

II-3 (総合) 分担研究報告書

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

加藤元一郎

慶應義塾大学医学部精神神経科

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）
分担研究報告書

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

分担研究者 加藤元一郎 慶應義塾大学医学部精神神経科 教授

研究要旨

本研究では、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 $[^{18}\text{F}]\text{FMeNERD}_2$ 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 $[^{18}\text{F}]\text{FMeNERD}_2$ 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、有意にノルエピネフリントランスポーター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 結合能の間には特に関連はみられなかった。

A. 研究目的

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 $[^{18}\text{F}]\text{FMeNERD}_2$ 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、 $[^{18}\text{F}]\text{FMeNERD}_2$ 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。

B. 研究方法

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「メランコリックタイプ」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 \pm SD)	41 \pm 12	40 \pm 12	0.89
Gender (male/female)	8/5	8/5	-
Melancholic depression (n)	-	12	-
HDRS 17 (Mean \pm SD)	-	21 \pm 3.7	-
BDI (Mean \pm SD)	-	27 \pm 7.5	-
Mean number of episodes (range)	-	1.2 (1-2)	-
Medication naive (n)	-	11	-
Symbol Digit Modalities Test (Mean \pm SD)	74 \pm 6.7	64 \pm 8.8 (n = 11)	< 0.01
Verbal Fluency initial (Mean \pm SD)	33 \pm 11	29 \pm 7.5 (n = 11)	0.40
Verbal Fluency category (Mean \pm SD)	47 \pm 7.0	43 \pm 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

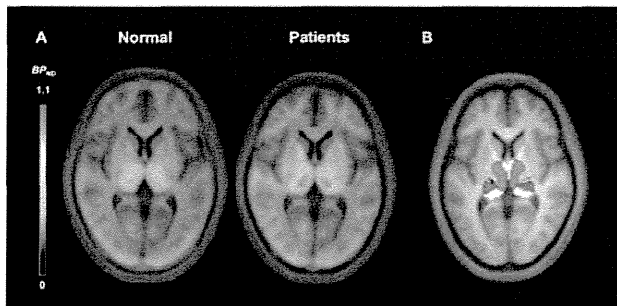
方法：

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。

C. 研究結果

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。

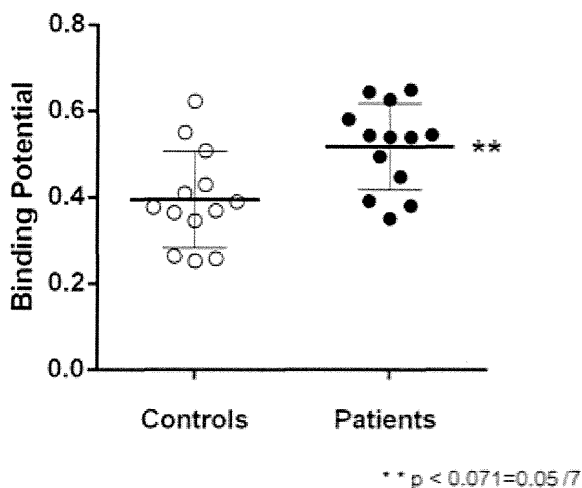
Figure 1. Mean (S.S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂ Distribution and region of interests



(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	BP_{ND} (Mean \pm SD)		Volume (ccm)
	Controls n = 13	Patients n = 13	
Locus coeruleus	0.30 \pm 0.18	0.36 \pm 0.12	0.96
Thalamus	0.26 \pm 0.10	0.36 \pm 0.10 ^{**}	28.31
Thalamic subregions ^a			
Prefrontal	0.34 \pm 0.11	0.46 \pm 0.10 ^{**}	10.31
Primary motor	0.50 \pm 0.15	0.62 \pm 0.17	0.70
Premotor	0.41 \pm 0.13	0.54 \pm 0.15	2.30
Temporal	0.014 \pm 0.11	0.077 \pm 0.10	8.36
Posterior parietal	0.36 \pm 0.11	0.46 \pm 0.12	5.24
Somatosensory	0.52 \pm 0.13	0.64 \pm 0.18	0.75
Occipital	0.19 \pm 0.10	0.26 \pm 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:

^{**} $p < 0.025=0.05 / 2$, ^{**} $p < 0.0071=0.05 / 7$

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

D. 考察

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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特に問題なかった。

G. 研究発表

1. 論文

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) : 177-182, 2014.

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

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

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: 28-49, 2014

Motoko Maekawa, Kazuo Yamada, Manabu Toyoshima, Tetsuo Ohnishi, Yoshimi Iwayama, Chie Shimamoto, Tomoko Toyota, Yayoi Nozaki, Shabeesh Balan, Hideo Matsuzaki, Yasuhide Iwata, Katsuaki Suzuki, Mitsuhiro Miyashita, Mitsuru Kikuchi, Motoichiro Kato, Yohei Okada, Wado Akamatsu, Norio Mori, Yuji Owada, Masanari Itokawa, Hideyuki Okano, Takeo Yoshikawa.

Utility of Scalp Hair Follicles as a Novel Source of Biomarker Genes for Psychiatric Illnesses.

Biological Psychiatry, 2014 : 2014 Sep 11. pii: S0006-3223(14)00570-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.025. [Epub ahead of print]

森山 泰, 吉野相英, 南里和紀, 今坂康志, 村松

太郎, 加藤元一郎, 三村 将.

醜形恐怖症状に情景付加幻聴を伴った3例. *精神科治療学* 29(8) : 1069-1072, 2014

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

沖村宰、前田貴記、加藤元一郎.

ワーキングメモリーと社会的行動. *老年精神医学雑誌* 25 : 522-529, 2014

加藤元一郎, 加藤隆

臨床におけるミラーニューロン—特に心的側面について.

Brain and Nerve 66(6) : 665-672, 2014

加藤元一郎.

遂行機能障害と注意障害の検査. *神経心理学* 30 : 140-149, 2014

加藤元一郎.

高齢者のうつ. *交詢雑誌* 593 : 109-134, 2014

2. 学会報告

Takaki Maeda, Keisuke Takahata, Tsukasa Okimura, Akihiro Koreki, Sho Moriguchi, Masaru Mimura, Motoichiro Kato.

Depersonalization in the schizophrenia spectrum : lack of sense of agency at the current time of action due to delayed prediction signals.

4th Schizophrenia International Research Society conference, 5-9 April 2014, Florence, Italy.

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, 2014. 3,
Orlando, USA

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

沖村 宰, 前田貴記, 是木明宏, 加藤元一郎, 三
村 将, 田中昌司.

統合失調症のワーキングメモリー不全のメカニ
ズム.

第37回日本神経科学大会、2014年9月、横浜

船山道隆, 中川良尚, 加藤元一郎, 三村 将.

高次脳機能障害は子育てにどう影響するか.

第38回日本神経心理学会学術集会, 2014年9
月26-27日, 山形

柳橋達彦, 長沢 崇, 笠原麻里, 加藤元一郎.

児童思春期に統合失調症を発症した患者の精神
病理学的検討.

第55回日本児童青年精神医学会総会, 2014年
10月11-13日, 浜松

長沢 崇, 柳橋達彦, 笠原麻里, 加藤元一郎.

児童精神科外来における希死念慮を訴える患者
の臨床特徴.

第55回日本児童青年精神医学会総会, 2014年
10月11-13日, 浜松

岸本光一, 柳橋達彦, 長沢 崇, 佐山英美, 長谷
川信子, 清水あや子, 笠原麻里, 加藤元一郎.

児童精神科病棟開設後20ヶ月間の入院統計

第55回日本児童青年精神医学会総会, 2014年
10月11-13日, 浜松

佐山英美, 笠原麻里, 長沢 崇, 柳橋達彦, 岸本
光一, 相澤 玲, 黒江美穂子, 細金奈奈, 林田文
子, 加藤元一郎, 宮岡 等.

駒木野病院における児童精神科外来患者の動向
～2013年度の外来統計～

第55回日本児童青年精神医学会総会, 2014年
10月11-13日, 浜松

高畑圭輔, 加藤元一郎, 三村 将, 島田 齐, 山
田真希子, 樋口真人, 須原哲也.

シンポジウム: 頭部外傷をめぐる最近の話題

頭部外傷の分子イメージングー慢性外傷性脳症
(CTE)と頭部外傷後精神性障害 (PFTBI)を中
心に

第38回日本高次脳機能障害学会学術総会, 2014
年11月28-29日, 仙台

船山道隆, 三村 将, 加藤元一郎.

変性疾患以外の器質性疾患において人物誤認の
障害が生じた症例.

第38回日本高次脳機能障害学会学術総会, 2014
年11月28-29日, 仙台

是木明宏, 船山道隆, 前田貴記, 村松太郎, 加
藤元一郎, 三村 将.

全生活史健忘患者における治療前後での SPECT
の変化.

第38回日本高次脳機能障害学会学術総会, 2014

年 11 月 28-29 日, 仙台

小西海香, 齋藤文恵, 加藤元一郎.

漢字の書字障害を伴う発達性相貌失認の一例.

第 38 回日本高次脳機能障害学会学術総会, 2014

年 11 月 28-29 日, 仙台

杉原正子, 高田武人, 船山道隆, 田渕 肇, 加藤

元一郎, 三村 將, 池内 健.

進行性の非流暢性失語を呈した遺伝性白質脳症
(HDLS) 確定診断例の 1 例.

第 38 回日本高次脳機能障害学会学術総会, 2014

年 11 月 28-29 日, 仙台

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

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

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))

分担研究報告書

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

分担研究者 高橋英彦 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座 准教授

研究要旨

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。

A. 研究目的

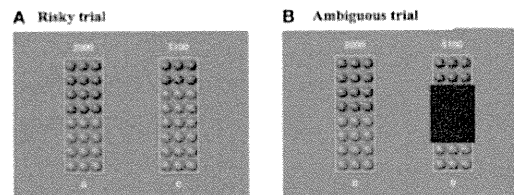
①認知行動療法 (CBT) は、うつ病患者の約半数に効果があると報告されている (Hollon et al., 2002)。近年、神経画像データが、治療効果の予測に活用できることが期待されており、感情課題中の前部帯状回の活動量が、その後の CBT の治療効果を予測したことが報告されている (Fu et al., 2008)。しかしながら、CBT 治療前の脳構造と、その後の CBT 効果との関係はほとんどわかっていない。本研究では、CBT の治療効果に脳構造を明らかにすることを目的とした。

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。

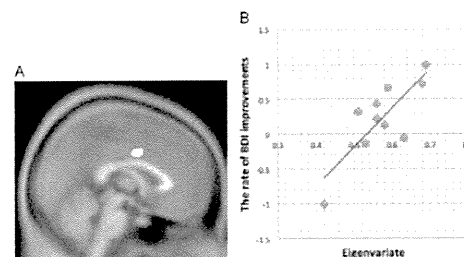
②健常被験者を対象に、獲得金額や確率等が変化する壺を選択する経済課題 (図 1) を施行し、曖昧性忌避傾向を評価した。一方、曖昧さ不耐性の評価には、Need for closure scale (Kruglanski et al., 1993) の discomfort with ambiguity subscale を用いた。また、それぞれの傾向と、Revised NEO Personality Inventory (Costa et al., 1992; Shimonaka et al., 1998) で測定される 5 因子性格傾向との関係を調べた。さらに、構造 MRI を撮影し、VBM 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

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 の改善度と関連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、曖昧さ不耐性と関連する脳部位は認めなかった。

D. 考察

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のが臨床的に有用と考えられた。

E. 結論

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

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

Fujino J, Yamasaki N, Miyata J, Sasaki H, Matsukawa N, Takemura A, Tei S, Sugihara G, Aso T, Fukuyama H, Takahashi H, Inoue K, Murai T. Anterior cingulate volume predicts response to cognitive behavioral

therapy in major depressive disorder. *J Affect Disord* (2015) 174:397-399.

Tanaka Y, Fujino J, Ideno T, Okubo S, Takemura K, Miyata J, Kawada R, Fujimoto S, Kubota M, Sasamoto A, Hirose K, Takeuchi H, Fukuyama H, Murai T, Takahashi H. Are ambiguity aversion and ambiguity intolerance identical?: A neuroeconomics investigation. *Front Psychol* (2015) 5:1550.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

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

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))

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 館野 周 日本医科大学大学院

研究要旨

高齢者うつ病における器質性の要因としての変性疾患の影響、薬物療法ならびに通電療法の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、タウイメージング、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。薬物療法におけるドパミン神経系への影響の評価にはドパミンD2受容体占有率の評価も行った。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。昨年度よりも症例数を増やして検討をしたが、AD 病理の存在を示す β アミロイド ($A\beta$) 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 $A\beta$ 陰性群の15%が認知症に移行したのに対し、 $A\beta$ 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。②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。③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。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ドパミントランスポーター (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、その早期診断にドパミントランスポーターイメージングが有用である可能性が示された。③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 機能を示す 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。

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、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 ($A\beta$) 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 ^{18}F florbetapir を用いて検討を行った。

タウイメージング

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 ^{11}C PBB3 を用いて検討した。

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、昨年度に引き続き ^{18}F 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 ^{11}C 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。

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}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。 $A\beta$ 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 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。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、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ によりタウ蛋白の分布を評価した。

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 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 $[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$ 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。

変化率(%) = (BP 治療後 - BP 治療前) / 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 $[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$ とシナプス間隙におけるドパミン濃度を評価する $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ を用いた PET 検査を実施した。

$[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$ 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

$[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ 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

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 47.5% が A β 集積陽性であった。同年代の健常対照者 22 名では 27.3% が A β 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 A β 陽性群 (19 名) と A β 陰性群 (21 名) に分けて比較すると両群は平均年齢 (76.9 \pm 5.1 歳対 76.9 \pm 4.5 歳)、認知機能 (MMSE) (23.8 \pm 3.3 対 23.7 \pm 3.6)、うつ病重症度 (GDS) (6.0 \pm 3.9 対 7.4 \pm 3.4) で有意差は無かった。A β 陽性群は A β 陰性群と比較して、初発年齢 (70.5 \pm 13.8 歳対 59.2 \pm 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 A β 陽性群 10 名

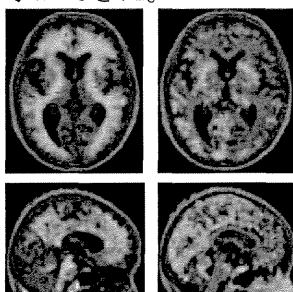
(55.6%)であり、Aβ陰性群(3名、15.0%)と比べて有意に高かった(p=0.02)。70歳以上での初発(26名)と70歳未満での初発(14名)に分けて比較したところ、Aβ陽性の割合は、70歳以上初発群が有意に高かった(65.4%対14.3%、p<0.01)。うつ病初発年齢とSUV値は有意な相関を示した(r=0.44、P=0.01)。

	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ベ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。

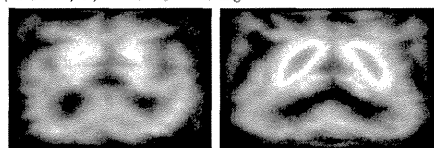


(75歳女性、老年期うつ病、左アミロイドイメージング、右タウイメージング)

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[11C]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。

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 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、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、A β 陰性者では 15%であるのに対して A β 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。

ドパミントランスポーターイメージング研究

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。

E 結論

本研究により老年期うつ病の約半数に 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。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 β 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、通常のと違いがあるかについて検討が必要と考える。

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。

うつ病患者において DAT が発症に関与しているかは明ら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。

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.genhosppsy.2014.09.016
 - 5.
 2. 学会発表
 1. 舘野周：老年期うつ病と認知症 第4回認知症予防学会 2014.9、東京
 2. 曾原康二、水村直、桑子智之、桐山智成、福嶋善光、永山寛、舘野周、汲田伸一郎：DAT SPECT診断の線条体集積比における操作者間、解析ツール(QSPECT・DATview)間の再現性 第534日本核医学会総会 2014、11、大阪
 - A. 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