

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21790529

研究課題名（和文） インターフェロン誘発性うつ病の病態メカニズム

研究課題名（英文） Pathological mechanism for interferon-induced depression

研究代表者

山中 創 (YAMANAKA HAJIME)

独立行政法人理化学研究所・分子プローブ機能評価研究チーム・リサーチアソシエイト

研究者番号：10415573

研究成果の概要(和文):

霊長類を対象としたインターフェロンによる自発活動やセロトニン作動性神経系の変化を評価するために、ビデオを用いた活動量計測システムとセロトニン作動性神経伝達の関連タンパクの陽電子放射断層画像撮影(PET)イメージングの評価系を構築した。2つのPETトレーサーの脳内局在を明確にすると共に、活動総時間の経時的変化を明らかにした。また、麻酔状態のPETイメージングへの影響も調べた

研究成果の概要(英文):

In order to evaluate interferon-induced changes in locomotor activity and serotonergic nervous system, we established evaluating system containing both activity monitoring system using video and positron emission tomography (PET) imaging of two proteins related to serotonergic neurotransmission. We clarified temporal changes in total duration of normal activity as well as distributions of two PET tracer accumulations in monkey brain. In addition, effect of anesthetized state on the PET imaging was investigated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：PET イメージング、霊長類、活動量、セロトニンレセプター、セロトニントランスポーター

1. 研究開始当初の背景

インターフェロン(IFN)は、抗ウイルス、抗悪性腫瘍薬としてC型肝炎などの治療に欠かせないが、その副作用として高頻度とうつ病を発症させることが知られている。また、うつ病の研究において、霊長類を対象にした研究はほとん

ど行われておらず、げっ歯類を対象にしたものがほとんどであり、現時点ではうつ病の病因解明までには至っていない。そんな中、霊長類を対象にしたうつ病の動物モデルが報告され始めている。IFN慢性投与モデルの症状の評価は、観察のみで実施されており、より客観的な症状の評価が必要である。うつ病は多彩な症状

を呈するが、その中でもモチベーションや行動量の低下は実験動物においても測定可能な数少ない症状である。

陽電子放射断層画像撮影 (PET) イメージングとは、1) 非侵襲的である、2) 生体を対象にできる、3) 経時的な観察が可能な、新しい技術である。ヒトの PET イメージングは多くの PET トレーサーを使って実施されているが、治療を受けていない患者を実験対象として集めることが難しいなどの問題がある。うつ病のモデル動物において、カニクイザルを対象にした PET イメージングが実施されている。その中で、社会的な劣位な個体を対象にして、セロトニン 1A レセプター (Htr1a) の結合能とうつ病様症状との関連性が調べられたが、うつ病様の症状が高頻度に見られるグループに結合能の低下が示唆された。行動変化を捉えることが中心だったうつ病モデルの研究において、新しい知見を生み出す可能性がある方法として PET イメージングが注目されている。セロトニン (5-HT) やドーパミン (DA) を含むモノアミンを枯渇させる薬剤にうつ病を惹起する作用が知られ、うつ病は脳内モノアミンが減少して起こるものと考えられている (モノアミン仮説)。脳内シナプス間隙の 5-HT と DA の量を調節する蛋白として、5-HT トランスポーター (SERT) と DA トランスポーター (DAT) が知られているが、IFN を投与されたときに、これらのトレーサーの結合能がどのように変化するかはいまだ不明である。

2. 研究の目的

霊長類を対象とした IFN による行動やセロトニン系の変化を *in vivo* にて評価することを最終目標とし、方法の確立を実施する。主に PET 撮像法と行動量の測定を実施する。前者においては、SERT とセロトニンレ 1B レセプター (HTR1B) のイメージングを、後者においては動画を基にした活動量計測システムを確立することを目的とした。合わせて、PET イメージングの麻酔状態における変化を合わせて明確にする。

3. 研究の方法

(1) PET イメージング

セロトニン作動性神経系において重要な役割を持つ SERT および HTR1B の選択的 PET リガンドを用いてアカゲザルの PET による生体分子イメージングを実施した。対象個体を専用チェアに導入し、PET カメラに取り付けられた (図 1)。

(2) 活動量測定法

映像信号のフレーム毎のピクセル濃淡変化をリアルタイム計測する新しい活動量計測システムである中動物用活動量計測システム Vigie Primates の確立を行い、220 分間の測定し、指標 (活動総時間) の経時的変化を明確にした。

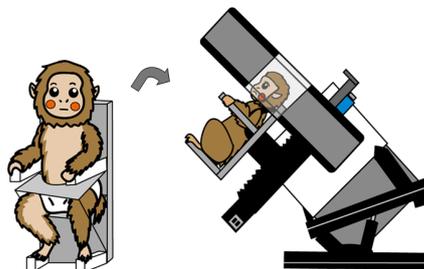


図 1. アカゲザルの覚醒下の PET 撮像方法

(3) 麻酔状態の SERT 特異的リガンドの結合活性
霊長類を用いた実験で汎用される麻酔状態の影響を明らかにするために、無麻酔状態および Propofol 麻酔において、2 回の PET スキャン (test-retest) を実施した。PET 画像を解剖学的標準化し、条件別に有意に変化している領域を描出する画像統計法 (SPM) 解析を実施した。

4. 研究成果

(1) PET イメージング

PET スキャンから、SERT の選択的 PET リガンドである [¹¹C]DASB は脳幹、視床および扁桃体に局在が強いことが示唆された (図 2)。test と retest の平均に対する両テストの差の絶対値の割合を示す変動性 (再現性) は、9.6% to 14.9% の範囲であり、良好な結果を得ることができた。

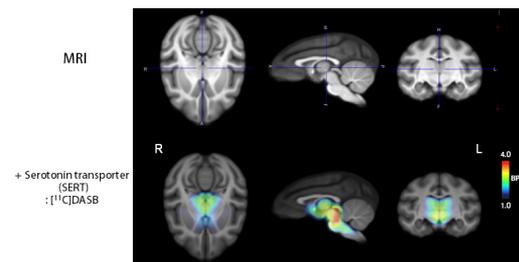


図 2. 脳内の SERT 特異的リガンドを用いたアカゲザルの PET 画像

また、HTR1B の選択的 PET リガンドである [¹¹C]AZ10419369 は、淡蒼球、後頭葉に局在が強いことが示唆された (図 3)。セロトニンの放出薬投与によって、これらの領域における [¹¹C]AZ10419369 の集積が阻害されることも明確にした。

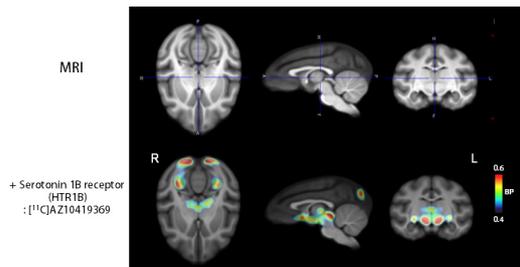


図 3. 脳内の HTR1B 特異的リガンドを用いたアカゲザルの PET 画像

(2) 行動量測定法

行動量計測システムを用いた測定された通常活動の総時間が時間経過によって変化するかどうかを確認するために、10 分毎の変化パターンを調べた。20~30 秒間 (3~5%) の活動総時間が観察され、経過時間による有意な違いは認められなかった ($p > 0.05$)。

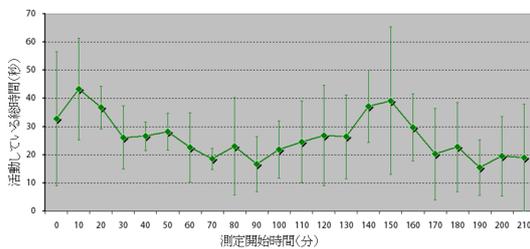


図 4. 10 分毎の活動総時間の経時的変化

(3) 麻酔状態の SERT 特異的リガンドの結合活性

SPM 解析によって、Propofol 麻酔において上昇するクラスター領域が描出された (threshold, $T = 4.02$; $P < 0.001$)。その領域に、被殻や背外側前頭前皮質を含む 7 つの脳領域が含まれた。ROI 解析から、それらの領域は、覚醒と比較して、19~50%結合活性値が上昇した。再度行なった領域別の統計解析 (図 5) の結果から、Propofol 麻酔状態の結合活性に有意な上昇が認められた ($P < 0.05$)。

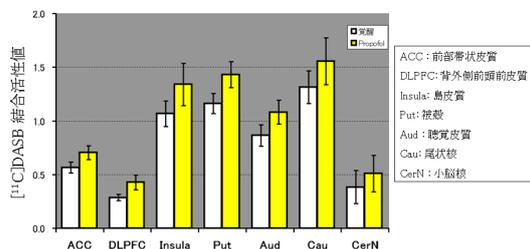


図 5. 麻酔下における脳内の SERT 特異的リガンドの結合活性

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 5 件)

① Shimazawa M, Ito Y, Inokuchi Y, Yamanaka H, Nakanishi T, Hayashi T, Ji B, Higuchi M, Sahara T, Imamura K, Araie M, Watanabe Y, Onoe H, Hara H (2012) An Alteration in the Lateral Geniculate Nucleus of Experimental Glaucoma Monkeys: In vivo Positron Emission Tomography Imaging of Glial Activation. PLoS One. 7:e30526. (査読あり)

② Takahashi K, Onoe K, Doi H, Nagata H, Yamagishi G, Hosoya T, Tamura Y, Wada Y, Yamanaka H, Yokoyama C, Mizuma H, Takashima T, Bergstrom M, Onoe H, Langstrom B, Watanabe Y (2011) Increase in hypothalamic aromatase in macaque monkeys treated with anabolic-androgenic steroids: PET study with [^{11}C]vorozole. Neuroreport 22:326-330. (査読あり)

③ Ito Y, Shimazawa M, Inokuchi Y, Yamanaka H, Tsuruma K, Imamura K, Onoe H, Watanabe Y, Aihara M, Araie M, Hara H (2011) Involvement of endoplasmic reticulum stress on neuronal cell death in the lateral geniculate nucleus in the monkey glaucoma model. Eur J Neurosci 33:843-855. (査読あり)

④ Takashima T, Yokoyama C, Mizuma H, Yamanaka H, Wada Y, Onoe K, Nagata H, Tazawa S, Doi H, Takahashi K, Morita M, Kanai M, Shibasaki M, Kusuhashi H, Sugiyama Y, Onoe H, Watanabe Y (2011) Developmental changes in P-glycoprotein function in the blood-brain barrier of nonhuman primates: PET study with R- ^{11}C -verapamil and 11C-oseltamivir. J Nucl Med 52:950-957. (査読あり)

⑤ Yokoyama C, Yamanaka H, Onoe K, Kawasaki A, Nagata H, Shirakami K, Doi H, Onoe H (2010) Mapping of serotonin transporters by positron emission tomography with [^{11}C]DASB in conscious common marmosets: comparison with rhesus monkeys. Synapse 64:594-601. (査読あり)

〔学会発表〕 (計 8 件)

① 山中創、大野正裕、森智子、武田千穂、平尾有日子、安藤亜美、横山ちひろ、土居久志、尾上浩隆、「麻酔薬の [^{11}C]DASB 結合能に対する影響: マカケザルを用いた検討」、日本分子イメージング学会、2012 年 5 月 25 日、浜松

②山中創、横山ちひろ、大野正裕、武田千穂、平尾有日子、倉井佐知、土居久志、尾上浩隆、「無麻酔下アカゲザルのセロトニン1B レセプターイメージング - ^{11}C AZ10419369 を用いた PET 研究-」、日本分子イメージング学会、2011年5月26日、神戸

③Yamanaka, H., Onoe, K., Yokoyama, C., Onoe, H. Influence of propofol anesthesia on regional functional state of brain serotonin transporter; PET study with ^{11}C DASB in macaque monkeys. World Molecular Imaging Congress, September 9, 2010, Kyoto

④山中創、尾上嘉代、横山ちひろ、尾上浩隆、「プロポフォール麻酔は ^{11}C DASBのセロトニントランスポーターへの結合を上昇させる:マカクザルを用いた PET 研究」、日本神経科学大会、2010年9月4日、神戸

⑤嶋澤雅光、井口勇太、伊藤保志、山中創、林拓也、季斌、樋口真人、須原哲也、今村一之、新家眞、渡辺恭良、尾上浩隆、原英彰、「PETを用いた緑内障早期診断法の確立」、日本分子イメージング学会、2010年5月22日、大津

⑥Takahashi, K., Hosoya, T., Onoe, K., Doi, H., Nagata, H., Hiramatsu, T., Li, X.L., Wada, Y., Takashima, T., Katayama, Y., Yamanaka, H., Suzuki, M., Onoe, H., Watanabe, Y., ^{11}C -Labeled cetrozole: a better PET tracer for aromatase. World Molecular Imaging Congress, September 24, 2009, Montreal

⑦横山ちひろ、山中創、尾上嘉代、川崎章弘、長田浩子、白神恵子、土居久志、和田康弘、渡辺恭良、尾上浩隆、「無麻酔下コモンマーモセットの ^{11}C DASBによるPETイメージング:アカゲザルとの比較」、日本神経科学大会、2009年9月18日、名古屋

⑧山中創、横山ちひろ、長田浩子、土居久志、尾上嘉代、渡辺恭良、尾上浩隆、「小動物用PETを用いたマカクサルおよびマーモセット脳における ^{11}C DASB 結合能」、日本分子イメージング学会、2009年5月14日、東京

〔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〕
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山中 創 (YAMANAKA HAJIME)

独立行政法人理化学研究所・分子プローブ機能評価研究チーム・リサーチアソシエイト

研究者番号: 10415573