

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 7 月 20 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591691

研究課題名(和文) うつ病の脳内ノルエピネフリントランスポーターと認知機能、神経ネットワークとの関連

研究課題名(英文) Norepinephrine transporter and depression

研究代表者

高野 晴成 (Takano, Harumasa)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・病院・医長

研究者番号：30348792

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：抗うつ薬を服用していないうつ病患者13名と年齢性別を一致した健常者を対象に、NETに選択的な放射性プローブ(S,S)-[18F]FMeNER-D2を用いてpositron emission tomography (PET)検査を施行した。尾状核を参照領域としたNET結合能を算出した。その結果、うつ病患者群は健常者と比較して視床においてNETの結合能が上昇していた。視床の下位分類の中では前頭前野に投射する部位でのみ群間差がみられた。一方、青班核の結合能はうつ病群と健常群の間に有意な差はみられなかった。うつ病では視床のNETの神経伝達に機能障害がみられ、病態生理と関連している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The norepinephrine transporter (NET) is one of the key drug targets for major depression disorder (MDD). We measured NET availability (BPND) values in 13 medication-free patients with MDD and 13 age- and sex-matched healthy controls using positron emission tomography (PET) with (S,S)-[18F]FMeNER-D2. Compared to healthy controls, patients showed a significantly higher NET BPND in the thalamus, in particular, in the sub-region connected to the prefrontal cortex. This study provides evidence of impaired cortical-thalamic connections innervated by norepinephrine systems in MDD.

研究分野：精神医学

キーワード：PET ノルエピネフリントランスポーター うつ病

1. 研究開始当初の背景

脳内の神経伝達物質のひとつであるノルエピネフリンは睡眠覚醒、注意、感情、意欲の調整など多彩な機能を担っており、また、気分障害や不安障害、注意欠陥多動性障害を初めとした多くの精神神経疾患の病態に密接に関与していることが示唆されている。脳内ノルエピネフリントランスポーターはノルエピネフリン作動性神経終末のシナプス前膜に存在し、シナプス間隙に放出されたノルエピネフリンを細胞内に再取り込みすることにより、ノルエピネフリンの神経伝達の調整を行っている。脳内ノルエピネフリントランスポーター (NET) は抗うつ薬の重要な標的の一つである。放射線医学総合研究所では親和性および選択性に優れた positron emission tomography (PET) 用製剤 (*S,S*)- ^{18}F FMENR- D_2 を開発し、被験者の負担が少ない簡便な定量方法も確立して、世界に先駆けて臨床研究を行ってきた。しかしながらこれまでの検討は若年の健常男性や服薬中の患者にとどまり、性差加齢変化の検討や非服薬のうつ病患者を対象とした病態研究は行われてきていない。

2. 研究の目的

まず、若年から老年までの男女健常者を対象に、(*S,S*)- ^{18}F FMENR- D_2 をリガンドとする PET 検査を施行し、脳内の NET 結合能の性差と加齢変化を検討する。次に、治療開始前のうつ病患者を対照に (*S,S*)- ^{18}F FMENR- D_2 PET 検査を施行し、年齢・性別を合わせた健常者と比較することにより、うつ病の病態生理における脳内 NET の役割を検討する。

3. 研究の方法

PET 装置は ECAT EXACT HR+ (CTI-Siemens, USA) を用いた。既報 (Arakawa et al, 2006) に従って約 185MBq の (*S,S*)- ^{18}F FMENR- D_2 を静脈内に投与して 2 時間待機の後、1 時間の撮像を行った。全例に頭部 MRI の T1 強調画像も撮像し、明らかな脳器質疾患を除外するとともに、各個人の解剖学的情報を得た。画像解析ソフト PMOD (PMOD Technologies, Zurich) を用いて各個人の MRI 画像をそれぞれの PET 画像に位置合わせをし、用手的に尾状核と視床、青斑核に関心領域を設定、尾状核を参照領域として各部位の結合能を算出した。まずは、20 歳以上 80 歳未満の男女の健常被験者を対象に、視床、青斑核の NET 結合能に対する性差および加齢変化の影響を検討した。

次に、抗うつ薬を服用していない単極性うつ病患者 13 名 (男性 8 名女性 5 名、平均年齢 \pm 標準偏差: 40 歳 \pm 12 歳、17 項目ハミル

トンうつ病評価尺度: 平均 21 ± 3.7 および年齢と性別を合わせた健常対照者 13 名 (男性 8 名女性 5 名、年齢 41 ± 12 歳) を対象に、(*S,S*)- ^{18}F FMENR- D_2 PET 検査を施行した。各個人の構造 MRI 画像と合わせて高精度の解剖学的標準化を行った。関心領域は視床と青斑核に設定し、視床は Oxford のアトラスを用いて下位領域を分類し、青斑核は用手的に設定した。尾状核を参照領域とした NET 結合能を算出した。2 群間の比較には対応のない t 検定を行い、視床の下位分類に関しては多重比較の補正を行った。

4. 研究成果

39 名の健常者 (男性 26 名: 平均年齢 42.3 歳 \pm 標準偏差 [SD] 17.3 歳、範囲 20-76 歳; 女性 13 名: 平均 44.2 ± 16.7 歳、範囲 22-67 歳) の視床および青斑核の結合能について、有意な性差は認められなかった (unpaired t-test, 視床: 男性 0.62 ± 0.15 , 女性 0.69 ± 0.14 , $p = 0.17$; 青斑核: 男性 0.37 ± 0.16 , 女性 0.38 ± 0.16 , $p = 0.82$)。視床と青斑核での結合能には有意な加齢変化を認めた (Pearson's correlation, 視床: $r = -0.602$, $p = 0.000$; 青斑核 $r = -0.472$, $p = 0.002$)。すなわち、NET の視床および青斑核の結合能に関して、性差はみられなかったが、年齢と負の相関がみられた。

抗うつ薬治療開始前の単極性うつ病患者と年齢と性別を一致させた健常者との比較においては、うつ病患者群は健常者と比較して視床において NET の結合能が上昇していた (うつ病群 0.36 ± 0.10 、健常群 0.26 ± 0.10)。視床の下位分類の中では前頭前野に投射する部位でのみ群間差がみられた (うつ病群 0.46 ± 0.10 、健常群 0.34 ± 0.11)。一方、青斑核の結合能はうつ病群と健常群の間に有意な差はみられなかった (うつ病群 0.36 ± 0.12 、健常群 0.30 ± 0.18)。また、うつ病患者における症状の重症度と視床および下位分類および青斑核の結合能の間には有意な相関 (ピアソンの相関係数) はみられなかった。以上より、うつ病では視床の NET の神経伝達に機能障害がみられ (特に前頭前皮質との連結をもつ視床部位)、うつ病の病態生理と関連している可能性が示唆された。

図 2

解剖学的標準化した後の 13 名のうつ病患者と 13 名の健常対照者の^[18F]FMeNER-D₂ PET の平均画像 (MRI と PET の重ね合わせ画像)

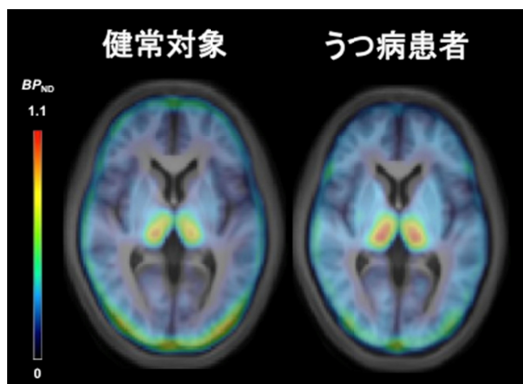
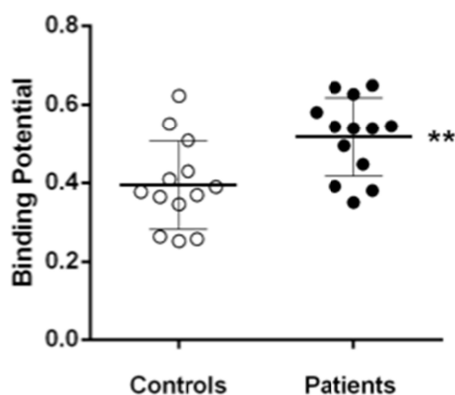


図 1

前頭前皮質との連結をもつ視床部位の NET 結合能のうつ病患者と健常対照者との比較



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. Takano H, Arakawa R, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Fujiwara H, Kimura Y, Kodaka F, Takahata K, Shimada H, Murakami Y, Tateno A, Yamada M, Ito H, Kawamura K, Zhang M, Takahashi H, Kato M, Okubo Y, Suhara T. Norepinephrine transporter occupancy by nortriptyline in patients with depression: a positron emission tomography study with (S,S)-^[18F]FMeNER-D₂. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Apr;17(4):553-60 doi: 10.1017/S1461145713001521

査読あり

2. 高野晴成、須原哲也

Positron emission tomography を用いた血液脳関門機能のイメージングと薬物の脳移行性

BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩. 2013 Feb;65(2):137-43.

doi:10.11477/mf.1416101412

査読なし

3. 高野晴成、須原哲也

精神・神経疾患の病態と薬物療法に関する脳内モノアミントランスポーターの PET イメージング

医学のあゆみ 2013 245 巻 1 号 74-78

査読なし

4. 高野晴成、三村將、須原哲也

老年期うつ病の画像診断 老年精神医学雑誌 2013 24 巻 11 号 1171-1179

査読なし

[学会発表](計 2 件)

1. Takano H, Ito H, Seki C, Kimura Y, Hashimoto H, Kawamura K, Zhang M, Suhara T

Pharmacokinetics of sulpiride in the brain imaged with ^[11C]sulpiride positron emission tomography. May 21-24, 2014. NeuroReceptor Mapping, NRM2014 conference, Hotel Zuiderduin, Egmond aan Zee, the Netherlands.

2. Moriguchi S, Takano H, Nagashima T, Takahata K, Yokokawa K, Ito T, Ishii T, Kimura Y, Mimura M, Yamada M, Tetsuya Suhara

Evaluation of norepinephrine transporter in major depressive disorder using positron emission tomography

May 14-16, 2015

Society of Biological Psychiatry, Fairmont Royal York Hotel, Toronto, Ontario-Canada

[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

高野 晴成 (TAKANO HARUMASA)
国立精神・神経医療研究センター・病院第
1 精神診療部・医長
研究者番号：30348792

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし