

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24791250

研究課題名(和文) うつ病におけるSSRI治療効果の解明に向けた脳内セロトニン放出量のPET測定

研究課題名(英文) PET measurement of serotonin release in brain for investigation into effect of SSRI in depression

研究代表者

生駒 洋子 (IKOMA, Yoko)

国立研究開発法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・主任研究員

研究者番号：60339687

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病の治療に有効とされる選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の作用機序として、脳内セロトニン濃度の増加が考えられる。そこで、PETを用いて体外から脳内セロトニン濃度の変化を測定する手法を検討した。まず、シミュレーションを行い、PETを用い脳内セロトニン濃度の変化を検出する手法を検討した。その結果、参照領域を用いたコンパートメントモデル解析で得られたセロトニン受容体結合能が、セロトニン濃度の変化量に相関することが分かった。次に、小動物のPET測定でSSRIを投与して人工的にセロトニン濃度を増加させたところ、PET画像から得られる大脳皮質の受容体結合能が低下し、本手法の妥当性が示された。

研究成果の概要(英文)：The function of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) is suggested to relate to the serotonin level in the brain. In this study, we evaluated a method to measure the serotonin level noninvasively from the outside of the body using PET. First, computer simulation was performed to establish the analysis method to detect the changes in the serotonin level from PET images. As a result, the binding potential of receptors estimated by a compartment model with a reference region was demonstrated to correlate with an amount of increase in the serotonin concentration. Next, this method was applied to PET measurements of serotonin receptors for small animals. The binding potentials obtained from PET images became lower after the increase of serotonin concentration caused by administration of SSRI, suggesting the proposed method would be useful for the measurement of changes in serotonin level in the human brain.

研究分野：医用画像解析

キーワード：PET 薬物動態解析 受容体結合能 セロトニン

1. 研究開始当初の背景

うつ病の患者は年々増加しており、その病態解明やより適切な治療法の検討など重点的な対策が必要とされている。これまで、セロトニンの神経細胞内への再取り込みを抑える選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) がうつ病の治療に有効であることから、うつ病をはじめとする気分障害の原因の一つとして、このセロトニン再取り込みを行う部位 (セロトニントランスポーター) の異常が注目されてきた。一方、SSRI の作用機序は、セロトニン再取り込みの阻害によるシナプス間隙のセロトニン濃度の上昇をもたらすセロトニン系神経伝達の活性化であるが、反応性に個人差があること、数週間の投与で臨床的効果を発揮することなどから、セロトニン神経系の活性化にはいくつかの段階が予想され、SSRI の服用が長期になるとセロトニン 1A 自己受容体の脱感作が起こり、前シナプスからのセロトニン放出量が増加して臨床的効果が出現すると考えられた。

Positron emission tomography (PET) では、投与された放射性薬剤の脳内分布を頭の周囲にリング上に配置された放射線検出器で経時的に計測することで、脳内の放射性薬剤分布の時間変化を画像化することができる。さらに、対象領域の放射能濃度の時間変化を数学的モデルを用いて解析することで、生体における神経伝達機能、例えば受容体やトランスポーターの結合能などを体外から定量的に評価することも可能となる。これまでも、PET を用いた生体イメージングでは、気分障害において視床のセロトニントランスポーター結合能が上昇していることなどが報告されている^[1]。さらに、前シナプスから放出された神経伝達物質と PET 放射性薬剤の受容体への結合が競合する場合は、薬物投与や神経心理学的刺激による神経伝達物質放出の増減を、PET 放射性薬剤の後シナプス受容体への結合量変化として捉えることもできる。そのため、PET を用いたセロトニン受容体の測定は、セロトニン放出のメカニズム解明に有用であると期待される。

しかし、ドーパミン放出の PET による測定

が数多く行われているのに対し、セロトニン放出の PET による測定は限られていた。その原因の一つとして、これまでのセロトニン受容体の放射性薬剤および測定法では、セロトニン放出量の増加に伴う PET 放射性薬剤の結合能変化を検出するには感度が悪く、安定した定量値が得られないことがあった。しかし最近では、セロトニン受容体の測定のための新規放射性薬剤の開発が進み、測定感度の高い放射性薬剤を選択し、測定・解析法を工夫することで、PET を用いて生体におけるセロトニン放出量を精度よく定量評価できる可能性が出てきた。

研究代表者らはこれまで、PET を用いた内因性ドーパミン放出量やドーパミン受容体密度の新しい測定手法を、コンピュータシミュレーションおよび PET 検査を行い開発してきた^[2,3]。これらの手法をセロトニン放出量の測定に応用し、測定プロトコル、解析手法の最適化を行えば、セロトニン放出量を高精度で測定することが可能になり、臨床疾患研究への応用に繋がると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、PET を用いた脳内セロトニン放出量の測定法を確立することを目的とする。まず、コンピュータシミュレーションにより、セロトニン濃度変化を定量評価するのに適した PET 検査法・解析法を検討する。次に、提案手法を用いた PET 測定を実際に行い、手法の妥当性を検証する。

3. 研究の方法

(1) PET 定量法の確立

シナプス間隙に放出されたセロトニンと PET 測定用の放射性薬剤はセロトニン受容体への結合が競合するため、放射性薬剤の受容体結合能の変化を調べることで、シナプス間隙のセロトニン濃度の増減を間接的に測定する。

PET 測定データから受容体結合能を定量評価するには、放射性薬剤の投与直後から、放

射能濃度の変化を 60～90 分継続的に PET カメラで計測する。得られた放射能濃度の時系列データに対し、血管と組織を機能別に独立したコンパートメントとして表すコンパートメントモデル（図 1）を用い、対象領域と参照領域の放射能濃度の時間変化の関係から、モデルパラメータを最小二乗法で推定して受容体結合能を求める（参照領域法）^[4]。

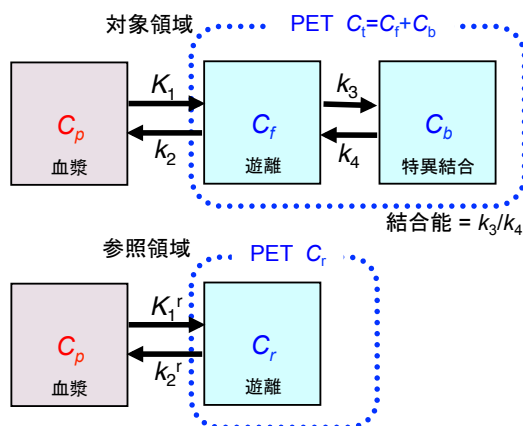


図 1：受容体結合能の定量評価に用いられるコンパートメントモデル

この PET 測定をベースラインと薬物投与や神経心理学的刺激などでセロトニン放出が変化した状態の 2 回行い、算出されたベースラインの受容体結合能 (BP_{base}) とセロトニン放出促進時の受容体結合能 (BP_{stim}) から、結合能減少率を以下の式で求める。

$$\text{結合能減少率} = (BP_{base} - BP_{stim}) / BP_{base}$$

(2) シミュレーションによる測定法の評価

コンピュータシミュレーションを行い、提案する PET 測定法で脳内セロトニン放出量の変化を捉えることができるかどうか検討する。

まず、シナプス間隙のセロトニン濃度の変化を組み込んだ薬物動態モデル^[5]を用い、セロトニンパルスに応じてセロトニン濃度が増加した場合を想定し、PET 測定データを模した大脳皮質および小脳の時間放射能濃度曲線を作成する。次に、この時間放射能濃度曲線から参照領域法により受容体結合能を算出する。

このシミュレーションをセロトニンパルスの形状や放出のタイミングを様々に変え

て行い、結合能減少率とセロトニン変化量の関係を調べる。

(3) PET 画像の体動補正法の検討

セロトニン放出量の PET 測定では、60～90 分、数十フレームの連続撮像を行うため、特に検査後半では被検者の頭部の動きが大きくなり、得られる画像のフレーム間の位置ずれが問題となる。そこで、特別な位置追跡マーカー等を要せず、得られた PET 画像の情報から頭の動きを検出する手法を確立し、測定データに対し補正を行うためのシステムを構築する。

(4) 実測データによる測定法の評価

薬物投与により人工的にシナプス間隙のセロトニン濃度を変化させ、この変化を提案手法で測定できるか検証する。本研究では、PET 測定用放射性薬剤として、セロトニン 1A 受容体に選択的に結合する [¹⁸F]altanserin を用いる。ベースラインと、SSRI 投与により人工的にシナプス間隙のセロトニン濃度を増加させた場合の 2 回の PET 測定を、同一マウスで別日に行う。それぞれの PET 画像から大脳皮質と小脳の時間放射能濃度曲線を求め、参照領域法で受容体結合能を算出し、結合能減少率を調べる。

4. 研究成果

(1) シミュレーションによる測定法の評価

コンピュータシミュレーションの結果、セロトニン放出量が増加するにつれ、PET で測定される放射能濃度が低下し（図 2）、参照領域法で算出した受容体結合能も減少した。

結合能減少率は、放出セロトニンパルスの振幅やクリアランス速度に依存し、セロトニンパルスの PET 測定時間中の積分量と良い相関を示した（図 3）。これより、PET データから参照領域法で求めた受容体結合能が、シナプス間隙のセロトニン濃度の変化を反映していることが示された。

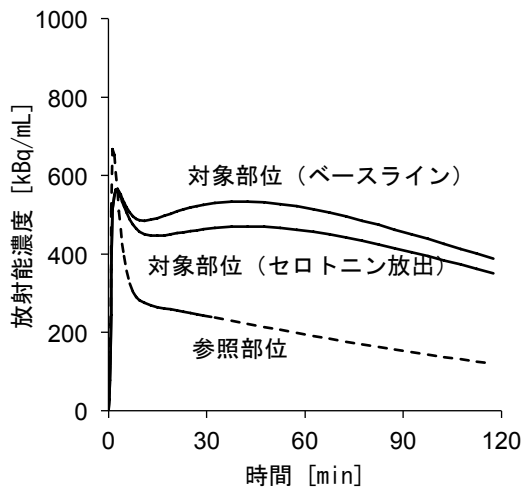


図 2：シミュレーションにより作成されたベースラインおよびセロトニン放出増加時の対象部位と参照部位の PET 時間放射能濃度曲線

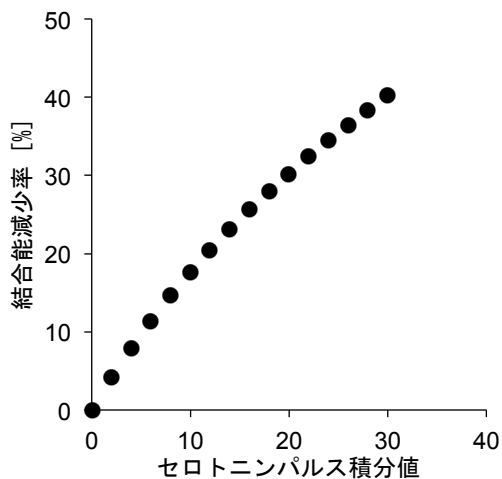


図 3：シミュレーションにより得られたセロトニン放出パルスの積分値と結合能減少率の関係

また、結合能減少率はセロトニン放出のタイミングに影響され、PET 測定開始から 0~5 分でセロトニンパルスが放出された場合、最も結合能減少率が大きかった (図 4)。この結果、急激なセロトニン放出の変化を PET 測定で精度よく捉えるには、PET 測定の開始時刻とセロトニン放出のタイミングを合わせるのが重要であることが分かった。

(2) PET 画像の体動補正法の検討

PET 検査中に起こる頭部の動きを、PET 画像のみを用いて補正する手法を検討した。その結果、各フレームの画像を高カウントフレーム画像に相互情報量を用いて位置合わせ

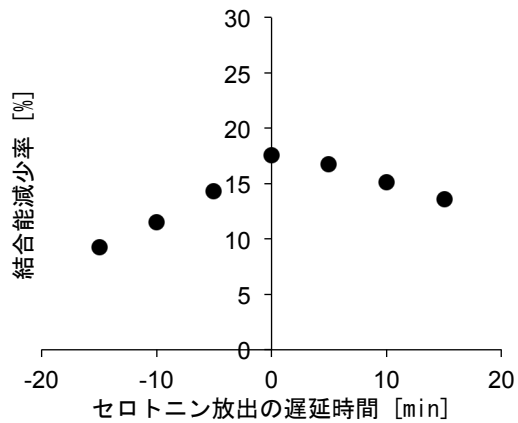


図 4：シミュレーションによるセロトニン放出パルスの PET 測定開始からの遅延時間と PET 画像から算出した結合能減少率の関係

することで、平行移動、回転量を高精度で算出できることが分かった。また、動き補正を組み込んだ PET 画像再構成システムを構築することで、ヒトの PET 検査において、通常の PET 装置では行えない高精度の動き補正を行うことができるようになった。

(3) 実測データによる測定法の評価

マウスの $[^{18}\text{F}]\text{altanserin}$ を用いた PET 測定では、大脳皮質に $[^{18}\text{F}]\text{altanserin}$ の高い集積が見られた。薬物投与により人工的にシナプス間隙のセロトニン濃度を増加させたところ、投与前に比べ $[^{18}\text{F}]\text{altanserin}$ の受容体結合能が低下した。4 例のベースラインの受容体結合能は 0.85 ± 0.22 、薬物投与後は 0.59 ± 0.13 、結合能減少率は $29 \pm 15\%$ であった。この結果、シナプス間隙のセロトニン濃度の増加に伴い、PET で測定される受容体結合能が減少することが確認できた。

以上より、PET を用いた生体での脳内セロトニン放出量の評価が可能となり、この PET イメージング手法は、うつ病をはじめとする精神・神経疾患におけるセロトニン系神経伝達の機能評価や治療薬の評価に有用と期待される。

<引用文献>

- [1] Ichimiya T, et al. Serotonin transporter binding in patients with mood disorders: a PET study with $[^{11}\text{C}](+)\text{McN5652}$. Biol Psychiatry 51:715-722, 2002.

- [2] Ikoma Y, et al. Quantitative evaluation of changes in binding potential with a simplified reference tissue model and multiple injections of [¹¹C]raclopride. *Neuroimage* 47:1639-1648, 2009.
- [3] Ikoma Y, et al. Measurement of density and affinity for dopamine D₂ receptors by a single positron emission tomography scan with multiple injections of [¹¹C]raclopride. *J Cereb Blood Flow Metab* 30:663-673, 2010.
- [4] Lammertsma AA, et al. Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* 4:153-158, 1996.
- [5] Endres CJ, et al. Kinetic modeling of [¹¹C]raclopride: Combined PET-microdialysis studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 17:932-942, 1997.

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 8 件)

生駒洋子, 田桑弘之, 西野明日香, 関千江, 前田純. PET 動態解析によるシナプス間隙におけるセロトニン濃度変化の定量評価. JAMIT フロンティア 2016. 2016 年 1 月 19 日. ぶんかテンプス館 (沖縄県・那覇市)

生駒洋子, 田桑弘之, 西野明日香, 前田純. [¹⁸F]altanserin-PET を用いた覚醒下マウスにおける内因性セロトニン変化の測定. 第 55 回日本核医学会学術総会. 2015 年 11 月 6 日. ハイアットリージェンシー東京 (東京都・新宿区)

生駒洋子, 田桑弘之, 関千江, 徳永正希, 木村泰之, 伊藤浩. 小動物 PET における [¹¹C]raclopride を用いたドーパミン放出測定の精度評価. 第 54 回日本核医学会学術総会. 2014 年 11 月 7 日. 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市)

Ikoma Y, Kimura Y, Takano H, Kodaka F, Yamada M, Suhara T, Ito H. Measurement of dopamine release by a single PET scan with multiple injections of [¹¹C]raclopride: Evaluation of reproducibility in binding potential under rest conditions.

Neuroreceptor Mapping 2014. 2014. 05. 22. Amsterdam (the Netherlands)

生駒洋子, 木村泰之, 白石貴博, 須原哲也, 伊藤浩. PET 動態計測によるドーパミン D₂ 受容体結合能の定量評価における画像位置合わせ体動補正法の検討. 第 53 回日本核医学学術総会. 2013 年 11 月 09 日. 福岡国際会議場 (福岡県・福岡市)

生駒洋子, 木村泰之, 高野晴成, 小高文聰, 藤原広臨, 山田真希子, 須原哲也, 伊藤浩. [¹¹C]raclopride 連続ボラス法を用いたドーパミン放出量測定における安静時結合能の再現性の検討. 第 53 回日本核医学学術総会. 2013 年 11 月 09 日. 福岡国際会議場 (福岡県・福岡市)

Ikoma Y, Kimura Y, Takano H, Fujiwara H, Kodaka F, Yamada M, Suhara T, Ito H. Reproducibility of binding potential in a single PET scan with multiple injections of [¹¹C]raclopride to evaluate dopamine release. *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013. 06. 10. Vancouver (Canada)

生駒洋子, 木村泰之, 白石貴博, 山谷泰賀, 須原哲也, 伊藤浩. [¹¹C]raclopride を用いたドーパミン D₂ 受容体測定における画像位置合わせ体動補正法の確立. 第 52 回日本核医学学術総会. 2012 年 10 月 12 日. ロイトン札幌 (北海道・札幌市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

生駒 洋子 (IKOMA, Yoko)

国立研究開発法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・

主任研究員

研究者番号 : 60339687