

201334003A

厚生労働科学研究研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業  
精神疾患関係分野

高齢者うつ病の病態診断と治療評価のための  
イメージングバイオマーカーの開発と実用化

H25-精神-実用化（精神） - 一般-001

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大久保 善朗

平成 26 (2014) 年 3 月

# 厚生労働科学研究研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業  
精神疾患関係分野

高齢者うつ病の病態診断と治療評価のための  
イメージングバイオマーカーの開発と実用化

H25-精神-実用化（精神） - 一般-001

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大久保 善朗

平成 26 (2014) 年 3 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

高齢者うつ病の病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発と 実用化	5
大久保善朗	

## II. 分担研究報告

1. タウイメージングの定量解析法に関する研究	27
須原哲也	
2. タウイメージングの開発と評価研究	33
樋口真人	
3. 自我障害のイメージングバイオマーカーに関する研究	39
加藤元一郎	
4. うつ病の高次脳機能の障害の神経基盤に関する研究	51
高橋英彦	
5. うつ病患者のアミロイドおよびドパミントランスポーターイメージング	57
舘野周	

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表

.....	65
-------	----

## IV. 研究成果の刊行物・別刷

.....	71
-------	----

# I 総括研究報告書

高齢者うつ病の病態診断と治療評価のための  
イメージングバイオマーカーの開発と実用化

大久保 善朗

日本医科大学 精神医学教室

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の医療の実用化研究事業（精神疾患関係分野）  
総括研究報告書

高齢者うつ病の病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発と実用化

研究代表者 大久保善朗 日本医科大学精神医学教室 教授

## 研究要旨

我が国では超高齢化社会を迎え認知症とともに高齢者のうつ病の急増が見込まれおり、認知症対策とともにうつ病対策が必須である。高齢者のうつ病に関しては、認知症との鑑別が困難なこと、身体症状のため見逃がされ易いことなどの問題が指摘されている。分子イメージングの目覚ましい技術革新によって、アミロイドやタウ蛋白など認知症発症前の早期の病態機転を直接評価するバイオマーカーの測定が可能になりつつある。また脳機能だけではなく、受容体やトランスポーターなど、抗うつ薬をはじめとする向精神薬の薬理学的作用点の評価も可能になり、薬剤開発や投与量の決定に利用されている。これらの最新の分子イメージング技術を活用することによって、高齢者のうつ病の病態診断に基づく早期診断やより有効な治療法の実用化が期待されている。本研究では高齢者のうつ病を対象に、分子イメージングの技術を用いて、1)病態診断のためのバイオマーカー、2)脳機能評価のためのバイオマーカー、3)薬理評価のためのバイオマーカーの開発と臨床的検証を行い、最終的に、4)イメージングバイオマーカーを用いた高齢者のうつ病の病態評価に基づく科学的診断法と新しい治療戦略の実用化を目指した。今年度は以下の研究を行った。

### 1. うつ病患者のアミロイドイメージング研究

高齢者うつ病の病態にアルツハイマー病（AD）が及ぼす影響を検討するために、治療中の高齢者うつ病患者に対してアミロイドイメージングを行った。AD 病理の存在を示す $\beta$ アミロイド（ $A\beta$ ）陽性率は41.4%であり、これはうつ病の既往のない軽度認知障害患者における $A\beta$ 陽性率（40～50%）とほぼ同等であり、うつ病の既往が軽度認知障害とならびアルツハイマー型認知症のハイリスクであるというこれまでの研究を支持するものであった。高齢発症の老年期うつ病ほど $A\beta$ 陽性率は高いことから、70歳以上の高齢発症の老年期うつ病は $A\beta$ 病変の影響が大きい可能性が示された。

### 2. うつ病患者のドパミントランスポーター研究

高齢者うつ病に病態にドパミン神経系が関与しているかを検討するために、高齢うつ病患者に対してドパミントランスポーターイメージングを実施した。高齢うつ病患者では同年代の健常者と比べてドパミントランスポーター（DAT）機能の低下を示す者もいたが、

-38.3~-19.8%と患者毎のバラツキが多く、一致した結果は示せなかった。この事から少数例の検討ではあるが、高齢者うつ病の発症機序にドパミン神経系が関与しているかは不明であった。ドパミン神経系の評価が治療効果を反映しているかどうかを評価した。電気けいれん療法（ECT）前後では、DAT 機能を示す DAT 結合能が 10 回終了時で平均 9.4%、15 回終了時で平均 15.2%と低下し、ECT 実施回数と DAT 結合能は  $r=0.89$  と有意な相関を認め DAT 結合能変化率とハミルトンうつ病評価尺度のも  $r=0.49$  と相関を認めた。DAT 機能を阻害する抗うつ薬ブプロピオンの作用を DAT 機能の点から評価した。ブプロピオンは 150mg 単回服用時に DAT を 13.8~26.2%の占有し、平均 20%占有率であり、これは海外における報告（占有率 20.8%）と同等であった。ECT により抗うつ効果が DAT 機能抑制と関連を示したこと、抗うつ薬の DAT 阻害機能を評価出来た事から、PET を用いた分子イメージング手法は DAT の変化を良く捉え、治療マーカーとなり得る可能性が示された。

### 3. タウイメージングの定量解析法に関する研究

[ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 は、脳内タウ病変への高い親和性をもつ新規 PET 用リガンドである。本研究の目的は、[ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 の脳内動態を明らかにし、簡便な定量法を確立することである。アルツハイマー病(AD)患者 7 名と健常高齢者(HC)7 名を対象に、[ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 静注後より 70 分間のダイナミック撮像を施行し、動脈採血および HPLC 分析により入力関数を求めた。脳内放射能濃度曲線は 2 組織コンパートメントモデルで良好に再現され、モデル解析上は非可逆的な特異結合を示した。特異結合の指標である  $k_3$  値は小脳を参照部位として求めた SUVR 値と有意な相関を示し( $r=0.63$ )、大脳皮質域における SUVR 値は HC 群と比べ AD 群で有意に高値であったが、海馬傍回では脳萎縮の影響を受け、群間で有意差はみられなかった。海馬傍回のように萎縮性変化が顕著な部位では、部分容積効果補正が必要と考えられた。

### 4. タウイメージングの開発と評価研究

タウ病変を画像化する新規ポジトロン断層撮影（PET）プローブの開発と基礎評価を目的とした。新規タウプローブ[ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 の特性評価を、各種モデルマウスや様々な疾患の患者剖検脳切片を用いて実施した。PBB3 の誘導体で、タウ病変への選択性が高いプローブを複数設計し、標識合成を行って小動物 PET などで評価した。さらに  $^{11}\text{C}$  よりも半減期が長く普及性が高い  $^{18}\text{F}$  で標識した PBB3 誘導体を作製し、小動物 PET などで評価を行った。

### 5. 自我障害のイメージングバイオマーカーに関する研究

イメージングバイオマーカー開発の基礎研究として、うつ病と関連の深い統合失調症の認知障害のバイオマーカーとなる行動指標を直接的に検討し、この研究を来年度に高齢うつ病の病態解明に応用する。統合失調症の中核的な症状は自我障害（妄想知覚や作為体験などの一級症状）である。近年、ニューロサイエンス領域において、特に統合失調症の自

我障害との関連で注目されてきているのが、sense of agency (SOA, 意志作用感・自己主体感)である。これまでの統合失調症の SoA 研究においては、SoA が異常に増大するという所見が一貫して得られてきた。しかし、フォワードモデルによる理論的研究では、統合失調症の自我障害は SoA の減弱として説明されている。この矛盾は、統合失調症の SoA 研究における最大の難問とされてきた。我々は、独自の sense of agency task を新たに開発し、これを用いて、陰性症状が前景の慢性期統合失調症における SoA について検討し、統合失調症における SoA 減弱を示し、SoA 異常という観点から、自己と外界との間の因果連関における混乱状態が統合失調症の自我障害の特徴であることを示した。陽性症状のみならず陰性症状についても、SoA という観点からとらえることが可能であり、SoA 異常は、統合失調症の trait marker としての意義があるかもしれない。この知見は、陰性症状とうつ状態との関連を含めて、高齢うつ病が有する貧困・罪業妄想などの病態にも今後応用することができる。

#### 6. うつ病の高次脳機能の障害の神経基盤に関する研究

高齢者のうつ病において認知行動療法 (CBT) を用いることがある。CBT はうつ病患者に特徴的な歪んだ認知パターンをバランスのとれた思考に修正していく精神療法の一つであるが、CBT のターゲットとなる認知機能の背景となる神経基盤、さらにはそれがうつ病患者でどのように変容しているのかは、まだ不明な点が多い。初年度は、良好な対人関係を築く上での重要であり、うつ病でもその障害が注目されている共感性に焦点を当て、fMRI を用いて痛みを共感する視覚刺激を見ている最中の脳活動をうつ病群と健常群で比較した。うつ病群では、健常群と比較して、他者の痛みを低く評価しており、他者の感情の見積りに変容が認められた。fMRI の結果から、他者への共感や感情の理解、さらには感情のコントロールに重要な部位の活動の異常が認められた。このことが、うつ病の他者の痛みに対する共感性の低下、ひいては対人関係や社会機能の障害に関連していることが示唆された。

## 研究分担者

須原哲也・独立行政法人放射線医学総合研究所・プログラムリーダー

樋口真人・独立行政法人放射線医学総合研究所・チームリーダー

加藤元一郎・慶應義塾大学医学部精神神経科学教室・教授

高橋英彦・京都大学大学院・脳病態生理学講座・准教授

館野周・日本医科大学大学院・精神行動医学・准教授

### A. 研究目的

我が国では超高齢化社会を迎え認知症とともに高齢者のうつ病の急増が見込まれおり、認知症対策とともにうつ病対策が必須である。高齢者のうつ病に関しては、認知症との鑑別が困難なこと、身体症状のため見逃がされ易いことなどの問題が指摘されている。分子イメージングの目覚ましい技術革新によって、アミロイドやタウ蛋白など認知症発症前の早期の病態機転を直接評価するバイオマーカーの測定が可能になりつつある。また脳機能だけではなく、受容体やトランスポーターなど、抗うつ薬をはじめとする向精神薬の薬理学的作用点の評価も可能になり、薬剤開発や投与量の決定に利用されている。これらの最新の分子イメージング技術を活用することによって、高齢者のうつ病の病態診断に基づく早期診断やより有効な治療法の実用化が期待されている。本研究では高齢者のうつ病を対象に、分子イメージングの技術を用いて、1) 病態診断のためのバイオマーカー、2) 脳機能評価のためのバイオマーカー、3) 薬理評価のためのバイオマーカーの開発と臨床的検証を行い、最終的に、4) イメージングバイオマーカーを用いた高齢者のうつ病の病態評価に基づく科学的診断法と新しい治療戦略の実用化を目指した。今年度は以下の研究を行った。

#### 1. うつ病患者のアミロイドイメージング研究

うつ病と認知症は互いに発症リスクを高める事、移行例が多いこと、合併率が高い事が知られている。アルツハイマー型認知

症の20%にうつ病が生じ、認知機能低下が軽度の認知症初期においてはうつ病との鑑別が困難な例も多い。しかしながら、認知症を合併している場合には、うつ病の治療だけではなく、認知症への対応も必要になることから、うつ症状を呈している患者が認知症を合併あるいは認知症のハイリスクであるかどうかを知ることは、うつ病の適切な治療にとって重要である。本研究では、老年期うつ病患者においてアルツハイマー型認知症にみられるベータアミロイド ( $A\beta$ ) 病変を有しているものの割合を調べ、その特徴を検討することを目的とした。

#### 2. うつ病患者のドパミントランスポーター研究

うつ病の治療は、その病態であるモノアミン仮説に基づいてセロトニン、ノルアドレナリン系に働きかける抗うつ薬が中心となっている。一方でそれらの治療で十分に改善しない症例に対しては増強療法として抗精神病薬を用いる事もある。また本邦では未承認であるが、海外では bupropion などのドパミン系に作用する抗うつ薬が使用されていること、電気けいれん療法ではドパミン濃度が上昇することなどから、ドパミン系もうつ病の病態機序ならびに抗うつ効果に役割を有していると考えられている。本研究では、うつ病患者におけるドパミントランスポーター (DAT) 機能を評価することで、うつ病の病態、ならびに電気けいれん療法前後における DAT 機能を評価することで治療効果における DAT の役割を検討することを目的とした。また本邦では未承認であるが、DAT 阻害機能を有する抗うつ薬 プロピオンの脳内での DAT 機能への影響を評価することで、PET を用いて評価が治療効果の指標となり得るかを評価した。

#### 3. タウイメージングの定量解析法に関する研究

$^{11}\text{C}$ PBB3 は陽電子放射断層撮像 (PET) を用いて、生体内のタウ蛋白病変を可視化するための新規タウイメージング用 PET リガンドである。本研究の目的は、 $^{11}\text{C}$ PBB3 の脳内動態を明らかにし、簡便な定量法を確立することである。

#### 4. タウイメージングの開発と評価研究



高齢者うつ病の分子病態基盤となりうるタウタンパクの脳内蓄積を可視化する新規PETプローブを作製し、モデルマウスや脳切片を用いた基礎研究により特性を明らかにする。

## 5. 自我障害のイメージングバイオマーに関する研究

本研究の最終的な目的の一つは、高齢者の気分障害を対象に、病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーの開発とその実用化を行うことである。本年度は、イメージングバイオマー開発の基礎研究として、うつ病と関連の深い統合失調症の自我障害のバイオマーとなる行動指標を直接的に検討し、この研究を来年度に高齢うつ病の病態解明に応用する。統合失調症やうつ病の biological marker は未だに得られておらず、臨床診断あるいは研究における inclusion criteria についても、“症候学”に依拠するしかないのが現状である。そのような状況において、近代精神医学の黎明期より、“自我障害 (self-disturbance/ Ichstörung)”は統合失調症の中核的な精神病理とされ、特に被影響体験などは、所謂「一級症状」に列せられるなど、診断上きわめて重要視されてきた。近年、自我障害は統合失調症のあらゆる病期および臨床型においてみられるとされ、trait marker としての意義について、あらためて注目されてきている。近年、ニューロサイエンス領域において、sense of body ownership: SoO (身体所有感) と sense of agency: SoA (自己主体感・意志作用感) というフレームで、自己意識 (self-consciousness) の研究が進められており、特に統合失調症の自我障害との関連で SoA が注目されてきている。SoA とは、自己が営為の作用主体 (agent) であるという感覚、すなわち自己の行為、思考、さらには外界で生じる事象を自己の意志の通りに制御できるという主観的感覚のことであり、被影響体験などの自我障害が、SoA 異常という観点から研究が進められている。統合失調症の SoA 異常を説明する認知モデルとして最もコンセンサスが得られているのは、フォワードモデル (Forward model) における“prediction 障害理論”である。

フォワードモデルにおいては、随意的行為に伴って生じる感覚フィードバックの予測 (prediction) が、実際のそれと一致する場合には、事象は自己が生成したものと判断され、一方、ミスマッチがある場合には、事象は外的作用によって生成されたものと判断され、SoA については減弱すると説明される。統合失調症においては、prediction system に異常があり、病的な“prediction error”が存在するために、上記モデルに基づき、SoA が低下するとされる。

しかし、これまでの統合失調症の SoA 研究においては、タスクが顕在的であろうと潜在的であろうと、実験条件においては、SoA が異常に増大するという所見が一貫して得られてきた。しかしながら、先述のフォワードモデルでは統合失調症の自我障害は SoA の減弱として説明されていることをふまえると、この SoA 増大は奇異な結果である。このように、症状レベルでの所見と、実験条件での所見との矛盾は、統合失調症の SoA 研究における最大の難問とされてきた。しかし、先行研究では、主に慢性期妄想型統合失調症を対象として進められてきており、SoA 増大所見も、あくまでも妄想型における知見にすぎない。本研究では、陰性症状が前景の慢性期統合失調症における SoA について検討し、妄想型および健常群と比較を行った。

## 6. MRI を用いたうつ病の高次脳機能の障害の神経基盤に関する研究

高齢者のうつ病においては、薬物の忍容性の問題や薬物治療抵抗性の問題から、認知行動療法 (CBT) を用いることがある。CBT はうつ病患者に特徴的な歪んだ認知パターンをバランスのとれた思考に修正していく精神療法の一種であり、薬物療法とほぼ同程度の効果が得られ (Duberis et al., 2005)、再発予防効果にも優れている (March et al., 2004)。当科でも中高年のうつ病に対する CBT を施行している。

一方、CBT のターゲットとなる認知機能の背景となる神経基盤、さらにはそれがうつ病患者でどのように変容しているのかは、まだ不明な点が多い。

初年度は、良好な対人関係を築く上での重要であり、うつ病でもその障害が注目さ

れている共感性に焦点を当てる。健常者ではその神経基盤も fMRI でよく研究されているため、fMRI を用いて共感性の脳活動を健常者とうつ病患者で比較し、うつ病患者の対人関係や社会機能の障害の神経基盤を明らかにすることを目的とする。

分子イメージングの技術革新によって、測定可能なバイオマーカーの種類は急速に増加している。ドパミン(DA)D2 受容体やセロトニントランスポーター(SERT)占有率など、その一部はすでに向精神薬の開発や投与量の決定に利用されている。しかしながら、多様な精神疾患の病態診断や治療効果判定のためには、さらなるイメージングバイオマーカーの開発と臨床的妥当性の検証を積み重ねる必要がある。

本研究は、統合失調症および気分障害を主たる対象に分子イメージングの技術を用いて、1)病態診断のためのバイオマーカーの開発と臨床的検証、2)治療評価のためのバイオマーカーの開発と臨床的検証を行い、3)イメージングバイオマーカーを用いた病態評価に基づく科学的診断法と新しい治療戦略を開発提案することを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. うつ病患者のアミロイドイメージング研究

本研究に基づいて行われた研究は全て日本医科大学付属病院薬物治験審査委員会の承認を得たのち、本研究の内容を口頭で説明し、文書により同意を得た後に行われた。いずれの研究でも脳器質性病変の鑑別、解析用の脳形態情報を得るために臨床用 PHILIPS 社製 1.5 テスラ MRI 装置 Intera 1.5T Achieve Nova を用いて撮像した。PET 画像は島津製作所製 Eminence SET-3000GCT/X を用いて撮像した。[18F]florbetapir は静脈内に注射し、注射後 50 分から 10 分間のデータを収集し、[18F]FE-PE2I は静脈内に注射後から 60 分間データを収集した。[11C]DASB は静脈内に注射後から 90 分間データを収集した。データの解析には PMOD 3.3 (PMOD Technologies Ltd., Zurich, Switzerland) を使用した。

70 歳以上でうつ病治療中の者で、過去ならびに現在 DSM-IV の大うつ病の診断基準

を満たすもの 29 名を対象とした。被験者は認知症の状態評価のためのミニメンタルステート検査 (MMSE)、アルツハイマー病評価尺度 (ADAS-Jcog)、老年期うつ病評価尺度 (GDS)、日常生活能力評価のための臨床認知症評価法 (CDR) を実施した。A $\beta$  沈着の評価には、脳剖検の知見を踏まえて Fleisher らにより提唱されている定量化手法を用いた。これは標準脳ならびに統計処理ソフトを用いる事で、前頭葉眼窩野、側頭葉、前部および後部帯状回、頭頂葉ならびに楔前部の領域における集積を皮質-全小脳比による standard uptake value ratio (SUVR) により A $\beta$  沈着を自動的に数値化するものである。この数字を脳剖検の結果から、A $\beta$  陰性 (SUVRs $\leq$ 1.08)、アルツハイマー病の病理呈するレベル (SUVRs $\geq$ 1.17) と 2 つの cut-off 値を示している。今回我々は、SUVRs $>$ 1.08 を A $\beta$  陽性として用いた。MRI も同様に標準脳ならびに統計処理ソフトを用いる事で海馬における萎縮の程度を z-score に数値化した。z-score $\geq$ 2 を有意な海馬萎縮とした。

### 2. うつ病患者のドパミントランスポーター研究

70 歳以上で DSM-IV の大うつ病性障害の診断基準を満たすもの 5 名を対象とした。DAT は加齢により減少することが知られているため、20~80 歳代の健常男女 37 名を対象に [18F]FE-PE2I を用いた PET 検査を実施した。線条体 (尾状核、被殻) に関心領域を設定し、関心領域における年齢と DAT 結合能 (binding potential: BP) の回帰直線を作成し、それを元にある年齢における DAT-BP の健常者推定値を求めた。この値をうつ病患者と比較し、以下の式を用いて変化率を求めた。変化率 (%) = (BP 被験者 - BP 健常者推定値) / BP 健常者推定値 \* 100 うつ病の重症度評価のために Hamilton うつ病評価尺度を実施した。電気けいれん療法による治療前後に PET 検査を実施することで、治療による変化も検討した。以下の式を用いて変化率を求めた。

$$\text{変化率 (\%)} = (\text{BP 治療後} - \text{BP 治療前}) / \text{BP 治療前} * 100$$

日本未承認の抗うつ薬 (ドパミン・ノル

エピネフリン再取り込み阻害剤) であるブプロピオンの脳内作用機序を明かにするために [18F] FE-PE2I を用いた PET 検査を実施した。PET 検査はブプロピオンの tmax である内服 2 時間後から開始した。線条体(尾状核、被殻)に関心領域を設定し、5 名の健康被験者に未服薬時、治療用量である 150mg 単回服用時の線条体における DAT-BP を評価した。これらを用いて、以下の式に当てはめる事で薬物による DAT 占有率を求めた。

占有率(%) = (BP 服薬時 - BP 未服薬時) / BP 未服薬時 \* 100

### 3. タウイメージングの定量解析法に関する研究

本研究の実施に当たっては、放射線医学総合研究所の研究倫理審査委員会より承認を得た。また全被験者に口頭と書面による説明を行い、本人ないしは家族から研究に参加する旨の同意を書面で頂いた。

対象は臨床的に診断されかつ [<sup>11</sup>C]PIB PET にて Aβ 蓄積を認めたアルツハイマー病 7 例と、疾患群と年齢及び性別をマッチさせた [<sup>11</sup>C]PIB PET にて Aβ 蓄積を認めない健康対照 7 例を対象とした。

PET 撮像と解析に関しては、 [<sup>11</sup>C]PBB3 を約 370MBq 静注後より 70 分間のダイナミック撮像を施行し、動脈採血および HPLC 分析により入力関数を求めた。

### 4. タウイメージングの開発と評価研究

タウ病変を画像化する新規 PET プローブ PBB3 のタウ病変への結合特性を、複数のタウトランスジェニックマウスシステムを用いた PET、および各種タウ疾患患者の剖検脳を用いたオートラジオグラフィーによって解析した。これに並行して、PBB3 の基本骨格や側鎖を変えることにより、脂溶性の異なる誘導体を作製し、11C および 18F で標識合成を行って、上記と同様に PET ならびにオートラジオグラフィーで評価した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」に基づき放射線医学総合研究所で定められた規程に従って実施した。

これに際して放射線医学総合研究所内で実験計画を動物実験委員会に申請し、承認・受理された。

### 5. 自我障害のイメージングバイオマーに関する研究

慶應義塾大学病院あるいは桜ヶ丘記念病院にて治療中で、陰性症状の強い慢性期残遺型統合失調症患者 20 名が、研究に参加した(男性 12 名、女性 8 名)。健常群は 35 名(男性 16 名、女性 19 名)。被験者の臨床プロフィールを Table1 に示す。研究は、慶應義塾大学病院および桜ヶ丘記念病院の倫理委員会の認可を受けており、すべての参加者から同意を得ている。

Sense of agency task (Keio Method) :

我々が独自に開発した Sense of agency task (Keio Method) では、意図的行為とその結果として生じてくる外的事象の因果連関に関して物理的時間を操作し、agency に関する主観的体験について問う。具体的には、コンピューターを用いて、被験者の意図的行為 (key press) と画面上の反応に時間バイアス (delay) をプログラムし、被験者に自己が agent であると感じるかどうかにについて問うものである。

14 インチのパソコンモニターを用いて施行。各試行は、5mm 四方の四角形がスクリーンの方から上方へ一定のスピード (22 m/sec) で進む。被験者は、音を合図にボタンを押すように指示され、そのボタン押しに連動して四角形の piece が 35mm 上方へジャンプするようにプログラムしてある (Figure 1)。その際、ボタン押しとジャンプの間に 0~1000msec (100msec 毎) の delay をランダムに導入し (Figure 2a: Action-linked experiment)、一試行毎に “piece を自分で動かした感じがするか否か?” と agency 判断を行い、YES-NO の回答を求められる。また、sham 条件として、ボタン押しではなく、音に連動して反応する条件 (event prior to action condition) も設定 (delay: -100ms, 0ms, 100ms)。各条件 10 試行で合計 140 試行を行う。

(倫理面への配慮)

研究参加者に対して、文書で informed consent を得た。その他、倫理面での問題

はなかった。

## 6. MRI を用いたうつ病の高次脳機能の障害の神経基盤に関する研究

京都大学医学部附属病院精神神経科外来に通院中の 11 名の大うつ病性障害患者 (MDD) 群 (37.2±9.5 歳) と年齢、性別、利き手、教育年数をマッチングさせた健常対照 (HC) 群を対象とした。fMRI の視覚刺激には他者が針などで傷つけられる痛々しい動画 (painful) を用意した。コントロール刺激にはキャップが付いた針など痛々しくない動画 (non-painful) を用意した。Painful 刺激を見ている状態から non-painful 刺激を見ている状態の差分の脳活動を fMRI を用いて評価した。

また、他者の痛みの強度の主観的評価も MDD 群と HC 群で比較した。なお、fMRI の解析には SPM8 (Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK) を用いた。うつ病の評価にはベックうつ病評価尺度 (BDI-II)、ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) とともに、全般性機能評価 (GAF)、WHO 式主観的ウェルビーイング尺度 (SUBI) などを用い、多面的に評価した。

## C. 研究結果

### 1. うつ病患者のアミロイドイメージング研究

SUVr 値が 1.08 以下を陰性としたところ 41.4% が Aβ 集積陽性であった。同年代の健常対照者 22 名では 27.3% が Aβ 集積陽性であり、うつ病患者群で有意に陽性者の割合が高かった。29 名中現在うつ病の診断基準を満たしている 15 名中 6 名 (30%) が Aβ 陽性であった。

29 名の老年期うつ病患者を Aβ 陽性群 (12 名) と Aβ 陰性群 (17 名) に分けて比較すると両群は平均年齢 (77.1±3.7 歳対 76.5±4.8 歳)、認知機能 (MMSE) (23.5±3.8 対 23.5±3.4)、(ADAS) (11.0±5.2 対 12.5±6.5)、うつ病重症度 (GDS) (6.9±4.7 対 7.4±3.7)、日常生活能力 (CDR) (0.6±0.3 対 0.5±0.3) で有意差は無かった。Aβ 陽性群は Aβ 陰性群と比較して、初発年齢 (74.0±7.3 歳対 58.4±18.5 歳、p=0.01) が有意に高く、罹病期間 (3.3±5.6 年対 18.2±19.6 年、p=0.02) が有意に短かった。

70 歳以上での初発 (17 名) と 70 歳未満での初発 (12 名) に分けて比較したところ、Aβ 陽性の割合は、70 歳以上初発群が有意に高かった (64.7% 対 8.3%、p<0.01)。うつ病初発年齢と SUVr 値は有意な相関を示した (r=0.46、P=0.01)。

	陽性	v 陰性
アミロイド		
N (男/女)	12 (11/1)	17 (15/2)
年齢	77.7	76.5
発症年齢	74.0	58.4
うつ病重症度 (GDS)	6.9	7.4
認知機能 (MMSE)	23.5	23.5
認知機能 (ADAS)	11.0	12.5
日常生活能力 (CDR)	0.6	0.5

	高齢発症	若年発症
N (男/女)	17 (16-1)	12 (10/2)
年齢	77.7	75.4
アミロイド陽性率		
N (%)	11 (64.7)	1 (8.3)
うつ病重症度 (GDS)	7.0	7.0
認知機能 (MMSE)	23.4	24.0
認知機能 (ADAS)	11.4	12.2

### 2. うつ病患者のドパミントランスporter 研究

DAT-BP の健常者推定値と比較したところ大うつ病性障害患者は、DAT-BP は平均 -3.9% 低下していたが、-38.3~19.8% と被験者毎のバラツキが大きかった。ECT を 7~10 回実施した前後で DAT-BP 平均 8.0% 低下した。維持 ECT を実施中の患者 1 名では維持 ECT 実施前後で 8.7% の DAT-BP の低下をみた。ECT を 15 回実施した 2 名では 10 回終了時平均 9.4%、15 回終了時平均 15.2% と低下した。ECT 実施回数と DAT-BP 変化率を回帰分析すると r=0.89 と相関を認めた。DAT-BP 変化率と HAM-D 得点を回帰分析したところ r=0.49 と相関を認めた。

ECT 回数	ECT10 回時変化率	ECT15 回時変化率
1	7.7%	14.2%
2	12.4%	
3	9.5%	
4	11.1%	16.1%
5	3.5%	

ブプロピオンは 150mg 単回服用時に DAT を 13.8~26.2%の占有し、平均 20%の占有率を示した。

	性別	年齢	占有率
01	Male	23	13.8%
02	female	22	20.2%
03	female	36	14.2%
04	Female	26	16.7%
05	Male	29	26.2%
平均		27.2	18.2%

### 3. タウイメージングの定量解析法に関する研究

脳内放射能濃度曲線は 2 組織コンパートメントモデルで良好に再現され、モデル解析上は非可逆的な特異結合を示した。特異結合の指標である  $k_3$  値は小脳を参照部位として求めた SUVR 値と有意な相関を示し ( $r=0.63$ )、大脳皮質域における SUVR 値は HC 群と比べ AD 群で有意に高値であったが、海馬傍回では脳萎縮の影響を受け、群間で有意差はみられなかった。海馬傍回のように萎縮性変化が顕著な部位では、部分容積効果補正が必要と考えられた。

### 4. タウイメージングの開発と評価研究

[ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 は既存のプローブと異なり、様々なタウトランスジェニックマウス系統のタウ病変に結合することが分かった。また、アルツハイマー病のみならず、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症、ピック病など、多様な疾患のタウ病変に結合することも判明した。さらに PBB3 よりも脂溶性の低い誘導体を作製し、 $^{11}\text{C}$  で標識したところ、PBB3 よりもタウ病変への結合選択性が高いことが明らかになった。18F 標識体についても、複数の誘導体を作製して標識合成に成功した。これらの標識化合物は PBB3 と同程度に脳内に移行することが示された。

### 5. 自我障害のイメージングバイオマーに関する研究

#### Action-linked experiment

陰性症状の強い残遺型統合失調症においては、健常群および妄想型に比べ、SoA の減弱を示した。また、全条件の YES 反応の総計と PANSS の陰性症状スコアの間には負の相関 ( $r=-0.515$ ,  $P=0.020$ )、陽性症状との

間に正の相関を認めた ( $r=0.542$ ,  $P=0.014$ )。Event prior to action experiment

健常群と残遺型統合失調症の間には、有意な差は認められなかった。

### 6. MRI を用いたうつ病の高次脳機能の障害の神経基盤に関する研究

MDD 群では、HC 軍と比較して、他者の痛みを低く評価していた。他者の痛みの共感に関する脳活動として、両群ともに、先行研究 (Jackson et al., 2006; Lamm et al., 2011) で報告されている、帯状回 (middle cingulate cortex)、島、前頭前野、体性感覚野 (somatosensory-related cortex) などを中心に活動を認めた。しかし、MDD 群では、健常群と比較して、他者の痛みの共感に関する脳活動が左中部帯状回、右体性感覚野の一部で低下し、左下前頭回 (Inferior frontal gyrus) の一部で上昇していた。

うつ病の症状の重症度とこれらの脳活動との間には相関関係は認められなかった。これらの成果は国際誌に投稿中であり、近日、受理予定であり、次年度には論文発表の見込みである。

### D. 考察

#### 1. うつ病患者のアミロイドイメージング研究

うつ病治療中の高齢者における  $A\beta$  陽性率は約 40% であり、これはうつ病の既往のない軽度認知障害患者における  $A\beta$  陽性率 (40~50%) とほぼ同等であり、うつ病の既往が軽度認知障害とならびアルツハイマー型認知症のハイリスクであるというこれまでの研究を支持するものであった。老年期うつ病の内 70 歳以上の高齢発症では  $A\beta$  病変を有するものが 2/3 と多く、高齢発症の老年期うつ病では、 $A\beta$  病変の存在を考慮する必要があることが示されるとともに、その存在の客観的な評価法としてアミロイドイメージングが有用出ある事が示された。

#### 2. うつ病患者のドパミントランスポーター研究

少数例での検討ではあることもあり、高齢者うつ病ではその病態に DAT 機能が関与しているかは明らかにはならなかった。一方 ECT により DAT 機能が一時的に抑制されること、DAT 機能抑制と抗うつ効果が相関する可能性が示された。また健常者を対象とした検討ではあるが、ブプロピオンは 150mg 単回服用時に DAT が平均 20% 占有される事が明らかになったことから、抗うつ効果を有する薬剤における PET を用いた DAT 機能評価法がうつ病の客観的な治療指標になり得る可能性が示された。

### 3. タウイメージングの定量解析法に関する研究

[<sup>11</sup>C]PBB3 は 20 分以内に速やかに代謝され、脳内からも wash out されていた。脳内放射能濃度曲線は 2 組織コンパートメントモデルで良好に再現され、モデル解析上は非可逆的な特異結合を示した。特異結合の指標である  $k_3$  値は小脳を参照部位として求めた SUVR 値と有意な相関を示し、大脳皮質域における SUVR 値は HC 群と比べ AD 群で有意に高値であったが、海馬傍回では脳萎縮の影響を受け、群間で有意差はみられなかった。同部位は、2 組織コンパートメントモデルで求めた  $k_3$  値においては、AD 群が HC 群よりも高値である。これは  $k_3$  値が脳萎縮の影響を受けず、一方 SUVR 値は脳萎縮の影響を受け値が過小評価されることに追うと考えられる。海馬傍回のように萎縮性変化が顕著な部位では、部分容積効果補正が必要と考えられた。

### 4. タウイメージングの開発と評価研究

予備検討において、 $\beta$  シートに結合する化合物のうち、基本骨格長が 15-16Å の化合物が、様々なタウ病変に結合することが示唆されていたが、PBB3 やその誘導体は基本骨格長が約 16Å であり、これを支持する結果が得られたといえる。基本骨格や側鎖を変えて脂溶性を下げるとタウと同様に  $\beta$  シートを形成する他のタンパク凝集体への結合性は下がり、相対的にタウ病変への結合が増すことも判明した。18F の導入は、プローブの特性に大きな影響は及ぼさないことも示された。

### 5. 自我障害のイメージングバイオマーに関する研究

陰性症状が前景の慢性期残遺型統合失調症においては、SoA 増大とは逆に、SoA 減弱がみられることを示した。これまでの統合失調症の SoA 研究においては、SoA が異常に増大するという所見が一貫して得られてきた。しかし、本研究において、世界ではじめて SoA 減弱が示された。本実験結果とフォワードモデルを基づけば、残遺型統合失調症において“prediction error”が直接的に検出され、SoA の低下が理論どりに初めて示されたといえよう。

SoA とニューロトランスミッターの関係については、ドパミンとの関連についての注目すべき研究として、パーキンソン病において、ドパミン作動薬によって SoA が増大するというものがある。SoA はドパミンによって増幅されることを直接示すものであるが、統合失調症における幻覚・妄想などの陽性症状がドパミン系亢進と関連があるとの知見をふまえると、妄想型統合失調症における SoA 増大についても、ドパミン系亢進による可能性がある。一方、陰性症状はドパミン系機能低下によるとされているが、陰性症状が前景の統合失調症において SoA 減弱がみられることは、ドパミン系機能低下が、逆に SoA 減弱を招くことを示している。

さらに、グルタミン酸系は、prediction system において prediction error 信号の生成に関与しているという研究がある。実際、グルタミン酸 NMDA 受容体アンタゴニストであるケタミンによって predictive system に異常が生じ、SoA・So0 異常を来すという研究もある。

以上より、統合失調症では、一次性にグルタミン酸系異常による predictive component の異常が生じ、それに対する反応としてのドパミン系亢進に駆動される形で、SoA 増大が生じているのではないかと推測される。そして、陰性症状が前景の統合失調症では、ドパミン系による代償がみられず、グルタミン酸系の異常に起因する prediction error の直接的現れとしての SoA 減弱がみられる可能性がある。SoA 研究は、統合失調症におけるグルタミン酸異常仮説とドパミン異常仮説を橋渡しする新たな

な説明モデルとなりうるかもしれない。

## 6. MRI を用いたうつ病の高次脳機能の障害の神経基盤に関する研究

MDD 群では、HC 群と比較して、他者の痛みを低く評価しており、他者の感情の見積りに変容が認められ、このことが良好な対人関係の構築、維持を困難にさせている一因と考えられた。

fMRI の結果から、上記 3 つの領域は、他者への共感や感情の理解、さらには感情のコントロールに重要な部位である。これらの部位の脳機能の変調が、うつ病の他者の痛みに対する共感性の低下からひいては対人関係や社会機能の障害に関連していることが示唆された。

## E. 結論

### 1. うつ病患者のアミロイドイメージング研究

本研究により老年期うつ病における A $\beta$  病理の影響が確認された。中でも高齢発症うつ病ではその A $\beta$  陽性率が高い可能性が示されたことから、高齢者うつ病治療を考える際には、不可逆的な認知機能低下の存在に十分注意しながら治療を行う必要があると考えられた。

### 2. うつ病患者のドパミントランスポーター研究

うつ病患者において DAT が発症に関与しているかは明かには出来なかったが、治療効果と DAT 機能変化の関連が示されたことから、うつ病の治療効果を客観的に評価する指標としての PET 検査の可能性が示されたと考える。今後は、A $\beta$  陽性うつ病患者におけるうつ病薬物療法やその反応性に違いがあるか、治療のどの時点で DAT 機能に働きかける必要があるか、ドパミン機能を介した治療がうつ病全般に当てはめられるのか、あるいは治療反応性がうつ病の亜型を示しているのかなどについての検討が必要と考える。薬物療法、電気けいれん療法など様々な治療が脳内モノアミン系に及ぼす変化を客観的に評価することで、病態に即した最適な治療方針を検討していきたい。

### 3. タウイメージングの定量解析法に関する研究

[<sup>11</sup>C]PBB3 PET の脳内放射能度曲線は、2 組織コンパートメントモデルで良好にフィッティングされ、モデル上は非可逆モデルで近似された。小脳を参照領域として求めた SUVR 値は  $k_3$  と有意な相関を示し、実用的な評価指標と考えられたが、傍海馬領域のように脳萎縮が顕著な部位では、部分容積効果補正が必要と考えられた。

### 4. タウイメージングの開発と評価研究

[<sup>11</sup>C]PBB3 は高齢者うつ病を起こしうる様々なタウ病変に結合することが示された。より選択性や普及性が高い誘導体化合物の作製と基礎評価も実施しえた。

### 5. 自我障害のイメージングバイオマーに関する研究

本研究において、世界で初めて統合失調症における SoA 減弱が示された。統合失調症における “prediction error” が、理論に一致する形で直接的に検出されたと考えられる。SoA 異常という観点から、自己と外界との間の因果連関における混乱状態が統合失調症の自我障害の特徴であることがわかる。陽性症状のみならず陰性症状についても、SoA という観点からとらえることが可能であり、SoA 異常は、統合失調症の trait marker としての意義があるかもしれない。さらに、症状形成におけるドパミン系とグルタミン酸系の役割について、あらためてとらえなおす視点となるかもしれない。統合失調症の異常体験と、その生物学的基盤とを連繋する方法論として、今後の展開が期待される。そして、この知見は、高齢うつ病が有する貧困・罪業妄想の病態にも応用することができる。

### 6. MRI を用いたうつ病の高次脳機能の障害の神経基盤に関する研究

うつ病患者の対人機能障害、社会機能障害の一因と考えられる共感性、他人の気持ちを理解する能力の神経基盤を明らかにした。CBT や薬物療法により、これらの異常が改善するのか残存するのか、今後の縦断的研究で明らかにしたい。

示した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shingai Y, Tateno A, Arakawa R, Sakayori T, Kim WC, Okubo Y. Age-related decline in dopamine transporter in human brain using PET with a new radioligand [18F]FE-PE2I. *Ann Nucl Med* 2014; 28(3): 220-226
2. Tateno A, Sakayori T, Okubo Y: Amyloid PET imaging for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. *J Nippon Med Sch* 2014; 81(1): 2-3.
3. Funayama T, Ikeda Y, Tateno A, Takahashi H, Okubo Y, Fukayama H, Suzuki H. Modafinil augments brain activation associated with reward anticipation in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 Feb 28.
4. Suzuki M, Ito H, Kodaka F, Takano H, Kimura Y, Fujiwara H, Sasaki T, Takahata K, Nogami T, Nagashima T, Nengaki N, Kawamura K, Zhang MR, Varrone A, Halldin C, Okubo Y, Suhara T. Reproducibility of PET measurement for presynaptic dopaminergic functions using L-[ $\beta$ -(11)C]DOPA and [(18)F]FE-PE2I in humans. *Nucl Med Commun*. 2014;35(3):231-7. doi: 10.1097/MNM.0000000000000052.
5. Kim W, Tateno A, Arakawa R, Sakayori T, Ikeda Y, Suzuki H, Okubo Y. In vivo activity of modafinil on dopamine transporter measured with positron emission tomography and [ $^{18}$ F]FE-PE2I. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(5):697-703. doi: 10.1017/S1461145713001612.
6. Ogawa K, Tateno A, Arakawa R, Sakayori T, Ikeda Y, Suzuki H, Okubo Y. Occupancy of serotonin transporter by tramadol: a positron emission tomography study with [11C]DASB. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(6):845-50. doi: 10.1017/S1461145713001764. Epub 2014 Jan 15.
7. Sakayori T, Tateno A, Arakawa R, Ikeda Y, Suzuki H, Okubo Y. Effect of mazindol on extracellular dopamine concentration in human brain measured by PET. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 Jun;231(11):2321-5. doi: 10.1007/s00213-013-3392-2.
8. Takano H, Arakawa R, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Fujiwara H, Kimura Y, Kodaka F, Takahata K, Shimada H, Murakami Y, Tateno A, Yamada M, Ito H, Kawamura K, Zhang MR, Takahashi H, Kato M, Okubo Y, Suhara T. Norepinephrine transporter occupancy by nortriptyline in patients with depression: a positron emission tomography study with (S,S)-[ $^{18}$ F]FMeNER-D<sub>2</sub>. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Apr;17(4):553-60. doi: 10.1017/S1461145713001521.
9. Efficacy and tolerability of risperidone, yokukansan, and fluvoxamine for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a blinded, randomized trial.
10. Teranishi M, Kurita M, Nishino S, Takeyoshi K, Numata Y, Sato T, Tateno A, Okubo Y.
11. Maruyama M<sup>†</sup>, Shimada H<sup>†</sup>, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saïdo TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to



- normal controls. *Neuron*. 2013;79(6):1094-1108. † : equally contributed
12. \*Shin, R. M., Higuchi, M., Suhara, T. (2013) Nitric oxide signaling exerts bidirectional effects on plasticity inductions in amygdala. *PLoS ONE* 8: e74668.
  13. Nakatani, Y., Suzuki, M., Tokunaga, M., Maeda J, 他 5 名, Suhara, T., \*Higuchi, M. (2013) A small-animal pharmacokinetic/pharmacodynamic PET study of central serotonin 1A receptor occupancy by a potential therapeutic agent for overactive bladder. *PLoS ONE* 8: e75040.
  14. Ji, B., 他 9 名, Suhara, T., \*Higuchi, M. (2013) Assessment of radioligands for PET imaging of cyclooxygenase-2 in an ischemic neuronal injury model. *Brain Res.* 1533: 152-162.
  15. Maruyama, M., Shimada, H., Suhara, T., Shinotoh, H., Ji, B., Maeda, J., 他 18 名, \*Higuchi, M. (2013) Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 79: 1094-1108.
  16. Hattori, S., 他 4 名, Suhara, T., \*Higuchi, M., \*Miyakawa, T. (2013) In vivo evaluation of cellular activity in  $\alpha$ CaMKII heterozygous knockout mice using manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *Front. Integr. Neurosci.* 7: 76. (\*印は corresponding author)
  17. Yusuke Tamura, Mami Egawa, Shiro Yano, Takaki Maeda, Motoichiro Kato, and Hajime Asama : Activeness Improves Cognitive Performance in Human-Machine Interaction. *Journal of Advanced Computational Informatics* 17 (3) : 425-432, 2013. Hirokata Fukushima, Yurie Goto, Takaki Maeda, Motoichiro Kato, and Satoshi Umeda : Neural substrates for judgment of self-agency in ambiguous situations. *PLoS ONE* 8(8):e72267. doi:10.1371/journal.pone.0072267, 2013
  18. Takaki Maeda, Keisuke Takahata, Taro Muramatsu, Tsukasa Okimura, Akihiro Koreki, Satoru Iwashita, Masaru Mimura, and Motoichiro Kato : Reduced sense of agency in chronic residual schizophrenia with predominant negative symptoms. *Psychiatry Research*, 209(3) : 386-392, 2013
  19. Jinichi Hirano, Koichiro Watanabe, Takefumi Suzuki, Hiroyuki Uchida, Ryosuke Den, Taishiro Kishimoto, Takashi Nagasawa, Yusuke Tomita, Koichiro Hara, Hiromi Ochi, Yoshimi Kobayashi, Mutsuko Ishi, Akane Fujita, Yoshihiko Kanai, Megumi Goto, Hiromi Hayashi, Kanako Inamura, Fumiko Ooshima, Mariko Sumida, Tomoko Ozawa, Kayoko Sekigawa, Maki Nagaoka, Kae Yoshimura, Mika Konishi, Ataru Inagaki, Takuya Saito, Nobutaka Motohashi, Masaru Mimura, Yoshiro Ookubo, Motoichiro Kato : An open-label study of algorithm-based treatment versus treatment-as-usual for patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 9:1553-1564, 2013
  20. Michitaka Funayama, Yoshitaka Nakagawa, Yoko Yamaya, Fumihiro Yoshino, Masaru Mimura, Motoichiro Kato : Progression of logopenic variant primary progressive aphasia to apraxia and semantic memory deficits. *BMC Neurology* 2013, 13:158 doi:10.1186/1471-2377-13-158
  21. Hajime Tabuchi, Mika Konishi, Fumie Saito, Motoichiro Kato, Masaru Mimura: Reverse Fox Test for Detecting Visuospatial Dysfunction Corresponding to Parietal Hypoperfusion in Mild Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 29(2) :177-82, 201

22. Miki Bundo, Manabu Toyoshima, Junko Ueda, Taeko Nemoto-Miyauchi, Fumiko Sunaga, Michihiro Toritsuka, Daisuke Ikawa, Akiyoshi Kakita, Yohei Okada, Wado Akamatsu, Motoichiro Kato, Hideyuki Okano, Kiyoto Kasai, Toshifumi Kishimoto, Hiroyuki Nawa, Takeo Yoshikawa, Tadafumi Kato, Kazuya Iwamoto : Increased L1 Retrotransposition in the Neuronal Genome in Schizophrenia. *Neuron* 81:306-313, 2014
23. Mitsuhiro Sado, Joichiro Shirahase, Kimio Yoshimura, Yuki Miura, Kazuhiro Yamamoto, Hajime Tabuchi, Motoichiro Kato, Masaru Mimura : Predictors of repeated sick leave in the workplace because of mental disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 10 :193-200, 2014
24. Keisuke Takahata, Fumie Saito, Taro Muramatsu, Makiko Yamada, Joichiro Shirahase, Hajime Tabuchi, Tetsuya Sahara, Masaru Mimura, Motoichiro Kato : Emergence of realism: Enhanced visual artistry and high accuracy of visual numerosity representation after left prefrontal damage. *Neuropsychologia* 57: 28-49, 2014
25. Funayama T, Ikeda Y, Tateno A, Takahashi H, Okubo Y, Fukayama H, Suzuki H. Modafinil augments brain activation associated with reward anticipation in the nucleus accumbens *Psychopharmacology* Epub ahead of print
26. Jankowski KF, Takahashi H. Cognitive neuroscience of social emotions and implications for psychopathology: Examining embarrassment, guilt, envy, and schadenfreude. *Psychiatry Clin Neurosci.* (2014) 68(5):319-36
27. Umene-Nakano W, Yoshimura R, Kakeda S, Watanabe K, Hayashi K, Nishimura J, Takahashi H, Moriya J, Ide S, Ueda I, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Katsuki A, Atake K, Abe O, Korogi Y, Nakamura J. Abnormal White Matter Integrity in the Corpus Callosum among Smokers: Tract-Based Spatial Statistics. *PLoS ONE* (2014) 9(2): e87890.
28. Ito H, Shinotoh H, Shimada H, Miyoshi M, Yanai K, Okamura N, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Kodaka F, Ono M, Eguchi Y, Higuchi M, Fukumura T, Suhara T. Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and [18F]FACT: comparison with [11C]PIB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* (2014) 41:745-754
29. Fujino J, Takahashi H, Miyata J, Sugihara G, Kubota M, Sasamoto A, Fujiwara H, Aso T, Fukuyama H, Murai T. Impaired empathic abilities and reduced white matter integrity in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* (2014) 8:117-23.
30. Koeda M, Takahashi H, Matsuura M, Asai K, Okubo Y. Cerebral Responses to Vocal Attractiveness and Auditory Hallucinations in Schizophrenia: A Functional MRI Study. *Front Hum Neurosci* (2013) 7:221
31. Cui Q, Qinglin Q, Takahashi H The neural mechanism of encountering misjudgment by the justice system *PLoS One* (2013) 8(9):e75434.
32. Koelkebeck K, Hirao K, Miyata J, Kawada R, Saze T, Dannlowski U, Ubukata S, Ohrmann P, Bauer J, Pedersen A, Fukuyama H, Sawamoto N, Takahashi H, Murai T. Impact of gray matter reductions on theory of mind abilities in patients with schizophrenia. *Soc Neurosci.* (2013) 8(6):631-9
33. Takahashi H. PET neuroimaging of extrastriatal dopamine receptors and prefrontal cortex functions. *J Physiol Paris* (2013) 107(6):503-9.
34. Chib V, Yun K, Takahashi H, Shimojo S. Noninvasive remote activation of

- the ventral midbrain by transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex. *Transl Psychiatry* (2013) 3:e266
35. Ubukata S, Miyata J, Yoshizumi M, Uwatoko T, Hirao K, Fujiwara H, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Kubota M, Sasamoto A, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Regional gray matter reduction correlates with subjective quality of life in schizophrenia. *J Psychiatr Res.* (2013) 47(4):548-54.
  36. Sasamoto A, Miyata J, Kubota M, Hirao K, Kawada R, Fujimoto S, Tanaka Y, Hazama M, Sugihara G, Sawamoto N, Fukuyama H, Takahashi H, Murai T. Global association between cortical thinning and white matter integrity reduction in schizophrenia. *Schizophr Bull.* (2014) 40:420-427
  37. Takahashi H. Molecular neuroimaging of emotional decision-making. *Neurosci Res* (2013), 75: 269-274
  38. Hirano Y, Obata T, Takahashi H, Tachibana A, Kuroiwa D, Takahashi T, Ikehira H, Onozuka M. Effects of chewing on cognitive processing speed. *Brain Cogn* (2013) 81: 376-381
  39. 大森智裕、三木啓全、谷合信一、穴水幸子、加藤元一郎：前脳基底部健忘症例に対する「reality orientation & self-awareness movie」を用いた認知リハビリテーション、認知リハビリテーション 18: 50-59, 2013
  40. 藤永直美 1)、村松太郎 2)、三村将 2)、加藤元一郎：側頭葉てんかん術後、長期の逆行性健忘と人物の意味記憶障害を呈した一例、認知リハビリテーション 18: 60-68, 2013
  41. 加藤元一郎、勝木準：統語処理の障害（座長記）、高次脳機能研究 33: 193-194, 2013 船山 道隆、加藤元一郎：進行性非流暢性/失文法性失語症の臨床症状、老年精神医学雑誌 24:1242-1249, 2013
  42. 長沢崇、柳橋達彦、笠原麻里、加藤元一郎：シゾイドパーソナリティ障害 vs. 自閉症スペクトラム障害、精神科 23(6):625-630, 2013
  43. 梅田聡、加藤元一郎：アルツハイマー型認知症の記憶喪失機序、日本医事新報 4680: 42-43, 2014
- ## 2. 学会発表
1. Tateno A, Sakayori T, Higuchi M, Suhara T, Sato H, Ishihara K, Kumita S, Okubo Y. Amyloid associated depression: Amyloid imaging with [18F]florbetapir in geriatric depression. *Neuro2013*, 2013.6, Kyoto, Japan
  2. Kim WC, Tateno A, Sakayori T, Arakawa R, Ikeda Y, Suzuki H, Okubo Y. Evaluation of doping effect of nootropics by positron emission tomography. *Neuro2013*, 2013.6. Kyoto, Japan
  3. Takemura M, Okubo Y, Ueda S, Tateno A, Sakayori T Amyloid imaging PET for an elderly patient with delusional disorder. 11th WCBP, 2013.6, Kyoto, Japan
  4. Sakayori T, Yamamoto K, Tomita R, Otaka Y, Kim WC, Tateno A, Okubo Y. Diagnostic usefulness of dopamine transporter imaging by positron emission tomography for patients with parkinsonism. 11th WCBP, 2013.6, Kiyoto, Japan
  5. Sato H, Ishihara K, Suda M, Tateno A, Okubo Y, Kumita S. Whole brain gray matter and white matter contrast analysis of 18F-florbetapir (AV-45) for diagnosis Alzheimer's disease. EANM 12 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2013.10, Lyon, France
  6. Tateno A, Sakayori T, Senzaki A, Okubo Y. Amyloid plaque among patients with mild cognitive impairment following traumatic brain injury detected by [18F]florbetapir. 10th World Congress on Brain Injury 2014. 3, San Francisco, U. S. A.

7. 佐藤英尊、館野周、石原圭一、須田匡也、大久保善朗、汲田伸一郎：Florbetapir アミロイドイメージングにおける全脳灰白質/白質集積比を用いた診断法 第 53 回日本核医学会総会 2013.11、福岡
8. 樋口真人，“タウイメージングの進歩”，第 31 回日本神経治療学会総会，東京都文京区，2013 年 11 月 22 日
9. 樋口真人，“認知症タウ病態の解明と画像化”，第 10 回関西・中部認知症研究会，大阪市北区，2014 年 2 月 22 日
10. 樋口真人，“認知症タウイメージングの進歩”，第 38 回多摩田園臨床精神医学研究会，神奈川県川崎市，2014 年 2 月 28 日
11. 須原哲也，“基礎と臨床を橋渡しする認知症の分子イメージング”，第 3 2 回福岡県心身医療研究会，福岡県福岡市，2013 年 10 月 10 日
12. Shimada H, Higuchi M, Shinotoh H, et al. Tau deposition estimated by [<sup>11</sup>C]PBB3 PET in Alzheimer's disease, MCI with and without amyloid deposition, and cognitive healthy subjects. Human Amyloid Imaging Conference, 2014 年 1 月, Miami, USA.
13. 島田斉. アルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症のタウイメージング, (独)放射線医学総合研究所 第 8 回分子イメージング研究センターシンポジウム, 2013 年 12 月, 東京.
14. 島田斉, 平野成樹, 篠遠仁, 他. [<sup>11</sup>C]PBB3 PET によるタウイメージング. 第 31 回千葉大学神経内科教室例会, 2013 年 12 月, 千葉.
15. 島田斉. アルツハイマー病の画像診断-現状と展望-. 平成 25 年度日本神経学会 関東・甲信越地区生涯教育講演会, 2013 年 12 月, 東京.
16. Suhara T, Shimada H, Maruyama M, et al. In vivo PET imaging of tau pathology in Alzheimer patients compared to normal controls. 52nd Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), 2013 年 12 月, Florida, USA.
17. 島田斉, 篠遠仁, 平野成樹, その他. [<sup>11</sup>C]PBB3 PET によるタウイメージング. 第 31 回日本認知症学会学術集会, 2013 年 11 月, 長野.
18. 島田斉, 篠遠仁, 平野成樹, その他. In vivo visualization of tau pathology using [<sup>11</sup>C]PBB3 PET. 第 53 回日本核医学会学術総会, 2013 年 11 月, 福岡.
19. 島田斉. 画像で何が見えるのか?-パーキンソン病及び関連疾患における分子イメージング-. 第 9 回 Western Chiba Neurological Seminar, 2013 年 10 月, 千葉.
20. 島田斉. コリン神経イメージング研究-レヴィ小体関連疾患を中心に-. Neurology SPECT 定量検討会, 2013 年 10 月, 東京.
21. 島田斉. どれだけ早期に認知症が診断できるのか? 千葉市医師会認知症研究会 第 10 回市民公開講座, 2013 年 10 月, 千葉.
22. 島田斉. タウイメージングは認知症臨床をどう変えるか? PET サマーセミナー2013, 2013 年 8 月, 石川.
23. 島田斉. 認知症のイメージング. 分子イメージングサマーセミナー, 2013 年 8 月, 兵庫.
24. Shimada H, Higuchi M, Ikoma Y, et al. In vivo visualization of tau pathology in Alzheimer's disease patients by [<sup>11</sup>C]PBB3-PET. AAIC2013(国際アルツハイマー病会議) & AIC, 2013 年 7 月, Boston, USA.
25. 島田斉. 失敗例に学ぶ-批判的吟味による自験例の考察-千葉市医師会認知症研究会, 2013 年 5 月, 千葉.
26. 島田斉. その治療の意義、語れますか?~分子イメージングが紡ぐ認知症治療戦略~愛宕認知症カンファレンス, 2013 年 5 月, 東京.
27. Higuchi M, “Imaging of tau using PET”, Pre-congress Symposium at European Association of Nuclear Medicine Annual Meeting, Lyon, France, October 19, 2013.
28. Higuchi M, “Tau PET”, Establishing Therapeutic Efficacy in Familial Frontotemporal Degeneration, San