

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 28 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591271

研究課題名（和文）

ヒト末梢血RNAを用いた電気けいれん療法の作用機序の検討

研究課題名（英文）

Mechanism of electroconvulsive therapy using human peripheral RNA

研究代表者

菊池 淳宏（KIKUCHI ATSUHIRO）

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00400151

研究成果の概要（和文）：遅発性ジスキネジアあるいはジストニアを呈する統合失調症あるいはうつ病の 18 症例を対象に電気けいれん療法（ECT）の有効性を検討した。不随意運動評価尺度によって客観的な評価を行い、統計学的に有意な改善が示された。また、うつ病患者 7 名と統合失調症患者 9 名で ECT 前後に採血を行い、末梢血中の神経由来栄養因子（BDNF）を測定した。結果、うつ病では ECT 後有意に末梢 BDNF 値が有意に増加したが、統合失調症では変化がなかった。

研究成果の概要（英文）：We investigated efficacy of the Electro-Convulsive Therapy (ECT) in 10 cases of schizophrenia or depression with tardive dyskinesia or dystonia and performed an objective evaluation using involuntary movement scale. ECT had significant improvement. We collected peripheral blood samples from 7 cases with depression and 9 cases with schizophrenia and measured Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). BDNF levels increased after ECT only in depression but not in schizophrenia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：電気けいれん療法、リエゾン精神医学

1. 研究開始当初の背景

精神疾患における薬物療法の応答性の予測はある程度可能となっているが、反応不良者に対する対策が必要不可欠である。申請者グループでは全身麻酔薬と筋弛緩薬を用いて全身麻酔管理下に行われ、BIS モニタを用いた安全かつ有効な修正型電気けいれん療法を開発し、薬物療法反応者に対する治療を行

ってきた。しかしながら、修正型電気けいれん療法を行ってもけいれん時間が極端に短縮し有効性が得られなかったり、十分なけいれんにも関わらず反応性の悪い絶対的治療反応不良者が少なからず存在する。従って、申請者グループでは修正型電気けいれん療法の作用機序を含めた、反応性の予測に焦点を当てて、研究を展開することとした。

2. 研究の目的

電気けいれん療法の反応性の予測に焦点を当て研究を展開する。末梢血 RNA から電気けいれん療法前後での遺伝子発現量の変化を、DNAチップを用いて網羅的解析を行い、一定の傾向を持つ遺伝子群の抽出を試みる。有力な遺伝子候補については臨床反応との相関をみて、効果発現に関連する遺伝子の同定を行う。遺伝子の多型を解析し、臨床効果の予測因子となるか検討する。

3. 研究の方法

(1) 治療前の症状スペクトラム・重症度の評価及び解析

本研究に対し本人と家族から書面で同意の得られた十分な薬物療法を施しても治療効果の得られない統合失調症および重症うつ病を対象とした。ECT 施行前に、統合失調症では Brief Psychotic Rating Scale (BPRS)、うつ病では Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) を用い、臨床症状を構造化面接で評価した。副作用評価には UKU Side Effect Rating Scale と Mini-Mental Scale Examination (MMSE) を用いた。遅発性ジスキネジアおよび遅発性ジストニアを合併していた患者では Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) によって重症度を客観的に評価した。

(2) 臨床効果判定

修正型 ECT 前後で、統合失調症では BPRS、うつ病では MADRS を用いてそれぞれ臨床効果を構造化面接によって判定した。副作用評価には UKU Side Effect Rating Scale と MMSE を用いた。また遅発性ジスキネジアおよび遅発性ジストニアを合併していた患者では Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) によって治療効果を客観的に評価した。

(3) 遺伝子の測定

ECT 前後で、2.5ml の RNA 測定用の採血を行い冷凍保存した。末梢血から RNA を抽出し、逆転写酵素を用いて cDNA を得た。まず、DNA チップを用い、網羅的解析を行い、ECT の前後での遺伝子発現量の変化から、一定の傾向を持つ遺伝子群の抽出を試みた。また、セロトニントランスポーター、ドパミントランスポーター、ドパミン D2、D3、D4 およびセロトニン 5-HT 各種の発現量をリアルタイム PCR で半定量するシステムを構築した。適切に実験が行われたが否かを定期的にダイレクトシーケンサーにて確認した。

4. 研究成果

(1) 遅発性ジスキネジアあるいは遅発性ジストニアを呈する統合失調症あるいはうつ病の 18 症例を対象に修正型電気けいれん療法 (ECT) の有効性を検討した。治療前の不随意運動評価尺度 (AIMS) は 19.1 ± 4.9 であり治療後は 9.6 ± 4.4 と低下し、統計学的に有意に改善した ($p < 0.01$)。AIMS が半分以下に改善した患者を治療反応と定義すると 18 人中 7 人が該当し、反応率は 39% と算出することができた。

(2) うつ病患者 7 名と統合失調症患者 9 名で ECT 前後に採血を行い、うつ病の病態と関連の深い末梢血中の神経由来栄養因子 (BDNF) を測定した。うつ病では ECT 後有意に末梢 BDNF 値が有意 ($p < 0.01$) 増加したが、統合失調症では末梢 BDNF 値に変化がなかった。従ってうつ病患者と統合失調症患者では ECT の作用機序が異なる可能性が示された。

(3) うつ病患者 2 名と統合失調症患者 10 名で ECT 前後に採血を行い、末梢血 RNA を用いてマイクロアレイ解析 (Human WG-6 BeadChips) を行い、得られたシグナル値を基に Agilent 社の GeneSpring GX を用いて解析を行った。ECT で変化をおこした遺伝子発現の変化を検討し、発現量に有意差 ($p < 0.05$) のある遺伝子を 1st サンプル (N=6) で 184 個、2nd サンプル (N=6) で 525 個抽出した。ECT 関連遺伝子との関連を検討したが、有意な遺伝子は見つけれなかった。

(4) けいれんに関連する代表的なイオンチャンネルであるナトリウム、カリウム、ニコチンイオンチャンネルに注目し、それらの代表的な遺伝子多型 SCN1AIVS、SCN1A (rs22987)、CHRNA (rs2660)、CHRNA (rs22072)、KCNQ (rs21801) と ECT のけいれん時間や耐性の出現頻度を検討したが、いずれも有意な遺伝子多型を検出することはできなかった。

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] (主要なもの計 46 件)

1. Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Kaneda A, Ishioka M, Kaneko S. Association between plasma brain-derived neurotrophic factor levels and personality trait in healthy Japanese subjects. Psychiatr Res (in press) 査読あり.
2. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Kaneda A, Tsuruga K, Iwane K, Okubo N, Takahashi I, Kaneko S. No association between dietary patterns and depressive symptoms among

- a community-dwelling population in Japan. *Ann Gen Psychiatry*. 2012;11;24. 査読あり.
3. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sasaki G, Tanaka O, Umeda T, Takahashi I, Danjo K, Matsusaki M, Kaneko S, Nakaji S. Coping behaviors in relation to depressive symptoms and suicidal ideation among middle-aged workers in Japan. *J Affect Disord* 2012; 142; 264-8. 査読あり.
 4. Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Sugawara N, Sasaki K, Kaneda A, Yoshida S, Kaneko S. Association between the dopamine D2 receptor (DRD2) polymorphism and the personality traits of healthy Japanese participants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 38; 190-3. 査読あり. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.03.008
 5. Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Sato Y, Kaneko S. DRD3 genotype, but not the BDNF genotype, affects treatment response to paroxetine in major depressive disorder: A Preliminary Study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32; 724-6. 査読あり.
 6. Saruwatari J, Deguchi M, Yoshimori Y, Noai M, Abe T, Nakagawa T, Yoshida S, Yasui-Furukori N, Kaneko S, Ishitsu T, Nakagawa K. Mitochondrial superoxide dismutase 2 polymorphisms as a risk factor for elevated alanine aminotransferase among Japanese patients treated with valproic acid. *Epilepsy Res* 2012; 99; 183-6. 査読あり.
 7. Yasui-Furukori N, Kaneda A, Sugawara N, Tomita T, Kaneko S. Effect of adjunctive treatment with aripiprazole to atypical antipsychotics on cognitive function in schizophrenia patients. *J Psychopharmacology* 2012; 26; 806-12. 査読あり. DOI: 10.1177/0269881111405555
 8. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Fujii A, Umeda T, Sato Y, Saito M, Nakaji S, Kaneko S. Body composition in patients with schizophrenia: Comparison with healthy controls. *Ann Gen Psychiatry* 2012; 11; 11. 査読あり.
 9. Saruwatari J,* Yasui-Furukori N,* Niioka T, Akamine Y, Takashima A, Uno T. Different Effects of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Fluvoxamine, Paroxetine, and Sertraline on the Pharmacokinetics of Fexofenadine. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32; 195-99. 査読あり. DOI: 10.1097/JCP.0b013e318248ddb9
 10. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Tsuchimine S, Fujii A, Sato Y, Saito M, Furukori H, Danjo K, Matsuzaka M, Takahashi I, Kaneko S. Effect of age and disease on bone mass in Japanese patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* 2012; 11; 5. 査読あり.
 11. Tomita T, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Kaneda A, Kaneko S. The association between sunshine duration and paroxetine response time in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2012; 136; 1067-71. 査読あり.
 12. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sasaki G, Umeda T, Takahashi I, Danjo K, Matsuzaka M, Kaneko S, Nakaji S. Relationships between suicidal ideation and the dimensions of depressive symptoms among middle-aged population in Japan. *J Affect Disord* 2012; 136; 819-23. 査読あり. DOI: 10.1016/j.jad.2011.09.034
 13. Akamine Y,* Miura M,* Yasui-Furukori N,* Kojima M, Uno T. Carbamazepine Differentially Affects the Pharmacokinetics of Fexofenadine Enantiomers. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73; 478-81. 査読あり.
 14. Yasui-Furukori N, Fujii A, Sugawara N, Tsuchimine S, Saito M, Hashimoto K, Kaneko S. No association between hormonal abnormality and sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Hum Psychopharmacology* 2012; 27; 82-89. 査読あり. DOI: 10.1002/hup.1275
 15. Sugawara N, Sasaki A, Yasui-Furukori N, Kakehata S, Umeda T, Numba A, Makaji S, Shinkawa H, Kaneko S. Hearing impairment and mental correlates among a community-dwelling population in Japan. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10; 27. 査読あり.
 16. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Fujii A, Saito M, Sato Y, Nakagami T, Tsuchimine S, Kaneko S. No association between bone mass and prolactin levels among patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26; 596-601. 査読あり.
 17. Yasui-Furukori N, Nakagami T, Kaneda A, Inoue Y, Suzuki A, Otani K, Kaneko S. Inverse correlation between clinical response to paroxetine and plasma drug concentration in patients with major

- depressive disorders. Hum Psychopharmacol 2011; 26; 602-608. 査読あり.
18. Kaneda A, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Sato Y, Kaneko S. The influence of personality factors on paroxetine response time in patients with major depression. J Affect Disord. 2011; 135: 321-325. 査読あり.
 19. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Kaneda A, Sato Y, Takahashi I, Matsuzaka M, Danjo K, Nakaji S, Kaneko S. Ankle brachial pressure index as a marker of apathy in a community-dwelling population. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 65: 109-11. 査読あり.
 20. Ohta C, Yasui-Furukori N, Furukori H, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Yoshizawa K, Kaneko S. The effect of smoking status on the plasma concentration of prolactin already elevated by risperidone treatment in schizophrenia patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011; 35; 573-6. 査読あり.
 21. Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Nakagami T, Sato Y, Inoue Y, Kaneko S. Association between plasma paroxetine concentration and changes in BDNF levels in patients with major depression disorder. Hum Psychopharmacol 2011; 26; 194-200. 査読あり.
 22. Kitagawa E, Yasui-Furukori N, Tsushima T, Kaneko S, Fukuda I. Depression increases the length of hospitalization for patients undergoing thoracic surgery: a preliminary study. Psychosomatics 2011; 52; 428-32. 査読あり.
 23. Shiohira H, Yasui-Furukori N, Tateishi T, Uno T. Chiral assay of omeprazole and metabolites and its application to a pharmacokinetics related to CYP2C19 genotypes. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2011; 879; 2465-70. 査読あり.
 24. Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S. Comparing the influence of dopamine D2 polymorphisms and plasma drug concentrations on clinical response to risperidone. J Clin Psychopharmacol 2011; 31: 633-7. 査読あり.
 25. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Kishida I, Yamashita H, Saito M, Furukori H, Nakagami T, Hatakeyama M, Kaneko S. Comparison of prevalence of metabolic syndrome in hospital and community-based Japanese patients with schizophrenia. Ann Gen Psychiatry 2011; 10: 21. 査読あり.
 26. Odagiri G, Sugawara N, Kikuchi A, Takahashi , Umeda T, Saitoh H, Yasui-Furukori N, Kaneko S. Cognitive function among hemodialysis patients in Japan. Ann Gen Psychiatry 2011; 10: 20. 査読あり. DOI: 10.1002/hup.1110
 27. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sasaki G, Umeda T, Takahashi I, Danjo K, Matsusaki M, Kaneko S, Nakaji S. An assessment of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale factor structure among middle-aged workers in Japan. Psychiatry Clin Neurosci 2010; 65: 109-11. 査読あり.
 28. Saruwatari J, Ishitsu T, Seo T, Shimomasuda M, Okada Y, Goto S, Nagata R, Takashima A, Yoshida S, Yoshida S, Yasui-Furukori N, Kaneko S, Nakagawa K. The clinical impact of cytochrome P450 polymorphisms on anti-epileptic drug therapy. Epilepsy & Seizure 2010; 3; 34-50. 査読あり.
 29. Nakamura Y, Ito Y, Aleksic B, Kushima T, Yasui-Furukori N, Inada T, Ono Y, Ozaki N. Influence of HTR2A polymorphisms and parental rearing on personality traits in healthy Japanese subjects. J Hum Genet 2010; 55: 838-41. 査読あり. DOI: 10.1038/jhg.2010.110.
 30. Akamine Y, Yasui-Furukori N, Kojima K, Inoue Y, Kaneko S, Uno T. Sensitive Determination of Aripiprazole and its active metabolite, Dehydroaripiprazole in Human Plasma by Column-Switching High-Performance Liquid Chromatography. J Sep Sci 2010; 33: 3292-8. 査読あり. DOI: 10.1002/jssc.201000457
 31. Akamine Y, Miura M, Sunagawa S, Kagaya H, Yasui-Furukori N, Uno T. Influence of drug-transporter polymorphisms on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. Xenobiotica 2010; 40: 782-9. 査読あり. DOI: 10.3019/0049825.2010.515318
 32. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Kaneda A, Sato Y, Takahashi I, Matsuzaka M, Danjo K, Nakaji S, Kaneko S. Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. Schizophr Res. 2010; 123: 244-50. 査読あり. DOI: 10.1016/j.schres.2010.08.030
 33. Sato Y, Yasui-Furukori N, Furukori H,

- Saito M, Nakagami T, Kaneko S. A crossover study of glucose metabolism in the same schizophrenic patients treated with olanzapine or risperidone. *Clin Psychopharmacol* 2010; 18: 445-50. 査読あり. DOI: 10.1037/a0020751
34. Kaneda A, Yasui-Furukori N, Umeda T, Sugawara N, Tsuchimine S, Saito S, Sato S, Furukori H, Takahashi I, Nakaji S, Kaneko S. Comparing influences of age and disease on distortion in the clock drawing test in schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 908-16. 査読あり.
35. Saruwatari J, Yasui-Furukori N, Inoue Y, Kaneko S. Time effects of food intake on the pharmacokinetics of blonanserin. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 899-902. 査読あり.
36. Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 596-9. 査読あり. DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181ee832d
37. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Sato Y, Kaneda A, Tsuchimine S, Saito M, Nakaji S, Kaneko S. Clock drawing performance in a community-dwelling population. Normative data for Japanese subjects. *Aging Ment Health* 2010; 14: 587. 査読あり. DOI: 10.1080/13607860903586086
38. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Kaneda A, Sato Y, Takahashi I, Matsuzaka M, Danjo K, Nakaji S, Kaneko S. Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of cognitive function in a community-dwelling population. *BMC psychiatry* 2010; 10: 46. 査読あり.
39. Kaneda A, Yasui-Furukori N, Saito M, Sugawara N, Nakagami T, Furukori H, Kaneko S. Characteristics of the tree-drawing test in chronic schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64:141-8. 査読あり. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2010.02071.x
40. Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Sugawara N, Sato Y, Tsuchimine S, Furukori H, Kaneko S. Gender-specific prolactin response to risperidone and olanzapine antipsychotic treatments and its relationship to drug concentrations in patients with acutely exacerbated schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 288-93. 査読あり. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.02.014
41. Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N, Tsuchimine S, Fujii A, Inoue Y, Kaneko S. Prolactin fluctuation over the course of a day during treatments with three atypical antipsychotics in schizophrenic patients. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 236-42. 査読あり. DOI: 10.1002/HUP.1110
42. Shiohira H, *Yasui-Furukori N, *Yamada S, *Akamine Y, Tateishi T, Uno T. Hydroxylation of R(+)- and S(-)-omeprazole after racemic dosing are different among the CYP2C19 genotypes. *Pharmaceutical Res* 2012; 29: 2310-6. 査読あり.
43. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Kaneda A, Sato Y, Tsuchimine S, Fujii A, Danjo K, Takahashi I, Matsuzaka M, Kaneko S. Factor structure of the Liebowitz Social Anxiety Scale for a community-dwelling population in Japan. *Psychiatr Clin Neurosci* 2012; 66: 525-8. 査読あり.
44. Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Kaneda A, Saito M, Nakagami T, Kaneko S. No association between polymorphism in tyrosine hydroxylase and personality traits in healthy Japanese subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 64:196-8. 査読あり.
45. Fujii A, Yasui-Furukori N, Sugawara N, Sato Y, Nakagami T, Saito M, Kaneko S. Sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 288-93. 査読あり. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.11.022
46. Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Furukori H, Suzuki A, Kondo T, Kaneko S. Clinical response to risperidone in relation to plasma drug concentration in acutely exacerbated schizophrenic patients. *J Psychopharmacology* 2010; 24: 987-94. 査読あり.

[学会発表] (計 3 件)

第 22 回日本臨床精神神経学会薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会、合同年会 (2012.10.18-20) 「日本人健常人におけるドパミン D2 受容体 (DRD2) 遺伝子多型と人格特性との関連」土嶺章子、古郡規雄ほか

第 22 回日本臨床精神神経学会薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会、合同年会 (2012.10.18-20) 「パリペリドンとカルバマ

ゼピンの薬物相互作用」久保一利、古郡規雄
ほか

第59回精神科治療研究会(2011.11.5青森市)
「電気けいれん療法の周術期管理」菊池淳宏

〔図書〕(計2件)

兼子直、菊池淳宏ほか「改訂第3版てんかん
教室」新興医学出版社、2012

弘前大学大学院医学研究科・著「最新!がん
治療予防から緩和ケアまですべてがわかる」
朝日新聞出版、2011

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菊池 淳宏 (KIKUCHI ATSUHIRO)
弘前大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：00400151

(2) 研究分担者

古郡 規雄 (安井規雄)
(YASUI-FURUKORI NORIO)
弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・
准教授
研究者番号：20333734

兼子 直 (KANEKO SUNAO)
弘前大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：40106852

(3) 連携研究者

なし