

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16400

研究課題名(和文) うつ病におけるセロトニン1B受容体のPETイメージングを用いた評価研究

研究課題名(英文) Evaluation of serotonin (5HT)1B receptor with PET in Patient with Depression

研究代表者

野上 毅 (Nogami, Tsuyoshi)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：30701940

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：寛解のうつ病患者群は男性6名、女性6名、平均年齢53歳、HAM-D4.4点、難治性のうつ病患者群は男性5名、女性7名、平均年齢59歳、HAM-D22.9点、健常対象群は男性6名、女性6名、平均年齢53歳を対象とした。線条体におけるセロトニン1B受容体結合能の平均は、健常対象群、寛解の患者群、難治性の患者群の順で2.53、2.29、2.56、後頭皮質での平均は、1.67、1.43、1.32であった。明らかな群間差は認めなかったものの、後頭皮質では健常対象群、寛解群、難治群でセロトニン1B受容体結合能が低下する傾向が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

病期の異なるうつ病患者と健常対象群のセロトニン1B受容体結合能を比較し、明らかな群間差は認めなかったものの、後頭皮質においては健常対象群、寛解うつ病患者群、難治性うつ病患者群の順で結合能が低くなる傾向が認められた。この結果は、過去の研究で、再発したうつ病患者群が健常対象群と比較してセロトニン1B受容体結合能が25%低下しているとの報告に矛盾しない結果であると考えられ、セロトニン1B受容体がうつ病の病態に関与している可能性を示せた。今後うつ病の病態や治療経過を予測するうえで貴重な所見であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Twelve patients with depression maintaining remission (6 males, 6 females, average age was 53 years old, average HAM-D score was 4.4 points), 12 patients with treatment resistant depression (5 males, 7 females, average age was 59 years old, average HAM-D points was 22.9), 12 healthy volunteers (6 males, 6 females, average age was 53 years old) participated in this study. The average serotonin 1B binding potential in striatum were 2.53, 2.29, 2.56 (healthy volunteers, remission patients, treatment resistant patients), and 1.67, 1.43, 1.32 (healthy volunteers, remission patients, treatment resistant patients) in occipital cortex. There was no obvious difference between the groups, but in the occipital cortex, the serotonin 1B receptor binding potential trend to decrease in the healthy volunteer, remission patients, and treatment resistant patients.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 セロトニン1B受容体 PET

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

うつ病を含む精神疾患においては、セロトニンやノルアドレナリン、ドパミンなどの脳内モノアミン神経系の機能異常がその発症メカニズムや症状発現に関与していると考えられている。その内セロトニン神経系は青斑核および縫線核を起始核として大脳全体に神経線維を投射し、感覚や行動や思考面の機能に様々な影響を与えている。セロトニン神経系後シナプスにあるセロトニン受容体には様々なサブタイプが存在しているが、セロトニン 1B 受容体はうつ病 (Ruf and Bhagwagar, 2009)、薬物乱用 (Rocha et al, 1998)、不安障害 (Lin and Parsons, 2002) の病態や治療への関与が示唆されている。

特に、セロトニン 1B 受容体のうつ病の病態生理についての関連として、動物研究では、背側縫線核におけるセロトニン 1B 受容体 mRNA の減少 (Neumaier et al, 2002) や、海馬におけるセロトニン 1B 受容体の密度の低下 (Shrestha et al, 2013) が報告されている。ヒト研究では、うつ病による自殺者の死後脳では対象と比べて前頭皮質のセロトニン 1B 受容体が低下しており、視床下部の室傍核のセロトニン 1B 受容体が増加していることが報告されている (Anisman et al, 2008)。

これまでセロトニン 1B 受容体に関しては、PET 検査に用いる適切な放射性薬剤が無かったことから、生体内でのセロトニン 1B 受容体の役割は十分な解明されていない。近年開発された PET 用放射性薬剤 [¹¹C]AZ10419369 は、セロトニン 1B 受容体に高い親和性と選択性を有した薬剤である (Varnäs et al, 2011)。

近年、健常者における抗うつ薬内服後のセロトニン 1B 受容体の密度の検討 (Nord et al, 2013) や、うつ病患者への認知行動療法前後で脳幹部背側のセロトニン 1B 受容体結合能が 33% 減少した (Tiger et al, 2014) との報告、再発したうつ病群と健常対象群との比較において前帯状皮質でのセロトニン 1B 受容体結合能が 25% 低い (Tiger et al, 2016) との報告が行われている。

うつ病の治療は、セロトニン神経系に作用する抗うつ薬が使用されているが、作用の発現までに数週間かかることや様々な副作用により自殺のリスクを高める要因となる場合もある。ケタミンは麻酔薬・鎮痛薬として使用されている薬剤であるが、即効性と持続性のある抗うつ効果を示すことが臨床研究で報告されている。このケタミンをアカゲザルに投与したところ、意欲に関連する側坐核と腹側淡蒼球で [¹¹C]AZ10419369 を用いた PET イメージングでセロトニン 1B 受容体への結合上昇が見られ、その活性が優位に上昇していることが報告される (Yamanaka et al, 2014) など、セロトニン 1B 受容体の PET イメージングを用いた新たな抗うつ薬の創薬の可能性も期待されているところである。

セロトニン 1B 受容体のうつ病における生体内の役割についての知見は未だ少なく、うつ病の病態解明には至っていない。今回、様々な病期のうつ病患者のセロトニン 1B 受容体の評価比較することにより、うつ病の病態および治療におけるセロトニン 1B 受容体の役割を明らかにしたいと考えた。

2. 研究の目的

同じうつ病の患者においても、症状の程度や治療への反応性は異なり、寛解に至った後でも一定数の患者が再発するなど維持療法による治療効果も一定ではない。病期の異なるうつ病患者と健常者のセロトニン 1B 受容体を比較し、評価を行うことでうつ病におけるセロトニン 1B 受容体の作用機序の解明を目的とする。また、治療効果の指標となる可能性も検討する。

3. 研究の方法

治療により寛解状態を維持しているうつ病患者、治療抵抗性を示すうつ病患者、健常者を対象とした。患者群に対しては HAM-D を用いて病状の評価を行った。頭部 MRI にて器質的要因の除外ならびに PET 画像解析に必要な脳形態画像を取得した。 [¹¹C]AZ10419369 を用いた PET 検査を行った。それぞれの群においてセロトニン 1B 受容体が多い線条体、後頭皮質を関心領域に設定し、セロトニン 1B 受容体がほとんどない小脳を参照領域とした。受容体結合能の算出は Simplified reference tissue model (SRTM) を用いて行った。セロトニン 1B 受容体結合能を算出し、各群の比較を行った。

4. 研究成果

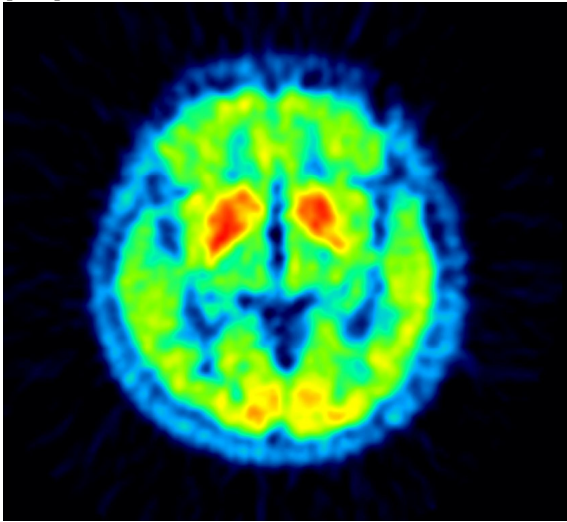
寛解状態を維持しているうつ病患者群は男性 6 名、女性 6 名、平均年齢 53 歳、HAM-D4.4 点であった。難治性のうつ病患者群は男性 5 名、女性 7 名、平均年齢 59 歳、HAM-D22.9 点であった。健常対象群は男性 6 名、女性 6 名、平均年齢 53 歳であった。

線条体におけるセロトニン 1B 受容体結合能の平均は、健常対象群で 2.53、寛解うつ病患者群で 2.29、難治性うつ病患者群で 2.56 であった。後頭皮質におけるセロトニン 1B 受容体結合能の平均は、健常対象群で 1.67、寛解うつ病患者群で 1.43、難治性うつ病患者群で 1.32 であった。いずれの領域でも群間差は認められなかったが (線条体 $p=0.523$ 、後頭皮質 $p=0.059$)、後頭皮質においては健常対象群、寛解うつ病患者群、難治性うつ病患者群の順で BP が低くなる傾向が認められた。この結果は、過去の研究で、再発したうつ病患者群が健常対象群と比較してセロトニン 1B 受容体結合能が 25% 低下しているとの報告に矛盾しない結果であると考えられる。

今回の研究結果では、セロトニン 1B 受容体結合能がうつ病の病状の程度や病期により低下していることが示唆された。今後は更に詳細な解析を行うとともに、新たな解析対象群を用いて治

療前後の比較を行うことで、セロトニン 1B 受容体の評価がうつ病の病態解明や治療の指標になる可能性があることが考えられた。

[¹¹C]AZ10419369 を用いた PET 画像



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
--	---------------------------	-----------------------	----