

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：34431

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K12586

研究課題名（和文）オキシトシン系PETイメージングによる社会性神経基盤の解明

研究課題名（英文）Neural basis of sociality by PET imaging of oxytocin system.

研究代表者

高橋 佳代（Takahashi, Kayo）

関西福祉科学大学・健康福祉学部・教授

研究者番号：90462697

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：今回の研究では、オキシトシン受容体に結合するPETプローブと、オキシトシンを一部制御している女性ホルモン系に関わるPETプローブの開発・改良を行った。in vitro実験で特にポテンシャルが高いと認められた化合物を用いてアカゲザルでPET実験を行った。その結果、オキシトシン受容体に対する有用なPETプローブの開発にはいたらなかったが、女性ホルモン産生酵素に対する高い特異的結合能力と比較的長い半減期をもつPETプローブの開発に成功した。このことは今後多くのPET施設において様々な疾患における女性ホルモン産生酵素のイメージングを可能にする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性ホルモン産生酵素であるaromataseは、オキシトシン系に関わるのみならず、攻撃行動や協調性といった社会的行動に広く関わり、社会性の神経基盤を解明するためには鍵となる物質であるといえる。今回の研究成果は、その物質の生体脳内動態をサイクロトロン併設でないPET施設においても観察可能とし、研究環境を拡大するという意味で有意義なものとなった。今後同様の技術を用いれば、社会性に関わるその他の分子のPETプローブ化が実現し、網羅的な社会性神経基盤の解明も可能となる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we challenged to develop PET probes that bind to oxytocin receptors, and also developed and improved PET probes related to the female hormone system, which partly regulate oxytocin system. As a result, we could not develop a useful PET probe for oxytocin receptors, but we succeeded in developing a PET probe with high specific binding potential and relatively long half-life for female hormone-producing enzymes. This will enable us to image the dynamics of female hormone-producing enzymes in various diseases at various PET facilities in the future.

研究分野：神経科学

キーワード：PET 分子イメージング オキシトシン estrogen 霊長類

1. 研究開始当初の背景

発達障害(神経発達症)への社会的関心が高まっており、様々な情報がメディアなどを通じて発信されていたが、その脳内メカニズムについては明らかになっていなかった。発達障害のひとつである自閉スペクトラム症(Autism spectrum disorder, ASD)では、対人関係に困難を有するなど社会性に問題を抱えることが多い。しかし、ASDの者に対するオキシトシン経鼻投与が、会話を増加させ、他人の目の表情から感情を読み取る能力を向上させ、また対人コミュニケーションの障害を改善させるなどの報告があり、オキシトシンがASDにおける社会性の向上に関与していることが示唆されていた。しかしその脳内メカニズムは明らかになっておらず、世界中で生体脳内オキシトシン系を定量・評価できる方法が探索されていた。

2. 研究の目的

生体内の分子の挙動を定量的に測定できる技術であるPET(Positron emission tomography)は、生体脳内オキシトシン系を定量し評価することに適した技術である。今回の研究では、オキシトシン受容体をターゲットとしたPETプローブの開発と、オキシトシン系を一部制御する女性ホルモン系のPETプローブの開発・改良を行い、社会性の分子基盤を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) オキシトシン受容体濃度を定量する新規PETプローブの開発: 以前よりオキシトシン受容体をターゲットとしたPETプローブの開発に取り組んでおり、オキシトシン受容体発現細胞を用いた研究より導かれた候補化合物が複数あった。それらをPET核種である ^{18}F で標識、PETプローブ化し、ラット、マウス、アカゲザルでPET実験を行い、それぞれの動物種における生体脳内オキシトシン受容体への結合能を測定し、PETプローブとしての有用性を検討した。またマウスの脳組織を使用して、領域別の結合能をin vitro実験でも確認した。

(2) aromatase可視化・定量PETプローブの開発・改良: 女性ホルモン産生酵素であるaromataseを定量するPETプローブは以前より確立していたが、サイクロトロンを有しない施設でも使用できるように半減期の比較的長い ^{18}F で標識した化合物を合成し、アカゲザルでPET実験を行いその有用性を検討した。

4. 研究成果

(1) これまでの研究でもっともポテンシャルがあると考えられた化合物Aについて、マウスの脳組織を使った結合実験を行ったところ、前帯状回や側坐核においてわずかに特異的結合が観察された。しかし生体での結合阻害PET実験においては非特異的結合が高く(図1)、生体脳内オキシトシン受容体濃度定量のためのPETプローブとしての適性は低いことが示された。

(2) これまでaromataseに対する特異性・親和性ともに優良であったPETプローブ ^{11}C -isocetrozoleを改良し、 ^{18}F -isocetrozoleの合成に成功した。アカゲザルのPET実験では、 ^{18}F -isocetrozoleの扁桃体および視床下部への特異的結合と高い親和性を確認した(図2)。また高い代謝安定性も確認した。以上より、 ^{18}F -isocetrozoleはaromataseを可視化・定量するPETプロ

ープとしてきわめて有用であり、今後多くの PET 施設において様々な疾患における aromatase のイメージングを可能にすることができた。

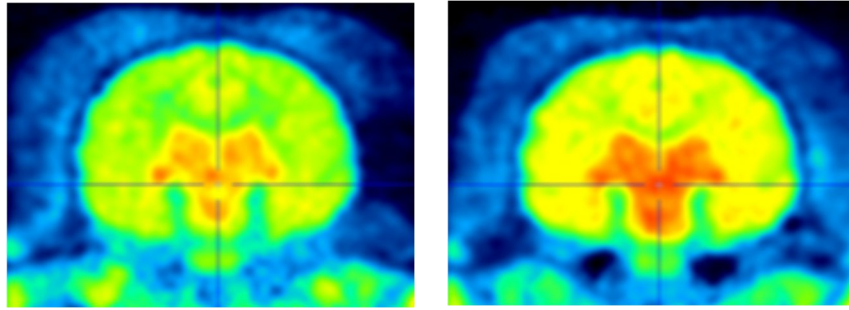


図 1. アカゲザル脳内における化合物 A の PET 画像（冠状断面）。

左：化合物 A のみ、右：化合物 A の投与前にオキシトシン受容体アンタゴニストを投与

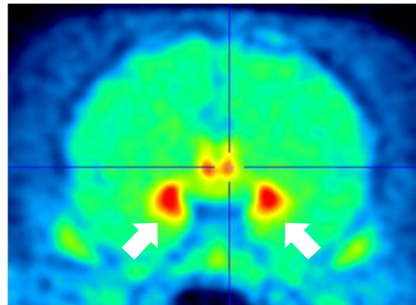


図 2. アカゲザル脳内における ^{18}F -iso-cetrozole の PET 画像（冠状断面）。

矢印は扁桃体を指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Dubol Manon, Immenschuh Jana, Jonasson My, Takahashi Kayo, Niwa Takashi, Hosoya Takamitsu, Roslin Sara, Wikstrom Johan, Antoni Gunnar, Watanabe Yasuyoshi, Lubberink Mark, Biegon Anat, Sundstrom-Poromaa Inger, Comasco Erika	4. 巻 123
2. 論文標題 Acute nicotine exposure blocks aromatase in the limbic brain of healthy women: A [11C]cetrozole PET study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Comprehensive Psychiatry	6. 最初と最後の頁 152381 ~ 152381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.comppsy.2023.152381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi Kayo, Hosoya Takamitsu, Onoe Kayo, Mori Tomoko, Tazawa Shusaku, Mawatari Aya, Wada Yasuhiro, Watanabe Yumiko, Doi Hisashi, Watanabe Yasuyoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 PET imaging of brain aromatase in humans and rhesus monkeys by 11C-labeled cetrozole analogs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 23623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-03063-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Jonasson My, Nordeman Patrik, Eriksson Jonas, Wilking Helena, Wikstrom Johan, Takahashi Kayo, Niwa Takashi, Hosoya Takamitsu, Watanabe Yasuyoshi, Antoni Gunnar, Sundstrom Poromaa Inger, Lubberink Mark, Comasco Erika	4. 巻 98
2. 論文標題 Quantification of aromatase binding in the female human brain using [11C]cetrozole positron emission tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 2208 ~ 2218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.24707	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Immenschuh J, Dubol M, Gu X, Jonasson M, Takahashi K, Watanabe Y, Lubberink M, Sundstrom-Poromaa I, Comasco E.
2. 発表標題 Neuroimaging estrogen synthase and its relation to brain structure: A multimodal MRI-DTI-PET study.
3. 学会等名 OHBM 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋佳代、丹羽節、大和田志乃、津田隼平、和田康弘、細谷孝充、渡辺恭良
2. 発表標題 [18F]iso-cetrozoleを用いた脳内aromataseイメージング
3. 学会等名 第16回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takahashi K
2. 発表標題 Aromatase in the brain and human personality.
3. 学会等名 CINP 2021 Virtual World Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
スウェーデン	Uppsala University		