

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：82611

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06096・19K21217

研究課題名（和文）PETを用いたアデノシン2A受容体遮断薬によるドパミンD2受容体への影響の解明

研究課題名（英文）The effect of adenosine 2a receptor antagonist on striatal dopamine D2 receptor:
a human PET study

研究代表者

沖田 恭治 (Kyoji, Okita)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院 第一精神診療部・医師

研究者番号：50456547

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：これまでに21名（うち2名は前観察期に脱落、他の1名は中止（来院せず）。）の被験者が登録され、19名が研究プロセスを完遂した。約半数は実薬を内服しているはずだが、これまで有害事象は発生していない。目標被験者数は40名と設定しており期間内に到達できなかった。二重盲検デザインでありまだオープンしていないため、データの検討はできていないものの、一部被験者で研究仮説に合致するPET画像の所見が得られている。今後、目標数達成に向けて研究を継続する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当初の予定と異なり、現時点で目標被験者数の半分しか達成できていない。研究者と被験者のいずれもが、実薬と偽薬のどちらを内服しているかわからない二重盲検法による薬剤介入を伴うため、完遂できていない現時点では、統計学的解析はできないため仮説の検証もできていない。ただ、完遂した被験者の一部で、仮説通りドパミンD2受容体の密度が上昇したことを示唆する結果が得られており、薬剤介入によるドパミンD2受容体の変化を人で証明する初めてのデータである可能性がある。今後ドパミンD2受容体による神経伝達の低下がわかっている精神・神経疾患の治療に新たな選択肢を生み出すことに寄与できるかもしれない。

研究成果の概要（英文）：Nineteen subjects completed the study procedures. Twenty one were enrolled and 2 subjects were excluded due to matching some exclusion criterion.

No adverse events has been reported. Because this study is a double-blind study with a pharmacological intervention, and the target number of subject is 40, we have not had a chance to perform any statistic analyses.

Thus, this time, we cannot report any meaningful result. However, we plan to keep this study going until the end with some other grant awarded.

研究分野：脳機能画像

キーワード：ドパミンD2受容体 PET

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

イストラデフィリンはカフェインのアナログで、パーキンソン病治療薬として日本で開発され 2013 年に上市された薬剤で、運動症状の改善やドパミン作動薬の長期使用に伴うウェアリングオフ時間の短縮など臨床症状の改善効果に加え、高い忍容性が報告されている。

アデノシン 2A 受容体 (以下、A2AR) とドパミン D2 受容体 (D2R) はいずれも G タンパク質共役型受容体で、線条体の中型有棘細胞のうち大脳基底核の間接路を構成する GABA ニューロンに選択的に発現している。これら二つの受容体はヘテロマーと呼ばれる複合体を構成しており、アロステリック効果と呼ばれる相互的な機能調節が働いている。この機能調節のメカニズムの詳細はいまだ議論が別れる部分もあるが、ラットの培養細胞を用いた基礎実験では、選択的 A2AR アンタゴニストが、D2R の細胞体内への内在化を抑制する働きを持つことが示されている。さらにヒトを対象とした最近の陽電子断層撮像法 (PET) 研究で、他のサブタイプのアデノシン受容体にもアンタゴニストとして作用するカフェインの投与によって、線条体 D2R 結合能が増加することが報告されている。これは A2AR の遮断によって D2R の内在化が抑制され、受容体密度が増加したことを反映した結果であると考えられている。

D2R を介した神経伝達の機能低下は、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、薬物依存症など多くの精神・神経疾患に共通する特徴であり、とりわけ薬物依存症については多くの依存性薬物の使用者において、線条体 D2R 結合能が低い事が PET 研究で繰り返し示されてきた。これらは観察研究で得られた結果であり、因果関係を保証するものではないが、基礎研究において D2R への過度な刺激が D2R の神経細胞への内在化を引き起こすことがわかっているため、強いドパミン分泌を起こす依存性薬物を慢性的に使用したことによる受容体密度の低下を反映したものと矛盾はしないと考えられている。

線条体 D2R 結合能の低さと、高いリスクを伴う意志決定への親和性や反応制御の障害など衝動性の指標や、薬物希求傾向といった薬物依存症に特徴的な行動表現型との関連も報告されている。つまり、低い D2R 結合能を正常化させることが、注意欠陥・多動性障害や薬物依存症に見られる衝動性の改善、ひいては疾患の治療に寄与する可能性が考えられるが、現在のところヒトを対象として、薬物療法による D2R のアップレギュレーションを検討したものは存在しない。

2. 研究の目的

本研究は健常者を対象とし、PET による脳内受容体イメージング手法を用いて、選択的アデノシン 2A 受容体 (A2AR) アンタゴニストであるイストラデフィリン (ノウリアスト®) が、ヒトの線条体におけるドパミン D2 受容体 (D2R) 結合能に与える影響を評価することを主目的とした研究である。

3. 研究の方法

今回申請する研究は、二重盲検デザインを採用した、短期間の薬物的介入を含むプラセボ対照試験である。本研究は薬物的介入を含むものの、選択的な A2AR の遮断が線条体 D2R の受容体密度を増加させるかどうかをヒトの生体脳で検討するという基礎的な目的を持っている。そのため、向精神薬やニコチンが持つ直接的または間接的な D2R やシナプス内ドパミン濃度への影響や性周期の D2R 結合能への影響も鑑み、被験者は向精神薬を服用していない健常な成人男性 (20~60 歳) でかつ非喫煙者とする。過去に申請者が所属したラボで行われた、エクササイズトレーニングによる D2R 結合能の増加を評価した研究の結果を参考にして効果量を設定した検定力分析 (効果量 $f = 0.19$, 有意水準 $\alpha = 0.05$, 検定力 $1 - \beta = 0.8$, 群内相関係数 $\rho = 0.7$) によれば、Two-way repeated measure ANOVA で、群間 (イストラデフィリン群 vs. プラセボ群) と群内 (介入前 vs. 後) の間で統計学的に有意な交互作用を得るのに必要な被験者数は各群 18 であり、途中での脱落を 10% と仮定し、計 40 人の研究参加を目標とする。被験者は平均年齢を合致させ、イストラデフィリン群とプラセボ群に振り分けられる。基準となる 1 回目の PET スキャン及び心理検査 (BIS-11、SST) が行われた後、それぞれの薬剤を朝食後 2 錠内服 (イストラデフィリン群の場合、同薬 40mg) する。1 週間後当センターにて、内服遵守や副作用の確認の為に診察を受ける。第 2 週も同じ用量用法での内服を続ける。2 週間の投与期間の後、2 回目の PET スキャン及び心理検査を行う。参加期間中、カフェインの摂取量に軽度の制限をかけ、参加期間中に摂取した食品は記録をとってもらう。

スキャン及びデータ解析

MRI スキャンには Siemens MAGNETOM Verio 3T を使用し、頭蓋内病変の確認と PET データ解析に利用する。PET スキャンには Siemens True Point Biograph 16 を用いる。減衰補正のための CT スキャンの後、 ^{11}C -raclopride (10 ± 1 mCi) を肘正中皮静脈から静注すると同時に 3D モードで 60 分間のダイナミックスキャンを開始する。画像解析ツール (FSL; FMRIB Centre, UK) を用いて MRI とのコレジストレーションを行い、さらに MRI 画像上に関心領域である線条体を設定する。小脳皮質を参照領域として受容体結合能を算出する。前述の A2AR と D2R のアロステリック効果を根拠として、イストラデフィリンの短期間投与によって D2R 結合能が上昇すると仮説を立てている。Two-way repeated measure ANOVA で、群間と群内の間の交互作用を評価し、次に群間及び群内比較を行う。イストラデフィリン群での線条体 D2R 結合能の増

加を反映し、交互作用が有意となると期待している。副目的は、線条体 D2R 結合能との関連が指摘されてきた行動表現型が介入で変化するかどうか、もし変化した場合、D2R 結合能の変化と行動表現型の変化との関連を評価することである。主目的同様に Two-way repeated measure ANOVA で交互作用を評価し、偏相関分析で交絡因子となり得る年齢の影響を除いた上で、心理検査スコアの変化と D2R 結合能の変化の間の相関を評価する。

4 . 研究成果

これまでに 21 名(うち 2 名は前観察期に脱落、他の 1 名は中止(来院せず。))の被験者が登録され、19 名が研究プロセスを完遂した。約半数は実薬を内服しているはずだが、これまで有害事象は発生していない。目標被験者数は 40 名と設定しており期間内に到達できなかった。二重盲検デザインでありまだオープンしていないため、データの検討はできていないものの、一部被験者で研究仮説に合致する PET 画像の所見が得られている。今後、目標数達成に向けて研究を継続する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	松田 博史 (Matsuda Hiroshi)		
研究協力者	小倉 正人 (Ogura Masato)		
研究協力者	加藤 孝一 (Kato Kouichi)		
研究協力者	佐藤 典子 (Sato Noriko)		