

令和元年5月30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：16K10210

研究課題名(和文) 神経性無食欲症の脳内 7ニコチン受容体の症候学的検討

研究課題名(英文) An alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in anorexia nervosa

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：神経性無食欲症(Anorexia Nervosa: AN)は低体重で死の危険が高い精神障害で、認知機能障害が症状と関連していると考えられている。最近、認知機能に関する7ニコチン性アセチルコリン受容体(7-nAChR)の計測がPositron Emission Tomographyで可能となった。そこで本研究ではANの7nAChRと症状の関連を評価することを目的とした。

最初に健常者19名(男性5名、女性14名)をリクルートして7-nAChRの計測法を確立した。上記の群から女性14名を抽出した上で女性AN患者の撮像を試みた。しかし機械の不具合からAN患者の撮像は行えなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経性無食欲症(Anorexia Nervosa: AN)は低体重で死の危険が高い精神障害で、認知機能障害が症状と関連していると考えられている。本研究では健常者19名(男性5名、女性14名)をリクルートし、Positron Emission Tomographyを用いて、脳内で認知機能と関連する7-nAChRの計測法を確立できた。その上で女性AN患者の撮像を試みたが、機械の不具合からAN患者の撮像には至れなかった。しかし上記の健常群において女性14名の撮像が終了しているので、今後は外部研究費を獲得してAN患者のリクルートを進めていきたい

研究成果の概要(英文)：Anorexia nervosa (AN) is a psychiatric disorder characterized by significantly low body weight, leading the high mortality rate. Cognitive impairments were reported to be associated with severity of AN. Recently, we can measure the in vivo alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor (α7-nAChR), which is associated with cognitive function, using positron emission tomography (PET). Here, we aimed to investigate alterations of the α7-nAChR in patients with AN.

We recruited 19 healthy subjects (5 males and 14 females) in order to confirm the protocol of PET measurement. We selected 14 healthy female subjects from those healthy group. We recruited female patients with AN to compare those female healthy group. Female patients with AN could not underwent the PET measurement due to mechanical trouble.

研究分野：精神科

キーワード：神経性やせ症 PET 7ニコチン性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

神経性無食欲症(AN)は、体型に対する極度な認識の偏り(ボディイメージの障害)と肥満恐怖によって食事摂取が出来なくなり低体重を来す精神障害と定義されている。ANに対して確立した治療法は未だ存在しないが、本学精神科講座ではANに対するマニュアル化した栄養療法を開発して実際の臨床現場で応用することでANにおける低体重や低栄養の治療に成功してきた(栗田大輔、2014)。平成27年10月本学精神科講座が厚生労働省から摂食障害治療支援センターに指定され、ANの治療を重点的に行っている。しかし低体重や低栄養の改善に伴ってANの精神症状が改善する群と改善しない群が存在するので、栄養療法に加えてANの精神症状に対する治療法を検討する必要がある。既に我々は科研費の助成の下でANの病態解明を目的としたPET研究を行い、ANの低体重群でセロトニントランスポーター(HTT)の低下が示唆されている(under review)。

一方、研究分担者の尾内と間賀田が7nAChRの特異的PETトレーサー $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ を開発して臨床応用に成功した。脳内nAChRは広範な認知機能に関連し、主なサブタイプとして7nAChRと42nAChRが存在する。特に7nAChRは記憶、学習、注意、実行機能と強く関連して

7nAChRの活性化が認知機能の改善に寄与している(Lendvai B, et al. 2013)。また7nAChRが食欲とも関連していると報告されている(McFadden KL, et al. 2014)。ANにおける認知機能障害としては、全般的な知的能力を反映するIQは健常者よりもほぼ同じが高いことが報告されているが(Lopez C, et al. 2010)、認知機能のサブタイプ別の検討では注意や記憶、実行機能などがANでは健常者よりも有意に障害されていることが報告されている(Bosanac P, et al. 2007, Tchanturia K et al. 2012)。これらの認知機能障害がANの精神症状や治療反応性を反映する中間表現型になり得ると示唆されている(Talbot A, et al. 2015)。しかしこれらの認知機能障害は体重の回復と共に改善するとの報告と改善しないとの報告が混在していて結論が出ていない(Hatch A, et al. 2010, Sarrar L, et al. 2011)。そのため、ANにおける認知機能障害を評価することが治療法確立に寄与すると考えられた。

2. 研究の目的

AN患者に対して7nAChRの特異的PETトレーサー $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ を測定し、精神症状と認知機能との関係を検討することで、ANにおける7nAChRの関与を明らかにする。

3. 研究の方法

年齢をマッチさせたAN患者群と健常対照者群としてリクルートし、AN患者は精神症状と認知機能の評価、7nAChRの特異的PETトレーサー($[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$)によるPET測定を行う。 $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ の測定結果から、脳内の7nAChRの異常を示す脳部位と精神症状や認知機能障害との関連を同定し、ANの精神症状と認知機能障害に関連する7nAChRの関与を明らかにして、ANの精神症状の治療法確立に寄与する。

4. 研究成果

最初に正常健常者19名(平均年齢 25.3 ± 5.1 歳、男性5名、女性14名)をリクルートし、7nAChRのPET撮像方法を確立した。その上で上記の正常健常者群から女性14名(平均年齢 25.1 ± 5.6 歳)を抽出し、女性AN患者をリクルートして7nAChRが有意に変化する領域を同定する事を試みた。しかし途中でPETの機械の故障があり、AN患者の撮像には至れなかった。しかし既に健常対照群のリクルートは殆ど終了しているので、今後は更に外部研究費を獲得してAN患者のリクルートを

進めて、ANの脳内 7nAChRと精神症状との関連を検討していく予定である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計3件)

1. 横倉 正倫、和久田 智靖、中泉 享子、加藤 康彦、亀野 陽亮、寺田 達弘、武内 智康、吉川 悦次、間賀田 泰寛、尾内 康臣、武井 教史、山末 英典：[¹¹C](R)MeQAA PETによる統合失調症患者における 7ニコチン性アセチルコリン受容体の検討。第41回日本神経科学大会、2018年。

2. Yokokura M, Terada T, Bunai T, Nakaizumi K, Yasuhiko Kato, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Yamasue H, Ouchi Y: “ Activated microglia increased in anorexia nervosa: a [¹¹C]DPA713 PET study ” The 17th conference of peace through mind/brain science, 2018.

3. Yokokura M, Yamasue H, Ouchi H. “ Activated microglia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a positron emission tomography study. ” The world federation of society of biological psychiatry (WFSBP) 2018 KOBE, 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〕

ホームページ等無し

6 . 研究組織

(1)研究分担者

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

研究分担者氏名：和久田 智康

ローマ字氏名：Wakuda Tomoyasu

所属研究機関名：浜松医科大学

部局名：医学部附属病院

職名：講師

研究者番号(8桁): 80444355

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。