

機関番号：32666

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791150

研究課題名（和文）

側頭葉てんかんにおけるドーパミン受容体の変化と精神症状の関連に関する PET 研究

研究課題名（英文）

PET study of dopamine receptor and psychiatric symptoms in patients with temporal epilepsy

研究代表者

一宮 哲哉 (ICHIMIYA TETSUYA)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：50398864

研究成果の概要（和文）：

左側頭葉に発作焦点をもつ側頭葉てんかん患者9名と年齢の一致した健常被験者14名を対象とし、PETを用いてドーパミンD2受容体の定量を行った。結合能から成るパラメーター画像を各被験者で作成し、患者群と対照群で結合能の差を比較した。患者群は左側頭極、左下側頭回、左紡錘状回において有意に低い値を示し、患者ではドーパミンD2の神経伝達機能の低下が焦点側で生じていることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Nine patients with left temporal lobe epilepsy and age-matched 14 healthy control subjects participated in this study. Binding potential of dopamine D2 receptors were examined using positron emission tomography. Parametric images of binding potentials were created and compared between groups. Binding potentials in the left temporal lobe, left inferior temporal lobe, left fusiform gyrus were decreased in patients compared to control subject. This could indicate decreased dopamine D2 neurotransmission in the ipsilateral temporal lobe.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：PET、ドーパミンD2、側頭葉てんかん

1. 研究開始当初の背景

側頭葉てんかんは、成人の難治てんかんの中で最も頻度の高いてんかんであり、側頭葉てんかんでは統合失調様症状をはじめ、気分の

障害、性格の変化などのさまざまな精神症状を合併することが少なくない。

てんかん発作の発現機序としては、抑制性GABA系の脱抑制と興奮性アミノ酸系の伝

達増強が主要な役割を果たしていると考えられているが、他にもドーパミン系、5-HT系、ノルエピネフリン系、アデノシン系や神経ペプチドなども発作に対して抑制的ないし促進的に作用する調節系として関連していることがわかっている。特に発作が反復、慢性化し経過中に精神症状が合併する側頭葉てんかんの場合には、さまざまな神経伝達系の機能的な変化が生じている可能性が高い。発作への関与が想定される神経伝達系のなかで、ドーパミン神経伝達については、ドーパミン D1 受容体がてんかん発作に促進的、D2 受容体が抑制的な働きをしていることが動物実験を中心に示されている。側頭葉てんかんに関しては、発作に加えて幻覚や妄想などの併発する精神症状に対してもドーパミン神経伝達の機能異常が関わっている可能性もある。しかしながら、これまで側頭葉てんかん患者のドーパミン神経伝達の変化に焦点をあてた PET (ポジトロン CT) 研究は少なく、線条体でのドーパミン合成に関する PET 研究が少数ながらも行われているものの、ドーパミン受容体の変化を検討した研究報告はほとんどみられない。この理由のひとつとして、側頭葉てんかんの発作焦点が存在する側頭葉内側部におけるドーパミン神経伝達系の評価が可能で PET トレーサーが少ないことが挙げられる。D1 受容体については標準的な PET トレーサーである [11C]SCH23390 によって側頭葉内側部での測定が可能であるが、D2 受容体の標準的な PET トレーサーである [11C]raclopride では線条体以外の D2 受容体の測定は困難である。線条体外に分布する微量の D2 受容体が測定可能な PET トレーサーとして [11C]FLB457 が開発されていたが、これまでは少数の施設のみにその使用が限られていた。最近になって、研究代表者の所属する日本医科大学においても [11C]FLB457

の合成および使用が可能となり、側頭葉てんかんにおいて重要性の高い海馬の D2 受容体が PET によって評価できるようになった。[11C]FLB457 を用いた D2 受容体の PET 研究で統合失調症の陽性症状と関連していることや健常者の認知機能に関与していることが示されている。同様に、側頭葉てんかんにおいても併発する精神症状や認知機能の変化とドーパミン受容体との関連が想定され、ドーパミン受容体が側頭葉てんかんの病態に果たす役割の解明に本研究は寄与できると考えた。

2. 研究の目的

上記のような背景に基づいて、本研究では [11C]FLB457 (D2 受容体) を用いた PET 検査を行うことによって以下の目的達成を目指す。

1) 側頭葉てんかん患者と健常対照群を対象に側頭葉てんかんの海馬焦点における D2 受容体の変化を明らかにする。

2) 側頭葉てんかんの海馬焦点以外の大脳皮質や辺縁系における D2 受容体異常を検索して、側頭葉てんかんにおけるてんかん発作および精神症状の発現の基盤にドーパミン神経伝達の異常がどのように関与しているのかを解明する。

3. 研究の方法

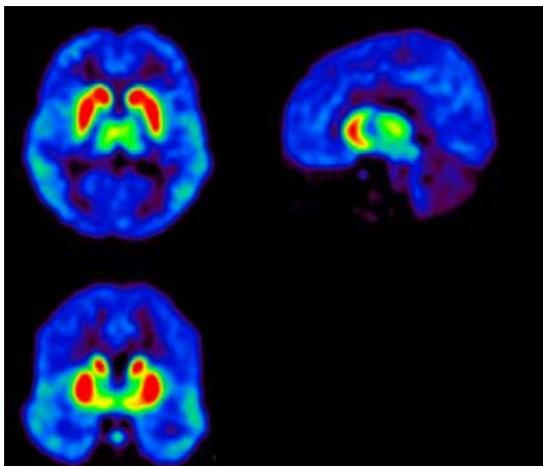
臨床症状、脳波、MRI などから側頭葉てんかんと診断された患者と年齢の一致した健常被験者を対象とした。患者群は男性 7 名と女性 2 名の計 9 名で構成され、平均年齢は 36.6 ± 12.5 歳であった。患者群の発作焦点はすべて左側頭葉であった。健常対照群は男性 12 名と女性 2 名の計 14 名で構成され、平均年

年齢は 35.0 ± 9.0 歳であった。ドパミン D2 受容体の定量が可能な $[^{11}\text{C}]\text{FLB457}$ を PET トレーサーとして用いて PET の撮像を行った。また、画像解析のため脳 MRI を撮影し、画像解析ソフトウェア PMOD を用いて、関心領域を設定し時間放射能曲線を得た。小脳を参照領域とした Simplified Reference Tissue Method を用いて、結合能 (Binding Potential, BP) から成るパラメーター画像 (BP image) を各被験者で作成した。画像解析ソフトウェア Statistical Parametric Mapping2 (SPM2) を用いて、患者群と対照群で BP の差を比較した。画像解析ソフトウェア Voxel-based Morphometry (VBM) を用いて両群の容積について比較を行った。

4. 研究成果

1) 側頭葉てんかん患者において、発作焦点のある側頭葉におけるドパミン D2 の測定が重要である。しかし、適切な PET トレーサーがないため、線条体外のドパミン D2 受容体を調査した報告が国際的にもほとんどない。本研究は実際の側頭葉てんかん患者で線条体外のドパミン受容体の変化を検討した (図 1)。

図 1 $[^{11}\text{C}]\text{FLB457}$ を用いた PET 画像



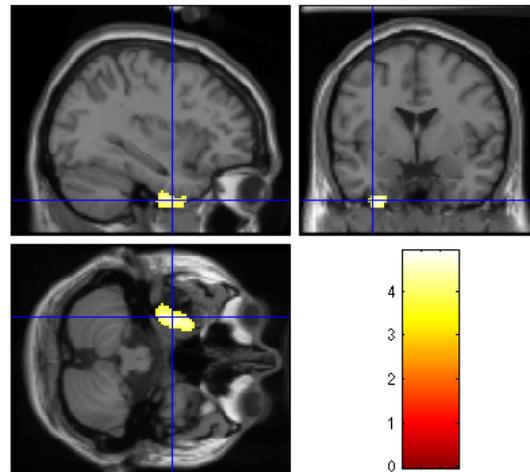
健康被験者の線条体外 D2 受容体のイメージ

線条体外では、視床、側頭葉などに集積が認められる。

画像解析ソフトウェア PMOD により、結合能をピクセル毎に計算し、結合能のパラメトリックイメージを各被験者で作成し、SPM2 を用いて群間差を調べた。

2) SPM2 における t 検定では、図 2 のように発作側である左側頭極、左下側頭回、左紡錘状回において患者群は有意に低い BP 値を示した。

図 2. SPM2 を用いた結合能の群間比較



患者群で低下している脳領域が色で示されている。数字が大きいほど差が大きい。左側頭葉前方から下部に差が認められる。左上：矢状断、左下：水平断、右上：冠状断。

3) 脳の容積を比較するため、VBM によりで群間差を比較したが、灰白質、白質に差が認められなかった。

4) 側頭葉てんかん患者において、D2 受容体の BP は焦点が存在する側頭葉内側部では変化がなく側頭葉下部で低下していた。容積について群間差がないことから、この結合能の低下は低容積による Partial Volume Effect によって説明できない。したがって、側頭葉

患者ではドパミン D2 の神経伝達機能の低下が生じていると考えられた。今回観察された群間差の生じた部位はてんかん焦点がある海馬など側頭葉内側部とは異なる部位であった。

主として動物実験においてドパミン受容体とてんかん発作との関連が指摘されているが、実際の側頭葉てんかん患者で線条体外ドパミン受容体の変化を検討した PET 研究はほとんどみられない。これは、側頭葉てんかんにおいては海馬に発作焦点を有するため、側頭葉内側部のドパミン受容体を測定可能な PET トレーサーが必要とされるためと考えられる。本研究では[11C]FLB457 を用いて線条体外の D2 受容体の測定を行い、これまで報告がない側頭葉てんかんでのドパミン受容体の変化を明らかにすることができた。今後は症例数を増やし、側頭葉てんかんで併発する精神症状とドパミン受容体の変化との関連を調査することで、てんかん性の精神症状の病態生理を解明することにつながると思われる。側頭葉てんかんでは、幻覚や妄想、気分の障害、性格の変化を伴うことが多いため、併発する精神症状の基盤を明らかにすることで精神科治療の一助となると期待される。

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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 1 件)

一宮哲哉、アークメディア 精神科臨床評価
検査法マニュアル 2010 833-838

6. 研究組織

(1) 研究代表者

一宮 哲哉 (ICHIMIYA TETSUYA)
日本医科大学・医学部・講師
研究者番号：50398864

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：