

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16393

研究課題名(和文) アルツハイマー型認知症に伴う精神症状に関するドパミン・セロトニン神経の統合的検討

研究課題名(英文) The integrated investigation of dopamine and serotonin for neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease

研究代表者

松岡 究 (Matsuoka, Kiwamu)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部・研究員(任非)

研究者番号：80613794

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー型認知症における抑うつや精神病症状の機序として、セロトニン・ドパミン神経系の関与が想定される。本研究では、<sup>123</sup>I-FP-CITを用いたSPECT検査によって、アルツハイマー型認知症や健常者におけるセロトニン・ドパミン神経系の関与を検討した。健常者を対象とした解析の結果として、線条体の<sup>123</sup>I-FP-CIT集積値と心理的ストレスとの間に負の相関がみられ、抑うつとの間に負の相関がみられた。生活におけるストレスと高齢期の抑うつとの関係には、線条体のドパミン神経系の変化が介在していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病は、高血圧や糖尿病などとともにアルツハイマー型認知症のリスクファクターとして知られており、老年期うつ病を予防することはアルツハイマー型認知症の予防に寄与すると考えられる。生活におけるストレスが高齢期における抑うつとのリスクとなることが報告されているが、その機序としては不明な点が多い。本研究から、生活におけるストレスと高齢期の抑うつとの関係には、線条体のドパミン神経系の変化が介在している可能性が示唆されるが、老年期うつ病の発症早期のバイオマーカーの開発につながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：It is assumed that the mechanisms underlying depression and psychosis of Alzheimer's dementia are associated with serotonergic and dopaminergic neurons. In the present study, we investigated the contributions of serotonergic and dopaminergic neurons in Alzheimer's dementia and healthy subjects by using SPECT using <sup>123</sup>I-FP-CIT. As results of analysis in healthy subjects, we found negative correlations of the <sup>123</sup>I-FP-CIT accumulations in striatum with psychosocial stress and depression. We speculated that dopaminergic neurons in striatum intermediated between psychosocial stress and geriatric depression.

研究分野：神経画像

キーワード：アルツハイマー型認知症 健常者 <sup>123</sup>I-FP-CIT ドパミン セロトニン 心理的ストレス 抑うつ 精神病症状

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症は、中核となる認知機能低下に伴って、行動・心理症状がみられることが知られる。これらは本人や介護者の生活の質の低下につながるため、早期からの介入が望ましい。しかし、その生物学的な機序は不明な部分が多く、治療効果が限定的である症例も経験される。認知症疾患診療ガイドライン 2017 では、抑うつに抗うつ薬が、精神病症状に非定型抗精神病薬が推奨されている。それぞれセロトニン・ドパミン神経系に作用する薬物であり、これらの神経系の抑うつや精神病症状への関与が示唆される。過去の Positron Emission Tomography (PET)を用いた検討においても、アルツハイマー型認知症患者の抑うつとセロトニントランスポーター密度の関係や(Ouchi Y et al. 2009)、妄想とドパミン受容体の関係が報告されており(Reeves S et al. 2009)、支持する結果である。さらに、死後脳研究から、抑うつを伴うアルツハイマー型認知症患者ではドパミン神経系が存在する黒質の神経細胞の減少が報告される(Zubenko G et al. 1988)。セロトニン神経系とドパミン神経系は相互関係が知られていることから、抑うつについてはセロトニン・ドパミン神経系のいずれもが関与している可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、アルツハイマー型認知症に伴う抑うつや精神病症状との関連について、セロトニン・ドパミン神経系を統合的に検討することである。本研究では、 $^{123}\text{I}$ -FP-CIT を用いた SPECT 検査によって、セロトニン・ドパミン神経系の評価を行う。 $^{123}\text{I}$ -FP-CIT を用いた SPECT 検査は、日常診療においては、レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症の鑑別のために、線条体のドパミントランスポーター密度の評価に用いられている。この特性に加えて、 $^{123}\text{I}$ -FP-CIT はセロトニントランスポーターにも高い親和性を示すことが注目されている。我々は  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT を用いた SPECT 画像の定量的評価において、頭部 MRI から得られる解剖学的位置情報を詳細に用いることで、線条体のドパミントランスポーターと中脳や皮質のセロトニントランスポーター密度を同時に評価できることを明らかにした(Matsuoka K et al. 2016)。本手法を用いて  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT の集積を評価することにより、抑うつ・精神病症状とドパミン・セロトニン神経系を同時かつ統合的に評価する。さらに、頭部 MRI から得られる脳の構造・機能情報を合わせて解析する。

### 3. 研究の方法

奈良県立医科大学附属病院精神科あるいは奈良県立医科大学認知症疾患医療センターに通院中であり、DSM-5 によってアルツハイマー型認知症であると診断された 85 歳未満の患者と、DSM-5 を満たす精神疾患や神経疾患の診断・既往がなく、Mini-Mental-State Examination 27 点以上の 85 歳未満の健常者をリクルートした。除外基準としては、(1) 頭部外傷や物質乱用・依存の併用、(2) 同意能力を有さない、(3)  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT に影響を与える薬の内服とした。これらの被験者に対して、背景情報の聴取、神経心理検査、頭部 MRI や  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT を用いた SPECT 検査を行った。日常診療の範囲内にてガランタミンの投与を行ったアルツハイマー型認知症患者については 6-8 か月後に同様の検査を行った。

線条体、中脳、皮質における関心領域(ROI)を MRI 画像上で決定し、 $^{123}\text{I}$ -FP-CIT を用いた SPECT 画像上に投影することで、領域内の  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT の集積を評価する(図 1)。小脳(CER)を非特異結合領域とし、(ROI - CER)/CER の値を ROI 内のドパミン・セロトニントランスポーター密度の指標とした。また、MRI の T1 強調画像より得られる脳の容積値、拡散テンソル画像より得られる白質微細構造のパラメータである拡散異方性の指標値、安静時機能的 MRI より得られる安静時機能的結合について解析を行った。

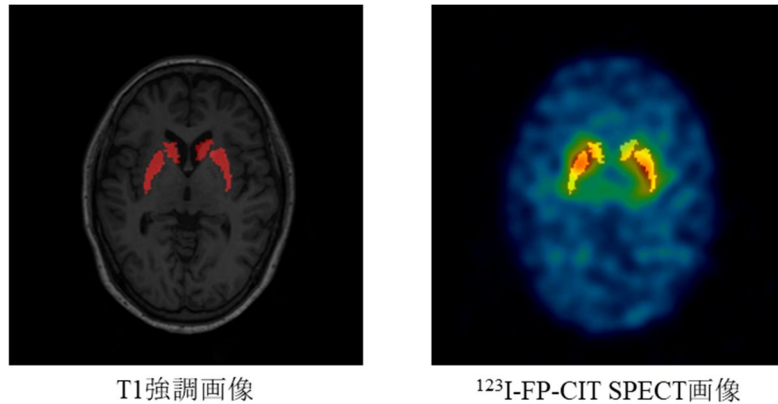


図 1. T1 強調画像と  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT 画像における関心領域(線条体)

画像検査や神経心理検査から得られた情報から、アルツハイマー型認知症患者や健常者におけるドパミン・セロトントランスポーター密度や脳の構造的・機能的情報との関連について調べた。さらに、アルツハイマー型認知症患者における抗認知症薬の投与前後における変化についても検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) アルツハイマー型認知症患者と高齢健常者における抑うつ・精神病症状とドパミン・セロトニン神経系の関連性についての検討

健常者については 21 名のリクルートを行い、背景情報の聴取、神経心理検査、 $^{123}\text{I}$ -FP-CIT SPECT や MRI の撮像を行うことができた。しかし、アルツハイマー型認知症患者については、集中的にリクルートを行ったが、12 名のリクルートにとどまっており、今後も継続してリクルートを行う予定である。

##### (2) 高齢健常者における、線条体ドパミン神経系を介した、心理的ストレスと抑うつとの関係についての検討

健常者データについての解析結果を報告する。健常者 15 名(平均年齢 70.1 歳)を対象とし、抑うつや心理的ストレスの評価のための Geriatric Depression Scale(GDS)や Stress Arousal Check List 日本語版(J-SACL)などの心理検査と、頭部 MRI と  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT を用いた SPECT 画像について検討した。小脳を参照部位として、線条体の  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT の集積値の評価を行った。結果として、線条体の  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT 集積値と、J-SACL のストレス因子である stress score とに負の相関がみられ( $r = -0.52$ ,  $p = 0.047$ )、覚醒度である arousal score とに正の相関がみられた ( $r = 0.64$ ,  $p = 0.010$ )(図 2)。すなわち、生活での心理的ストレスが強いほど、線条体のドパミントランスポーター密度が低下しており、生活でのいきいき感が強いほど、線条体のドパミントランスポーター密度が増加していると考えられた。

また、線条体の  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT 集積値と GDS 合計値と負の相関の傾向がみられ( $r = -0.50$ ,  $p = 0.057$ )、抑うつが強いほど線条体のドパミントランスポーター密度が低下していると考えられた(図 2)。

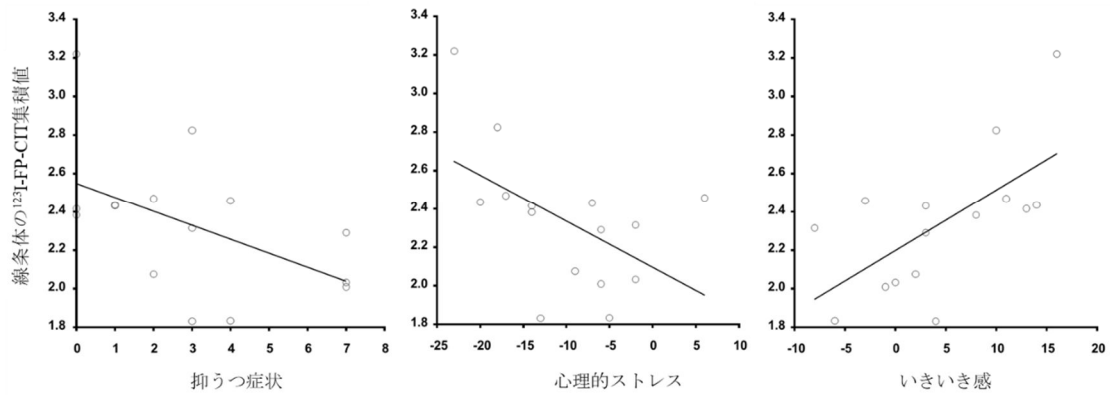


図 2. 線条体の  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT 集積値と GDS , J-SACL の関係

さらに、GDS 合計値と stress score や arousal score との間にも有意な相関がみられた( $r=0.609 \cdot p=0.016$ ,  $r=-0.600 \cdot p=0.018$ )。パス解析により、これらの関係を説明する適合度の良いモデルが作成できた(NFI 0.999、CFI 1.00)(図 3)。本研究結果より、生活におけるストレスと高齢期の抑うつの関係には、線条体のドパミン神経系の変化という生物学的基盤が介在している可能性が考えられた。

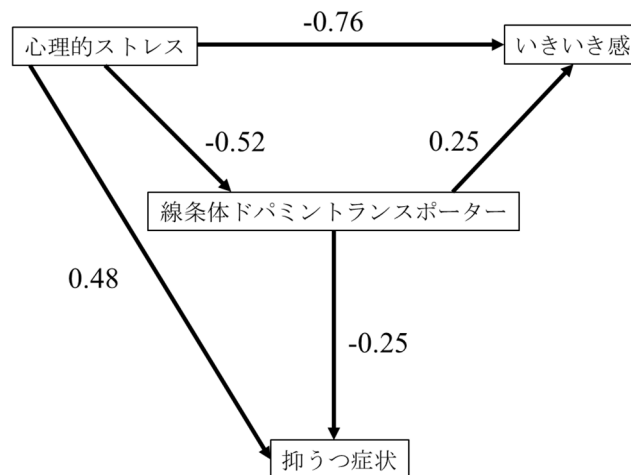


図 3. 線条体ドパミン神経系を介した心理的ストレス・いきいき感と抑うつ症状の関係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>松岡 究, 岸本 年史                  | 4. 巻<br>13(1)       |
| 2. 論文標題<br>認知症とうつ                      | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>精神科診断学                       | 6. 最初と最後の頁<br>64-70 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>なし          | 査読の有無<br>無          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著<br>-           |

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>松岡 究、吉川 裕晶、高橋 誠人、北村 聡一郎、紀本 創兵、木内 邦明、安野 史彦、岸本 年史 |
| 2. 発表標題<br>健常高齢者における中脳の123I-FP-CIT集積と悲しみの表情認知の関係           |
| 3. 学会等名<br>第34回日本老年精神医学会                                   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>松岡 究、吉川 裕晶、高橋 誠人、北村 聡一郎、安野 史彦、岸本 年史 |
| 2. 発表標題<br>健常高齢者におけるドパミン神経系を介した心理的ストレスの抑うつへの寄与 |
| 3. 学会等名<br>第41回日本生物学的精神医学会                     |
| 4. 発表年<br>2019年                                |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|