

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月19日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591587

研究課題名（和文） PETによる向精神薬の神経シナプス前および後機能への薬理作用の画像医学的解明

研究課題名（英文） Effects of antipsychotic drugs on pre- and postsynaptic dopaminergic functions measured by PET

研究代表者

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・プログラムリーダー

研究者番号：20360357

研究成果の概要（和文）：

統合失調症の治療薬である抗精神病薬は後シナプスに存在するドーパミンD₂レセプターに作用するが、ドーパミンD₂レセプターの遮断薬である抗精神病薬のリスペリドンおよび部分作動薬である抗精神病薬のアリピプラゾールが前シナプス機能であるドーパミン生成能に与える影響を、健常人においてPETにより測定した。両抗精神病薬共に服薬前の脳内ドーパミン生成能と服薬による脳内ドーパミン生成能変化率との間に有意な負の相関をみとめ、脳内ドーパミン生成能を安定化させる作用があることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Effects of antipsychotic drugs have been considered to be mediated by modulation of postsynaptic dopamine D₂ receptors. To investigate the effects of antagonist or partial agonist antipsychotics on presynaptic functions of dopaminergic neurotransmission, changes in dopamine synthesis capacity by antipsychotics, risperidone or aripiprazole, were measured by PET in healthy men. For both antipsychotics, significant negative correlations were observed between the baseline dopamine synthesis capacity and the changes in dopamine synthesis capacity by antipsychotics, indicating that these antipsychotics can be assumed to stabilize the dopamine synthesis capacity.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 1,800,000 | 540,000 | 2,340,000 |
| 2010年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 2011年度 | 800,000 | 240,000 | 1,040,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：PET、向精神薬、抗精神病薬、ドーパミン、ドーパミン受容体

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の治療薬である抗精神病薬の主要な作用は主に後シナプスに存在するドーパミン D₂ レセプターの遮断作用であり、抗精神病薬によるレセプター占有率が 70%以上で抗精神病作用が、80%以上で主要な副作用である錐体外路症状が出現するとされている。これに基づき、抗精神病薬による脳内ドーパミン D₂ レセプター占有率の PET (positron emission tomography) による測定が、薬物治療効果の判定の客観的な指標として種々の抗精神病薬を対象に行われている。抗精神病薬の中でも第 2 世代抗精神病薬は第 1 世代に比べより少ない副作用頻度で治療効果が得られるとされており、その原因として抗精神病薬によるドーパミン D₂ レセプター占有率の脳内局所差の存在が提唱されているが、我々は、PET を用いた精密な測定によりこのような脳内局所差は存在しないことを示した (Ito et al. Int J Neuropsychopharmacol 2009)。一方、抗精神病薬によるドーパミン D₂ レセプターの遮断作用がドーパミン作動性神経のシナプス前機能に及ぼす影響については、治療効果および副作用の発現機構を解明する上で重要なことであるがあまり検討されておらず、動物実験においてドーパミン D₂ レセプターの遮断薬で脳内ドーパミン生成の亢進、作動薬でドーパミン生成の低下がみられたとする報告がある。また、統合失調症患者において、抗精神病薬の投与直後での脳内ドーパミン生成の亢進や慢性投与でのドーパミン生成の低下が示唆されているが、ヒト生体における系統的な検討はなされていない。

本研究では、従来から臨床で用いられているドーパミン D₂ レセプターのアンタゴニスト (遮断薬) である抗精神病薬および近年臨床で用いられ始めたアゴニスト (作動薬) である抗精神病薬を用いて、抗精神病薬がシナプス前機能であるドーパミン生成能に与える影響を正常人において明らかにし、シナプス後機能であるドーパミン D₂ レセプターの占有率との相互関係を調べる。2 種類の薬理学的作用の異なる抗精神病薬による脳内ドーパミン生成能変化率とドーパミン D₂ レセプター占有率との関係から、シナプス前機能およびシナプス後機能の両者を含むドーパミン作動性神経系全体への抗精神病薬の薬理学的作用機序を明らかにする。これにより、統合失調症における抗精神病薬の治療効果の発現機構を解明するための基礎データとしての薬理学的画像データベースを構築する。

2. 研究の目的

抗精神病薬のドーパミン作動性神経系のシナプス前機能およびシナプス後機能への薬理作用およびその相互関係を PET を用いて明らかにするべく、健常人を対象に抗精神病薬服薬前および服薬後で、トレーサーとして [¹¹C]DOPA および [¹¹C]raclopride を用いた PET 検査を施行する。これにより、ドーパミン作動性神経系のシナプス前機能である脳内ドーパミン生成能およびシナプス後機能であるドーパミン D₂ レセプター結合能を測定し、抗精神病薬投与時の脳内ドーパミン生成能の変化率およびドーパミン D₂ レセプターの占有率を算出する。服薬する抗精神病薬としては、従来から臨床で用いられているドーパミン D₂ レセプターのアンタゴニストである抗精神病薬および近年臨床で用いられ始めた部分アゴニストである抗精神病薬を用い、ドーパミン D₂ レセプターへの薬理学的作用の異なる 2 種類の抗精神病薬による脳内ドーパミン生成能変化率から、抗精神病薬のシナプス前機能への影響を明らかにする。さらにドーパミン D₂ レセプター占有率との関係をみることにより、抗精神病薬のドーパミン作動性神経系シナプス前機能およびシナプス後機能への薬理作用の相互関係を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) ドーパミン D₂ レセプターのアンタゴニストである抗精神病薬による脳内ドーパミン生成能変化およびドーパミン D₂ レセプター占有率の測定

精神・神経疾患や他の脳神経疾患の既往がなく、頭部 MRI (magnetic resonance imaging) 検査にて明らかな器質的異常をみとめなかった 21~29 歳の健常男性志願者 12 名を対象に、抗精神病薬服薬前および服薬後の 2 日間でトレーサーとして [¹¹C]DOPA および [¹¹C]raclopride を用いた PET 検査を行い、服薬前および服薬後の脳内局所におけるドーパミン生成能とドーパミン D₂ レセプター結合能を測定した。抗精神病薬としては、臨床で広く用いられている第 2 世代抗精神病薬のリスペリドンを使用した。PET 検査はトレーサーの静脈内注射と同時に 60~90 分間のダイナミック測定を行い、得られた PET 画像に関心領域を設定して、コンパートメントモデル解析により脳内ドーパミン生成能およびドーパミン D₂ レセプター結合能を計算した。服薬前および服薬後のドーパミン生成能からその変化率を、服薬前および服薬後の結合能値からレセプター占有率を求め、シナプス前機能である脳内ドーパミン生成能の抗精神病薬服薬による変化と、抗精神病薬の薬物治療効果判定指標であるドーパミン D₂ レ

セプター占有率との相関を検討した。

(2) ドーパミン D₂ レセプターの部分アゴニストである抗精神病薬による脳内ドーパミン生成能変化およびドーパミン D₂ レセプター占有率の測定

精神・神経疾患や他の脳神経疾患の既往がなく、頭部 MRI (magnetic resonance imaging) 検査にて明らかな器質的異常をみとめなかった 21~34 才の健常男性志願者 12 名を対象に、抗精神病薬服薬前および服薬後の 2 日間でトレーサーとして [¹¹C]DOPA および [¹¹C]raclopride を用いた PET 検査を行い、服薬前および服薬後の脳内局所におけるドーパミン生成能とドーパミン D₂ レセプター結合能を測定した。抗精神病薬としては、近年臨床で用いられ始めた部分アゴニストである抗精神病薬のアリピプラゾールを使用した。PET 検査はトレーサーの静脈内注射と同時に 60~90 分間のダイナミック測定を行い、得られた PET 画像に関心領域を設定して、コンパートメントモデル解析により脳内ドーパミン生成能およびドーパミン D₂ レセプター結合能を計算した。服薬前および服薬後のドーパミン生成能からその変化率を、服薬前および服薬後の結合能値からレセプター占有率を求め、シナプス前機能である脳内ドーパミン生成能の抗精神病薬服薬による変化と、抗精神病薬の薬物治療効果判定指標であるドーパミン D₂ レセプター占有率との相関を検討した。

4. 研究成果

ドーパミン D₂ レセプターのアンタゴニストである抗精神病薬のリスペリドン、部分アゴニストである抗精神病薬のアリピプラゾールの両者共、服薬による脳内ドーパミン生成能変化率とドーパミン D₂ レセプター占有率との間に明らかな相関はみとめられなかったが、服薬前の脳内ドーパミン生成能と服薬による脳内ドーパミン生成能変化率との間には有意な負の相関がみられ(図 1, 2)、脳内ドーパミン生成能が服薬により一定値に収束する傾向がみられた。また、脳内ドーパミン生成能が一定値に収束する傾向は、アリピプラゾールよりもリスペリドンでより顕著であった。

これらの結果は、ドーパミン D₂ レセプターのアンタゴニストおよび部分アゴニストである抗精神病薬共に脳内ドーパミン生成能を安定化させる作用があることを示すものであり、抗精神病薬が前シナプス機能に及ぼす影響も統合失調症における治療効果発現のメカニズムに関与している可能性が示唆された。

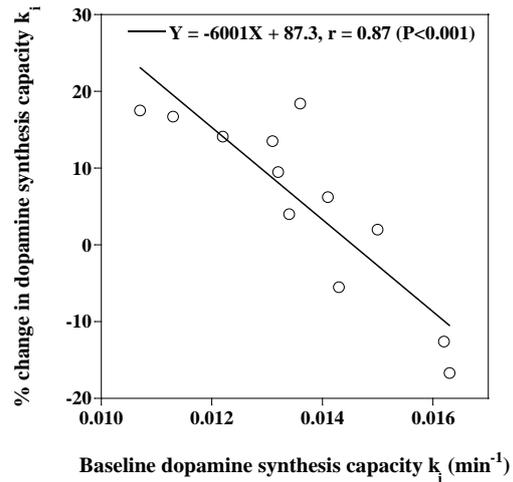


図 1 被殻におけるリスペリドン服薬前の脳内ドーパミン生成能とリスペリドン服薬による脳内ドーパミン生成能変化率との関係。

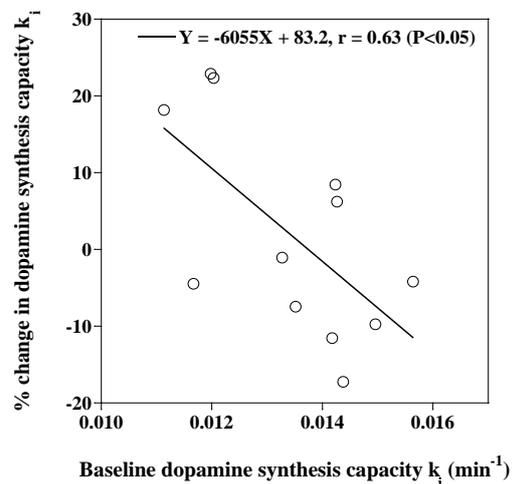


図 2 被殻におけるアリピプラゾール服薬前の脳内ドーパミン生成能とアリピプラゾール服薬による脳内ドーパミン生成能変化率との関係。

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 22 件)

① 伊藤 浩. 脳神経 PET と治療戦略. 核医学検査の新しい展開~治療戦略への応用. 映像情報メディカル, 査読無, Vol. 43, 2011, 850-854

② Ito H, Kodaka F, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Shimada H, Suhara T. Relation between presynaptic and postsynaptic dopaminergic functions measured by positron emission tomography: implication of dopaminergic tone. J Neurosci, 査読有,

Vol. 31, 2011, 7886-7890
<http://www.jneurosci.org/content/31/21/7886.long>

③ 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*, 査読有, Vol. 65, 2011, 624-633
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/syn.20883/abstract?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+disrupted+on+9+June+from+10%3A00-12%3A00+BST+%2805%3A00-07%3A00+EDT%29+for+essential+maintenance>

④ Kodaka F, Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Okumura M, Otsuka T, Nakayama K, Hallidin C, Farde L, Suhara T. Effect of risperidone on high-affinity state of dopamine D₂ receptors: a PET study with agonist ligand [¹¹C](R)-2-CH₃-N-n-propylnorapomorphine. *Int J Neuropsychopharmacol*, 査読有, Vol. 14, 2011, 83-89
<http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=7928662>

⑤ 伊藤 浩. PETの新しい活用法—抗精神病薬開発における有用性—. *Isotope News*, 査読無, Vol. 10(No.678), 2010, 2-5

⑥ 伊藤 浩. 脳疾患における分子イメージング 核医学による脳病態の観察. *臨床放射線*, 査読無, Vol. 55, 2010, 483-486

⑦ Seki C, Ito H, Ichimiya T, Arakawa R, Ikoma Y, Shidahara M, Maeda J, Takano A, Takahashi H, Kimura Y, Suzuki K, Kanno I, Suhara T. Quantitative analysis of dopamine transporters in human brain using [¹¹C]PE2I and positron emission tomography: evaluation of reference tissue models. *Ann Nucl Med*, 査読有, Vol. 24, 2010, 249-260
<http://www.springerlink.com/content/7680221811nv4r1w/>

⑧ Kodaka F, Ito H, Shidahara M, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Nakayama K, Suhara T. Positron emission tomography inter-scanner differences in dopamine D₂ receptor binding measured with [¹¹C]FLB457. *Ann Nucl Med*, 査読有, Vol. 24, 2010,

671-677
<http://www.springerlink.com/content/m70604270017g456/>

⑨ Fujimura Y, Ito H, Takahashi H, Yasuno F, Ikoma Y, Zhang MR, Nanko S, Suzuki K, Suhara T. Measurement of dopamine D₂ receptors in living human brain using [¹¹C]raclopride with ultra-high specific radioactivity. *Nucl Med Biol*, 査読有, Vol. 37, 2010, 831-835
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969805110002283>

⑩ Arakawa R, Okumura M, Ito H, Takano A, Takahashi H, Takano H, Maeda J, Okubo Y, Suhara T. Positron emission tomography measurement of dopamine D₂ receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry*, 査読有, Vol. 71, 2010, 1131-1137
http://article.psychiatrist.com/dao_1-1ogin.asp?ID=10006739&RSID=16946401171139

⑪ Arakawa R, Ito H, Okumura M, Takano A, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T. Extrastriatal dopamine D₂ receptor occupancy in olanzapine-treated patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 査読有, Vol. 260, 2010, 345-350
<http://www.springerlink.com/content/d15876721x0tqx19/>

⑫ Arakawa R, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T. Dopamine D₂ receptor occupancy by perospirone: a positron emission tomography study in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)*, 査読有, Vol. 209, 2010, 285-290
<http://www.springerlink.com/content/j7038357525x8677/>

⑬ Shidahara M, Ito H, Otsuka T, Ikoma Y, Arakawa R, Kodaka F, Seki C, Takano H, Takahashi H, Turkheimer FE, Kimura Y, Kanno I, Suhara T. Measurement error analysis for the determination of dopamine D₂ receptor occupancy using the agonist radioligand [¹¹C]MNPA. *J Cereb Blood Flow Metab*, 査読有, Vol. 30, 2010, 187-195
<http://www.nature.com/jcbfm/journal/v30/n1/full/jcbfm2009193a.html>

⑭ Ito H, Yokoi T, Ikoma Y, Shidahara M, Seki C, Naganawa M, Takahashi H, Takano H, Kimura Y, Ichise M, Suhara T. A new graphic plot analysis for determination of neuroreceptor binding in positron emission tomography studies. *Neuroimage*, 査読有, Vol. 49, 2010, 578-586
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811909007915>

⑮ Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Kodaka F, Okumura M, Otsuka T, Suhara T. Effects of the antipsychotic risperidone on dopamine synthesis in human brain measured by positron emission tomography with L-[β - ^{11}C]DOPA: a stabilizing effect for dopaminergic neurotransmission? *J Neurosci*, 査読有, Vol. 29, 2009, 13730-13734
<http://www.jneurosci.org/content/29/43/13730.long>

⑯ Miyoshi M, Ito H, Arakawa R, Takahashi H, Takano H, Higuchi M, Okumura M, Otsuka T, Kodaka F, Sekine M, Sasaki T, Fujie S, Seki C, Maeda J, Nakao R, Zhang MR, Fukumura T, Matsumoto M, Suhara T. Quantitative analysis of peripheral benzodiazepine receptor in the human brain using PET with ^{11}C -AC-5216. *J Nucl Med*, 査読有, Vol. 50, 2009, 1095-1101
<http://jnm.snmjournals.org/content/50/7/1095.long>

⑰ 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*, 査読有, Vol. 43, 2009, 1219-1223
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395609000892>

⑱ Otsuka T, Ito H, Halldin C, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Okumura M, Kodaka F, Miyoshi M, Sekine M, Seki C, Nakao R, Suzuki K, Finnema S, Hirayasu Y, Suhara T, Farde L. Quantitative PET analysis of the dopamine D_2 receptor agonist radioligand ^{11}C -(R)-2-CH30-N-n-propylnorapomorphine in the human brain. *J Nucl Med*, 査読有, Vol. 50, 2009, 703-710
<http://jnm.snmjournals.org/content/50/5/703.long>

⑲ Ito H, Arakawa R, Takahashi H, Takano H, Okumura M, Otsuka T, Ikoma Y, Shidahara M, Suhara T. No regional difference in dopamine D2 receptor occupancy by the second-generation antipsychotic drug risperidone in humans: a positron emission tomography study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 査読有, Vol. 12, 2009, 667-675
<http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=5564868>

⑳ 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-[β - ^{11}C]DOPA PET. *Schizophr Res*, 査読有, Vol. 108, 2009, 78-84
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092099640800515X>

㉑ Shidahara M, Seki C, Naganawa M, Sakata M, Ishikawa M, Ito H, Kanno I, Ishiwata K, Kimura Y. Improvement of likelihood estimation in Logan graphical analysis using maximum a posteriori for neuroreceptor PET imaging. *Ann Nucl Med*, 査読有, Vol. 23, 2009, 163-171
<http://www.springerlink.com/content/f871160t8743p662/?MUD=MP>

㉒ Tokunaga M, Seneca N, Shin RM, Maeda J, Obayashi S, Okauchi T, Nagai Y, Zhang MR, Nakao R, Ito H, Innis RB, Halldin C, Suzuki K, Higuchi M, Suhara T. Neuroimaging and physiological evidence for involvement of glutamatergic transmission in regulation of the striatal dopaminergic system. *J Neurosci*, 査読有, Vol. 29, 2009, 1887-1896
<http://www.jneurosci.org/content/29/6/1887.long>

[学会発表] (計 13 件)

① 伊藤 浩. 核医学① 脳: 変性疾患 (認知症等). 第 47 回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2011 年 10 月 21-23 日、下関市

② 伊藤 浩. 核医学; 脳. 第 22 回放射線科認定医試験講習会、2011 年 7 月 13 日、東京都板橋区

③ 伊藤 浩. 神経放射線における分子イメ

ーシングの可能性. 第 40 回日本神経放射線学会、2011 年 2 月 24-26 日、東京都品川区

④ 伊藤 浩、高橋英彦、高野晴成、荒川亮介、小高文聰、須原哲也. ドーパミン作動性神経系における前シナプス機能と後シナプス機能の関係. 第 50 回日本核医学会学術総会、2010 年 11 月 11-13 日、さいたま市

⑤ 伊藤 浩. 脳機能イメージング. PET による脳機能イメージング. 第 29 回日本医用画像工学会大会、2010 年 7 月 30-31 日、神奈川県伊勢原市

⑥ Ito H, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Kodaka F, Suhara T. Relation between pre- and postsynaptic dopaminergic functions measured by PET: implication of dopaminergic tone. The Eighth International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of Living Brain (Neuroreceptor Mapping 2010), 2010 年 7 月 22-24 日, Glasgow, UK

⑦ 伊藤 浩、高野晴成、高橋英彦、荒川亮介、小高文聰、須原哲也. 抗精神病薬による脳内ドーパミン生成能変化の検討. 第 49 回日本核医学会学術総会、2009 年 10 月 1-3 日、旭川市

⑧ 伊藤 浩、岡沢秀彦. 脳疾患における分子イメージング. 緒言: 核医学による脳病態の観察. 第 49 回日本核医学会学術総会、2009 年 10 月 1-3 日、旭川市

⑨ 伊藤 浩. 脳分子イメージングの最前線. 分子イメージングによる精神神経疾患の病態評価. PET サマーセミナー2009 in お台場、2009 年 8 月 30 日、東京都江東区

⑩ 伊藤 浩. 脳神経伝達機能の分子イメージング. 金沢大学十全医学会学術集会「分子イメージング」、2009 年 7 月 25 日、金沢市

⑪ Ito H. Effects of psychotropic drugs on neurotransmission system measured by PET. 2009 Taiwan Neuroscience Symposium “Diagnosis, Treatment and Adherence”, 2009 年 12 月 5 日, Taipei, Taiwan

⑫ Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Kodaka F, Okumura M, Otsuka T, Suhara T. Effects of second-generation antipsychotic drug on dopamine synthesis in human brain measured by PET with L-[C-11]DOPA. XXIVth International Symposium on Cerebral Blood Flow,

Metabolism and Function (BRAIN '09) & IXth International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BRAIN PET '09), 2009 年 6 月 29 日-7 月 3 日, Chicago, IL, USA

⑬ Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Suhara T. Effects of antipsychotic drug on dopamine synthesis in humans measured by PET with [C-11]DOPA. The Society of Nuclear Medicine 56st Annual Meeting, 2009 年 6 月 13-17 日, Toronto, Ontario, Canada

[図書] (計 2 件)

① 伊藤 浩. ドーパミン神経伝達系分子プローブとそのイメージング. 米倉義晴 編. 臨床医とメディカルのための最新クリニカル PET. 先端医療技術研究所. 2010、総ページ数 427

② 伊藤 浩. 第 2 章 PET・SPECT 分子イメージングと医薬品開発 2. 画像バイオマーカーとしての分子イメージングの利用 7) 治療効果評価への分子イメージングの利用 ④ 抗精神病薬. 佐治英郎 編. 遺伝子医学 MOOK 18 号 創薬研究への分子イメージング応用. メディカルドゥ. 2011、総ページ数 218

[その他]

http://www.nirs.go.jp/research/division/mic/group/g_sentan-seitai.html

http://www.nirs.go.jp/research/division/mic/group/t_nou-byotai.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 浩 (ITO HIROSHI)

放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・プログラムリーダー

研究者番号: 20360357

(2) 研究分担者

高野 晴成 (TAKANO HARUMASA)

放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・室長

研究者番号: 30348792

高橋 英彦 (TAKAHASHI HIDEHIKO)

放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・主任研究員

研究者番号: 60415429

(H21)

(3) 連携研究者

荒川 亮介 (ARAKAWA RYOSUKE)

放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・博士研究員

研究者番号: 40350095

(H21)