

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860947

研究課題名(和文) 抗精神病薬による脳内ドーパミンD2/3受容体を介した顕現性回路の制御機構の解明

研究課題名(英文) Regulatory mechanism of salience network by antipsychotic agent through dopamine D2/3 receptor

研究代表者

小高 文聰 (Fumitoshi, Kodaka)

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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、抗精神病薬であるリスペリドンあるいはパリペリドンを服薬中の統合失調症患者における脳内ドーパミンD2/3受容体(D2/3R)占有率と、安静時機能的MRI(rs-fMRI)による顕現性回路(salience network, SN)内の脳領域を調べることで、D2/3R占有率に関係する脳領域を同定することを目的とした。独立成分分析により、rs-fMRIデータからSNが抽出された。抽出されたSNの構成領域である前頭皮質内側面、尾状核、前島皮質および視床の一部を関心領域とした灰白質容量とD2/3受容体占有率との関係を求めた。明らかにD2/3受容体占有率と相関のある脳領域は見いだせなかった。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we investigated the relationship between estimated dopamine D2/3 receptor occupancy (D2/3R occupancy) and volumes of brain regions within the salience network (SN) by using resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) / volumetry in patients with schizophrenia who were treated with risperidone or paliperidone. Our purpose of the study was to find brain region(s) within SN which has correlation with D2/3R occupancy. With independent component analysis, SN was extracted from their rs-fMRI data. No correlation was found between gray matter volumes in the medial prefrontal cortex, caudate nuclei, anterior insula, thalamus, the parts of which were extracted from SN, and D2/3R occupancy.

研究分野：神経画像・神経薬理学

キーワード：統合失調症 顕現性回路 ドーパミンD2/3受容体

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の幻覚妄想を治療する抗精神病薬の脳内作用メカニズム

統合失調症は若年期に発症し、幻覚妄想などの陽性症状と意欲・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パミン生成能の亢進が示唆されている(Nozaki et al. 2009)。抗幻覚妄想作用を有する抗精神病薬の多くは後シナプスのドパミン D_{2/3} 受容体 (D_{2/3} 受容体) を遮断することにより効果を発現すると考えられている。過去の PET 研究から、抗精神病薬が効果を示す脳内 D_{2/3} 受容体占有率は 65%以上と推定されている (Kapur et al. 2000)。このことから抗精神病薬は、1) 脳内 D_{2/3} 受容体を一定数遮断し、2) 後シナプスの錐体細胞や γ-アミノ酪酸 (GABA) 神経細胞等の発火に影響を与え、3) 幻覚妄想に関係する神経ネットワークを制御した結果、4) 幻覚妄想を消退させると推定されている。しかしその詳細な脳内メカニズムは明らかではない。

統合失調症に認められる顕現性神経回路の異常とドパミン作動性神経との関係

安静時機能的 MRI (以下 rs-fMRI) は、血液の酸素化を反映する BOLD 効果を利用することで、安静時ヒト脳内の活動状態を定量する撮像手法である。rs-fMRI の経時データを独立成分分析をすることにより、安静時神経ネットワーク群を抽出できる。これまでに、高次脳機能に関わる複数の安静時神経ネットワークが報告されている。その中で統合失調症の陽性症状との関連が報告されているのが、顕現性回路 (salience network、以下 SN) である。SN はおもに 1) 線条体、2) 下前頭皮質、3) 前帯状皮質、4) 島皮質などからなり、健常者では外部知覚や思考の統合を担う神経ネットワークと考えられている (Palaniyappan et al. 2011)。これらの脳部位は D_{2/3} 受容体密度が高く、ドパミン作動性神経の入力を強く受けていると考えられる。SN 内の灰白質体積は陽性・陰性症状評価尺度の陽性症状カテゴリ (PANSS-P) と負の相関を示すと報告されている (Orliac et al. 2013)。

D_{2/3} 受容体占有率と rs-fMRI による顕現性回路内の脳領域における抗精神病薬の作用メカニズムの解明

これまでの PET を用いた受容体イメージング研究では、D_{2/3} 受容体占有率と統合失調症の臨床症状の関係を探索するものが多かったが、抗精神病薬の D_{2/3} 受容体遮断の程度が、幻覚妄想に関連した神経ネットワークに

どのように影響するかを探索した研究はほとんどない。神経ネットワークへの作用メカニズムが明らかになれば、薬物の種類によらない、幻覚妄想の治療効果を評価する脳画像マーカーを開発できる可能性がある。抗精神病薬服薬中の統合失調症患者の脳内 D_{2/3} 受容体占有率は、予め PET により測定した抗精神病薬血中濃度および D_{2/3} 受容体占有率の実測データから算出した EC₅₀ 値 (Kodaka et al. 2011) により、推定できる。

本研究では、抗精神病薬であるリスペリドンを服薬中の統合失調症患者における D_{2/3} 受容体占有率と、rs-fMRI による SN 領域内の脳領域を調べることで、D_{2/3} 受容体占有率に関係する脳領域を同定することを目的とする。本研究の施行にあたっては東京慈恵会医科大学の倫理委員会の承認 (通番 7832) および臨床研究審査委員会による東京慈恵会医科大学附属病院の認可を得て行った。

2. 研究の目的

本研究では、抗精神病薬であるリスペリドンを服薬中の統合失調症患者における D_{2/3} 受容体占有率と、rs-fMRI による SN 内の脳領域を調べることで、D_{2/3} 受容体占有率に関係する脳領域を同定することを目的とした。

3. 研究の方法

対象

統合失調症患者 9 名 (男性 7 名、女性 2 名) が参加した。すべての参加者は米国精神医学会による「精神疾患の診断と統計マニュアル第 4 版 (DSM-IV-TR)」の診断基準を満たしており、リスペリドンあるいはパリペリドン製剤を単剤で内服していた。すべての参加者に他の精神疾患、重篤な神経疾患および身体疾患の併存は認められなかった (表 1)。

	平均	標準偏差
年齢	38.8	4.6
性別(%M)	78	N/A
total PANSS	37.8	8.2
PANSS-P	9.0	2.0
PANSS-N	9.0	3.1
PANSS-G	19.8	3.5
CP 換算量	331.5	117.7

表 1 参加者の記述統計

MRI 撮像

MR 画像は 1.5-T MR スキャナ (Magnetom

Avanto, Siemens) を用いて撮像された。安静閉眼中に約 5 分間 rs-fMRI 撮像が行われた。180 ボリュームの機能画像が Blood-oxygen-level dependent (BOLD) コントラストに感度の高い T2*強調画像で撮像された。各ボリュームは全脳をカバーする 4.2mm スライス厚の 30 スライスで構成された (FA 90°, TR 2000ms, TE 40ms, matrix 64×64, FOV 縦横 240mm)。構造画像として T1 強調画像が MP-RAGE シーケンスで撮像された。

リスペリドンおよび 9-OH リスペリドン血漿中濃度の測定

脳内 D_{2/3} 受容体占有率を推定するためのリスペリドン血中濃度測定を行った。ここでリスペリドン濃度は、リスペリドン未変化体およびその活性代謝物である 9-OH リスペリドン濃度の合計を指す。

薬物血中濃度測定用に採取した血液検体はヘパリン入り真空採血管 (5 mL) に分注後、遠心分離 (4、3000 rpm、15 分間) され、得られた血漿は検体保管用チューブに分離された。分離した血漿は -80 で凍結保存した後、LC-MS/MS で測定を行った。リスペリドンおよび 9-OH リスペリドンの合計値を採用した。

精神尺度

すべての参加者に、統合失調症失調症の重症度の評価目的で、陽性症状・陰性症状評価尺度 (PANSS) が施行された。

Saliency Attribution Test

精神尺度以外の実験的方法による精神症状の評価に Saliency Attribution Test (SAT) を行った。統合失調症の被害妄想の形成には、ドパミン神経の不適切な発火が想定されているが、ドパミン神経伝達と、現象学的視点を統合するフレームワークとして Kapur はサリエンス理論 (Kapur, 2003) を提唱した。サリエンス理論は、主体にとって注意を引く対象 (サリエンス) を中心とした理論である。サリエントな対象は健常者では過去の経験から報酬的あるいは罰的な対象として認識されるが、ドパミン神経系の発火様式が異なると推定される統合失調症性患者では、異常なサリエンスが生じ、健常者とは異なる割り当てが行われる結果、異常な体験を引き起こす可能性がある。こうした異常なサリエンスの割り当てを異常サリエンス (aberrant saliency) というが、この aberrant saliency を測定するために考案された心理実験が Saliency Attribution Test (SAT) である (Roiser, 2008)。

SAT は、2 要因 4 種類の刺激を組み合わせた基本的なオペラント学習課題であるが、オ

ペラント学習は内因性ドパミンにより媒介されるため、間接的に内因性ドパミンにより aberrant saliency が生じる可能性が示唆される。実際の SAT は次のように行われる。被験者は 1 秒間注視点を見つめた後、2 要因 4 種類の刺激が一定時間現れる。刺激が消えた後に黒い四角形で表された標的が出現し、被験者はなるべく早くコンピュータの特定のキーを押すことが推奨される。標的が消える前にキーが押された場合はその反応時間に応じて報酬が加算される。

2 要因 4 種類の刺激は、1 要因は物体 (動物と家具)、もう 1 要因は色 (赤と青) であり、要因の組み合わせで 4 種類の刺激が存在する (赤い動物、赤い家具、青い動物、青い家具)。実験前に片方の要因の片方の水準 (例えば赤い動物) には高い報酬出現確率 (87.5%) が割り当てられ、もう片方の水準 (例えば青い動物) には、低い報酬出現率 (12.5%) が割り当てられる。もう片方の要因 (色) の両水準は偶発的に出現する確率 (50% ずつ) が自動的に割り振られる。こうして 1 トライアル 64 試行、計 2 トライアル 同じ条件を行い、反応時間 (implicit measurement)、トライアルの最後に各刺激がどの程度の確率で出現したかを visual analogue scale (explicit measurement) を測定する。さらに、implicit measurement である反応時間からは報酬確率を振った要因の反応時間の差である、RT adaptive saliency、報酬確率が同等である要因の反応時間の差を測定する、RT aberrant saliency を計算する。同様に explicit measurement である VAS も、報酬確率により VAS adaptive saliency、VAS aberrant saliency を計算する。

Roiser ら (2008) の報告では、統合失調症患者では、健常者に比べ RT adaptive saliency と RT aberrant saliency が低い傾向にあった。また、VAS aberrant saliency と SANS の項目に強い相関関係があった。この結果は、他のグループにより追試されている。

原法の他に刺激を単純化したものが存在するが、本研究では Roiser らの方法を採用した。心理実験の作成には e-prime (Psychology Software Tools Inc) を当初用いていたが、反応時間の妥当性確保が煩雑であったため、Psychopy ソフトウェア (www.psychopy.org/) の coder 部分 (Psychopy に特有のライブラリのみを用いる) を利用してプログラミングを行い、実際の実験ではこれを使用した。ソースコードは今後 Github (<https://github.com/>) で公開予定である。

脳内 D_{2/3} 受容体占有率の推定

脳内の D_{2/3} 受容体占有率は血漿中リスペリド

ンおよび 9-OH リスペリドン濃度と事前に設定された EC_{50} 値を用いて次の式で表される。

$$\text{occupancy}(\%) = C/(C+EC_{50}) \times 100$$

ここで occupancy は脳内 $D_{2/3}$ 受容体占有率、 C は血漿中リスぺリドンおよび 9-OH リスペリドン濃度である。 EC_{50} 値は研究代表者の先行研究から 9.37ng/ml と判明している (Kodaka, 2011)。上式より、各参加者の脳内ドパミン $D_{2/3}$ 受容体占有率を算出した。

画像解析

機能画像解析には FMRIB Software Library (FSL, <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>) を、構造画像解析には MATLAB 2017a (Mathworks, MA, USA) 上で動作する Statistical Parametric Mapping (SPM) および FSL を用いて解析を行った。関心領域 (ROI) 解析の統計処理には R statistical computing environment 3.4 (R Development CoreTeam) を用いた。

機能画像前処理

rs-fMRI データに関しては、撮像開始時の磁場の安定性のため、最初の 10 ボリュームは解析対象外とした。計 160 ボリュームのデータを fslmerge コマンドによりこれらを連結し、単一の 4d ファイルとした。位置合わせ用の構造画像は T1 強調画像を用いた。FSL 上の brain extraction tool (BET) を用い、T1 強調画像から非脳組織を削除した。続いて FSL 上の FMRIB's Automated Segmentation Tool (FAST) により segmentation (分割化) を行った。

独立成分分析

SN を抽出する目的で、これらの rs-fMRI の 4d データおよび T1 強調画像データを用い、FSL 上の Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components (MELODIC) により、独立成分分析を行った。

関心領域の抽出

抽出された各成分を FSL view ソフトウェアを用い、MNI T1 テンプレート画像に独立成分分析の結果ファイルを overlay し、各成分を目視で確認しながら SN を選択した。SN の構成脳領域を抽出するために、FSLview ソフトウェア上に新規レイヤーを作成し、ペンツールを用い 1) 前頭皮質内側面、2) 前島皮質、3) 尾状核および 4) 視床に関心領域 (volumes of interest, VOIs) を設定した。それぞれの関心領域を別々の NifTI ファイルとして保存した。

構造画像前処理

各参加者の T1 強調画像は、SPM の segmentation (分割化) 機能を利用し、T1 強調画像を灰白質、白質、脳脊髄液、頭蓋骨および脳軟部組織に分割した。精度の高い registration を行うため、DARTEL アルゴリズムを用い、MNI テンプレートへの標準化を行った。9 名の構造画像データから DARTEL テンプレートを作成し、flow field ファイルを作成した。実際の解剖学的標準化にはこの flow field データを利用し、MNI テンプレートへの標準化を行った。

SN に関連した脳領域の容積

MNI テンプレートに標準化された各参加者の MR データは FSL の FLIRT を用い、関心領域と同程度の解像度まで registration された。FSL の出力ファイルは .gz 形式であるためターミナルエミュレータ上で、解凍後、MATLAB 上で動作する get_totals 関数 (http://www0.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/get_totals.m) を利用して、引数にそれぞれの VOI を設定し脳容量を算出した。

脳内 $D_{2/3}$ 受容体占有率と関心領域内灰白質容量との関係

SN から抽出された、前頭皮質内側面、尾状核、前島皮質および視床の脳容量と推定された脳内 $D_{2/3}$ 受容体占有率との関係を Pearson の相関分析を用いて算出した。

SAT と関心領域内灰白質容量との関係

SAT を施行した各被験者から得られた、RT adaptive salience(ms)、RT aberrant salience(ms)、VAS adaptive salience(mm)、VAS aberrant salience(mm) と各脳領域の脳容量との関係を Pearson の相関分析を用いて算出した。

4. 研究成果

推定脳内 $D_{2/3}$ 受容体占有率

全参加者のリスぺリドンおよび 9-OH リスペリドン、両者の合計血漿中濃度はそれぞれ、 0.61 ± 1.38 ng/ml、 14.18 ± 7.36 ng/ml、 14.79 ± 7.54 ng/ml であった。合計血漿中濃度から推定した脳内 $D_{2/3}$ 受容体占有率は 55.57 ± 21.51 % であった。

SAT

時間の問題で 1 名は施行できず、1 名は最後まで施行できなかった。7 名の被験者の RT adaptive salience、RT aberrant salience、VAS adaptive salience、VAS aberrant salience はそれぞれ、 -2.39 ± 8.21 、 3.60 ± 4.60 、 30.14 ± 26.60 、 16.00 ± 11.22 であった。RT adaptive salience に関しては、先行研究では 12ms 程度であるため明確な強化がなされなかったと考えられた。

画像解析

2名の機能画像が利用できず、1名は解析が間に合わなかったため、6名の機能画像が採用された。独立成分分析により、42の成分が得られた。13番目の成分は前/後部帯状皮質および頭頂皮質が中心で、default mode networkと考えられた。12番目の成分が唯一唯一前頭皮質内側面、前島皮質、線条体、視床が中心であり、SNと考えられた(図1)。

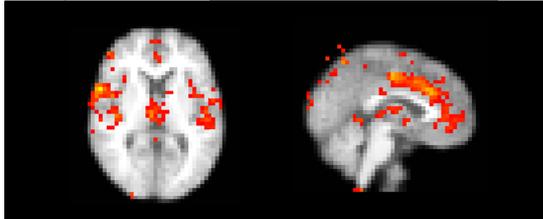


図1 saliency network

9名の構造画像解析によりT1強調画像のMNI標準化画像が得られた(図2)。

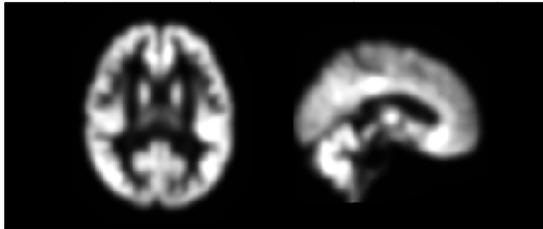


図2 T1強調画像のMNI標準化画像

VOI解析による脳容量は以下の通りであった。容量は前頭皮質内側面が最も大きく、続いて視床であり、尾状核と視床は同程度であった(表2)。

	平均	標準偏差
前頭皮質内側面	3.45	0.35
尾状核	0.55	0.06
前島皮質	0.60	0.05
視床	1.40	0.12

表2 各関心領域の脳容量

相関分析

各参加者のVOI解析による脳容量とドパミンD_{2/3}受容体占有率の相関は視床のみで有意であった(視床, $r = 0.73$, $p = 0.03$; 前頭皮質内側面, $r = 0.05$, $p = 0.91$; 尾状核, $r = 0.05$, $p = 0.9$; 前島皮質, $r = -0.19$, $p = 0.62$)が、1名の外れ値(D_{2/3}受容体占有率が0.01%のもの)を除くと有意差は消失した($r = 0.1$, $p = 0.82$)。

また、脳容積とSATの結果はいずれの項目でも相関は認められなかった(RT adaptive

saliency, $r = -0.49$, $p = 0.22$; RT aberrant saliency, $r = 0.04$, $p = 0.92$; VAS adaptive saliency, $r = 0.11$, $p = 0.82$ for; VAS aberrant saliency, $r = 0.01$, $p = 0.98$)。

結論

SNで抽出された脳領域のうち、脳内D_{2/3}受容体の推定占有率と関係のある脳領域は認められなかった。

参考文献

1. Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kashima H, Suhara T. Regional dopamine synthesis in patients with schizophrenia using L-[beta-11C]DOPA PET. *Schizophr Res*. 2009 Mar;108(1-3):78-84.
2. Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr;157(4):514-20.
3. Palaniyappan L, Mallikarjun P, Joseph V, White TP, Liddle PF. Reality distortion is related to the structure of the saliency network in schizophrenia. *Psychol Med*. 2011 Aug;41(8):1701-8.
4. Orliac F, Naveau M, Joliot M, Delcroix N, Razafimandimby A, Brazo P, Dollfus S, Delamillieure P. Links among resting-state default-mode network, saliency network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013 Aug;148(1-3):74-80.
5. Kodaka F, Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Okumura M, Otsuka T, Nakayama K, Hallidin C, Farde L, Suhara T. Effect of risperidone on high-affinity state of dopamine D2 receptors: a PET study with agonist ligand [11C](R)-2-CH3O-N-n-propylnorapomorphine. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011 Feb;14(1):83-9.
6. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant saliency: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):13-23.
7. Roiser JP, Stephan KE, den Ouden HE, Barnes TR, Friston KJ, Joyce EM. Do patients with schizophrenia exhibit aberrant saliency? *Psychol Med*. 2009 Feb;39(2):199-209.

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1件)

小高 文聡. Aberrant salience(異常顕現性)を中心とした精神病モデル. 社会精神医学研究所紀要 45 巻 1 号 45-49 査読なし

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 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 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

Salience Attribution Test のソースコードは公開予定。公開先は Github を予定している。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小高文聡 (KODAKA, Fumitoshi)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号: 10349582