

PET イメージングを用いたうつ病におけるセロトニン 1B 受容体評価研究

野上 毅, 守屋洋紀, 増岡孝浩, 坂寄 健, 舘野 周, 大久保善朗

日本医科大学大学院 精神・行動医学

【研究の背景】

うつ病の動物モデルにおいて、セロトニン 1B 受容体の結合蛋白である p11 の低下と抗うつ薬や電気けいれん療法による上昇が報告されたことから、うつ病の病態および治療におけるセロトニン 1B 受容体の役割が注目を集めている (Svenningsson, Science 2006)。

近年、セロトニン 1B 受容体の選択的 PET リガンド・ $[^{11}\text{C}]$ AZ10419369 が開発された。我が国の理化学研究所グループは同リガンドを導入し、動物実験で、抗うつ作用が注目されているケタミンが、“やる気”に関わる脳領域、側坐核と腹側淡蒼球の二領域でセロトニン 1B 受容体を活性化することを示した (Yamanaka, Translational Psychiatry 2014)。

うつ病患者を対象にセロトニン 1B 受容体の臨床研究を行ったのは、カロリンスカ研究所のタイガー博士らで、うつ病患者の前部帯状回においてセロトニン 1B 受容体結合が低下していることを明らかにするとともに、認知行動療法による変化から、前部帯状回のセロトニン 1B 受容体がうつ病の脆弱指標となること (Tiger, Psychiatry Res. 2016)、縫線核セロトニン 1B 受容体がうつ病の状態指標になると提案した (Tiger M. Psychiatry Res 2014)。

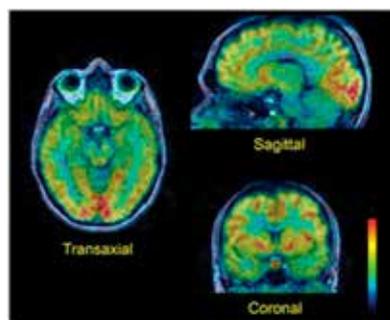
われわれは長年、カロリンスカ研究所 PET グループと共同研究を行ってきた実績があり、うつ病のバイオマーカーとしての期待される $[^{11}\text{C}]$ AZ10419369 を新規に導入し、セロトニン 1B 受容体イメージングを用いたうつ病の臨床研究を計画した。

【方 法】

日本医科大学精神科に通院あるいは入院中のうつ病患者および躁年同年齢の健常対照を対象とした。日本医科大学に現有する合成設備と PET 装置を用いて $[^{11}\text{C}]$ AZ10419369 を用いた PET 検査を行った。画像処理および脳器質性障害の評価のために MRI の撮像を行い、精神症状評価 (HAM-D など) および認知機能評価 (HDS-R、MMSE、CDT など) を行った。PET 画像および MRI 画像より脳の各領域におけるセロトニン 1B 受容体結合能を求め、認知機能を含む精神症状とセロトニン 1B 受容体結合能との関連を検討した。

【結 果】

まず健康対照 10 名の収集を行い、さらにうつ病患者 7 名の撮像と臨床評価を終えた。健常対照で得られたセロトニン 1B 受容体画像を次に示した。



得られた画像および時系列データから、 $[^{11}\text{C}]$ AZ10419369 によって、脳内セロトニン 1B 受容体の分布が定量評価可能なことを確かめた。

健常対照の患者群の群比較については各群に対象数が 10 例を越えた時点で行う予定である。

【考 察】

セロトニン 1B 受容体に関しては、これまで PET 検査に用いる適切な放射性薬剤がなかったことから、生体内での分布、役割は十分に明らかになっていない。今回用いた $[^{11}\text{C}]$ AZ10419369 は、セロトニン 1B 受容体に高い親和性と選択性を有することから、うつ病の病態や治療に関連したセロトニン 1B 受容体の役割を明らかにすることができると思われた。

うつ病患者を対象に PET を用いて認知行動療法のセロトニン 1B 受容体に対する影響を調べた研究 (Tiger, Psychiatry Res. 2014) では $[^{11}\text{C}]$ AZ10419369 を用いて、認知行動療法によるうつ病患者の脳内のセロトニン 1B 受容体の変化を調べた。その結果、認知行動療法でうつ病が回復すると、うつ病患者の脳幹部でセロトニン 1B 受容体が約 33%減少することが明らかにされている。セロトニン 1B 受容体はセロトニン神経系に対する抑制機構を担うので、認知行動療法による脳幹部・縫線核のセロトニン 1B 受容体のダウンレギュレーションは、同治療によるセロトニン神経系の賦活作用を示している可能性がある。

さらに、動物実験において、うつ病の病態や治療におけるセロトニン 1B 受容体の関与が示すエビデンスが集積されているにもかかわらず、未だ PET を用いて実際のうつ病患者を対象にセロトニン 1B 受容体を調べた報告は少なく、延べでも 20 例程度にとどまり (Tiger, Psychiatry Res. 2014, 2016)、さらに症例を追加した臨床研究が必要と思われた。本研究では、群比較に必要な 10 例以上の患者症例数を収集するに至っていないが、引き続き症例を収集し群比較を目指したい。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

セロトニン 1B 受容体イメージングを用いた臨床研究によって、うつ病の病態解明だけではなく、新しい治療戦略の開発に結びつく可能性がある。