

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07981

研究課題名（和文）タウ蛋白PETイメージングからみた老年期うつ病の治療反応性の解明

研究課題名（英文）Assessment of the treatment response to geriatric depression using tau protein PET imaging

研究代表者

荒川 亮介（Arakawa, Ryosuke）

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：40350095

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：高齢者のうつ病治療においては、通常の薬物療法に反応が乏しいことがしばしば見受けられる。その原因として、アルツハイマー型認知症等の器質性疾患の前駆症状としてのうつ状態、もしくはその合併が考えられる。本研究では、65歳以上の18名のうつ病患者に対して[18F]PM-PBB3を用いたPET測定を行い、大脳皮質のタウ蛋白集積を評価した。多くの症例ではタウ蛋白の集積は認められなかったが、一部の患者では軽度の集積を認めた。また、タウ蛋白集積はPET測定時の認知機能低下と軽度の関連を認めた。高齢うつ病患者群の中でもその脳内のタウ蛋白集積に差があり、その集積が認知機能に影響を与えている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、老年期うつ病とアミロイドとの関連はPETにおいて数多く検討されているが、老年期うつ病と脳内タウ蛋白との関連を検討したPET研究は数少ない。また、従来のタウ蛋白測定用のPETリガンドの問題点を改良した[18F]PM-PBB3を用いたうつ病の病態研究は報告されていない。老年期うつ病治療においては、通常の薬物療法に反応が乏しいことがしばしば見受けられるが、本研究で示したように老年期うつ病の病態と脳内タウ蛋白との関連を明らかにすることにより、治療開始時期や治療の選択、薬物の適正使用などの点で新たな治療戦略につながると考える。

研究成果の概要（英文）：In the treatment of geriatric depression, poor response of the conventional pharmacotherapy is often observed. Depressive state as a prodromal symptom of organic brain disorder such as Alzheimer's disease, or its comorbidity is considered as the reason. In this study, PET measurement using [18F]PM-PBB3 was performed on 18 patients with depression aged 65 years or older to evaluate tau protein accumulation in the cerebral cortex. In many cases, tau protein accumulation was not observed, but some patients showed moderate accumulation. In addition, tau protein accumulation was slightly associated with cognitive decline on the time of PET measurement. These results suggested that there is a variability in tau protein accumulation in the brain among geriatric depression, and that the accumulation may affect cognitive function.

研究分野：精神医学・臨床薬理学

キーワード：老年期うつ病 タウ蛋白 PET

## 1. 研究開始当初の背景

高齢者のうつ病治療においては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 等の抗うつ薬を用いた通常の薬物療法に反応が乏しいことがしばしば見受けられる。その原因として、アルツハイマー型認知症をはじめとする器質性疾患の前駆症状としてのうつ状態、もしくはその合併があると報告がある (Galts et al., 2019)。ただし、臨床症状からの判断だけでは、機能的疾患としてのうつ病であるのか、器質性疾患の症状であるうつ状態としての要因を有するのか、その鑑別や確認を行うのは困難であることが多い。

アルツハイマー型認知症の病態生理の代表的なものとして、老人斑 (アミロイド) と神経原繊維変化 (タウ蛋白) があげられる。従来から、アミロイドについては、ポジトロン断層撮像法 (PET) により、生体内における脳内集積が評価されており、アルツハイマー型認知症や軽度認知障害の患者において臨床応用が数多く行われている。老年期うつ病とアミロイドの関係についてもアミロイド PET を用いた研究が行われ、老年期のうつ病患者のうち高齢初発うつ病患者群では老年期に再発したうつ病患者群よりも、アルツハイマー型認知症と同程度のアミロイド集積を認めるものが有意に多く、アルツハイマー型認知症で認められる病理所見が高齢者のうつ病発症に関与している可能性が報告されている (Tateno et al., 2015)。

一方、アルツハイマー型認知症の認知機能障害を対象とした PET 研究で、障害の程度はアミロイドではなく、タウ蛋白の局所集積と関連するという報告 (Aschenbrenner et al., 2018) や、健常者を対象とした研究でうつ症状とタウ PET によるタウ蛋白集積の程度が相関するという報告 (Gatchel et al., 2017) があり、タウ蛋白による局所神経細胞脱落が精神・神経症状の出現、進行に関与していることが示唆されている。またタウ蛋白は、アルツハイマー型認知症のみならず様々なタウオパチーと呼ばれる疾患や、頭部外傷等によって引き起こされる外傷性脳損傷 (TBI) でもその病態に深く関わっており、タウ PET の評価が徐々に行なわれ始めている (Wang et al., 2019)。

近年、タウ蛋白を対象とした PET リガンドの開発が盛んに行われている。これまでに用いられていた  $^{11}\text{C}$  PBB3 等の PET リガンドについては、モノアミン酸化酵素への結合や代謝物の脳内移行、画像コントラストが低いこと等から、脳内のタウ蛋白の定量に一定の制限があることが指摘されている。これらの問題点を改良し、さらに F-18 を放射線核種として用いた  $^{18}\text{F}$  PM-PBB3 が開発され、健常者および神経変性疾患患者を対象とした臨床応用が進められているところである。

## 2. 研究の目的

老年期うつ病患者群を対象として新規タウ PET リガンドである  $^{18}\text{F}$  PM-PBB3 を用いた PET 検査を行うことで、老年期うつ病の病態生理にどの様に脳内のタウ蛋白が関与しているかを検討する。

## 3. 研究の方法

本人の自由意志に基づき文書による参加同意が得られたうつ病患者 18 名 (男性 5 名、女性 13 名; 65-86 歳 (平均 +/- 標準偏差: 75.9 +/- 5.8)) を対象とした。約 185MBq の  $^{18}\text{F}$  PM-PBB3 を投与後、90 - 110 分の PET 撮像を行った。また PET 画像解析用に MRI にて脳構造画像を撮像した。PET データの撮像には Biograph Vision (Siemens Healthcare) MRI データの撮像には Intera 1.5T Achieve Nova (Philips) を用いた。PET 画像と MRI 画像を重ね合わせ、小脳を参照領域として大脳皮質のタウ蛋白集積を standardized uptake value ratio (SUVR) として算出した。同時に、症状評価尺度として HAM-D、認知機能評価尺度として MMSE を用いた評価を行った。

## 4. 研究成果

大脳皮質の SUVR は 0.77-1.37 (0.94 +/- 0.17) であった。多くの症例ではタウ蛋白の集積は認められなかったが、一部の患者では軽度の集積を認めた (図 1)。HAM-D は 3-29 (11.9 +/- 7.0) MMSE は 16-30 (26.5 +/- 3.8) であった。SUVR と MMSE は軽度の負の相関を認めた ( $R = -0.54$ ) (図 2)。一方、年齢や HAM-D との相関は認められなかった。このことから、高齢うつ病患者群の中でもその脳内のタウ蛋白集積に差があること、その集積が認知機能に影響を与えている可能性があることが示唆された。

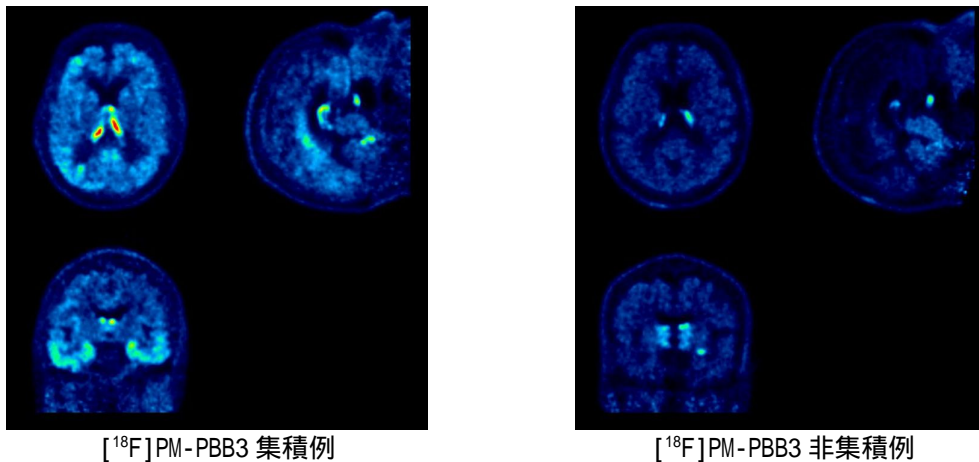


図1  $[^{18}\text{F}]$ PM-PBB3 画像

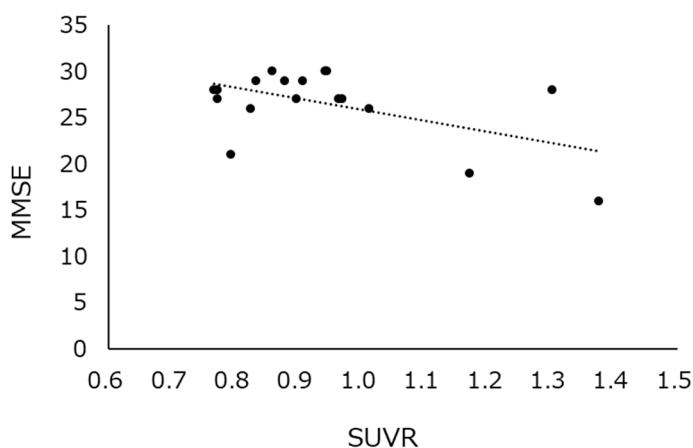


図2 SUVR と MMSE との関連

(参考文献)

Galts CPC, Bettio LEB, Jewett DC, Yang CC, Brocardo PS, Rodrigues ALS, Thacker JS, Gil-Mohapel J. Depression in neurodegenerative diseases: Common mechanisms and current treatment options. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Jul;102:56-84.

Tateno A, Sakayori T, Higuchi M, Sahara T, Ishihara K, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y. Amyloid imaging with  $[^{18}\text{F}]$ florbetapir in geriatric depression: early-onset versus late-onset. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015 Jul;30(7):720-8.

Aschenbrenner AJ, Gordon BA, Benzinger TLS, Morris JC, Hassenstab JJ. Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology.* 2018 Aug 28;91(9):e859-e866.

Gatchel JR, Donovan NJ, Locascio JJ, Schultz AP, Becker JA, Chhatwal J, Papp KV, Amariglio RE, Rentz DM, Blacker D, Sperling RA, Johnson KA, Marshall GA. Depressive Symptoms and Tau Accumulation in the Inferior Temporal Lobe and Entorhinal Cortex in Cognitively Normal Older Adults: A Pilot Study. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(3):975-985.

Wang YT, Edison P. Tau Imaging in Neurodegenerative Diseases Using Positron Emission Tomography. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Jun 6;19(7):45.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大久保 善朗  (Okubo Yoshiro)  (20213663)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授    (32666)	
研究分担者	舘野 周  (Tateno Amane)  (50297917)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授    (32666)	
研究分担者	野上 毅  (Nogami Tsuyoshi)  (30701940)	日本医科大学・医学部・講師    (32666)	
研究分担者	坂寄 健  (Sakayori Takeshi)  (20569777)	日本医科大学・医学部・講師    (32666)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関