

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17101

研究課題名（和文）PDE10Aイメージングを用いた多次元画像研究による統合失調症圏の層別化

研究課題名（英文）Classification of schizophrenia-related disorders by multimodal neuroimaging assessments of PDE10A

研究代表者

久保田 学（Kubota, Manabu）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：30760368

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症群および比較対照群に対してホスホジエステラーゼ 10A（PDE10A）リガンド[18F]MNI659を用いたPET撮像・定量解析を行った。またPDE10Aリガンド結合能とグルタミン酸量（MRS）および認知機能との相関を調べた。結果、PDE10Aリガンド結合能に関して診断の主効果がみられ、統合失調症群では線条体機能的下位領域における結合能が高くなっている可能性が示唆された。この結合能はグルタミン酸量とは有意な相関を示さず、また対照群で見られたこの結合能と認知機能との相関は統合失調症群では見られなかった。本結果から、統合失調症の病態にPDE10Aの状態が関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PDE10Aはドーパミン制御機構を担う細胞内酵素であり、その阻害薬は統合失調症の創薬ターゲットの一つとなっている。しかしこれまで統合失調症患者の生体脳におけるPDE10Aの状態や分布を調べた研究はほとんど存在しなかった。本研究により、統合失調症の病態にPDE10Aの状態変化が関与することが示された。この結果は統合失調症の病態理解および統合失調症をはじめとする精神疾患の新規治療戦略構築に寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Phosphodiesterase 10A (PDE10A) is a highly expressed enzyme in the basal ganglia, where cortical glutamatergic and midbrain dopaminergic inputs are integrated. We performed PET imaging with [18F]MNI-659, a specific PDE10A radioligand, to quantify PDE10A availabilities in the limbic, executive, and sensorimotor striatal functional subregions, and in the pallidum. Multivariate analysis of covariance demonstrated a significant main effect of diagnosis on the PDE10A radioligand availabilities, indicating higher availabilities in the sensorimotor striatum in patients. The availabilities in this subregion were significantly and negatively correlated with the BACS Tower of London subtest scores in controls but not in patients. Glutamate levels assessed with MRS did not correlate significantly with the availabilities in either group. The results suggest altered striatal PDE10A availability and associated local neural dysfunctions in patients with schizophrenia.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 ホスホジエステラーゼ PDE10A PET MRS striatum cognition [18F]MNI659

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、神経伝達の調節機構としてセカンドメッセンジャーの役割が注目されている。ホスホジエステラーゼ 10A (PDE10A) は、セカンドメッセンジャーである cAMP と cGMP を加水分解する細胞内酵素であり、線条体の中型有棘神経細胞 (MSN) や淡蒼球に高発現している。MSN は、ドーパミン D₁ 受容体を発現する直接路 D₁ タイプ神経と D₂ 受容体を発現する間接路 D₂ タイプ神経に分かれており、大脳皮質のグルタミン酸作動性入力と中脳のドーパミン作動性入力の統合や、行動反応に関与していると考えられる。

過去の非臨床研究から、PDE10A の阻害により、ドーパミン系およびグルタミン酸系のシグナル伝達の調節を介して統合失調症の治療効果がもたらされる可能性が示されている。動物研究からは、PDE10A 阻害薬はドーパミンの直接路 D₁ タイプ神経および間接路 D₂ タイプ神経の双方の調節の役割を担い、幻覚妄想症状や認知機能の改善効果を示すことが報告されている。一方で、PDE10A 欠損マウスでは NMDA 受容体拮抗薬により誘発される移所行動が低下することが報告されている。これらの知見から、PDE10A の阻害により統合失調症の症状・機能改善がもたらされる可能性が示唆される。またこうした作用を起こすメカニズムとして、線条体のドーパミンを介した効果、あるいは皮質-線条体領域のグルタミン酸の機能とも関連している可能性が考えられる。

これまで統合失調症において、PDE10A を標的とした臨床 PET 研究の報告は極めて少なく、患者生体内における PDE10A の状態についてはよくわかっていない。他方、過去の少数の PDE10A PET 研究の解析においては線条体の解剖学的下位区分が用いられている。統合失調症のドーパミン機能異常は線条体の機能的な下位区分における背側領域において特徴的と考えられているため、ドーパミン機能と密接に関わる PDE10A の状態を調べるには、線条体の機能的な下位区分を適用することが有用と考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、PET を用いて統合失調症患者を対象に PDE10A を可視化するリガンド [¹⁸F]MNI659 を用いた PET 撮像を行い、PDE10A の状態およびその症状・認知機能との関連を探索することを目的とした。さらに MRS 計測を行い、PDA10A と皮質-線条体領域におけるグルタミン酸との関連性についても探索した。

3. 研究の方法

統合失調症群 27 名 (27 名のうち 5 名は抗精神病薬未服薬) および比較対照群 27 名を対象とし、[¹⁸F]MNI659 を用いた PET 撮像を行なった。[¹⁸F]MNI659 結合能の指標には binding potentials (BR_{ND}) を用い、個人 MRI T1 強調画像を用いて線条体機能的な下位区分 (limbic, executive, sensorimotor subdivisions) および淡蒼球を関心領域に定め、小脳を参照領域として定量解析を行った。

年齢・性別を共変量とした multiple analysis of covariance (MANCOVA) を行い、 BR_{ND} に対する診断の主効果を調べた。

臨床症状および認知機能の評価にそれぞれ Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)、Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) を用いた。なお BACS には Verbal Memory, Digit Sequencing, Token Motor, Verbal Fluency, Symbol Coding, Tower of London の 6 つの下位尺度がある。加えて左側線条体 (striatum) および左側背外側前頭前野 (DLPFC) を対象領域に定めて MRS 撮像を行い (参加者のうち統合失調症群 24 名・対照群 17 名)、グルタミン酸量 (Glu) の定量を行った。これらの指標と [¹⁸F]MNI659 BR_{ND} との相関を調べた。

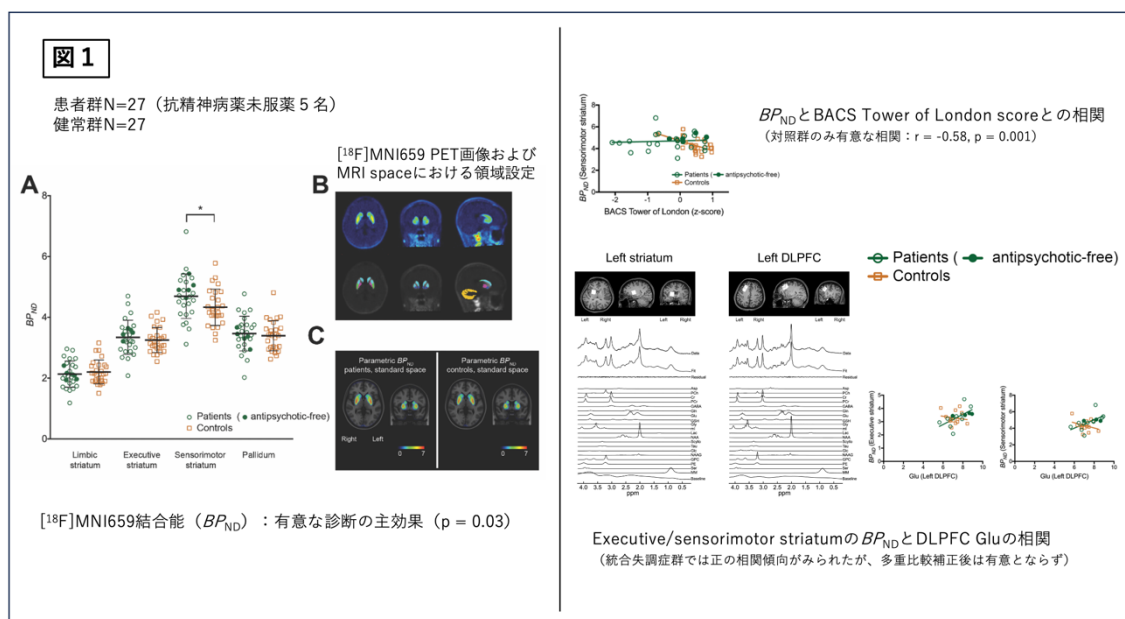
4. 研究成果

MANCOVA では有意な診断の主効果がみられ ($p = 0.03$)、統合失調症群において sensorimotor striatum の BR_{ND} 値が高くなっている可能性が示唆された (図 1: 左)。

BACS のすべての下位尺度で統合失調症群は対照群より得点が低かったが、対照群では BR_{ND} 値と BACS Tower of London の得点との間に有意な負の相関がみられた (Pearson's $r = -0.58$, $p = 0.001$) のに対して、統合失調症群ではこの相関は見られなかった (図 1: 右上)。PANSS を含め、他の臨床指標・認知機能指標と BR_{ND} との間には有意な相関はみられなかった。

Glu に関して、[¹⁸F]MNI659 BR_{ND} 値は左 striatum および左 DLPFC における Glu と有意な相関を示さなかった。解析対象を、PET・MRS 撮像を同日に行った例 (統合失調症群 14 名・対照群 14 名) に限定すると、統合失調症群では executive striatum ($r = 0.60$, $p = 0.02$)、sensorimotor striatum ($r = 0.58$, $p = 0.03$) の BR_{ND} と左 DLPFC の Glu との間に正の相関がみられたが、多重比較補正後には有意とはならなかった (図 1: 右下)。

本研究結果から、統合失調症の病態に脳内 PDE10A の状態変化が関与している可能性が示唆された。今後、統合失調症における PDE10A の変化について、認知機能や中脳-線条体ドーパミンおよび皮質-線条体グルタミン酸神経伝達との関連性を含め、そのメカニズムをさらに明確にするための研究が必要であると考えられた。



参考文献

- 1) Barret O, Thome D, Tavares A, et al. In vivo assessment and dosimetry of 2 novel PDE10A PET radiotracers in humans: ¹⁸F-MNI-659 and ¹⁸F-MNI-654. *J Nucl Med* Aug 2014;55(8):1297-1304.
- 2) Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacol Rev* Sep 2006;58(3):488-520.
- 3) Boden R, Persson J, Wall A, Lubberink M, Ekselius L, Larsson EM, Antoni G. Striatal phosphodiesterase 10A and medial prefrontal cortical thickness in patients with schizophrenia: a PET and MRI study. *Transl Psychiatry* Mar 7 2017;7(3):e1050.
- 4) Kubota M, Takahata K, Matsuoka K, et al. Positron Emission Tomography Assessments of Phosphodiesterase 10A in Patients With Schizophrenia. *Schizophr Bull* Dec 2 2022.
- 5) Kurose S, Kubota M, Takahata K, et al. Relationship between regional gray matter volumes and dopamine D₂ receptor and transporter in living human brains. *Hum Brain Mapp* May 20 2021.
- 6) Marques TR, Natesan S, Niccolini F, et al. Phosphodiesterase 10A in Schizophrenia: A PET Study Using [¹¹C]IMA107. *Am J Psychiatry* Jul 1 2016;173(7):714-721.
- 7) McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends Neurosci* Mar 2019;42(3):205-220.
- 8) Nishi A, Snyder GL. Advanced research on dopamine signaling to develop drugs for the treatment of mental disorders: biochemical and behavioral profiles of phosphodiesterase inhibition in dopaminergic neurotransmission. *J Pharmacol Sci* 2010;114(1):6-16.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kubota Manabu, Takahata Keisuke, Matsuoka Kiwamu, Sano Yasunori, Yamamoto Yasuharu, Tagai Kenji, Tarumi Ryosuke, Suzuki Hisaomi, Kurose Shin, Nakajima Shinichiro, Shiwaku Hiroki, Seki Chie, Kawamura Kazunori, Zhang Ming-Rong, Takahashi Hidehiko, Takado Yuhei, Higuchi Makoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Positron Emission Tomography Assessments of Phosphodiesterase 10A in Patients With Schizophrenia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sbac181	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 該当する
1. 著者名 Kubota Manabu, Kimura Yasuyuki, Shimojo Masafumi, et al.	4. 巻 41
2. 論文標題 Dynamic alterations in the central glutamatergic status following food and glucose intake: in vivo multimodal assessments in humans and animal models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 2928 ~ 2943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X211004150	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 該当する
1. 著者名 Kurose Shin, Kubota Manabu, Takahata Keisuke, Yamamoto Yasuharu, Fujiwara Hironobu, Kimura Yasuyuki, Ito Hiroshi, Takeuchi Hiroyoshi, Mimura Masaru, Suhara Tetsuya, Higuchi Makoto	4. 巻 42
2. 論文標題 Relationship between regional gray matter volumes and dopamine D2 receptor and transporter in living human brains	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Human Brain Mapping	6. 最初と最後の頁 4048 ~ 4058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hbm.25538	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 該当する
1. 著者名 Kubota Manabu, Moriguchi Sho, Takahata Keisuke, Nakajima Shinichiro, Horita Nobuyuki	4. 巻 31
2. 論文標題 Treatment effects on neurometabolite levels in schizophrenia: A meta-analysis dataset of proton magnetic resonance spectroscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 105862 ~ 105862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dib.2020.105862	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 該当する

1. 著者名 Yamamoto Yasuharu, Takahata Keisuke, Kubota Manabu, Takano Harumasa, Takeuchi Hiroyoshi, Kimura Yasuyuki, Sano Yasunori, Kurose Shin, Ito Hiroshi, Mimura Masaru, Higuchi Makoto	4. 巻 226
2. 論文標題 Differential associations of dopamine synthesis capacity with the dopamine transporter and D2 receptor availability as assessed by PET in the living human brain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 117543 ~ 117543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2020.117543	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 該当する

1. 著者名 Tagai Kenji, Ono Maiko, Kubota Manabu, et al.	4. 巻 109
2. 論文標題 High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer 's and Non-Alzheimer 's Disease Tauopathies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 42 ~ 58.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2020.09.042	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 該当する

1. 著者名 Kubota Manabu, Moriguchi Sho, Takahata Keisuke, Nakajima Shinichiro, Horita Nobuyuki	4. 巻 222
2. 論文標題 Treatment effects on neurometabolite levels in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Research	6. 最初と最後の頁 122 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.schres.2020.03.069	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 該当する

1. 著者名 Yoshihara Yujiro, Lisi Giuseppe, Yahata Noriaki, Fujino Junya, Matsumoto Yukiko, Miyata Jun, Sugihara Gen-ichi, Urayama Shin-ichi, Kubota Manabu, et al.	4. 巻 46
2. 論文標題 Overlapping but Asymmetrical Relationships Between Schizophrenia and Autism Revealed by Brain Connectivity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Schizophrenia Bulletin	6. 最初と最後の頁 1210 ~ 1218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/schbul/sbaa021	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 該当する

1. 著者名 Tagai Kenji, Ono Maiko, Kubota Manabu, et al.	4. 巻 -
2. 論文標題 High-contrast in-vivo imaging of tau pathologies in Alzheimer 's and non-Alzheimer 's disease tauopathies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 medRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.03.05.20028407	査読の有無 無
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 該当する

1. 著者名 Kubota Manabu, Seki Chie, Kimura Yasuyuki, Takahata Keisuke, Shimada Hitoshi, Takado Yuhei, Matsuoka Kiwamu, Tagai Kenji, Sano Yasunori, Yamamoto Yasuharu, Okada Maki, Kikuchi Tatsuya, Ichise Masanori, Kawamura Kazunori, Zhang Ming-Rong, Higuchi Makoto	4. 巻 48
2. 論文標題 A first-in-human study of 11C-MTP38, a novel PET ligand for phosphodiesterase 7	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	6. 最初と最後の頁 2846 ~ 2855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00259-021-05235-0	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 該当する

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Kubota Manabu, Takahata Keisuke, Matsuoka Kiwamu, Sano Yasunori, Yamamoto Yasuharu, Tagai Kenji, Tarumi Ryosuke, Suzuki Hisaomi, Kurose Shin, Nakajima Shinichiro, Shiwaku Hiroki, Seki Chie, Kawamura Kazunori, Zhang Ming-Rong, Takahashi Hidehiko, Takado Yuhei, Higuchi Makoto
2. 発表標題 Positron emission tomography assessments of phosphodiesterase 10A in patients with schizophrenia
3. 学会等名 Annual meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久保田学, 高畑圭輔, 松岡究, 佐野康徳, 山本保天, 互健二, 垂水良介, 鈴木寿臣, 黒瀬心, 中島振一郎, 塩飽裕紀, 関干江, 河村和紀, 張明栄, 高橋英彦, 高堂裕平, 樋口真人
2. 発表標題 PETを用いた統合失調症患者におけるホスホジエステラーゼ10A (PDE10A) の評価
3. 学会等名 第44回日本生物学的精神医学会年会・第32回日本臨床精神神経薬理学会年会・第52回日本神経精神薬理学会年会・第6回日本精神薬学会総会 4学会合同年会 (BPCNP/NPPP4学会合同年会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久保田学
2. 発表標題 線条体ドーパミン機能に着目した統合失調症の病態理解 -PET研究の知見を中心に-
3. 学会等名 第44回日本生物学的精神医学会年会・第32回日本臨床精神神経薬理学会年会・第52回日本神経精神薬理学会年会・第6回日本精神薬学会総会 4学会合同年会 (BPCNP/NPPP4学会合同年会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久保田学
2. 発表標題 ヒト生体脳の標的分子可視化技術に基づく精神神経疾患の新規治療戦略 (学術奨励賞受賞講演)
3. 学会等名 第51回日本神経精神薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保田学、木村泰之、下條雅文、高堂裕平、Joao M.N. Duarte、田桑弘之、関千江、島田斉、高畑圭輔、北村聡一郎、森口翔、互健二、小嶋隆行、中原仁、富田裕、徳永正希、前田純、市瀬正則、須原哲也、樋口真人
2. 発表標題 食事およびグルコース摂取に伴う脳内グルタミン酸の動的変化：ヒトおよび動物における生体内マルチモーダル評価
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会年会合同年会 (BPNP2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保田学、関千江、木村泰之、高畑圭輔、島田斉、高堂裕平、松岡究、互健二、佐野康徳、山本保天、岡田真希、菊池達矢、市瀬正則、河村和紀、張明栄、樋口真人
2. 発表標題 ホスホジエステラーゼ7の新規PETリガンド、11C-MTP38を用いたfirst in human試験
3. 学会等名 第43回日本生物学的精神医学会・第51回日本神経精神薬理学会年会合同年会 (BPNP2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 久保田学、森口翔、高畑圭輔、中島振一郎、堀田信之
2. 発表標題 統合失調症において治療が脳内代謝物におよぼす影響についての検討：MRS研究の系統的レビューとメタ解析
3. 学会等名 第15回統合失調症学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kubota Manabu, Seki Chie, Kimura Yasuyuki, Takahata Keisuke, Shimada Hitoshi, Takado Yuhei, Matsuoka Kiwamu, Tagai Kenji, Sano Yasunori, Yamamoto Yasuharu, Kikuchi Tatsuya, Ichise Masanori, Kawamura Kazunori, Zhang Ming-Rong, Higuchi Makoto
2. 発表標題 A first-in-human study of [11C]MTP38, a novel PET ligand for phosphodiesterase 7.
3. 学会等名 CINP 2021 Virtual World Congress; 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kubota Manabu et al.
2. 発表標題 Treatment effects on neurometabolite levels in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies.
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kubota Manabu et al.
2. 発表標題 Tau accumulation and metabotropic glutamate receptor subtype 5 binding in patients with frontotemporal lobar degeneration: A PET study.
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kubota Manabu et al.
2. 発表標題 Alterations of central metabotropic glutamate receptor 5 binding and glutamate concentrations by food intake
3. 学会等名 14th World Congress of Biological Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kubota Manabu
2. 発表標題 PET and MRI imaging in schizophrenia: How can we preserve cognition in schizophrenia?
3. 学会等名 14th World Congress of Biological Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kubota Manabu
2. 発表標題 Progressive brain change and its association with IQ change in schizophrenia
3. 学会等名 14th World Congress of Biological Psychiatry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 久保田 学
2. 発表標題 統合失調症の脳構造および分子神経基盤に関する統合的画像研究
3. 学会等名 第 41回日本生物学的精神医学会 若手研究者育成プログラム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 久保田 学	4. 発行年 2021年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 5
3. 書名 『統合失調症治療の新たなストラテジー 第2版』 「Part 2-4. 画像からみた統合失調症の脳機能」	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------