

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 30 日現在

機関番号：12501
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2010 ～ 2012
 課題番号：22390110
 研究課題名（和文） PET 及び生物学的マーカーを用いたうつ病の治療合理化に関する研究
 研究課題名（英文） Pathogenesis of depression and its treatment strategy: a PET study
 研究代表者
 関根 吉統（SEKINE YOSHIMOTO）
 千葉大学・社会精神保健教育研究センター・教授
 研究者番号：70324358

研究成果の概要（和文）：うつ病（大うつ病性障害）は、その生涯有病率が国境を問わず約 15% にのぼる代表的な精神疾患である。また、うつ病は思春期から中年期にかけての有病率が最も高いことから、その社会経済的損失は極めて大きい。選択的セロトニン再取り込み阻害薬やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の登場によりうつ病の治療は大きく進歩したが、それらの効果は未だ十分ではない。本研究では、うつ状態を呈する者の脳内では活性型ミクログリアが増加しており（脳内炎症）、それがうつ病の病態発生機序に関与していることが推測された。さらに、うつ状態に抗炎症作用のあるミノサイクリンが有効であることが推察された。

研究成果の概要（英文）：Depression is a popular psychiatric disease and its prevalence rate is estimated about 15% in the world. The remission rate of depression is not sufficient, although new generation antidepressants, such as serotonin and/or noradrenalin selective reuptake inhibitors are used. In this study, we found that microglial activation might be occurred in the brains of depressive patient. Furthermore, the treatment with anti-inflammatory minocycline was effective in such a patient. These findings suggest that microglial activation might be associated with the pathogenesis of depressed patients, and that minocycline could be an effective agent for the treatment in people with depressive state.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2011 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2012 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
総計	7,100,000	2,130,000	9,230,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：薬物治療学、治療合理化、うつ病、PET、ミクログリア

1. 研究開始当初の背景

うつ病（大うつ病性障害）は、その生涯有病率が国境を問わず約 15% にのぼる代表的な精神疾患である。また、身体疾患を含めた全ての疾病のうち、思春期から中年期にかけての有病率が最も高いことから、その社会経済的損失は極めて大きい。このため、従来よりも効果的なうつ病に対する新しい治療戦略の確立が切望されている。選択的セロトニ

ン再取り込み阻害薬やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の登場によりうつ病の治療は大きく進歩したが、それらの効果は未だ十分ではなく、多くの者がこの病に苦しんでいるのが現状である。この現状を打破するには、新たな発想が必要である。それは、既存の神経画像技術及び生物学的マーカー検索技術を応用した、「新しい早期発見・早期治療システムの構築」であると考えた。うつ病の病態発生については、近年、活性

型ミクログリアが関与していることが示唆されている。ミクログリアが過度に活性化されると、神経傷害因子が誘導され、神経障害が促進される。さらに、これらの神経傷害因子は、うつ病の病態発生に密接に関係しているとされる、NMDA 受容体の過剰刺激、また、セロトニンの合成阻害を引き起こすことが知られている。これらの事実から、活性型ミクログリア密度の増大及びそれに伴う神経傷害因子の増加がうつ病の病態に関与しているのではないかと考えられはじめている（図1）。このことは、IL-6 を上昇させるインターフェロン α を投与中のC型肝炎患者で高頻度にうつ状態が惹起されることと矛盾しない。さらには、活性型ミクログリア密度の増大を抑制する抗生剤ミノサイクリンが、抗うつ作用を有することもこの仮説を支持する。

しかしながら我々の知る限り、うつ病と生きたヒト脳内活性型ミクログリア密度との関連について検討した報告はない。我々はPositron Emission Tomography (PET) を用いることにより、生きたヒト脳内の活性型ミクログリア密度の定量法を既に確立している(Ouchi et al, Ann Neurol 2005)。また、うつ病の病態に関連した生物学的マーカーのみならず、活性型ミクログリアが分泌する様々なマーカー検索法も確立済みである。

このような背景の中、我々の有する技術をうつ病の病態解明、また、新しい早期発見・早期治療法システムの構築に寄与したいと考えた。

図1. うつ病の病態モデル



2. 研究の目的

うつ状態を呈する者の脳内活性型ミクログリアの有無を検索することにより、うつ病の病態メカニズムを解明する。さらに、抗炎症剤を用いたうつ病の治療効果を評価する。これらを勘案し、うつ病の新しい治療法に迫る。

3. 研究の方法

対象者は、初発未治療うつ病患者、年齢・性別・学歴の一致した健常者である。脳器質的疾患保有者、重篤な身体疾患を有する者は対象から除外する。

トレーサは、活性型ミクログリアに選択的に結合する Carbon-11(R)PK-11195 を用いた。活性型ミクログリアの密度の算出には健常者の時間放射能曲線を入力関数とした 2-コンパートメントモデルを用いた (Sekine et al, J Neurosci 2008)。関心領域は、ドパミン/セロトニン神経の分布豊富な中脳、線条体、視床、前頭葉とした。

PET 計測に先立ち、まず 3-dimensional Magnetic Resonance Imaging (MRI) を撮像する。撮像パラメーターは、Repetition time/echo time, 200 msec/23 msec; 75° flip angle; 2-mm slice thickness with no gap; 256 × 256 matrices である。撮像された情報をもとに、PET 及び MRI ガントリーを AC-PC ラインを中心に平行になるようセッティングする。これにより、MRI と PET を superimpose する際の image reslicing が不要となる。従って、より厳密かつ正確な Regions Of Interest (ROI) の設定が可能となる。

スキャン・プロトコルであるが、トレーサ静注後、ダイナミックスキャンを開始する。その間、10 秒から 15 分の間隔で動脈血漿を採取する。採取した血液サンプルからはトレーサ濃度に加え、thin-layer chromatography および storage phosphorscreen bioimaging analyzer を用いて未代謝トレーサのレベルも測定する。この未代謝トレーサレベルを時間放射能曲線に反映させる。

4. 研究成果

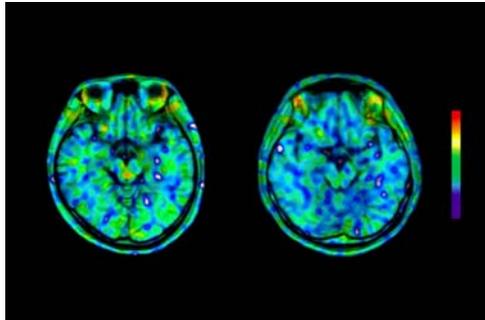
健常者と比較し、うつ状態を呈する者では左前頭前野において活性型ミクログリアの密度が高かった。このことから、うつ状態の病態発生に脳内ミクログリアの活性化（脳内炎症）が関与していることが推測された。これらのことは、うつ状態を呈する者に抗炎症剤が有効であることが示唆している。事実、我々うつ状態の者にミノサイクリンが有効であることを経験した (Tanibuchi Y et al, Gen Hosp Psychiatry 2010)。

以上の結果を併せ考えると、臨床場面においてうつ病の早期診断に PET 検査が補助的に有効であること及び抗炎症剤が有効である可能性があることが考えられた。

次ページ図2は活性型ミクログリアに結合する Carbon-11(R)PK-11195 の集積画像と同一人物の MRI 画像を重ねたものである。

この図から、うつ状態者（左）では健常者（右）に対してトレーサの集積が多いことがわかる。

図 2. うつ状態者（左）と健常者（右）の PET 画像



5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 6 件）

- (1) Kanahara N, Sekine Y, Haraguchi T, Uchida Y, Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Orbitofrontal cortex abnormality and deficit schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013 Feb;143(2-3):246-52.
- (2) Tadokoro S, Okamura N, Sekine Y, Kanahara N, Hashimoto K, Iyo M. Chronic treatment with aripiprazole prevents development of dopamine supersensitivity and potentially supersensitivity psychosis. *Schizophr Bull.* 2012 Sep;38(5):1012-20.
- (3) Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I. Association analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. *Curr Neuropharmacol.* 2011 Mar;9(1):176-82.
- (4) Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I. Association analysis of the adenosine A1 receptor gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. *Curr*

Neuropharmacol.
Mar;9(1):137-42.

2011

- (5) Tanibuchi Y, Shimagami M, Fukami G, Sekine Y, Iyo M, Hashimoto K. A case of methamphetamine use disorder treated with the antibiotic drug minocycline. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010 Sep-Oct;32(5):559.e1-3.
- (6) Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I. The adenosine A2A receptor is associated with methamphetamine dependence/psychosis in the Japanese population. *Behav Brain Funct.* 2010 Aug 30;6:50.

〔学会発表〕（計 0 件）

〔図書〕（計 2 件）

- (1) 関根吉統. 覚せい剤精神病. 松下正明総編集, 中山書店, 東京, 2011.
- (2) 関根吉統. ドパミン・トランスポーター. 松下正明総編集, 中山書店, 東京, 2011.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/shakai/jp/syakaifukki/kenkyu.html>

上記 URL において研究内容を公開した。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

関根 吉統 (SEKINE YOSHIMOTO)
千葉大学・社会精神保健教育研究センター・教授
研究者番号：70324358

(2) 研究分担者

金原 信久 (KANARAHARA NOBUHISA)
千葉大学・社会精神保健教育研究センター・講師
研究者番号：70507350