

機関番号：32666

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007 ～ 2010

課題番号：19390308

研究課題名（和文） 分子イメージングによる統合失調症のドパミン神経伝達異常の解明

研究課題名（英文） Molecular imaging of altered dopamine transmission in patients with schizophrenia

研究代表者

大久保 善朗 (OKUBO YOSHIRO)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：20213663

研究成果の概要（和文）：

PET による分子イメージング技術を用いて、ドパミン系を中心に統合失調症患者の神経伝達異常の解明を目指した。新規ドパミン PET リガンドの研究では、ドパミン D2 アゴニストリガンドである $[^{11}\text{C}]\text{MNPA}$ によって、D2 アゴニスト結合の測定できることを確かめた。統合失調症患者のドパミン神経伝達に関する臨床研究では、 $[^{11}\text{C}]\text{NNC112}$ と $[^{11}\text{C}]\text{SCH23390}$ の二種類の PET リガンドを用いて、統合失調症患者群においてドパミン D1 受容体結合能が低下していることを確認した。また、 $\text{L-}[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ を用いてドパミン合成能の異常を調べ、統合失調症患者群では、左尾上核においてドパミン合成能が亢進していること、視床と右側頭葉のドパミン合成能は症状の重症度と相関することを明らかにした。さらに、 $[^{11}\text{C}]\text{PE2I}$ を用いて統合失調症群では、健常対照群と比較し視床ドパミントランスポーター結合能が上昇していること、視床ドパミントランスポーターの上昇は精神症状の重症度と相関していることを明らかにした。以上の結果から、統合失調症では、シナプス前機能が亢進してドパミン神経伝達が過剰になっている病態が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Using positron emission tomography (PET) and different radioligands, we aimed to elucidate altered dopamine transmission in patients with schizophrenia. Using two different radioligands, $[^{11}\text{C}]\text{NNC112}$ and $[^{11}\text{C}]\text{SCH23390}$, we measured dopamine D1 receptor binding in patients with chronic schizophrenia and healthy controls. In patients with schizophrenia, the binding potentials of both ligands were significantly lower in the striatum and cortical regions than those of healthy controls. We measured presynaptic dopamine synthesis using PET with $\text{L-}[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ and found that patients with schizophrenia showed higher dopamine synthesis in the left caudate nucleus, and that dopaminergic transmission in the thalamus and right temporal cortex might be implicated in the expression of symptoms in schizophrenia. Finally, we performed PET using $[^{11}\text{C}]\text{PE2I}$ in patients with schizophrenia and healthy subjects to investigate dopamine transporter binding. Dopamine transporter binding in the thalamus of patients with schizophrenia was significantly higher than in control subjects. There were significant correlations between dopamine transporter binding and clinical symptom scores suggesting that altered dopamine transporter binding in the thalamus might be related to the pathophysiology and clinical symptoms of schizophrenia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2008年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2009年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2010年度	3,100,000	930,000	4,030,000
年度			
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

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：統合失調症、分子イメージング、ドパミン、D2受容体、

1. 研究開始当初の背景

統合失調症では脳内にドパミン過剰伝達を想定されており（ドパミン仮説）、抗精神病薬の臨床的力価とドパミン D2 遮断作用が相関することから、特に D2 受容体の異常が想定されてきた。PET（ポジトロン CT）による分子イメージングでは、抗精神病薬の作用点を生きているヒトで直接評価することができる。PET 研究では死後脳で報告された線条体 D2 受容体の増加を検証する研究が先行したものの、線条体 D2 受容体増加を否定する報告が多かった。

われわれは過去 10 年間、統合失調症を対象に線条体以外の神経受容体の検索を継続的に行い、前頭前野ドパミン D1 受容体の低下 (Okubo Y, Nature 385:634-636, 1997)、前帯状回 (Suhara T, Arch Gen Psychiatry 60:386-391, 2003) および視床 (Yasuno F, Am J Psychiatry 161:1016-1022, 2004) の D2 受容体の低下、扁桃体 5-HT1A 受容体の低下 (Yasuno F, Biol Psychiatry 55:439-444, 2004) さらに一部慢性例における前頭葉 5-HT2A 受容体の低下傾向 (Okubo Y, Life Sci 66:2455-2464, 2000) を報告した。

しかしながら、統合失調症における神経伝達機能の変化、病態は未だ明らかでなく、PET による分子イメージングを用いた本研究を計画した。

2. 研究の目的

PET による分子イメージング技術を用いて、ドパミン系を中心に、統合失調症患者の神経伝達異常の解明を目指した。

3. 研究の方法

統合失調症患者または健康被験者に各種 PET リガンドを用いた PET 検査を行い、(1) 新規ドパミン PET リガンドの開発研究、(2)

ドパミン受容体と認知機能に関する研究

(3) 統合失調症患者のドパミン神経伝達に関する研究を行った。

特に、統合失調症患者を対象とする臨床研究では、 $[^{11}\text{C}]\text{NNC112}$ と $[^{11}\text{C}]\text{SCH23390}$ の二種類の PET リガンドを用いて統合失調症患者におけるドパミン D1 受容体結合能を調べた。また $\text{L-}[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ を用いて統合失調症患者 18 例と健康対照 20 例を対象に PET 検査を行い、統合失調症患者のドパミン合成能の異常を調べた。さらに、 $[^{11}\text{C}]\text{PE2I}$ を用いて、統合失調症患者 8 例と健康対照 12 例を対象にドパミントランスポーターの異常を調べた。

4. 研究成果

(1) 新規ドパミン PET リガンドの開発研究
最近、海外から $[^{11}\text{C}]\text{NPA}$ を用いてサルで D2 アゴニスト結合を調べた研究が報告されたものの、統合失調症患者を対象に D2 アゴニスト結合を調べた報告はない。 $[^{11}\text{C}]\text{MNPA}$ (2- $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{-N-n-propyl-nor-apomorphine}$) は $[^{11}\text{C}]\text{NPA}$ に比べ親和性が約 5 倍、D2/D1 選択性が約 20 倍高く改良されており、より優れた PET リガンドである。同リガンドを開発することによって、統合失調症患者において、D2 アゴニスト結合の測定が可能になる。健康被験者を対象とした PET 検査の結果、 $[^{11}\text{C}]\text{MNPA}$ は、尾状核、被殻で高い結合を示し D2 アゴニスト結合が測定可能なことが確かめられた。

(2) ドパミン受容体と認知機能に関する研究

健康被験者において、PET で測定した前頭前野のドパミン D1 受容体の結合能と前頭前野機能 (WCST の成績) との間に逆転 U 型の有意な相関を認めることを明らかにした。この結果は、ヒトにおいても、ドパミン D1 受容体結合能には、最適なレベルがあることを示

している。

(3) 統合失調症患者のドパミン神経伝達に関する研究

統合失調症患者を対象とした臨床研究では、 $[^{11}\text{C}]\text{NNC112}$ と $[^{11}\text{C}]\text{SCH23390}$ の二種類の PET リガンドを用いて、慢性統合失調症患者においてドパミン D1 受容体結合能の低下を確認した。

次に $\text{L-}[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ を用いて統合失調症患者群と健康対照群を対象に PET 検査を行い、統合失調症患者のドパミン合成能の異常を調べた。その結果、統合失調症患者では、左尾上核においてドパミン合成脳が亢進していること、視床と右側頭葉のドパミン合成脳は症状の重症度と相関することを明らかにした。以上の結果は、統合失調症において、ドパミン神経伝達が亢進しているという病態仮説、ドパミン過剰仮説を支持する所見と思われた。

さらに、統合失調症患者群との健康対照群に $[^{11}\text{C}]\text{PE2I}$ を用いた PET 検査を行い、脳内のドパミントランスポーター結合能を比較した。その結果、統合失調症患者群では、健康対照群と比較して約 30%、視床ドパミントランスポーター結合能が上昇していた。また、患者群において、視床ドパミントランスポーター結合能と、PANSS 指標の総得点、陽性尺度、陰性尺度との間には正の相関を認めた。この結果から、統合失調症患者の視床ではドパミントランスポーターが増加し、ドパミン神経伝達が過剰になっていると考えられる。視床のドパミン神経系の過剰活動が、情報の統合に乱れを生じさせ、統合失調症症状の発現に関連している可能性が考えられた。

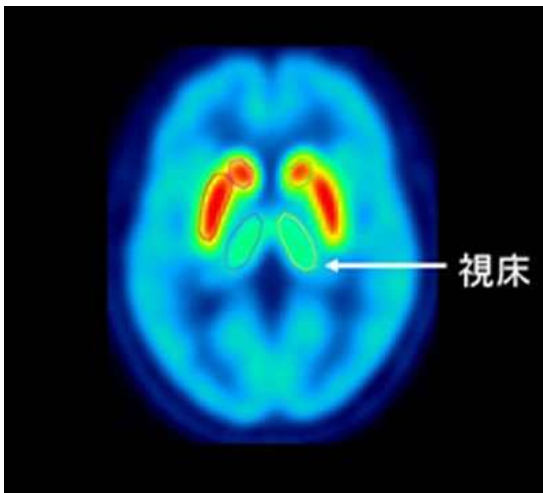


図1 $[^{11}\text{C}]\text{PE2I}$ による画像

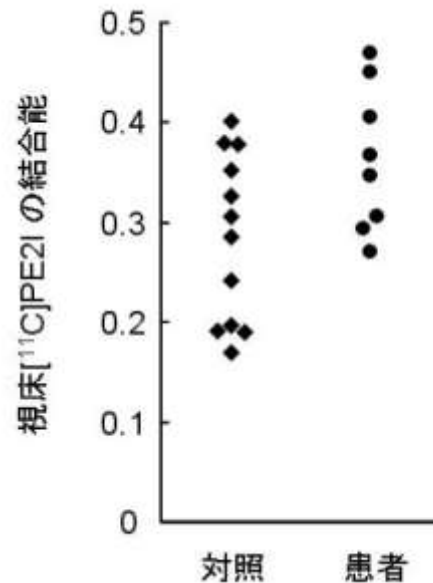


図2 ドパミントランスポーターの比較

この他に、 $[^{11}\text{C}]\text{DAA1106}$ を用いて統合失調症患者群と健康対照群を対象に PET 検査を行い、統合失調症患者の末梢性ベンゾジアゼピン受容体の異常を調べた。その結果、統合失調症患者と健康対照群には末梢性ベンゾジアゼピン受容体結合能に有意な差を認めなかった。また、健康者を対象として、新規ドパミン D2 受容体測定用アゴニストリガンド $[^{11}\text{C}]\text{MNPA}$ を用いた PET 検査を行った。定量法を確立して統合失調症患者のドパミンアゴニストサイトを調べるために、D2 受容体アゴニストサイト結合能に関する健康人データベースを構築し、統合失調症患者の調査を開始したが健康群との群間比較が可能になる症例数の収集までは達成できなかった。

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 9 件)

- ① Takahashi H, Takano H, Kodaka F, Arakawa R, Yamada M, Otsuka T, Hirano Y, Kikyo H, Okubo Y, Kato M, Obata T, Ito H, Suhara T. Contribution of

- dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human. J Neurosci. 査読有 2010;30(8):3043-3047.
- ② Takano A, Arakawa R, Ito H, Tateno A, Takahashi H, Matsumoto R, Okubo Y, Suhara T. Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: a PET study with [11C]DAA1106. Int J Neuropsychopharmacol. 査読有 2010;13(7):943-950.
- ③ Kosaka J, Takahashi H, Ito H, Takano A, Fujimura Y, Matsumoto R, Nozaki S, Yasuno F, Okubo Y, Kishimoto T, Suhara T. Decreased binding of [11C]NNC112 and [11C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. Life Sci. 査読有 2010;86(21-22):814-818.
- ④ Takahashi H, Matsui H, Camerer C, Takano H, Kodaka F, Ideno T, Okubo S, Takemura K, Arakawa R, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Dopamine D1 receptors and nonlinear probability weighting in risky choice. J Neurosci 査読有 2010;28:12032-12038, 2008
- ⑤ Arakawa R, Ichimiya T, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Yasuno F, Kato M, Okubo Y, Suhara T. Increase in thalamic binding of [(11)C]PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter. J Psychiatr Res. 査読有 2009;43(15):1219-1223.
- ⑥ Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kashima H, Suhara T. Regional dopamine synthesis in patients with schizophrenia using L-[beta-11C]DOPA PET. Schizophr Res. 査読有 2009;108(1-3):78-84.
- ⑦ Takahashi H, Kato M, Takano H, Arakawa R, Okumura M, Otsuka T, Kodaka F, Hayashi M, Okubo Y, Ito H, Suhara T. Differential contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D(1) and D(2) receptors in human cognitive functions. J Neurosci. 査読有 2008;28(46):12032-12038.
- ⑧ Asai Y, Takano A, Ito H, Okubo Y, Matsuura M, Otsuka A, Takahashi H, Ando T, Ito S, Arakawa R, Asai K, Suhara T:GABAA/Benzodiazepine receptor binding in patients with schizophrenia using [11C]Ro15-4513, a radioligand with relatively high affinity for alpha5 subunit. Schizophr Res 査読有 2008;99:333-340.
- ⑨ Takahashi H, Kato M, Hayashi M, Okubo Y, Takano A, Ito H, Suhara T:Memory and frontal lobe functions; possible relations with dopamine D2 receptors in the hippocampus. Neuroimage 査読有 2007;34:1643-1649
- [学会発表] (計 19 件)
- ① 大久保善朗, ドパミン系の分子イメージング, ~精神症状の理解~, 特別講演, 東京パーキンソンニズム臨床研究会 (第 10 回), 2010, 10, 東京
- ② 大久保善朗, 統合失調症の病態と治療~脳画像検査でわかったこと~, 教育講演, 平成 22 年度精神研都民講座 (第 4 回), 2010. 10. 13, 東京
- ③ Okubo, Yoshiro, Molecular imaging of psychotropic drug action using positron emission tomography, The World Psychiatric Association International Congress, 2010, 9, "Beijing, China"
- ④ 大久保善朗: 統合失調症の病態と治療~脳機能画像研究からわかったこと~ 心理教育・家族教室ネットワーク第 13 回研究集会 (福岡大会) 2010. 2. 20 福岡
- ⑤ Okubo Y. : Implications of Brain Imaging for the Management of Schizophrenia. The 50th Anniversary International Conference, Department of Psychiatry, the Catholic University of Korea. Seoul, Korea. Feb.13, 2010
- ⑥ 大久保善朗: ここまでわかったところの病~統合失調症の新しい知識~ 平成 21 年度江戸川区精神保健福祉講演会 2009. 11. 25 東京
- ⑦ 大久保善朗: 分子イメージングによる抗精神病薬の薬効評価 第 19 回日本臨床精神神経薬理学会第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会 2009. 11. 14 京都
- ⑧ 大久保善朗: 脳機能画像からみた精神疾患の病態と治療 学術講演会 栃木県精神衛生協会・栃木県精神医学会共催 2009. 7. 16 栃木
- ⑨ 大久保善朗: 分子イメージングの最近の進歩-精神科臨床への応用- 第 31 回日本生物学的精神医学会 2009. 4. 24 京都
- ⑩ 大久保善朗: 不安のニューロイメージング. 第 8 回日本トラウマティック・ストレス学会. 2009. 3. 14. 東京

- ⑪ 大久保善朗：分子イメージングによる抗精神病薬の薬効評価。ランチョンセミナー。第4回日本統合失調症学会。2009.1.30。大阪
- ⑫ 大久保善朗：分子イメージングによる抗精神病薬の薬効評価。ランチョンセミナー。第18回日本臨床精神神経薬理学会、第38回日本神経精神薬理学会合同年会。2008.10.1-3。東京
- ⑬ 大久保善朗：脳画像からみた統合失調症の病態と治療。第3回東京五大学精神医学集談会。2008.2.14。東京
- ⑭ 大久保善朗：脳機能画像からみた精神疾患の病態と治療。広島精神神経学会。2007.12.8。広島
- ⑮ 大久保善朗：脳機能画像からみた統合失調症の薬物療法 PsyMEX。2007.11.10。郡山
- ⑯ 大久保善朗：分子イメージングを用いた向精神薬の薬効評価第36回慶應ニューロサイエンス研究会。2007.10.28。東京
- ⑰ 大久保善朗：脳機能画像からみた精神科薬物療法。第17回日本臨床精神神経薬理学会。2007.9.30。大阪
- ⑱ 大久保善朗：PETを用いた抗精神病薬の薬効評価第10回日本薬物脳波学会学術集会。2007.7.7。東京
- ⑲ 大久保善朗：ニューロイメージングでみた統合失調症治療第2回米子精神科セミナー。2007.6.22。米子

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大久保 善朗 (OKUBO YOSHIRO)
日本医科大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：20213663

(2) 研究分担者

齊藤 卓弥 (SAITO TAKUYA)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号：20246961

舘野 周 (TATENO AMANE)
日本医科大学・医学部・講師
研究者番号：50297917

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

肥田 道彦 (KOEDA MICHHIKO)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号：60434130