

機関番号：13802

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009 ~ 2010

課題番号：21791128

研究課題名 (和文) 未治療統合失調症のダブル・トレーサーPET 研究：ドパミン神経とミクログリアの関与

研究課題名 (英文) The PET study of drug-naïve schizophrenia using double tracers: involvements of dopaminergic system and microglia.

研究代表者

横倉 正倫 (YOKOKURA MASAMICHI)

浜松医科大学・医学部・リサーチアシスタント

研究者番号：00529399

研究成果の概要 (和文)：本研究は、PET を用いて未治療統合失調症の脳内ドパミン・トランスポーター(DAT)密度と脳内ミクログリアの活性化を測定することによって、統合失調症の病態におけるミクログリアの活性化とドパミン神経系の異常を明らかとすることを目的とする。対象は、初発未服薬統合失調症患者 15 名、および、年齢・性別・教育歴を一致させた健常対照者 15 名とした。PET スキャンは浜松ホトニクス社製頭部専用 PET スキャナ SHR12000 を用い、トレーサーとして、 $[^{11}\text{C}]$ β -CFT (DAT を標識) および $[^{11}\text{C}]$ PK11195 (活性型ミクログリアを標識) を用いた。PET 計測前に撮像した MRI から尾状核、被殻、前部帯状回、前頭前野、小脳に関心領域(ROI)を設定し、これら ROI における $[^{11}\text{C}]\beta$ -CFT の時間放射活性曲線から MRTM2 を用いて結合能を求め、これを DAT 密度の指標とした。また、各 ROI の $[^{11}\text{C}]$ PK11195 の時間放射活性曲線と健常者の標準時間放射活性曲線とから SRTM により結合能を求め、これをミクログリア活性化の指標とした。これら DAT 密度、ミクログリア活性化を、統合失調症患者群と対照者群とで比較した。ROI ごとの比較には二元配置分散分析を、全脳の voxel レベルでの比較には SPM5 を用いた。その結果、DAT 密度については、尾状核、被殻、前部帯状回、前頭前野、眼窩前頭皮質、および、海馬の各 ROI において 2 群間に有意の差はなかった。一方、ミクログリア活性については、統合失調症患者において、眼窩前頭野、帯状回を含む大脳皮質の広汎な部位で、 $[^{11}\text{C}]$ PK11195 結合能が対照よりも有意に高かった ($p < 0.035$)。今後、統合失調症の病態に果たすミクログリアの役割を明らかにしていく必要があると考える。

研究成果の概要 (英文)：CONTEXT: Schizophrenia is a neurodevelopmental disorder that is characterized by hallucination and/or delusion and deficits in sociability. Although its neurobiological underpinnings are postulated to lie in abnormalities of the dopaminergic systems, the details remain unknown. OBJECTIVES: To determine the occurrence of changes in the binding of dopamine transporters and activated microglia. DESIGN: Using positron emission tomography, we measured the binding of brain dopamine transporters and activated microglia in each individual with the radioligands 2beta-carbomethoxy-3-beta-(4-fluorophenyl)tropane ($[^{11}\text{C}]\text{WIN-35,428}$) and $[^{11}\text{C}](\text{R})$ -(1-[2-chlorophenyl]-N-methyl-N-[1-methylpropyl]-3-isoquinoline carboxamide) ($[^{11}\text{C}](\text{R})$ -PK11195), respectively. Voxel-based analyses as well as region of interest-based methods were used for between-subject analysis and within-subject correlation analysis with respect to clinical variables. SETTING: Participants recruited from the community. PARTICIPANTS: Fifteen adult subjects with drug-naïve schizophrenia (7 male and 8 female; age range, 18-39 years) and 15 age- and sex -matched healthy controls. RESULTS: There was no difference in the

binding of dopamine transporter throughout the brain between individuals with schizophrenia and controls. In contrast, the activated microglia binding was significantly higher in the schizophrenia group ($P = .035$). CONCLUSIONS: The results suggest that an activated microglia may be related to pathology of schizophrenia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医師約学

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：統合失調症、ドパミン・トランスポーター、活性型ミクログリア、PET、神経炎症

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は幻覚妄想などの陽性症状に加え、自発性欠如・感情鈍磨などの陰性症状、更に、作業記憶や実行機能の障害などの認知機能障害を示す重篤な精神疾患である。これらの症状の一部、特に陽性症状にドパミン拮抗薬が有効であることを根拠にドパミン仮説が提唱されてきたことは周知の通りである。しかし、実際には、この仮説は十分には証明されていない。その大きな理由は、死後脳研究の限界にある。死後脳の多くは、生前にドパミン拮抗薬を服用していた統合失調者から得たものであり、得られた所見についてはドパミン拮抗薬の影響を考慮しなければならないからである。統合失調症のドパミン仮説を支持する死後脳研究として、チロシン水酸化酵素染色により可視化した側頭葉のドパミン神経軸索が統合失調症では短縮しているとする報告があるが(Akilら2000)、この所見についても生前に投与されていたドパミン拮抗薬の影響を除外することができない。

さて、これまでに集積された膨大な統合失調症のMRI研究の成果から共通項を導きだすとすれば、それは頭頂葉、側頭葉、前頭葉における白質の容積減少とすることができる(Brambillaら2007)。白質の容量減少は神経軸索やミエリン、あるいはオリゴデンドロサイトの異常を示唆しており、これは次の事実からも支持される。すなわち、死後脳のDNAマイクロアレイ解析において、ミエリン関連糖タンパク(MAG)や2', 3'サイクリックヌクレオチド3'フォスフォジエステラーゼ(CNP)など複数のミエリン・オリゴ

デンドロサイト関連遺伝子のmRNA発現の低下がみとめられる(Mitkusら2008)。拡散テンソル画像(DTI)解析では、白質の拡散の異方性から軸索走行異常が示唆されている(Kanaanら2005)。

以上の薬理学的所見とMRI所見から、統合失調症者の脳内ではドパミン神経軸索に機能的形態的变化が起きている可能性が考えられる。DATはドパミン神経終末に存在しており、PETで定量することができる。しかし、これまでの統合失調症のDATに関するPET研究は一定の結論に至っていない(Sjoholmら2004, Laaksoら2001)。Sjoholmら(2004)は増加していたとし、Laaksoら(2001)は減少していたとしている。そこで、本研究において申請者は、世界で唯一の高感度頭部専用PET装置(浜松ホトニク社製、頭部専用PETスキャナSHR12000)を用い、未治療の統合失調症者を対象にDAT密度を定量し、これらと臨床症状との関連性を明らかにする。

一方、統合失調症の死後脳では活性型ミクログリアが観察されており(Steinerら2008)、統合失調症病態へのミクログリアの関与が想定される。ミクログリアは監視細胞として脳内に散在し、脳内の異変に対して形態的及び機能的変化を起し活性型ミクログリアとなり、損傷された組織を修復しようとする。また、ミクログリアが過度に活性化された状態になると、炎症性サイトカインが誘導され、神経傷害が促進される。炎症性サイトカインと統合失調症との関連性は以前より知られており、このことは、翻って、ミクログリアの統合失調症病態への関与を支持している。

しかし、統合失調症脳でミクログリアとドパミン神経がどのような関係にあるかは不明である。本研究では、同一対象者において DAT と活性型ミクログリアのダブル・トレーサー PET 研究を行い、この点について調べる。従来、活性型ミクログリアの PET 定量は極めて困難であった。しかし、最近、我々はこの問題を克服し、活性型ミクログリアの PET 定量に成功した (Sekine ら 2008) (図 1)。図 1 に示すのは、覚醒剤精神病の脳内での活性型ミクログリアの増加である。

2. 研究の目的

本研究は、PET を用いて未治療統合失調症の脳内ドパミン・トランスポーター(DAT)密度と脳内ミクログリアの活性化を測定することによって、統合失調症の病態におけるミクログリアの活性化とドパミン神経系の異常を明らかとすることを目的とする。

3. 研究の方法

対象は、初発未服薬統合失調症患者 15 名、および、年齢・性別・教育歴を一致させた健常対照者 15 名とした。PET スキャンは浜松ホトニクス社製頭部専用 PET スキャナ SHR12000 を用い、トレーサーとして、 $[^{11}\text{C}]$ β -CFT (DAT を標識) および $[^{11}\text{C}]$ PK11195 (活性型ミクログリアを標識) を用いた。PET 計測前に撮像した MRI から尾状核、被殻、前部帯状回、前頭前野、小脳に関心領域(ROI)を設定し、これら ROI における $[^{11}\text{C}]$ β -CFT の時間放射活性曲線から MRTM2 を用いて結合能を求め、これを DAT 密度の指標とした。また、各 ROI の $[^{11}\text{C}]$ PK11195 の時間放射活性曲線と健常者の標準時間放射活性曲線とから SRTM により結合能を求め、これをミクログリア活性化の指標とした。これら DAT 密度、ミクログリア活性化を、統合失調症患者群と対照者群とで比較した。ROI ごとの比較には二元配置分散分析を、全脳の voxel レベルでの比較には SPM5 を用いた。

4. 研究成果

DAT 密度については、尾状核、被殻、前部帯状回、前頭前野、眼窩前頭皮質、および、海馬の各 ROI において 2 群間に有意の差はなかった。一方、ミクログリア活性については、統合失調症患者において、眼窩前頭野、帯状回を含む大脳皮質の広汎な部位で、 $[^{11}\text{C}]$ PK11195 結合能が対照よりも有意に高かった ($p < 0.035$)。

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 Yagi S, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Yokokura M, Yoshihara Y, Torizuka T, Ouchi Y., Progression from unilateral to bilateral parkinsonism in early Parkinson disease: implication of mesocortical dopamine dysfunction by PET, J Nucl Med, 査読有, 51, 2010, 1250-1257

② Yokokura M, Mori N, Yagi S, Yoshikawa E, Kikuchi M, Yoshihara Y, Wakuda T, Sugihara G, Takebayashi K, Suda S, Iwata Y, Ueki T, Tsuchiya KJ, Suzuki K, Nakamura K, Ouchi Y., In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease, Eur J Nucl Med Mol Imaging, 査読有, 38, 2011, 343-351

[学会発表] (計 2 件)

① 横倉正倫, ^{11}C -PIB と ^{11}C -PK11195 PET を用いたアルツハイマー型認知症の病態研究, 第 51 回日本神経学会総会, 2010 年 5 月 21 日, 東京国際フォーラム

② 横倉正倫, アルツハイマー病におけるミクログリア活性とアミロイド沈着の変化について, Neuro 2010 (第 33 回日本神経学会), 2010 年 9 月 3 日, 神戸コンベンションセンター

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他] なし

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・リサーチアシスタント

研究者番号: 00529399

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし