

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 5 月 23 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22700340

研究課題名（和文）マーモセット脳内におけるドーパミン受容体の分布：PET による定量評価

研究課題名（英文）Distribution of dopamine receptors in the marmoset brain: a PET study

研究代表者

辻本 悟史（TSUJIMOTO SATOSHI）

神戸大学・大学院人間発達環境学研究科・准教授

研究者番号：20539241

研究成果の概要（和文）：生後 1.5 歳以上のコモンマーモセットを対象に、ドーパミン受容体の放射性リガンドを用いて、PET によるスキャンを行った。その結果、線条体で高い D1 および D2 ドーパミン受容体結合能が示されるとともに、大脳皮質にも、D1 および D2 受容体の分布が認められた。また、その分布が部位によって異なることも確認できた。これらによって、マーモセットの脳内ドーパミン受容体分布の PET による定量評価法の確立し、データベース作成のための基礎データが収集できた。

研究成果の概要（英文）：We assessed the distribution of dopamine receptors in the marmoset brain with a PET using radioactive ligand. We observed high binding potential of dopamine D1 and D2 receptors in the striatum. We also evaluated the binding potential in the cerebral cortex, and confirmed variations across cerebral areas. This study established the method for quantitative evaluation of dopamine in the marmoset brain, and provided the data to construct a database.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経科学一般

キーワード：認知神経科学

1. 研究開始当初の背景

急速に少子高齢化が進む現代において、精神面での健康やその発達が、社会的に重要な課題となっている。脳内におけるドーパミンとその受容体は、認知的行動制御に重要な役割を果たし、そのシステムの異常は、統合失調症や注意欠陥多動性障害など精神・神経疾患や発達障害に結びつく（Robbins & Arnsten, 2009）。したがって、脳内ドーパミン受容体

の機能の理解は、研究コミュニティの内外において、極めて重要である。

近年、陽電子放射断層撮影法（PET）を用いて受容体を *in vivo* で定量評価する技術が発達してきており、ヒトを対象にしてドーパミン受容体を評価した顕著な成果も報告された（McNab et al. 2009; Takahashi et al. 2008）。しかし、ヒトを対象にした研究では、実験的な操作や薬物の投与などに大きな制

約があるほか、PET の手法の限界として多少の侵襲を伴うため、動物モデルでの実験の重要性が指摘されている。しかし、げっ歯類は、進化的あるいは神経解剖学的観点から、高次脳機能の研究には必ずしも適さない。したがって、霊長類での研究が望まれるが、モデル動物として広く使われているマカクザルは、繁殖サイクルが遅く、遺伝子の導入や改変、発達研究などには適さない。

新世界ザルの一種であるマーモセットは、繁殖サイクルが短く、小型で扱いも比較的容易であることから、霊長類モデル動物として注目されている (Sasaki et al. 2009)。通常、双子を産み、世代交代も早いことなどから、脳機能の生後発達の研究などにも、応用範囲は広いと考えられる。今後、マーモセットを対象にした PET によるドーパミン受容体の評価法が確立されれば、霊長類モデル動物を用いた幅広い研究へ展開でき、精神・神経疾患のメカニズムの解明、ひいては、その治療や予防への展望が開けるものと考えられる。しかし、マーモセットを対象とした *in vivo* での分子イメージング研究はこれまでほとんどなく、研究の基盤が全く整っていない。

2. 研究の目的

以上の背景などから、本研究では、大きく以下の2つの点を目的とした。

(1) マーモセット脳内ドーパミン受容体の分布を PET によって定量評価する技術を確立すること。

(2) ドーパミン受容体分布の基礎データを収集し、成体のコモンマーモセットの脳内ドーパミン受容体分布に関するデータベース構築に寄与すること。

3. 研究の方法

(1) 成体 (1.5 歳以上) のコモンマーモセット (*callithrix jacchus*) 10 頭を、被験体として用いた。

(2) すべての個体で、PET 計測を行った。PET スキャナーには、Siemens 社製の動物用高解像度 PET 装置 (microPET Focus 220) を使用した。スキャンの前には、ドーパミン D1 または D2 受容体の放射性リガンドを投与した。ドーパミン D1 受容体の放射性リガンドには [11C]SCH23390、D2 受容体には [11C] FLB457 と [11C]Raclopride を用いた。各個体で、D1 受容体と D2 受容体のための検査を行ったため、少なくとも、それぞれ 2 回以上実験に参加した。

(3) また、すべての個体で、PET スキャンの

前または後に、MRI によって構造画像も撮像した。

(4) PET のデータと MRI のデータは、個体ごとにマッチングし、解剖学的なランドマークなどをもとに、関心領域を設定した。

(5) その関心領域に基づいて、結合能 (binding potential) を算出した。結合能はその関心領域における受容体密度を反映するとされており、これをもとに受容体分布を評価する。

4. 研究成果

(1) 図 1 は、本研究で得られたマーモセットのデータの一例として、MRI による構造画像 (左) と PET によるドーパミン受容体結合能 (右) を示している。図のように、MRI と PET とともに、10 頭分のクリアなデータが記録できた。PET のデータから、線条体付近に高い結合能が見られることがわかる。

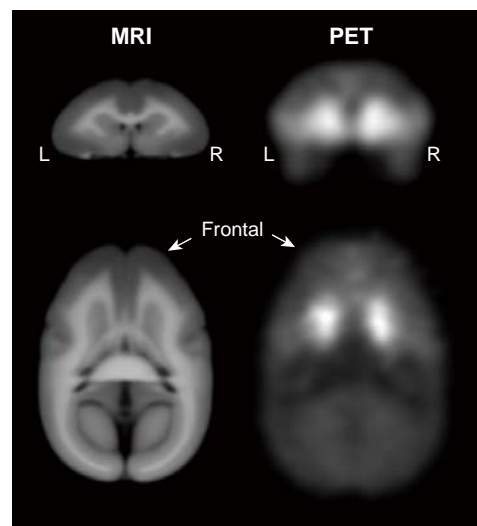


図 1. マーモセット脳の MRI (左) と PET によるドーパミン D1 受容体結合能の画像化 (右) (Nagai et al., in prep)

(2) ただし、PET のデータは、解剖学的な情報を含んでいないため、その高い結合を示す部位が、線条体と合致するかどうかは明らかではない。この点を調べるために、MRI と PET のデータを個体ごとにマッチングし、脳内の各領域の結合能を算出したところ、ドーパミン D1 および D2 受容体ともに、線条体において、もっとも高い値が示された。このことにより、PET のデータおよび解析法の妥当性が確認された。

(3) 続いて、大脳皮質の各領域におけるドー

パミン受容体の結合能を調べたところ、D1 および D2 受容体ともにシグナルが確認された。その分布を調べると、領野ごとにばらつきがあることも確認された。今後、これらの分布を詳細に調べ、データベースとしてまとめる予定である。

(4) この研究で確立した技術とデータベースを用いて、今後、発達研究への応用や、行動レベルのデータとの比較など、より包括的な研究へと展開していく計画である。霊長類ではドーパミンとその受容体は、認知・行動の諸過程に重要な役割を果たしており、そのシステムの異常は、精神・神経疾患や発達障害と深く関連している。本研究の成果は、高次脳機能の統合的理解や精神・神経疾患のメカニズムの解明、ひいては、治療や予防につながるものと期待される。

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 6 件)

- ① Genovesio A, Tsujimoto S, and Wise SP (2012) Encoding goals but not abstract magnitude in the primate prefrontal cortex. *Neuron*, DOI:10.1016/j.neuron.2012.02.023 (印刷中) (査読有)
- ② Tsujimoto S and Postle BR (2012) The prefrontal cortex and oculomotor delayed response: a reconsideration of the “mnemonic scotoma”. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24: 627-635 (査読有)
- ③ Tsujimoto S, Yokoyama T, Noguchi Y, Kita S, and Kakigi R (2011) Modulation of neuromagnetic responses to face stimuli by preceding biographical information. *European Journal of Neuroscience*, 34: 2043-2053 (査読有)
- ④ Tsujimoto S, Genovesio A, and Wise SP (2011) Frontal pole cortex: encoding ends at the end of the endbrain. *Trends in Cognitive Sciences*, 15: 169-176. (査読有)
- ⑤ Tsujimoto S, Genovesio A, and Wise SP (2011) Comparison of strategy signals in the dorsolateral and orbital prefrontal cortex. *Journal of*

Neuroscience, 31: 4583-4592.

(査読有)

- ⑥ Genovesio A, Tsujimoto S, and Wise SP (2011) Prefrontal cortex activity during the discrimination of relative distance. *Journal of Neuroscience*, 31: 3968-3980. (査読有)

[学会発表] (計 5 件)

- ① Tsujimoto S, Yasumura A, Yamashita Y, Kaga M, Inagaki M. Influence of distraction on working memory and prefrontal cortex activity in children with ADHD. *Cognitive Neuroscience Society 2012 Meeting*, Apr. 1, 2012, Chicago, IL, USA.
- ② Tsujimoto S. Prefrontal neurocognitive function in children with and without ADHD (and monkeys). *University of Wisconsin-Madison, Department of Neuroscience Seminar Series*, Mar. 28, 2012, Madison, WI, USA
- ③ 辻本悟史 「前頭前野外側部のワーキングメモリ再考」 生理学研究所研究会グローバルネットワークによる脳情報処理, 2012年1月7日, 岡崎
- ④ Genovesio A, Tsujimoto S, and Wise SP. Comparison of prefrontal cortex activity in spatial and temporal discrimination tasks. 41st Annual Meeting of Society for Neuroscience. Nov. 14, 2011, Washington DC, USA.
- ⑤ 辻本悟史 「どちらが長い? サルの前頭皮質における時間弁別のニューロン機構」 第74回日本心理学会, 2010年9月22日, 大阪

[図書] (計 2 件)

- ① 辻本悟史 「発達脳科学」 田山忠行・須藤昇 共編 『基礎心理学入門』 第 16 章, 2012 (印刷中), 培風館
- ② 辻本悟史 「脳と心の発達」 松本絵理子 編著 『脳とこころの視点から探る心理学入門』 pp.120-132, 2011, 培風館

[その他]

アウトリーチ活動 (講演)

- ① 辻本悟史 「個性を生み出す脳」 寺子屋セミナー, 2011年11月23日, 岐阜

② 辻本悟史 「脳と心の健康」 尼崎市養護教諭研究会, 2011年1月13日, 尼崎

③ 辻本悟史 「脳科学と教育について—脳と心の並列階層性—」 加東市教育委員会学習指導研修, 2010年8月5日, 加東

ホームページ等

<http://www2.kobe-u.ac.jp/~stlab/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

辻本 悟史 (TSUJIMOTO SATOSHI)
神戸大学・大学院人間発達環境学研究科・
准教授
研究者番号：20539241

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

南本 敬史 (MINAMIMOTO TAKAFUMI)
独立行政法人放射線医学総合研究所・
チームリーダー
研究者番号：23011006

永井 裕司 (NAGAI YUJI)
独立行政法人放射線医学総合研究所・
研究員
研究者番号：20415409