

MINI REVIEW・第8回若手研究者育成プログラム奨励賞

アルツハイマー型認知症の精神症状に関するドーパミン・セロトニン神経の統合的検討

松岡 究^{1, 2)}

アルツハイマー型認知症 (AD) は認知機能低下を基盤として行動・心理症状を伴うことが知られる¹⁾。本人や介護者の QOL の低下につながるため^{2, 4)}、早期からの介入が望ましい。しかし、その生物学的な機序は不明な部分が多く、治療効果が限定的である症例も経験される。認知症疾患診療ガイドライン 2017 では、抑うつに selective serotonin reuptake inhibitors が、精神病症状に非定型抗精神病薬が推奨されているが、それぞれセロトニン神経系・ドーパミン神経系に作用する薬物であり、これらの神経系の抑うつや精神病症状への関与が示唆される。¹¹C-raclopride を用いた PET 研究により、妄想を伴う AD 患者では線条体における ¹¹C-raclopride の集積の増加が報告され、ドーパミン受容体の up-regulation が考察される⁶⁾。¹¹C-DASB を用いた PET 研究により、抑うつを伴う AD 患者では中脳、側坐核、被殻、視床の serotonin transporter (SERT) 結合が減少しており、抑うつと中脳、被殻、視床の結合に負の相関が報告されている⁵⁾。死後脳研究から、抑うつを伴う AD 患者ではドーパミン神経系が存在する黒質の神経細胞の減少が報告され⁷⁾、抑うつはセロトニン・ドーパミン神経系のいずれもが関与している可能性がある。両神経系は相互関係が知られていることから、AD に伴う抑うつや精神病症状との関連について統合的に検討することは有意義である。

¹²³I-FP-CIT を用いた SPECT 検査は、線条体の dopamine transporter (DAT) 密度の評価に用いられているが、¹²³I-FP-CIT は SERT にも高い親和性を示す。筆者らは ¹²³I-FP-CIT SPECT 画像の定量的評価において、MRI から得られる解剖学的な位置情報を詳細に用いることで、線条体 DAT と中脳の SERT 密度を同時に評価できることを明らかにした³⁾。本手法を用いて、AD 患者での ¹²³I-FP-CIT の集積を評価することにより、抑うつ・精神病症状とドーパミン・セロトニン神経系を同時かつ統合的に評価する検討を行っている。

本研究の中間解析結果を報告する。健常高齢者 (平均年齢 70.1 歳) を対象とし、抑うつや心理的ストレスの評価のための Geriatric Depression Scale (GDS) や Stress Arousal Check List 日本語版 (J-SACL) などの心理検査や、頭部 MRI と ¹²³I-FP-CIT を用いた SPECT 画像の撮像を行った。小脳を参照部位として、線条体の ¹²³I-FP-CIT の集積値の評価を行った。結果として、線条体の ¹²³I-FP-CIT 集積値と、J-SACL の stress score (ストレス因子) とに負の相関がみられ ($r = -0.52$, $p = 0.047$)、arousal score (覚醒因子) とに正の相関がみられた ($r = 0.64$, p

$= 0.010$)。すなわち、生活での心理的ストレスが強いほど、線条体の DAT 密度が低下しており、生活でのいきいき感が強いほど、線条体の DAT 密度が増加していると考えられた。また、線条体の ¹²³I-FP-CIT 集積値と GDS 合計値と負の相関の傾向がみられ ($r = -0.50$, $p = 0.057$)、抑うつが強いほど線条体の DAT 密度が低下していると考えられた。さらに、GDS 合計値と stress score や arousal score との間にも有意な相関がみられた ($r = 0.609$ ・ $p = 0.016$, $r = -0.600$ ・ $p = 0.018$)。パス解析により、これらの関係を説明する適合度の良いモデルが作成できた (NFI 0.999, CFI 1.00)。本研究結果より、生活におけるストレスと高齢期の抑うつとの関係には、線条体のドーパミン神経系の変化という生物学的基盤が介在している可能性が考えられた。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っており、また、開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Aalten P, Verhey FR, Boziki M, et al (2007) Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium : part I. Dement Geriatr Cogn Disord, 24 : 457-463.
- 2) Barbe C, Jolly D, Morrone I, et al (2018) Factors associated with quality of life in patients with Alzheimer's disease. BMC Geriatrics, 18 : 159.
- 3) Matsuoka K, Yasuno F, Shinkai T, et al (2016) Test-retest reproducibility of extrastriatal binding with (123) I-FP-CIT SPECT in healthy male subjects. Psychiatry Res Neuroimaging, 258 : 10-15.
- 4) Morriss RK, Rovner BW, Folstein MF, et al (1990) Delusions in newly admitted residents of nursing homes. Am J Psychiatry, 147 : 299-302.
- 5) Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, et al (2009) Altered brain serotonin transporter and associated glucose metabolism in Alzheimer disease. J Nucl Med, 50 : 1260-1266.
- 6) Reeves S, Brown R, Howard R, et al (2009) Increased striatal dopamine (D2/D3) receptor availability and delusions in Alzheimer disease. Neurology, 72 : 528-534.
- 7) Zubenko GS and Moossy J (1988) Major depression in primary dementia. Clinical and neuropathologic correlates. Arch Neurol, 45 : 1182-1186.