

電気けいれん療法による海馬体積増大の細胞生物学的メカニズムの解明

高宮彰紘

慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室

【研究の背景】

うつ病治療の第一選択である薬物療法では約 3 割の患者が寛解に達しない。このような難治例には電気けいれん療法 (electroconvulsive therapy: ECT) が施行されるが、ECT の作用機序は不明である。ECT の作用機序解明は、これまでの薬物療法では改善しないうつ病患者に対しても有効な全く新しい治療開発につながる可能性がある。我々が行ってきた核磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging: MRI) を用いた臨床研究から、ECT はヒト海馬歯状回の体積増大をもたらし、うつ病が寛解に至ったものでは至らなかったものと比較してこの体積増大の程度が大きかったということがわかった^{1,2)}。さらに国際共同研究における大規模データセットにおいても ECT の脳体積増大が示され、これは再現性のある知見であることがわかっている^{3,4)}。しかし、この MRI 体積増大がどのような細胞生物学的メカニズムにより引き起こされるかは不明である。

【目 的】

①ECT がマウスの海馬体積を増大させるかどうか MRI を用いて検証する。②神経新生と ECT による海馬体積増大の因果関係を示す。

【方 法】

野生型マウス (C57BL/6J) に対してセボフルランによる全身麻酔下で週に 3 回、合計 9 回の ECT (25mA、100Hz、0.5 ms パルス幅、1 秒間刺激) を行った。比較対照は同様のスケジュールで全身麻酔のみを行い、電気刺激は行わない sham 刺激群とした。両群ともに 9 回の介入後に固定脳を作成し、11.7T の MRI を用いて全脳の撮像 (ボクセルサイズ 0.1 mm) を行った。2 群の体積比較は voxel-based morphometry (VBM) を用いて全脳レベルで行った。組織学的解析において doublecortin (DCX) 染色を行い、幼若ニューロンの数を測定することで神経新生の評価を行った。神経新生と MRI 体積変化の因果関係を調べるため、同様の実験を 10Gy の放射線照射で神経新生を阻害したマウスにおいても行った。

【結 果】

VBM による全脳解析の結果、ECT 施行群 (n=12) は sham 刺激群 (n=12) と比較して両側海馬 CA1 と歯状回の領域における体積増大を認めた。組織学的解析の結果、ECT 施行群は sham 刺激群と比較して海馬歯状回における有意な DCX 陽性細胞の増加を認めた。10Gy の放射線照射後には DCX 陽性細胞を認めないことを確認後、ECT または sham 刺激を 9 匹ずつのマウスに行い全脳の体積比較を行った。その結果、放射線+ECT 群における両側海馬 CA1 と歯状回の領域の体積増大を認めた。組織学的解析では放射線照射後に ECT を行ったマウスの海馬歯状回において DCX 陽性細胞は認めなかった。

【考 察】

本研究は、マウスにおいて ECT が MRI の海馬体積増大をもたらすことを示し、さらにこの MRI 体積変化と神経新生の因果関係を示した世界で初めての研究である。人対象の研究結果から、永らく ECT による MRI 海馬体積増大は歯状回の神経新生の反映ではないかと考えられていた。しかしこの仮説は人対象の臨床研究においては検証する技術的方法論がなかったため、あくまでも研究者の考察・意見にとどまっていた。本研究では、ECT による MRI 海馬体積増大は放射線照射により神経新生を阻害したマウスにおいても認めており、そのような仮説に対しては否定的な結果だったと言える。むしろ、臨床研究で繰り返し報告されてきた ECT による MRI 海馬体積増大は神経新生以外の要因によると考えられ、その細胞生物学的機序の解明は、引き続き我々が開発した実験系において組織学的解析を進めることで可能と考えられる。さらに、このような細胞レベルの変化とマウスの行動に与える影響も今後調べることで、細胞レベルの変化から行動への影響までをつなぐことができる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、臨床研究で報告されている ECT による MRI 海馬体積増大という現象をマウスで再現可能な実験系として確立したリバーストランスレーショナルなアプローチを用いた研究である。この実験系の確立により、今回は神経新生と MRI 体積増大の因果関係を示すことに成功した。本研究では仮説とは異なり、MRI 体積増大には神経新生以外の要因の関与が大きかったことが示唆されたが、今後のさらなる組織学的検討により、ECT のマイクロな作用に迫ることができる。そして、ECT の作用点をターゲットとした新しい治療開発につなげるとともに、治療効果指標として MRI を用いることができるという基礎から臨床への方向性につなげることも可能である。

近年は精神疾患を対象とした MRI の臨床研究から多くの知見が集積されている。今回我々が確立した実験系を用いることで、ECT 以外の精神科の治療介入による脳画像変化と細胞生物学的変化の関連を調べ、治療ごとの作用点の違いと共通点を見つけることで、さらなる精神科治療の発展につなげることができる。

【参考・引用文献】

1. Takamiya A, Chung JK, Liang KC, Graff-Guerrero A, Mimura M, Kishimoto T. Effect of electroconvulsive therapy on hippocampal and amygdala volumes: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 212 (1): 19-26, 2018
2. Takamiya A, Plitman E, Chung JK, Chakravarty M, Graff-Guerrero A, Mimura M, Kishimoto K. Acute and long-term effects of electroconvulsive therapy on human dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology* 44 (10): 1805-1811, 2019
3. Argyelan M, Oltedal L, Deng ZD, Wade B, Bikson M, Joanlanne A, Sanghani S, Bartsch H, Cano M, Dale AM, Dannlowski U, Dols A, Enneking V, Espinoza R, Kessler U, Narr KL, Oedegaard KJ, Oudega ML, Redlich R, Stek ML, Takamiya A, Emsell L, Bouckaert F, Sienaert P, Pujol J, Tendolkar I, van Eijndhoven P, Petrides G, Malhotra AK, Abbott C. Electric field causes volumetric changes in the human brain. *eLIFE* 8. Pii: e49115, 2019
4. Ousdal OT, Argyelan M, Narr KL, Abbott C, Wade B, Vandenbulcke M, Urretavizcaya M, Tendolkar I, Takamiya A, Stek ML, Soriano-Mas C, Redlich R, Paulson OB, Oudega ML, Opel N, Nordanskog P, Kishimoto T, Kampe R, Jorgensen A, Hanson LG, Hamilton JP, Espinoza R, Emsell L, van Eijndhoven P, Dols A, Dannlowski U, Cardoner N, Bouckaert F, Anand A, Bartsch H, Kessler U, Oedegaard KJ, Dale AM, Oltedal L for GEMRIC. Brain changes induced by Electroconvulsive Therapy are broadly distributed. *Biol Psychiatry* 87 (5): 451-461, 2020