

令和元年6月7日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10186

研究課題名(和文) 統合失調症の脳内 7ニコチン様アセチルコリン受容体：PETによる研究

研究課題名(英文) Alpha 7 nicotinic acetylcholine receptors availability in schizophrenia: A PET study

研究代表者

和久田 智靖 (Wakuda, Tomoyasu)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80444355

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、統合失調症者における 7ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 7nAChR$) の有用性について、その特異的トレーサーである $[^{11}C](R)-MeQAA$ を使用したPETを用いて検討した。関心領域は、中前頭回、上前頭回、視床、海馬の4ヶ所とした。統合失調症者の $[^{11}C]MeQAA$ 結合能は、健常者と比べ有意差が認められなかったが、中前頭回、上前頭回、視床において統合失調症の症状が重度であるほど $[^{11}C]MeQAA$ 結合能は低い傾向が認められた。以上の結果から、 $7nAChR$ は統合失調症の病態生理に関与している可能性が示されたため、数を増やして検証する必要性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、PETを用いて統合失調症者の $7nAChR$ の有用性について検討した。最先端のPET技術を用いて、これまで明らかにされていなかった統合失調症者の $7nAChR$ の有用性を検討した学術的意義は極めて大きい。また、本研究で統合失調症の症状が重度であるほど $7nAChR$ の有用性は低い傾向が認められた。今回の成果により $7nAChR$ を標的とした統合失調症の新規治療薬の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aim to clarify availability of 7 nicotinic acetylcholine receptor ($7nAChR$) in the brains of patients with schizophrenia using positron emission tomography (PET) with a ligand of $[^{11}C](R)-MeQAA$. We opted for 4 cortical areas, the middle frontal cortices, superior frontal cortices, hippocampus, and thalamus, as regions of interest (ROIs). There was no significant differences in $[^{11}C]MeQAA$ binding potential (BPND) in patients with schizophrenia compared with healthy controls. However there was a significant negative correlation between the severity of schizophrenia and $[^{11}C]MeQAA$ BPND in the middle frontal cortices, superior frontal cortices, and thalamus. These results indicate that $7nAChR$ may be involved in the pathophysiology of schizophrenia, therefore further evaluations with more participants will be required.

研究分野：精神医学

キーワード：ポジトロン断層法 統合失調症 アセチルコリン受容体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、有病率が 0.5~1%、10 歳代後半から 20 歳代に好発し、幻覚や妄想といった陽性症状と、感情の平板化や意欲の低下といった陰性症状を呈する精神疾患である。これまでの研究結果から統合失調症の病態に関する主要な神経伝達物質として、ドパミン、グルタミン酸、ガンマアミノ酪酸(GABA)、が重要視されているが、アセチルコリンもまた統合失調症の病態との関連性を指摘されてきた。アセチルコリン受容体にはムスカリン型とニコチン型があり、特に、注意、記憶、学習、知覚処理との関連が強い $\alpha 7$ ニコチン性受容体 (以下、 $\alpha 7nAChR$ と略す) (Mansverder et al., 2006)に関する報告が多数ある。死後脳研究では、大脳皮質や海馬において $\alpha 7nAChR$ の発現量が低下しており (Freedman et al., 1995; Guan et al., 1999; Marutle et al., 2001; Martin-Riuz et al., 2003)、遺伝子研究では $\alpha 7$ サブユニットをコードする CHRNA7 遺伝子の変異と発症リスクの関連が示唆されている (Freedman et al., 2001; Leonard et al., 2002)。さらに近年では、 $\alpha 7nAChR$ アゴニストの投与により、従来の抗精神病薬 (ドパミン受容体遮断薬) では効果の乏しかった陰性症状や認知機能障害が改善した報告が散見され (Freedman et al., 2008; Lieberman et al., 2013)、 $\alpha 7nAChR$ は統合失調症の病態生理に重要な役割を有する可能性が考えられる。しかし、統合失調症者の生体内で $\alpha 7nAChR$ を調べた報告はない。

この問題の検討には分子イメージングの手法が必要だが、これまで臨床において十分な検出感度を有する $\alpha 7nAChR$ 用の Positron Emission Tomography (PET) トレーサーが確立されていなかった。ごく最近、研究分担者の尾内と間賀田 (光先端医学教育研究センター) は、 $\alpha 7nAChR$ の特異的トレーサー [^{11}C]Me-QAA を開発した。そして、並行して浜松ホトニクス (株) との共同で開発した次世代 PET スキャナにより、これらのトレーサーの臨床評価に成功した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、統合失調症者の脳内 $\alpha 7nAChR$ を PET を用いて計測し、統合失調症者の $\alpha 7nAChR$ の挙動を明らかにすることである。また、統合失調症の症状の重症度を評価し、脳内 $\alpha 7nAChR$ と症状の重症度との相関を検証することで、統合失調症の症状 (特に陰性症状や認知機能障害) と脳内 $\alpha 7nAChR$ との関連性を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 対象の選定

18 歳以上の統合失調症者と対照群には、性、年齢を適合させた健常者を選定する。被験者は、以下の条件を満たすものとする。

最低 6 ヶ月抗コリン薬やベンゾジアゼピン系薬を服用していない者、IQ が 70 以上、神経疾患の罹患・既往がない (頭部 MRI 上、透明中隔などの正常変異も除外)、非喫煙者。統合失調症の診断は、アメリカ精神医学会が定めた診断基準である DSM-5 により行う。

(2) 心理検査と精神症状の評価

PET 検査前後 1 週間以内に臨床心理士が行った。

性別、年齢、教育歴を聴取する。心理検査は以下の 2 つを行う。ウェクスラー成人知能検査第 3 版 Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III): 知能指数を測定し、知的障害がないことを確認。JART25 で病前の知能指数を評価。

統合失調症者は、臨床評価として以下の項目を聴取する。

陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS): 統合失調症の陽性症状と陰性症状の重症度を評価、精神病未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis: DUP): 統合失調症の未治療期間、発病年齢、罹病期間、服薬期間、クロルプロマジン換算。

(3) PET 検査

MRI: PET 撮像に先立ち、3 テスラ MR スキャナ (Philips 社製 Ingenia) により T1 強調画像を得る。撮像は slice thickness, 1 mm; 256 × 256 matrices でボリューム撮像とする。

PET: PET 撮像には浜松医科大学光先端医学教育研究センター内設置の次世代頭部専用 PET スキャナ (浜松ホトニクス (株) 製) を用いる。 $\alpha 7nAChR$ を標識するトレーサーである [^{11}C]Me-QAA ((R)- 2-[^{11}C]methylamino-benzoic acid 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl ester) を、同一日に測定する。各トレーサーは 3MBq/kg 程度の投与量を 1 分間以内で静注し、それぞれ 90 分間のダイナミック・スキャンを行う。

画像解析: PET 画像の解析には PET 画像専用解析ソフト PMOD (PET Technology 製) を用いる。先に撮像した T1 強調 MRI と、[^{11}C]Me-QAA PET 画像を、同一の 3 次元座標空間に一致させる。各被験者の MRI 上において、統合失調症の死後脳研究で指摘されている部位を中心に関心領域 (regions of interest: ROIs) を上前頭回、中前頭回、海馬、視床の 4 ヶ所設定する。各ダイナミック各関心領域の時間放射活性曲線を測定し、各被験者の半卵円中心白質または脳梁白質を参照領域として、Simplified Reference Tissue Model を用いてそれぞれのトレーサーの結合能を算出する。その後、[^{11}C]Me-QAA 結合能の、各パラメトリック画像を作成する。

(4) 統計解析

撮像した画像の全脳レベルでの統計解析を SPM8 により行う。[11C]Me-QAA 結合能と各々のパラメトリック画像を T1 強調 MRI の情報をもとに SPM8 内の脳テンプレートへ標準化し平滑化する。その後、統合失調症者と対照者との間における各パラメーターの差の有無、および、[11C]Me-QAA 結合能と各臨床症状との相関の有無について検定する。全脳レベルでの多重比較による補正には Family Wise Error (FWE)法を用い、補正後の有意水準を $P < 0.05$ とする。有意な結果が認められた脳部位については、ROI ごとの解析により確認する。

4. 研究成果

平成 30 年度までにデータ解析が可能であった統合失調症者 6 名と、年齢と男女比を適合させた健常者 6 名について、その解析結果を以下に示す。

対象者の特徴を表 1、統合失調症患者の臨床的特徴を表 2 に示した。

表 1. 対象者の特徴

	統合失調症患者	健常者	<i>p</i>
n	6	6	
性別 (男:女)	4:2	4:2	n.s.
年齢 (歳)	28±8.0	27±4.1	n.s.
教育歴 (年)	12±0.6	17±1.6	<0.001
JART25	98±6	109±7	0.017
WAIS-III			
FIQ	76±7	109±7	<0.001
VIQ	82±9	107±9	0.001
PIQ	76±10	111±8	<0.001

表 2. 統合失調症患者の臨床的特徴

	統合失調症患者
発病年齢 (歳)	24±6.5
罹病期間 (年)	4.3±3.1
未治療期間 (年)	2.3±2.5
服薬期間 (年)	2.0±2.3
クロルプロマジン換算 (mg)	292±136
PANSS	
陽性尺度	21±4
陰性尺度	26±5
総合精神病理尺度	36±9
合計	83±18

表中の数値は平均±標準偏差

代表的な健常者および統合失調症者の [11C]Me-QAA 結合能パラメトリック画像を右に示す (図 1: 上段は健常者、下段は統合失調症者)。統合失調症患者 (n=6) の脳内 [11C]Me-QAA 結合能は、健常者 (n=6) と比べて、上前頭回、中前頭回、海馬、視床のいずれも有意差は認められなかった。

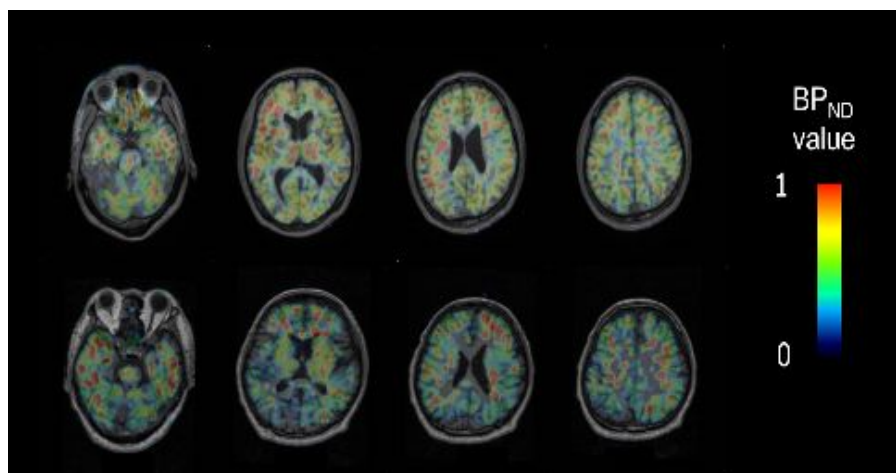


図 1. $\alpha 7nAChR$ の特異的トレーサー [11C]Me-QAA による PET 画像 (上段: 健常者、下段: 統合失調症者)

しかし、中前頭回において、PANSS の陽性尺度 ($r = -0.943, p = 0.005$)、陰性尺度 ($r = -0.941, p = 0.005$)、総合精神病理尺度 ($r = -0.986, p < 0.001$) および合計点 ($r = -1.000, p < 0.001$) と $\alpha 7nAChR$ 結合能との間に有意な負の相関を認めた (図 2)。さらに、上前頭回では PANSS の陽性尺度 ($r = -0.886, p = 0.019$)、陰性尺度 ($r = -0.880, p = 0.021$)、総合精神病理尺度 ($r = -0.986, p < 0.001$) および合計点 ($r = -0.943, p = 0.005$)、視床では、PANSS の陽性尺度 ($r = -0.886, p = 0.019$)、陰性尺度 ($r = -0.880, p = 0.021$)、総合精神病理尺度 ($r = -0.986, p < 0.001$) および合計点 ($r = -0.943, p = 0.005$) で同様に $\alpha 7nAChR$ 結合能との間に有意な負の相関を認めた (図は省略)。しかし、海馬では 4 力所の関心領域のいずれにおいても相関は認められなかった。

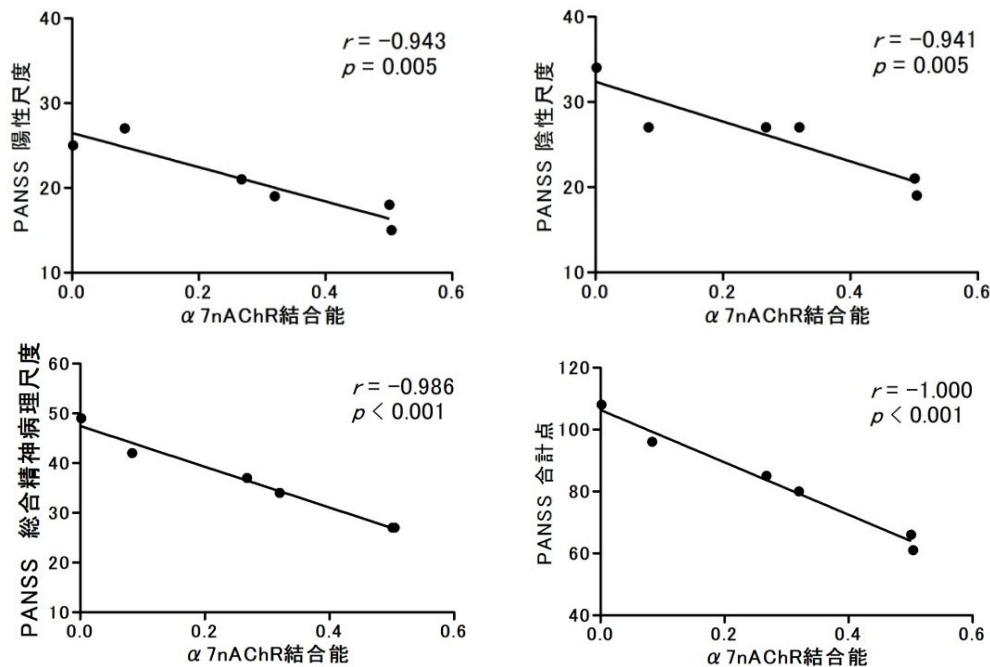


図 2. 中前頭回における $\alpha 7nAChR$ 結合能と PANSS の各スコアとの関係

本研究では、統合失調症の $\alpha 7nAChR$ 結合能は、健常者と比較して、有意差は見られなかった。しかし、中前頭回、上前頭回、視床において、統合失調症の重症度が重度なほど、 $\alpha 7nAChR$ 結合能は低い傾向が認められた。この結果は、 $\alpha 7nAChR$ アゴニストが陰性症状を改善した先行研究の結果(Keefe et al., 2015; Noroozian et al., 2013)を支持するものであった。以上の結果から、 $\alpha 7nAChR$ は統合失調症の病態生理に関与している可能性が示されたため、今後さらに数を増やして検証する有用性が示された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 6 件)

Ikeda M, Takahashi A, Kamatani Y, Momozawa Y, Saito T, Kondo K, Shimasaki A, Kawase K, Sakusabe T, Iwayama Y, Toyota T, Wakuda T, Kikuchi M, Kanahara N, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Hoya S, Aleksic B, Kushima I, Arai H, Takaki M, Hattori K, Kunugi H, Okahisa Y, Ohnuma T, Ozaki N, Someya T, Hashimoto R, Yoshikawa T, Kubo M, Iwata N. Genome-Wide Association Study Detected Novel Susceptibility Genes for Schizophrenia and Shared Trans-Populations/Diseases Genetic Effect. *Schizophr Bull.* 2018 Oct 3.
doi: 10.1093/schbul/sby140.

Nakaizumi K, Ouchi Y, Terada T, Yoshikawa E, Kakimoto A, Isobe T, Bunai T, Yokokura M, Suzuki K, Magata Y. In vivo Depiction of $\alpha 7$ Nicotinic Receptor Loss for Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(4):1355-1365.
doi: 10.3233/JAD-170591.

Bunai T, Terada T, Kono S, Yokokura M, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Miyajima H, Ouchi Y. Neuroinflammation following disease modifying therapy in multiple sclerosis: A pilot positron emission tomography study. *J Neurol Sci.* 2018 Feb 15;385:30-33.
doi: 10.1016/j.jns.2017.12.004

Sugita T, Kondo Y, Ishino S, Mori I, Horiguchi T, Ogawa M, Magata Y. Evaluation of drug effects on cerebral blood flow and glucose uptake in un-anesthetized and un-stimulated rats: application of free-moving apparatus enabling to keep rats free during PET/SPECT tracer injection and uptake. *Nucl Med Commun.* 2018 Aug;39(8):753-760.
doi: 10.1097/MNM.0000000000000863.

Suzuki C, Kosugi M, Magata Y. Noninvasive quantitation of rat cerebral blood flow using ^{99m}Tc -HMPAO-assessment of input function with dynamic chest planar imaging. *EJNMMI Res.* 2018 Mar 9;8(1):21.
doi: 10.1186/s13550-018-0375-7.

Balan S, Yamada K, Iwayama Y, Hashimoto T, Toyota T, Shimamoto C, Maekawa M, Takagai S, Wakuda T, Kameno Y, Kurita D, Yamada K, Kikuchi M, Hashimoto T, Kanahara N, Yoshikawa T. Comprehensive association analysis of 27 genes from the GABAergic system in Japanese individuals affected with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2017 Jul;185:33-40.
doi: 10.1016/j.schres.2017.01.003.

〔学会発表〕(計 2 件)

和久田智靖、横倉正倫、中泉享子、加藤康彦、亀野陽亮、桑原斉、二ツ橋昌実、吉川悦次、間賀田泰寛、尾内康臣、武井教使、山末英典: 統合失調症における $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体: [11C](R)-MeQAA を用いた PET 脳画像の予備的研究 . 第 115 回日本精神神経学会学術総会 . 2019.

Wakuda Tomoyasu, Yokokura Masamichi, Nakaizumi Kyoko, Kato Yasuhiko, Kamenno Yosuke, Futatsubashi Masami, Yoshikawa Etsuji, Magata Yasuhiro, Ouchi Yasuomi, Yamasue Hidenori, Takei Nori, A PILOT STUDY OF [11C] (R)-MEQAA PET BRAIN IMAGING ANALYSIS OF ALPHA 7 NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORS AVAILABILITY IN SCHIZOPHRENIA. The 6th Biennial Schizophrenia International Research Society Conference 2018.

〔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) 研究分担者

研究分担者氏名: 横倉 正倫

ローマ字氏名: (YOKOKURA, Masamichi)

所属研究機関名: 浜松医科大学

部局名: 医学部

職名: 助教

研究者番号 (8 桁): 00529399

研究分担者氏名: 間賀田 泰寛

ローマ字氏名: (MAGATA, Yasuhiro)

所属研究機関名: 浜松医科大学

部局名: 光先端医学教育研究センター

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 20209399

研究分担者氏名: 尾内 康臣

ローマ字氏名: (OUCHI, Yasuomi)

所属研究機関名: 浜松医科大学

部局名: 光先端医学教育研究センター

職名: 教授

研究者番号 (8 桁): 40436978

(2) 研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。