

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591382

研究課題名(和文) 健常人における脳内セロトニン神経系に関する統合的データベースの作成

研究課題名(英文) Normal database of the serotonergic neurotransmission system in living human brain as measured positron emission tomography

研究代表者

高野 晴成 (TAKANO HARUMASA)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員

研究者番号：30348792

研究成果の概要(和文)：健常人を対象に positron emission tomography を用いてセロトニントランスポーター(5HTT)とセロトニン 1A(5HT1A)受容体結合能を測定した。5HTT の結合能は線条体、縫線核、視床で高く、大脳皮質で低かった。一方 5HT1A 受容体は海馬で高く、大脳皮質、縫線核、線条体で中等度であり、視床で低かった。また、一部の脳部位で 5HTT と 5HT1A 受容体の結合能は逆相関していた。

研究成果の概要(英文)：We performed positron emission tomography study on serotonin transporter (5HTT) and serotonin 1A receptor (5HT 1A) in healthy subjects. High binding of 5HTT was observed in the striatum, raphe nucleus, and thalamus, whereas low binding in the cerebral cortex. In contrast, high binding of 5HT1A was observed in the hippocampus, cerebral cortex, and raphe nucleus, moderate binding in the cerebral cortex, raphe nucleus, and striatum, and low binding in the thalamus. Furthermore, negative correlations in binding between 5HTT and 5HT1A were observed in some brain regions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学 B

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：脳・神経、セロトニン、脳画像、放射線、うつ病

1. 研究開始当初の背景

脳内セロトンは気分、感情、衝動性、食行動、睡眠などの様々な精神機能に重要な役割を果たしており、気分障害を初めとした精神疾患の病態に密接に関与していることが示唆されている。また、セロトニン神経系は多くの抗うつ薬や抗不安薬の作用点であるが、その作用機序の検討はほとんどが動物実験に基づいており、人間を対象とした研究が望まれる。ヒトの脳内セロトニン神経系にはトランスポーターと 14 種類以上の受容体が存在することが知られている。なかでもセロトニントランスポーターは抗うつ薬の主たる作用点であり、また、セロトニン 1A 受容体は様々な向精神薬の作用点であり重要であり、両者は PET 用トレーサーが開発されてきている。しかしながら、それぞれを用いての臨床研究は過去になされているが、同一個人内での両者の結合能の相互関係を検討した報告はなされていない。

2. 研究の目的

PET を用いて同一被験者においてセロトニントランスポーターおよびセロトニン 1A 受容体の結合能を測定し、健常人におけるそれぞれの解剖学的局在および機能局在を検討し、過去の PET 研究や死後脳を用いた autoradiography の結果と比較する。また、それぞれの個人間変動と個人内のセロトニントランスポーターとセロトニン 1A 受容体の関係を検討する。

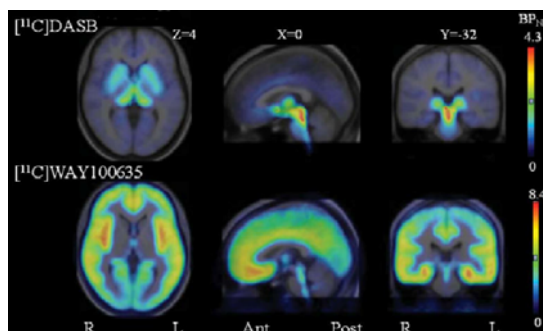
3. 研究の方法

17 名の健常男性を対象に、同一個人においてセロトニン・トランスポーター(5-HTT)測定用放射性リガンド[C-11]DASB およびセロトニン 1A(5HT1A)受容体測定用放射性リガンド[C-11]WAY-100635 による PET 検査を施行した。個々の被験者の PET 画像データを、各個人の magnetic resonance imaging (MRI) 形態画像を参照して解剖学的標準化を行った。次に、小脳を参照領域として 5-HTT および 5HT1A 受容体の結合能をそれぞれ計算し、パラメトリック画像を作成した。

4. 研究成果

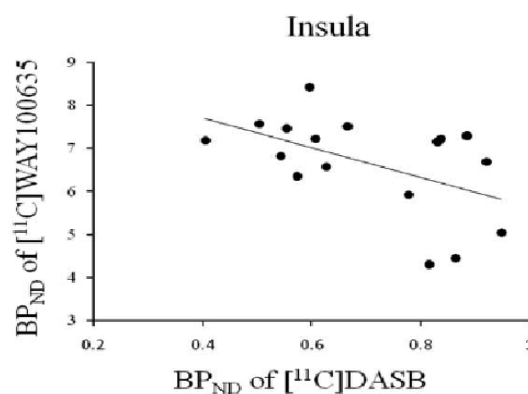
5HTT の結合能は線条体、縫線核、視床で相対的に高く、大脳皮質、辺縁系で低かった。一方、5HT1A 受容体の結合能は海馬で相対的に最も高く、前部帯状回、大脳皮質、縫線核、線条体で中等度であり、視床で低かった (図 1)。これらは過去の死後脳研究での分布と概ね一致していたが、PET の分解能の限界から相対的に低い値にとどまっているものもあった。

図 1



また、同一個人内において [C-11]DASB と [C-11]WAY-100635 の結合能の間に、島 (図 2)、前部および後部帯状回、前頭葉、側頭葉、頭頂葉皮質において有意な逆相関の関係がみられた。この結果はすなわち、セロトニン伝達が高いものはシナプス前膜のセロトニントランスポーターの結合能が高く、シナプス後膜のセロトニン 1A 受容体が低い傾向がみられ、逆もまたしかりで、両者は相補的に機能してセロトニン伝達を調節している可能性が考えられた。さらに、これらのデータベースはセロトニンが関与すると考えられる精神神経疾患の病態生理や治療薬の作用機序を検討する上で重要な基礎データになると期待される。今後は性格傾向や心理機能との関連や生理指標との関連の検討が必要である。

図 2



5. 主な発表論文等

(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 3 件)

①. Takano H., Ito H., Takahashi H., Arakawa R., Okumura M., Kodaka F., Otsuka

T., Kato M., Suhara T.
Serotonergic neurotransmission in the living human brain: A positron emission tomography study using [11C]DASB and [11C]WAY100635 in young healthy men. Synapse 2011 ; 65(7):624-633 査読あり

②. 高野 晴成, 須原 哲也
Positron Emission Tomography を用いた脳と薬物の分子イメージング
脳と精神の医学 2008 ; 19(3):157-163 査読なし

③. 高野 晴成, 高橋 英彦, 伊藤 浩, 須原 哲也
向精神薬開発における分子イメージング PET による受容体、トランスポーターの評価
Brain and Nerve 2007 ; 59(3):215-220 査読なし

〔学会発表〕(計6件)

①. 高野 晴成
脳核医学的手法を用いた電気けいれん療法の作用機序の検討
第32回日本生物学的精神医学会
2010/10/7-9 : 福岡県北九州市

②. 高野 晴成, 伊藤 浩, 荒川 亮介, 高橋 英彦, 三好 美智恵, 小高 文聰, 須原 哲也
健常人の個人内の脳内セロトニントランスポーターとセロトニン 1A 受容体の関連-PET による検討
第49回日本核医学会学術総会
2009/10/02 : 旭川市

③. Takano H., Ito H., Takahashi H., Arakawa R., Miyoshi M., Kodaka F., Okumura M., Otsuka T., Suhara T.
Correlation between Intraindividual Serotonin Transporter and Serotonin 1A Receptor in Normal Male Subjects: A Positron Emission Tomography Study
Brain '09 & Brain PET '09 2009/6/29-7/3
Chicago, IL USA

④. 高野 晴成, 伊藤 浩, 高橋 英彦, 荒川 亮介, 奥村 正紀, 小高 文聰, 大塚 達以, 須原 哲也
PET によるヒト脳内セロトニン神経系の正常データベースの作成
第48回日本核医学会学術総会
2008/10/25 : 幕張、千葉

⑤. Takano H., Ito H., Takahashi H., Arakawa R., Kodaka F., Sekine M., Miyoshi

M., Suhara T.
A Database of the Intraindividual Presynaptic Serotonin Transporter and Postsynaptic Serotonin 1A Receptor Functions: A PET Study with [C-11]WAY-100635 and [C-11]DASB
Neuroreceptor Mapping 2008
2008/07/17 : Pittsburgh, USA

⑥. 高野 晴成, 伊藤 浩, 高橋 英彦, 須原 哲也
健常人における PET を用いた脳内セロトニン神経系のデータベースの作成
第47回日本核医学会学術総会 2007
2007/11/04 : 仙台

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高野 晴成 (TAKANO HARUMASA)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員

研究者番号 : 30348792

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

高橋 英彦 (TAKAHASHI HIDEHIKO)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・客員研究員

研究者番号 : 60415429

伊藤 浩 (ITO HIROSHI)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー

研究者番号 : 20360357

須原 哲也 (SUHARA TETSUYA)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・グループリーダー

研究者番号 : 90216490