

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08018

研究課題名（和文）電気けいれん療法の治療効果メカニズムにおけるグリア血管複合体の関与

研究課題名（英文）Involvement of gliovascular complex in the therapeutic mechanism of electroconvulsive therapy

研究代表者

橋岡 禎征（Hashioka, Sadayuki）

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：00622523

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：電気けいれん療法（ECT）は薬物抵抗性の精神疾患に一程度の効果を示すが、その作用機序は不明である。我々はグリア血管複合体の形成異常を有するGunn ラットにECTを用いて、その作用機序を検討した。ECTは、Gunn ラットのうつ病様異常行動を改善する際、前頭葉前辺縁領域、および海馬CA1、CA3領域で低下していたアストロサイト終足による脳血管被覆率を有意に増加させた。また、ECTは海馬におけるAQP4の発現、およびclaudin5の発現を有意に増加させた。以上の結果より、ECTは、グリア血管複合体の形成異常を是正することによって治療効果を発揮している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、ECTの治療効果発現機序にグリア血管複合体の形成異常是正が関与している可能性を見出すことができた。ECTは現在の精神科臨床における最後の砦、いわば生物学的精神科治療のポジティブコントロールともいえるため、現在の薬物療法とは異なる、グリア血管複合体に基づいた新規治療薬開発への発展性が得られた。

研究成果の概要（英文）：Electroconvulsive therapy (ECT) shows efficacy in drug-resistant psychiatric disorders, although its mechanism of therapeutic action is unknown. We performed ECT on Gunn rats with abnormal gliovascular complex. ECT significantly increased cerebral vascular coverage by astrocytic end feet, which was reduced in the prelimbic area of frontal lobe and the hippocampal CA1 and CA3 regions, improving depression-like behavior in Gunn rats. ECT also significantly increased the expression of AQP4 and claudin5 in the hippocampus. These results suggest that ECT may exert its therapeutic effect by restoring impaired formation of gliovascular complex.

研究分野：神経炎症

キーワード：電気けいれん療法 アストロサイト グリア血管複合体

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 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・難治性の精神疾患を改善させる身体療法である。1938年にイタリアの Cerletti と Bini らに報告されて以来、ECT は今日でも世界中で多くの精神疾患患者に施行されており、メタ解析においても ECT の有効性と安全性が確認されている [UK ECT Review Group, Lancet 2003]。ECT は薬物療法と比べ、即効性があり、効果量が最も大きい治療法である一方、そ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。

申請者はこれまで、精神疾患と共通する異常行動を呈し、なおかつ先天的にアストロサイトが活性化している Gunn ラットに ECT を施行すると、異常行動の改善に伴い、アストロサイトの活性化も是正されることを明らかにした [Limoa and Hashioka et al., J. Neuroinflammation 2016; Arauchi and Hashioka et al., Brain Behav. 2018]。またアストロサイトは脳血管内皮細胞と共にグリア血管複合を形成し、血液脳関門の重要な機能を担い、脳の恒常性を保っているが、ひとたび活性化するとグリア血管複合の形成異常をきたしてしまう [Illiff Stroke 2013]。そこで「ECT による活性化アストロサイトの是正に伴い、グリア血管複合体の形成異常も是正されるか」、さらには「ECT の治療効果は、グリア血管複合体の形成異常の是正を介して発現しているか」が学術的問いとなった。

### 2. 研究の目的

未だ不明な点が多い ECT の効果発現メカニズムをグリア血管複合体の観点から解明することを目的とする。ECT の効果発現におけるグリア血管複合体の関与を解明できれば、科学的根拠に基づいた、けいれん、健忘などの有害事象や侵襲度がより少ない、グリア血管複合体への作用に特化した ECT への改良も可能となる。また ECT は現在の精神科臨床における最後の砦、いわば生物学的精神科治療のポジティブコントロールともいえるため、この治療効果発現メカニズムを解明することによって、現在の薬物療法とは異なった、グリア血管複合体に基づいた新規根治的治療薬の開発にも発展する知見が得られる。

### 3. 研究の方法

まず Gunn ラットに ECT を施行し、強制水泳試験、および尾懸垂試験を用いて、うつ病と共通する絶望状態が改善するか解析した。さらに、Y 字迷路試験を用いて、Gunn ラットがうつ病と共通する空間作業記憶の障害が改善するか解析した。

本研究の条件下で ECT がうつ病様異常行動を改善することを確認した上で、ECT のグリア血管複合体に対する効果を解析した。うつ病との関連が深い前頭葉、海馬領域における下記の項目の解析において、Gunn ラットの ECT 施行群と非施行 (sham) 群との比較によって、グリア血管複合体の形成異常が ECT によって改善されるかどうか検討した。

#### ・アストロサイト終足による脳血管被覆率の測定

脳血管をレクチンで、アストロサイトの終足を抗 aquaporin (AQP)4 抗体で各々蛍光染色し、蛍光顕微鏡で定量解析した。レクチン陽性面積、および接線方向切断面の AQP4 とレクチンの共陽性面積を自動解析ソフト (ImageTool V3.0) で各々測定し、アストロサイト終足による脳血管被覆率を算出した。

#### ・血管内皮細胞のタイトジャンクションの解析

血液脳関門の特徴である血管内皮細胞のタイトジャンクションを構成する claudin5 の発現、および水チャネル AQP4 の発現を、各々ウェスタンブロット法にて定量化した。

### 4. 研究成果

ECT は、Gunn ラットのうつ病様異常行動 (絶望状態、空間作業記憶障害) を改善する際 (Fig. 1) 前頭葉前辺縁領域 (Fig. 2A) および海馬 CA1 (Fig. 2B) CA3 (Fig. 2C) 領域で低下していたアストロサイト終足による脳血管被覆率を有意に増加させた。また、ECT は海馬における AQP4 の発現 (Fig. 3A,B) および claudin5 (Fig. 3A,C) の発現を有意に増加させた。以上の結果より、ECT は、グリア血管複合体の形成異常を是正することによって治療効果を発揮している可能性が示唆された。

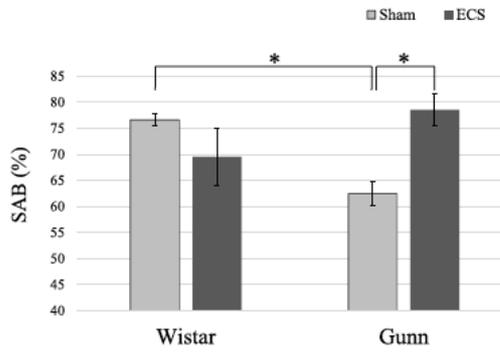


Fig. 1

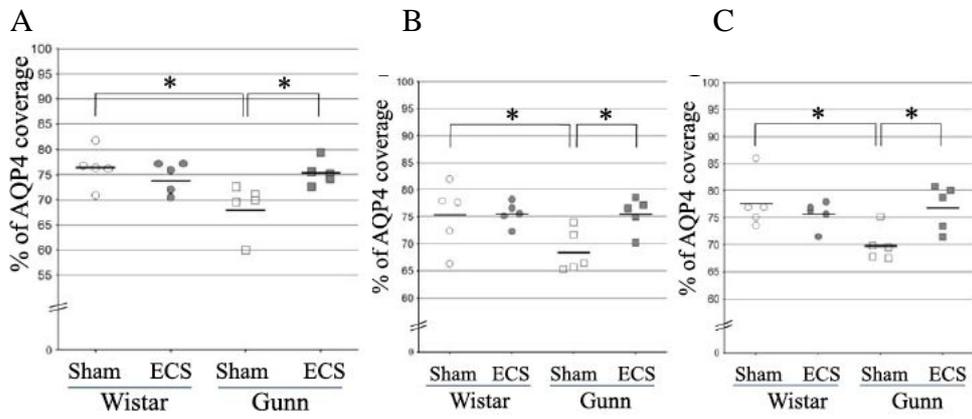


Fig. 2

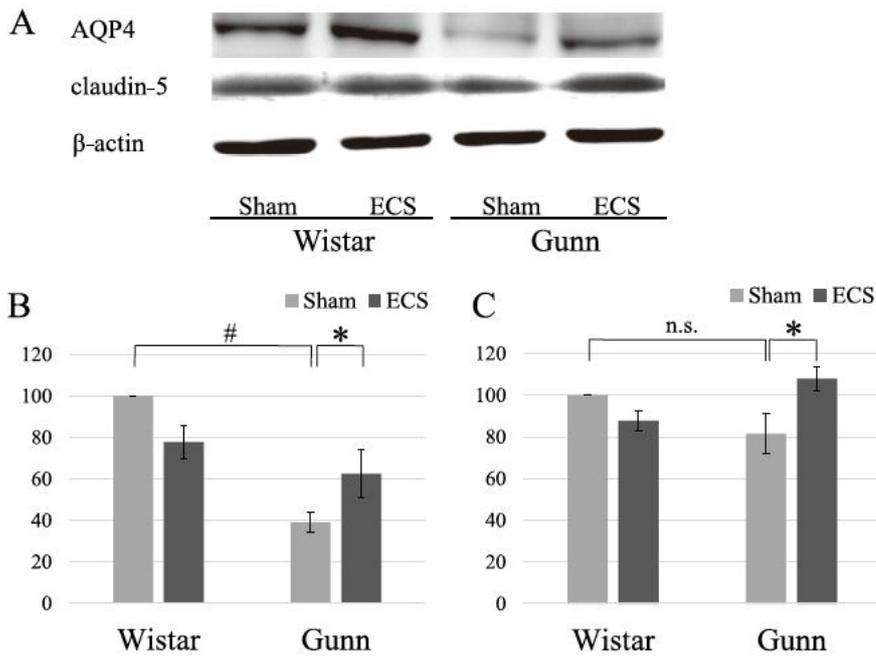


Fig. 3

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Mamunur R, Hashioka S, Azis IA, Jaya MA, Jerin SJF, Kimura-Kataoka K, Fujihara J, Inoue K, Inagaki M, Takeshita H	4. 巻 22
2. 論文標題 Systemic administration of Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide induces glial activation and depressive-like behavior in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Integr. Neurosci.	6. 最初と最後の頁 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31083/j.jin2205120.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Jerin S, Hashioka S, Kimura-Kataoka K, Fujihara J, Mamunur R, Ao G, Inagaki M, Haruo Takeshita H.	4. 巻 39
2. 論文標題 Electroconvulsive treatment ameliorates lipopolysaccharide-induced depressive like behaviour in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Shimane J. Med. Sci.	6. 最初と最後の頁 105-112
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 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 Inoue K, Fujita Y, Takeshita H, Hashioka S, Kamura M	4. 巻 205
2. 論文標題 The use of video games, smartphones, and PCs/tablet PCs based on a survey of students' lifestyles: necessary actions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Public Health	6. 最初と最後の頁 43-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.puhe.2022.01.019.	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 Mihara Y, Otsuki K, Hayashi M, Yamashita S, Nagahama M, Hayashida M, Wake R, Hashioka S, Abe S, Inagaki M	4. 巻 1
2. 論文標題 Improvement in both severe obsessive compulsive disorder and refractory tardive dystonia following electroconvulsive therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PCN Reports	6. 最初と最後の頁 e15
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 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jaya MA, Hayashida M, Tsuchie K, Jerin SJ, Mamunur R, Miura S, Nagahama M, Otsuki K, Hashioka S, Wake R, Miyaoka T, Tanra AJ, Horiguchi J, Inagaki M	4. 巻 39
2. 論文標題 Effect of Ninjin'yoeito on lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior and glial activation in the hippocampus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Shimane J. Med. Sci.	6. 最初と最後の頁 1-13
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 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 Hashioka S, McLarnon JG, Klegeris A	4. 巻 18
2. 論文標題 Diversity and Regulation of Astrocyte Neurotoxicity in Alzheimer's Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Alzheimer Research	6. 最初と最後の頁 925-938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1567205018666211117100342	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Hashioka S, Inoue K, Otsuki K, Hayashida M, Wake R, Kawano N, Takeshita H, Inagaki M	4. 巻 14
2. 論文標題 Contribution of "genuine microglia" to Alzheimer's disease pathology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 815307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2022.815307	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hashioka S, Inoue K, Takeshita H, Inagaki M	4. 巻 12
2. 論文標題 Do Alzheimer's disease risk gene products actually act in microglia?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front. Aging Neurosci.	6. 最初と最後の頁 589196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2020.589196	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hashioka S, Wu Z, Klegeris A	4. 巻 19
2. 論文標題 Glia-driven neuroinflammation and systemic inflammation in Alzheimer ' s disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Neuropharmacol.	6. 最初と最後の頁 908-924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1570159X18666201111104509	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 該当する

1. 著者名 Hashioka S.	4. 巻 19
2. 論文標題 Glia and glial growth factors as new therapeutic targets in neuropsychiatric disorders.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CNS Neurol. Disord. Drug Targets	6. 最初と最後の頁 480-482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1871527319666200905142503.	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 Hayashida M, Hashioka S, Hayashida K, Miura S, Tsuchie K, Araki T, Izuhara M, Kanayama M, Otsuki K, Nagahama M, Jaya AM, WakeR, Oh-Nishi A, Horiguchi J, Miyaoka T, Inagaki M, Morita E.	4. 巻 19
2. 論文標題 Low serum levels of fibroblast growth factor 2 in Gunn rats: A hyperbilirubinemia animal model of schizophrenic symptoms.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CNS Neurol. Disord. Drug Targets	6. 最初と最後の頁 503-508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1871527319999200729153907.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Azis IA, Hashioka S, Tsuchie K, Miyaoka T, Abdullah RA, Limoa E, Arauchi R, Inoue K, Miura S, Izuhara M, Kanayama M, Otsuki K, Nagahama M, Kawano K, Araki T, Hayashida M, Wake R, Oh-Nishi A, Tanra AJ, Horiguchi J, Inagaki M	4. 巻 257
2. 論文標題 Electroconvulsive shock restores the decreased coverage of brain blood vessels by astrocytic endfeet and ameliorates depressive-like behavior	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 331-339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2019.07.008	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 該当する

1. 著者名 Hashioka S, Inoue K, Miyaoka T, Hayashida M, Wake R, Oh-Nishi A, Inagaki M	4. 巻 20
2. 論文標題 The possible causal link of periodontitis to neuropsychiatric disorders: More than psychosocial mechanisms	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3723-3723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20153723	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件(うち招待講演 3件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 橋岡禎征
2. 発表標題 精神・神経疾患におけるグリアの 新規治療標的としての可能性
3. 学会等名 北海道精神神経学会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋岡禎征
2. 発表標題 グリアに着目したECTの治療効果発現 メカニズムの解明
3. 学会等名 日本精神神経学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hashioka S
2. 発表標題 Glial activation and neurodegeneration in neuroinflammation.
3. 学会等名 Kyudai Oral Bioscience & OBT Research Center Joint International Symposium 2021(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋岡禎征
2. 発表標題 電気けいれん療法の新規治療標的としてのグリア
3. 学会等名 第42回日本生物学的精神医学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋岡禎征
2. 発表標題 活性化成人アストロサイトの神経毒性
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 橋岡禎征
2. 発表標題 神経炎症におけるグリア細胞の神経毒性的活性化
3. 学会等名 第39回日本認知症学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hashioka S, Azis IA, Limoa E, Inoue K, Hayashida M, Wake R, Arauchi R, Tsuchie K, Inagaki M.
2. 発表標題 Glia as new promising targets for antidepressant action of electroconvulsive treatment.
3. 学会等名 The 10th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaScience (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hashioka S, Azis IA, Tsuchie K, Abdullah R, Arauchi R, Inoue K, Otsuki K, Kanayama M, Izuhara M, Miura S, Araki T, Nagahama M, Hayashida M, Wake R, Miyaoka T, Inagaki M
2. 発表標題 Electroconvulsive treatment restores the decreased coverage of brain blood vessels by astrocytic endfeet and ameliorates depressive-like behavior.
3. 学会等名 World Congress of Biological Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2019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	竹下 治男  (Takeshita Haruo)  (90292599)	島根大学・学術研究院医学・看護学系・教授    (15201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------