

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02748

研究課題名(和文) セロトニン神経系トリプルトレーサーPETによる双極性/単極性うつ病の鑑別法の検討

研究課題名(英文) Development of discrimination between mono-polar and bipolar depression by utilizing positron emission tomography with serotonergic triple tracers

研究代表者

山末 英典 (Yamasue, Hidenori)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：80436493

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 16,270,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間内に研究参加への書面での同意を得られた、参加条件と除外条件を満たす健常対照と向精神薬を内服していないうつ病患者を対象に、脳内活性化ミクログリアおよびセロトニントランスポーターを測定する頭部Positron emission tomography (PET)、安静時脳機能結合性や内側前頭前野のGABAやグルタミン酸濃度を測定するresting state functional MRIとMEGA-PRESS法による1H-MR spectroscopyおよび臨床評価を行なった。得られたデータを解析し、右尾状核や前帯状皮質膝下部などの脳部位における分子病態がうつ病の背景を成すことを見出している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、うつ病における神経炎症仮説とモノアミン仮説相互の関係に初めて迫るもので、うつ病の脳分子病態解明や新たな治療標的の創出に結びつくことが期待される。うつ病は生涯有病率20%という頻度の高い疾患で若年成人から中高年に好発するため、生産人口を直撃して社会的な影響も大きい。一方で現状でのうつ病治療薬はモノアミン仮説に立脚したものに限定されており、多くの治療抵抗性症例が生じて当事者および家族そして社会全体への困難が生じている。本研究によって神経炎症仮説さらにはそのモノアミン仮説との相互作用に立脚した新たな治療標的が示されることで、治療抵抗性症例の治療に結びつく新たな治療薬の開発が期待される。

研究成果の概要(英文)：The current study registered and analyzed healthy controls and patients with medication free major depression who had written consent to participate in the present study during the study period and met the inclusion and exclusion criteria. Head positron emission tomography (PET) to measure activated microglia and serotonin transporter, resting state functional MRI to measure resting state function connectivity and 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy by MEGA-PRESS to measure GABA and glutamate concentrations in the medial prefrontal cortex, and clinical evaluation were performed in the study participants. By analyzing the obtained data, it was found that the molecular pathology in the brain regions such as the right caudate and the subgenual anterior cingulate cortex plays a role in the pathophysiology of major depression.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 脳画像研究 PET MRI 認知行動療法

1. 研究開始当初の背景

うつ病は生涯有病率 20%という頻度の高い疾患で、若年成人から中高年に好発するため、生産人口を直撃して社会的な影響も大きい。一方で現状でのうつ病治療薬はモノアミン仮説に立脚したものに限定されており、多くの治療抵抗性症例が生じ、そのために当事者および家族そして社会全体への困難が大きくなっている。一方で、新たにうつ病の病態仮説として神経炎症仮説が提唱されて注目されてきた。しかし、うつ病における神経炎症仮説とモノアミン仮説相互の関係についての検討はされていなかった。

2. 研究の目的

うつ病の脳病態におけるセロトニンを中心としたモノアミン系と脳内活性化ミクログリアのそれぞれおよび相互の関与を明らかにする。

3. 研究の方法

研究期間内に参加条件と除外条件を満たす健常対照 20 名、抗うつ薬を服薬していないうつ病患者 12 名の研究参加を得た。これらの被験者に対し、PET トレーサーとして活性化ミクログリアは $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ をセロトニントランスポーターは $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ を用いた頭部 Positron emission tomography (PET)、形態画像に加えて resting state functional MRI と MEGA-PRESS 法による ^1H -MRSpectroscopy を撮像する頭部 Magnetic resonance imaging を行なった。同一日に臨床症状評価としてベックうつ病評価尺度 I、Hamilton Depression Rating Scale、Yang Mania Rating Scale を行い、血液サンプルを採取して一般血液検査、DNA 抽出を行った。

4. 研究成果

期間内に得られたデータのうち、背景情報をマッチさせた患者 11 名 (31.0±8.1 歳、女性 7 名) と健常対照 11 名 (31.0±6.5 歳、女性 7 名) を対象に、SPM12 を用いて DASB 結合能を予備的に全脳解析した結果、患者群で右尾状核、前帯状皮質膝下部において低下を認めた ($p < 0.001$, $k > 10$ 、図 1、図 2)。さらに、SPM 分析で得られた T マップを用いて検定力分析を fmripower (Mumford & Nichols, 2008) で行い、Neuromorphometrics の領域ごとに検定力を計算した。患者群で右尾状核、前帯状皮質膝下部において低下を認めた ($p < 0.001$, $k > 10$)。さらに、SPM 分析で得られた T マップを用いて検定力分析を fmripower (Mumford & Nichols, 2008) で行い、Neuromorphometrics の領域ごとに検定力を計算し、最終症例数を 25 vs. 25、有意水準を $p < 0.01$ としたところ、左側坐核で 0.86 の検定力を得た (図 3)。そのた

図 1

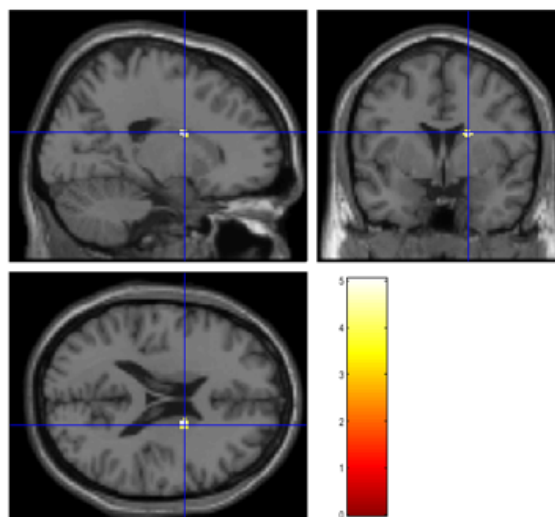
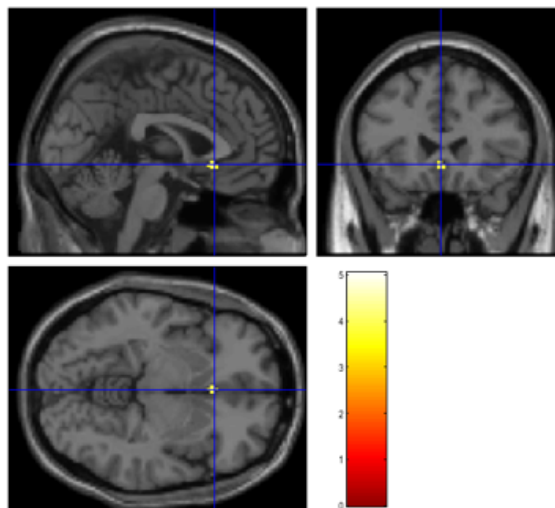
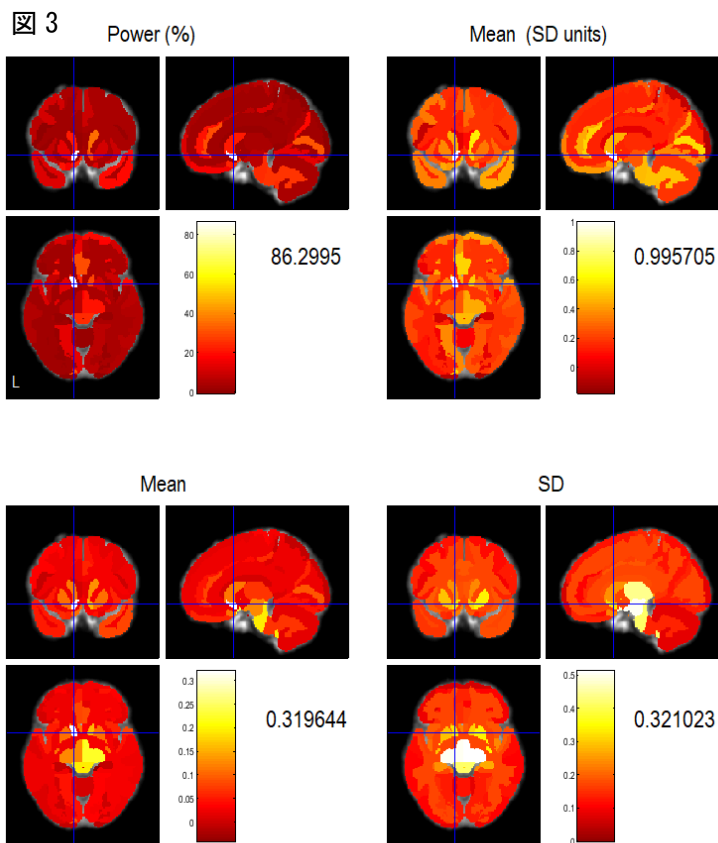


図 2



め、R3 年度に別財源で追加の被験者募集とデータ収集を行い、最終的解析と論文発表準備を進めることを計画している。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Koshiyama D, 途中23名, Yamasue H, Abe O, Hashimoto R, Takahashi T, Horii T, Nakataki M, Onitsuka T, Holleran L, Jahanshad N, van Erp TGM, Turner J, Donohoe G, Thompson PM, Kasai K, Hashimoto R; COCORO.	4. 巻 25
2. 論文標題 White matter microstructural alterations across four major psychiatric disorders: mega-analysis study in 2937 individuals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 883 ~ 895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-019-0553-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sasabayashi Daiki, Takayanagi Yoichiro, Takahashi Tsutomu, Katagiri Naoyuki, Sakuma Atsushi, Obara Chika, Katsura Masahiro, Okada Naohiro, Koike Shinsuke, Yamasue Hidenori, Nakamura Mihoko, Furuichi Atsushi, Kido Mikio, Nishikawa Yumiko, Noguchi Kyo, Matsumoto Kazunori, Mizuno Masafumi, Kasai Kiyoto, Suzuki Michio	4. 巻 46
2. 論文標題 Subcortical Brain Volume Abnormalities in Individuals With an At-risk Mental State	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin	6. 最初と最後の頁 834 ~ 845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sbaa011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokokura Masamichi, Takebasashi Kiyokazu, Takao Akiyo, Nakaizumi Kyoko, Yoshikawa Etsuji, Futatsubashi Masami, Suzuki Katsuaki, Nakamura Kazuhiko, Yamasue Hidenori, Ouchi Yasuomi	4. 巻 -
2. 論文標題 In vivo imaging of dopamine D1 receptor and activated microglia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a positron emission tomography study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41380-020-0784-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Schmidt A, Davies C, Paloyelis Y, Meyer N, De Micheli A, Ramella-Cravaro V, Provenzani U, Aoki Y, Rutigliano G, Cappucciati M, Oliver D, Murguia S, Zelaya F, Allen P, Shergill S, Morrison P, Williams S, Taylor D, Borgwardt S, Yamasue H, McGuire P, Fusar-Poli P.	4. 巻 10
2. 論文標題 Acute oxytocin effects in inferring others' beliefs and social emotions in people at clinical high risk for psychosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-00885-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yassin Walid, Nakatani Hironori, Zhu Yinghan, Kojima Masaki, Owada Keiho, Kuwabara Hitoshi, Gonoji Wataru, Aoki Yuta, Takao Hidemasa, Natsubori Tatsunobu, Iwashiro Norichika, Kasai Kiyoto, Kano Yukiko, Abe Osamu, Yamasue Hidenori, Koike Shinsuke	4. 巻 10
2. 論文標題 Machine-learning classification using neuroimaging data in schizophrenia, autism, ultra-high risk and first-episode psychosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-020-00965-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kameno Yosuke, Hanada Atsuko, Asai Daisuke, Naito Yumi, Kuwabara Hitoshi, Enomoto Noriyuki, Yamasue Hidenori	4. 巻 75
2. 論文標題 Individual psychotherapy using psychological first aid for frontline nurses at high risk of psychological distress during the COVID 19 pandemic	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6. 最初と最後の頁 25 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pcn.13170	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 金子信也、宇佐美梨奈、亀野陽亮、桑原斉、山末英典
2. 発表標題 妊娠後期に緊張病を発症した双極性障害の1例
3. 学会等名 第178回東海精神神経学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山末英典
2. 発表標題 自閉スペクトラム症、うつ病、PTSDについての浜松医大での取り組み
3. 学会等名 静岡県精神神経科診療所協会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山末英典
2. 発表標題 医師と脳科学者の協働でこころの発達を健やかに
3. 学会等名 日本医療研究開発機構脳とこころの研究課 第4回公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 亀野陽亮、山末英典	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 504
3. 書名 気分症群	

1. 著者名 山末英典、杉山憲嗣	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 504
3. 書名 気分症群	

〔産業財産権〕

〔その他〕

うつ病の認知行動療法専門外来「気分障害のPET研究について」 https://www.hama-med.ac.jp/hos/departments/psychiatry/post.html

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
研究分担者	横倉 正倫 (Yokokura Masamichi) (00529399)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	
研究分担者	間賀田 泰寛 (Magata Yasuhiro) (20209399)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授 (13802)	
研究分担者	尾内 康臣 (Ouchi Yasuomi) (40436978)	浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・教授 (13802)	
研究分担者	亀野 陽亮 (Kameno Yosuke) (40537255)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	

	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
連携研究者	加藤 忠史 (Kato Tadafumi) (30214381)	順天堂大学・精神医学講座・教授 (32620)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関