

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791254

研究課題名(和文)統合失調症におけるメチルフェニデート過敏性研究

研究課題名(英文)augmented dopamine release to methylphenidate stimulation of schizophrenia

研究代表者

太田 深秀(Ota, Miho)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第三部・室長

研究者番号：00582785

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症のPET研究の中で再現性の高い所見に、中枢刺激薬負荷時に統合失調症群では健常群と比較して線条体でのドーパミンの放出量が増加していたという所見がある。本研究では統合失調症モデル動物を対象に中枢刺激薬負荷試験の有効性を検証する。平成24年度には統合失調症モデル化前後でラットにメチルフェニデートを負荷し、ドーパミン放出量の変化を検討した。その結果、統合失調症モデル化後はモデル化前と比較してメチルフェニデート負荷によるドーパミン放出量が増大していることを確認した。平成25年度からはマーモセットを対象とした[18F]fallyprideによるドーパミンD2受容体密度の測定を開始している。

研究成果の概要(英文)：Previous studies demonstrated that patients with schizophrenia show greater sensitivity to psychostimulants than healthy subjects. Sensitization to psychostimulants and resultant alteration of dopaminergic neurotransmission have been suggested as a useful model of schizophrenia. This study was aimed to examine the use of methylphenidate as a psychostimulant to induce dopamine release and that of [18F]fallypride as a radioligand to estimate the dopamine release in a rat and marmoset model of schizophrenia. First year, we found that methylphenidate-induced striatal dopamine release increased in schizophrenic rats rather than healthy rats. Second year, we challenged the marmoset PET study for the evaluation of the density of dopamine D2 receptors using with [18F]fallypride to compare the dopamine release between schizophrenic marmoset and healthy subjects.

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：核医学 統合失調症

1. 研究開始当初の背景

近年脳画像イメージング技術の発展に伴い精神疾患においても、機能的磁気共鳴画像(fMRI)や拡散テンソル画像(DTI)などの手法が既に応用されている。これまでに側頭葉皮質の容量低下や同部位の白質神経線維束の密度低下などがMRIを用いた研究から指摘されており、申請者もこれまでに統合失調症の経過中に起こる皮質及び白質領域の進行性変化や統合失調症前駆期における皮質・白質領域の変化、また統合失調症責任遺伝子の表現系と皮質領域の形態との関連などを明らかにしてきた。しかしこれらは大脳の形態もしくは神経ネットワークの異常の解明には有用であるが、各種モノアミンによる神経活動の検証はできない。従来より統合失調症では陽性症状の治療に用いられる薬剤のほとんどがドーパミン受容体を強く阻害することからドーパミン作動性神経の異常が病態、病因に関与していることが指摘されており、これまでに positron emission tomography (PET)を用いたドーパミン作動性神経に焦点を当てた研究がなされている。その中で再現性の高い所見に、アンフェタミンなどの中枢刺激薬負荷時に統合失調症群では健常群と比較して線条体でのドーパミンの放出量が増加していたという所見がある。この放出量増大は統合失調症の重症度とも相関するとされ、まさに統合失調症のドーパミン過剰仮説を支持する重要な所見として注目されてきた。しかし臨床場面で診断に応用するまでにはいたっていない。

2. 研究の目的

アンフェタミンによる臨床負荷試験は事実上不可能であることから、医薬品と

してより日常的に使用されているメチルフェニデートなどで代用した負荷試験の開発を検討する必要があると考えられる。統合失調症患者に対してメチルフェニデート負荷試験を導入することを目指し、前臨床での検討を行う計画である。すなわち、モデル動物を用いて、合成能や受容体密度などを対象としたドーパミン作動性神経の異常を検証する。

3. 研究の方法

ラットを用いた動物実験では統合失調症モデル動物として非競合的 N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体拮抗薬であるフェンシクリジンを長期投与したものを使用することが多かった。しかし今回のようなドーパミンの放出を促す薬剤を用いた研究では、グルタミン酸-ドーパミン系といった相互作用をもたらす薬剤を用いたモデル動物の解析は結果の解釈が非常に困難である。最近の研究からメタンフェタミンの嗜癖過程の極初期の段階で感作、およびメチルフェニデートに対する交差感作がおり、プレパルス抑制の障害や中枢刺激薬に対する過敏反応がおこることが明らかとなっている。このことから動物 PET 研究において統合失調症モデル動物としてこのメタンフェタミン感作ラットが使用されるようになってきている。実際には、成体の雄の Sprague-Dawley ラット 6 匹に対して約 2 週間メタンフェタミンを 2.5mg/kg 隔日投与し、メタンフェタミンに対する感作およびメチルフェニデートに対する交差感作を同時におこさせた。これをもって統合失調症のモデル化とした。モデル化をする前後で 2 回、メチルフェニデート単回投与(5mg/kg)を行った。[18F]fallypride を用いた PET 検査をメチルフェニデート単回投与の前後各 2 回

(計4回)行い、ドーパミン D2 受容体密度およびメチルフェニデートに起因するドーパミン放出量の測定を検討した。PET は島津社製 Clairvivo PET を使用した。PET scan 時には3%のイソフルラン吸引にて麻酔を導入、その後2%のイソフルランの吸入にて維持した。提供される[18F]fallypride は平均 spec 17.5 ± 4.1 MBq であり、尾静脈から注入された。解析ソフトには PMOD software (<http://www.pmod.com>)を使用、[18F]fallypride の dynamic data の解析は Reference Logan 法を用い、線条体のドーパミン D2 受容体密度を小脳を reference として解析した。解析には先行論文の解析方法を踏襲し60分から120分間のデータを用いた。

同様に、成体の雄マーモセット4匹に対してメチルフェニデート単回投与を行い、その前後で[18F]fallypride を用いた PET 検査によるドーパミン D2 受容体密度およびメチルフェニデートに起因するドーパミン放出量の測定を行った。

4. 研究成果

統合失調症モデル化後に行ったメチルフェニデート負荷前後でのドーパミン D2 受容体の密度変化は、統合失調症モデル化前に行ったメチルフェニデート負荷前後でのドーパミン D2 受容体の密度変化よりも有意に大きいことが明らかとなった。このことから統合失調症モデル化後のラットはメチルフェニデート過敏性を呈しておりドーパミン放出量が増大していることが示唆された。

この結果を受け、現在統合失調症モデルとみなされている実験動物が同手法に対してメチルフェニデート過敏性を呈しているか今後検討していく予定である。

また、これまでマーモセットに対する [18F]fallypride の投与は世界でも前例がない。まず PET 検査による経時データの定量解析法を確立し、線条体および線条体外のドーパミン D2 受容体の密度や、薬物負荷時におけるドーパミン放出量を in vivo で測定する実験系を確立していく予定である。

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 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:
出願年月日:
国内外の別:

[その他]

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

太田 深秀 (Ota, Miho)
独立行政法人国立精神・神経医療研究
センター・神経研究所 疾病研究第三
部・室長
研究者番号:00582585

(2)研究分担者

なし ()

研究者番号:

(3)連携研究者

なし ()

研究者番号: