

## 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25年 5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22791155

研究課題名（和文） 脳内アロマターズの攻撃性へ及ぼす影響の解明—ヒトPET研究

研究課題名（英文） Brain aromatase and aggression: Human PET study

## 研究代表者

高橋 佳代 (TAKAHASHI KAYO)

独立行政法人理化学研究所・分子プローブ動態応用研究チーム・研究員

研究者番号：90462697

## 研究成果の概要（和文）：

ヒト生体脳内のアロマターズを測定するために、新規のPETプローブ $[^{11}\text{C}]$ cetrozoleを開発し、動物実験で体内・血中動態を確かめたのちに、ヒト臨床PET研究を行った。被験者はPET試験前に攻撃性をはかるための質問紙と性格・気質をはかるための質問に回答した。ヒト脳内では、視床、視床下部、扁桃体に高いアロマターズ発現がみられた。また視床のアロマターズ発現量は攻撃性と、視床下部のアロマターズ発現量は共感性と、それぞれ正の相関を示した。これらの結果から、脳内アロマターズ量とヒトの情動や気質に関連性があることが示唆された。

## 研究成果の概要（英文）：

A PET probe for aromatase imaging named  $[^{11}\text{C}]$ cetrozole was newly developed in order to measure quantitatively aromatase in human brain. The pharmacokinetics and dynamics of  $[^{11}\text{C}]$ cetrozole were defined in animal experiments, and then the PET probe was administered in living human. Healthy subjects were asked to answer questionnaires to measure their aggression, temperament and character. The regression analysis showed positive correlation between aromatase level in the thalamus and the score for aggression and also positive correlation between aromatase level in the hypothalamus and the score for empathy. This study may clarify the relationship between aromatase and human character, emotion, or mood.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：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：aromatase, human, PET, aggression, temperament and character

## 1. 研究開始当初の背景

アロマテースは男性ホルモンを女性ホルモンに変換する酵素である。脳内のアロマテースはシナプス可塑性、神経新生、神経保護、アルツハイマー病や自閉症の関連が報告されているが、性行動や情動についても関連性が報告されている。近年、動物実験で脳内アロマテースが攻撃性に関連していることが示された。しかしながら、この結果は動物種や系統によって様々であり、ヒトの攻撃性とアロマテースの相関を調べたい場合は、ヒトそのもので研究を行う必要があった。ヒト生体を非侵襲的に検査できる方法の一つに Positron Emission Tomography (PET)がある。PET は、生体内の分子の挙動を定量的に測定できる技術で、アロマテースを測定する PET プローブとして、 $[^{11}\text{C}]$ vorozole があった。しかし、 $[^{11}\text{C}]$ vorozole は代謝された後も放射性同位体で標識されたまま脳に取り込まれていることを発見し、それは定量性を損なうことになるため、その欠点を克服する新しい PET プローブの開発、さらにそれを使ってヒト生体内アロマテースと攻撃性の関連を調べる研究の着想を得た。

## 2. 研究の目的

動物実験で示唆されている攻撃性と脳内アロマテースの関連性をヒト生体内で調べることを目的とした。そのため、ヒト生体内のアロマテースを定量的に測定できる PET プローブを新規に開発、ヒト PET 研究を行った。

## 3. 研究の方法

健常成人 21 名 (男性 11 名、女性 10 名) をリクルートし、 $[^{11}\text{C}]$ cetrozole を用いた 60 分間の PET スキャンに参加してもらった。PET 試験の前に攻撃性と気質・性格をはかるため、Buss-Perry aggression questionnaire と Temperament and Character Inventory に回答を求めた。 $[^{11}\text{C}]$ Cetrozole は新規に開発された PET プローブであるため、脳内での動態を詳細に調べるために被験者 4 人から動脈血を経時的に採取し、それを input function として定量的に解析した。その結果をもとに、動脈血サンプリングを必要とせずとも定量的に解析できる reference 法に必要とされる参照領域 (小脳) を決定した。全員分の PET データを Logan reference 法で解析し、 $[^{11}\text{C}]$ cetrozole の結合能 (Binding potential:BP) を計算した。また各領域の BP と質問紙の回答の相関をはかった。

## 4. 研究成果

PET 試験により明らかになったヒト生体内の aromatase 分布は、視床、視床下部、扁桃体に多く見られ、この結果はヒト死後脳で観察された結果と一致している。また男性のほうが女性に比して高い aromatase レベルを示す傾向があったが、有意な差にはいたらなかった。質問紙の回答と相関関係をはかったところ、視床の aromatase レベルと攻撃性、視床下部の aromatase レベルと共感性がそれぞれ正の相関を示した。このことは、aromatase およびその生成物である estrogen がヒトの感情、性格・気質に関連していることを示唆しており、この研究を進めることによって反社会的行動や情緒障害の要因の解明・治療法の探索が期待される。

## 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 2 件)

- ① Takahashi K, Yamagishi G, Hiramatsu T, Hosoya A, Onoe K, Doi H, Nagata H, Wada Y, Onoe H, Watanabe Y, Hosoya T. Practical synthesis of precursor of  $[N\text{-methyl-}^{11}\text{C}]$ vorozole, an efficient PET tracer targeting aromatase in the brain. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2011; 19: 1464-1470. (査読有)
- ② Takahashi K, Onoe K, Doi H, Nagata H, Yamagishi G, Hosoya T, Tamura Y, Wada Y, Yamanaka H, Yokoyama C, Mizuma H, Takashima T, Bergström M, Onoe H, Långström B, Watanabe Y. Increase in hypothalamic aromatase in macaque monkeys treated with anabolic androgenic steroids: PET study with  $[^{11}\text{C}]$ vorozole. *NeuroReport* 2011; 22: 326-330. (査読有)

[学会発表] (計 10 件)

- ① Takahashi K, Hosoya T, Takashima T, Tanaka M, Ishii A, Nakatomi Y, Tazawa S, Takahashi K, Doi H, Watanabe Yu, Wada Y, Suzuki M, Onoe H, Watanabe Y. Aromatase distribution in human brain

demonstrated by PET with [11C]cetrozole. 42nd Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, LA, USA, October 13-17, 2012.

- ② 高橋 佳代、細谷 孝充、高島 忠之、田中 雅彰、石井 聡、中富 康仁、田沢周作、高橋 和弘、土居 久志、渡辺 由美子、和田 康弘、鈴木 正昭、尾上 浩隆、渡辺 恭良  
PETを用いたヒト脳 aromatase のイメージング  
第 35 回日本神経科学大会、名古屋国際会議場、2012 年 9 月 18-21 日
- ③ Takahashi K, Hosoya T, Takashima T, Tanaka M, Ishii A, Nakatomi Y, Tazawa S, Takahashi K, Doi H, Watanabe Yu, Wada Y, Suzuki M, Onoe H, Watanabe Y. Imaging brain aromatase in human with [11C]cetrozole. 2012 World Molecular Imaging Congress, Dublin, Ireland, September 5-8, 2012.
- ④ Takahashi, K.: Aromatase imaging in human brain.  
The 14<sup>th</sup> International Conference: Peace through Mind Brain Science, Hamamatsu, Japan, February 14-16, 2012.
- ⑤ 高橋佳代、細谷孝充、尾上嘉代、長田浩子、土居久志、和田康弘、高島忠之、田村泰久、渡辺由美子、田中雅彰、石井聡、鈴木正昭、尾上浩隆、渡辺恭良  
新規 aromatase イメージング PET プロローブ  
第 6 回日本分子イメージング学会総会・学術集会、神戸国際会議場、2011 年 5 月 26-27 日
- ⑥ Takahashi, K.: Aromatase imaging for emotional and affective disorders.  
The 7<sup>th</sup> Uppsala Spring Meeting 2011, Uppsala, Sweden, April 13-15, 2011.
- ⑦ Takahashi, K., Hosoya, T., Onoe, K., Doi, H., Nagata, H., Watanabe, Y., Wada, Y., Takashima, T., Katayama, Y., Suzuki, M., Onoe, H., Watanabe, Y. Imaging brain aromatase with <sup>11</sup>C-labeled cetrozole and its analogs. The 16<sup>th</sup> Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, Tokyo, Japan, December 1-2, 2010.

⑧ Takahashi, K., Hosoya, T., Onoe, K., Doi, H., Nagata, H., Watanabe, Y., Wada, Y., Takashima, T., Katayama, Y., Yamanaka, H., Suzuki, M., Onoe, H., Watanabe, Y. Imaging brain aromatase using [11C]cetrozole and its analogs. 40<sup>th</sup> Annual Meeting, Society for Neuroscience, San Diego, CA, USA, November 13-17, 2010.

⑨ Takahashi, K., Hosoya, T., Onoe, K., Doi, H., Nagata, H., Watanabe, Y., Wada, Y., Takashima, T., Katayama, Y., Yamanaka, H., Suzuki, M., Onoe, H., Watanabe, Y. <sup>11</sup>C-Labeled cetrozole and its analogs: excellent PET probes for aromatase. 2010 World Molecular Imaging Congress, Kyoto, Japan, September 8-11, 2010.

⑩ Takahashi, K., Hosoya, T., Onoe, K., Doi, H., Nagata, H., Watanabe, Y., Hiramatsu, T., Li, X-L., Wada, Y., Takashima, T., Katayama, Y., Yamanaka, H., Suzuki, M., Onoe, H., Watanabe, Y.  
<sup>11</sup>C-Labeled cetrozole and its analogs: an excellent PET probe for aromatase in brain  
Neuro2010(第 33 回日本神経科学大会)、神戸コンベンションセンター  
2010 年 9 月 2-4 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 佳代 (TAKAHASHI KAYO)  
独立行政法人理化学研究所・分子プローブ動  
態応用研究チーム・研究員  
研究者番号：90462697

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし