

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 12 月 14 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860957

研究課題名(和文)ヒスタミン3受容体密度の個人差と認知機能の関連性の解明研究

研究課題名(英文)The investigation of the association between the individual differences of histamine H3 receptor density and the cognitive function

研究代表者

伊藤 岳人(Ito, Takehito)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部・研究員(任常)

研究者番号：70553238

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は脳内ヒスタミンH3受容体(H3R)密度と認知神経機能の関連性を解明することを目的とした。健常者男性10名を対象にPET検査と機能的MRI(fMRI)検査を行った。PET検査では、新たに開発されたH3Rのリガンドを用いることで、脳内H3R密度を測定した。また、認知神経機能に関する神経回路を特定するため、fMRI検査では作業記憶課題遂行中の脳活動を計測した。PET検査で得られたH3R密度のデータと、fMRI検査で得られた脳活動データを併せて探索的に解析することで、前頭葉の作業記憶に関わる領域の脳機能とH3R密度が関連することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We investigated the association between the density of histamine H3 receptor (H3R) and the cognitive function. Ten healthy male participants were recruited in this study. All participants performed fMRI and PET scans on the same day. The H3R density was measured by a new PET ligand. To reveal the neural basis of cognitive function, we measured the neural activity with fMRI during working memory task. An exploratory analysis using the data of H3R density obtained from PET study and the data of neural activity obtained from fMRI study revealed that the activity of prefrontal cortex during N-back task was associated with the H3R density of the same region.

研究分野：認知神経科学

キーワード：ヒスタミンH3受容体 作業記憶

1. 研究開始当初の背景

脳内ヒスタミン H3 受容体 (H3R) は認知症をはじめとした様々な神経疾患の発症・症候に関係していると考えられており、H3R と認知神経機能との関連性を明らかにすることは精神疾患の病態解明や治療法開発に重要である。

脳内 H3R は主にプレシナプスに発現がみられ、自己受容体としてヒスタミンをはじめ、ドーパミンなどの神経伝達物質の放出を制御していることが知られている (Esbenshade et al., 2008)。これまでも、睡眠・覚醒のサイクルに関与していることが知られていたが、動物実験やヒトを対象とした前臨床研究において、H3R アンタゴニストの投与により、作業記憶や注意機能などの様々な認知機能が改善することが報告された (Chen et al., 1999; Fox et al., 2002; Esbenshade et al., 2006)。これにより脳内 H3R は、アルツハイマー病、注意欠陥・多動性障害、統合失調症など様々な精神疾患の治療対象になると注目されるようになった。しかしながら、脳内 H3R の認知神経機能に対する役割はこれまで明らかとされていなかった。そのため、精神疾患の新たな治療法の開発のために、脳内 H3R 密度と認知神経機能の関連性を明らかにすることが重要であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、健常者を対象に PET 検査と機能的 MRI (fMRI) 検査を行い、H3R 受容体密度と認知神経機能との関連性を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

・被験者

健常被験者として、男性 10 名 (24.5 ± 3.6 (S.D.) 歳) をリクルートした。全被験者から、検査初日にインフォームドコンセントを得た。いずれの被験者も精神疾患の罹患歴はなく、また PET 検査、fMRI 検査に影響を及ぼす可能性のある薬剤等の使用はないことを確認した。PET 検査と fMRI 検査は同日に行った。

・認知課題

fMRI 検査で用いる認知課題には、先行研究と比較するために作業記憶課題 (N-back 課題) を用いた (Figure 1) (Callicott et al., 1999)。N-back 課題では、画面上に 1~4 の数字がランダムな順序で提示され、被験者は各条件の指示に従い、ボタンを押して回答する。課題では 0, 1, 2-back の 3 条件を設定し、1 回の MRI 撮像中に各条件がランダムな順序で 5 回ずつ提示されるようにした。

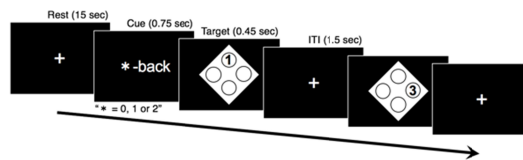


Figure 1. N-back 課題

・fMRI 検査

MRI 検査には Siemens Verio MRI system (3T) を使用した。T1 強調画像の MPRAGE は、TR = 2,300 msec, TE = 1.95 msec, Slice # = 176, thickness = 1 mm, matrixes = 256 × 256 で撮像した。また、T2*強調画像による EPI 画像は TR = 2,000 msec, TE = 25 msec, Slice # = 33, thickness = 3.8 mm, matrixes = 64×64, 345 volumes で撮像した。

・fMRI データ解析

fMRI データの解析は SPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging) により行なった。データの前処理として、一般的に用いられるスライスタイミング補正とリアライメント補正の後、DARTEL toolbox によるノーマライズ処理を行なった。

統計処理において、まず個人解析では、N-back 課題の難易度の上昇に伴い賦活も上昇する領域を調べるために、課題の難易度をリグレッサーとしてモデルに組み込んだ解析を行なった。この解析により得られたコントラスト画像をグループ解析に用いた。グループ解析では、 $P = 0.001$ (uncorrected), 最小クラスターサイズ 20 を有意水準とした (Woo et al., 2014)。この解析により、賦活が見られた領域の ROI 画像を作成し、後述の ROI 解析に用いた。

・PET 検査

PET 検査には、Eminence SET-3000GCT /X (Shimadzu) を使用した。リガンドを静脈注射後、120 分の間に 10 秒から 5 分の間隔において 39 回撮像を行った。

・PET データ解析

PET データは SPM8 の DARTEL toolbox によるノーマライズ処理を行った。

・ROI 解析

fMRI データ解析により得られた各領域の ROI 画像を元に ROI 解析を行った。まず、fMRI データの解析においては、課題の難易度が上昇するに従い賦活も上昇する各領域における各被験者のコントラスト係数 (値) を算出した。

PET データの解析は PMOD, version 3.6 (PMOD Technologies Ltd., Zurich, Switzerland) で行った。fMRI 検査で得られた各領域の ROI 画像を用いた解析により、

H3R 密度を反映した Distribution Volume (V_T)を Ichise multilinear analysis (MA1) (Ichise et al., 2002)により算出した。

その後、SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 23.0, IBM Corp., Armonk, NY)により、それぞれの検査で得られたデータ (V_T 値、 V_T) の統計解析を行った。

4. 研究成果

N-back 課題の成績は、それぞれ 0-back, $98.00 \pm 0.73\%$; 1-back, $98.11 \pm 0.82\%$; 2-back, $97.07 \pm 1.09\%$ であり、条件間に統計的有意差はみられなかった ($P = 0.657$, $F^2 = 0.839$, $df = 2$)。これは Ceiling effect と考えられ、どの被験者も正確に課題をこなしていると考えられる。

fMRI データの解析では、課題の難易度の上昇に伴い賦活も上昇する領域を同定することができた (Table 1)。皮質領域を中心に関係する領域が確認でき、これらの領域は先行研究で報告されている作業記憶に関係する領域 (Owen et al., 2005) と一致することが確認できた。

Region	Side	BA	Cluster Size	Z	x	y	z
Middle frontal gyrus	L	9	83	3.91	-28	32	34
Superior frontal gyrus	L	8	45	3.53	-26	8	60
Middle frontal gyrus	R	8	21	3.33	28	10	60

(x, y, z) correspond to MNI coordinates. BA, Brodmann's areas.

Table 1. Neural activity as a function of increased working memory load.

脳内 H3R 密度と認知神経機能との関連性を検討するために、PET 検査と fMRI 検査で得られた V_T と V_T 値の相関解析を行った。その結果、右の中前頭回においてこれらの値が有意に相関する領域が見られることが確認できた (Spearman $r = -0.65$, $P = 0.043$) (Figure 2)。

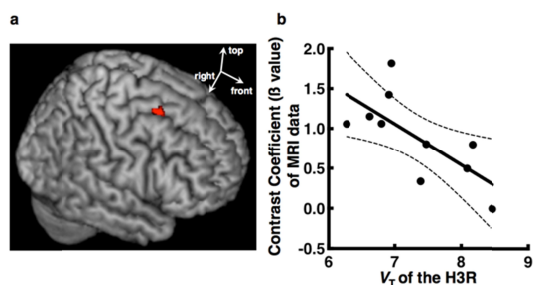


Figure 2. a) Group map showing the activity of the right middle frontal gyrus in response to increased working memory load. b) The right middle frontal gyrus activity negatively correlated with the density of H3 receptors. The dashed lines indicate 95% confidence intervals.

本研究により、脳内 H3R の前頭葉機能への寄与が初めて明らかとされ、今後は前頭葉

機能障害を持つ様々な精神疾患の治療ターゲットになることが期待される。

(参考文献)

Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, Finn K, Coppola R, Frank JA, Goldberg TE, Weinberger DR (1999) Physiological Characteristics of Capacity Constraints in Working Memory as Revealed by Functional MRI. *Cerebral Cortex* 9:20–26.

Chen Z, Sugimoto Y, Kamei C (1999) Effects of intracerebroventricular injection of alpha-fluoromethylhistidine on radial maze performance in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 64:513–518.

Esbenshade TA, Browman KE, Bitner RS, Strakhova M, Cowart MD, Brioni JD (2008) The histamine H3 receptor: an attractive target for the treatment of cognitive disorders. *British Journal of Pharmacology* 154:1166–1181.

Esbenshade TA, Fox GB, Cowart MD (2006) Histamine H3 receptor antagonists: preclinical promise for treating obesity and cognitive disorders. *Molecular Interventions* 6:77–88.

Fox GB, Pan JB, Esbenshade TA, Bennani YL, Black LA, Faghieh R, Hancock AA, Decker MW (2002) Effects of histamine H3 receptor ligands GT-2331 and ciproxifan in a repeated acquisition avoidance response in the spontaneously hypertensive rat pup. *Behavioural Brain Research* 131:151–161.

Ichise M, Toyama H, Innis RB, Carson RE
(2002) Strategies to improve
neuroreceptor parameter estimation by
linear regression analysis. Journal of
Cerebral Blood Flow & Metabolism
22:1271-1281.

Owen AM, McMillan KM, Laird AR,
Bullmore E (2005) N-back working
memory paradigm: A meta-analysis of
normative functional neuroimaging
studies. Human Brain Mapping 25:46-
59.

Woo CW, Krishnan A, Wager TD (2014)
Cluster-extent based thresholding in
fMRI analyses: Pitfalls and
recommendations. NeuroImage
91:412-419.

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 件)

〔学会発表〕(計 1件)

1. Ito T, Yamada M, Kimura Y, Seki C,
Kawamura K, Zhang MR, Suhara T.
Histamine H3 Receptor is correlated
with neural activity of executive
function. *OHBM 2015, The 21st
Annual Meeting of the Organization
for Human Brain Mapping*, Honolulu,
America, (June 14-18, 2015)

〔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：
号：
出願年日：

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

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊藤 岳人 (ITO TAKEHITO)
国立研究開発法人量子科学技術研究開発
機構・放射線医学総合研究所 脳機能イメ
ージング研究部・研究員
研究者番号：70553238

(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

()