

令和 4 年 5 月 11 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08029

研究課題名(和文) タウ蛋白および5-HT1B受容体PETによるアミロイド関連うつ病の病態解明研究

研究課題名(英文) The role of tau protein and 5-HT1B receptor in the amyloid associated depression by positron emission tomography

研究代表者

館野 周 (Tateno, Amane)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：50297917

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：今回はコロナ感染拡大の影響で被験者募集、PET検査実施のいずれも約1年間の中断を強いられた結果、当初予定(15症例)の半数以下の検査完了者数に留まった。タウPET撮像は8名(女性6名、男性2名、平均年齢74.1歳、平均発症年齢62.4歳)、5-HT1B受容体PETも撮像したものは4名(女性3名、男性1名、平均年齢69.5歳)であった。解析の結果、1名に海馬領域の有意なタウ蛋白集積を認め、5-HT1B受容体は海馬領域で集積を認めた。

アミロイド関連うつ病患者群において5-HT1B受容体とタウ蛋白集積が分布や密度・程度の点で関連があるかについては、今回の研究からは明らかにすることが出来なかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回有意なタウ蛋白集積を認めた例が少なかったことは、被験者が初発年齢70歳以降2名、70歳未満6名と老年期初発症例が少なかったことが影響していると考えている。我々はこれまでのPET研究でアミロイド関連うつ病において70歳未満(14.3%)と70歳以降(65.4%)とうつ病初発年齢によってA陽性率に差があることを報告している。このため今後は70歳以降の高齢発症例を対象とした研究が必要と考える。

研究成果の概要(英文)： The number of patients who completed the PET examinations was less than half of the originally planned number (15) due to a one-year interruption in both subject recruitment and PET examinations caused by the spread of coronary infection. Tau PET imaging was performed in 8 subjects (6 females and 2 males, mean age 74.1 years), and 5-HT1B receptor PET was also performed in 4 subjects (3 females and 1 male, mean age 69.5 years). Analysis revealed significant tau protein accumulation in the hippocampal region in one patient, and 5-HT1B receptor accumulation in the hippocampal region.

It was not possible to determine from the present study whether 5-HT1B receptors and tau protein accumulation are related in terms of distribution, density, and degree in the group of patients with amyloid-related depression.

研究分野：精神医学

キーワード：アミロイド関連うつ病 タウ蛋白 セロトニン1B受容体 ポジトロンエミッショントモグラフィー

## 1. 研究開始当初の背景

ポジトロン断層撮像法 (PET) 研究の進歩により、標的とする物質を評価できる適切な PET 用検査薬を用いることで、生体脳における、アミロイドベータ、タウ蛋白などの認知症の病態生理、うつ病の病態と密接に関わっていると考えられているモノアミン系の評価が可能となっている。アミロイドベータとタウ蛋白はアルツハイマー型認知症だけでなく、一部の老年期うつ病にも共通して存在している病態生理であることが明らかになっており、我々も PET 研究でアミロイド関連うつ病でアルツハイマー型認知症レベルのアミロイドベータ病理が存在するうつ病について報告している。アミロイド関連うつ病が認知症に移行しやすいことが報告されているが、アルツハイマー型認知症においてタウ蛋白による局所神経脱落が神経症状の出現、進行に関与していると示唆されていることから、老年期うつ病においてもタウ蛋白の局所集積とそれに伴う局所神経細胞脱落が、認知症への移行、精神症状などの出現、進行に強く関与している可能性が考えられた。

死後脳研究では認知症ではない老年期うつ病において海馬や黒質、縫線核における神経脱落、PET 研究では老年期うつ病では海馬などにおけるセロトニン<sub>1B</sub>受容体の減少がうつ病発症、とそれぞれ関連することが示唆されており、局所神経細胞脱落によるセロトニン<sub>1B</sub>受容体の減少が老年期うつ病とアルツハイマー型認知症の間に共通する病態生理である可能性が考えられた。

このためアミロイド関連うつ病とアルツハイマー型認知症の病態を繋ぐ関係性を明らかに出来れば、治療開始時期や治療法の選択、薬物適正使用の点で新たな治療戦略を提案できる可能性があると考えた。

## 2. 研究の目的

アミロイド PET にてアルツハイマー型認知症と同程度にアミロイドベータ集積が確認された老年期うつ病 (アミロイド関連うつ病) 患者を対象としてタウ PET とセロトニン<sub>1B</sub>受容体 PET を行うことで、アミロイド関連うつ病の病態生理にタウ蛋白とセロトニン<sub>1B</sub>受容体が関与している可能性を、1.アミロイド関連うつ病患者におけるセロトニン<sub>1B</sub>受容体の分布や密度に特徴があるか、2.アミロイド関連うつ病患者群におけるタウ蛋白集積の分布や程度に特徴があるか、3.アミロイド関連うつ病患者群においてセロトニン<sub>1B</sub>受容体とタウ蛋白集積が分布や密度・程度の点で関連があるか、の点から検討し、タウオパシーにおけるうつ症状出現の病態を検討する。

## 3. 研究の方法

50 歳以上で ICD-10 のうつ病エピソードの診断基準を満たし、過去にアミロイド PET などアミロイドベータの高い集積が確認されたものを対象とし、神経学的所見などでアルツハイマー型認知症以外の変性疾患を疑わせる所見が無いことを確認し、登録時検査としてうつ症状、認知機能を評価した。頭部 MRI により明らかな脳器質性疾患、変性疾患を除外し、セロトニン<sub>1B</sub>受容体 PET ( $[^{11}\text{C}]\text{AZ10419369}$ ) とタウ PET ( $[^{18}\text{F}]\text{PM-PBB3}$ ) を実施した。PET 検査により得られたデータを解析し、セロトニン<sub>1B</sub>受容体及びタウ蛋白集積の分布・程度を解析し、1.セロトニン<sub>1B</sub>受容体の分布や密度、2.タウ蛋白集積の分布や程度、3.セロトニン<sub>1B</sub>受容体とタウ蛋白集積が分布や密度・程度の点で関連があるか、4.症状の改善の程度とセロトニン<sub>1B</sub>受容体及びタウ蛋白との関連、を検討した。

## 4. 研究成果

今回はコロナ感染拡大の影響で被験者募集、PET 検査実施のいずれも約 1 年間の中断を強いられた結果、当初予定 (15 症例) の半数以下の検査完了者数に留まった。タウ PET 撮像は 8 名 (女性 6 名、男性 2 名、平均年齢 74.1 歳、平均発症年齢 62.4 歳)、セロトニン<sub>1B</sub>受容体 PET も撮像したものは 4 名 (女性 3 名、男性 1 名、平均年齢 69.5 歳、平均発症年齢 56.8 歳) であった。解析の結果、1 名に有意なタウ蛋白集積を認め (海馬領域)、セロトニン<sub>1B</sub>受容体は海馬領域で集積を認めた。

本研究の目標である 1.アミロイド関連うつ病患者におけるセロトニン<sub>1B</sub>受容体分布や密度に特徴があるか、2.アミロイド関連うつ病患者群におけるタウ蛋白集積の分布や程度に特徴があるか、については、タウ蛋白の有意な集積を認めた 1 症例においてのみセロトニ

ン<sub>1B</sub>受容体が豊富に分布すると考えられる領域へのタウ蛋白集積を認めた。3. アミロイド関連うつ病患者群においてセロトニン<sub>1B</sub>受容体とタウ蛋白集積が分布や密度・程度の点で関連があるかについては、今回の研究からは明らかにすることが出来なかった。

今回有意なタウ蛋白集積を認めた例が少なかったことは、被験者が初発年齢70歳以降2名、70歳未満6名と老年期初発症例が少なかったことが影響していると考えている。我々はこれまでのPET研究でアミロイド関連うつ病において70歳未満(14.3%)と70歳以降(65.4%)とうつ病初発年齢によってアミロイドベータ陽性率に差があることを報告している。このため今後は70歳以降の高齢発症例を対象とした研究が必要と考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 館野 周、荒川 亮介、大久保 善朗	4. 巻 49
2. 論文標題 気分障害の脳画像解析：アミロイドPET	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床精神医学	6. 最初と最後の頁 461-466
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 館野 周、大久保 善朗	4. 巻 16
2. 論文標題 認知症の分子イメージング	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 206-207
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Tiger Mikael, G?rde Martin, Tateno Amane, Matheson Granville J, Sakayori Takeshi, Nogami Tsuyoshi, Moriya Hiroki, Varn?s Katarina, Arakawa Ryosuke, Okubo Yoshiro	4. 巻 294
2. 論文標題 A positron emission tomography study of the serotonin1B receptor effect of electroconvulsive therapy for severe major depressive episodes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 645 ~ 651
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jad.2021.07.060	査読の有無 無
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
研究 分 担 者	大久保 善朗  (Okubo Yoshiro)  (20213663)	日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授    (32666)	

6. 研究組織（つづき）

	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	荒川 亮介  (Arakawa Ryouusuke)  (40350095)	日本医科大学・医学部・准教授    (32666)	

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