

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861035

研究課題名(和文)統合失調症におけるMRI, PETを用いたニューロイメージングマーカーの開発

研究課題名(英文) Neuroimaging-biomarker for schizophrenia

研究代表者

太田 深秀 (Miho, Ota)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第三部・室長

研究者番号：00582785

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)：本研究は統合失調症症状の客観的画像化と、統合失調症モデル動物としての妥当性を脳画像技術により確認することを目標とした。臨床研究では統合失調症や健常者を対象に成人版対人応答性尺度(social responsiveness scale-adult; SRS-A)および頭部MRI検査を行い、SRS-A得点と局所脳血流量や皮質容量との関連を明らかにした。動物研究では、統合失調症で特徴的な中枢刺激薬への過敏反応をPETを用いて成体の統合失調症モデルマウスで確認できるかを検討した。その結果、メチルフェニデートによるドーパミンの放出の増加は確認されたものの、その過敏性は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：The present study was carried out to investigate structural abnormalities associated with autistic spectrum trait in patients with schizophrenia, and functional changes associated with autistic spectrum trait in healthy subjects. We found a significantly negative correlation between autistic spectrum traits and gray matter volume in the left posterior superior temporal region of schizophrenia patients, and positive correlation between the autistic spectrum traits and the regional cerebral blood flow of posterior cingulate cortex in healthy subjects. Additionally, we have examined the use of methylphenidate as a psychostimulant to induce dopamine release and that of [18F]fallypride as a radioligand to quantify the release in a primate model of schizophrenia. We revealed a main effect of the methylphenidate challenge but not the schizophrenia-modeling on the striatal binding potential.

研究分野：精神科

キーワード：磁気共鳴画像 ポジトロン断層法 統合失調症

1. 研究開始当初の背景

MRI による脳画像技術の発展に伴い、精神科疾患においても大脳皮質容量測定や神経連絡を測定する拡散テンソル画像、脳内の生化学的測定を行う MRS、脳血流を測定する ASL などの手法が研究に応用されるようになった。また positron emission tomography (PET) は統合失調症および統合失調症モデル動物における特徴的な脳変化を明らかにした。しかしこれらの検討はそれぞれの画像技術を別々に用いたものが多く、統合的な研究は少ない。本研究は最新の脳画像医学およびシステム神経科学の知識に基づきこれらの技術を統合的に用いることによって、精神疾患の症状の客観的画像化と定量化を行なう。また、統合失調症モデル動物による実験では、げっ歯類が使用されることが多かった。しかしげっ歯類は情動表出にとぼしく、高次脳機能の評価はきわめて困難である。また、ドーパミン投射が前頭領域に発達しておらず、脳構造の点からもげっ歯類での研究には限界が想定される。ヒトの感覚情報処理障害の分子病態に迫り、よりよい治療法に寄与する研究をおこなうためには、進化的によりヒトに近い、霊長類をもちいる必要がある。霊長類の統合失調症モデル動物と統合失調症患者において共通したトランスレーショナルイメージングを見つけることは非常に有意義である。

2. 研究の目的

(1) 統合失調症で多くみられる自閉症スペクトラム障害様症状と関連のある大脳局所領域を、3次元 T1 強調画像を用いた voxel-based morphometry 法により検討した。
(2) 同様に、健常群を対象に自閉症スペクトラム障害様症状と大脳局所血流量の相関解析を検討し、また functional network 解析も行なった。
(3) 統合失調症モデルラットの作成手順をマーモセットに対して行い、統合失調症モデルマーモセットを作成する。このモデル動物を対象に PET 研究を行い、統合失調症患者でよくみられる中枢刺激薬過敏性を確認した。

3. 研究の方法

(1) 重篤な内科疾患を持たず、DSM-にて統合失調症と診断された患者 37 人に対して成人版対人応答性尺度 (social responsiveness scale-adult; SRS-A) および頭部 MRI 検査を施行した。MRI は Siemens 社製 1.5-tesla Vision plus system を使用した。撮影条件は TR/TE, 11.4 / 4.4 ms; effective slice thickness, 1.23 mm; matrix, 256 × 256; FOV, 31.5 × 31.5 cm² とし、矢状軸にあわせて 144 枚撮影したものを再構成した。Gray matter volume image は SPM8 の VBM8 を用いて normalize した。画像のスミージングには FWHM8 mm を使用した。年齢、性別を制御因子とし、統合失調症群で SRS-A の総得点と相関がある局所皮質容積を検討した。

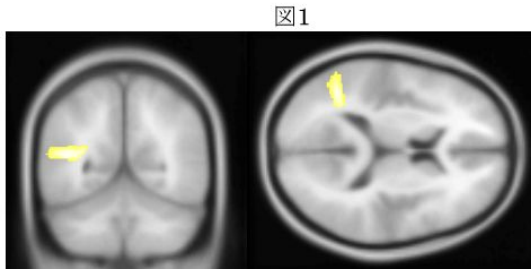
(2) 重篤な内科疾患を持たず、精神科既往歴のない男性健常者 41 人に対して SRS-A および頭部 MRI 検査を施行した。MRI は Philips 社製 3-tesla Archieva を使用した。脳血流を測定する Pseudo-continuous arterial spin labeling の撮影条件は TR / TE= 4000 / 12 ms; labeling duration = 1650 ms; post spin labeling delay = 1520 ms, echo train length= 35 time interval between consecutive slice acquisitions = 32.0 ms, RF duration = 0.5 ms, pause between RF pulses = 0.5 ms, labeling pulse flip angle = 18, bandwidth = 3.3 kHz/pixel, NEX = 32, matrix = 64 × 64, FOV = 240 × 240, voxel size = 3.75 × 3.75 mm. 20 slices acquired in ascending order, slice thickness = 7 mm, 1 mm gap between slices とした。脳血流画像は SPM8 を用いて normalize した。画像のスミージングには FWHM4 mm を使用した。年齢、性別を制御因子とし、男性健常群で SRS-A の総得点と相関がある局所血流領域を検討した。その後、SRS-A 得点が高い群および総得点の低い群の 2 群間で functional network 解析を行い、connectivity の違いを Graphical analysis によって比較した。

(3) 成体雄マーモセットに対してメチルフェニデートの単回投与 (5mg/kg) 前後で [18F]fallypride を用いた PET 検査を行い、内在性ドーパミンの放出量を測定した。その後メタンフェタミンを 2.5mg/kg の隔日投与を計 5 回した成体 marmoset に PET 検査をメチルフェニデートの単回投与前後で再度行いドーパミンの放出量を測定、モデル化による変化を検討した。小動物用 PET には島津社製 Clairvivo PET を用いた。撮影条件は axial FOV 151 mm; transaxial FOV 100 mm (matrix; 128 × 128); transaxial spatial resolution 1.5 mm とし、連続 213 枚撮像した。Time frame は 60 sec × 5 回, at 120 sec × 2 回, 180 sec × 2 回, 300 sec × 21 回とした。2% のイソフルランガスで麻酔されたマーモセットを対象に [18F]fallypride を平均 19.4 ± 2.5 MBq 尾静脈から静脈注射で投与し、投与後すぐよりスキャンが行われた。線条体と前頭葉眼窩面、小脳に関心領域が設置され、線条体と前頭葉眼窩面の binding potentials の算出には simplified reference tissue model が用いられた。

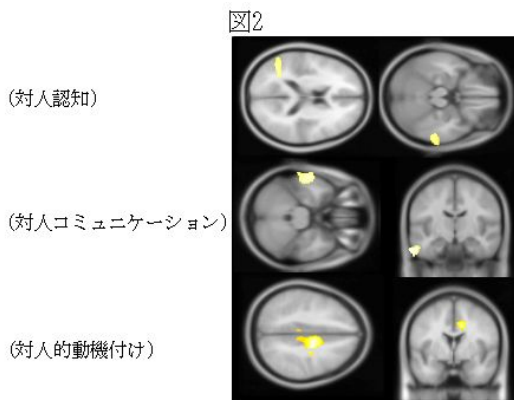
4. 研究成果

(1) SRS-A 得点を統合失調症患者群と健常群で比較したところ、統合失調症群では SRS-A の総得点が高いことが明らかとなった。次に統合失調症群と健常群で局所脳容積に有意な差が認められた領域のうち、前部帯状回～内側前頭葉領域は SRS-A の得点と

も負の相関を認めた(図1)。

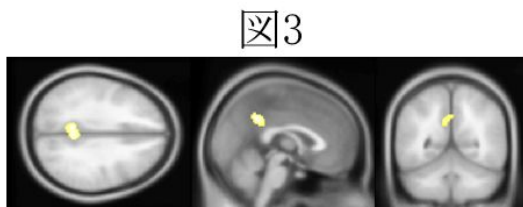


SRS-A の下位分類を検討した場合、対人コミュニケーションや対人的動機付け、対人認知の項目はそれぞれ左下側頭回、中帯状回、紡錘回と、脳の責任領域の形態変化と強い関連があることを明らかにした(図2)。



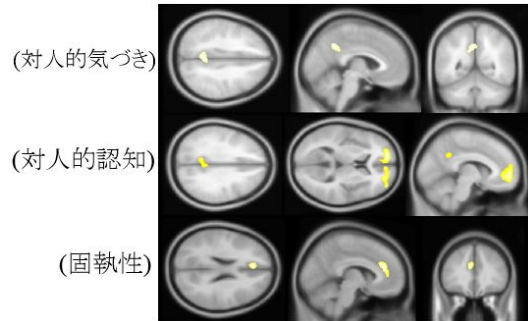
これらの結果から、統合失調症でよくみられる自閉症様症状は、自閉症スペクトラム障害などでよく指摘される脳局所領域と同一箇所の変化によるものと推測された。

(2) 健常男性を対象に SRS-A の得点と脳血流との相関を検討した。その結果、SRS-A のスコアと後部帯状回の血流量との間に正の相関が明らかとなった(図3)。

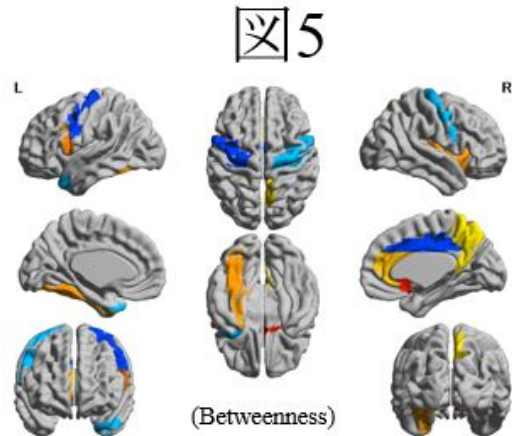


SRS A の下位分類との関連も検証した結果、対人的気づきと後部帯状回、対人的認知と帯状回および内側前頭前野の血流量、固執性と前部帯状回血流量との間に正の相関が明らかとなった(図4)。

図4



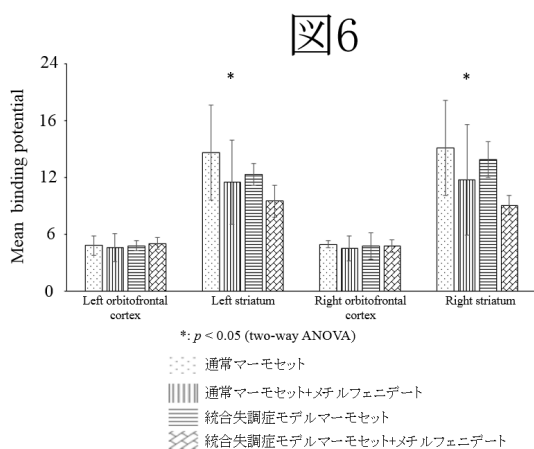
また、当被験者群を SRS-A のスコアが高い人上位20名、低い人21名の2群に分割し、各群の局所脳血流量画像の functional connectivity の違いを検討した結果、低 SRS-A 群では帯状回や precentral region の betweenness が増加していることが明らかになった。



これらの結果から、SRS-A のスコアが高い人ほど帯状回と内側前頭前野の機能的結合が低いために過活動しているのではないかと推測された。

(3) マーモセットに対して methylphenidate(2.5mg/kg)の投与を行う前後で[11F]fallyprideを用いたドーパミン D2 受容体濃度の測定を行った。その結果、[11F]fallyprideの線条体BPは顕著な変化を呈していた。このことからマーモセットを対象とした methylphenidate 負荷によるドーパミン放出量の変化を評価するのに [11F]fallypride が有用であることが示唆された(図6)。

研究者番号：00582785



しかしながらマーモセットに対して methamphetamine (1mg/kg)を隔日5回投与し、中枢刺激薬に対する感作を誘発することを試みた。しかし、今回の結果からは感作の成立は確認されなかった。今後は投与回数の検討を行いつつ、PET 以外の客観的データの収集についても検討する。

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)Methamphetamine-sensitized rats show augmented dopamine release to methylphenidate stimulation: A positron emission tomography using [18F]fallypride. Ota M, Ogawa S, Kato K, Wakabayashi C, Kunugi H. Psychiatry Res. 2015; 232,92-97. doi: 10.1016/j.psychres.2015.01.023. 査読あり

(2)Striatal and extrastriatal dopamine release in the common marmoset brain measured by positron emission tomography and [18F]fallypride. Ota M, Ogawa S, Kato K, Masuda C, Kunugi H. Neurosci Res. 2015 Dec;101:1-5. doi: 10.1016/j.neures.2015.07.008. 査読あり

〔学会発表〕(計 1 件)

18F]ファリプリドを用いたコモン・マーモセットの脳内ドーパミン放出量の測定
小川眞太郎, 太田深秀, 加藤孝一, 増田千明, 功刀浩 2015年10月30日 第25回日本臨床精神神経薬理学会(東京)京王プラザホテル

6. 研究組織

(1)研究代表者

太田 深秀 (Miho Ota) 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究セ