

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591695

研究課題名(和文) インスリン抵抗性が気分障害の遷延化に与える影響に関する包括的検討

研究課題名(英文) The effect of insulin-resistance on increasing poor response to agents in the patients with treatment-resistance depressive disorder

研究代表者

成田 耕介(Narita, Kosuke)

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70345677

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、薬物療法に対して治療抵抗性を示す気分障害患者を対象に、インスリン抵抗性の異常が治療抵抗性の形成に関与する病態メカニズムを解明することを目的として、脳体積測定法(Voxel-based-morphometry; VBM)、内頸動脈内膜・中膜複合体厚(Intimal-media thickness; IMT)および非侵襲的血管内皮機能検査法を施行し、中枢・末梢における動脈硬化関連因子と治療抵抗性の関連性を調査・検討するものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to investigate physiological mechanisms regarding the effect of insulin-resistance on increasing poor response to agents in the patients with treatment-resistance depressive disorder, by Voxel-based-morphometry (VBM), Intimal-media thickness (IMT) and flow-mediated vasodilation (FMD).

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：治療抵抗性気分障害

1. 研究開始当初の背景

気分障害の治療を巡っては、新規抗うつ薬の開発や非定型抗精神病薬の併用療法など、多様な選択肢が出現したにも関わらず、寛解率そのものは必ずしも向上していない。遷延性気分障害の病態メカニズムの研究は、大きく立ち遅れていると言わざるおえないのが現状である。

インスリン抵抗性は、インスリンに対する組織応答の低下を示す病態概念であり、糖尿病や高脂血症、高血圧などの動脈硬化因子が形成され増悪してゆくうえでの、共通した背景因子である。さらに近年、気分障害における内分泌学的異常に関する知見の蓄積により、気分障害患者は、コルチゾールや炎症性サイトカイン(IL-6、TNF- α などの分泌亢進、自律神経バランスにおける交感神経優位性、あるいは肥満などを介してインスリン抵抗性を形成しやすく、このため動脈硬化への脆弱性を有していることが明らかにされた。さらに、治療反応性に乏しい遷延性気分障害例では、脳 MRI 画像上、無症候性脳梗塞や大脳白質高信号などの動脈硬化性変化を有意に認めることが報告されるようになり、気分障害の遷延化の背景にも、インスリン抵抗性の増大が深く関与している可能性が示唆されている。

しかし、耐糖能の評価や動脈硬化重症度などの多角的指標を用いて、治療抵抗性気分障害における脳画像とインスリン抵抗性の関連性を包括的に検討した報告は、極めて乏しい。

2. 研究の目的

本研究は、薬物療法に対して治療抵抗性を示す気分障害患者を対象に、インスリン抵抗性の異常が治療抵抗性の形成に関与する病態メカニズムを解明することを目的として、脳体積測定法(Voxel-based-morphometry; VBM)、内頸動脈内膜・中膜複合体厚(Intimal-media thickness; IMT)および非侵襲的血管内皮機能検査法(Flow-mediated Vaso dilation; FMD)を施行し、中枢・末梢における動脈硬化関連因子と治療抵抗性の関連性を調査・検討するものである。

気分障害の治療を巡っては、新規の抗うつ薬や非定型抗精神病薬の併用療法など、多様な選択肢が出現したにも関わらず、寛解率そのものは必ずしも向上しておらず、依然として約 20% が薬物療法に対して治療抵抗性を示している。治療抵抗性気分障害の病態メカニズムや治療法に関する研究は、大きく立ち遅れていると言わざるおえないのが現状である。本研究は、これら治療抵抗性気分障害患者に焦点を当てて、中枢および末梢における動脈硬化因子の定量評価を行い、病態生理学的検討を行う点に大きな意義がある。申請者はこれまで、主に老年者を対象とした

VBM 研究により、レプチンなどの脂肪細胞由来のサイトカインが、大脳皮質の局所形態の維持に関与していることを報告した(Narita ら、Biol psychiatry. 2008)。さらに超音波診断装置を用いた IMT 測定、および脳 MRI を用いた大脳白質病変の定量評価を行い、抑うつ傾向を有する対象は一般集団に比べて血管内皮機能が有意に低下していることや、末梢の動脈硬化が大脳白質における軸索走行の不均一化と関連していることを報告している(Narita ら、J Psychiatr Res. 2007/ Takahashi, Murata, Narita ら、Neuroimage. 2006)。

また、不安特性と自律神経バランスにおける交感神経優位性、インスリン抵抗性、炎症性サイトカインの相互関係についても検討し、報告している(Narita ら、Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006/ Narita ら、Psychoneuroendocrinology. 2008)。

申請者がこれまで主に一般老年者を対象に行ってきたインスリン抵抗性関連因子(自律神経バランス、炎症性サイトカイン、動脈硬化重症度)と抑うつ傾向・不安などの性格特性の関連性に関する検討や脳画像研究を踏まえて、本研究では、治療反応群および遷延性気分障害群、健常群を対象として、インスリン抵抗性指標の測定と脳 MRI 画像解析(VBM、FA)を行い、得られたデータを各群間および群内で包括的に比較・検討することで、気分障害の遷延化と強く関連する脳形態学的部位を抽出する。さらにインスリン抵抗性が気分障害の疾患予後や脳形態学的異常に与える影響を定量評価することで、新たな病態生理学的知見を得る。

3. 研究の方法

気分障害患者、および健常対照群を対象に、下記の諸検査 ~ を施行する。1 ヶ月および 2 ヶ月時点で再度 ~ を施行する。

精神症状評価 : 気分障害の診断には SCID を用いる。うつ症状の重症度についてはハミルトンうつ病尺度(HAM-D)を用いる。認知機能テストには標準化されたコンピュータ・神経心理学テストである Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)を用いる。疾患群については、追跡期間が終了する 2 ヶ月時点で HAM-D が 7 点未満に達した症例を治療反応群とし、7 点以上の症例を遷延性気分障害群に分類する。

脳 MRI 検査 : 1mm スライスの T1 強調画像を撮像し、汎用画像解析ソフトである VBM を用いて局所灰白質体積に関する解析を行う。さらに、TBSS を用いて拡散テンソル画像を解析し、拡散異方向性について検討する。VBM および TBSS は、ともに全脳での解析が可能だけでなく、ROI 解析を行うことも可能で

ある。これらを用ることで、全脳解析に加えて、近年気分障害の Brain Mapping において極めて注目されている部位である扁桃体海馬・前部帯状回 - 前頭葉皮質に焦点を当てて、灰白質体積および拡散異方向性を ROI 解析する。

グルコース負荷試験および採血検査 : 75gOGTT を用いたグルコース負荷試験のほか、Homeostasis assessment modeling(HOMA-R) や多量体アディポネクチン濃度比を用い、インスリン抵抗性指標を算出する。

IMT : 超音波診断装置を用い、先ず、頸動脈の内膜・中膜複合体厚(IMT)を測定する。IMT は動脈硬化進行度の指標となる。

3T-Siemens Trio Tim を用いて、T1 強調画像 1mm スライスを撮像した。T2 強調画像については、5mm スライスでの撮像を行った。また、GE Medical Systems 超音波エコー装置を用い、IMT および FMD の測定を行う方針である。さらにインスリン抵抗性の測定目的にて、腹囲、Body mass index (BMI) の他、採血を施行することで、血糖値、HbA1c、総コレステロールなどに加えて、レプチン、アディポネクチンの測定も行っている。

また同時に、基礎的な研究として、持続的なセロトニン阻害薬が投与が、ラットにおいて、インスリン抵抗性を抑制する可能性についても研究した。

4 . 研究成果

現在も臨床データ収集の過程であるが、健常データとして 35 名の老年期群(n = 35) については、不安尺度 STAI とレプチン/アディポネクチン比において、正相関を見出している。IMT については、T2 強調画像において、ファゼカス分類における白質病変の重症度と正相関を見出している。気分障害患者でーたについては、現在解析中となっている。

同時並行して行っている基礎的研究においては、持続的なセロトニン阻害薬を投与されたラットのアディポネクチン血中濃度が上昇していることが確認された。

今後も治療抵抗性気分障害分のデータを蓄積することにより、薬物療法に対して治療抵抗性を示す気分障害患者を対象に、インスリン抵抗性の異常が治療抵抗性の形成に関与する病態メカニズムを解明に寄与するものと考えている。

本研究は、目覚しい発展を遂げる機能画像研究や遺伝子研究などの影で、その生物学的原因解明や具体的な治療戦略の提案において、大きく立ち遅れている遷延性気分障害を対象として、インスリン抵抗性関連因子の定量評価を行い、病態生理学的背景の検討を行う点に大きな意義がある。本研究により、遷延性気分障害におけるインスリン抵抗性

の関与を明らかにし、遷延化を引き起こす病態生理学的メカニズムの解明に貢献するとともに、降圧剤や抗高脂血症治療薬を含む抗動脈硬化治療の併用など、新たな治療戦略の提案に寄与するものと考えられる。

FMD については、手技的問題から、施行が困難な症例も存在した。長時間プローブの固定を行うため、ズレが生じやすいためである。FMD は動脈硬化の初期症状をとらえるうえで重要なデータである。今後、専用の固定装置などを導入することで、こうした問題を解決することも必要かもしれない。

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](計 1 件)

Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yamaguchi M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M (2013): Temporal lobe and inferior frontal gyrus dysfunction in patients with schizophrenia during face-to-face conversation: a near-infrared spectroscopy study. J Psychiatr Res. 47(11):1581-9.

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

取得状況(計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

成田 耕介 (NARITA kosuke)

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：70345677

(2)研究分担者

福田 正人 (FUKUDA masato)

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：20221533

(3)連携研究者 なし

()