

加藤元一郎：「精神疾患における Default-mode network の意義—認知症、発達障害、うつ病との関連」、
医療法人栗山会 飯田病院公開セミナー
2013年9月7日、長野県飯田市

加藤元一郎：遂行機能障害と注意障害の検査
第37回日本神経心理学学会総会 2013年9月12日・13日、札幌

加藤元一郎：健忘と注意障害の病態とリハビリテーション、
フォーラム2013 「高次脳機能障害とリハビリテーション」
2013年9月28日
目白大学、東京

加藤元一郎、吉野文浩：「アルツハイマー病の意味知識異常とその構造について」
第18回日本神経精神医学会・総会
シンポジウム「アルツハイマー病：病態から記憶障害の機序を考える」
2013年12月13日・14日、
千里ライオンサイエンスセンタービル・ライフホール、大阪

加藤元一郎：職場におけるメンタルヘルス不調とその対応、
日本医師会認定産業医研修会 特別講演、
第42回日本総合健診医学会、
2014年1月31—2日1日、ホテルニューオータニ、東京
総合健診 41：142-143, 2014

Takaki Maeda, Keisuke Takahata, Taro Muramatsu, Tsukasa Okimura, kihiro Koreki,

Masaru Mimura, Motoichiro Kato.
Reduced sense of agency in chronic schizophrenia with predominant negative symptoms: Beyond the forward model.
11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013. 6, Kyoto

Hirokata Fukushima, Takaki Maeda, Yurie Goto, Akira Sawa, Motoichiro Kato, Satoshi Umeda.
Neutral substrates for judgement of self-agency: An fMRI study.
11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013. 6, Kyoto

Akihiro Koreki, Takaki Maeda, Hirokata Fukushima, Tsukasa Okimura, Keisuke Takahata, Satoshi Umeda, Motoichiro Kato, Masaru Mimura.

Exaggerated self in schizophrenia evaluated by the sense of agency task (Neo-Keio method) Association for the Scientific Study of Consciousness 2013. 7, San Diego

Keisuke Takahata, Motoichiro Kato, Hidehiko Takahashi, Takaki Maeda, akihiro Koreki, sho Moriguchi, Tetsuya Suhara, Masaru Mimura.
Affective Modulation of Agency and its role in self-serving bias and self-blaming bias: A preliminary result.
Association for the Scientific Study of Consciousness 2013. 7, San Diego

Tabuchi H, Konishi M, Kato M, Mimura M
Visual delayed recall as a predictor of conversion to Alzheimer's disease in patients with amnesic mild cognitive impairment.

Alzheimer's Association International
Conference, 2013.7, Boston

K. Takahashi, T. Iwashita, Y. Akine, H. Tabuchi,
N. Suzuki, M. Kato :

The disruption of ventral striatum and
amygdala activity to financial cues in
never-medicated Parkinson disease patients.
XXI World Congress of Neurology, 2013.9,
Vienna

Tabuchi H, Konishi M, Ito D, Saito N, Kato M,
Mimura M. :

Neuropsychological predictors of conversion
to Alzheimer's disease in patients with mild
cognitive impairment.

American Association for Geriatric
Psychiatry's 2014 Annual Meeting.
Orlando, USA, 2014. March 11-13

船山道隆、三村將、加藤元一郎 : 高次脳機能障
害者の就労にはどの神経心理所見が関連するか
第 37 回日本神経心理学会総会 2013 年 9 月
12・13 日、札幌

横渕淳、藤永直美、奥平奈保子、加藤元一郎 :
左利き右半球損傷でみられた重度の数量認知障
害

第 37 回日本神経心理学会総会 2013 年 9 月
12・13 日、札幌

猪股裕子、平川淳一、浪岡政美、森山泰、梅田
聡、加藤元一郎 : 日常生活上の行動障害と、健
忘を合併した広範な前頭葉挫傷の 1 例 一追報

告 受傷後 24 年一

第 23 回認知リハビリテーション研究会 2013
年 10 月 5 日、東京

長沢崇、柳橋達彦、笠原麻里、細金奈奈、林田
文子、渡辺由香、長谷川信子、清水あや子、石
田徹、佐藤至子、齊藤万比古、加藤元一郎 : 児
童精神科病棟開棟後 9 ヶ月間の入院統計

第 54 回日本児童青年精神医学会総会 2013 年
10 月 10-12 日、札幌

柳橋達彦、長沢崇、水島仁、笠原麻里、細金奈
奈、加藤元一郎 : 児童思春期に幻覚を呈した患
者 32 名の臨床症状の検討

第 54 回日本児童青年精神医学会総会 2013 年
10 月 10-12 日、札幌

船山道隆、村松太郎、加藤元一郎、三村將、仲
秋秀太郎 : 前頭葉眼窩部とモラルの価値判断

第 37 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2013 年 11 月 29 日-30 日、松江

是木明宏、船山道隆、加藤元一郎、村松太郎、
三村將 : 解離性健忘の経過中に familiarity の
錯誤が見られた 2 例

第 37 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2013 年 11 月 29 日-30 日、松江

江口洋子、穴水幸子、斎藤文恵、阿部晶子、三
村將、加藤元一郎 : 社会的出来事に関する写真
を用いた視覚性遠隔記憶検査の作製

第 37 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2013 年 11 月 29 日-30 日、松江

高田武人、船山道隆、田渕肇、加藤元一郎、三
村將 : 両側淡蒼球および黒質に病変を認め、顕
著なアパシーが残存した一酸化炭素中毒例

第 37 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2013 年 11 月 29 日-30 日、松江

藤永直美、溝渕淳、奥平奈保子、村松太郎、加藤元一郎：ものの向きに関する認知障害を呈した右側頭-頭頂葉梗塞の一例

第 37 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2013 年 11 月 29 日-30 日、松江

稲村稔、先崎章、加藤元一郎、三村將：記憶障害の経過-リバーミード行動記憶検査による検討-

第 37 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2013 年 11 月 29 日-30 日、松江

小西海香、斎藤文恵、寺澤悠理、梅田聡、福永篤志、田渕肇、三村將、加藤元一郎、鹿島晴雄：前頭葉機能検査における健常日本人データの検討-WCST（慶應版）、語想起、修正ストループ課題

第 37 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2013 年 11 月 29 日-30 日、松江

松本倫実、濱崎峻資、前田貴記、加藤元一郎、山川博司、高草木薫、山下淳、浅間一：聴覚刺激及びリズムの周期性が運動主体感に与える影響、

日本ライフサポート学会、2014 年 2 月 28 日、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

II-4 (総合) 分担研究報告書

うつ病の高次脳機能の障害の神経基盤に関する研究

高橋英彦

京都大学大学院・脳病態生理学講座

厚生労働科学研究費補助金
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業
分担研究報告書

うつ病の高次脳機能の障害の神経基盤に関する研究

分担研究者 高橋英彦 京都大学大学院・脳病態生理学講座 准教授

研究要旨

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を用いて痛みに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。

A. 研究目的

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つであり、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。

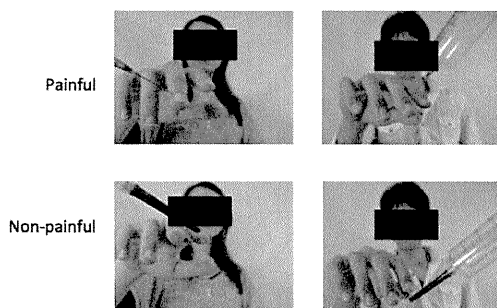
一方、CBT のターゲットとなる認知機能の背景となる神経基盤、さらにはそれがうつ病患者でどのように変容しているのかは、まだ不明な点が多い。

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。

B. 研究方法

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。

(図 1)



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。

B. 研究結果

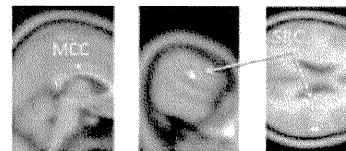
MDD 群では、HC 群と比較して、他者の痛みを低く評価していた。

他者の痛みの共感性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、他者の痛みの共感性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 (図 2)。

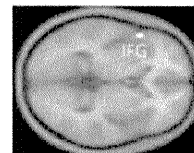
うつ病の症状の重症度とこれらの脳活動との間には相関関係は認められなかった。これらの成果は国際誌に投稿中であり、近日、受理予定であり、次年度には論文発表の見込みである。

(図 2)

(A) HC > MDD



(B) HC < MDD



MCC = middle cingulate cortex
SRC = somatosensory-related cortices
IFG = inferior frontal gyrus

D. 考察

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

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。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

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*

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

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.

Norepinephrine transporter occupancy by nortriptyline in patients with depression: a positron emission

tomography study with (S,S)-[18F]FMeNER-D2. 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. *Int J Neuropsychopharmacol.* (2014) 17:553-560

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

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.

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

Cui Q, Qinglin Q, Takahashi H. The neural mechanism of encountering misjudgment by the justice system. *PLoS One* (2013) 8(9):e75434.

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
- Takahashi H. PET neuroimaging of extrastriatal dopamine receptors and prefrontal cortex functions. *J Physiol Paris* (2013) 107(6):503-9.
- 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
- 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.
- 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
- Takahashi H. Molecular neuroimaging of emotional decision-making. *Neurosci Res* (2013), 75: 269-274
- 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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

II-5 (総合) 分担研究報告書

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イメージ

舘野 周

日本医科大学大学院・精神行動医学

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

分担研究報告書

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

分担研究者 舘野 周 日本医科大学大学院

研究要旨

高齢者うつ病の病態診断、治療効果評価に関するバイオマーカーとして、陽電子断層撮像法 (PET) を用いた分子イメージングが有用であるかを検討した。病態診断のバイオマーカーとしてアミロイドイメージング、ドパミントランスポーターイメージング、治療効果の客観的評価指標のバイオマーカーとしてドパミントランスポーターイメージングを用いた。①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 β 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。このこと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。③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ことから、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。

A. 研究目的

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 β)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。

ドパミントランスポーターイメージング研究

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ブ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。

B. 研究方法

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。 $[^{18}\text{F}]$ 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、 $[^{18}\text{F}]$ FE-PE2I は静脈内に注射後から 60 分間データを収集した。 $[^{11}\text{C}]$ 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。

アミロイドイメージング研究

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 β 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 β 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 β 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 β 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。

ドパミントランスポーターイメージング研究

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 t_{max} 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

C. 研究結果

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）。

	アミロイド陽性	アミロイド陰性
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

ドパミントランスポーターイメージング研究

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 HAMD 得点を回帰分析したところ r=0.49 と相関を認めた。

	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%

D. 考察

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 β 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 β 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 β 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 β 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である事が示された。

ドパミントランスポーターイメージング研究

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。

E. 結論

本研究により老年期うつ病における A β 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 β 陽性率が高い可能性が示された事から、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。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 β 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。

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.

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
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許特許 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし
- なし。

III 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	28(3)	220-226	2014
Tateno A, Sakayori T, Okubo Y	Amyloid PET imaging for the differential diagnosis of Alzheimer's disease.	J Nippon Med Sch	81(1)	2-3	2014
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	Epub ahead of print	2014
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.	17(6)	845-50	2014
Suzuki M, Ito H, Kodaka F, Takano H, Kimura Y, Fujiwara H, Sasaki T, Takahata K, Nogami T, Nagashima T, Nengaki N,	Reproducibility of PET measurement for presynaptic dopaminergic functions using L-[β -(11)C]DOPA and [(18)F]FE-PE2I in humans.	Nucl Med Commun.	35(3)	231-7	2014
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.	17(5)	697-703	2014
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).	231(1)	2321-5	2014
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]FM α NER-D ₂	Int J Neuropsychopharmacol.	17(4)	553-60	2014

Maruyama M, Shimada H†, 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, Saido 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.	79(6)	1094-1108	2013
Shin, R. M., Higuchi, M., Suhara, T.	Nitric oxide signaling exerts bidirectional effects on plasticity inductions in amygdala.	PLoS ONE	8	e74668	2013
Nakatani, Y., Suzuki, M., Tokunaga, M., Maeda J, 他5名, Suhara, T., Higuchi, M. .	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	2013
Ji, B., 他9名, Suhara, T., *Higuchi, M. .	Assessment of radioligands for PET imaging of cyclooxygenase-2 in an ischemic neuronal injury model.	Brain Res.	1533	152-162	2013
Hattori, S., 他4名, Suhara, T., *Higuchi, M., Miyakawa, T.	In vivo evaluation of cellular activity in α CaMKII heterozygous knockout mice using manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI)	Front. Integr. Neurosci.	7	76	2013
TakakiMaeda, KeisukeTakahata, Taro Muramatsu, Tsukasa Okimura, Akihiro Koreki, Satoru Iwashita, Masaru	Reduced sense of agency in chronic schizophrenia with predominant negative symptoms	Psychiatry Research	209(3)	386-392	2013

Hirokata Fukushima, Yurie Goto, Takaki Maeda, Motoichiro Kato, Satoshi Umeda	Neural Substrates for Judgment of Self-Agency in Ambiguous Situations	PLOS ONE	8(8)	e72267	2013
Jinichi Hirano, 他 27 名 Yoshiro Okubo, 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
Hajime Tabuchi, Mika Konishi, Nao Saito, Motoichiro Kato, Masaru Mimura,	Reverse Fox Test for Detecting Visuospatial Dysfunction Corresponding to Parietal Hypoperfusion in Mild Alzheimer' s Disease	American Journal of Alzheimer' s Disease & Other Dementias	29(2)	177-182	2014
Keisuke Takahata, Fumie Saito, Taro Muramatsu, Makiko Yamada , Joichiro Shirahase, Hajime Tabuchi, Tetsuya Suhara, Masaru Mimura, Motoichiro Kato	Emergence of realism: Enhanced visual artistry and high accuracy of visual numerosity representation after left prefrontal damage	Neuropsychologia	57	38-49	2014
Jankowski KF, Takahashi H.	Cognitive neuroscience of social emotions and implications for psychopathology: Examining embarrassment, guilt, envy, and schadenfreude.	Psychiatry Clin Neurosci	68	319-336	2014
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	48	117-123	2014
Takahashi H.	PET neuroimaging of extrastriatal dopamine receptors and prefrontal cortex functions.	J Physiol Paris	107	503-509	2013
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	40	420-427	2014

Ito H, Shinotoh H, Shimada H, Mivoshi 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	41	745-54.	2014
Koelkebeck K, Hirao K, Miyata T, Kawada R, Saze T, Dannowski U, Ubukata S, Ohmann D, Rothermundt K.	Impact of gray matter reductions on theory of mind abilities in patients with schizophrenia.	Soc Neurosci	8	631-9	2013
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.	7	221	2013
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.	Regional gray matter reduction correlates with subjective quality of life in schizophrenia.	J Psychiatr Res	47	548-54	2013
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	81	376-81	2013
Takahashi H.	Molecular neuroimaging of emotional decision-making.	Neurosci Res	75	269-274	2013
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	3	e266	2013
Cui Q, Qinglin Q, Takahashi H	The neural mechanism of encountering misjudgment by the justice system	PLoS One	8	e75434.	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷