

## セロトニン 1B 受容体イメージングを用いた電気けいれん療法の作用機序に関する研究

野上 毅, 守屋洋紀, 増岡孝浩, 山本 憲, 坂寄 健, 舘野 周, 大久保善朗

日本医科大学大学院 精神・行動医学

### 【研究の背景】

うつ病の動物モデルにおいて、セロトニン 1B 受容体の結合蛋白である p11 の低下と抗うつ薬や電気けいれん療法による上昇が報告されたことから、うつ病の病態および治療におけるセロトニン 1B 受容体の役割が注目を集めている。

電気けいれん療法 (ECT) は難治性うつ病に対する効果的な治療の一つであるにもかかわらず、その作用機序は未だ明らかでない。分子イメージング技術により、種々の PET (Positron Emission Tomography) リガンドを利用し、さまざまな神経伝達機能の *in vivo* 評価が可能になった。最近、動物および臨床研究から、うつ病の病態におけるセロトニン 1B 受容体の変化、そして新たな抗うつ作用との関連でセロトニン 1B 受容体の役割が示唆されている。これまでヒトでセロトニン 1B 受容体を評価することは不可能であったが、最近になって、セロトニン 1B 受容体の選択的 PET リガンド・ $[^{11}\text{C}]$ AZ10419369 も近年開発された。

### 【目的】

本研究では、うつ病患者を対象に、ECT の前後で、 $[^{11}\text{C}]$ AZ10419369 を用いた PET 検査を行うことによって、ECT 治療によるセロトニン 1B 受容体の変化を明らかにすることを目的とした。

### 【対象・方法】

本研究は、日本医科大学附属病院治験審査委員会の承認を受けて行った。精神神経科に入院したうつ病患者で、ECT の適応となった患者のうち、文書によるインフォームドコンセントが得られた患者 11 例を対象とした。ECT の前後で  $[^{11}\text{C}]$ AZ10419369 を用いた PET 検査を行なった。ECT は平均 10 回を 1 クールとして 1 クール終了後の翌日に 2 回目の PET 検査を行った。PET 画像および MRI 画像より ECT 前後の各脳領域におけるセロトニン 1B 受容体結合能を求めた。

### 【結果】

ECT 前後の比較で、表に示したように、海馬において有意なセロトニン 1B 受容体結合能の増加を認めた。また右側坐核においてもセロトニン 1B 受容体結合能の有意な増加を認めた。さらに脳幹部においては、セロトニン 1B 受容体結合能が増加する傾向が認められた。一方で、前部帯状回においては有意な変化を認めなかった。

	PET1		PET2		p
	mean	SD	mean	SD	
Rostral ACC	0.81	0.19	0.87	0.21	0.27
Left Rostral ACC	0.78	0.2	0.86	0.22	0.1
Right Rostral ACC	0.84	0.19	0.89	0.21	0.27
Hippocampus	0.37	0.12	0.47	0.15	0.04*
Left Hippocampus	0.35	0.11	0.45	0.14	0.01**
Right Hippocampus	0.39	0.14	0.49	0.17	0.07
Nucleus Accumbens	1.43	0.29	1.6	0.33	0.12
Left N. Accumbens	1.52	0.34	1.66	0.33	0.2
Right N. Accumbens	1.38	0.27	1.59	0.33	0.04*
Dorsal brain stem	0.42	0.22	0.52	0.2	0.07

### 【考察】

うつ病患者を対象に、PET を用いてセロトニン 1B 受容体を調べたこれまでの研究では、うつ病患者の前部帯状回においてセロトニン 1B 受容体結合能が低下していること(Tiger, Psychiatry Res. 2016)、さらには認知行動療法によって、うつ病回復に伴い、脳幹部のセロトニン 1B 受容体が減少することが報告されている(Tiger, Psychiatry Res. 2014)。セロトニン 1B 受容体はセロトニン神経系に対する抑制機構を担うことから、認知行動療法による脳幹部・縫線核のセロトニン 1B 受容体のダウンレギュレーションは、同治療によるセロトニン神経系の賦活作用を示している可能性が示唆されていた。

本研究では、前部帯状回では有意な変化を認めないものの、海馬では有意な増加を認めた。このような所見は、皮質領域では ECT によるうつ状態の改善とともにセロトニン 1B 受容体結合能の増加を認めることを示す。一方で、脳幹部においては、認知行動療法とは異なり、セロトニン 1B 受容体の有意な変化を認めず、ECT による抗うつ効果は、セロトニン 1B 受容体への作用からは、認知行動療法とは異なる作用機序によるものであることが示唆された。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究によって、うつ病に対する ECT 療法におけるセロトニン 1B 受容体の関与が示唆された。セロトニン 1B 受容体と抗うつ効果、症状や経過との関連をさらに検討することによって、うつ病の病態や治療機序の解明に結びつく可能性がある。