

令和元年6月2日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04896

研究課題名(和文) アミロイド関連うつ病の分子イメージング

研究課題名(英文) Molecular imaging of amyloid-associated depression

研究代表者

大久保 善朗 (Okubo, Yoshiro)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：20213663

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：新規分子イメージングを用いて、アルツハイマー病など認知症の前駆症状としてのうつ病の診断法の開発を目指した。まず、軽度認知障害とうつ病の併発例を対象に平均20か月の追跡調査を行った。その結果、アミロイド陽性群では認知症に移行する例がより多いことを確かめた。次に、タウイメージングを導入し、うつ病患者の中にタウ集積が強く、アルツハイマー病やそれ以外のタウオパチーの前駆症状としてのうつ病を呈した症例が含まれることを確かめた。さらに、高齢者うつ病では軽度から中等度のドパミントランスポーターの低下が認められることを確認するとともに、うつ病の新規バイオマーカーとしてセロトニン1B受容体イメージングを導入した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アミロイドイメージングに加えて、タウおよびセロトニン、ドパミンイメージングなど新規分子イメージング技術を駆使することによって、アルツハイマー病などの認知症の前駆症状としてのうつ病の早期の病態診断が可能になる。さらに、早期の病態診断が可能になることによって、より有効なうつ病、認知症の予防法、治療法の開発に役立てられる。

研究成果の概要(英文)：We aimed to develop a diagnostic method of depression as a precursor symptom of dementia such as Alzheimer's disease (AD) using novel molecular imaging techniques. First, we conducted a 20-month follow-up survey on patients with mild cognitive impairment and depression. As a result, it was confirmed that there were more cases of transition to dementia in the amyloid positive group. Next, we introduced tau imaging and confirmed that there were cases with strong tau accumulation among depressive patients. Some of these cases appeared to have depression as a precursor to AD and other tauopathy. Furthermore, we found that mild to moderate decline in dopamine transporter was observed in elderly depression, and introduced serotonin 1B receptor imaging as a novel biomarker of depression.

研究分野：精神医学

キーワード：分子イメージング アミロイドイメージング タウイメージング アルツハイマー病 うつ病 タウオパチー ドパミントランスポーター セロトニン1B受容体

## 1. 研究開始当初の背景

うつ病はアルツハイマー病 (AD) など認知症の危険因子とされる一方で、AD では脳内アミロイド病変に伴いの認知症の前駆症状としてうつ病を呈する「アミロイド関連うつ病」の存在が提案されている。われわれはアミロイドイメージングを用いて高齢者のうつ病を調べ、アミロイド病変が晩発発症のうつ病と関連することを確認し、アミロイド関連うつ病の存在を支持する所見を得た。

## 2. 研究の目的

本研究では、アミロイドイメージングに加え、タウおよびセロトニン、ドパミンイメージングなど新規分子イメージング技術を駆使し、アルツハイマー病の前駆症状としてのうつ病・アミロイド関連うつ病の病態を明らかにする。さらに分子イメージングを用いたアミロイド関連うつ病など認知症に前駆するうつ病の診断法を確立し、より有効な治療法、予防法の開発に役立てることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### ① アミロイドと認知機能の追跡縦断調査

高齢者うつ病患者に認められたアミロイド病変の意義を明らかにするために、軽度認知障害とうつ病の併発患者群を対象に、 $[^{18}\text{F}]$  florbetapir によるアミロイドイメージングを行った上で、アミロイドと認知機能の追跡調査を行った。

### ② タウイメージング

高齢者うつ病におけるタウ病変を検討するために、 $[^{11}\text{C}]$ PBB3 によるタウイメージングを導入し、高齢者うつ病患者を対象にタウ病変を探索、評価した。

### ③ ドパミントランスポーターの評価

うつ病患者を対象に $[^{18}\text{F}]$ PE2I によるドパミントランスポーターイメージングを行った。

### ④セロトニン 1B 受容体イメージング

高齢者うつ病患者のセロトニン 1B 受容体機能を評価するために  $[^{11}\text{C}]$ AZ10419369 を用いたセロトニン 1B 受容体イメージングを導入した。

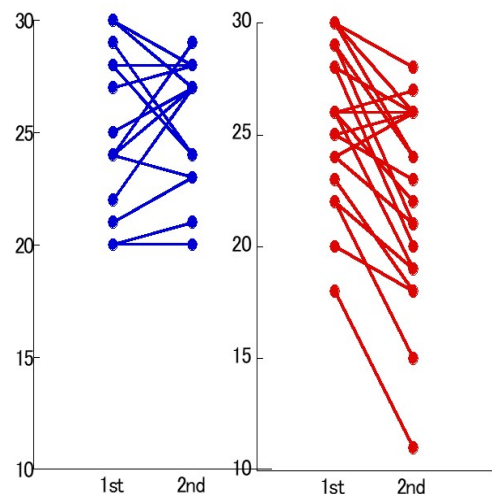
## 4. 研究成果

### ① アミロイドと認知機能の追跡縦断調査

高齢者うつ病患者に認められたアミロイド病変の意義を明らかにするために、軽度認知障害とうつ病の併発患者 40 例を対象に、 $[^{18}\text{F}]$  florbetapir によるアミロイドイメージングを行った上で、アミロイドと認知機能の追跡調査を行った。

平均 20 か月の追跡調査では、アミロイド陰性群 21 例では MMSE スコアに変化を認めなかったのに対し、アミロイド陽性群 19 例では MMSE スコアが有意に低下していた (平均で 3 点低下)。また、アミロイド陰性群で認知症への移行が 3 例であったに対して、陽性群では 10 例 (55%) と有意に多かった。

図 1 アミロイドと認知機能の追跡縦断調査 (左はアミロイド陰性、右は陽性、縦軸は MMSE スコア、追跡期間は平均 20 か月)



### ② タウイメージング

$[^{11}\text{C}]$ PBB3 によるタウイメージングを導入し検討した。その結果、 $[^{11}\text{C}]$ PBB3 によるタウイメージングでは、神経原繊維病理の分布、進展に関する Braak のステージ分類に一致した所見が生体で確認、評価できることを確かめた。さらに、高齢うつ病患者を対象に $[^{11}\text{C}]$ PBB3 を用いたタウイメージングを行い、うつ病患者の中にタウ蛋白の集積が高い患者が存在することを確認した。

症例の中には AD の前駆症状としてうつ病エピソードを示していた症例が含まれていた。さらにタウ病変の分布から、大脳基底核変性症などのタウオパチーと診断される症例を発見した。

図 2 に高齢者うつ病患者に $[^{18}\text{F}]$  florbetapir によるアミロイドイメージング (図 2 の左段) と $[^{11}\text{C}]$ PBB3 によるタウイメージング (図 2 の右段) を行った実例を示す。

上から、症例 A ではアミロイド、タウともに陰性、症例 B はアミロイドは陽性であったがタウは陰性だった。症例 C ではアミロイド陰性だがタウ陽性で Braak のステージ分類で III、症例 D ではアミロイド、タウともに陽性でタウに関しては Braak のステージ分類で V という結果であった。

症例 C に関しては、AD 以外のタウオパチーに関連したうつ病の可能性が、症例 D に関しては

AD による軽度認知障害とそれに併発したうつ病の診断が示唆された。

以上のように、アミロイド、タウの両イメージングを併用することによって、認知症に移行するリスクが高いうつ病の早期診断が可能になると思われた。

アミロイド                      タウ

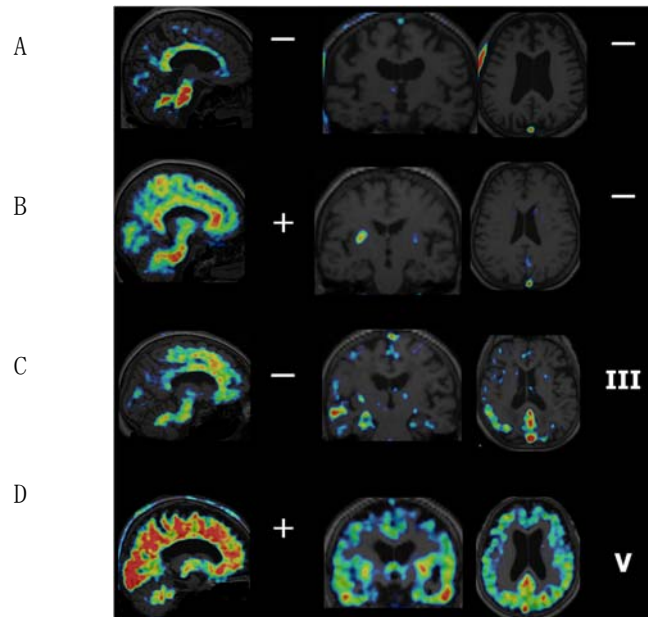


図2 高齢者うつ病患者のアミロイドおよびタウイメージングの実例（説明は本文中）

### ③ ドパミントランスポーターイメージング

うつ病高齢者を対象に $[^{18}\text{F}]\text{PE2I}$ によるドパミントランスポーターイメージングを行った。比較のために高齢健常者、高齢妄想性障害患者、レビー小体病（DLB）患者にも同様の検査を行った。図3に示すように、DLB患者だけではなく、妄想性障害、うつ病患者においてドパミントランスポーター結合能の軽度から中等度の低下が認められた。このように高齢者のうつ病や妄想性障害患者に観察されたドパミントランスポーター結合能の低下が、単に機能性精神疾患のドパミン機能の低下を反映する所見か、DLBなどの変性性認知症の早期の病態を反映するかについては、さらなる検討が必要と思われた。

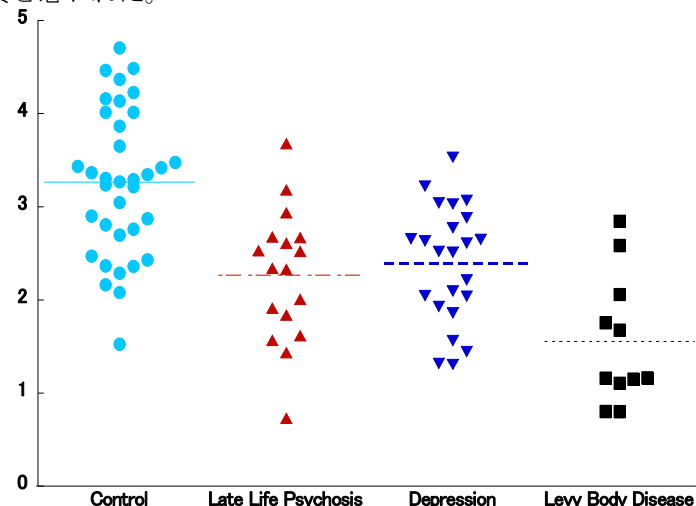


図3 ドパミントランスポーター結合能（図の左の健常対照群に比べて DLB 群では著しい低下が確認。さらに高齢者の妄想性障害およびうつ病群でも軽度から中等度の低下が観察された。）

### ① セロトニン 1B 受容体イメージング

最近の動物および臨床研究から、うつ病の病態および治療反応性におけるセロトニン 1B 受容体の役割が示唆されている。先行臨床研究ではうつ病患者の前部帯状回でセロトニン 1B 受容体結合能が低下しており、認知行動療法で脳幹部の同受容体結合能が上昇したという。

高齢者うつ病患者におけるセロトニン 1B 受容体の変化を評価するために、セロトニン 1B 受容体リガンド $[^{11}\text{C}]\text{AZ10419369}$ を用いた PET 検査の導入を行った。さらに、健常対照群のデータベースを構築し、高齢者うつ病のセロトニン 1B 受容体の変化を評価する準備を整えた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 22 件）（英文はすべて査読あり）

1. Tateno A, Sakayori T, Kawashima Y, Higuchi M, Suhara T, Mizumura S, Mintun MA, Skovronsky DM, Honjo K, Ishihara K, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y. Comparison of imaging biomarkers for Alzheimer's disease: amyloid imaging with [18F]florbetapir positron emission tomography and magnetic resonance imaging voxel-based analysis for entorhinal cortex atrophy. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 May;30(5):505-13.
2. Tateno A, Sakayori T, Higuchi M, Suhara T, Ishihara K, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y. Amyloid imaging with [(18)F]florbetapir in geriatric depression: early-onset versus late-onset. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015 Jul;30(7):720-8.
3. Ikoma Y, Sasaki T, Kimura Y, Seki C, Okubo Y, Suhara T, Ito H. Evaluation of semi-quantitative method for quantification of dopamine transporter in human PET study with <sup>18</sup>F-FE-PE2I. *Ann Nucl Med*. 2015 Oct;29(8):697-708.
4. Ueda S, Omori A, Shioya T, Okubo Y. Antipsychotics can induce pre-shock in very elderly patients: a report of two cases. *Psychogeriatrics*. 2016 Jan;16(1):73-5.
5. Arakawa R, Tateno A, Kim W, Sakayori T, Ogawa K, Okubo Y. Time-course of serotonin transporter occupancy by single dose of three SSRIs in human brain: A positron emission tomography study with [(11)C]DASB. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016 May 30;251:1-6.
6. Takeyoshi K, Kurita M, Nishino S, Teranishi M, Numata Y, Sato T, Okubo Y. Yokukansan improves behavioral and psychological symptoms of dementia by suppressing dopaminergic function. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Mar 15;12:641-9.
7. Tateno A, Sakayori T, Kim WC, Koeda M, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y. Effect of apolipoprotein E phenotype on the association of plasma amyloid  $\beta$  and amyloid positron emission tomography imaging in Japan. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017 Sep 5;9:51-56.
8. Ishii T, Kimura Y, Ichise M, Takahata K, Kitamura S, Moriguchi S, Kubota M, Zhang MR, Yamada M, Higuchi M, Okubo Y, Suhara T. Anatomical relationships between serotonin 5-HT<sub>2A</sub> and dopamine D<sub>2</sub> receptors in living human brain. *PLoS One*. 2017 Dec 8;12(12):e0189318. Erratum in: *PLoS One*. 2018 May 7;13(5):e0197201.
9. Kubota M, Nagashima T, Takano H, Kodaka F, Fujiwara H, Takahata K, Moriguchi S, Kimura Y, Higuchi M, Okubo Y, Takahashi H, Ito H, Suhara T. Affinity States of Striatal Dopamine D<sub>2</sub> Receptors in Antipsychotic-Free Patients with Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017 Nov 1;20(11):928-935.
10. Suzuki C, Ikeda Y, Tateno A, Okubo Y, Fukayama H, Suzuki H. Acute Atomoxetine Selectively Modulates Encoding of Reward Value in Ventral Medial Prefrontal Cortex. *J Nippon Med Sch*. 2019;86(2):98-107.
11. Asari Y, Ikeda Y, Tateno A, Okubo Y, Iijima T, Suzuki H. Acute tramadol enhances brain activity associated with reward anticipation in the nucleus accumbens.

Psychopharmacology (Berl). 2018 Sep;235(9):2631-2642.

12. Tateno A, Sakayori T, Kim WC, Honjo K, Nakayama H, Arakawa R, Okubo Y. Comparison of Dopamine D3 and D2 Receptor Occupancies by a Single Dose of Blonanserin in Healthy Subjects: A Positron Emission Tomography Study With [<sup>11</sup>C]-(+)-PHNO. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018 Jun 1;21(6):522-527.
  13. Tiger M, Varnäs K, Okubo Y, Lundberg J. The 5-HT(1B) receptor - a potential target for antidepressant treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 May;235(5):1317-1334.
  14. Akiyama T, Koeda M, Okubo Y, Kimura M. Hypofunction of left dorsolateral prefrontal cortex in depression during verbal fluency task: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Affect Disord*. 2018 Apr 15;231:83-90.
  15. Shoda C, Kitagawa Y, Shimada H, Yuzawa M, Tateno A, Okubo Y. Relationship of Area of Soft Drusen in Retina with Cerebral Amyloid- $\beta$  Accumulation and Blood Amyloid- $\beta$  Level in the Elderly. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(1):239-245.
  16. 大久保 善朗, 館野 周. アミロイドイメージングとタウイメージング. *精神科* (1347-4790) 27 巻 5 号 Page304-309 (2015. 11)
  17. 館野 周, 大久保 善朗. アミロイドイメージングによる認知症の診断. *臨床精神医学* (0300-032X) 45 巻 4 号 Page433-439 (2016. 04)
  18. 大久保 善朗. 高齢者における幻覚妄想症状とドパミントランスポーターイメージング. *分子精神医学* (1345-9082) 16 巻 3 号 Page203-204 (2016. 07)
  19. 大久保 善朗, 館野 周. 気分障害の分子イメージング 高齢者うつ病の分子イメージング. *カレントセラピー* (0287-8445) 35 巻 5 号 Page466-471 (2017. 05)
  20. 館野 周, 大久保 善朗. 老年期うつ病におけるアミロイドイメージングの意義. *臨床精神医学* (0300-032X) 46 巻 11 号 Page1395-1401 (2017. 11)
  21. 大久保 善朗. 軽度認知障害の診断基準 Petersen の診断から DSM-5 まで. *臨床精神医学* (0300-032X) 47 巻 12 号 Page1357-1362 (2018. 12)
  22. 大久保 善朗. 分子イメージングによる認知症診断の進歩 アミロイドとタウイメージング. *心と社会* (0023-2807) 49 巻 4 号 Page64-71 (2018. 12)
- [主な学会発表] (計 5 件)
1. 守屋 洋紀(日本医科大学附属病院), 増岡 孝浩, 坂寄 健, 金 禹瑱, 館野 周, 大久保 善朗. うつ病のドーパミントランスポーターイメージング. *日本精神神経学会総会*. 2015.
  2. 山本 憲, 坂寄 健, 館野 周, 大久保 善朗. ベータアミロイドの集積が認知機能に与える影響について [<sup>18</sup>F]florbetapir PET による調査. *日本精神神経学会総会*. 2015.
  3. 坂寄 健(日本医科大学附属病院), 館野 周, 大久保 善朗. 薬剤性パーキンソンニズムのドパミン分子イメージング. *日本精神神経学会総会*. 2015.
  4. 館野 周, 大久保 善朗. 老年期うつ病と認知症の関連 うつ病と認知症の関連 神経画像所見から. *日本老年精神医学会*. 2016.
  5. 山本 憲, 坂寄 健, 館野 周, 大久保 善朗. アミロイド  $\beta$  集積の経時変化 [<sup>18</sup>F]florbetapir を用いた PET 研究. *日本精神神経学会総会*. 2016.
  6. 下田 健吾, 木村 真人, 大久保 善朗. 血管性うつ病の経過に伴う脳形態学的変化 非血管性うつ病と比較検討した予備的研究. *日本精神神経学会総会*. 2016.

7. 増岡 孝浩, 坂寄 健, 舘野 周, 大久保 善朗. 電気けいれん療法がドーパミントランスポーターに及ぼす影響. 日本精神神経学会総会. 2016.
8. 守屋 洋紀, 坂寄 健, 金 禹瑣, 増岡 孝浩, 新貝 慈利, 舘野 周, 大久保 善朗. 老年期うつ病のドーパミントランスポーターイメージング. 日本精神神経学会総会. 2016.
9. 舘野 周, 大久保 善朗. アミロイドPET時代の認知症診療;アミロイド陽性と陰性の臨床的意義を考える 老年期うつ病におけるアミロイドPETの臨床的意義. 日本老年精神医学会. 2018.
10. 朝山 健太郎, 舘野 周, 大久保 善朗. 電気けいれん療法を要した精神症状を合併しアミロイド $\beta$ 及びタウの沈着がPETで確認された高齢発症てんかん. 日本てんかん学会. 2018.
11. 大久保 善朗. 分子イメージングによる軽度認知障害の診断. 第21回 八ヶ岳シンポジウム. 2018

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大久保善朗 (OKUBO YOSHIRO)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 20213663

### (2) 研究分担者

鈴木秀典 (SUZUKI HIDENORI)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 30221328

### (3) 研究分担者

舘野周 (TATENO AMANE)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 50297917