

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 5月16日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591303

研究課題名（和文） 神経メラニン MRI を用いた難治性うつ病のドパミン・ノルアドレナリン機能評価研究

研究課題名（英文） The evaluation of dopaminergic and noradrenergic function of treatment resistant depression by neuromelanin MRI

研究代表者

館野 周（TATENO AMANE）

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：50297917

研究成果の概要（和文）：

うつ病におけるドパミン、ノルアドレナリン機能の役割を神経メラニン磁気共鳴撮像法（MRI）とドパミントランスポーター（DAT）陽電子断層撮影法（PET）を用いて検討した。神経メラニン MRI ではうつ病患者が青斑核および黒質で信号値が低下している事、DAT PET ではうつ病相にある患者では DAT 機能が低下し、寛解状態では回復していることが示された。健常被験者での検討で、黒質の神経メラニン MRI の結果と黒質・線条体の DAT PET の結果は相関を示した。本研究からうつ病相でドパミン機能が低下している事、その評価に DAT PET やより簡易な神経メラニン MRI が有用である可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

The role of dopamine and noradrenalin among the patients with depression were evaluated by neuromelanin magnetic resonance imaging (MRI) and dopamine transporter (DAT) positron emission tomography (PET). The signal of neuromelanin MRI of patients with depression was significantly lower in locus coeruleus and substantia nigra pars compacta than healthy controls. The availability of dopamine transporter in striatum of patients with depressed phase was significantly lower than healthy controls, however that of patients with remitted phase was comparable with healthy controls. The signal of neuromelanin MRI was significantly correlated with the function of dopamine transporter among healthy controls. In conclusion, patients with depression had lower dopaminergic function and neuromelanin MRI was as useful as DAT PET for the evaluation of dopaminergic function.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：脳神経、うつ病、MRI、神経メラニン、ドパミントランスポーター

1. 研究開始当初の背景

うつ病の 10~30%が初回の薬物治療に良好な反応を示さない事や、うつ病寛解期においても約 30%に何らかの症状が残るという報告から、難治性うつ病の病態解明研究や治療効果研究が必要とされている。これまでの病態解明研究や治療効果研究から、うつ病ではセロトニンやノルアドレナリン作動性神経の異常が大きな役割を果たしており、それに作用することが治療効果の機序であることが分かってきた。一方でこれらの治療薬で十分な改善を示さない治療抵抗性うつ病においては、ドパミンアゴニストが治療抵抗性うつ病に効果を示すという報告もあり、その機序にはドパミン機能の低下も考えられている。うつ病におけるドパミン系の役割については、ドパミンに長期間暴露されることによりうつ状態が引き起こされるという報告もあり、うつ病におけるドパミンも一定の役割を果たしていると考えられている。これらのことから、セロトニン、ノルアドレナリンだけでなくドパミン機能の評価がうつ病でも必要と考えられる。

近年の陽電子断層撮影法 (PET) の進歩により、リガンドと呼ばれる適切な検査薬を用いることで合成能、受容体結合能などのカテコールアミン動態を生体内で検査出来るようになり、ドパミンでは pre-synapse において輸送体 (dopamine transporter: DAT), 合成, 放出を評価でき, post-synapse では D_1 および D_2 受容体の結合能を評価でき, ノルアドレナリンでは輸送体の評価ができる様になっている。

一方で磁気共鳴画像 (MRI) の進歩が, MRI 機器の高磁場化、撮影技術の向上をもたらし、神経メラニンの撮影が可能になった。神経メラニンは、黒質緻密部のドパミン作動性神経

細胞や青斑核のノルアドレナリン作動性神経細胞の細胞体の中に存在しているため、神経メラニンの信号を計測することで、カテコールアミン系の機能評価が出来るようになった。神経メラニン MRI を用いた研究でうつ病で青斑核における濃度低下、統合失調症で黒質緻密部における濃度上昇が報告され、PET 同様にうつ病、統合失調症における pre-synapse での異常が示唆されている。神経メラニン MRI 画像は脳内カテコールアミン研究において PET 同様の貢献を出来る可能性があるが、神経メラニン MRI による研究はまだ少なく、PET と同時に検討された研究や、PET 研究結果との関連も検討がされていない。

このため我々は、うつ病患者に対して PET 検査と神経メラニン MRI 検査を実施し、ドパミン、ノルアドレナリン神経系の機能の多角的評価をする事で難治性うつ病の病態や治療効果の解明につながり、さらに治療アルゴリズムの確立に大きく貢献出来るものと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、うつ病患者 (初発および難治性) と健常被験者を対象に神経メラニン MRI、ドパミン機能およびノルアドレナリン機能を評価する PET 検査薬を用いて PET 検査をそれぞれ撮影することで、

- (1) pre-synapse におけるカテコールアミン機能がうつ病の発症に果たしている役割、とくに難治性うつ病におけるドパミン、ノルアドレナリン神経系の果たしている役割を明らかにする。
- (2) 抗うつ薬などうつ病治療によるカテコールアミン機能の変化を明らかにする。

を検討することを目的とした。

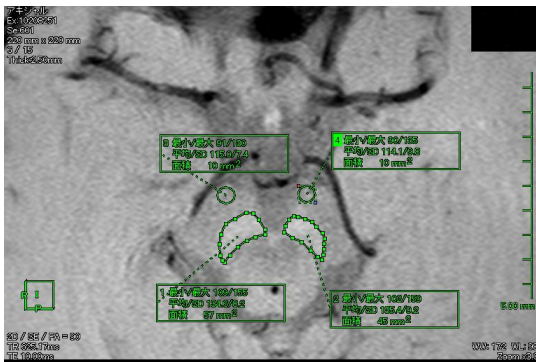
3. 研究の方法

研究開始にあたり、倫理委員会ならびに薬物治験審査委員会の承認を受け、その後に被験者の募集を行った。

- (1) 対象：健常対照者、気分障害患者（うつ病、双極性障害）、統合失調症

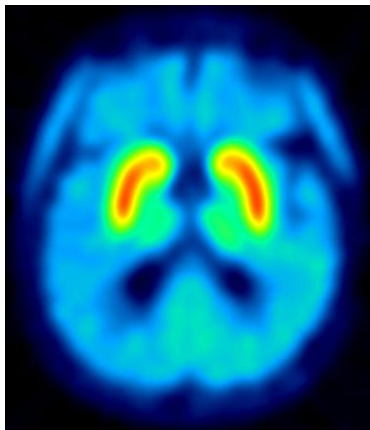
方法：MRI 検査:3TMRI を用いて 3DT1 強調画像、神経メラニン画像を撮像した。神経メラニン画像に関しては黒質緻密部に関心領域 (ROI) を設定し、参照領域としては 10 mm²の円を大脳脚内の黒質緻密部に隣接する場所に設定した。

(神経メラニン MRI 画像)



- (2) PET 検査：Eminence SET-3000GCT-X を用いて撮像を行った。DAT の評価には [¹⁸F]FE-PE2I 注射直後から 60 分間の撮像を行った。

([¹⁸F]FE-PE2I 画像)



- (3) 解析：DAT 占有率は得られた PET データは、3DT1 強調画像に重ね合わせ、PMOD (Version 3.3) により simplified reference tissue model を用いて解析を行った。線条体に ROI を設定し、参照領域には小脳を用いて受容体結合能 (BP) を求めた。

4. 研究成果

(神経メラニン MRI)

うつ病患者19名、双極性障害5名、健常対照者19名の神経メラニン画像を比較検討した。

うつ病患者と健常対照者との比較では、神経メラニン信号値は青斑核においてうつ病患者群 9.8、双極性障害患者群11.3、健常対照群13.2であり、うつ病患者群は健常対照者群よりも有意 ($p < 0.01$) に低下していた。

うつ病患者においては健常対照群と比べて黒質における神経メラニンの信号値が健常者と比較して有意に低下 ($p < 0.01$) していることから、うつ病患者ではドパミン神経系のプレシナプス機能が健常者と比して低下していると考えられ、うつ病の病態に対して新たな治験を得られたと考える。

([¹⁸F]FE-PE2I)

治療抵抗性うつ病ないし双極性うつ病であり、通電療法を実施する事になった被験者4名に対して [¹⁸F]FE-PE2I を用いたドパミントランスポーターイメージングを実施し、ドパミントランスポーター機能を評価した。うつ状態患者における BP は平均 $-21.75 \pm 14.37\%$ と低下し、一方寛解状態の患者では BP は 3.11% とほぼ平均値であった。この事から難治性うつ病ではドパミントランスポーター機能が低下し、寛解状態では回復していることが示唆された。

(神経メラニン MRI と [18F]FE-PE2I)

35 名の健常被験者を対象にドパミン神経系の評価として神経メラニン MRI 検査と [18F]FE-PE2I PET 検査を実施した。ドパミントランスポーター機能と神経メラニン信号値の関連に関して比較検討を行った。

黒質における神経メラニンの信号値と黒質におけるドパミントランスポーター結合能は有意な相関 ($r=0.620$, $p<0.001$) を認めた。同様に線条体とも有意な相関 ($r=0.491$, $p=0.003$) がみられた。一方で年齢とは有意な相関は見られなかった ($r=-0.293$, $p=0.09$)。

(結論)

我々の先行研究では黒質における神経メラニン信号値と線条体におけるドパミン D2 受容体結合能とは相関はなかったことから神経メラニン画像信号値は、ドパミン神経系のプレシナプス機能を反映していると考えられた。神経メラニン画像の評価方法はまだ十分に確立されてはいないが、PET 検査に比べてより簡易に実施出来るため、神経メラニン MRI 検査と PET 検査の相関を示せた事は、今後の神経メラニン画像の可能性を広げるものとする。

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 4 件)

1. Tateno A, Arakawa R, Okumura M, Fukuta H, Honjo K, Ishihara K, Nakamura H, Kumita S, Okubo Y: Striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy by a novel antipsychotic, blonanserin: a PET study with [11C]raclopride and [11F]FLB 457 in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol

2013; 33(2): 162-169

2. Fukuta H, Ito I, Tateno A, Nogami T, Taiji Y, Suzuki H, Arakawa R, Suhara T, Asai K, Okubo Y: Effects of menopause on brain structural changes in schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 2013; 67: 3-11
3. Nogami T, Takano H, Arakawa R, Ichimiya T, Fujiwara H, Kimura Y, Kodaka F, Sasaki T, Takahata K, Suzuki M, Nagashima T, Mori T, Shimoda H, Fukuda H, Sekine M, Tateno A, Takahashi H, Ito H, Okubo Y, Suhara T. Occupancy of serotonin and norepinephrine transporter by milnacipran in patients with major depression: a positron emission tomography study with [11C]DASB and (S, S)-[18F]FMENR-D2. Int J Neuropsychopharmacol. 2012 Oct 16: 1-7
4. Karibe H, Arakawa R, Tateno A, Mizumura S, Okada T, Ishii T, Oshima K, Ohtsu M, Hasegawa I, Okubo Y: Regional cerebral blood flow in patients with orally localized somatoform pain disorder: a single photon emission computed tomography study. Psychiatry Clin Neurosci 2010; 64: 476-482

[学会発表] (計 10 件)

- 1 舘野周: アミロイドイメージングによるアルツハイマー病の病態と治療の評価 第 34 回日本生物学的精神医学会 シンポジウム 21 「分子イメージングによる精神疾患の病態と治療の評価」 2012. 9、神戸

- 2 藤澤大介、佐渡充洋、中川敦夫、舘野周、川島義高、菊地俊暁、満田大、野崎昭子、新福正機、岩下覚、大野裕：日本語版自己記入式うつ症状尺度（Inventory of Depressive Symptomatology - self rated: IDS-SR）の開発 第108回日本精神神経学会総会、2012.5、北海道
- 3 坂寄健、滝沢勇一、一宮哲哉、上田諭、舘野周、大久保善朗：ECTを契機にセロトニン症候群をきたした二症例 第108回日本精神神経学会総会、2012.5、北海道
- 4 朝山健太郎、山口祐司、澤谷篤、山本正浩、舘野周、大久保善朗：眼窩および下内側面皮質下白質切截術50年経過後の頭部拡散テンソル画像 第108回日本精神神経学会総会、2012.5、北海道
- 5 Tateno A: Brain imaging study for mood disorder. International Conference of Affective Disorder 2011.10, Tokyo, Japan
- 6 長濱健一郎、戸田由美子、原真由美、野々垣香織、園木健太郎、肥田道彦、舘野周、大久保善朗：精神疾患の臨床病態評価に向けた音声感情認知評価法の開発 第79回日本医科大学医学会総会、2011.9、東京
- 7 手塚晶人、山岡宜行、坂寄健、舘野周、成重竜一郎、山本正浩、大久保善朗：大学病院における精神科初診時診断の推移 第30回日本精神科診断学会、2010.11、福岡
- 8 山岡宜行、手塚晶人、坂寄健、舘野周、成重竜一郎、山本正浩、大久保善朗：大学病院における精神科初診時診断の20年間の推移 第23回日本総合病院精神医学会総会、2010.11、東京
- 9 Tateno A, Arakawa R, Okumura M, Fukuta H, Ishihara K, Kumita S, Okubo Y: Dose-finding study of blonanserin based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. XXVII Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum congress 2010.6, Hong Kong, China
- 10 石井辰弥、小須田茂美、金禹瓚、朝山健太郎、一宮哲哉、舘野周、大久保善朗：高齢初発の躁病エピソードを呈した双曲I型障害の臨床的特徴 第106回日本精神神経学会総会、2010.5、広島
- 〔図書〕（計2件）
- 1 （分担）舘野周、大久保善朗：脳内イメージングからみた心身医学：疼痛障害の画像所見：専門医のための精神科臨床レビュー（石津 宏編集）、中山書店、p95-99, 2011
- 2 （分担）舘野周、大久保善朗：検査（脳機能画像）：ポケット精神科（鹿島晴雄、武田雅彦編集）、金芳堂 p84-89, 2010.6
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
舘野 周 (TATENO AMANE)
日本医科大学・医学部・講師
研究者番号：50297917
- (2) 研究分担者
大久保 善朗 (OKUBO YOSHIRO)
日本医科大学・医学研究科・教授
研究者番号：20213663