

論 文 内 容 要 旨

Altered Serum Levels of Matrix Metalloproteinase-2, -9 in Response to Electroconvulsive Therapy for Mood Disorders

(電気けいれん療法を施行した気分障害患者における
血清中マトリックスメタロプロテアーゼの変化)

International Journal of Neuropsychopharmacology, 2016

主指導教員：山脇 成人 教授
(応用生命科学部門 精神神経医科学)
副指導教員：小澤 孝一郎 教授
(応用生命科学部門 治療薬効学)
副指導教員：岡本 泰昌 准教授
(応用生命科学部門 精神神経医科学)

柴崎 千代
(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

【背景】

近年、気分障害の病態の一つとして慢性炎症の関与が想定され、うつ症状とサイトカインなどの炎症性マーカーとの関連性がこれまでも報告されている。マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）と MMP 抑制因子（TIMP）は炎症性サイトカインの発現や活性を制御するサイトカイン関連分子で、中枢神経系ではシナプス形成・可塑性などに関与することも知られている。特にこのカスケードの中で MMP-2 と MMP-9 は重要な役割を果たし、MMP-2 は免疫系の恒常性の維持に働き、MMP-9 は炎症過程で産生が増加し MMP-9 自体も炎症を促進する働きを持つと考えられているが、気分障害との関連についてはほとんど明らかにされていない。そこで我々は、難治性や重症精神疾患の治療に用いられる電気けいれん療法（ECT）の前後で、気分障害患者の血中 MMP と TIMP 濃度を測定し、健常者および統合失調症と比較するとともに、精神症状の変化との関連性について検討した。

【方法】

米国精神医学会の診断基準（DSM-IV-TR）を満たすうつ状態の気分障害 21 例および統合失調症 13 例に対して、ECT 前後で採血および臨床症状の評価を行った。また、コントロールとして健常者 40 例から採血を行った。ECT は全身麻酔下で国際的ガイドラインに準じて行った。臨床症状はハミルトンうつ病評価尺度（HAMD）、簡易精神症状評価尺度（BPRS）を用いて評価した。ELISA 法を用いて、血中 MMP-2 と MMP-9 濃度、それぞれ対応する抑制因子である血中 TIMP-2 と TIMP-1 濃度を測定した。群間の比較は Kruskal-Wallis 検定あるいは Mann-Whitney の U 検定、疾患群で治療前後での各値の変化は Wilcoxon の符号順位和検定、症状スコアとの相関は Spearman 係数を用いて解析を行い、 $P < 0.05$ を有意とした。本研究は呉医療センター・中国がんセンター倫理委員会にて承認を受けたプロトコールに従い、すべての対象に対して研究内容について十分な説明を行い文書にて同意を得た。

【結果】

治療前の気分障害群の血中 MMP-2 濃度は健常群よりも有意に低かったが、MMP-9、TIMP-1、TIMP-2 濃度に有意な変化は認めなかった。統合失調症群はいずれの血中濃度においても健常群と比べて有意差は認めなかった。ECT により、気分障害および統合失調症の精神症状は有意に改善した。ECT 後には MMP-2 濃度は気分障害群で有意に増加し、統合失調症群では変化を認めなかった。MMP-9 濃度は気分障害群と統合失調症群ともに治療後に有意に減少した。気分障害群において、抑うつ症状と MMP-2 濃度が負の相関、MMP-9 濃度が正の相関を示し、さらに MMP-2 と MMP-9 濃度間に負の相関を認めた。一方、統合失調症群では精神症状といずれの血中濃度も相関を認めなかった。

【考察】

ECT の適応となったうつ状態の気分障害において MMP-2 濃度が低下し、治療後には増加した。さらに抑うつ症状スコアが高いと MMP-2 濃度が低くなる相関がみられた。中枢神経系において MMP-2 はグリア細胞の一つであるアストロサイトに多く発現し、アストロサイトは脳血液関門（BBB）の構築に重要な役割を果たしている。気分障害患者の死後脳研究において脳血管を覆う

アストロサイトが減少していること、BBB の明らかな損傷を認めるクモ膜下出血患者で MMP-2 濃度が低下していることから、本研究で認めた気分障害患者の MMP-2 濃度の低下は BBB の微細な損傷が気分障害に生じている可能性を示唆する所見と考えられた。また、げっ歯類を対象とした基礎的研究からは ECT によってグリア新生や血管新生が明らかにされており、ECT によりグリア-血管系の再構築が起こり、BBB の微細な損傷が修復され、低下している MMP-2 濃度が回復した可能性が示唆された。一方、ECT により気分障害及び統合失調症の両群で MMP-9 濃度が低下した機序については、ECT により血中サイトカイン濃度が減少することなどから、ECT が MMP-9 の低下を介して炎症性サイトカインを調整する可能性が示唆された。さらに、治療前後の血中 MMP 濃度の変化や血中 MMP 濃度と精神症状との相関を気分障害でのみ認めたことより、MMP の異常は統合失調症より気分障害の病態により関与が深いことが示唆された。本研究の結果は、MMP を介した慢性炎症と気分障害の関連性を示したもので、気分障害の病態や ECT の作用機序を理解するための重要な知見と考えられた。

(1884 字)