

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 4 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860921

研究課題名(和文) 神経性無食欲症におけるセロトニン系異常とミクログリア活性化：PETによる研究

研究課題名(英文) Serotonin system abnormalities and activated microglia in anorexia nervosa: a PET study.

研究代表者

横倉 正倫 (Yokokura, Masamichi)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：00529399

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：神経性無食欲症(AN)は低体重とボディイメージの障害が特徴的な精神障害である。ANの先行研究では、神経炎症やセロトニン(5-HT)系の異常が示唆されている。そこで、生体脳内で神経炎症を担う活性化ミクログリアとセロトニントランスポーター(5-HTT)の変化をpositron emission tomography(PET)で明らかにすることとした。

20名のAN女性患者(25.0±6.0歳、BMI14.1±1.3)と20名の健常女性(22.8±3.7歳、BMI20.6±2.4)でPET撮像と神経心理タスクを行い、活性化ミクログリアの上昇と5-HTTの低下がみられた。

研究成果の概要(英文)：Anorexia nervosa (AN) is a psychiatric disorder characterized by a low body weight and abnormal perception of a body shape. Previous studies indicated abnormalities of neuroinflammation and serotonin (5-HT) system in AN patients. Here, we aimed to clarify an alteration of activated microglia, which plays a major role in the neuroinflammation in living human brain, and 5-HT transporter (5-HTT) in AN using positron emission tomography (PET).

Twenty female AN patients (mean age±SD, 25.0±6.0 years old, mean BMI±SD, 14.1±1.3) and 20 healthy female subjects (22.8±3.7years old, BMI 20.6±2.4) underwent activated microglia and 5-HTT PET measurements and neurocognitive tasks. We showed increased activated microglia and reduced 5-HTT availability in AN patients.

研究分野：精神科

キーワード：神経性無食欲症 活性化ミクログリア セロトニントランスポーター PET

## 1. 研究開始当初の背景

神経性無食欲症(AN)において、血清中の炎症性サイトカイン(IL-1、IL-6、TNF- )の上昇と(Nova E, et al. Eur J Clin Nutr. 2002)、脳脊髄液中の免疫反応物質の異常(コルチコトロピン放出ホルモンの上昇と エンドルフィンの減少)が認められることから(Kaye WH, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1987, Life Sci. 1987)、免疫系の異常が示唆されている。特に後者の異常が、脳内で免疫反応を担当する活性化ミクログリアによって誘導されることから(Wang W, et al. Neurosci Lett 2004, Welling LC, et al. World Neurosurg. 2010)、ANの病態に活性化ミクログリアの関与が示唆される。しかしANの死後脳研究は殆ど行われておらず病理学的検討がされていないため、ANにおける脳内での免疫系の異常に関する理解は限定的である。

一方ANにおいてセロトニン系の異常も指摘されている。ポジトロン断層法(PET)などの分子イメージングによって、セロトニン1A受容体の密度上昇(Bailer UF, et al. Biol Psychiatry 2007, Galusca B, et al. Biol Psychiatry. 2008)やセロトニン2A受容体の密度低下(Frank GK, et al. Biol Psychiatry. 2002, Audenaert K, et al. J Nucl Med. 2003)が低体重状態と体重回復状態のANで一貫して認められることが明らかとなった。またAN患者特有のやせ願望や harm avoidance といった性格傾向がセロトニン2A受容体の密度と関係しているとの報告があることから(Bailer UF, et al. Neuropsychopharmacology 2004)、ANの発症や症状形成においてセロトニン系の異常が関与していることが示唆されている(Kaye WH, et al. Nature Rev. Neurosci. 2009)。しかしANに特徴的な、意思決定の異常や体型に対する注意の偏りなどの認知機能異常(Janet T, et al. Lancet 2010)と、セロトニン系との関係については検討されてい

ない。またセロトニントランスポーター(5-HTT)の異常についても詳しく調べられていない。

これまで申請者は、高感度頭脳専用PET装置(浜松ホトニクス社製、頭脳専用PETスキャナ SHR12000)を用いたパーキンソン病患者やアルツハイマー型認知症患者に対するPET研究に従事してきた。特にアルツハイマー型認知症に対するPET研究において、従来からの活性化ミクログリアのマーカである<sup>[11C]</sup>PK11195を用いた研究結果を報告している(Yokokura M, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2011)。更に最近、<sup>[11C]</sup>PK11195よりも高感度な活性化ミクログリアのマーカである<sup>[11C]</sup>DPA713の開発に成功し、低体重状態のAN患者に<sup>[11C]</sup>DPA713のPET測定を行ったところ、帯状回、視床などでミクログリアの活性化が起きていることを見出した。この予備研究の成果からANの病態に活性化ミクログリアの関与が示唆された。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、低体重状態および体重回復状態のAN患者に対して、活性化ミクログリアのマーカである<sup>[11C]</sup>DPA713を測定することで、体重回復後を含めた活性化ミクログリアのANへの長期的な関与を検討して病状の重症度と活性化ミクログリアの関連性を明らかにする。更に5-HTTのマーカである<sup>[11C]</sup>DASBを同時に測定することで、活性化ミクログリアとセロトニン神経系の関連性を検討する。加えて予備研究の過程で、Iowa Gambling Task(Bachara, et al. Cognition 1994)にて脳内報酬系の異常を測定する方法や、Dot Probe Test(Reiger E, et al. Int J Eat Disord 1998)にて体型に対する注意の偏りを測定する方法をAN患者に対して確立したので、ANの心理特性と活性化ミクログリアや5-HTTとの関係を検討し、ミクログリアやセロトニン神経系の機能変化が

どのようにして AN の基本症状の形成に関与しているかを明らかにする。

### 3 . 研究の方法

18 ~ 35 歳で年齢をマッチさせた女性を、AN 患者群、AN 回復者群、健常対照者群として各 20 名を募集する。

精神症状は Eating Disorder Inventory-2(摂食障害の重症度を評価)、Beck Depression Inventory(摂食障害に併存しやすい、うつ病の重症度を評価)、State-Trait Anxiety Inventory(摂食障害に併存しやすい、不安障害の重症度を評価)、Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale(摂食障害に併存しやすい、強迫性障害の重症度を評価)で評価する。

認知機能は Raven ' s Colored progressive Matrices(全般的な知的能力を評価)、Iowa Gambling Task(摂食障害で障害されやすい、意思決定の異常を評価)、Stroop test(摂食障害で障害されやすい、注意力の偏りを評価)、修正型 Dot Probe Task(摂食障害で障害されるボディイメージの障害を評価)で評価する。

PET 測定は、活性化ミクログリアのトレーサー ( $^{11}\text{C}$ ]DPA713) と 5-HTT のトレーサー ( $^{11}\text{C}$ ]DASB)にて行う。

### 4 . 研究成果

AN 患者 20 名、AN 回復者 4 名、健常対象者 20 名をリクルートした。AN 回復者は人数が少なかったため、統計的な有意差が検出できなかったため、健常対象者と比較した AN 患者の結果を以下に示す。

Raven ' s Colored progressive Matrices や Iowa Gambling Task、Stroop test では AN 患者群と健常対象群の間に認知機能の違いは見いだされなかった。一方で、修正型 Dot Probe Task では AN 患者群は健常対象群よりも有意に低い成績だった。

また PET 検査では、AN 患者群で活性化ミクログリアの上昇と 5-HTT の低下が認められた。更に 5-HTT と修正型 Dot Probe Task の成績に相関が見られた。

以上より、修正型 Dot Probe Task が AN の認知機能障害を検出する可能性があること、また AN において活性化ミクログリアと 5-HTT の異常が存在し、特に 5-HTT が認知機能障害に影響を与えている可能性が示唆された。

### 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 1 件)

Yokokura M, Terada T, Bunai T, Nakaizumi K, Takebayashi K, Iwata Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Suzuki K, Mori N, Ouchi Y, Depiction of microglial activation in aging and dementia: Positron emission tomography with  $^{11}\text{C}$ ]DPA713 versus  $^{11}\text{C}$ ] (*R*)PK11195, Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (in print).  
査読有

[学会発表](計 2 件)

Yokokura M, Ouchi Y, Takebayashi K, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Iwata Y, Terada T, Nakaizumi K, Bunai T, Mori N: "A comparison study of microglial activation in aging and dementia between first- and second-generation TSP0 PET tracers:  $^{11}\text{C}$ ]PK11195 and  $^{11}\text{C}$ ]DPA713." Neuroscience 2015, 2015.

Yokokura M: "In vivo PET study of microglial activation in aging and dementia using 1<sup>st</sup>- and 2<sup>nd</sup>-generation TSP0 PET tracers:  $^{11}\text{C}$ ] (*R*)PK11195 and  $^{11}\text{C}$ ]DPA713." The 16<sup>th</sup> conference of peace through mind/brain science, 2016.

〔図書〕(計1件)

横倉 正倫、摂食障害のPET、脳21、金  
芳堂、2015年、pp169-176.

無( )

研究者番号：

〔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

横倉 正倫 (YOKOKURA Masamichi)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：00529399

### (2) 研究分担者

無( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者