

難治性うつ病に対する電気けいれん治療による BDNF 遺伝子メチル化と安静時 fMRI の変動

森信 繁¹⁾, 須賀楓介¹⁾, 澤田 健¹⁾, 木村岳裕²⁾, 門田 宏²⁾, 中原 潔²⁾, 岩田 誠²⁾, 淵上 学³⁾,
岡田 怜³⁾, 岡田 剛³⁾, 岡本昌泰³⁾, 山脇成人³⁾, 竹林 実⁴⁾, 吉村玲児⁵⁾, 中村 純⁵⁾

- 1) 高知大学医学部 神経精神科学
- 2) 高知工科大学総合研究所 脳コミュニケーション研究センター
- 3) 広島大学大学院 精神神経医科学
- 4) 国立病院機構呉医療センター 精神科
- 5) 産業医科大学 精神医学

【研究の背景】

薬物抵抗性(難治性)うつ病の脳機能病態は未解明のままであり、治療に用いられる電気けいれん療法(ECT)の作用機序や治療反応予測バイオマーカーも未解明である。

【目 的】

本研究の目的は、resting state (rs) fMRIを用いた脳内 functional connectivityと脳由来神経栄養因子(BDNF)遺伝子のメチル化を ECT 前後で解析することで、難治性うつ病の病態及び ECT の作用機序や予後予測のバイオマーカーを、神経回路網と末梢血由来 DNA メチル化から解明する点にある。

【対象・方法】

対象: うつ病 DSM-IV-TR に準拠した Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)で大うつ病の診断基準に該当し、ハミルトンうつ病評価尺度(HAMD)で 15 点以上の者を対象とした。難治性うつ病の診断は、Thase & Rush の治療抵抗性うつ病の分類に従って Stage 4 以上とした。**DNA メチル化解析:** 末梢血由来の DNA を対象に bisulfite 置換を行い、BDNF 遺伝子の Exon I、IV のプロモーター上の CpG アイランドをカバーする PCR 用プライマーと、MassARRAY (SEQUENOM 社)を用いて各 CpG のメチル化率を計測した。**fMRI 計測法:** 仰臥位で安静状態にある被験者において GE-EPI 法による 10 分間の撮像を Siemens Verio 3T スキャナーで行い、脳機能画像を取得した。撮像中、被験者はミラーを介して視覚提示される固視点を注視した。取得した脳機能画像に対して時系列解析を行い、resting-state functional connectivity を評価した。自発的 BOLD 信号の時間変化を抽出し、内側前頭前野(MPFC)と楔前部(Pcun)との活動の相関や、frontal neuronal connectivity (FNC)の範囲や FNC の intensity の ECT 前後での観察を行った。

【結 果】

BDNF 遺伝子のメチル化率をクラスター解析法にて解析したところ、Exon I 上流のメチル化プロファイルでは難治性うつ病群(n = 15)と健康対象者群(n = 18)は 2 群にはほぼ分類されるが、Exon IV では分類されなかった。難治性うつ病群の ECT 前後での Exon I 上流のメチル化プロファイルの変動は、7 名で異なったクラスターへの移動がみられた。ECT 前後での Exon IV 上流のメチル化プロファイルの変動は、10 名で異なったクラスターへの移動がみられた。ECT 前後で Exon I、IV の両方のメチル化プロファイルで、異なったクラスターに 3 名が移動していた。

難治性うつ病患者(76 y M、ECT 8 回、治療前 HAMD 31、治療後 HAMD 7)の ECT 前後での MPFC-Pcun の機能結合で、ECT 後に結合の増大がみられた。同時に FNC の範囲の顕著な減少や Intensity の顕著な減弱が、ECT 後にみられた。

【考 察】

今回の研究結果から BDNF 遺伝子 Exon I については、ECT 治療前後でのメチル化率のクラスター間での移動がみられた群と同一クラスター内にあった群で、予後の比較を行う必要があると考える。今回のケースで見られた MPFC-Pcun の機能結合の増大は、Pcun が幸福感と関連する脳部位であることが報告されており、うつ病の予後予測に関連する可能性があると考えられる。同様に今回のケースで見られた ECT による FNC の変化は、Perrin らの報告と同様であり、FNC の解析が ECT の治療反応性を予測する可能性があると考ええる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

難治性うつ病に対する ECT の予後を予測するマーカーとして、BDNF 遺伝子 Exon I のメチル化率の変化や rsfMRI による FNC の変化は、有力な候補と思われる。今後の多数例での解析によるこれらのマーカーの開発は、うつ病の治療に大きく貢献することが考えられる。

【参考・引用文献】

Perrin JS, et al.: Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. Proc Natl Acad Sci 109: 5464-5468, 2012.