

## 老年期うつ病を引き起こす可能性のある異常タンパク質を生体内で

### 可視化—老年期うつ病の治療・予防に光明が見えた！—

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構量子医学・医療部門放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究部の森口翔客員研究員と樋口真人部長らは、慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室の三村將教授らとの共同研究により、老年期うつ病患者の生体脳に蓄積するタウを可視化し、その蓄積がうつ症状の発症と関連している可能性があること、さらにその蓄積量が老年期うつ病でみられる精神病症状の有無と関連していることを明らかにしました。

これまでうつ病には客観的な診断法が存在せず、主に問診で確認した臨床症状から評価することで診断されてきましたが、その症状や病態についても多様で不明な点も多く、治療の効果も限定的でした。また、うつ病はアルツハイマー型認知症はじめとした認知症の危険因子であることが知られていましたが、うつ病と認知症に共通する病態メカニズムについては十分にはわかっていませんでした。

これまでに報告されているうつ病患者の死後脳を用いた研究では、認知症患者の脳内に蓄積し、神経障害の発現に関与していると考えられているタウやアミロイドβタンパク質(以下、アミロイドβ)などの異常タンパク質が、一部のうつ病患者の脳内においてもみられることが明らかになっています。このことから、認知症患者と同様にうつ病患者においても、これらの異常タンパクの脳内蓄積が病気の発症に関与している可能性が疑われてきましたが、臨床症状との関連については明確な証拠は得られていませんでした。

今回の研究では、量研が世界に先駆けて開発した生体脳でタウを可視化するポジトロン断層撮影(PET)技術を用いて、老年期うつ病患者のタウおよびアミロイドβの脳内蓄積量を非侵襲的に測定し、臨床症状との関連について検討しました。その結果、同年代の健常高齢者と比べて一部の老年期うつ病患者においては、大脳皮質全体におけるタウ蓄積が有意に多く、特に妄想や幻聴といった精神病症状を認める患者では脳内タウ蓄積量が顕著であることを明らかにしました。

これらの成果は、PETにより捉えた生体脳におけるタウ蓄積を指標として、老年期うつ病の客観的な診断が可能になることを示すものであり、さらに認知症の根本治療薬として開発が行われている脳内タウ蓄積を抑制する新規治療薬が老年期うつ病においても有効である可能性が期待されます。

### 研究の手法と成果

本研究では、50歳以上の老年期うつ病20名と同年代の健常者20名の協力により得られたデータを解析の対象としました。老年期うつ病の患者は慶應義塾大学病院およびその関連施設にて募集し、健常者は量研のボランティア募集システムを介して募集しました。なお、老年期うつ病の患者群は操作的診断基準でうつ病と診断され、認知機能が保たれている患者を対象としました。そのうちの10名は妄想や幻聴などの精神病症状を認めました。

これらの方々を対象に、タウに対しては量研が開発したイメージング剤(11C-PBB311)を用いて、アミロイドβに対してはイメージング剤(11C-PiB)を用いてPET検査を行い、タウおよびアミロイドβの脳内の各領域における蓄積量を調べました。その結果、老年期うつ病患者では脳内の大脳皮質全体にタウ蓄積が認められ、その中でも前帯状皮質と呼ばれる脳部位で高い傾向がみられました(図1、図2)。また、患者内において精神病症状の有無で分けて比較したところ、精神病症状を有する老年期うつ病患者群の大脳皮質全体においてタウ蓄積がより多く認められ、特に前頭前皮質、前帯状皮質、側頭葉などの脳部位で高い傾向がみられました。過去の研究では、精神病症状をともなううつ病において、前頭前皮質、前帯状皮質、側頭葉で、脳体積の減少や血流低下が認められています。

なお、アミロイドβの蓄積量は、老年期うつ病患者群と健常者群で差はありませんでした。

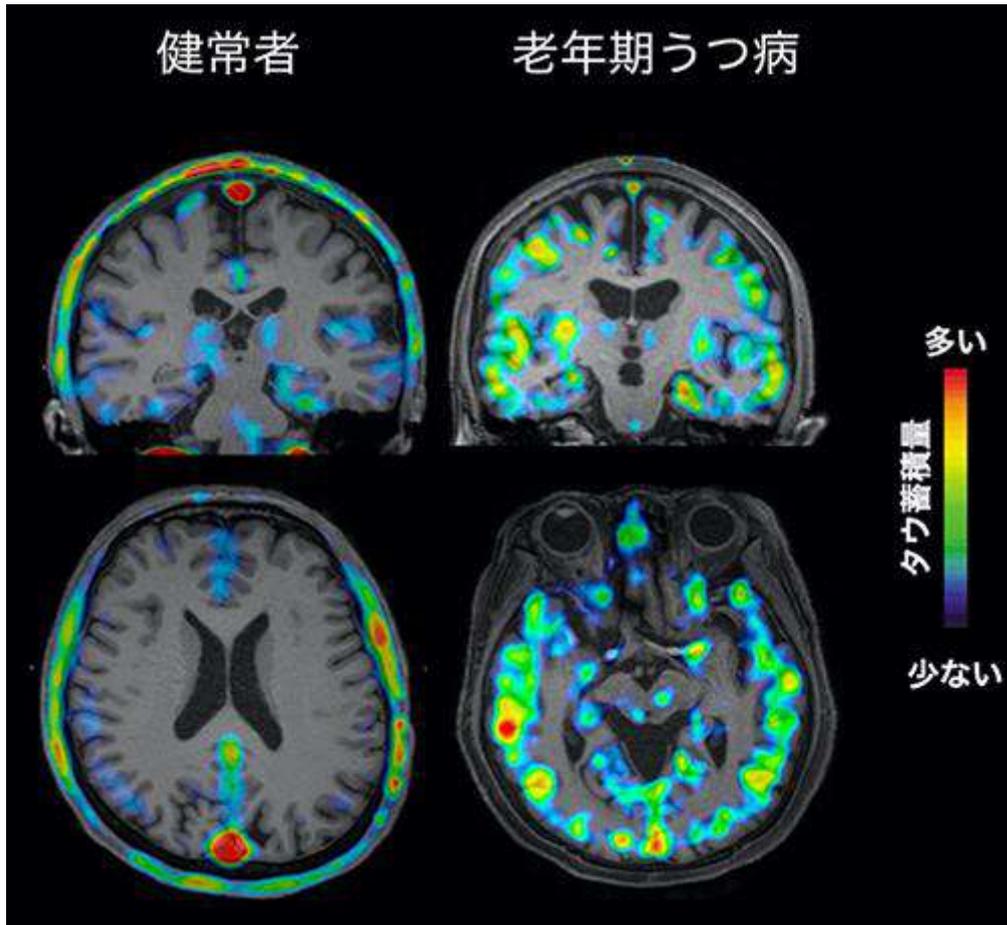


図1 代表的な老年期うつ病におけるタウ蓄積

代表的な老年期うつ病の 11C-PBB3 PET 画像。一部の老年期うつ病患者において脳の広範囲にタウが蓄積していました。色のついているところがタウ蓄積のある部位であり、タウの量は図中のスケールバーの通り少ない(青色)→多い(赤色)で示されます。

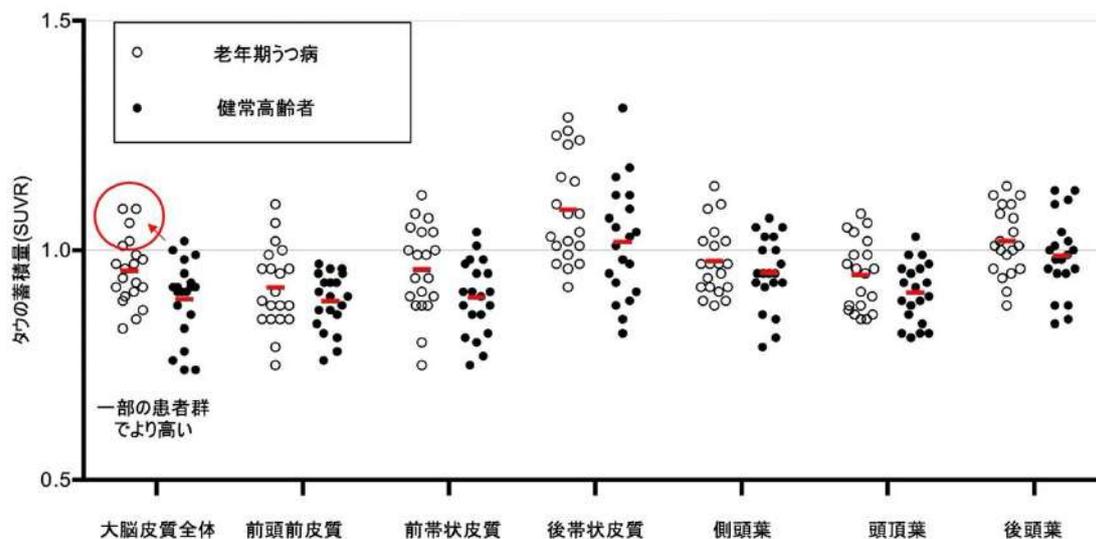


図 2 老年期うつ病におけるタウ蓄積

11C-PBB3 PET で調べた結果、一部の老年期うつ病患者においては、健常者と比較して、脳の大脳皮質全体にタウが蓄積していました。また、前帯状皮質にもタウ蓄積が多い傾向が認められました。(小脳の蓄積量との比較。今回の場合、1 以上の場合はタウの目立った蓄積があると考えられます)

次に本研究結果を検証するため、東京都健康長寿医療センターで行われた高齢者ブレインバンクプロジェクトの死後脳データにアクセスし、臨床評価スケールによって抑うつ症状を呈した症例、もしくは、過去にうつ病と診断された既往のある症例にタウの蓄積が認められるかどうかを確認しました。その結果、顕著なアミロイドβの蓄積がないもののタウの蓄積が認められるケースが、抑うつ症状が認められた 20 症例中 7 例、うつ病の既往があった 24 症例中 6 症例でみられることが明らかになりました。これにより、PET 検査による結果と同様にうつ病患者の一部にタウ蓄積が関連している可能性が死後脳でも示唆されました。

### 今後の展開

本研究の成果は、一部の老年期うつ病、特に精神病症状を呈する患者にタウの蓄積が関与している可能性を示唆しました。

これまでの操作的診断基準では、若年者のうつ病も老年期うつ病も、同じひとつのうつ病として診断され、治療方法も同一のものでした。しかし、临床上はこれら 2 つのうつ病が明らかに異質な症状を呈している場合が少なくありません。その中でも、妄想や幻覚などを呈する精神病症状は老年期うつ病に比較的多く

認められ、若年者にはほとんど認められないことが知られています。こうした老年期うつ病に比較的特有な精神病症状としては、うつ病の一群としても考えられるコタール症候群などがあります。このような臨床的観察により、以前から老年期うつ病の中には若年者とは別のメカニズムが関与しているのではないかと言われていました。

本研究の結果はそのような精神病症状を呈する老年期うつ病にタウ蓄積が関与していることを示唆するものです。一方で、本研究において精神病症状を呈する老年期うつ病であってもタウ蓄積が認められない症例も認められたため、今後、精神病症状が認められたとしてもどのような場合にタウ蓄積が関連しているかを明らかにするための研究が必要となります。

また、本研究の成果は診断のみではなく、老年期うつ病の今後の治療指針についても有用である可能性があります。アルツハイマー病などの認知症では、タウ蓄積を標的とした根本的な治療薬の開発と複数の臨床試験が実施されており、治療薬の開発研究を行っています。タウが関与している一部の老年期うつ病を早期に診断することが可能となれば、こうした新しい治療法を適用できるようになると期待されます。

#### 論文情報

タイトル Excess tau PET ligand retention in elderly patients with major depressive disorder: a PET study

雑誌 Molecular Psychiatry

DOI <https://www.nature.com/articles/s41380-020-0766-9>

#### 日本語原文

[https://www.amed.go.jp/news/release\\_20200701.html](https://www.amed.go.jp/news/release_20200701.html)

文 JST 客観日本編集部