

201419073A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業
障害者対策総合研究開発事業
精神障害分野

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大久保 善朗

平成 27 (2015) 年 3 月

厚生労働科学研究研究費補助金

障害者対策総合研究事業
障害者対策総合研究開発事業
精神障害分野

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大久保 善朗

平成 27 (2015) 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	29
須原哲也	
2. タウイメージングの開発と評価研究	37
樋口真人	
3. うつ病患者のノルエピネフリントランスポーターに関する研究	45
加藤元一郎	
4. 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	55
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	61
舘野周	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

.....	69
-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷

.....	77
-------	----

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

日本医科大学大学院 精神行動医学

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業
障害者対策総合研究開発事業（精神障害分野）
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 日本医科大学大学院精神行動医学分野 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およびタウイメージング研究

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 β アミロイド（A β ）陽性率は47.5%であり、うつ病の既往がアルツハイマー型認知症のハイリスクであることが確認できた。また予後調査では A β 陰性群の 15%が認知症に移行したのに対し、A β 陽性群で約 55%が認知症に移行した。このため高齢発症うつ病患者は、アルツハイマー型認知症の存在に注意しながら治療を行う必要があること、早期にアルツハイマー型認知症の病理の存在を確認するため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ことが示された。さらにタウイメージングによって、アルツハイマー型認知症を合併した老年期うつ病だけでなく、認知症を発症していない老年期うつ病患者においてもタウ蛋白の存在を確認する事ができた。

2. うつ病患者のドパミントランスポーター研究

高齢うつ病患者に対してドパミントランスポーター (DAT) イメージングを実施した。昨年度より症例数を増やして検討をしたが、高齢うつ病患者では同年代の健常者と比べて DAT 機能は平均 2%の低下であったが、-69.1~-21.2%と患者毎の差が多く、一致した結果は示せなかった。パーキンソン病の DAT イメージング似たパターンを示す症例が 16.7%おり、一部の高齢者うつ病ではパーキンソン病の前駆症状が含まれている可能性、その早期診断に DAT イメージングが有用である可能性が示された。

ドパミン神経系の評価が治療効果を反映するかについて症例数を追加して評価した。電気けいれん療法 (ECT) 前後では、DAT 結合能が平均 10%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た。DAT 機能を阻害する抗うつ薬プロピオンの作用を DAT 機能の点から評価した。プロピオンは 150mg 単回服用時に DAT を平均 20%占有したが、シナプス間隙のドパミン濃度は殆ど変化が無かった。これらの事から、ECT、薬物療法の抗うつ効果には DAT 機能を低下させる事が関与している可能性が示れ、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

[¹¹C]PBB3 は脳内タウ蛋白病変に対して高い親和性をもつ PET プローブであり、神経精神疾患における疾患特異的な神経細胞障害を反映するイメージングバイオマーカーとして期待される。一方で、[¹¹C]PBB3 は体内で投与早期より代謝され、その代謝物が未変化体とともに脳内に移行する可能性が考えられる。この点を考慮し、[¹¹C]PBB3 の未変化体と代謝物の dual-input graphical analysis により binding potential (BPND)を推定し、さらに小脳比率を参照領域とした multilinear reference tissue model (MRTMo)法による定量解析との関連性を検討したところ、良好な関連性を認めた。また、従来用いてきた小脳皮質を参照領域とした standard uptake value (SUV)の小脳比(standard uptake value ratio: SUVR)は、MRTMo により算出した BPND と概ね良好な相関関係を示した。これらをふまえ、SUVR による定量法は撮像時間を短縮でき、簡便な解析法であることから高齢者を対象とした横断研究において有用であると考えられた。一方で、SUVR は脳血流や全身状態の影響を受ける可能性があり、同一被験者における縦断研究を行うときには MRTMo 法による解析の検討が必要である。

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 PET プローブの開発と基礎評価を目的とした。タウ病変 PET プローブ[¹¹C]PBB3 を用いて、タウ病変モデルマウス病態の経時的な変化を同一個体で PET により解析し、同時に神経炎症 PET と形態 MRI を施行した。その結果、PBB3 陽性タウ病変の蓄積、神経炎症、神経細胞死が同時期に出現し、互いに密接な相関を有することが明らかになった。前年度より開発を進めてきた新規の ¹⁸F 標識 PBB3 誘導体 2 化合物は、タウ病変モデルマウスの PET により評価を行い、生体脳でタウ病変に結合することが示された。

5. うつ病患者のノルエピネフリントランスポーターに関する研究

ノルエピネフリントランスポーター (NET) に対する放射線リガンドとして開発された [¹⁸F]FMeNERD2 を用いて、うつ病患者における NET 結合能の変化に関する調査を実施した。13 名の未服薬うつ病患者、および年齢・性別をマッチさせた健常者 13 名に対して [¹⁸F]FMeNERD2 を投与後、PET (positron emission tomography) 検査を用いて、視床・青斑核における NET 結合能を測定した。うつ病患者群では健常者群と比べて視床、特に前頭前野皮質領域への投射と関連する小領域において、有意に NET の結合能が高かった。一方で青斑核においてはうつ病患者と健常者で結合能の差を認めなかった。また、うつ病患者では符号課題 (Symbol digit modalities test) の成績が有意に低下していたが、これらの成績低下と視床および青斑核における NET 結合能の間には関連はみられなかった。

6. うつ病の高次脳機能の障害の神経基盤に関する研究

認知行動療法 (CBT) は、うつ病治療において重要な役割を担っている。このため、CBT の治療効果を予測することは、治療計画の個別化をすすめるために重要である。今年度は、うつ病患者を対象に、脳の形態画像を用いて、CBT の効果と相関する脳部位の探索を行った。また、CBT のターゲットの一つでもある曖昧な状況を耐えられず拙速に結論を出そうとする心性 (曖昧さ不耐性) に着目し、臨床心理学の概念である曖昧さ不耐性と経済学の概念である曖昧性忌避 (意思決定者が曖昧な状況を避ける傾向) との関係を、健常群を対象に調べた。結果、うつ病患者の前部帯状回後端の体積が、その後の CBT の治療効果と正の相関を示し、前部帯状回が CBT の治療効果を予測する上で重要な領域であることが示唆された。また、曖昧さ不耐性と曖昧性忌避に相関は認めず、必ずしも同一なものではないことが示唆された。曖昧性忌避は、うつ病で構造・機能異常が繰り返し報告されている右外側前頭前野の体積と負の相関を認め、今後うつ病患者の曖昧さ不耐性だけでなく曖昧性忌避傾向にも着目することが、うつ病の病態解明につながることを示唆された。

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

舘野周・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およびタウイメージング研究

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、昨年度に引き続き症例数を増やす事で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とその特徴を調べた。またその後認知症に移行したか経過について[18F]florbetapirを用いて検討を行った。

タウイメージング研究

タウ蛋白はアミロイド蛋白と同じくアルツハイマー型認知症の病理所見に特徴的な蛋白である。うつ病患者の死後脳研究でノルエピネフリン神経系の重要な核である青斑核においてタウ病変が報告されており、アルツハイマー型認知症に関連するうつ病だけでなく、より若い年代のうつ病発症にタウ病変が関与している可能性も考えられている。本研究では老年期うつ病患者を対象にタウイメージングを行い、疾患による特徴があるかを[11C]PBB3を用いて検討した。

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、昨年度に引き続き [18F]

FE-PE2Iを用いてうつ病患者におけるドパミントランスポーター (DAT) 機能ならびに電気けいれん療法前後における DAT 機能を、症例数を増やして評価することで、うつ病の病態、ならびに治療効果における DAT の役割を検討することを目的とした。また薬物療法による DAT 阻害作用の結果シナプス間隙のドパミン濃度が変化するかについて^{[11C]raclopride}を用いて評価した。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

本研究の実施にあたり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。また全被験者より口頭と文書による説明を行い、本人ないし家族から研究参加の同意を書面で得た。

対象

^{[11C]PIB}にてAβ蓄積を認めた Alzheimer 病患者 (AD) 7 例と、^{[11C]PIB}の集積を認めない健常対象者 (HC) 7 例とした。

PET 撮像と解析

^{[11C]PBB3}を約 370MBq 静注後から 70 分間のダイナミック撮像を施行し、さらに動脈採血および HPLC 分析より入力関数を求めた。

^{[11C]PBB3}の未変化体および代謝物について dual-input graphical analysis model により binding potential (BP_{ND})を算出した。さらに動脈血データを用いない方法として、小脳皮質を参照領域とした multilinear reference tissue model (MRTMo)により BP_{ND} の、また小脳皮質を参照領域とした standard uptake value の小脳比(standard uptake value ratio: SUVR)による SUVR-1 のパラメトリックイメージ(30-50 分の平均化画像)による解析により、各パラメータの比較検討を行った。

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. うつ病患者のノルエピネフリントランスポーターに関する研究

うつ病は認知機能や感情などの障害が特徴となる精神疾患であり、ノルエピネフリン (NE)、ドパミン、セロトニンなどのモノアミンが病態に大きく関与している。また、うつ病はストレスとも強い関連があることが知られているが、ストレスにより NE が放出されることや、うつ病においては NE の濃度が高くなっているという報告がある。さらに NE は認知機能との関わりも知られている。特に前頭前野領域をはじめとする Cortex-thalamus の結合部位が、うつ病の病態と関連していると考えられている。

一方で、ノルエピネフリントランスポーター (NET) は NE の調節に係わっており、うつ病の治療ターゲットとなっている。動物研究のうつ病モデル (ラット) では NET の変化が指摘されているが、これまでヒトでの研究報告はない。

近年、NET に対する放射性リガンド ^{[18F]FMeNERD2}の開発により、生体内で NET の評価が可能となった。本研究の目的は、^{[18F]FMeNERD2}を用いて、うつ病患者における NET 変化を評価することである。

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

①認知行動療法 (CBT) は、うつ病患者の約半数に効果があると報告されている (Hollon et al., 2002)。近年、神経画像データが、治療効果の予測に活用できることが期待されており、感情課題中の前部帯状回の活動量が、その後の CBT の治療効果を予測したことが報告されている (Fu et al., 2008)。しかしながら、CBT 治療前の脳構造と、その後の CBT 効果との関係はほとんどわかっていない。本研究では、CBT の治療効果に脳構造を明らかにすることを目的とした。

②CBT のターゲットの一つである曖昧な状況を耐えられず拙速に結論を出そうとする心性はうつ病において顕著で、臨床心理学では“曖昧さ不耐性”と呼ばれている (Andersen and Schwartz 1992)。一方、経済学の分野では、意思決定者が曖昧な状況

を避ける傾向を“曖昧性忌避”と呼んでいる(Ellsberg et al., 1961)。しかし、異なる領域で発展してきたこの2つのよく似た概念の関係はほとんど分かっていないのが現状である。今回我々は、行動および神経学的観点から、曖昧さ不耐性と曖昧性忌避との関係を調べた。

B. 研究方法

1. うつ病患者のアミロイドおよびタウイメージング研究

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。 ^{18}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、 ^{11}C PBB3 は静脈内に注射後から 70 分間のデータを収集した。 ^{18}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}C raclopride は静脈内に注射後から 60 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 40 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)、老年期うつ病評価尺度 (GDS) を実施した。 $\text{A}\beta$ 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 $\text{A}\beta$ 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、 $\text{A}\beta$ 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 $\text{A}\beta$ 陽性として用いた。1~3 年の経過観察期間中の認知機能変化、SUVR 値変化、認知症と診断されたかどうかを調査した。

タウイメージング研究

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を対象とした。本年度は 7 名が対象となった。被験者はアミロイドイメージング同様に MMSE、GDS を実施し、 ^{11}C PBB3 によりタウ蛋白の分布を評価した。

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 12 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 ^{18}F 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。また DAT-BP が 10% 以上低下しかつ被殻 > 尾状核の低下を示した場合をパーキンソンパターン陽性とした。

また 60 歳以上で大うつ病性障害の診断基準を満たすもの 6 名を対象に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ドパミン系への影響を明らかにするために、ドパミントランスポーター機能を評価する ^{18}F FE-PE2I とシナプス間隙におけるドパミン濃度を評価する

[¹¹C]racloprideを用いたPET検査を実施した。

[¹⁸F] FE-PE2I 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、9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

[¹¹C] raclopride 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D₂受容体の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負荷により引き起こされた内在性ドパミン放出によるD₂受容体占有率を求めた。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[¹¹C]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[¹¹C]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、[¹¹C]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. うつ病患者のノルエピネフリントランスポーターに関する研究

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、本人から研究に参加する旨の同意を書面で頂いた。

対象：

未服薬のうつ病患者(Major depressive disorder; MDD)13名(平均年齢41±12歳、男性8名女性5名)、健常者13名(平均年齢40±12才、男性8名女性5名)が研究に参加した。うつ病患者13名中12名が「メラニコリックタイプ」であった。

うつ病患者の臨床症状にはHAM-D(Hamilton depression rating scale)、BDI(Beck depression inventory)を用いた。また、うつ病患者および健常者の認知機能評価のため、数唱検査(digit span test)、語流暢性検査(verbal fluency test)、符号課題(symbol digit modalities test; SDMT)の3種類の神経心理検査を用いた。臨床症状評価、および神経心理検査の結果をTable 1に示した。

Table 1
Description of the study sample

	Controls (n = 13)	Patients (n = 13)	p-value
Age (years; Mean ± SD)	41 ± 12	40 ± 12	0.89
Gender (male/female)	8/5	8/5	-
Melancholic depression (n)	-	12	-
HDRS 17 (Mean ± SD)	-	21 ± 3.7	-
BDI (Mean ± SD)	-	27 ± 7.5	-
Mean number of episodes (range)	-	1,2 (1-2)	-
Medication naive (n)	-	11	-
Symbol Digit Modalities Test (Mean ± SD)	74 ± 6.7	64 ± 6.8 (n = 11)	< 0.01
Verbal Fluency initial (Mean ± SD)	33 ± 11	29 ± 7.5 (n = 11)	0.40
Verbal Fluency category (Mean ± SD)	47 ± 7.0	43 ± 7.5 (n = 11)	0.24

HDRS 17, 17-items Hamilton Depression Rating Scale; BDI, Beck Depression Inventory; BDI, Beck Depression Inventory; SD, standard deviations

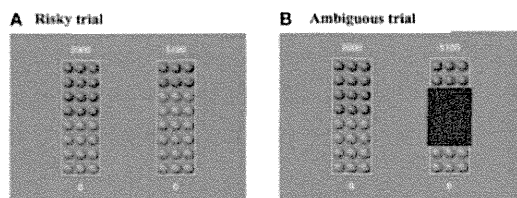
方法：

うつ病患者、および健常者の NET 密度を、 $[^{18}\text{F}]\text{FMeNERD}_2$ を用いて PET 検査を使用して比較した。評価部位については青斑核 (locus coeruleus; LC)、視床 (Thalamus) とした。比較検定には Bonferroni 法を用いて解析を行った。

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

①京都大学附属病院精神神経科 CBT 外来を受診した、大うつ病性障害患者 10 名 (33.5±9.1 歳) を対象とした。治療評価には、ベックうつ病評価尺度 (BDI-II) を用いた。CBT 施行前に、構造 MRI を撮影し、voxel-based morphometry (VBM) 法を用いて、CBT の治療効果と関連する脳部位を探索した。

②健常被験者を対象に、獲得金額や確率等が変化する壺を選択する経済課題 (図 1) を施行し、曖昧性忌避傾向を評価した。一方、曖昧さ不耐性の評価には、Need for closure scale (Kruglanski et al., 1993) の discomfort with ambiguity subscale を用いた。また、それぞれの傾向と、Revised NEO Personality Inventory (Costa et al., 1992; Shimonaka et al., 1998) で測定される 5 因子性格傾向との関係を調べた。さらに、構造 MRI を撮影し、VBM 法を用いて、曖昧性忌避および曖昧さ不耐性と関連する脳部位を探索した。



なお、実施に当たっては倫理委員会の承認を得、研究の主旨・内容を十分に説明し、書面にて同意を得た。

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

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

47.5%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。

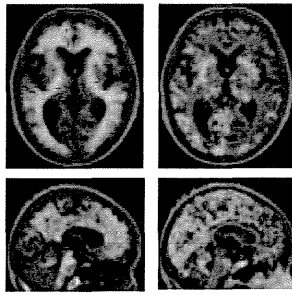
40 名の老年期うつ病患者を Aβ 陽性群 (19 名) と Aβ 陰性群 (21 名) に分けて比較すると両群は平均年齢 (76.9±5.1 歳対 76.9±4.5 歳)、認知機能 (MMSE) (23.8±3.3 対 23.7±3.6)、うつ病重症度 (GDS) (6.0±3.9 対 7.4±3.4) で有意差は無かった。Aβ 陽性群は Aβ 陰性群と比較して、初発年齢 (70.5±13.8 歳対 59.2±17.5 歳、 $p=0.03$) が有意に高かった。経過観察期間中に認知症の診断がついた割合は Aβ 陽性群 10 名 (55.6%) であり、Aβ 陰性群 (3 名、15.0%) と比べて有意に高かった ($p=0.02$)。70 歳以上での初発 (26 名) と 70 歳未満での初発 (14 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 (65.4%対 14.3%、 $p<0.01$)。うつ病初発年齢と SUVR 値は有意な相関を示した ($r=0.44$ 、 $P=0.01$)。

	アミロイド陽性	アミロイド陰性
N (男/女)	19(18/1)	21(17/4)
年齢	76.9	76.9
発症年齢	70.5	59.2
うつ病重症度 (GDS)	6.0	7.4
認知機能 (MMSE)	23.8	23.7
経過中の認知症	10 (55.6%)	3 (15.0%)

	高齢発症	若年発症
N (男/女)	26(23/3)	14(12/2)
年齢	77.5	75.9
アミロイド陽性率、N(%)	17(65.4)	2(14.3)
うつ病重症度 (GDS)	6.8	6.6
認知機能 (MMSE)	23.5	24.2

タウイメージング研究

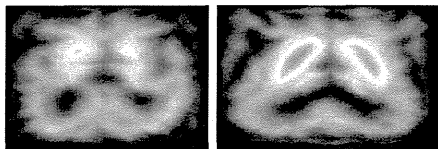
アルツハイマー型認知症を合併している 5 名、合併していない 2 名を対象にタウイメージングを行った。症例数が少ないため、群間の比較は行えていないが、アルツハイマー型認知症を合併していない老年期うつ病患者においてもペータアミロイド蛋白の分布とは異なるタウ蛋白の分布を確認する事ができた。



(75歳女性、老年期うつ病、左アミロイドイメージング、右タウイメージング)

2. うつ病患者のドパミントランスポーター研究

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2.0%低下していたが、変化の割合は-69.1~21.2%であり、DAT-BP が健常者よりも低下しているものは7名、上昇しているものは5名と被験者毎のバラツキが大きかった。パーキンソンパターン陽性は2名(16.7%)であった。



(左パーキンソンパターン、右健常者)

ECTを7~10回実施した前後でDAT-BP平均11.3%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	9.5%	
3	11.1%	16.1%
4	3.5%	
5	22.1%	
6	14.0%	

ブプロピオンは150mg単回服用時に

DATを尾状核で9.8~48.1%(平均23.3%)、被殻で9.1~26.9%(平均20.3%)の占有率を示した。

	性別	年齢	占有率 尾状核	占有率 被殻
01	Male	23	16.4%	20.3%
02	female	22	22.8%	24.6%
03	female	36	26.0%	25.2%
04	Female	26	17.8%	17.5%
05	Male	29	48.1%	26.5%
06	Male	32	18.3%	16.0%
07	Male	23	26.0%	16.6%
08	Male	34	24.2%	26.9%
09	Male	30	9.8%	9.1%
平均		27.4	23.3%	20.3%

ブプロピオンは150mg単回服用時の $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ による線条体シナプス間隙におけるドパミン濃度変化は尾状核で平均-5.3%、被殻で平均-0.8%であった。

3. タウイメージングの定量解析法に関する研究

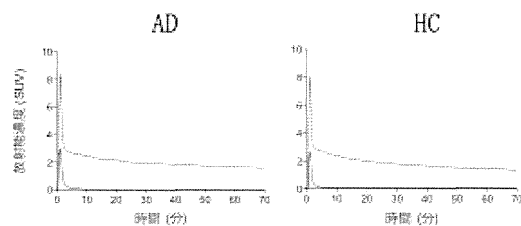


図1 AD及びHCにおける $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ 動脈血(点線:総放射線量、実線:未変化体放射線量)データのTime-activity curve

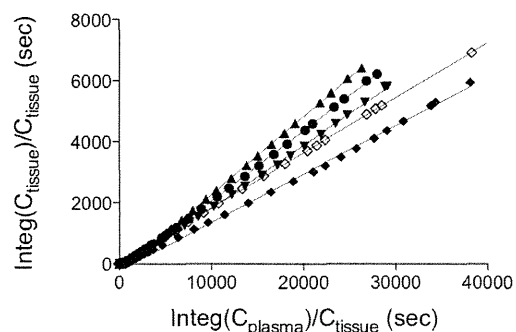


図2 dual-input graphical analysis model

による $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ データのプロット

▲ : high, ● : middle, ▼ : low, ◆ : no-binding of tau

◇ : 小脳

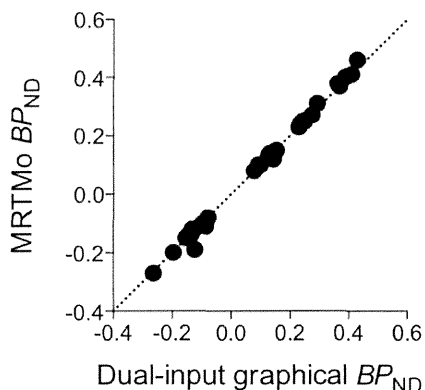


図3 dual-input graphical analysis と MRTMo による BP_{ND} の関連性

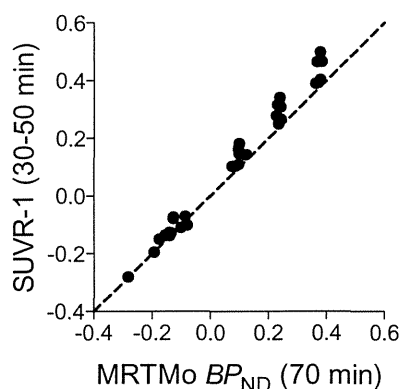
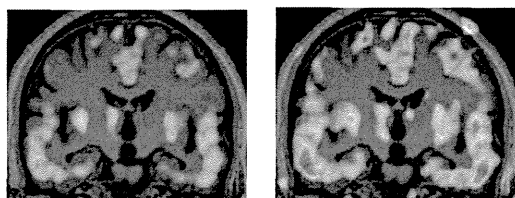


図4 MRTMo による BP_{ND} と SUVR-1 の関連性

4. タウイメージングの開発と評価研究

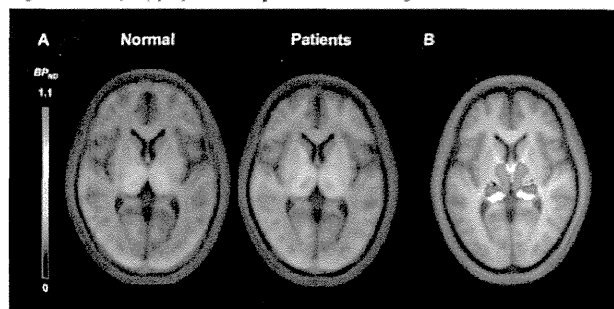
$[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ は既存のプローブと異なり、様々なタウトランスジェニックマウス系統のタウ病変に結合することが分かった。また、アルツハイマー病のみならず、進行性

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}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。 ^{18}F 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. うつ病患者のノルエピネフリントランスポーターに関する研究

うつ病患者 (MDD) では、健常者と比較して、視床での NET の結合能が高かった。青斑核では、差を認めなかった。また、視床の中でも、前頭前野皮質 (prefrontal cortex; PFC) へ投射している部位 (小領域) でより結合能が高かった (Figure1, Figure2, Table2)。さらにうつ病患者では符号課題 (Symbol digit modalities test) の成績が有意に低下していたが、これらの成績低下と視床および青斑核における NET 結合能の間には特に関連はみられなかった。

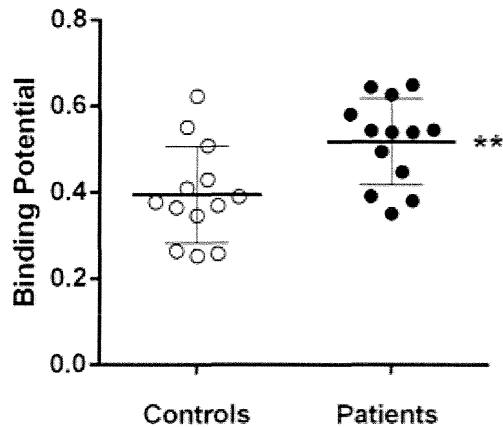
Figure 1. Mean (S,S)- $[^{18}\text{F}]\text{FMENR-D}_2$ Distribution and region of interests



(A) High norepinephrine transporter (NET) nondisplaceable binding potential ($NET BP_{ND}$) of patients and normal subjects was found in the thalamus. The color bar represents the BP at each voxel, with blue indicating the lowest and red the highest $NET BP_{ND}$ (a unitless measure).

(B) Region of interests of thalamic sub regions was located on the Montreal Neurological Institute T1 Template. Cortical subdivisions: Pink = prefrontal; orange = premotor; blue = primary motor; aqua = somatosensory; red = posterior parietal; green = occipital; yellow = temporal.

Figure 2. (S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂ Binding Potential of the Thalamic sub region projected to the PFC in normal subjects and Major depressive disorder patients



The heavy rule within the scatterplots indicates the mean; thin rules, standard deviations. Statistics were performed using independent sample *t* statistics with Bonferroni's correction for 7 sub regions.

Table 2
Binding potential (*BP_{ND}*) of norepinephrine transporter in control subjects and MDD patients

Regions	<i>BP_{ND}</i> (Mean ± SD)		Volume (ccm)
	Controls n = 13	Patients n = 13	
Locus coeruleus	0.30 ± 0.18	0.36 ± 0.12	0.96
Thalamus	0.26 ± 0.10	0.36 ± 0.10 ¹	28.31
Thalamic subregions ^a			
Prefrontal	0.34 ± 0.11	0.46 ± 0.10 ²	10.31
Primary motor	0.50 ± 0.15	0.62 ± 0.17	0.70
Premotor	0.41 ± 0.13	0.54 ± 0.15	2.30
Temporal	0.014 ± 0.11	0.077 ± 0.10	8.38
Posterior parietal	0.36 ± 0.11	0.46 ± 0.12	5.24
Somatosensory	0.52 ± 0.13	0.64 ± 0.18	0.75
Occipital	0.19 ± 0.10	0.26 ± 0.086	0.63

Independent sample *t* statistics was performed using Bonferroni's correction for each set of 2 regional (Locus coeruleus and Thalamus) and 7 subregional of thalamus measures, and the level of significant was set as follows:

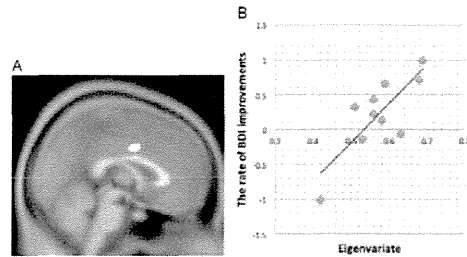
¹*p* < 0.025=0.05 / 2, ²*p* < 0.0071=0.05 / 7

a:Thalamus were divided seven subregions which connect to cortical areas based on studies using human brain diffusion imaging.

BP_{ND}, Binding Potential; MDD, major depressive disorder, SD, standard deviations

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

①BDI-II の平均は、CBT 後に有意に改善した (21.3±8.7→15.2±9.5, *p*=0.04)。BDI-II の改善度と相関する脳部位を探索した結果、BDI-II の改善度と前部帯状回後端の体積が正の相関を示した (図2)。



②解析対象となった26名 (23.3±6.4歳) において、曖昧さ不耐性と曖昧性忌避との間に有意な相関は認めなかった (*r* = -0.13, *p* = 0.53)。5因子性格傾向との相関解析では、曖昧さ不耐性は神経症傾向と正の相関 (*r* = 0.44, *p* = 0.03)、外向性と負の相関 (*r* = -0.48, *p* = 0.01) を認め、曖昧性忌避は調和性と負の相関 (*r* = -0.56, *p* < 0.01) を認めた。なお、VBM 解析では、曖昧性忌避は右外側前頭前野や右中心後回の一部の体積と負の相関を認めたが、曖昧さ不耐性と相関する脳部位は認めなかった。

D. 考察

1. うつ病患者のアミロイドおよびイメージング研究

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 Aβ 陽性率は約 47.5% 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 Aβ 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 Aβ 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、Aβ 病変の存在を考慮する必要があることが、改めて確認された。また経過中に認知症に移行する割合が、Aβ 陰性者では 15% であるのに対して Aβ 陽性では約 55% と半数を超え、高齢発症うつ病患者は、アルツハイマー型認知症の存在に注意しながら治療を行う必要性があるこ

とが明らかになるとともに、早期にアルツハイマー型認知症の病理の存在を確認するため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ことが示された。

タウイメージング研究

症例数が少ないため比較検討は行っていないが、ベータアミロイド同様に認知症を発症していない老年期うつ病患者においてタウ蛋白の分布を確認する事ができた。今後症例数を増やし、老年期前のうつ病も対象にタウイメージングを行うことで、うつ病発症にタウ蛋白が関与しているかを明らかにしていきたい。

2. うつ病患者のドパミントランスポーター研究

昨年度よりも症例数を増やして検討を行ったが、高齢者うつ病における DAT 機能は平均すると健常者と比べての変化は乏しく、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。しかし顕著な低下を示す一群、なかでもパーキンソン病同様のパターンを示すものが 20%弱居ることが明らかになった。これはうつ病の異種性を反映している可能性があり、パーキンソン病の前駆症状でうつ症状が多い事が報告されていることと併せて考えると老年期うつ病の中にはパーキンソン病の前駆症状としてのうつ病が一定の割合で存在する可能性が考えられ、その早期診断にドパミントランスポーターイメージング研究が有用である事が示された。

少数例の検討ではあるが、ECT により平均約 10% 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%以上占有される事が明らかになった。一方でシナプス間隙のドパミン濃度は殆ど変化がなかった。このことは 20%程度の DAT 阻害作用ではシナプス間隙のドパミン濃度は殆ど変化しないという先行研究の結果と一致するものであった。これらの事から、ECT、薬物療法の抗うつ効果には DAT 機能を低下させる事が関与している可能性が示れ、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

動脈血データにより、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ は AD および HC において、体内に投与された後に速やかに代謝されることが確認された (図 1)。

未変化体のみを入力関数とした single-input graphical analysis では $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ の分布容積を算出することができなかったが、未変化体と代謝物を入力関数とした dual-input graphical analysis では良好な BP_{ND} の推定を行うことができた(図 2)。またこの結果は MRTMo による BP_{ND} と良好な相関関係を示した (図 3; $r^2 = 1.00$)。一方、従来使用してきた簡易な SUVR 画像による解析法は、MRTMo による BP_{ND} と比べてリガンドの集積がやや過大評価される傾向があるものの、概ね良好な相関関係を示した(図 4; $r > 0.9$)。また MRTMo による解析では 70 分間のダイナミックスキャンが必要であるが、SUVR ではより撮像時間を短縮することが可能であった。このことから、横断研究の解析方法として SUVR を用いる解析方法は簡便で被験者の負担を減らしうると考えられた。しかし、SUVR による解析方法は脳血流や代謝の影響を受けやすく、同一被験者を対象にした縦断研究では MRTMo による解析方法の検討を要することが考えられた。

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、 β 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 β 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. うつ病患者のノルエピネフリントラン

スポーターに関する研究

本研究は、NET の結合能について、うつ病患者と健常者を比較した初めての研究である。うつ病患者では視床において、特に前頭前野皮質領域への投射と関連する部位（小領域）において、有意に NET の結合能が高かった。またうつ病患者では符号課題（Symbol digit modalities test）の成績が有意に低下していた。

同様な NET の変化は動物実験でも認められている。NE の濃度が高いと NET が upregulate されるという動物研究がある。今回の結果はストレスによって NE が放出され NET が upregulate されたと考えられる。またうつ病はさまざまなサブタイプが知られる、ヘテロな病気である。主にメランコリックタイプと非定型タイプに分けられる。メランコリックタイプはよりストレスと関連していると言われており、NE の過活動が多く報告されている。今回の実験でもメランコリックタイプが多く NE が過活動になっていたと考えられる。

青斑核では、うつ病患者と健常者に NET の結合能の差は認められなかった。青斑核の NET の結合能の結合能がうつ病の病態とは関連していないと考えることもできるが、これらについては解像度の問題や関心領域が小さいという問題もあり、それらが結果に関与している可能性がある。

本研究とは異なる結果を示唆する研究も散見される。死後脳研究では、うつ病患者が健常者に比べて青斑核での NET が低いという報告がある。今回の結果との違いとして、先行研究は抗鬱薬で治療されていたことや、うつ病のタイプが不明であることなどが関連しているかもしれない。

本研究では、うつ病患者において符号課題（SDMT）の検査成績が低下していた。先行研究においても、とくにメランコリックタイプのうつ病では SDMT の成績が低下するという報告がある。これらの成績低下は視床の前頭前野皮質領域への投射部位における NET の低下と関連している可能性があるが、両者の相関は認められなかった。

本研究にはいくつかの限界がある。まず、サンプルサイズが充分とはいえない。しかし、未服薬のうつ病患者を対象としているため、多くの患者をリクルートすることは

困難であった。また、大脳皮質領域を直接評価することができなかった。これは、大脳皮質領域では NET が少なく、さらに骨へのフッ素の取込みによるノイズが大きく、評価が困難であることが理由としてあげられる。さらに、視床の各小領域における関心領域の大きさの違いや、結合能の値が必ずしも安定していないことが、前頭前野皮質領域へ投射する視床小領域での NET 結合能の有意差に関係している可能性がある。

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

①CBT の治療効果を予測する上で、前部帯状回は重要な領域であり、今後さらに詳細に調べる必要があることが示唆された。

②曖昧さ不耐性と曖昧性忌避とが、必ずしも同一でないことが示唆された。曖昧性忌避と負の相関を認めた右外側前頭前野は、うつ病で構造・機能異常が繰り返し報告されている (Grimm et al., 2008)。今後、うつ病患者の曖昧性忌避についても調べることが臨床的に有用と考えられた。

E. 結論

1. うつ病患者のアミロイドおよびタウイメーキング研究

本研究により老年期うつ病の約半数に $A\beta$ 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。また老年期うつ病患者の 20%弱にパーキンソン病と同様の DAT 機能低下を示す患者を認めた。これらの事から、高齢者では、たとえ認知症やパーキンソン病に特徴的な臨床症状を呈していなくても、変性疾患の前駆症状としてのうつ病を発症するものが居ることが明らかになったと考える。また $A\beta$ 陽性で経過中に認知症に移行する割合が高かった事から、臨床症状発症前の早期診断において PET が有用である事が示せたと考える。今後はこのような器質的要因の影響を受けているうつ病が、経過治療反応性において、通常のうつ病と違いがあるかについて検討が必要と考えられる。

また認知症を合併していない老年期うつ病においてもタウ蛋白の存在を確認する事ができた事から、この変化が老年期特有のものかについて今後更なる検討が必要と考える。

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、薬物療法、ECTの両者において、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、パーキンソン病パターンを示した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。引き続き他の作用機序が想定されている薬物療法、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

[¹¹C]PBB3は、投与後速やかに代謝され、その未変化体と代謝物の双方が脳内に移行する可能性が考えられ、これを考慮したdual-input graphical analysisにより良好な薬物動態のパラメータ推定を行うことができた。またMRTM₀によるBP_{ND}はこれと良好な相関を示し、さらにSUVRによる解析とも比較的良好的な相関を示した。 [¹¹C]PBB3の定量を行うにあたり、代謝物の影響や研究方法など、目的に応じた解析方法の検討が必要であると考えられた。

4. タウイメージングの開発と評価研究

[¹¹C]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. うつ病患者のノルエピネフリントランスポーターに関する研究

本研究は、NETの結合能について、うつ病患者と健常者を比較した初めての研究である。うつ病患者では視床において、特に前頭前野皮質領域への投射と関連する部位において、有意にNETの結合能が高かった。またうつ病患者では符号課題 (Symbol digit modalities test) の成績が有意に低下していた。

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

CBTの治療効果を予測する上で、前部帯状回は重要な領域であることが示唆された。また、うつ病患者の曖昧さ不耐性だけでなく曖昧性忌避傾向にも着目することが、うつ病の病態解明につながることを示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kim WC, 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 [¹⁸F]FE-PE2I. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17(5): 697-703
2. Tateno A, Sakayori T, Kawashima Y, Higuchi M, Suhara T, Mizumura S, Honjo K, Mintun MA, Skovronsky DM, Okubo Y. Comparison of imaging biomarkers for Alzheimer's disease: amyloid imaging with florbetapir F18 positron emission tomography and MRI voxel-based analysis for entorhinal cortex atrophy. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014 Jul 7. doi: 10.1002/gps.4173.
3. Tateno A, Sakayori T, Higuchi M, Suhara T, Honjo K, Ishihara K, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y. Amyloid imaging with [¹⁸F]florbetapir in geriatric depression: early-onset versus

- late-onset. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014 Oct 21. doi: 10.1002/gps.4215.
4. Tateno A, Sakayori T, Takizawa Y, Yamamoto K, Minagawa K, Okubo Y. A case of Alzheimer's disease following mild traumatic brain injury. *Gen Hosp Psychiatry* 2014 Oct 6. doi:10.1016/j.genhosppsych.2014.09.016
 5. Namiki C, Takita Y, Iwata A, Momose T, Senda M, Okubo Y, Joshi AD, Lu M, Agbulos A, Breault C, Pontecorvo MJ. Imaging characteristics and safety of florbetapir (18F) in Japanese healthy volunteers, patients with mild cognitive impairment and patients with Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*. 2015 May 6.
 6. Koeda M, Watanabe A, Tsuda K, Matsumoto M, Ikeda Y, Kim W, Tateno A, Naing BT, Karibe H, Shimada T, Suzuki H, Matsuura M, Okubo Y. Interaction effect between handedness and CNTNAP2 polymorphism (rs7794745 genotype) on voice-specific frontotemporal activity in healthy individuals: an fMRI study. *Front Behav Neurosci*. 2015 Apr 20;9:87. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00087.
 7. Ueda S, Omori A, Shioya T, Okubo Y. Antipsychotics can induce pre-shock in very elderly patients: a report of two cases. *Psychogeriatrics*. 2015 Apr 27. doi: 10.1111/psyg.12119.
 8. Shimoda K, Kimura M, Yokota M, Okubo Y. Comparison of regional gray matter volume abnormalities in Alzheimer's disease and late life depression with hippocampal atrophy using VSRAD analysis: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res*. 2015 Apr 30;232(1):71-5. doi: 10.1016/j.psychres.2015.04.016
 9. Kurita M, Nishino S, Numata Y, Okubo Y, Sato T. The noradrenaline metabolite MHPG is a candidate biomarker between the depressive, remission, and manic states in bipolar disorder I: two long-term naturalistic case reports. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Feb 11;11:353-8. doi: 10.2147/NDT.S74550.
 10. Kurita M, Nishino S, Numata Y, Okubo Y, Sato T. The noradrenaline metabolite MHPG is a candidate biomarker from the manic to the remission state in bipolar disorder I: a clinical naturalistic study. *PLoS One*. 2014 Jun 27;9(6):e100634. doi: 10.1371/journal.pone.0100634.
 11. Asami T, Okubo Y, Sekine M, Nomura T. Eating disorders among patients incarcerated only for repeated shoplifting: a retrospective quasi-case-control study in a medical prison in Japan. *BMC Psychiatry*. 2014 Jun 7;14:169. doi: 10.1186/1471-244X-14-169.
 12. Narishige R, Kawashima Y, Otaka Y, Saito T, Okubo Y. Gender differences in suicide attempters: a retrospective study of precipitating factors for suicide attempts at a critical emergency unit in Japan. *BMC Psychiatry*. 2014 May 19;14:144. doi: 10.1186/1471-244X-14-144.
 13. 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 Aug;231(16):3217-28. doi: 10.1007/s00213-014-3499-0
 14. 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-[β -(11)C]DOPA and [(18)F]FE-PE2I in

- humans. *Nucl Med Commun.* 2014 Mar;35(3):231-7. doi: 10.1097/MNM.000000000000052.
15. 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 Jun;17(6):845-50. doi: 10.1017/S1461145713001764.
 16. 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.
 17. Shingai Y, Tateno A, Arakawa R, Sakayori T, Kim W, Suzuki H, Okubo Y. Age-related decline in dopamine transporter in human brain using PET with a new radioligand [¹⁸F]FE-PE2I. *Ann Nucl Med.* 2014 Apr;28(3):220-6.
 18. 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)-[¹⁸F]FMeNER-D. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Apr;17(4):553-60.
 19. Endo T, Saijo T, Haneda E, Maeda J, Tokunaga M, Zang MR, Kannami A, Asai H, Suzuki M, Suhara T, Higuchi M. Quantification of central substance P receptor occupancy by aprepitant using small animal positron emission tomography. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(2):1-10, 2015
 20. Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Shima K, Fujimoto O, Kitamura C, Matsushima S, Uchida K, Nakahara Y, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Zhang MR, Ono M, Tokunaga M, Suhara T, Higuchi M, Yamada K, Ji B. In Vivo SPECT Imaging of Amyloid- β Deposition with Radioiodinated Imidazo[1,2-a]Pyridine Derivative DRM106 in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Nucl Med.* 2015;56(1):120-126, 2015
 21. Hashimoto H, Kawamura K, Igarashi N, Takei M, Fujishiro T, Aihara Y, Shiomi S, Muto M, Ito T, Furutsuka K, Yamasaki T, Yui J, Xie L, Ono M, Hatori A, Nemoto K, Suhara T, Higuchi M, Zhang MR. Radiosynthesis, Photoisomerization, Biodistribution, and Metabolite Analysis of ¹¹C-PBB3 as a Clinically Useful PET Probe for Imaging of Tau Pathology. *J Nucl Med.* 2014;55(9):1532-1538, 2014
 22. Sahara N, Murayama M, Higuchi M, Suhara T, Takashima A. Biochemical Distribution of Tau Protein in Synaptosomal Fraction of Transgenic Mice Expressing Human P301L Tau. *Front Neurol.* 2014;5:26, 2014
 23. 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(4):745-754, 2014
 24. Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Shima K, Fujimoto O, Kitamura C, Morimoto Y, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M, Yamada K, Ji B. Biological evaluation of the radioiodinated imidazo[1,2-a]pyridine derivative DRK092 for amyloid- β imaging in