

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 高齢者うつ病の病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発と実用化 (H25-精神-実用化 (精神) - 一般-001)
2. 研究開発代表者： 大久保善朗 (日本医科大学・大学院医学研究科)
3. 研究開発の成果

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わが国では、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、しばしば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状態なのか鑑別に迷うことがしばしばある。分子イメージングの技術革新によって、 β アミロイドやタウ蛋白など認知症発症前の早期の病態機転を直接評価するバイオマーカーの測定が可能になりつつある。これらの最新技術を活用することによって、高齢者のうつ病の病態診断に基づく早期診断や、より有効な治療法の実用化が期待される。

本研究では高齢者のうつ病を対象に、分子イメージングの技術を用いて、1)病態診断のためのバイオマーカー、2)脳機能評価のためのバイオマーカー、3)薬理評価のためのバイオマーカーの開発と臨床的検証を行い、最終的に、4)イメージングバイオマーカーを用いた高齢者のうつ病の病態評価に基づく科学的診断法と新しい治療戦略の実用化を目指した。

病態診断のためのバイオマーカー研究については、 $^{[11C]}$ florbetapirによるアミロイドイメージングを用いて高齢うつ病患者を調べ、アミロイド陽性群では、うつ病の発症年齢が70歳以上と高いことから、高齢発症のうつ病の中にはアルツハイマー病前駆期のアミロイド病理と関連した、いわゆるアミロイド関連うつ病が含まれる可能性を示した。アミロイドイメージングを行った被験者については健康対照を含め可能な限り追跡調査を行い、アミロイド量については変化を認めないものの、アミロイド陽性群では、陰性群と比較し認知機能が有意に低下することを確認した。さらに、 $^{[11C]}$ PBB3を用いたタウイメージングの開発と定量評価法の検討を行った上で、うつ病患者を対象にタウイメージングを行い、高齢者うつ病患者の中にタウ蛋白の集積が高い患者が存在することを確認した。脳機能評価のためのイメージングバイオマーカー研究としては、fMRI、各種の高次脳機能評価系を用いて、自我障害のバイオマーカーおよびうつ病の高次脳機能の障害の神経基盤に関する研究を行った。さらに、薬理評価のためのイメージングバイオマーカー研究としては、うつ病患者を対象に $^{[18F]}$ FE-PE2Iによるドパミントランスポーター(DAT)および $^{[18F]}$ FMeNERD2によるノルエピネフリントランスポーター(NET)イメージングを行った。その結果、うつ病群では健常群と比較してNETは高値を示すこと、うつ病患者の中にDAT低値を示す症例が存在することを明らかにした。また、電気けいれん療法(ECT)によりうつ病患者でDATが低下し、ECTへのドパミン神経系へ作用機序を反映している可能性を示した。

アルツハイマー病、前頭側頭型変性症、レビー小体病などの変性性認知症では、認知症が出現する前に数年から10年以上に及ぶ前駆期が存在し、その前駆期に抑うつを含む精神症状を呈する可能性が指摘されている。高齢者のうつ病、うつ状態が、認知症の前駆症状か否かは、これまでは長期の予後調査や死後の病理診断の結果を待たなければ決められなかった。今回の研究結果から、最新の分子イメージング技術を用いて各症例の分子病理を非侵襲的に測定することにより、以前は死後剖検でのみ可能であった分子病理に基づく認知症の分子病理診断を生前、早期に行うことが可能になることが明らかになった。今後は、各種のイメージングバイオマーカーを用いて各症例の分子病理や脳機能を非侵襲的に測定することにより、分子病理や脳機能に基づく高齢者のうつ病の認知症との鑑別診断を生前、早期に行うことが可能になり、病態に対応した、より適切な個別的な治療法の選択や提案に結びつく可能性が期待できる。