

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01956

研究課題名(和文) 神経内分泌系とヒトの気質・性格の関連性についてのPET研究

研究課題名(英文) A PET study on association between neuroendocrine system and personality traits/character.

研究代表者

高橋 佳代 (Takahashi, Kayo)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・上級研究員

研究者番号：90462697

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：神経内分泌系とヒトの気質・性格の関連性を研究するため、ヒト生体内での分子の挙動を定量的に測定できる新規PETプローブの開発・評価を行っている。現在、オキシトシン受容体新規PETプローブおよびestrogen受容体新規PETプローブの開発に取り組んでいる。オキシトシン受容体新規PETプローブ候補化合物については、部分的にオキシトシン受容体に結合していることが判明したが、その結合度合については種差が見られた。またestrogen受容体イメージングPETプローブ候補化合物については、estrogen受容体への特異的結合が示された。今後改良を加えてより良いPETプローブの開発を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトは社会的な動物であり、他者と協力しあって生きていくことが求められる。しかし、パーソナリティ障害や発達障害など、社会生活がうまく遂行できない障害がある。今回の研究は、パーソナリティ障害や発達障害に関わるとされるオキシトシン系やestrogen系を生体内で直接観察することを可能とするPETプローブの開発である。この技術を用いて今後パーソナリティ障害や発達障害における脳内メカニズムを明らかにすることが可能になれば、症状の緩和や治療法の探索に結びつけることができる。

研究成果の概要(英文)：To study the association between neuroendocrine systems and the personality traits and character of human, we are developing novel PET probes which allow us quantitative measurement of molecules in living human body. In the present study, we develop novel PET probes for oxytocin receptor and estrogen receptor imaging. One of the candidate compounds for oxytocin-receptor-imaging PET probe was revealed to bind oxytocin receptor partially, however, there were species differences. A candidate compound for estrogen-receptor-imaging PET probe showed specific binding to estrogen receptor. We continue to work for better compounds as PET probes for oxytocin receptor and estrogen receptor in the brain.

研究分野：神経科学

キーワード：PET オキシトシン estrogen 霊長類 ヒト

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ヒトは社会的な動物であり、健全な社会生活を営むためには自身の感情をコントロールし他者と協力して生きていくことが重要である。しかし、例えばパーソナリティ障害を持つ人にとっては健全な社会生活を遂行することは著しく困難である。うつ病や自閉症スペクトラムに比して比較的高い有病率にも関わらず、パーソナリティ障害についての研究は非常に少ない。パーソナリティ障害の原因や発症のメカニズムについては未だ不明な点が多いが、その有病率に性差があるため、性ホルモンの関与が示唆されている。また、一般的な気質・性格である共感性においても性差が見られる。共感や他人の気持ちを読む能力については、一般的に女性の方が高いとされている。共感に関わるとされるオキシトシンは、女性ホルモンより一部制御を受けることも報告されているが、こういったヒトの性格・気質と性ホルモンやオキシトシン等の神経内分泌系の関連性を直接検討した研究はなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では、ヒトの性格・気質と性ホルモンやオキシトシン等の神経内分泌系の関連性を直接検討することを目的とし、パーソナリティ障害や共感性の脳内メカニズムを明らかにすることが最終的な目標である。

性ホルモンやオキシトシンといった生体内の分子の挙動を追跡・定量測定するためには、positron emission tomography (PET) が有用な手法である。性ホルモン系では、研究者らはすでに女性ホルモンを男性ホルモンに変換する酵素 aromatase を定量的に測定できる PET プローブ [<sup>11</sup>C]cetrozole を開発しており、本研究では aromatase によって産生される女性ホルモン (estrogen) の受容体およびオキシトシン受容体を定量的に測定できる新規 PET プローブの開発を第一目的とする。Estrogen 受容体 PET プローブは、既に [<sup>18</sup>F]fluoro-estradiol (FES) が開発されているが、このプローブは脳内でのイメージングには適さず、また被ばく量を低減するため半減期の短い <sup>11</sup>C で標識した新規プローブの開発を目指す。オキシトシン受容体のイメージングに適した PET プローブは世界の様々なグループで開発を目指しているが、有用なものはまだ開発されていない。

### 3. 研究の方法

(1) オキシトシン受容体可視化新規 PET プローブの開発: オキシトシン受容体可視化新規 PET プローブの候補化合物を合成し、オキシトシン受容体発現細胞を用いてそれぞれのオキシトシン受容体への結合活性を測定する。そのうち結合活性が高かった化合物に放射性同位体 (PET 核種) で標識を行い、動物を用いて生体内での結合能を測定する。

(2) Estrogen 受容体可視化新規 PET プローブの開発: estrogen 受容体可視化新規 PET プローブの候補物質を合成し、 [<sup>18</sup>F]FES を用いて動物で競合実験を行いその estrogen 受容体への結合能を測定する。

### 4. 研究成果

(1) オキシトシン受容体可視化新規 PET プローブの候補化合物として 5 化合物を合成し、オキシトシン受容体発現細胞を用いてそれぞれのオキシトシン受容体への結合活性を測定した。そのうち結合活性が高かった 1 化合物に <sup>18</sup>F で標識し、ラット、マーモセット、マカクサルを用いて、in vitro オートラジオグラフィ、脳組織ホモジネートを用いた結合実験、in vivo PET 実験を行った。その結果、本研究で評価した化合物については、部分的にオキシトシン受容体に結合していることが判明したが、その結合度合については種差が見られた。ラットでは化合物 A は血液脳関門を通過するが、脳内に蓄積することなく速やかに排出された。マーモセットでは、化合物 A は脳内に蓄積し、また特に側坐核においては特異的な結合を示した (図 1)。マカクサルにおいては、化合物 A は脳内に蓄積したが、いずれの部位においても特異的な結合は低かった。

(2) estrogen 受容体可視化新規 PET プローブの候補化合物として、TMD-645、TMD-646 の評価を行った。ラット脳の切片を用いて、既存の estrogen 受容体 [<sup>18</sup>F]FES でオートラジオグラフィを行った。その結果、TMD-645 は [<sup>18</sup>F]FES の特異的な結合を阻害し、TMD-646 は阻害しなかった。つまり、TMD-645 は estrogen 受容体に特異的に結合する能力を有していることが判明した。現在 TMD-645 を <sup>11</sup>C で標識するための設備をセットアップ中である。

(3) 今回の研究に関連して、以前開発した estrogen 産生酵素である aromatase の PET プローブ [<sup>11</sup>C]cetrozole を用いて健常ヒトにおける aromatase と性格・気質の関連性を調べる PET 試験で、女性において扁桃体の aromatase 量と攻撃性に、男性・女性ともに視床の aromatase 量と協調性に関連性が示されたことを、論文にて発表した (図 2, 3)。

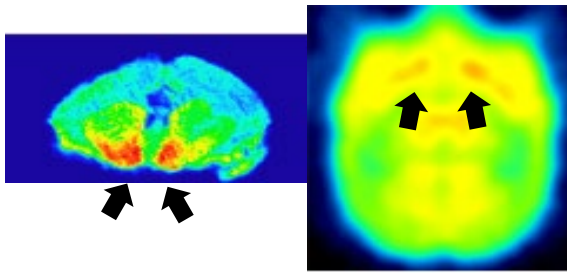


図 1. 標識されたオキシトシン受容体イメージング PET プローブ候補化合物のマーモセットにおけるオートラジオグラム (左、冠状断面) と PET 画像 (右、水平断面)。矢印で側坐核を示す。

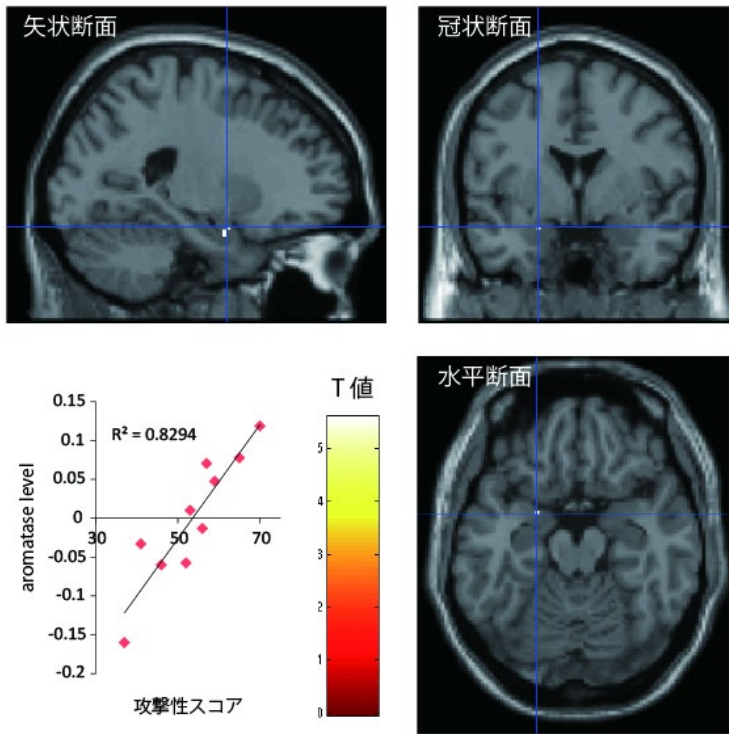


図 2. 脳内 aromatase 量と攻撃性に関連がある脳部位 (左扁桃体、女性)

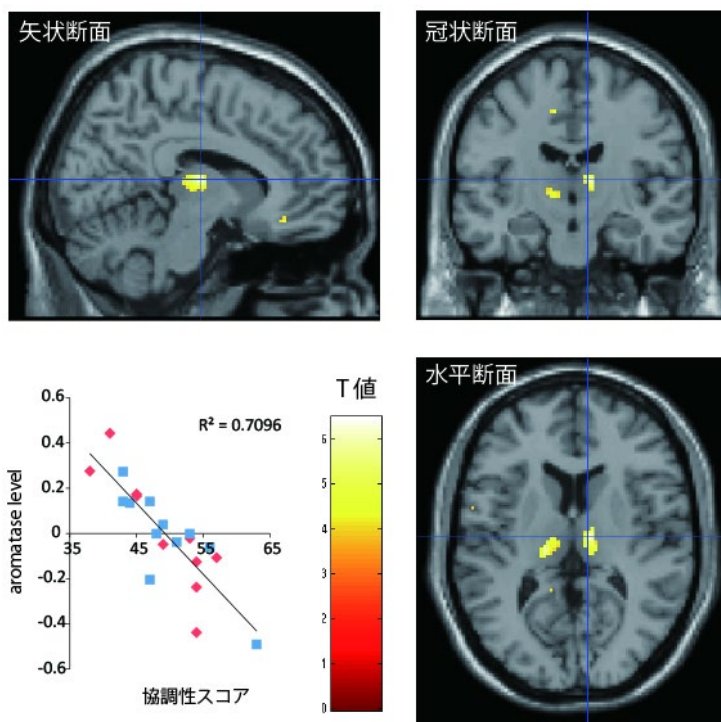


図 3. 脳内 aromatase 量と協調性に関連がある脳部位 (視床、男女とも)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takahashi Kayo, Hosoya Takamitsu, Onoe Kayo, Takashima Tadayuki, Tanaka Masaaki, Ishii Akira, Nakatomi Yasuhiro, Tazawa Shusaku, Takahashi Kazuhiro, Doi Hisashi, Wada Yasuhiro, Watanabe Yasuyoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Association between aromatase in human brains and personality traits	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35065-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 2.Kii I, Hirahara-Owada S, Yamaguchi M, Niwa T, Koike Y, Sonamoto R, Ito H, Takahashi K, Yokoyama C, Hayashi T, Hosoya T, Watanabe Y.	4. 巻 549
2. 論文標題 Quantification of receptor activation by oxytocin and vasopressin in endocytosis-coupled bioluminescence reduction assay using nanoKAZ.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analytical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 174-183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.ab.2018.04.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 1.Kusuhara H, Takashima T, Fujii H, Takashima T, Tanaka M, Ishii A, Tazawa S, Takahashi K, Takahashi K, Tokai H, Yano T, Kataoka M, Inano A, Yoshida S, Hosoya T, Sugiyama Y, Yamashita S, Hojo T, Watanabe Y.	4. 巻 32
2. 論文標題 Comparison of pharmacokinetics of newly discovered aromatase inhibitors by a cassette microdosing approach in healthy Japanese subjects.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 293-300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2017.09.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Takahashi K, Yokoyama C, Hirahara-Owada S, Niwa T, Suezaki Y, Ose T, Kawasaki A, Takeda C, Hayashinaka E, Wada Y, Kii I, Hayashi T, Hosoya T, Watanabe Y.
2. 発表標題 A challenge to PET imaging of oxytocin receptor distribution in the brain.
3. 学会等名 A3 Foresight Program Symposium 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takahashi K, Hosoya T, Onoe K, Doi H, Wada Y, Watanabe Y.
2 . 発表標題 Brain aromatase imaging and human personality.
3 . 学会等名 Brain & Brain PET 2019 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takahashi K, Hosoya T, Onoe K, Doi H, Wada Y, Watanabe Y
2 . 発表標題 Aromatase in the brain and human personality. -A PET study.
3 . 学会等名 NEURO2019
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Takahashi K, Yokoyama C, Hirahara-Owada S, Niwa T, Suezaki Y, Ose T, Kawasaki A, Takeda C, Hori Y, Hayashinaka E, Wada Y, Kii I, Hayashi T, Hosoya T, Watanabe Y
2 . 発表標題 A challenge to PET imaging of oxytocin receptor distribution in the brain.
3 . 学会等名 11th World Molecular Imaging Congress 2018 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kayo Takahashi
2 . 発表標題 Sex difference and indifference in brain aromatase expression by clinical PET study
3 . 学会等名 2016 Northeeastern Asian Conference on Molecular Imaging-based Precision Medicine ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4 . 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----