

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390292

研究課題名(和文) アミロイド分子イメージングによる中高年うつ病のアルツハイマー病前駆病変の検出

研究課題名(英文) Amyloid imaging with PET and florbetapir F18 in geriatric depression

研究代表者

大久保 善朗 (Yoshiro, Okubo)

日本医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20213663

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病、軽度認知障害、健常対照を対象に [18F] florbetapir を用いたPET検査を行った。アミロイド陽性率は、健常群では20.0%、アルツハイマー病で84.2%で、アミロイドイメージングによる病態診断の妥当性を確認した。さらに、軽度認知障害でうつ病の合併例を対象に、アミロイドとうつ病との関連を検討した。その結果、軽度認知症患者でアミロイド陽性群は陰性群に比べて、うつ病の発症年齢が有意に高齢であることを発見した。以上から、若年または成人発症のうつ病より、晩発性うつ病がアミロイド病変と関連することが明らかになり、アルツハイマー病の前駆症状としてのうつ病の存在が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We performed amyloid positron emission tomography (PET) with [18F]florbetapir in patients with Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment (MCI), and older healthy controls (OHC). A cutoff values for measuring AD-like levels of amyloid for SUVR was well differentially diagnosed and clinically defined AD from OHC. We examined patients with MCI with a history of geriatric depression (GD) and OHC to evaluate the effect of beta-amyloid (A β) pathology. Compared to patients without A β (GD-A β), patients with A β (GD+A β) did not differ in terms of age, cognitive function, severity of depression and ADL, and brain atrophy. But GD+A β had significantly older average age at onset of GD. Our results showed that the rate of A β positivity was higher in late-onset GD and that onset-age was associated with SUVR, suggesting that the later the onset of GD, the more A β pathology affected its onset.

研究分野：精神医学

キーワード：アミロイドイメージング アルツハイマー病 うつ病 PET

1. 研究開始当初の背景

高齢者ではうつ病の有病率が高くなることから、超高齢化社会を迎える我が国では、認知症とともにうつ病の急増が見込まれ、高齢者のうつ病対策が必須である。うつ病と認知症は相互に関係が深く臨床的に鑑別が困難なことが多い。特に高齢発症のうつ病ではうつ病なのか認知症前駆症状としてのうつ病なのか鑑別に迷う症例にしばしば遭遇する。

さて、アルツハイマー病発症の分子機構では、アミロイド やタウの異常は神経変性に至る連鎖反応の発端に近い現象であり、認知症の臨床症状が出現するよりも 20 年位前の時点で、すでに脳内にアミロイドの沈着が始まっていると想定される。最近、PET を中心とする分子イメージングを用いて、 β -シート構造に特異的に結合する有機化合物を放射性アイソトープで標識し、リガンドとして生体に投与して脳画像を得るアミロイドイメージング技術が相次いで開発された。その中で ^{18}F florbetapir は従来のアミロイド用リガンドと比べて敏感度、特異度共に優れている。特に、先行したピッツバーグ化合物 B(PIB)よりも病期によるアミロイド沈着の変化を捉えることが可能で、かつ ^{18}F で標識された化合物で一回の合成で複数回の検査が可能なることから、今後アミロイドイメージングの中心技術となると期待されている。

2. 研究の目的

本研究では、 ^{18}F florbetapir を用いた PET によるアミロイドイメージングの病態診断の意義を明らかにした上で、同アミロイドイメージングを用いて、高齢者のうつ病と脳内アミロイド病変の関連を明らかにする。以上を通じて、中高年うつ病におけるアミロイド沈着の臨床的・病態生理学的意義を解明し、アルツハイマー病の前駆症状またはリスクファクターとしての中高年うつ病の診断法を確立し、より有効な治療法の開発に役立てるとを目的とした。

3. 研究の方法

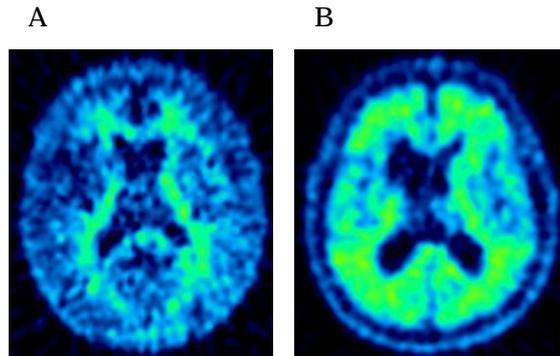
まず、 ^{18}F florbetapir によるアミロイドイメージングの妥当性を検討するために、アルツハイマー病患者群および同年齢の健常群に同リガンドを用いた PET 検査を行った。アミロイド病変の判定は、Fleisher らの方法に基づき、前頭内側眼窩野、頭頂葉、側頭葉、前部帯状回、後部帯状回、楔前部の小脳比の平均値 >1.08 をアミロイド陽性と判定した。

次に、軽度認知障害でうつ病の合併または既往を持つ患者群を対象に、 ^{18}F florbetapir によるアミロイドイメージング

を行いアミロイド病変とうつ病との関連を検討した。

4. 研究成果

下図に ^{18}F florbetapir によるアミロイドイメージングの実例を示した。A は健常対照、B はアルツハイマー病の実例である。



^{18}F florbetapir によるアミロイドイメージングの陽性率は、健常群では 20.0%、アルツハイマー病群では 84.2%であった。

症例数	N	陽性率%
Alzheimer 型 認知症	19	84.2
健常対照	15	20.0
軽度認知障害	19	36.8

この結果は先行研究の結果とほぼ一致しており、 ^{18}F florbetapir によるアミロイドイメージングによる病態診断の妥当性を確認した。

また軽度認知障害を対象としたアミロイドイメージングの結果、軽度認知障害群においても 36.8%でアミロイド病変を認めること、さらにはうつ病の合併、既往を持つ軽度認知障害群で 62.5%と高い割合でアミロイド病変が検出されることを明らかにした。以上の結果から、アルツハイマー病の前駆症状としてのうつ病、あるいはアルツハイマー病の発症リスク要因としてのうつ病の意義を明らかにする必要があると思われる。

続いて行った、軽度認知障害とうつ病の合併例を対象に行ったアミロイドイメージングの結果、軽度認知症患者でアミロイド陽性群は陰性群に比べて、うつ病の発症年齢が有意に高齢であることを発見した。

アミロイド	発症年齢	期間
陽性	73.0±7.7	4.1±5.1
陰性	58.6±16.4	16.9±16.7
p 値	*0.02	*0.03

この結果は、若年または成人発症のうつ病より、晩発性うつ病がアミロイド病変と関連すること、アルツハイマー病の前駆症状としてのうつ病の存在を示唆していると考えた。

さらに、縦断的なPET検査の結果から、¹⁸F]florbetapir で測定したアミロイド病変には継時的な変化を認めないこと、アミロイド陽性例では陰性例に比べて認知機能の低下が有意に大きいことを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17 件)

1. Tateno A, Sakayori T, Okubo Y: Amyloid PET imaging for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. J Nippon Med Sch 2014; 81(1): 2-3.
2. Kim WC, Tateno A, Arakawa R, Sakayori T, Ikeda Y, Suzuki H, Okubo Y. In vivo activity of modafinil on dopamine transporter measured with positron emission tomography and [¹⁸F] FE-PE2I. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 17(5): 697-703
3. Tateno A, Sakayori T, Kawashima Y, Higuchi M, Suhara T, Mizumura S, Honjo K, Mintun MA, Skovronsky DM, Okubo Y. Comparison of imaging biomarkers for Alzheimer's disease: amyloid imaging with florbetapir F18 positron emission tomography and MRI voxel-based analysis for entorhinal cortex atrophy. Int J Geriatr Psychiatry 2014 Jul 7. doi: 10.1002/gps.4173.
4. Tateno A, Sakayori T, Higuchi M, Suhara T, Honjo K, Ishihara K, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y. Amyloid imaging with [¹⁸F]florbetapir in geriatric depression: early-onset versus late-onset. Int J Geriatr Psychiatry 2014 Oct 21. doi: 10.1002/gps.4215.
5. Tateno A, Sakayori T, Takizawa Y, Yamamoto K, Minagawa K, Okubo Y. A case of Alzheimer's disease following mild traumatic brain injury. Gen Hosp Psychiatry 2014 Oct 6. doi:10.1016/j.genhosppsych.2014.09.016
6. Ueda S, Omori A, Shioya T, Okubo Y. Antipsychotics can induce pre-shock in very elderly patients: a report of two cases. Psychogeriatrics. 2015 Apr 27. doi: 10.1111/psyg.12119.
7. Funayama T, Ikeda Y, Tateno A, Takahashi H, Okubo Y, Fukayama H, Suzuki H. Modafinil augments brain activation associated with reward anticipation in the nucleus accumbens. Psychopharmacology (Berl). 2014 Aug;231(16):3217-28. doi: 10.1007/s00213-014-3499-0
8. Suzuki M, Ito H, Kodaka F, Takano H, Kimura Y, Fujiwara H, Sasaki T, Takahata K, Nogami T, Nagashima T, Nengaki N, Kawamura K, Zhang MR, Varrone A, Halldin C, Okubo Y, Suhara T. Reproducibility of PET measurement for presynaptic dopaminergic functions using L-[¹¹C]DOPA and [(18)F]FE-PE2I in humans. Nucl Med Commun. 2014 Mar;35(3):231-7. doi: 10.1097/MNM.000000000000052.
9. Sakayori T, Tateno A, Arakawa R, Ikeda Y, Suzuki H, Okubo Y. Effect of mazindol on extracellular dopamine

- concentration in human brain measured by PET. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 Jun;231(11):2321-5.
10. Shingai Y, Tateno A, Arakawa R, Sakayori T, Kim W, Suzuki H, Okubo Y. Age-related decline in dopamine transporter in human brain using PET with a new radioligand [¹⁸F]FE-PE21. *Ann Nucl Med*. 2014 Apr;28(3):220-6.
 11. 大久保善朗: 分子イメージングによる抗精神病薬の評価, *精神科治療学*, 26(11):1449-1455. 2011
 12. 舘野周, 大久保善朗: [¹⁸F]AV-45によるアミロイドイメージング 日本臨床増刊号 認知症学(前) その解明と治療の最新知見 2011; 1008: 561-564
 13. 大久保善朗: 画像診断のより上手な使い方 幻覚妄想の分子イメージング 統合失調症とパーキンソン病の精神病症状, *Frontiers in Parkinson Disease*, 4(4):208-211. 2011
 14. 舘野周, 大久保善朗: [¹⁸F]AV-45によるアミロイドイメージング, 日本臨床増刊号, 認知症学(前) その解明と治療の最新知見, 日本臨床増刊号, 1008:561-564. 2011
 15. 上田諭, 大久保善朗. 「Kitwoodの公式」の有用性 対人心理要因への介入でBPSDが著明に改善したAD症例. *精神医学*. 53(9):907-913. 2011
 16. 上田諭, 小山恵子, 古茶大樹, 大久保善朗. 遅発緊張病の症状群を伴うレビ-小体型認知症 いかん症例を理解し治療するか. *精神神経学雑誌*. 113(2):144-156. 2011
 17. 舘野周, 大久保善朗. 【認知症学(上)-その解明と治療の最新知見-】 臨床編 認知症診断に用いられる検査診断学とバイオマーカー 各論 [¹⁸F]AV-45によるアミロイドイメージング. *日本臨床*. 2011.10;69(増刊 8 認知症学(上)):561-564.
- 〔主な学会発表〕(計6件)
1. Tateno A, Sakayori T, Higuchi M, Suhara T, Sato H, Ishihara K, Kumita S, Okubo Y. Amyloid associated depression: Amyloid imaging with [¹⁸F]florbetapir in geriatric depression. *Neuro2013*, 2013.6, Kyoto, Japan
 2. Kim WC, Tateno A, Sakayori T, Arakawa R, Ikeda Y, Suzuki H, Okubo Y. Evaluation of doping effect of nootropics by positron emission tomography. *Neuro2013*, 2013.6. Kyoto, Japan
 3. Takemura M, Okubo Y, Ueda S, Tateno A, Sakayori T Amyloid imaging PET for an elderly patient with delusional disorder. 11th WCBP, 2013.6, Kyoto, Japan
 4. Sakayori T, Yamamoto K, Tomita R, Otaka Y, Kim WC, Tateno A, Okubo Y. Diagnostic usefulness of dopamine transporter imaging by positron emission tomography for patients with parkinsonism. 11th WCBP, 2013.6, Kiyoto, Japan
 5. Sato H, Ishihara K, Suda M, Tateno A, Okubo Y, Kumita S. Whole brain gray matter and white matter contrast analysis of ¹⁸F-florbetapir (AV-45) for diagnosis Alzheimer's disease. *EANM 12 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine* 2013.10, Lyon, France
 6. Tateno A, Sakayori T, SEnzaki A, Okubo Y. Amyloid plaque among patients with mild cognitive impairment following

traumatic brain injury detected by
[¹⁸F]florbetapir. 10th World Congress
on Brain Injury 2014.3, San Francisco,
U.S.A.

〔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

大久保善朗 (OKUBO YOSHIRO)
日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 20213663

(2) 研究分担者

鈴木秀典 (SUZUKI HIDENORI)
日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 30221328

(3) 研究分担者

舘野周 (TATENO AMANE)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 50297917