

平成 22 年 4 月 27 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19390308

研究課題名（和文）分子イメージングによる統合失調症のドーパミン神経伝達異常の解明

研究課題名（英文）Molecular Imaging of Dopamine Transmission in patients with schizophrenia.

研究代表者

大久保善朗（OKUBO YOSHIRO）

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：20213663

研究代表者の専門分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：神経科学、放射線、臨床

1. 研究計画の概要

統合失調症では脳内にドーパミン過剰伝達を想定されており（ドーパミン仮説）、抗精神病薬の臨床的力価とドーパミン D2 遮断作用が相関することから、特に D2 受容体の異常が想定されてきた。PET（ポジトロン CT）による分子イメージングでは、抗精神病薬の作用点を生きているヒトで直接評価することができる利点がある。本研究では、統合失調症患者を対象に分子イメージングを用いて検査を行うことによって、統合失調症患者のドーパミン系を中心とする神経伝達異常の解明を目指した。これまでに以下の研究を行った。

- （1）ドーパミン受容体と認知機能に関する研究
- （2）ドーパミン神経伝達を評価するための新規リガンドの開発研究
- （3）統合失調症のドーパミン D1 受容体に関する研究
- （4）統合失調症のドーパミントランスポーターに関する研究

2. 研究の進捗状況

- （1）ドーパミン受容体と認知機能に関する研究

健康被験者を対象に認知機能とドーパミン D1 および D2 受容体結合の関連を調べた。その結果、ヒトにおける扁桃体の神経活動とドーパミン D1、D2 受容体機能との関連を明らかにした。

- （2）ドーパミン神経伝達を評価するための新規リガンドの開発研究

ドーパミン D2 アゴニストリガンド [11C]MNPA および D1 アゴニストリガンド [11C]N-methyl-NNC-01-0259 の二つの新

規リガンドの開発を行なった。特に、[11C]MNPA を用いた PET 検査では、動脈血採血を行い、血液を入力関数として用い、3 コンパートメントモデル解析を行い、脳内ドーパミン D2 受容体のアゴニスト結合部位を定量した。さらに、小脳を参照領域として設定し、動脈血採血を必要としない簡便な定量法と比較検討した。その結果、[11C]MNPA は、尾状核、被殻で高い結合を示した。さらに、動脈血採血を必要としない、simplified reference tissue model を用いた簡便な定量法が、3 コンパートメントモデル解析とよく相関することも示した。以上より、[11C]MNPA を用いて D2 アゴニスト結合の測定が可能なことを明らかにした。

- （3）統合失調症のドーパミン D1 受容体に関する研究

[11C]NNC112 と [11C]SCH23390 の二種類の PET リガンドを用いて統合失調症患者においてドーパミン D1 受容体結合能が低下していることを確認した。

- （4）統合失調症のドーパミントランスポーターに関する研究

L-[β -11C]DOPA を用いて統合失調症患者群と健康対照群を対象に PET 検査を行い、統合失調症患者のドーパミン合成能の異常を調べた。その結果、統合失調症患者では、左尾上核においてドーパミン合成脳が亢進していること、視床と右側頭葉のドーパミン合成脳は症状の重症度と相関することを明らかにした。以上の結果は、統合失調症において、ドーパミン神経伝達が亢進しているという病態仮説、ドーパミン過剰仮説を支持する所見と思われた。

3. 現在までの達成度

②概ね順調に推移している。

従来の PET リガンドを用いた臨床研究および新規リガンドの開発研究が計画通りに進んでいる。

4. 今後の研究の推進方策

新規リガンドを用いて統合失調症の臨床研究をさらに進めて、研究期間中に得られた知見を総合的に解釈、検討し、統合失調症におけるドパミン神経伝達の異常を明らかにする。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1. Kosaka J, Takahashi H, Ito H, Takano A, Fujimura Y, Matsumoto R, Nozaki S, Yasuno F, Okubo Y, Kishimoto T, Suhara T. Decreased binding of [(11)C]NNC112 and [(11)C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. Life Sci. 2010 Mar 30..
2. Takano A, Arakawa R, Ito H, Tateno A, Takahashi H, Matsumoto R, Okubo Y, Suhara T. Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [11C]DAA1106. Int J Neuropsychopharmacol. 2010 Mar 30:1-8.
3. Takahashi H, Takano H, Kodaka F, Arakawa R, Yamada M, Otsuka T, Hirano Y, Kikyo H, Okubo Y, Kato M, Obata T, Ito H, Suhara T. Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human. J Neurosci. 2010 Feb 24;30(8):3043-7.
4. Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kashima H, Suhara T:Regional dopamine synthesis in patients with schizophrenia using L-[beta-11C]DOPA PET. Schizophr Res 108:78-84, 2009
5. Arakawa R, Ichimiya T, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Yasuno F, Kato M, Okubo Y, Suhara T:Increase in thalamic binding of [(11)C]PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter. J Psychiatr Res 43:1219-1223, 2009

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 2 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)
なし。

[その他]

なし。