

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：13802

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24890083

研究課題名(和文) 摂食障害者脳における新規トレーサーを用いたPET研究：活性化ミクログリアの検討

研究課題名(英文) Imaging of microglial activation in anorexia nervosa by new PET tracer.

研究代表者

横倉 正倫 (Yokokura, Masamichi)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：00529399

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：神経性無食欲症(AN)の病態には、免疫系の異常の関与が示唆される。本研究では、脳内ミクログリア活性を調べる目的で、AN患者を対象に新規トレーサーである¹¹C-DPA713によるポジトロン断層法(PET)を施行した。

まず、健常者13名を対象とした検討により、¹¹C-DPA のPET画像解析に低侵襲な参照領域法が使用可能であること、および、ミクログリア活性の測定に頻用されるトレーサー¹¹C-PK11195に比べ¹¹C-DPAはシグナル・ノイズ比が高いことを確認した。そこで、AN患者9名を対象に¹¹C-DPA PETを行ったところ、脳の広汎な部位においてミクログリア活性の上昇が示唆された。

研究成果の概要(英文)：A number of findings from clinical and animal studies indicate that the immune system is altered in anorexia nervosa (AN). We measured the levels of activated microglia in AN by a new tracer [¹¹C]DPA713 positron emission tomography (PET).

First, [¹¹C]DPA713 PET in 13 healthy subjects established that a non-invasive analytic method, which is simplified reference tissue model (SRTM), is applicable to human subjects in [¹¹C]DPA713 PET, and showed that [¹¹C]DPA713 has a higher signal-to-noise ratio than [¹¹C]PK11195, which is the most common PET tracer for activated microglia. Second, [¹¹C]DPA713 PET in 9 AN subjects showed the increased levels of activated microglia in global region of brain.

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：神経性無食欲症 活性化ミクログリア PET

1. 研究開始当初の背景

摂食障害者では、血清中の炎症性サイトカイン(IL-1、IL-6、TNF- α)の上昇が報告され(Nova ら 2002)、脳脊髄液中のコルチコトロピン放出ホルモンの上昇と β エンドルフィンの減少といった免疫反応物質の異常が報告されている(Kaye ら 1987、1987)。これらの異常が活性化ミクログリアによって起こることから(Wang ら 2003、Welling ら 2010)、脳内で免疫反応を担当する活性化ミクログリアが本疾患に関与していることが示唆された。しかし死後脳研究が殆ど行われていないため、病理学的検討が成されておらず、脳内の免疫異常に関する理解は限定的なままだった。

これまで申請者は、高感度頭部専用 PET 装置(浜松ホトニクス社製、頭部専用 PET スキャナ SHR12000)を用いたパーキンソン病や自閉症、アルツハイマー病に対する PET 研究に従事してきた。特にアルツハイマー病に対する PET 研究では、従来からの活性化ミクログリアのトレーサーである $^{[11C]}$ PK11195 を用いた研究結果を報告した(Yokokura ら 2011)。更に最近、申請者らは従来トレーサーの $^{[11C]}$ PK11195 よりも高感度のトレーサーである $^{[11C]}$ DPA713 の開発に成功した。

2. 研究の目的

そこで本研究は、摂食障害者を対象にして、従来よりも高感度な活性化ミクログリアのトレーサーである $^{[11C]}$ DPA713 を測定することで、より軽微な活性化ミクログリアの変化を正確に測定し、脳内免疫反応過程と症状形成の関係を検討して摂食障害者における脳病態を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

<症例のリクルート>

患者群: 本学附属病院を受診した女性の摂食障害者を対象とした。年齢は 18~30 歳で、高校卒業以上の教育歴を有し、てんかん、そ

他の神経疾患の既往がないことを選定条件とした。確定診断は 2 人の精神科医による構造化面接(SCID)を用いた。

健常対照者群: 精神障害に罹患していない女性で、患者群と同様の除外基準に加えて、1 親等以内に摂食障害の家族歴が無いことを追加した。

対象者には本研究の目的、方法、研究の危険性等について説明文書をもとに十分説明し、対象者から文書による同意を得た。

<精神症状と認知機能の評価>

精神症状の評価:

Eating Disorder Inventory-2(摂食障害の重症度を評価)、

Beck Depression Inventory(摂食障害に併存しやすい、うつ病の重症度を評価)、

State-Trait Anxiety Inventory(摂食障害に併存しやすい、不安障害の重症度を評価)、

Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale(摂食障害に併存しやすい、強迫性障害の重症度を評価)

認知機能の評価:

Raven's Colored progressive Matrices(一般的な知的能力を評価)、

Iowa Gambling Task(摂食障害で障害されやすい、意思決定の異常を評価)、

Stroop test(摂食障害で障害されやすい、注意力の偏りを評価)、

修正型 Dot Probe Task(摂食障害で障害されるボディイメージの障害を評価)

<PET 測定>

対象が女性であることを考慮し、妊娠に対する被曝の影響を最小限にするために生理開始 10 日以内での撮像を行った。PET 測定には浜松 PET 診断センター内設置の浜松ホトニクス社製頭部専用 PET スキャナ

SHR12000 を用いた。撮像時の頭部の動きを最小限にする為に、放射線治療時に用いる熱可塑性プラスチックによるフェイスマスクを各被験者毎に作成して使用した。10 分間の吸収補正用撮像後に、 $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ を 3MBq/kg 程度の投与量を 1 分間で静注し、62 分のダイナミック・スキャンを行った。

4. 研究成果

まず $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ において、健常者 10 名(平均年齢 21.5 ± 2.1 歳)に対して動脈採血が必要な解析方法と動脈採血が不要な解析方法の相関を検討した。結果、両者に有意に強い正相関($r=0.897$)が確認されたので、動脈採血が不要な解析方法、すなわち被験者に低侵襲な方法が行える事を確認した。また健常者 13 名(平均 21.5 ± 1.8 歳)での $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ の測定結果と、健常者 13 名(平均年齢 21.5 ± 2.0 歳)での従来トレーサー $[^{11}\text{C}]\text{PK11195}$ の測定結果とを比べて、 $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ の優位性を確認した。その上で $^{11}\text{C}\text{-DPA713}$ による PET 測定を神経性無食欲症者 9 名(平均年齢 25.9 ± 6.3 歳、平均 $\text{BMI}13.7 \pm 1.1\text{kg/m}^2$)と健常者 3 名(平均年齢 29.0 ± 4.3 歳、平均 $\text{BMI}19.6 \pm 2.2\text{kg/m}^2$)に行った。その結果、帯状回や視床などでミクログリア活性が認められた。

これらの結果を踏まえ、今後は対象例数を増やし、十分な例数による群間比較によって活性化ミクログリアと臨床症状との関連を検討し、神経性無食欲症での脳内免疫反応過程と症状形成の関係を明らかにする。更に平成 26 年より若手研究 B の補助を受けられる事になった為、神経性無食欲症で報告されている脳内セロトニン系の異常と活性化ミクログリアとの関連を検討していく。

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 3 件)

M Yokokura, Y Ouchi, K Takebayashi, Y Iwata, N Mori: “In vivo imaging of neuroinflammation using a new PET tracer $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ ”, Neuro2013, 2013 年 6 月 20 ~ 23 日, 京都市

M Yokokura, Y Ouchi, K Takebayashi, Y Iwata, T Terada, K Nakaizumi, N Mori: “Depiction of microglial activation in the living human brain by different TSPO tracers”, Neuroscience2013, 2013 年 11 月 9 ~ 13 日, サンディエゴ

M Yokokura, Y Ouchi, K Takebayashi, Y Iwata, T Terada, K Nakaizumi, N Mori: “Imaging of microglial activation in the living human brain using a new PET tracer $[^{11}\text{C}]\text{DPA713}$ ”, The 15th Conference of Peace through Mind/Brain Science, 2014 年 2 月 18 ~ 20 日, 浜松市

〔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：
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

横倉 正倫

(YOKOKURA Masamichi)

浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号：00529399

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：