

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461788

研究課題名(和文) ドパミントランスポーターPETによる妄想の病態解明と客観的評価法の開発研究

研究課題名(英文) The dopamine transporter PET study clarify the mechanism of delusion and develop the objective evaluation method for delusion.

研究代表者

館野 周 (Tateno, Amane)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50297917

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：幻覚・妄想出現におけるドパミントランスポーター(DAT)機能の役割をDAT陽電子断層撮影法(PET)により検討した。65歳以上の妄想性障害患者17名、統合失調症患者8名、健常対照者12名、65歳未満の妄想性障害患者2名、統合失調症患者6名、健常対照者9名に対してDAT-PETを実施し、線条体におけるDAT結合能(BP)を求め、比較検討を行った。老年期妄想性障害患者群は、高齢健常対照群と比べて線条体DAT-BPは有意に低下していた。この結果は、老年期の妄想性障害の病態にDATの機能低下が関与している可能性を示していると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The role of dopamine transporter (DAT) function in the delusion and hallucination was examined by DAT positron emission tomography (PET). Seventeen geriatric patients with delusional disorder, 8 geriatric patients with schizophrenia, 12 geriatric healthy subjects, 2 young patients with delusional disorder, 6 young patients with schizophrenia and 9 young healthy controls were participated. DAT binding potential (BP) was examined by DAT-PET to compare the DAT function of each groups. Compared to geriatric healthy controls, geriatric patients with delusional disorder showed significantly lower DAT-BP. These results indicated the possibility that the decreased DAT function takes part in the mechanism of delusional disorder in old age period.

研究分野：精神医学

キーワード：妄想性障害 グラフィー ドパミントランスポーター 統合失調症 老年期精神障害 ポジトロンエミッショントモ

1. 研究開始当初の背景

統合失調症では、細胞外ドパミン濃度の異常な顕現性が、症状を引き起こすと考えられている。また統合失調症様症状を作り出す事が知られている cocaine や methylphenidate などは、ドパミントランスポーター (DAT) 機能を阻害し、細胞外ドパミン濃度を上昇させることが知られている。DAT 結合能低下が指摘されているパーキンソン病、脳血管障害、アルコール依存症などでも妄想が出現しやすいことが知られており、DAT 機能の低下が妄想の出現に関与している可能性が考えられる。

DAT は加齢とともに減少することが知られており、高齢者にみられる運動機能低下にパーキンソン病と同じくドパミン機能低下が関与していると報告されている。妄想が主たる症状である妄想性障害は高齢者に出現しやすいことが知られており、これらの点を合わせて考えると、高齢者にみられる妄想の出現機序に、DAT の加齢性機能低下が影響している可能性が考えられる。

しかし統合失調症やパーキンソン病、精神刺激作用を有する薬剤使用等については、DAT 機能研究の報告はあるが、妄想性障害について DAT 機能を評価した研究はない。

近年の陽電子断層撮影法 (PET) の進歩により、リガンドと呼ばれる適切な検査薬を用いることで合成能、受容体結合能などのカテコールアミン動態を生体内で検査出来るようになってきている。[18F]FE-PE2I は DAT に $K_i=4\text{nM}$ と高い親和性を有し、加えて選択性の点からも DAT に対して最も特異性が高く、脳内動態の定量測定に適しているリガンドである。

このため我々は、妄想性障害患者に対して [18F]FE-PE2I を用いた PET 検査を実施することで、老年期に発症する妄想の病態解明や、客観的な評価方法の確立に大きく貢献できるものと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、妄想性障害患者と健常被験者を対象に DAT 機能を [18F] FE-PE2I を用いた PET 検査で評価することで、以下の点を明らかにすることを目的とした。

- 1) 妄想に関連したドパミン機能変化を評価する。
- 2) 異なる年齢層の妄想性障害患者を比較する事で、DAT 機能の加齢性変化が妄想出現に関与しているかを明らかにする。
- 3) 妄想の重症度と DAT 機能の関連を明らかにすることで妄想の客観的なバイオマーカーとしての [18F] FE PE2I の有用性を検証する。

3. 研究の方法

研究開始にあたり、倫理委員会ならびに薬物治験審査委員会の承認を受け、その後被験者の募集を行った。

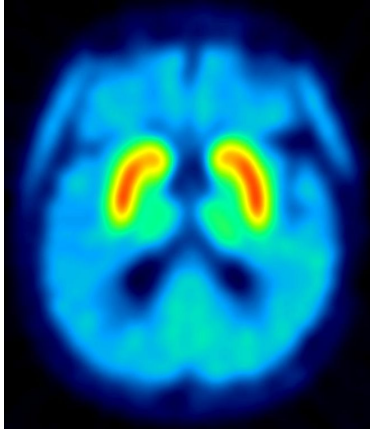
【対象】

DSM-IV-TR により妄想性障害と診断された患者 20 名 (65 歳未満 10 名、65 歳以上 10 名)、健常対照者 20 名 (65 歳未満 10 名、65 歳以上 10 名)、疾患対象として DSM-IV-TR により統合失調症と診断された患者 20 名 (65 歳未満 10 名、65 歳以上 10 名) を対象とした。認知症や有意な神経学的所見を有するものは本研究には参加していない。またドパミントランスポーターに影響する薬剤を服用しているものは本研究に参加していない。

【方法】

PET 検査 : Eminence SET-3000GCT-X を用いて撮像を行った。DAT の評価には [18F] FE-PE2I 注射直後から 60 分間の撮像を行った。

(健常対照者の ^{18}F FE-PE2I 画像)



【解析】

DAT 占有率は得られた PET データは、3DT1 強調画像に重ね合わせ、PMOD (Version 3.3) により simplified reference tissue model を用いて解析を行った。線条体に ROI を設定し、参照領域には小脳を用いて受容体結合能 (BP) を求めた。

4. 研究成果

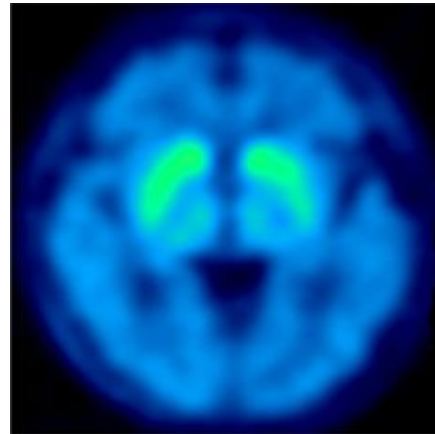
65 歳以上の妄想性障害患者 17 名 (女性 14 名、男性 3 名、平均年齢 75.0 ± 5.0) 統合失調症 8 名 (女性 6 名、男性 2 名、平均年齢 71.4 ± 4.7) 健常対照者 12 名 (女性 4 名、男性 8 名、平均年齢 71.5 ± 4.3) 65 歳未満の妄想性障害患者 2 名 (女性 2 名、平均年齢 57.5 ± 3.5) 統合失調症患者 6 名 (女性 5 名、男性 1 名、平均年齢 59.3 ± 2.9) 健常対照者 9 名 (女性 3 名、男性 6 名、平均年齢 49.1 ± 8.8) の DAT-BP を ^{18}F FE-PE2I によって評価した。

【65 歳以上被験者】

妄想性障害患者群、統合失調症患者群、健常対照者群の平均年齢に有意差は無かった。線条体における DAT-BP は妄想性障害患者群 (1.80 ± 0.56) 統合失調症患者群 (2.55 ± 0.67) 健常対照者群 (2.48 ± 0.41) であった。群間の比較では、妄想性障害患者群は、健常対照者群と比べて有意に低い DAT-BP であった (Steel-Dwass 検定 $p=0.006$) その

他の群間で有意な差は見られなかった。

(妄想性障害患者の ^{18}F FE-PE2I 画像)



【65 歳未満被験者】

妄想性障害患者群、統合失調症患者群、健常対照者群の平均年齢に有意差は無かった。線条体における DAT-BP は妄想性障害患者群 (2.40 ± 0.76) 統合失調症患者群 (2.57 ± 0.31) 健常対照者群 (3.39 ± 0.27) であった。群間の比較では、統合失調症患者群は、健常対照者群と比べて有意に低い DAT-BP であった (Steel-Dwass 検定 $p=0.008$) 其他の群間で有意な差は見られなかった。

【考察】

65 歳以上の高齢者においては、妄想性障害患者の線条体における DAT-BP が健常対照者と比較して有意に低いことが明らかになった。発症年齢や経過などを今後検討する必要があるが、少なくとも高齢者の妄想性障害に DAT 機能低下が何らかの役割を有しているという当初の仮説を支持する所見が得られたと考える。

65 歳未満の解析では、統合失調症患者が、健常対照者と比べて線条体における DAT-BP が有意に低いという結果であった。この結果も DAT 機能低下が妄想の出現に関与している可能性を示すとも考えられる。しかし、有意差は無かったものの、若年健常対照者の平均年齢が 10 歳以上若いことを考えると、加齢による影響である可能性が高いと考える。ま

た症例数の少なさも考慮する必要があると考える。

【結論】

本研究結果からは、少なくとも 65 歳以上の妄想性障害患者においては、DAT 機能低下がその病態に大きく関わっている可能性が示された。DAT 機能低下が妄想の客観的な評価方法になりうるかについては、認知症や神経学的所見を有しているものは研究対象とはなっていないが、近年広く知られるようになった神経変性疾患の preclinical stage における精神症状の存在との比較検討が必要であると考える。

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 3 件)

- 1 . Shingai Y, Tateno A, Arakawa R, Ikeda Y, Suzuki H, Okubo Y: Age-related decline in dopamine transporter in human brain using PET with a new radioligand [18F] FE-PE2I. Ann Nucl Med 2014; 28: 220-226
- 2 . Kim WC, Tateno A, Arakawa R, Sakayori T, Ikeda Y, Suzuki H, Okubo Y: In vivo activity of modafinil on dopamine transporter measured with positron emission tomography and [18F]FE-PE2I. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 17: 697-703
- 3 . Sakayori T, Tateno A, Arakawa R, Ikeda Y, Suzuki H, Okubo Y: Effect of mazindol on extracellular dopamine concentration in human brain measured by PET. Psychopharmacology (Berl) 2014; 231: 2321-2325

[学会発表](計 10 件)

- 1 . 金禹瓚、館野周、坂寄健、荒川亮介、大久保善朗：モダフィニルの PET 神経画像評価、第 109 回日本精神神経学会学術総会、2013.5、福岡
- 2 . Kim W, Tateno A, Sakayori T, Arakawa R, Ikeda Y, Suzuki H, Okubo Y: Evaluation of dopamine effect of nootropics by positron emission tomography. Neuro 2013, 2013.6, Kyoto, Japan
- 3 . Sakayori T, Yamamoto K, Tomita R, Otaka Y, Kim W, Tateno A, Okubo Y: Diagnostic usefulness of dopamine transporter imaging by positron emission tomography for patients with parkinsonism. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013.6, Kyoto, Japan
- 4 . 曾原康二、水村直、桑子智之、桐山智成、福島善光、永山寛、館野周、汲田伸一郎：DAT SPECT 診断の線条体集積比における操作者間、解析ツール(QSPECT・DATview)間の再現性、第 54 回日本核医学会学術集会、2014.11、大阪
- 5 . 石澤純平、朝山健太郎、上田諭、館野周、大久保善朗：パーキンソン病に併発した妄想性障害に対して ECT を行った 1 例、第 103 回東京精神医学会、2015.3、東京
- 6 . 館野周：統合失調症の PET 画像研究 第 10 回日本統合失調症学会(招待講演) 2015.3, 東京
- 7 . 坂寄健、館野周、大久保善朗：薬剤性パーキンソニズムのドーパミン分子イメージング、第 111 回日本精神神経学会学術総会、2015.6、大阪
- 8 . 守屋洋紀、増岡孝浩、坂寄健、金禹瓚、館野周、大久保善朗：うつ病のドーパミントランスポーターイメージング、第 11 回日本精神神経学会学術総会、2015.6、大阪

9. 金禹瓚、舘野周、池田裕美子、坂寄健、
荒川亮介、鈴木秀典、大久保善朗：ブ
ロピオンのドパミン神経伝達への作用
に関する PET 研究、第 45 回精神神経薬
理学会・第 37 回日本生物学的精神医学
回、2015.9、東京

10. 舘野周：老年期精神疾患の画像診断、
第 8 回関東脳核医学研究会(招待講演)、
2016.3、東京

〔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

舘野 周 (TATENO AMANE)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50297917

(2) 研究分担者

大久保 善朗 (OKUBO YOSHIRO)
日本医科大学・医学研究科・教授
研究者番号：20213663

(3) 連携研究者

なし