

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 20 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791249

研究課題名(和文) 抗精神病薬によるシナプス間隙ドーパミン濃度調整メカニズムの解明

研究課題名(英文) A study on regulation of synaptic dopamine concentration by antipsychotic agent

## 研究代表者

小高 文聰 (KODAKA, FUMITOSHI)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：10349582

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：健常男性を対象に、ポジトロン断層法(PET)を用い抗精神病薬であるリスペリドンの、ドーパミン再取り込みを担うドーパミントランスポーター(DAT)密度に対する影響を調べた。リスペリドン服薬時とプラセボ(偽薬)服薬時にそれぞれDAT密度を反映するDAT結合能を求め、比較した。リスペリドンと偽薬服薬でDAT結合能に統計的な有意差はなかったが、被験者ごとのリスペリドン・偽薬服用時のDAT結合能変化率とリスペリドン血中濃度の間には有意な相関関係が認められた。

研究成果の概要(英文)：We investigated effects of antipsychotic agent risperidone on synaptic dopamine transporter (DAT) density with positron emission tomography (PET) in healthy male subjects. We calculated DAT binding potential (BP) which reflects DAT density after administration of risperidone and placebo. Although we have no statistical differences between DAT BP values after administration of risperidone and placebo, we found significant correlation between rate of change in DAT BP by risperidone and blood concentration of risperidone.

研究分野：神経精神薬理学, 神経画像学, 精神医学

キーワード：ドーパミン ドーパミントランスポーター 抗精神病薬 リスペリドン

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症は若年期に発症し、幻覚妄想などの陽性症状および意欲・自発性低下を中心とした陰性症状を呈する精神疾患である。Positron emission tomography (PET) を用いた多くの研究で、急性期の統合失調症患者の脳内ではドーパミン(DA)作動性神経系前シナプス機能の異常(DA生成能およびドーパミントランスポーター[DAT]発現量の上昇)が見出されており、シナプス間隙のDA濃度の上昇が示唆されている。

統合失調症の治療薬である抗精神病薬の主作用はDA作動性神経系後シナプスのD<sub>2</sub>受容体遮断であるが、近年DA作動性神経系前シナプスに作用し内因性DA濃度を制御するメカニズムが示唆されている。研究代表者らは以前抗精神病薬であるリスペリドンがDA生成能を収束的に制御することを明らかにした。こうした結果はDA神経終末のみならず、シナプス間隙でも内因性DA濃度は収束的に制御される可能性を示唆しているが、収束的な調整過程で前シナプスに存在するDATの役割は明らかではなかった。DATは内因性DAの再取り込みを行っている。リスペリドン投与によるDA生成能の変化とDAT密度の変化、さらには両者の変動の関係を探索することにより、シナプス間隙のDA濃度を一定に保つことで後シナプスのD<sub>2</sub>受容体をupregulateしない(有害作用の出にくい)新たな抗精神病薬創薬の萌芽となる可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は健常男性を対象にPETを用い、抗精神病薬であるリスペリドンが、ヒト生体脳内においてDA生成能とDAT密度にどのように影響し、両者が相互に関係するかを明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

本研究費取得後、先行して行っていた研究代表者らのPET研究で、ヒト生体脳内でDA生成能を反映するL-[<sup>11</sup>C]DOPAのK<sub>i</sub>値とDAT密度を反映する[<sup>18</sup>F]FE-PE2IのDAT結合能値の両者の時間変動率に有意な相関関係はないことが見出された。これは、少なくとも安静時における前シナプス由来の内因性DA制御において両機能は独立して働く可能性があることを示唆している。そのため、リスペリドンのDAT密度へ与える影響に焦点を絞り、PET研究を行った。

6名の健常男性(25.3±3.4歳)を対象に、MRIおよびPET撮像を行った。各被験者はリスペリドン2mgとプラセボをそれぞれ別日に服薬後、約100分後にMRIを撮像、約180分後に[<sup>18</sup>F]FE-PE2Iを用いたダイナミックPET撮像を行った。PET撮像前後にリスペリドン血中濃度を測定した。被殻を関心領域、小脳を参照部位としたsimplified reference tissue model解析によりDAT密度を反映するDAT結合能を求め、paired-*t*検定を用い、リスペリドン投与およびプラセボ投与時のDAT結合能値を同一被験者内で比較した。また、脳内の薬物投与量をより鋭敏に反映するリスペリドン血中濃度とDAT密度との関係を調べるために、相関解析を行い同一被験者内のDAT結合能値の変化率(式1)とリスペリドン血中濃度間の相関関係を求めた。ここでBP<sub>RIS</sub>はリスペリドン投与時のDAT結合能、BP<sub>PLA</sub>はプラセボ投与時のDAT結合能を表す。
$$(BP_{RIS}-BP_{PLA})/BP_{PLA} \times 100 \quad (\text{式1})$$

## 4. 研究成果

リスペリドン投与時とプラセボ投与時の被殻におけるDAT結合能間に統計的有意差は認めなかった(paired-*t* test, *p* = 0.09, 図1)。

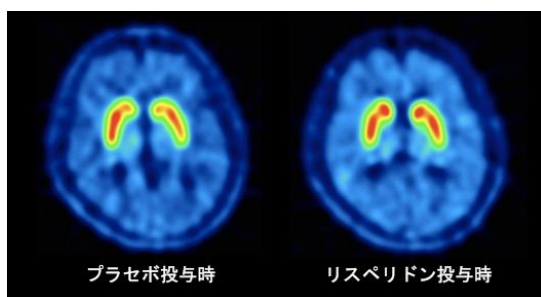


図1 代表的な被験者における、リスペリドンおよびプラセボ投与後180分の $[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$ の集積。被験者のDAT結合能値に統計的有意差はなく、画像目視上も明確な差はほとんどない。

一方、各被験者のリスペリドン投与時とプラセボ投与時のDAT結合能の変化率とリスペリドン血中濃度の間には有意な負の相関が認められた ( $r = 0.86, p = 0.0026$ , 図2)。

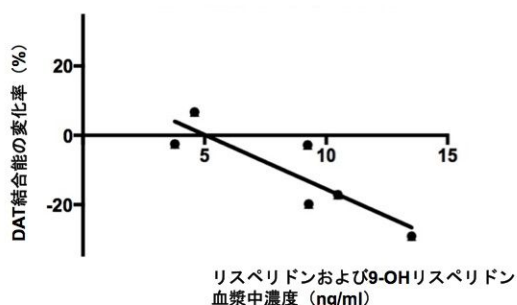


図2 リスペリドン投与時とプラセボ投与時のDAT結合能値の変化率とリスペリドン血中濃度の関係。リスペリドン血中濃度が上昇するにつれ、DAT密度は減少する傾向が認められた。

これは、脳内のリスペリドン濃度が上昇するほどDAT密度が減少することを示唆している。リスペリドンによるDAT密度の減少は、1) DA作動性神経前シナプスの $\text{D}_2$ 自己受容体を介した減少メカニズムが最も考えやすいが、2) DATの特定の部位において、放射性薬剤である $[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$ と内因性DAが直接競合を起こした結果DAT結合が減少した可能性も否定できず、放射性薬剤と内因性DAの直接競合については *in vitro* 条件等で検証が必要であると考えられた。

また、DAT密度が減少することで、内因性DAの再取り込みは減少することが予測される。そのため、抗精神病薬を連続服用中のヒト生体脳内では、シナプス間隙のDA濃度は、ドーパミン生成能が収束的に制御を行うにもかかわらず、蓄積することで高いDA濃度を保っているかもしれない。長期にわたるシナプス間隙DA濃度の上昇は後シナプスにおける $\text{D}_2$ 受容体密度の慢性的なupregulationを引き起こす可能性があり、怠薬などの急激な薬剤濃度減少に伴う遅発性ジスキネジア、幻覚妄想の再燃などの要因となる可能性がある。

一方、うまくシナプス間隙のDA濃度が調整できれば、上記の臨床上的問題は解決できる可能性があるため、引き続きシナプス間隙DA濃度のメカニズムに関しては探索する必要がある。

これらの結果は更に複数の追加解析を重ね、結果が固まり次第、学会報告や論文化を目指す予定である。

## 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0件)

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕  
○出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

小高文聰 (KODAKA FUMITOSHI)

東京慈恵会医科大学・精神医学講座・助教

研究者番号：10349582

### (2)研究分担者

( )

研究者番号：

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：