

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	森 口 翔
主 論 文 題 名				
Norepinephrine Transporter in Major Depressive Disorder: A PET Study (うつ病におけるノルエピネフリントランスポーター：PET研究)				
(内容の要旨)				
<p>これまで、抑うつ症状の発現に、脳内神経伝達物質の一つであるノルエピネフリンの関与がやはり神経伝達物質の一つであるセロトニンと並んで指摘されてきた。うつ病患者の死後脳では、脳の中心部の青斑核と言う領域でノルエピネフリンを再取り込みする機能のあるノルエピネフリントランスポーター (Norepinephrine Transporter : NET) 密度が変化していることや、ノルエピネフリン放出を調節していると考えられているα2A-アドレナリン受容体密度という分子の密度が変化していることが報告されている。さらに、自殺者の大脳皮質において、放出されたノルエピネフリンが結合して信号を伝達するβ-アドレナリン受容体密度が増加していることや、前頭葉のアドレナリン受容体密度が未服薬うつ病患者で高いことなども報告されている。これらの研究やNETを標的とした抗うつ薬が精神科の臨床で広く使われていることから、うつ病の発現にノルエピネフリンが重要な役割を果たしていることを示唆している。</p> <p>うつ病は多様な病態で多くの症状が現れる。また、必ずしもモデル動物が確立されているわけではない。うつ病の病態を解明するためには、ひとの生体の脳におけるノルエピネフリン神経伝達機能を調べる必要がある。そこで、私は、うつ病患者の脳内の視床のNET密度を評価し、またノルエピネフリンが注意・覚醒などの機能に作用することに着目し、うつ病患者の症状との関連を明らかにすることを目的とした。</p> <p>うつ病患者19名、健常者19名を対象にPositron Emission Tomography (PET) 検査を行った。脳内のNETに結合する(S,S)-[18F]FMeNER-D₂という薬剤を用いてPETにて脳内の視床のNETの密度の指標として結合能を定量評価した。患者と健常者でこれらの定量値を比較したところ、患者の視床のNET密度が健常者よりも29%高いことが判明した ($p=0.007$)。さらに、視床内部を機能的に異なる7つの領域に分割して、それぞれの領域のNETの密度を定量した結果、前頭葉と線維連絡を持つ領域において、患者のNET密度が28.2%高いことが明らかとなった ($p=0.002$)。</p> <p>次に、患者のNET密度と注意機能との関連を検討するために注意機能検査を実施し、患者のNET密度と注意機能との相関解析を行った。その結果、視覚性注意を調べる検査において、視床のNET密度が高いほど、反応時間が速く、視覚的探索機能が高いことが明らかになった (視床：偏相関係数$r=-0.70$, $p=0.003$)。</p> <p>うつ病患者では NETの異常が示唆され注意・覚醒機能との関連が認められたことから、このような患者でノルエピネフリン神経伝達機能の調整が有効であることを示している。今後、多様なうつ病の中で、どういう患者にどの抗うつ薬が有用であるかについての治療戦略につながることを期待される。</p>				