

平成 22 年 5 月 12 日現在

研究種目： 若手研究 (B)  
 研究期間： 2008～2009  
 課題番号： 20790826  
 研究課題名 (和文) 治療抵抗性統合失調症動物モデルにおける電気けいれん療法の作用機序に関する検討  
 研究課題名 (英文) Study of the mechanism of the effect of electro convulsive therapy on a treatment-resistant animal model in schizophrenia

研究代表者  
 伊藤 侯輝 (ITOHI KOHKI)  
 北海道大学・大学院医学研究科・助教  
 研究者番号：40455663

研究成果の概要 (和文) : 本研究では、従来から統合失調症の縦断モデル、治療反応性モデルといわれている覚醒剤動物モデルと横断モデル、治療抵抗性モデルといわれている N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体遮断薬動物モデルを応用し、このモデルに対する電気痙攣療法 (ECT) の効果を検討した。ECT が統合失調症と共通する動物の異常行動、可塑的变化を阻止したことから ECT が統合失調症の病態進行を阻止する可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文) : This study tested, using a psychostimulant animal model, called longitudinal progressive model and treatment responsive model, and an NMDA receptor antagonist model, called transactional model and treatment resistant model in schizophrenia, the effect of electro convulsive therapy (ECT). The present study showed that ECT had effects to prevent these drugs-induced behavioral and histological changes, suggesting that ECT might block the progressive pathophysiology in schizophrenia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

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：統合失調症、精神刺激薬動物モデル、電気痙攣療法、プレパルスインヒビション

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、人口の約 0.2～1% が罹患していると言われ、その約 10～25% が現在使用可能な抗精神病薬に対して少なくとも部分的に治療抵抗性を示す。また最初の精神病性エピソードにおいて多くの患者が治療反応性であっても、再燃・再発を繰り返すと

その大部分が治療抵抗性を呈するようになる。現在、このような治療抵抗性統合失調症患者に対する治療手段は確立されていない。本研究は、治療抵抗性統合失調症患者に対して治療効果を有する電気けいれん療法 (ECT: electro-convulsive therapy) の作用メカニズムを実験的に解明することを目的とす

る。

近年、精神科医療において治療抵抗性統合失調症患者に対するECTの有用性と安全性が臨床の中で繰り返し確認され（精神薬療研究年報第39集 p126-131, 2007; American Psychiatric Association, 2001）、その臨床的価値が見直されてきているとともに、再び注目を集めている。しかしながら、治療抵抗性の病態メカニズムとECTの作用メカニズムについては、明らかにされていない。

グルタミン酸受容体の一つであるN-methyl-D aspartate (NMDA) 受容体遮断を薬理学的効果に持つ薬剤は、統合失調症の陽性症状だけでなく、陰性症状や認知機能障害に酷似した症状を引き起こし、現実的に統合失調症の症状と判別が困難とされる。これらの症状には、現在の統合失調症の治療薬であるドパミンD2遮断薬を使用しても効果がないため、統合失調症の治療抵抗性モデルといわれている。また、治療抵抗性統合失調症の病態の背景にNMDA受容体機能低下を想定する研究者も多く、いわゆる統合失調症のNMDA受容体機能低下仮説として世界中に認められている。

昨年、我々はSD系ラットを用い、覚醒剤精神病モデルおよびNMDA受容体遮断薬精神病モデルを応用し、統合失調症の治療反応性の病態から治療抵抗性の病態への進展メカニズムに関する実験的検討を行い (Ito et al. *Psychopharmacology (Berl)*. Aug (3); 187: 293-302, 2006)、さらにその進展防止に関する実験的検討も合わせて報告した (Ito et al. *Psychopharmacology (Berl)*. Jul (4); 186: 525-533, 2006)。その中で、治療反応性の病態メカニズム、治療抵抗性の病態メカニズムそれぞれに関して、行動科学的検討および神経化学的検討を通して考察を加えた。

## 2. 研究の目的

本研究では、上記のように統合失調症の治療抵抗性動物モデルへのECTの効果に対して行動科学的検討、神経化学的検討、免疫組織学的検討、分子生物学的検討と異なった視点からの検討を平行して行うことで、この治療抵抗性の病態とECTの作用機序に関する詳細な科学的情報を得ることが可能となる。また、昨年我々が報告した統合失調症の治療反応性の病態から治療抵抗性の病態への進展メカニズムとその進展防止に関する実験結果と本研究による検討合わせることで、さらなる発展が期待できる。本研究によって、現在、治療戦略が確立されていない治療抵抗性統合失調症の背景に存在する病態を科学的に推測することが可能となる。またECTの作用機序を通じて、現在の薬物治療に関する見直しを行うとともに、異なった視点からの薬物治療が可能となるものと考

えられる。さらに本研究は、統合失調症の治療抵抗性形成による入院長期化、薬物使用の大量化などの問題を阻止する方法論の開発にもつながり、医療経済面にも資する所、大と考える。

現在、このような治療抵抗性統合失調症患者に対する治療手段は確立されていない。本研究は、治療抵抗性統合失調症患者に対して治療効果を有する電気けいれん療法 (ECT: electro-convulsive therapy) の作用メカニズムを実験的に解明することを目的とする。

## 3. 研究の方法

ラットの移所運動量に関しては、赤外線センサーにて測定し、プレパルスインヒビションに関しては、SR-LAB systemにて測定した。

## 4. 研究成果

平成20年度に予定していた行動科学的検討を行うにあたり、まず電気痙攣療法 (ECT) の電気刺激の設定を行った。海外の文献などから周波数 150Hz、波長 0.9ms、通電時間 1 sec、電流 90mA の設定から開始したが、有効な痙攣誘発に至らないことなどが多く、最終的に周波数 50Hz、波長 1.0ms、通電時間 1.0sec、電流 50mA で行うこととした。次に MK-801 の濃度に関しても当初予定していた 1mg/kg という濃度では、行動上の変化が少なかったため、濃度展開をした上で投与経路も腹腔内、皮下投与のそれぞれを検討し、最終的に 0.15mg/kg を皮下投与することとした (図1)。その後平成20年度に予定していた行動科学的検討の中の運動量の亢進に関して検討を行ったが、MK-801 に対する移所運動量は、ECT 処置群の方がコントロール群と比較して大きく亢進し、予想と異なる結果となった (図2)。そのため ECT の回数を 14 回に増やし、処置後 1 週、2 週、4 週、6 週と同量の MK-801 を反復して投与して検討したところ、上述した ECT 処置群の MK-801 に対する行動上の過感受性は認められず、またコントロール群の総運動量で MK-801 に対する行動上の逆耐性現象が形成されていたが、ECT 処置群では形成されなかった。さらに、この逆耐性現象の抑制効果は、処置後 6 週程度で消失していた (図3)。少ない回数で ECT が MK-801 に対する行動上の過感受性を誘発するメカニズムは不明であるが、日常の臨床では ECT によって脱抑制を呈することがあり、その関与が考えられた。また本実験結果では、ECT の回数を増すと処置後 6 週程度の期間は MK-801 に対する逆耐性現象を抑制する可能性があることがわかった。このことから統合失調症の治療抵抗性の病態に ECT が何らかの改善効果をもたらす可能性が考えられた。

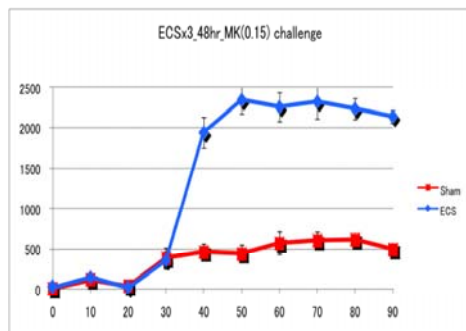
1 年目の行動実験の結果では、電気痙攣療法 (ECT) 処置が 5 回である場合、予想に反し

て MK-801 に対する移所運動量は ECT 処置群の方がコントロール群よりも大きく亢進し、ECT 処置を 14 回に増加した際には MK-801 の行動上の逆耐性現象が阻止されたことを考慮し、平成 20 年度に予定していた驚愕反応抑制 (prepulse inhibition: PPI) の障害に関する検討に関しては、ECT を 13 回に、また薬休時間を 48 時間に延長して行った。その結果、%PPI においては 68dB で ECT が METH 誘発性の PPI 障害を改善することがわかった (図 4a, 4b)。しかし、71dB では ECT の効果は認められず、METH 誘発性の PPI 障害が ECT 処置群、非処置群の両群で認められていた。このことは、ECT の反復処置によって、METH 誘発性の行動障害が部分的に阻止される可能性を示唆する。またラットの行動上の変化に関して、1 年目の実験結果から MK-801 誘発性の行動変化は認められなかったことから、これを覚醒剤 (methamphetamine: METH) に変更し、同様に ECT 処置回数と休薬時間を延長して検討した。その結果、ECT 反復処置群では、METH 誘発性の異常行動を軽度改善することがわかった (図 5)。この結果は、ECT 反復によって覚醒剤誘発性の行動異常を改善する可能性を示唆し、先程の PPI 障害の改善を考慮すると、ECT は覚醒剤誘発性の様々な異常行動を、可塑的变化を阻止する可能性を示唆する。従来から覚醒剤動物モデルは、統合失調症の縦断モデル、治療反応性モデルといわれている。覚醒剤によって誘発される様々な脳内の変化を ECT が阻止することを考慮すると、ECT が統合失調症の病態進行を阻止する可能性があるのではないかと考えられる。

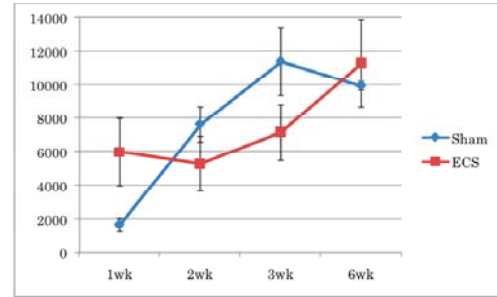
(図 1)

QuickTime® 7  
 C:\Program Files\Apple Computer\QuickTime 7\QTzinc.dll  
 C:\Program Files\Apple Computer\QuickTime 7\QTzinc.dll

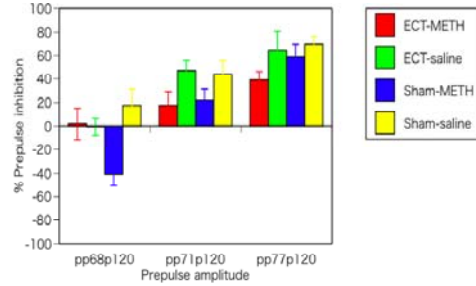
(図 2)



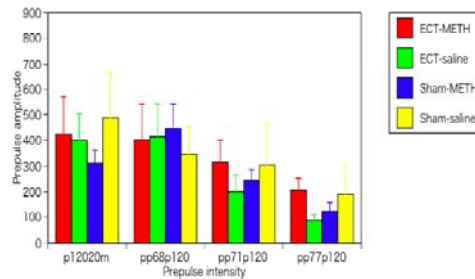
(図 3)



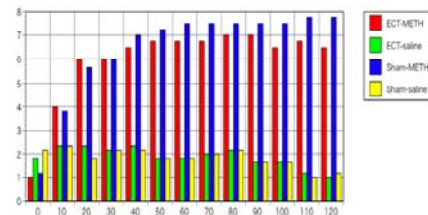
(図 4 a)



(図 4 b)



(図 5)



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)

なし

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 0 件)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況（計0件）

〔その他〕  
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 侯輝 (ITOHI KOHKI)  
北海道大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号：40455663