

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：32666
研究種目：若手研究
研究期間：2018～2023
課題番号：18K15495
研究課題名（和文）ドパミントランスポーター及びタウイメージングによる老年期発症うつ病の病態解明研究
研究課題名（英文）A Study to Clarify the Pathology of Depression in Elderly People Using Dopamine Transporter and Tau Imaging
研究代表者
坂寄 健（Sakayori, Takeshi）
日本医科大学・医学部・講師
研究者番号：20569777
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）：高齢者うつ病の一部は変性疾患による症状の可能性がある。本研究は65歳以上の18名のうつ病患者に対して $[^{18}\text{F}]\text{PM-PBB3}$ を用いたPET測定を行いタウ蛋白集積を評価し、うち5名には $[^{18}\text{F}]\text{FE-PE21}$ を用いたPET測定にてドパミン機能も評価した。タウ蛋白の蓄積はうつ病初発年齢と正の相関がありタウ蛋白集積による局所神経細胞脱落がうつ病の中でも老年期に発症する病理に関与している可能性が示唆された。またタウ蛋白蓄積とドパミントランスポーター機能に負の相関が認められ、タウ蛋白の集積に由来する局所神経細胞脱落のために生じたドパミン機能の低下がうつ症状の出現や進行に関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、老年期うつ病とアミロイドとの関連はPETにおいて数多く検討されているが、老年期うつ病と脳内タウ蛋白との関連を検討したPET研究は数少なく、タウ蛋白とドパミン機能との関連を検討した研究はさらに少ない。老年期うつ病治療においては、通常の薬物療法に反応が乏しいことがしばしば見受けられるが、本研究で示したように老年期うつ病の病態と脳内タウ蛋白やドパミン機能との関連を明らかにすることにより、治療開始時期や治療の選択、薬物の適正使用などの点で新たな治療戦略につながると考える。

研究成果の概要（英文）：Some depression in elderly people may be a symptom caused by degenerative diseases. In this study, 18 patients with depression aged 65 years or older were evaluated for tau protein accumulation using $[^{18}\text{F}]\text{PM-PBB3}$ PET, and five of them were also evaluated for dopamine function using $[^{18}\text{F}]\text{FE-PE21}$ PET. Tau protein accumulation was positively correlated with the age at onset of depression, suggesting that local neuronal loss due to tau protein accumulation may be involved in the pathology of depression that occurs in old age. Furthermore, a negative correlation was found between tau protein accumulation and dopamine transporter function, suggesting that reduced dopamine function caused by local neuronal loss resulting from tau protein accumulation may be involved in the emergence and progression of depressive symptoms.

研究分野：精神医学

キーワード：老年期うつ病 タウ蛋白 ドパミントランスポーター PET

1. 研究開始当初の背景

老年期のうつ病とタウ蛋白とアミロイド蛋白の集積が特徴であるアルツハイマー型認知症 (AD) は併存することも多く、また AD の前駆症状としてうつ症状が出現することも多い。我々も老年期うつ病を対象とした PET 研究でその約 4 割にアミロイド (A β) の高集積が認められており、一部の老年期うつ病ではその発症や症状に AD の病理変化が影響している可能性を報告している (文献 1 Tateno A 2015)。AD を対象とした PET 研究でその認知障害の程度は A β ではなく、タウ蛋白の局所集積と関連するという報告 (文献 2 Aschenbrenner AJ 2018) があり、健常者を対象とした研究でうつ症状とタウ PET によるタウ蛋白の集積の程度が相関するという報告もあり (文献 3 Gatchel JR 2017)。タウ蛋白による局所神経細胞脱落がうつ症状の出現、進行に強く関与している可能性が示唆されている。また死後脳研究で、認知症と診断されなかった高齢者では老年期うつ病は海馬、黒質、縫線核における細胞脱落と関係があると報告されている (文献 4 Tsopelas C 2011)。

うつ病ではセロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンといったモノアミン神経系の障害がその発症や症状に影響すると考えられている。老年期うつ病ではドパミンが豊富に存在している黒質において細胞脱落が報告されており、また、ドパミンシナプス前細胞の神経終末が被殻尾側で早期から強く障害されるパーキンソン病ではうつ症状が高頻度で生じることが報告されている (文献 5 Kitamaru S 2013)。我々も老年期うつ病患者を対象としたドパミントランスポーター (DAT) PET 検査にて DAT 機能低下を報告しており、ドパミン神経系の機能低下がうつ病の発症や症状出現に関与している可能性がある。

これらの先行研究からうつ症状とタウ蛋白の集積の程度が相関するとすれば、老年期うつ病の一部にはタウ蛋白による局所神経細胞脱落がドパミンの機能低下に関与し、症状の出現に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

我々は生体内でのタウ蛋白の集積、DAT の評価についてこれまで [^{18}F]PM-PBB3 を用いたタウイメージング、 [^{18}F]FE-PE2I を用いた DAT イメージングにより臨床研究を実施し、一定の成果を挙げている。現在日本医科大学健診医療センターではタウ PET 用検査薬 [^{18}F]PM-PBB3、DAT-PET 用検査薬 [^{18}F]FE-PE2I を合成している。

この手法を用いた PET 検査により老年期発症うつ病におけるタウ蛋白集積ならびに DAT 機能変化が果たす役割が明らかになれば、老年期うつ病の病態解明や新しい治療法の開発につながる可能性があり、社会的な意義も大きいと考えられる。

2. 研究の目的

老年期発症うつ病におけるタウ蛋白集積を評価することができる [^{18}F]PM-PBB3、DAT 機能の評価が可能となる [^{18}F]FE-PE2I を用いることで、老年期うつ病の病態を明らかにする。

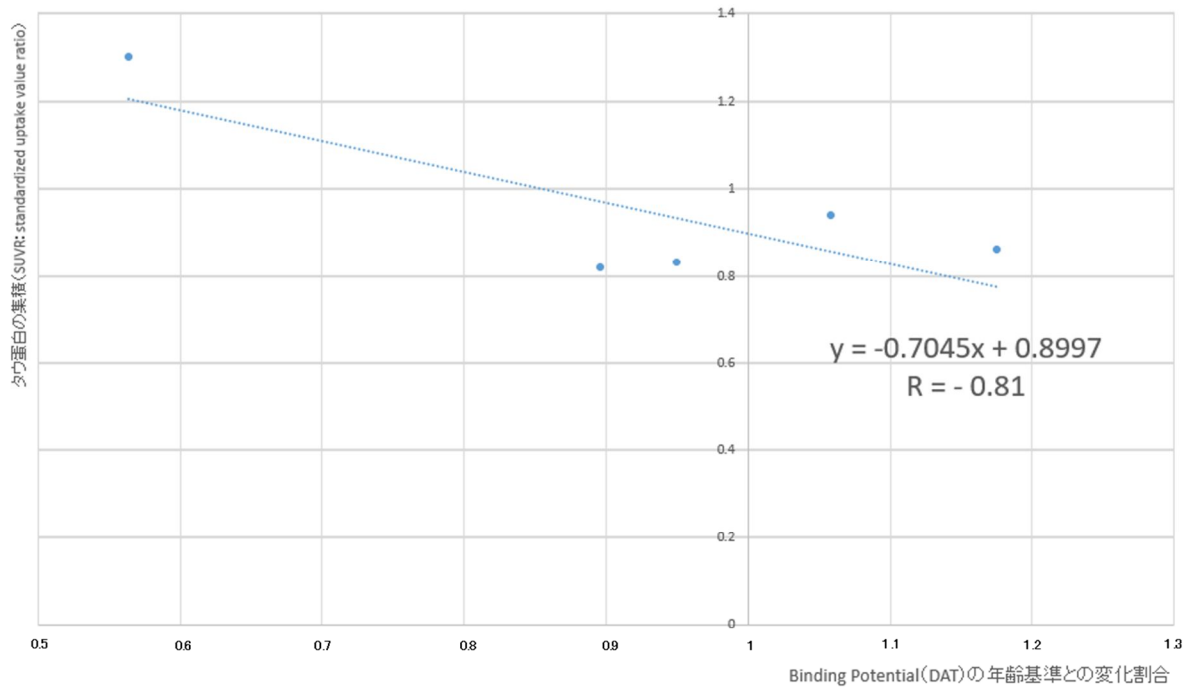
3. 研究の方法

ICD-10 によるうつ病の診断基準を満たした 60 歳以上の老年期うつ病患者 18 名に対し [^{18}F]PM-PBB3 を用いた PET 検査を行い、大脳皮質におけるタウ蛋白の集積とうつ病の初発年齢との相関を検討した。さらにその中の 5 名を対象に [^{18}F]FE-PE2I を用いた PET 検査を行い、線条体の DAT 機能と大脳皮質におけるタウ蛋白の集積との相関を検討した。

PET データの解析として、PMOD などの画像統計解析ソフトウェアを用いて形態画像 (MRI 画像) と [^{18}F]PM-PBB3 および [^{18}F]FE-PE2I の PET 画像の重ね合わせを行い、脳の位置情報を確定させ評価を行った。 [^{18}F]PM-PBB3 では小脳を参照領域として大脳皮質のタウ蛋白集積比を算出し、 [^{18}F]FE-PE2I では同様に小脳を参照領域とし線条体の結合能を算出した。DAT 機能は年齢により低下することが知られているため、先行研究により得られている各年齢での基準値からの変化の割合を用いた。

4. 研究成果

多くの症例ではタウ蛋白の集積は認められなかったが、一部の患者では軽度の集積を認めた。タウ蛋白の集積とうつ病の初発年齢は相関係数 0.32 と正の相関が認められた。タウ蛋白の集積と DAT 機能は相関係数 -0.81 と負の相関が認められた【図 1】。



【図1】 タウ蛋白の蓄積とDAT機能の関係

本研究の結果としてタウ蛋白の集積とうつ病の初発年齢とに正の相関が認められることから、タウ蛋白の集積に由来する局所神経細胞脱落がうつ病の中でも老年期に発症する病理に関与している可能性が示唆された。更にタウ蛋白の集積とDAT機能には負の相関が認められ、このことからタウ蛋白の集積に由来する局所神経細胞脱落のために生じたドパミン機能の低下がうつ病状の出現や進行に関与している可能性が示唆された。

(参考文献)

文献1) Tateno A, Sakayori T, Higuchi M, Suhara T, 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* 2015, 30(7): 720-728.

文献2) Aschenbrenner AJ, Gordon BA, Benzinger TLS, Morris JC, Hassenstab JJ. Influence of tau PET, amyloid PET, and hippocampal volume on cognition in Alzheimer disease. *Neurology* 2018, 91(9): e859-e866.

文献3) Gatchel JR, Donovan NJ, Locascio JJ, Schultz AP, Becker JA, Chhatwal KA, Marshall GA. Depressive symptoms and tau accumulation in the inferior temporal lobe and entorhinal cortex in cognitively normal older adults: A pilot study. *J Alzheimer Dis* 2017, 59(3): 975-985.

文献4) Tsopelas C, Stewart R, Savva GM, Brayne C, Ince P, Thomas A, Matthews FE; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *Br J Psychiatry* 2011, 198(2): 109-114.

文献5) Kitamura S, Nagayama H. Depression in Parkinson's disease. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2013, 115(11): 1135-1141.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 藤川 涼子、坂寄 健、大矢 智之、内山 翔太郎、野上 毅、荒川 亮介、館野 周
2. 発表標題 老年期うつ病におけるタウ蛋白とドパミン機能についての PET を用いた検討
3. 学会等名 第120回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2024年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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