

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月12日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19790

研究課題名（和文）新規リガンドを用いた統合失調症のAMPA受容体分布と認知機能の関連についての研究

研究課題名（英文）Associations between central glutamatergic neurotransmission and cognition in schizophrenia using novel PET ligands related to AMPA

研究代表者

久保田 学 (Kubota, Manabu)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部・研究員（任常）

研究者番号：30760368

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症の病態には脳内グルタミン酸神経伝達やAMPA受容体などのグルタミン酸受容体の機能が関与するとされているが、生体内で神経伝達異常を可視化して病態にアプローチする方法は限られている。今回我々は、新規リガンドを用いたPET撮像をヒトではじめて行うことにより、ヒト脳内におけるグルタミン酸受容体を可視化できる可能性を示した。また生理的变化によりグルタミン酸受容体の状態が変化し、PETでこの変化を鋭敏に捉えられる可能性を示した。さらに統合失調症患者におけるグルタミン酸PET・MRSデータを用いて、その認知機能や症状にグルタミン酸神経伝達が関わる可能性について検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳内神経伝達機能は統合失調症をはじめとする多くの精神疾患において重要な役割をもつと考えられているが、生体内でその変化を捉える方法は限られている。我々は新しいPET撮像手法を用いてAMPA受容体をはじめとする脳内グルタミン酸神経伝達の変化を捉える方法を開発し、その技術を応用することにより、統合失調症の病態メカニズムを解明できる可能性を示した。今回の研究により、脳内グルタミン酸神経伝達異常を対象とした統合失調症の新たな治療法開発につながると期待される。

研究成果の概要（英文）：Although alterations in central glutamatergic neurotransmission are implicated in schizophrenia, in vivo visualization of glutamatergic neurotransmission is challenging. Using PET radioligands that we recently developed, we demonstrated possibilities to quantify status of glutamatergic neurotransmission including AMPA receptor in the living brain. Utilizing glutamate-PET as well as MRS, we investigated aberrant glutamatergic neurotransmission in patients with schizophrenia.

研究分野：統合失調症

キーワード：グルタミン酸

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

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の主要症状には幻覚妄想などの陽性症状、意欲低下や感情鈍麻などの陰性症状、そして認知機能障害があげられ、とくに認知機能障害は患者の長期予後と関わる重要な指標と考えられている。統合失調症の病態メカニズムとしては、古くからドーパミンの神経伝達異常がその成立に関与するというドーパミン仮説が提唱されているが(Farde et al., 1990)、この仮説が説明しうるものは、おもに陽性症状に限られている。他方、統合失調症のグルタミン酸仮説は、グルタミン酸神経伝達の異常が同疾患に関与しているとする重要な仮説であり、陽性症状のみならず陰性症状、認知機能障害も説明しうると考えられている。本症患者から発見された脳脊髄液中グルタミン酸濃度の著明な減少や、NMDA 型グルタミン酸受容体(後述)の遮断作用を持つ phencyclidine(PCP)投与が統合失調症様症状を引き起こすという報告をもとに支持されるようになった(Kim et al., 1980; Kantrowitz and Javitt, 2010)。その後のMRSを用いた研究では、統合失調症患者で前頭葉内側のグルタミン酸濃度の異常が報告されている(Marsman et al., 2013)。またグルタミン酸の受容体には代謝型グルタミン酸受容体(mGluR 1-8 型)とイオンチャネル型受容体(AMPA、NMDA、Kainate)があるが、遺伝子研究から、これら受容体の機能低下がその病態と関わるとする知見が蓄積しつつある(Barkus et al., 2014)。しかし、統合失調症患者において、in vivo でグルタミン酸神経伝達機能の変化およびその認知機能障害との関連について調べた研究は数少ない。

量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所では AMPA 受容体をはじめとする複数のグルタミン酸 PET リガンドの非臨床ベースでの開発を行っており、こうした薬剤を用いたヒト PET 撮像を開始し、臨床・非臨床のデータを組み合わせ、各種データと比較することで、病態メカニズムにより詳細にアプローチすることができると考えられる。

2. 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究知見をもとに、本研究では AMPA 受容体をはじめとしたグルタミン酸神経伝達を評価する画像検査をヒトに応用し、統合失調症の病態を引き起こすメカニズムを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

今回の研究では、まず非臨床で開発を進めていた AMPA 受容体の PET の臨床応用可能性について検証した。つぎに健常者におけるグルタミン酸神経伝達の状態について PET および MRS を用いて検証した。また、統合失調症の症状や認知機能を説明しうる分子メカニズムの探索を目的として、ドーパミン神経伝達との関連性も視野に入れながら、患者におけるグルタミン酸神経伝達異常について解析を行うこととした。

4. 研究成果

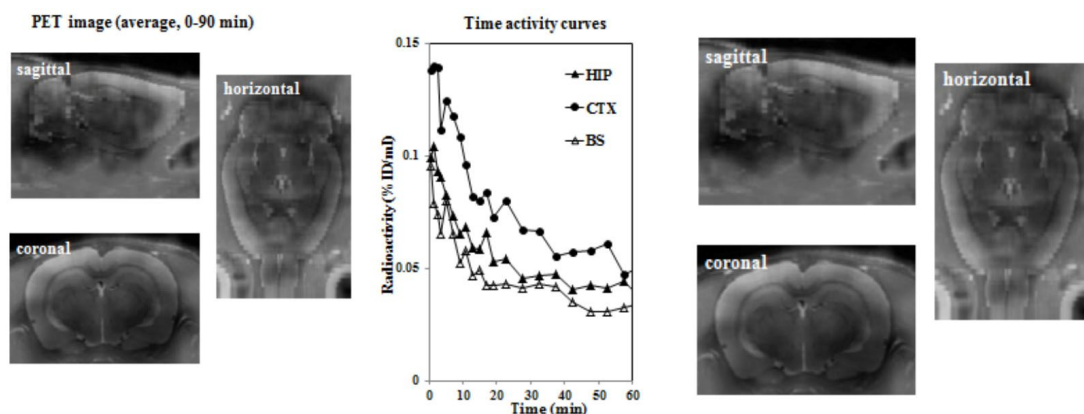


図1：ラットにおける $[^{11}\text{C}]\text{HMS011}$ 投与後の脳画像(左)、時間放射能曲線(中)、 $[^{11}\text{C}]\text{Compound A}$ 投与後の脳画像(右)

ヒト脳内の AMPA 受容体の分布を定量するため、新規リガンド $[^{11}\text{C}]\text{HMS011}$ および $[^{11}\text{C}]\text{Compound A}$ (図1)をそれぞれ用いて、若年健常者数名ずつに対して PET 撮像を行った。得られた画像をもとに定量解析を行い、比較検討した。結果、両リガンドとも脳内への良好な取り込みを示した。 $[^{11}\text{C}]\text{HMS011}$ は大脳皮質の AMPA 受容体への一定の特異的結合を示したが、dynamic range は比較的小さかった(図2)。一方で $[^{11}\text{C}]\text{Compound A}$ の分布容積は明確な脳領域差を示したが、代謝物や血流その他解析に影響を与える因子に関するさらなる検討が必要であった。これらの結果より、いずれのリガンドも脳内の AMPA 受容体の分布を捉える能力を持ち合わせているものの、病態における受容体変化を捉えるには課題が残ると考えられた。そこで当初の研究計画を変更し、AMPA-PET のみならず他のグルタミン酸受容体、とくに AMPA 受容体や NMDA 受容体と深く関連をもつ mGluR5 をターゲットとした PET および MRS を組み合わせるこ

とにより、生理的要因や病態によるグルタミン酸神経伝達の変化を包括的に検証することとした。

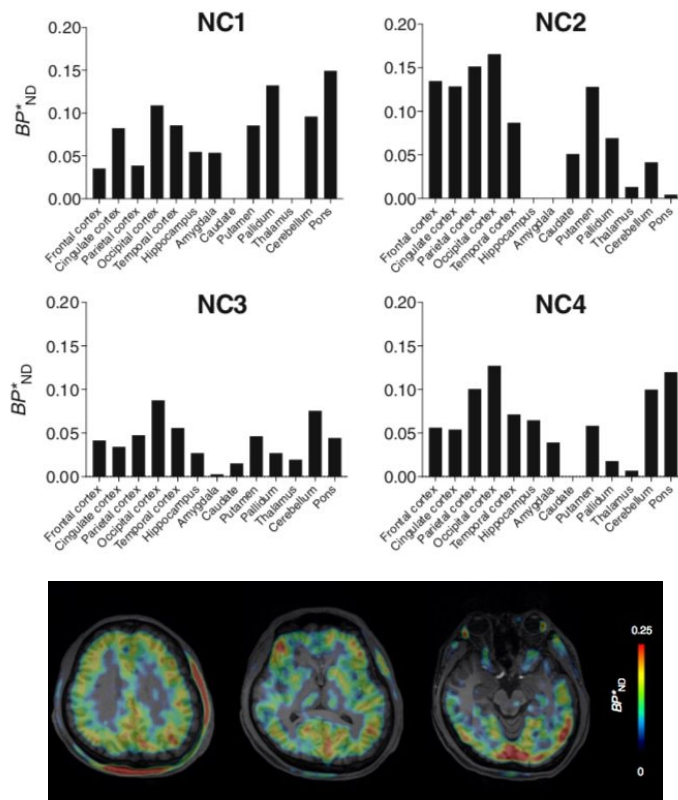


図 2 : [^{11}C]HMS011 にて検証したヒトにおける脳領域ごとの AMPA 受容体の分布(雑誌論文 3 を参照)

つぎに、ヒトにおけるグルタミン酸神経伝達を包括的に検証するため、少数の若年健常者を対象に mGluR5 をターゲットとした新規独自開発リガンド(E)-[^{11}C]ABP688 を用いた PET 撮像(Kawamura et al., 2014)ならびに MRS 撮像を行った。その結果、食事摂取が脳内 mGluR5 の状態に一定の影響を与える可能性が示された(図 3)。各種モダリティを用いた画像検査の結果をあわせると、PET の活用により脳内グルタミン酸神経伝達の鋭敏な変化が検出可能となり、疾患早期におけるグルタミン酸神経伝達の変化を定量できる可能性が考えられた。

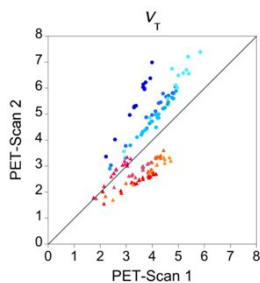


図 3 : (E)-[^{11}C]ABP688 を用いたヒト脳内における mGluR5 の変動。同日 2 回 PET スキャンの間の食事あり群(青)と食事なし群(赤)との間で mGluR5 定量値の変動が認められる(学会発表 2 を参照)

これらの知見を元に、統合失調症における脳内神経伝達異常について包括的に解析することとした。まず抗精神病薬未服薬の統合失調症患者 11 名を対象にドーパミン D2 受容体を標的とした PET 撮像を行い、17 名の健常者と比較してさらに症状との相関を調べたところ、D2 受容体の high-affinity 状態と呼ばれる内因性ドーパミンの状態を反映する指標の異常がみられた。しかしこの異常は PANSS で評価した症状の一部としか相関を示さず、ドーパミン仮説のみでは

統合失調症の症状をうまく説明できないとする先行研究と一致する結果となった(雑誌論文2を参照)。つぎに、グルタミン酸神経伝達と症状との関連を調べるため、過去の統合失調症患者のMRS研究を対象としたメタ解析を行った。予備解析の結果からは、グルタミン酸と関連する脳内代謝物指標と症状改善との間に有意な相関がみられ、グルタミン酸神経伝達と統合失調症の症状および認知機能との関連を示唆する所見が得られた。また、少数の統合失調症患者を対象にグルタミン酸PETおよびMRS撮像を行った。平成30年度中にはこれら統合失調症におけるグルタミン酸神経伝達と認知機能・症状との関連を詳細に探索するための十分なデータ収集には至らなかったが、引き続き令和元年度にはデータ収集および解析を進め、論文発表する予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3件)

1. 久保田学 『統合失調症の脳構造および分子神経基盤』 日本生物学的精神医学会誌. 新興医学出版社、2018. Vol.29, No.4, p190.
2. Kubota M, Nagashima T, Takano H, Kodaka F, Fujiwara H, Takahata K, Moriguchi S, Kimura Y, Higuchi M, Okubo Y, Takahashi H, Ito H, Suhara T. “Affinity-states of striatal dopamine D2 receptors in antipsychotic-free patients with schizophrenia.” *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017;20(11)928-935.
3. Takahata K, Kimura Y, Seki C, Tokunaga M, Ichise M, Kawamura K, Ono M, Kitamura S, Kubota M, Moriguchi S, Ishii T, Takado Y, Niwa F, Endo H, Nagashima T, Ikoma Y, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. “A human PET study of [¹¹C]HMS011, a potential radioligand for AMPA receptors.” *EJNMMI Research*. 2017;7(1):63.

[学会発表](計 8件)

1. 久保田学 『統合失調症の脳構造および分子神経基盤に関する統合的画像研究』第40回日本生物学的精神医学会 若手研究者育成プログラム 神戸 2018年9月7日
2. Kubota M, Kimura Y, Ichise M, Seki C, Shimada H, Shinotoh H, Takahata K, Kitamura S, Moriguchi S, Ishii T, Tagai K, Takado Y, Sano H, Obata T, Tokunaga M, Maeda J, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. “Alterations of central metabotropic glutamate receptor 5 binding and glutamate concentrations by food intake”. The 31st CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, Vienna; 2018, June 19
3. 久保田学、永鷲朋久、高野晴成、小高文聰、藤原広臨、高畑圭輔、森口翔、木村泰之、樋口真人、大久保善朗、高橋英彦、伊藤浩、須原哲也 『抗精神病薬未服薬の統合失調症患者における線条体ドーパミン D2 受容体の high-affinity 状態に関する PET 研究』第39回日本生物学的精神医学会 札幌 2017年9月29日
4. 久保田学 『統合失調症の脳構造および分子神経基盤に関する統合的画像研究』第39回日本生物学的精神医学会 若手研究者育成プログラム 札幌 2017年9月29日
5. 久保田学、木村泰之、市瀬正則、関千江、島田斉、篠遠仁、高畑圭輔、北村聡一郎、森口翔、石井辰弥、互健二、高堂裕平、佐野ひろみ、小畠隆行、徳永正希、前田純、張明栄、須原哲也、樋口真人 『脳内代謝型グルタミン酸受容体 5・PET データの動的

7 月 21 日

6. Kubota M, Nagashima T, Takano H, Kodaka F, Fujiwara H, Takahata K, Moriguchi S, Kimura Y, Higuchi M, Okubo Y, Takahashi H, Suhara T. “Total and high-affinity-state dopamine D2 receptors in the striatum of antipsychotic-free patients with schizophrenia: a PET study with [¹¹C]raclopride and [¹¹C]MNPA”. 13th World Congress of Biological Psychiatry, Copenhagen; 2017, June 22
7. Kubota M, Kimura Y, Ichise M, Seki C, Takahata K, Kitamura S, Moriguchi S, Ishii T, Zhang MR, Higuchi M, Suhara T. “Binding of a metabotropic glutamate receptor subtype 5 radioligand, (*E*)-[¹¹C]ABP688, in human brains assessed by test-retest PET scans”. 28th Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function 13th Conference on Quantification of Brain Function with PET (BRAIN & BRAIN PET 2017), Berlin; 2017, April 2
8. 久保田学、永嶋朋久、高野晴成、小高文聰、藤原広臨、高畑圭輔、森口翔、木村泰之、樋口真人、大久保善朗、高橋英彦、須原哲也 『抗精神病薬未服薬の統合失調症患者における線条体ドーパミン D2 受容体の high-affinity 状態に関する PET 研究』第 19 回ヒト脳機能マッピング学会 京都 2017 年 3 月 9 日

〔図書〕(計 1 件)

1. 久保田学、須原哲也、山田真希子 『統合失調症のベストプラクティス』「3. 分子神経イメージング」 精神科治療学, 2016. 第 31 巻増刊号, pp 36-39

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6 . 研究組織

研究代表者

研究代表者氏名：久保田 学

ローマ字氏名：Kubota, Manabu

所属研究機関名：国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所

部局名：脳機能イメージング研究部

職名：研究員

研究者番号 (8 桁): 30760368