3月までで、32症例に対しrTMSを実施した。これまでの検討から、rTMS治療により一部の前頭葉機能の改善及び異方分画性(fractional anisotropy: FA)の増加を認めたものの、前頭葉機能の改善とFAの増加との間には相関を認めなかった。また、rTMS治療によって、rTMS治療前後で炎症性サイトカイン単独(IL-1^β, IL-6, TNF- α)では有意な変化を認めなかったが、一部の認知機能の変化量とIL-1^βの変化量とが有意な相関を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

rTMSによる治療抵抗性うつ病患者の脳白質構造を反映する異方分画性(FA)と認知機能との関連を研究した報告及び認知機能と炎症性サイトカインとの関連を調べた報告はこれまでになく、今回の結果は貴重である。特に後者の結果から、rTMSによる治療抵抗性うつ病の認知機能障害の改善に血清IL-1^βの低下が何らかの形で関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：From August 2013, rTMS was started for patients with major depression, and by March 2020, rTMS was performed for 32 cases. Based on the above studies, Although rTMS resulted in partial improvement of frontal lobe dysfunction as well as white matter integrity, we found no correlation between improved frontal lobe dysfunction and improved white matter integrity in treatment-resistant depression patients. In addition, there was no significant change in inflammatory cytokines alone (IL-1^β, IL-6, TNF- α) before and after rTMS treatment, but partial changes in cognitive function and changes in IL-1^β were significantly correlated.

研究分野：臨床精神医学

キーワード：反復経頭蓋磁気刺激 治療抵抗性うつ病 認知機能 炎症性サイトカイン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

反復性経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) は米国 FDA にて 2008 年に難治性大うつ病治療の治療機器として認可されたが、本邦での大うつ病治療への保険適応は研究開始当初わけていなかった。rTMS は治療抵抗性うつ病患者に対して効果的な治療であったが、その治療メカニズムの詳細は依然として不明な部分が多く、どのような大うつ病に有効であるのか未解明であった。大うつ病の神経生物学的な研究では従来のモノアミン仮説以外で、少なくとも三つの領域、すなわち (1) 脳由来神経栄養因子(BDNF)、血管内皮成長因子、インスリン様成長因子 1 を含む神経栄養因子、(2) IL-1、IL-6、TNF を含む炎症性サイトカイン、(3) 視床下部-下垂体-副腎 (HPA)系の調整機能の低下が関係しているといわれていた。しかし、rTMS の有効性と大うつ病の病態生理に關与する可能性のある前述の生化学指標との関連を調べた研究報告は乏しかった。また、大うつ病治療における脳白質の変化について、頭部 MRI の拡散テンソル画像を用いた研究に関する報告は、数例のみであった。治療抵抗性大うつ病に対する rTMS における認知機能に関する systematic review では、多くの研究で認知機能の改善がみられたものの、決定的なエビデンスは得られていなかった(Serafini,2015)。また、rTMS による大うつ病の FA 値と前頭葉機能を反映した心理検査との関連を研究した報告はなかった。

2. 研究の目的

薬物治療抵抗性大うつ病に対する反復性経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) による治療の前後に、各種生化学指標 (高感度 CRP、炎症性サイトカイン、コルチゾル、脳由来神経栄養因子(BDNF)、ノルアドレナリン代謝産物(MHPG))を測定し、同時に脳画像検査(SPECT, TMRI)及び認知機能検査を行い、それらの結果から rTMS の治療機序を検索するとともに、それらの指標が rTMS の治療反応性予測因子となり得るかどうか明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

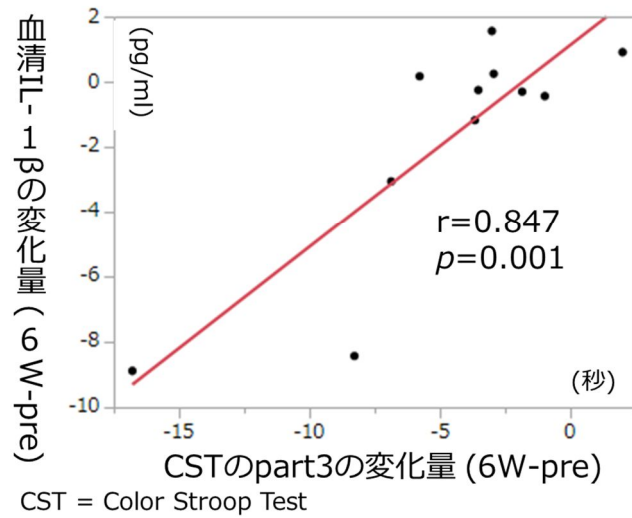
薬物治療抵抗性大うつ病患者に対し反復性経頭蓋磁気刺激法(repetitive transcranial magnetic stimulation:rTMS)を行い、治療前、治療後に髄液、血液、唾液サンプル採取を行い、それによって得られた生化学指標<脳由来神経栄養因子(BDNF)、炎症性サイトカイン(IL-1、IL-6、TNF)、高感度 CRP(hsCRP)、ノルアドレナリン代謝産物(MHPG)、コルチゾル>を測定する。また神経画像検査として、頭部 SPECT、頭部 MRI 検査による拡散テンソル画像及び心理検査を行う。これらの指標の変化と rTMS 治療効果との関連を検討する。

4. 研究成果

当科では 2013 年 8 月より大うつ病患者に対し rTMS を開始し、2020 年 3 月までで、32 症例に対し rTMS を実施し、次の (1)(2) の結果を得た。

- (1) これまでの検討から、rTMS 治療により一部の前頭葉機能の改善及び FA の増加を認めたものの、前頭葉機能の改善と FA の増加との間には相関を認めないことの結果を得た。大うつ病治療における脳白質の変化について、頭部 MRI の拡散テンソル画像を用いた rTMS に関する報告は、数例のみである(Peng, 2012, Kozel, 2011)。しかしながら、rTMS による大うつ病の大脳白質構造を反映する異方分画性 (FA) と前頭葉機能を反映した心理検査との関連を研究した報告はなく、貴重な結果と考えた。これらの結果は、2018 年の日本精神神経学会および日本生物学的精神医学会で発表し、英語論文投稿した (Tateishi, 2019)。
- (2) rTMS 治療によって、rTMS 治療前後で炎症性サイトカイン単独 (IL-1、IL-6、TNF-) では有意な変化を認めなかったが、一部の認知機能の変化量と IL-1 の変化量が優位な相関を認めた(下図 1)。このことから、rTMS による大うつ病の認知機能障害の改善に血清 IL-1 の低下が何らかの形で關与している可能性が示唆された。これらの成果を、2019 年 6 月の日本精神神経学会および日本生物学的精神医学会で発表を行い、英語論文発表した (Tateishi, 2020 in press)。しかしながら、当科で行ってきたこれまでの前頭葉機能、頭部 MRI の拡散テンソル画像の FA、末梢血サンプルを用いた研究はいずれもまだ例数が少ないため、本研究を継続して症例数を増やして解析を行う必要がある。またより中枢を反映すると考えられるサンプルの収集も継続する。また、脳内のミクログリアを反映すると考えられる患者血液サンプルから採取した単球の培養から得られるミクログリア様細胞を用いることで rTMS 治療効果のメカニズムに探索していきたい。

図 1. 血清IL-1βの変化量 (6W-pre)と
CSTのpart3の変化量 (6W-pre)との相関 (n=11)



(3) 髄液や SPECT などのその他の項目については症例が少数であり、今後症例を増やして解析を行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tateishi Hiroshi, Nishihara Masashi, Kawaguchi Atsushi, Matsushima Jun, Murakawa Toru, Haraguchi Yoshinori, Kunitake Yutaka, Maekawa Toshihiko, Kato Takahiro A, Asami Toyoko, Mizoguchi Yoshito, Monji Akira	4. 巻 Volume 15
2. 論文標題 Improvement Of Frontal Lobe Dysfunction And White Matter Integrity By rTMS In Treatment-Resistant Depression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 3079 ~ 3087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S228501	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tateishi Hiroshi, Mizoguchi Yoshito, Kawaguchi Atsushi, Imamura Yoshiomi, Matsushima Jun, Kunitake Hiroko, Murakawa Toru, Haraguchi Yoshinori, Kunitake Yutaka, Maekawa Toshihiko, Kato Takahiro A, Asami Toyoko, Monji Akira	4. 巻 -
2. 論文標題 Changes in interleukin-1 beta induced by rTMS are significantly correlated with partial improvement of cognitive dysfunction in treatment-resistant depression: a pilot study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psychres.2020.112995	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 立石 洋、門司 晃	4. 巻 47(8)
2. 論文標題 rTMSによるうつ病治療における臨床的バイオマーカー	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床精神医学	6. 最初と最後の頁 905 - 912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 立石 洋
2. 発表標題 難治性うつ病に対するrTMSにおける前頭葉機能改善と炎症系バイオマーカーの変化との相関
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立石 洋
2. 発表標題 難治性うつ病に対するrTMSにおける前頭葉機能改善と炎症系バイオマーカーの変化との相関
3. 学会等名 第41回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 立石 洋
2. 発表標題 佐賀大学病院におけるrTMS臨床研究の現状と課題
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 立石 洋
2. 発表標題 治療抵抗性うつ病に対するrTMSにおける治療効果の1年転帰
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 立石 洋、西原正志、川口 淳、松島 淳、稲葉隆繕、村川 徹、諸隈 暢、菊地 潤、酒村勇太、福地絢子、浅見豊子、溝口義人、門司 晃
2. 発表標題 難治性うつ病に対するrTMSは前頭葉機能の改善を伴い、神経ネットワークの結合性を高める
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Tateishi, Masashi Nishihara, Atsushi Kawaguchi, Jun Matsushima, Toru Murakawa, Yoshinori Haraguchi, Yutaka Kunitake, Toshihiko Maekawa, Takahiro A Kato, Yoshito Mizoguchi, Akira Monji
2. 発表標題 Correlation between the frontal lobe function and the white matter structure in patients with depression
3. 学会等名 The 40th Annual meeting of Japanese society of biological psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 立石洋、門司晃、浅見豊子、西原正志、川口淳、大塚貴輝
2. 発表標題 難治性うつ病に対する rTMSは前頭葉機能の改善を伴い、神経ネットワークの結合性を高める
3. 学会等名 日本精神神経学会
4. 発表年 2018年

〔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
研究分担者	門司 晃 (Monji Akira) (00294942)	佐賀大学・医学部・教授 (17201)	
研究分担者	浅見 豊子 (Asami Toyoko) (20222599)	佐賀大学・医学部・准教授 (17201)	
研究分担者	西原 正志 (Nishihara Masashi) (50516557)	佐賀大学・医学部・助教 (17201)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	川口 淳 (Kawaguchi Atsushi) (60389319)	佐賀大学・医学部・教授 (17201)	
研究 分 担 者	大塚 貴輝 (Otsuka Takateru) (70363439)	佐賀大学・医学部・助教 (17201)	