

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 4 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25830024

研究課題名(和文) 脳内ステロイド系とヒトの感情の関連性についてのPET研究

研究課題名(英文) PET study on the association between brain sex steroid system and human emotion

研究代表者

高橋 佳代 (Takahashi, Kayo)

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・上級研究員

研究者番号：90462697

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトのパーソナリティと脳内性ホルモン系について直接研究された前例は少なくその詳細は明らかになっていない。我々は女性ホルモンを男性ホルモンに変換する酵素aromataseの挙動を生体脳内で観察するため、新規のPETプローブ¹¹C-Cetrozoleを開発した。それを使用してヒト臨床試験を行った結果、脳内aromataseレベルとヒトの気質の関連性には性差があるものとないものがあることが示された。女性では扁桃体と視床下部が攻撃性などの気質に、男性では主に皮質と損害回避などの気質に関連していることが示唆された。また視床は男女ともに協調性に関連があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Studies on the association between human personality and sex hormones in the brain have not been performed so much, and little is known about the association. We have developed a novel PET probe, ¹¹C-cetrozole, to observe brain aromatase, an enzyme converting androgen to estrogen. Clinical PET study was performed and showed sex difference and indifference in the association between brain aromatase level and personality. Females might have the association between the amygdala and hypothalamus and aggression etc., and males might have the association between the cortices and harm avoidance etc. The thalamus was the common region which might have the association with cooperativeness in both females and males.

研究分野：神経科学

キーワード：PET ヒト aromatase 気質 性ホルモン

1. 研究開始当初の背景

性ホルモンがヒトの気質、性格、感情に影響を及ぼしうることは、種々の精神病質に性差があることから示唆されてきた。しかしながらヒトのパーソナリティと脳内性ホルモン系について直接研究された前例は少なく、その詳細は明らかになっていない。我々は、女性ホルモンを男性ホルモンに変換する酵素 aromatase の挙動を生体脳内で観察するため、新規の PET プローブ ^{11}C etrozole を開発した。以前よりこの PET プローブを用いてヒト臨床試験を行ってきたが、より高感度のプローブの開発と、aromatase のみならず、女性ホルモン(estrogen)受容体の生体脳内分布のイメージングを目指した。

2. 研究の目的

生体内の分子の挙動を定量的に解析できる PET 技術を用いて、ヒトの気質・性格と脳内性ホルモン系についての関連性を調べることを目的とする。そのため、脳内 aromatase および estrogen 受容体に結合する新規の PET プローブの開発を行い、それを評価する。優良な PET プローブを用いてヒト臨床試験を行う。

3. 研究の方法

以前より開発してきた cetrozole をリード化合物とした 3 種類の類縁体を合成し、またそれぞれを PET 核種である ^{11}C で標識し、動物実験を行った。その中で霊長類において脳内 aromatase に高い特異性と結合能をもつ化合物 ^{11}C TMD-322 の安全性試験を行い、ヒト臨床試験を行った。新規 PET プローブであるため、まず全身の分布を観察し、被ばく量の定量を行った(女性 2 名)。被ばく量に問題なかったため、脳スキャンを男性 3 名女性 3 名で行った。スキャン中に、血中代謝率を測定するため静脈血のサンプリングを行い、代謝解析を行った。PET データは小脳を参照領域とした Logan reference 法で解析し、 ^{11}C TMD-322 の結合能を測定した。またそれらの結果を ^{11}C cetrozole を用いた結果と比較した。さらに ^{11}C cetrozole を用いた臨床試験のデータをより詳細に解析した。また Estrogen 受容体可視化 PET プローブの探索を行った。

4. 研究成果

霊長類では ^{11}C cetrozole に比して ^{11}C TMD-322の方が脳内 aromatase に対して結合能が高かったが、ヒトでは ^{11}C cetrozoleの方が結合能が高かった。血中代謝解析の結果、このことはヒトにおいては ^{11}C TMD-322の代謝速度が速かったことが原因と考えられる。よってヒトにおいては ^{11}C cetrozoleが脳内 aromatase イメージングのための現時点において最適 PET プローブと位置づけ、気質・性格との関連性についてより詳細にデータを解析した。女性では扁桃

体と視床下部視索上核が攻撃性、新規探索、自己超越に関連することが示唆されたが、男性では主に皮質部分が損害回避、固執、自己超越に関連していることが示唆された。また、女性、男性ともに協調性は視床の aromatase レベルと関連することが示唆された。以上の結果、脳内 aromatase レベルと気質・性格の相関は、男女差がある気質および脳領域と、男女に共通する気質および脳領域があることが示唆された。

新規 estrogen 受容体可視化 PET プローブについては、候補化合物が 2 つ合成され、今後動物実験を行い、その特性を評価する。

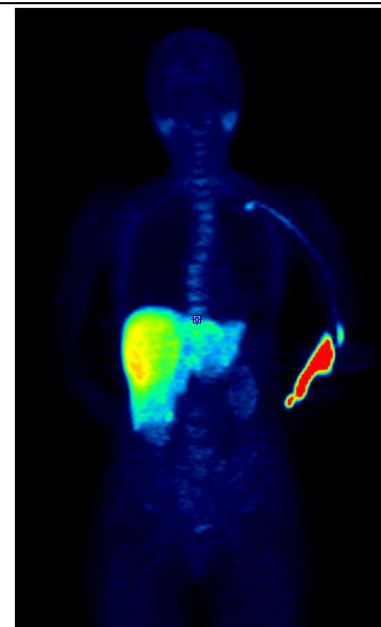


図 1. ^{11}C TMD-322 の全身分布。肝臓に高い集積がみられる。

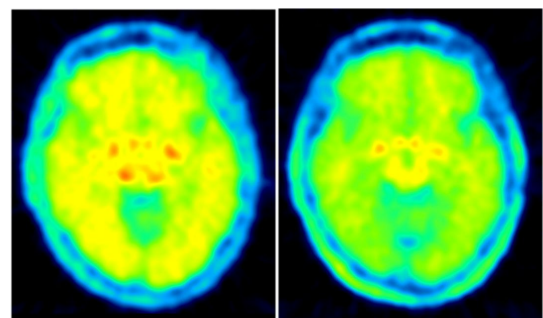


図 2. ^{11}C Cetrozole (左)と ^{11}C TMD-322 (右)の脳 PET 画像(同一被験者、水平断面)

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2件)

1. Takahashi K, Hosoya T, Onoe K, Doi H, Nagata H, Hiramatsu T, Li X-L, Watanabe Y, Wada Y, Takashima T, Suzuki M, Onoe H, Watanabe Y. ¹¹C-Cetozole: An improved C-¹¹C-methylated PET probe for aromatase imaging in the brain. Journal of Nuclear Medicine, 55: 852-857, 2014. doi: 10.2967/jnumed.113.131474 (査読有)
2. Miyajima M, Kusuvara H, Takahashi K, Takashima T, Hosoya T, Watanabe Y, Sugiyama Y. Investigation of the effect of active efflux at the blood-brain barrier on the distribution of nonsteroidal aromatase inhibitors in the central nervous system. Journal of Pharmaceutical Sciences, 102: 3309-3319, 2013. doi: 10.1002/jps.23600 (査読有)

〔学会発表〕(計5件)

1. Takahashi K, Mizuno K, Sasaki AT, Wada Y, Tanaka M, Ishii A, Tajima K, Tsuyuguchi N, Watanabe K, Zeki S, Watanabe Y.: PET imaging of dopamine dynamics in romantic love. World Molecular Imaging Congress 2015, Honolulu, US, September 2-5, 2015.
2. Takahashi K, Hosoya T, Tanaka M, Ishii A, Nakatomi Y, Takahashi K, Wada Y, Watanabe Y.: The association between brain aromatase and personality traits. 8th International Meeting Steroids and Nervous System, Turin, Italy, February 14-18, 2015.
3. Takahashi K, Hosoya T, Takashima T, Tanaka M, Ishii A, Nakatomi Y, Tazawa S, Takahashi K, Shiomi S, Wada Y, Watanabe Y.: PET imaging of aromatase expression in human brain and its associate with

characters and traits. World Molecular Imaging Congress 2014, Seoul, Korea, September 17-20, 2014.

4. Takahashi K, Hosoya T, Tanaka M, Ishii A, Nakatomi Y, Takahashi K, Wada Y, Watanabe Y.: Sex differences between brain aromatase expression and personality traits –A human PET study. 44th Annual conference of International Society of Psychoneuroendocrinology, Montreal, Canada, August 19-22, 2014.
5. 高橋佳代、細谷孝充、高島忠之、田中雅彰、石井聡、田沢周作、高橋和弘、土居久志、和田康弘、鈴木正昭、尾上浩隆、渡辺恭良 脳内 aromatase とヒトの性格・気質との関連 PET 研究 第9回日本分子イメージング学会学術集会、大阪、2014年5月22-23日
6. Takahashi K.: Brain aromatase and character: Human PET study. The 2nd International Conference of Molecular Imaging in Montevideo: A Multitracer and Multidisciplinary Approach, Montevideo, Uruguay, April 3-5, 2013.

〔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

高橋 佳代 (TAKAHASHI Kayo)

国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイエンス技術基盤研究センター・上級研究員

研究者番号：90462697

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()