

nervosa) のラットモデル

食餌制限下にラットに回転ケージ内に拘束すると、拘束後1週間あたりから次第に回転運動が亢進し体重が減少した。いわゆるストレス・ハイ（ダイエット・ハイ）と呼ばれる状況に近いモデルを作成することができる。この時、脳内ヒスタミン含量は増加し、H₁、H₃受容体量は低下した。ストレス・ハイの時にヒスタミン神経系の機能低下がおきていることが示唆された。

低下したヒスタミン神経系の機能を増大させるために、ヒスチジンを投与すると回転運動の増加を有意に抑制することができた。ヒスタミン神経系を介して神経性食欲低下症の治療が可能であることが示唆された。また逆にFMHにより脳内ヒスタミンを減少させるとストレス・ハイは増悪して死亡率が亢進した（図1A、1B）。

2) ヒスタミン神経系賦活薬の抗ストレス作用

セロトニン系やドパミン系作動薬であるイミプラミンやMAPは影響を与えなかった（図1C、1D）。低下したヒスタミン神経系の機能を増大させるために、ヒスチジンを投与すると回転運動の増加を有意に抑制することができたこと、そして逆にFMHによりヒスタミン含量を減少させると過運動はさらに亢進して死亡率が増加したことから、ヒスチジンを含むジペプチドであるカルノシンの効果を調べた。カルノシンを食餌中に入れるとヒスチジ

ン同様に慢性ストレスによる過回転運動を抑制した。ヒスタミン神経系の賦活を介してストレスに過興奮の治療が可能であることが示唆された。

3) ガス相法とメチルトリフレート法による ¹¹C標識薬剤合成とループ法によるルーチン合成法の確立

ガス相法とメチルトリフレート法を用いて¹¹Cドキシペンを合成した（図2）。比放射能は供給時点（EOS）にて2000 μ Ci/nmol以上であり、連続して高比放射能のリガンドを合成できた。Lithium aluminum hydride in THFを毎回調整する必要がないために準備が簡略になり、1日2回標識合成することも可能になった。さらにループ法という簡便な方法を開発して標識合成法を自動化し、薬剤管理委員会（倫理委員会）にデータを提出し、審査を経て平成13年度から新標識薬剤合成法により東北大学の¹¹C-リガンド臨床研究を開始した。現在このような新しく開発されたシステムを用いて¹¹C-ドネペジルなど新規¹¹C-標識化合物も開発している。3次元PETと1日2回の¹¹C-標識合成法により神経伝達物質遊離測定（リガンド賦活法）を現在計画中である。

4) うつ病におけるH₁受容体

健常者群との比較において、うつ病患者の前頭葉皮質、前帯状回、前頭前野などにおいてH₁受容体結合能の低下を認めた。低下が確認された脳部位は、うつ病に関係するといわれている前頭葉を中心に広く観察された（図

3)。うつ病の症状のSDSスコアと逆相関する部位も主に前頭葉・帯状回を中心に認められた。本研究によりH₁受容体がうつ病患者の認知機能低下に関係していることが示唆された。アルツハイマー病やうつ病における神経伝達の異常は、多くの神経伝達物質に異常が生じることが知られている。本PET研究からヒスタミン神経系の機能低下がうつ病やアルツハイマー病の中核機能の低下に関係している可能が考えられた。

5) 眠気と認知機能障害のイメージング

視覚刺激弁別課題のようにattentionを必要とするタスク遂行時にはタスクに関連した脳部位が賦活されることがPET研究から明らかになっている。今回、抗ヒスタミン薬であるd-クロルフェニラミン6mg服用によるChoice reaction time (CRT)課題施行時の脳活動をプラセボと比較した(図4)。CRT施行時に右帯状回(BA24)、右頭頂葉(BA40)、左小脳が賦活される。BA40は左右の弁別に関連する脳部位であり、クロルフェニラミン投与によるCRT課題の低下に関連して活動が低下した。またBA24は注意に関連する領域で、認知機能低下に伴って課題遂行に注意を必要とするためにBA24の活動は増加した。認知機能低下に伴ってタスクに依存した脳活動の変化が証明された。

6) 情動を測定するタスクの開発とアレキシサイミアへの応用(図5、

6)

ヒトは多くの表情のなかで笑顔に早く反応することが知られている(笑顔の優位性)。被験者に少量のアルコール(30ml)を負荷することにより笑顔の優位性が増大することが分かった。現在表情認知課題とH₂150静注法PETにより、感情のイメージングを行い、アレキシサイミアと正常反応者において表情認知の脳内メカニズムを研究した。

D.考察

ヒスタミンは神経伝達物質や神経修飾因子として、脳内においても多様な生理機能に関連しており、環境からのストレスにも関連して変動することが知られている。ラットを慢性ストレス状態に置くと、ヒスタミンの前駆体であるヒスチジンを好んで摂取することが知られている。

食事制限下に回転ケージに拘束された状態(food-deprived activity stress)のラットにおいて出現する過活動はうつ病態モデルとして知られて、次第に過運動になることが知られている。我々は、ラットにおいて強制水泳によるストレス負荷中に、視床下部からのヒスタミン遊離量が増加することや、ヒスタミンの脳室内投与により、food-deprived activity stressによる過活動が有意に抑制されることを示し、ストレスによる過活動に対してヒスタミン神経系が抑制的に作用している可能性を示した。さらに、薬物による、ヒスタミン神経系をはじめとするモノアミン神

経系の賦活効果を、同様のモデルを用いて検討した。

ストレスによって誘発される過活動に対して、ヒスチジンが抑制効果を、 α -フルオロメチルヒスチジンが増強効果を示したことから、ヒスタミン神経系が、いわゆるストレス・ハイや不安状態に対して、抑制的に作用している可能性がある。メタンフェタミンやイミプラミンの投与によっては変化がなかったことから、ドパミン神経系やセロトニン神経系はストレス誘発性の過活動には影響を及ぼさないが、慢性のストレスにより、過活動状態から活動低下状態、ひいては抑うつ状態に到る過程においては重要な役割を果たしている可能性があり、今後さらに検討が必要と思われる。

カルノシンはヒスチジンを含有するジペプチドであり、吸収しやすく経口のヒスタミン神経系賦活薬と考えられている化合物である。生体内にも存在して毒性の面でも問題ない。本研究で preliminaryながらカルノシンの慢性ストレスによる過興奮の抑制効果を証明できたことから、ヒスタミン神経系を介する覚醒剤による逆耐性形成抑制に僅かながら道が開けてきたと考えている。

臨床的には、うつ病の病態に対するヒスタミン神経系の関与を $[^{11}\text{C}]$ ドキセピンを用いたPETによる脳内H₁受容体の測定を行った結果、うつ病患者群の前頭葉、帯状回、前頭前野などにおいてH₁受容体結合能の低下を認めた。フルボキサミンはほとんど抗ヒスタミン作

用がなく、 $[^{11}\text{C}]$ ドキセピンの結合には影響しないと考えられる。Drug-freeが望ましいが倫理的な問題もあり今回はSSRIであるフルボキサミンのみ可能とした。ヒスタミンH₁受容体は構造的に intrinsic activityを持ち、発現量がH₁受容体を介する情報伝達量を意味していると考えられている。よってうつ病においてH₁受容体結合が低下していたことから、うつ病における症状、たとえば認知機能低下や日内リズムの低下に、ヒスタミン神経系の減弱が関係している可能性を指摘したい。

E. 結論

今年は3年目ということで心身症と神経症におけるヒスタミン神経系の研究について様々な面から統合的な研究を行った。小動物からPET研究まで3年計画研究の3年目を行い、ヒスタミン神経系の異常が心身症に深く関係している証拠をつかむことができた。心身症・神経症にヒスタミン神経系が関係しているデータおよびヒスタミン神経系を介する新しい治療法の開発の可能性について方向性を見出せたと考えている。

F. 健康危機管理情報

本研究に関し、健康危機管理を要する問題は生じていない。

G. 研究発表（論文発表）

1. Watanabe T, Timmerman H, Yanai K (Eds). Histamine Research in the New Millennium. Proceedings of the International Sendai Histamine Symposium. Excerpta

Medica International Congress Series 1224. Amsterdam, Elsevier Science B.V., pp. 1-521, 2001

2. Watanabe T, Yanai K. Studies on functional roles of the histaminergic neuron system by using pharmacological agents, knockout mice and positron emission tomography. *Tohoku. J. Exp. Med.* **195**: 197-217, 2001.

3. Mobarakeh JI, Sakurada S, Hayashi T, Orito T, Okuyama K, Sakurada T, Kuramasu A, Watanabe T, Watanabe T, Yanai K. Enhanced antinociception by intrathecally-administered morphine in histamine H1 receptor gene knockout mice. *Neuropharmacology*, in press

4. Iwata R, Pascali C, Bogni A, Yanai K, Kato M, Ido T, Ishiwata K. A combined loop-SPE method for the automated preparation of [¹¹C]doxepin. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **45**: 271-280, 2002.

5. Tagawa M, Kano M, Okamura N, Higuchi M, Matsuda M, Mizuki Y, Arai H, Fujii T, Komemushi S, Itoh M, Sasaki H, Watanabe T, Yanai K. Differential cognitive effects of ebastine and d-chlorpheniramine in healthy subjects: Correlation between psychomotor performance and plasma concentration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **53**: 296-303, 2002.

6. Sakurada S, Orito T, Sakurada C, Sato T, Hayashi T, Mobarakeh JI, Yanai K, Onodera K, Watanabe T, Sakurada T. Possible involvement of tachykinin NK1 and NMDA receptors in histamine-induced hyperalgesia in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **434**: 29-34, 2001.

7. Nishino S, Fujiki N, Ripley B, Sakurai E, Kato M, Watanabe T, Mignot E, Yanai K.

Decreased brain histamine contents in hypocretin/orexin receptor 2-mutated narcoleptic dogs. *Neurosci. Lett.* **313**: 125-128, 2001.

8. Tagawa M, Kano M, Okamura N, Higuchi M, Matsuda M, Mizuki Y, Arai H, Iwata R, Fujii T, Komemushi S, Ido T, Itoh M, Sasaki H, Watanabe T, Yanai K. Neuroimaging of histamine H₁-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): A comparative study of ebastine, a second-generation antihistamine, and d-chlorpheniramine, a classical antihistamine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **52**: 501-509, 2001.

9. Endou M, Yanai K, Sakurai E, Fukudo S, Hongo M, Watanabe T. Food-deprived activity stress decreased the activity of the histaminergic neuron system in rats. *Brain Res.* **891**: 32-41, 2001.

10. Iwata R, Pascali C, Bogni A, Miyake Y, Yanai K, Ido T. A simple loop method for the automated preparation of [¹¹C]raclopride from [¹¹C]methyl triflate. *Applied Radiation Isotopes* **55**: 23-28, 2001.

11. Son L Z, Yanai K, Mobarakeh JI, Kuramasu A, Li, ZY, Sakurai E, Hashimoto Y, Watanabe T, Watanabe T. Histamine H₁ receptor-mediated inhibition of potassium-evoked release of 5-hydroxytryptamine from mice forebrains. *Behav. Brain Res.* **124**: 113-120, 2001.

12. 谷内一彦. 花粉症の薬物治療法と患者のQOL: 眠気とインペアード・パフォーマンス. 朝日メディカル別冊: 2002.

13. 谷内一彦, 望月秀紀, 田代 学. 眠気の神経機構. *Clin Neurosci* **20**: 398-401,

2002.

14. 谷内一彦. 眠気とインペアード・パフォーマンス～第二世代抗ヒスタミン薬で注意したい副作用～ 鼻アレルギーフロンティア **1**: 72-76, 2001.

15. 谷内一彦. 抗ヒスタミン薬による眠気とインペアード・パフォーマンス 鼻アレルギーフロンティア **1**: 60-63, 2001.

16. 谷内一彦, 田代学. ヒスタミン神経系と眠気. *Clin Neurosci* **19**: 1179-1182, 2001.

17. 谷内一彦, 田川正秋, 望月秀紀. 放射性リガンド開発と創薬. 特集「神経伝達機能イメージングの新たなる展開」*脳の科学* **23**: 191-197, 2001.

18. 田川正秋, 谷内一彦. PETによる抗ヒスタミン薬の鎮静作用発症メカニズムの解明. 特集: 7回膜貫通型受容体と疾患・創薬研究. *医学のあゆみ* **197**: 171-176, 2001.

19. 谷内一彦, 岩田錬. PETを用いた神経活動の画像化の将来像: ヒスタミン神経系を例に. 高田明和, 加藤武, 中原大一郎, 野村正彦編集, *脳の動態を見る: 記憶とその障害の分子機構*, 医学書院, 東京, pp126-133, 2001.

20. 谷内一彦. 抗ヒスタミン薬の眠気と認知機能障害. *Asahi Medical* 別冊, 2001.

H. 共同研究者:

鹿野理子 1)、田代学 1)、田川正秋 1)、望月秀紀 1)、加藤元久 1)、遠藤雅俊 1)、岩田錬 2)、岡村信行 1)、櫻田忍 3)、Jalal Izadi Mobarakeh 1)、柴智子 1)、李争艳 1)、望月秀紀 1)、岩渕健太郎 1)、渡邊建彦 1)、櫻井映子 1)、田川正秋 1)、行場次朗 4)、蒲池みゆき 5)

1) 東北大学大学院医学系院薬理、老人科、精神科

2) 東北大学サイクロトンRIセンター

3) 東北薬科大学機能形態

4) 東北大学大学院文学研究科

5) ATR人間情報通信研究所

図1. Food-deprived activity stress 負荷後の自発回転運動を経時的に9日間計測した。自発回転運動が日にちとともに増加してゆくのわかる。A:ヒスチジン (500 mg/kg) の腹腔内投与により慢性ストレスによる回転運動の減少が認められる。B:FMH (100 mg/kg) の腹腔内投与により回転運動は増大し、過興奮が増大している。C,D:MAP (4 mg/kg) とイミプラミン (10 mg/kg) 投与では、ストレス誘発性過興奮には変化なかった。

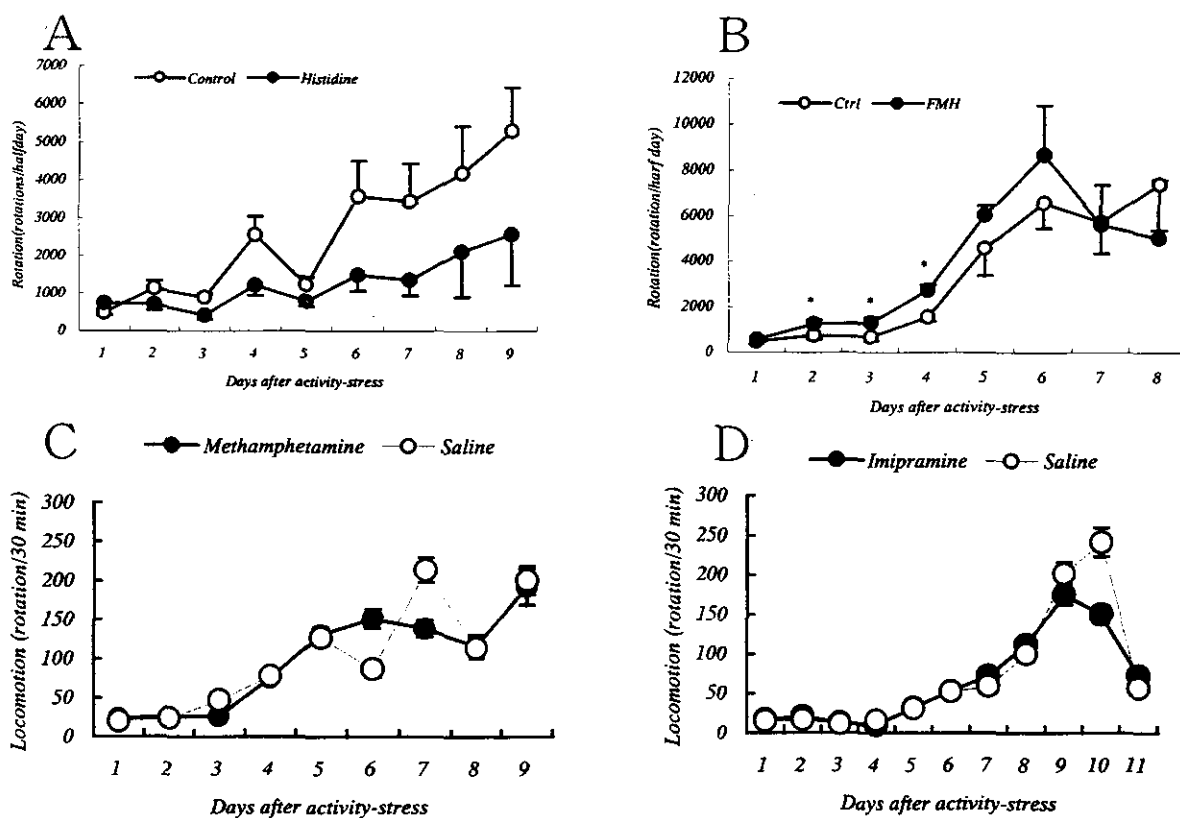
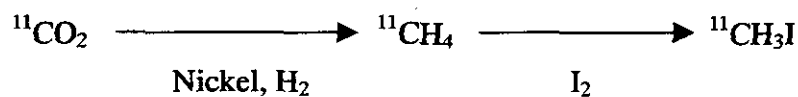


図2. ガス相法のヨウ化メチル合成法



[¹¹C]メチルトリフレート合成法の確立と自動化

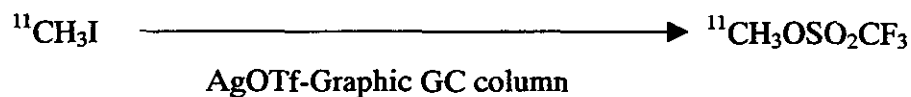
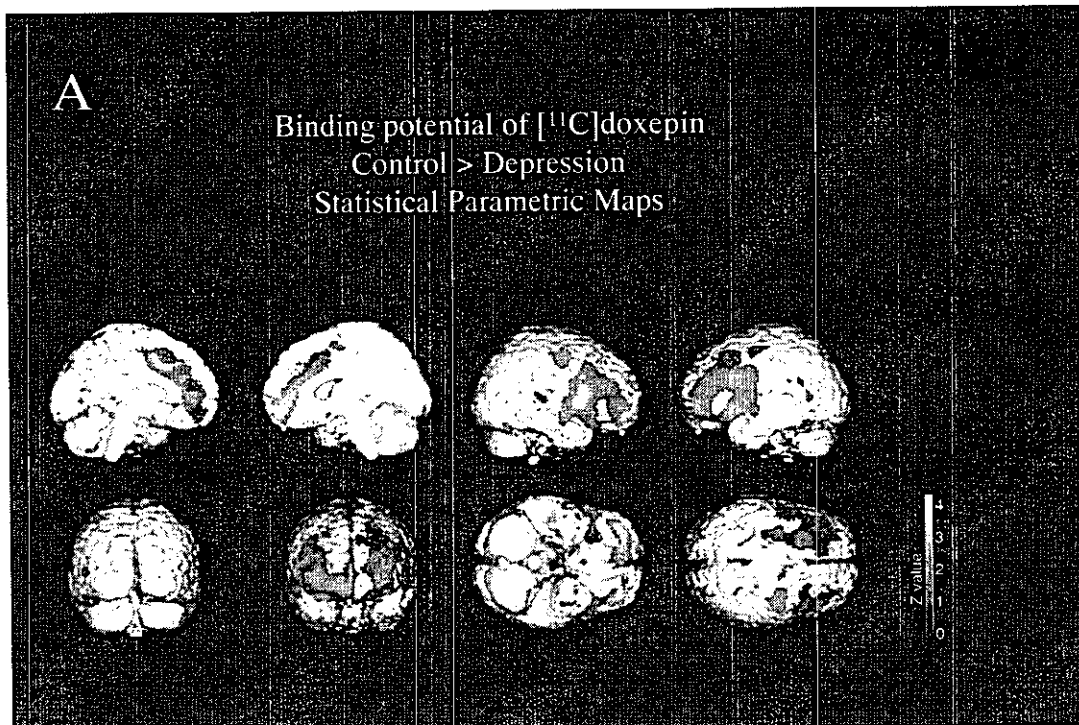
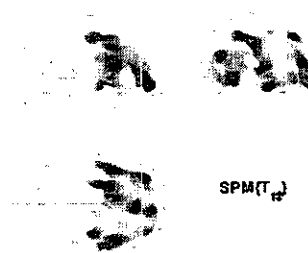


図3. うつ病患者群と正常群の脳内 H1 受容体結合能の比較
(正常群>うつ病 SSRI 内服群)



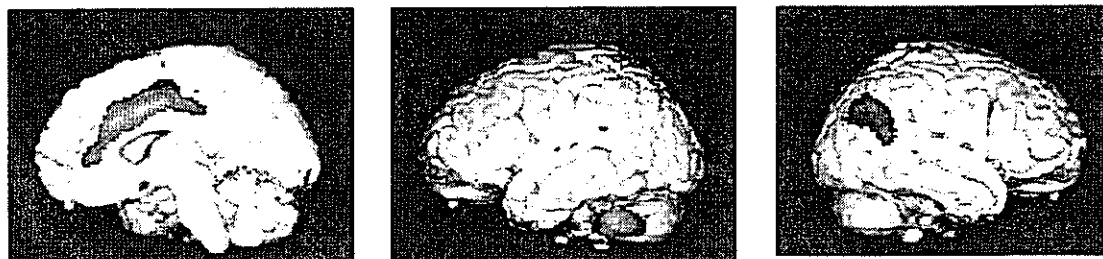
B 対照群でうつ病群よりも
H1受容体結合能が有意に高い領域



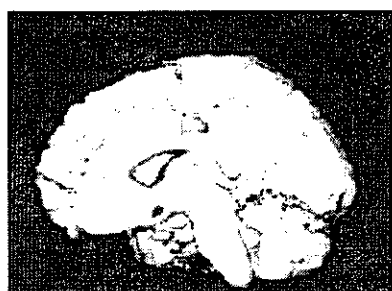
Area (Brodmann area)	Side	Z-score	Talairach coordinates		
			x	y	z
Middle Frontal Gyrus (10)	L	3.69	-34	50	-6
Inferior Frontal Gyrus (44)	R	3.64	48	14	16
Orbitofrontal cortex (11)	R	3.49	8	58	-14
Inferior Frontal Gyrus (44)	L	3.45	-44	10	26
Anterior Cingulate gyrus (24,32)	L	3.44	-10	10	40
Frontal Lobe	L	3.43	38	-10	52
Precentral gyrus (4)	R	3.4	38	-10	52
Anterior Cingulate gyrus (24,32)	R	3.33	2	38	22
Middle Frontal Gyrus (10)	R	3.19	38	52	-4
Inferior Frontal Gyrus (47)	L	3.12	-40	14	-6
Medial Frontal Gyrus (6)	R	3.74	12	-10	58
Temporal Lobe	L	2.58	-48	-58	-22
Middle Temporal Gyrus (22)	L	2.49	-48	-54	22

図4 クロルフェニラミン（6mg）内服による脳活動の変化

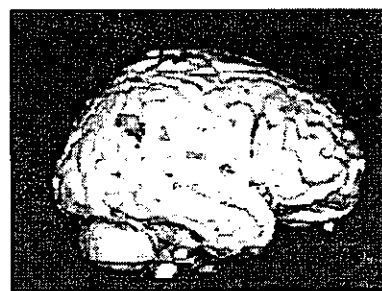
Choice Reaction Time (CRT)課題遂行中の脳血流量増加部位



クロルフェニラミン投与により脳活動が変化した部位



活動増加部位（帯状回）



活動低下部位（BA40）

図5. 顔の表情認知機能を調べるタスク。コンピューターにて100%の笑顔と中性の顔を33%、67%混合させている（モルフィング）。

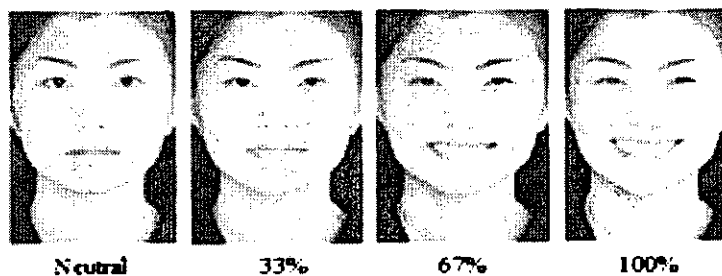
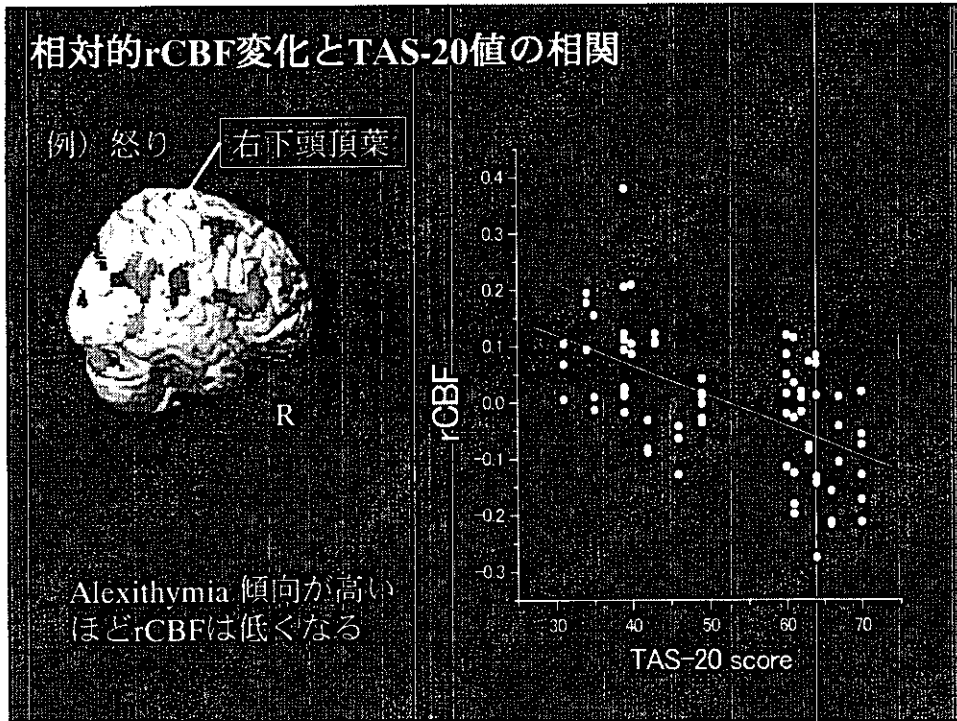


図6. 情動のイメージング。

アレキシサイミア（失感情症）を TAS-20 という心理検査にて分類してそのスコアと顔表情認知課題遂行中脳血流量が相関する部位を描出している。アレキシサイミアは心身症の発症と密接な関係がある。



厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
分担研究報告書

ハタ・ヨーガによる脳抑制効果の画像的観察

分担研究者 伊藤正敏 東北大学サイクロトロンRIセンター核医学研究部・教授

研究要旨

瞑想は、ストレスへの対処法として有益と考えられている。ハタ・ヨーガは、リラクゼーションをもたらすヨガ手法として知られているが、ハタ・ヨーガ時の脳活動を画像的に研究した報告はみられない。6人の熟練したヨガ実践者の協力を得て、15種類のアサナ（ヨーガの姿勢）を1時間かけて行ったときの脳活動をポジトロン断層法を用いて検討した。40 MBq（約、1 mCi）の放射性ブドウ糖（ ^{18}F FDG）を経口投与した。その後、全脳のPET撮影を行った。画像を脳標準化処理を行う画像的統計解析（SPM96）を行った結果、ヨガ状態では、前頭葉、側頭葉、辺縁系の一部、小脳の広い範囲に渡って活動の低下が観察された。一方、両側感覚運動野における脳活動の増加が確認されたが、総じて賦活効果は弱いものであった。ハタ・ヨーガは、脳辺縁系の活動を抑制することから、これがリラクゼーション効果に関係するものと考えられる。

A. 研究目的

ヨーガはサンスクリット語で『結ぶこと』という意味のYUGAという語源から成り、身体と心と精神の調和を目的としている¹⁾。心と体の調和は、結果として、心の平穏と身体の健康をもたらすことになる。ヨーガの技法には、いくつかの流派があるが、中でも、ハタヨーガは、ストレスに対処する強さとリラクゼーション効果をもたらすとされ健康法として利用されている。従って、心身医学的観点から興味深い手法である。

本研究は、ハタヨーガを実践することで、脳活動がどの様に変化するかを機能画像法により評価することを目的とした。

B. 対象と方法

研究では6人の健常ボランティア（38歳から49歳まで、平均44歳の5人の女性と1人の男性）が参加した。各々の被験者は8年以上ハタヨーガの経験があり、かつ、現在も、定期的に実践している。被験者には、特別の既往歴や罹病は存在しない。研究内容、及び、可能性のある不利益について、あらかじめ、被験者に説明し、文書により同意をえた。研究プロトコールは、東北大学の放射線薬剤を使用する臨床委員会の承認をえた。

PET撮像：被験者には、平均、40 MBqの放射性ブドウ糖（ ^{18}F FDG）を経口投与した。その後、薄暗い静かな部

屋で、シートをひいた木製台上でハタ
ヨーガで一般的な14のアサナ(ヨガの姿
勢)を順番に取ってもらった。これに
は、約1時間を要し、その後、PET撮影
台に背臥位で臥床し脳のPET撮影を行っ
た。PET装置はSET-2400W (島津製作所、
京都)で、水平空間解像能は (FWHM)
4.0mm、軸方向視野は、20 cmである。
3次元モードのデータ採取を使用して
8分毎の脳撮影を行なった。その後、
68Ge/68Ga 外部線源 を用いて10分間のト
ランスミッション撮影を行い、光子の減
弱を補正した。PET画像は、東北大学ス
ーパーコンピューターを用いた3D逆投
影法を用いて再構成した^{2,3)}。

統計解析は、画像的統計処理をSPM-
96 (Wellcome department of Cognitive
Neurology, London) を用いて行った。画
像データは、Talairach & Tournouxによっ
て定義された標準立体標準脳に変換し
た⁴⁾。活動部位は、ハタヨーガ、安静
時間でt検定を用いて抽出した。有意性
の閾値は、 $p < 0.001 (Z > 3.09)$ に選んだ
⁵⁾。

C. 結果

安静時に対して、局所的な脳活動の
上昇と低下が観察された。上昇部位と
して、両側感覚運動野と運動連合野が
同定された。低下部位は、辺縁系、特
に、海馬、海馬傍回、及び、小脳が同定
された。低下の範囲は、脳の深部の広
範な範囲に広がっていた。

D. 考察

PET及びfMRIによる脳活動の抽出は、

一般化されつつあるが、ヨーガのよう
な体動を伴うtaskに際しての画像化は困
難である。本研究では、投与後、脳組
織にトラップされる¹⁸FDGを利用したの
で、PET検査室を離れてヨガを行い、ト
ラップが終了した段階で脳撮影を行う
という手法により、この問題を解決し
た。三次元撮影を用いた結果、被験者
への被曝線量も約1 mSvにとどまってい
る。ヨーガでは、身体の動きを伴うの
で、運動野の活動が期待されたが、実
際に抽出された運動野は、予想外に狭
いものであった。これは、ヨーガのポ
ーズが比較的寛恕が動きであるので
運動野の活性が弱いものと考えられ
る。また、瞑想状態においては、筋運
動への注意が弱いと予想されるので、
attentionの程度が弱いということでもあ
ろう。逆に、ヨーガ時に於いては、広
範な脳部位での活動の低下が抽出され
た。特に、辺縁系、間脳、脳幹部での代
謝の低下が観察されたことが 注目す
べき点である。瞑想は、辺縁系を賦活
するという観点もある。しかし、辺縁
系の活動は、意識で制御できないlibido
的な不安定要因の反映でもあるので、
ハタヨーガが辺縁系の緊張を解くとい
うことは、有益と考えられる。このよ
うな観察は、瞑想が主体のヨーガ(ヨ
ーガニドラ)でもLouらによって報告さ
れている¹⁰⁾。同様に、Itohらによって報
告された気功を行っているときのPET所
見でも辺縁系の関与が見いだされてい
る¹¹⁾。

脳の賦活、活動電位の反映として問
題ないであろう^{6,7)}。しかし、脳の代謝

の低下に対する生理的説明は十分なされていない。一つの説明は、ある部位の活動が周辺を抑制する効果としてであるが、ハタヨーガによる活動部位と抑制部位は、部位的にかなり離れている。他の説明として、ヨーガ時の代謝が基準レベルにあるのに対して、安静時では、何らかの理由で活動をしていたという可能性がある。実際、安静時であっても何も考えない人は、ほとんどいないのである。抑制の機序は、いまだ不明ではあるが、多くの研究者たちによって、脳の抑制の現象が報告されている^{8,9)}。

最近、ハタヨーガのストレスに対する有用性が言及されている¹²⁾。Gimbelらはハタヨーガは様々なポーズやアサナによって、身体的、情緒的バランスを生み出すと報告した¹³⁾。さらに、最近のLernerらによるハタヨーガと集中状態に関する医学研究もまたそのストレスを緩和する有用性を詳しく説明している¹⁴⁾。

E. 結論

ヨガによる脳活動の抑制効果が本研究により画像として証明された。

F. 健康危機管理情報

研究遂行上、健康危機管理を要する問題は生じていない。

G. 参考文献

1. Morris K. *Lancet* **351**:1038, 1998.
2. Kinahan P, Rogars J. *IEEE Transaction on Nuclear Science* **36**: 964-968, 1989.

3. Fujiwara T, et al. *Annals Nuclear Med* **11**: 307-313, 1997.

4. Talairach J, Tournoux P. *Co-planner stereotaxix Atlas of the Human Brain*. Stuttgart: Georg Thiem Verlag, 1988.

5. Friston K, et al. *Human Brain Mapping* **2**: 189-210, 1995.

6. Kawashima R, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**: 5969-5972, 1995.

7. Roland P. *J Neurophysiol* **45**: 744-754, 1981

8. Roland P, Friberg L. *J Cerebral Blood Flow Metabol* **8**: 314-323, 1988.

9. Lou H, et al. *Human Brain Mapping* **7**:98-105, 1999.

10. Itoh M, et al. *J. Intl.Soc.LifeInfo.Sci* **14**: 76-80, 1996.

11. Schell FJ, et al. *Psychosomatics* **41**: 46-52, 1994.

12. Sauermann G. *Zeitschrift Psychosom Med Psychoanal* **26**: 364-78, 1980.

13. Gimbel M. *Nurse Practition Forum* **9**: 243-55, 1998.

14. Lerner M. *Acta Psiquiat Psycol Am Lat* **21**: 56-63, 1975.

H. 研究協力者

L.M.Singh, 山口慶一郎。サイクロトロ
ンRIセンター

I. 研究発表 論文発表

Okamura N, Arai H, Maruyama M, Higuchi M, Matsui T, Tanji H, Seki T, Hirai H, Chiba H, Itoh M, Sasaki H. Combined analysis of CSF Tau levels and [¹²³I] Iodoamphetamine SPECT in mild cognitive impairment: Implications for a novel predictor of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* **159**:474-476, 2002

Fujii, T. Okuda, J. Tsukiura, T. Ohtake, H. Miura, R. Fukatsu, R. Suzuki, K. Kawashima, R. Itoh, M. Fukuda, H. Yamadori, A. The Role of the Basal Forebrain in Episodic Memory Retrieval: A Positron Emission Tomography Study. *Neuroimage* **15**: 501-508, 2002.

Mizugaki M, Nakagawa N, Nakamura H, Hishinuma T, Tomioka Y, Ishiwata S, Ido T, Iwata R, Funaki Y, Itoh M, Higuchi M, Okamura N, Fujiwara T, Sato M, Shindo K, Yoshida S. Influence of anesthesia on brain distribution of [¹¹C]methamphetamine in monkeys in positron emission tomography (PET) study. *Brain Res* **911**:173-175, 2001.

Manabu Tashiro, Kazuo Kubota, Masatoshi Itoh, Ernst Moser. Trends in use of positron emission tomography. *Lancet* **357**: 886, 2001

Tashiro M, Itoh M, Fujimoto T, Fujiwara T, Ota H, Kubota K, Higuchi M, Okamura N, Ishii K, Bereczki D, Sasaki H. ¹⁸F-FDG PET mapping of regional brain activity in runners. *J. Sports Med Phy Fitness* **41**:11-17, 2001.

Tashiro M, Itoh M, Kubota K, Kumano H, Masud MH, Moser E, Arai H, Sasaki H. Relationship between trait anxiety, brain activity and natural killer cell activity in cancer patients: A preliminary PET study. *Psychooncology* **10**: 541-546, 2001.

Masud M, Yamaguchi K, Rikimaru H, Tashiro M, Ozaki K, Watanuki S, Miyake M, Ido T, Itoh M. Evaluation of resting brain conditions measured by two different methods (i.v. and oral administration) with ¹⁸F-FDG-PET. *Ann Nucl Med.* **15**: 69-73, 2001.

Okamura N, Arai H, Higuchi M, Tashiro M, Matsui T, Hu XS, Takeda A, Itoh M, Sasaki H. [¹⁸F]FDG-PET study in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **447-56**, 2001

力丸尚, 伊藤正敏. 新時代の機能画像法: PET. *Dental Diamond* **26**: 78-79, 2001.

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
分担研究報告書

閉経前中年女性における抑鬱と骨代謝の関係に関する検討

分担研究者 本郷道夫 東北大学医学部附属病院総合診療部・教授

研究協力者 内海 厚、 田村 太作、 安達正士：
東北大学医学部附属病院心療内科
角田浩： 涌谷町町民医療福祉センター内科

研究要旨

鬱病の女性患者において、骨密度の減少が認められることはよく知られている。しかし、そのメカニズムの詳細は未だ明らかではない。そこで今回我々は、骨折や代謝性疾患、精神疾患の既往や喫煙歴がない閉経前の健常中年女性25例を対象として、DEXAによる骨密度、骨代謝マーカー（Gla-osteocalcin、Glu-osteocalcin、BAP、TRAP、ICTP）とestradiol、cortisolを測定し、同時に抑鬱尺度としてSDSを施行し、両者の関連性を検討した。骨密度はSDSと相関しなかった。骨形成の指標であるGla-osteocalcinがSDSと逆相関、Gla-osteocalcinとGlu-osteocalcinから算出されるnon-activation rate of osteocalcin（骨折の危険因子）がSDSと正相関を示し、骨吸収の指標であるTRAPがSDSと逆相関傾向を示した。estradiol、cortisolは正常範囲で、SDSと相関しなかった。高齢の女性における鬱状態は、閉経によるestradiolの減少に加えて、骨形成の抑制を介して、骨密度の減少を促進している可能性が示された。

A. 研究目的

骨粗鬆症は、閉経後の女性には稀ならず認められる。しかし、実際には、骨密度の低下は、閉経前より既に始まっていると考えられている。

一方、抑鬱が骨密度の低下をもたらすことが知られている。女性鬱病患者では、閉経後の健常女性に比して、骨密度、血清osteocalcin、尿中deoxypyridinolineが低下している、との報告もある。

そこで今回我々は、抑鬱が骨代謝に与える影響を、閉経前の健常中年女性

を対象に検討した。

B. 方法

閉経前の就労健常中年女性25例を対象とした。骨折や、骨代謝に影響するような代謝性疾患、および、精神疾患の既往や喫煙歴はなく、また、検査時点において、強度の運動を行う生活習慣も持っていない。年齢は36～49、平均41歳。BMIは22±2の範囲であった。採血は早朝空腹時に行った。骨代謝マーカーとして、活性型osteocalcin（Gla-osteocalcin）、非活性型osteocalcin（Glu-

osteocalcin)、bone alkaline phosphatase (BAP)、ttrate-resistant acid phosphatase (TRAP)、pyridinolin cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I (ICTP)、ホルモンとして、estradiol、cortisolを測定した。骨密度は橈骨遠位部をdual energy X-ray absorptiometry (DEXA)により測定し、そのZ-score (被験者の骨密度-同年齢の平均骨密度/同年齢の骨密度の標準偏差)を算出した。抑鬱度の評価は、Zung's self-rating depression scale (SDS)にて行った(日本における女性の正常域は 35.7 ± 14.8 点である)。

統計解析にはSpearman rank correlation coefficient testを用いた。

C. 結果

抑鬱度は25例中21例がSDSにて50.5未満、osteocalcinは全例が正常範囲であった。

骨形成マーカーであるGla-osteocalcinは、SDSと負の相関を示した($\rho = -0.56$, $p < 0.01$) (Fig.1)。さらに、骨折の危険因子と考えられているnon-activation rate of osteocalcin ($\text{Glu-osteocalcin}/[\text{Gla-osteocalcin} + \text{Glu-osteocalcin}] \times 100$)はSDSと正の相関を示した($\rho = 0.42$, $p < 0.05$) (Fig.2)。一方、BAPとSDSの間には相関関係は認められなかった。

骨吸収マーカーでは、TRAPはSDSとの間に、負の相関傾向を示した($\rho = -0.39$, $p < 0.055$)が、ICTPは相関関係を持たなかった。

DEXAのZ-scoreはSDSとの間に相関を

示さなかった。

estradiol、cortisolはいずれも正常範囲であり、SDSとの間に相関を示さなかった。

D. 考察

今回我々は、「女性においては閉経以前にも抑鬱度が骨代謝に対してなんらかの悪影響をもたらす」、という仮説を立て、これを検証した。この目的のため、強度の運動を常時行う習慣(骨密度を高める方向に作用する)や、喫煙歴(骨密度を低下させる方向に作用する)を持たない、閉経前の健康就労中年女性を対象とした。

今回の検討では、骨形成と骨吸収、という、ふたつのタイプの骨代謝マーカーを測定した。

osteoblastが分泌するosteocalcinは骨形成マーカーのひとつである。高齢女性の大腿骨骨折において、Glu-osteocalcin高値が危険因子となることが既に報告されているが、今回、抑鬱度とGla-osteocalcinが負の相関を示し、かつまた、骨折の危険因子とされるnon-activation rate of osteocalcinが抑鬱度と正の相関を示したことは、抑鬱を伴う高齢の女性の骨粗鬆症に、Gla-osteocalcinの低下が関与している可能性を示唆している。

もうひとつの骨形成マーカーであるBAPは抑鬱度と相関しなかったが、osteocalcinとBAPは、骨代謝における異なる段階を反映しているものと推察される。

SDSとGla-osteocalcinが逆相関を示す理由は明らかではない。より直接的な生理学的変化が関与している可能性のほかに、抑鬱傾向がもたらす生活行動様式の変化、たとえば、社会活動性、運動量、食事摂取のあり方、等々を介している可能性も想定される。

これに関連して、中枢ヒスタミン系は、覚醒、睡眠、食欲、情動、認知など、さまざまな機能にあずかることが知られており、また、ドキセピンPETを用いた検討において、鬱状態では年齢、性をマッチングした健常者に比し、脳内H₁受容体結合能の低下が認められた（谷内らとの共同研究）。鬱状態における中枢ヒスタミン伝達機能の低下が関与しているとも推測され、今後の検討課題であろう。

TRAPはosteoclastに存在し、骨吸収の過程で血中に放出されてくるが、閉経後において、TRAPの血中濃度の上昇と共に、骨粗鬆症の頻度が増加する。TRAPは橈骨の骨密度と逆相関することが知られているが、我々の検討においても、TRAPとSDSの間に、統計学的に有意ではないものの、逆相関の傾向が認められた。抑鬱傾向は、骨吸収の減少をも伴うのかも知れない。もしそうであるならば、それは抑鬱に伴うosteocalcinの減少、骨形成の減少、non-activation rate of osteocalcinの増加に対する補償機転である可能性もある。

閉経後のestradiolの著明な減少が骨吸収の増加をもたらし、代償性に骨形成が促進されることは、既によく知られ

た事実である。

本研究では、抑鬱が骨密度を減少させる機序の少なくとも一部として、骨形成の相対的低下が関与している可能性が示唆された。骨吸収の増加は閉経後に始まるものと考えられているので、抑鬱による骨形成の相対的低下は、さらなる付加因子として骨密度低下を促進しているものと考えられる。

E. 結論

以上、閉経前の健常中年女性を対象にした今回の検討において、抑鬱がなんらかのメカニズムによって骨形成に抑制的に作用している可能性が明らかになった。

F. 健康危機管理情報

本研究に関し、健康危機管理を要する問題は生じていない。

G. 関連業績

Kakuta H, Tashiro A, Utsumi A, Tamura D, Aonuma T, Hongo M. Bone mineral turnover and mood deviation in premenopausal middle-aged women. *Proceedings of the 1st International Conference on Bone and Mineral Research* 15-19, 2001.

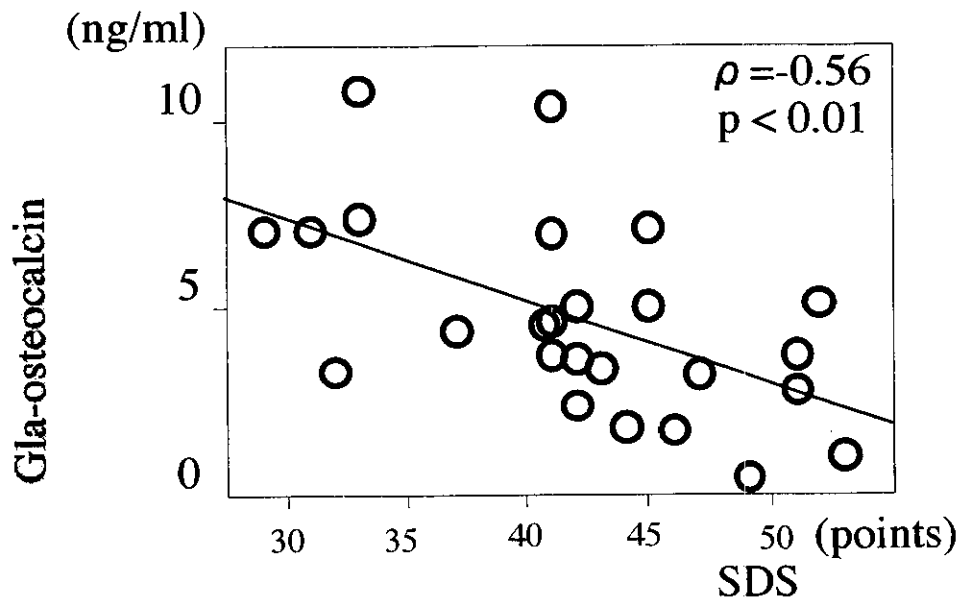


Fig.1 Relationship between Gla-osteocalcin and SDS scores.

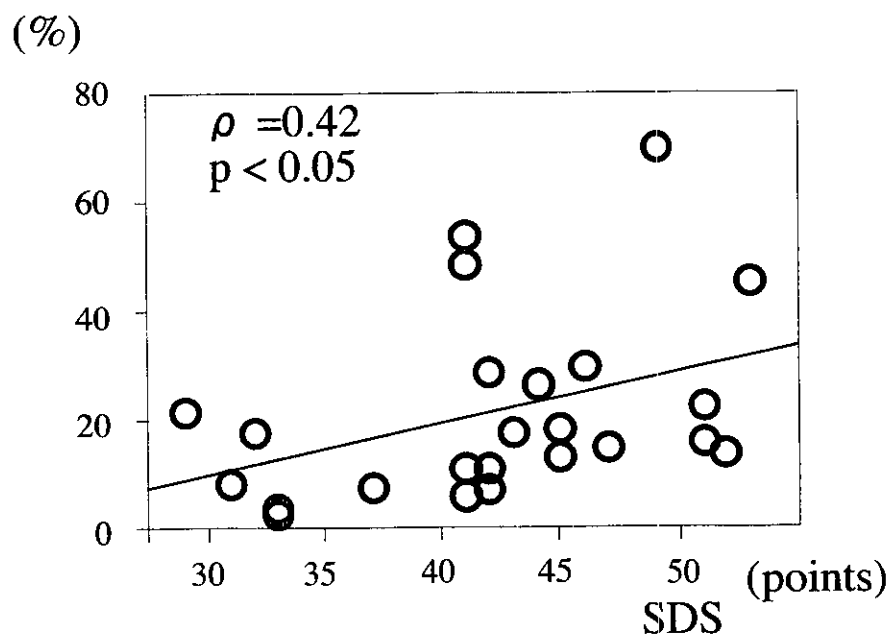


Fig.2 Relationship between Glu/Gla+Glu osteocalcin and SDS scores.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

- 1) Kanazawa M, Fukudo S, Nomura T, Hongo M. Electrophysiological correlates of personality influences in visceral perception. *JAMA* **286**: 1974-1975, 2001.
- 2) Fukudo S, Kotake C, Kanazawa M, Sagami Y, Nomura T, Hongo M. Exaggerated viscerosensory evoked potentials in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **120**: A4032, 2001.
- 3) Fukudo S, Kanazawa M, Kano M, Sagami Y, Endo Y, Utsumi A, Nomura T, Hongo M. Exaggerated motility of the descending colon with repetitive distention of the sigmoid colon in patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol*, in press.
- 4) Munakata M, Ichii S, Nunokawa T, Saito Y, Ito N, Fukudo S, Yoshinaga K. Influence of night shift work on psychologic state and cardiovascular and neuroendocrine responses in healthy nurses. *Hypertens Res* **24**: 25-31, 2001
- 5) Shoji T, Fukudo S, Nomura T, Satake M, Endo Y, Karahashi K, Sagami Y, Hongo M. Gastric hypersensitivity and large gastric capacity in patients with anorexia nervosa. *Gastroenterology* **120**: A, 2001
- 6) Ohta T, Fukudo S, Handa M, Hongo M, Ohtani H, Nagura H. Deranged macrophage of the colonic mucosa in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* **120**: A, 2001
- 7) Shoji T, Fukudo S, Shiratori M, Nomura T, Hongo M. Effect of visual stress on gastric perception and fundic tone. *Psychosom Med* **64**: 126, 2002
- 8) Kanazawa M, Endo M, Yamaguchi K, Itoh M, Fukudo S. Conditioned response of colorectal fine contractions, tone and perception in human: Are colorectal motility and perception in human really conditioned ? *Psychosom Med* **64**: 125, 2002.
- 9) Watanabe T, Timmerman H, Yanai K (Eds). Histamine Research in the New Millennium. Proceedings of the International Sendai Histamine Symposium. Excerpta Medica International Congress Series 1224. Amsterdam, Elsevier Science B.V., pp. 1-

- 10) Watanabe T, Yanai K. Studies on functional roles of the histaminergic neuron system by using pharmacological agents, knockout mice and positron emission tomography. *Tohoku. J. Exp. Med.* **195**: 197-217, 2001.
- 11) Mobarakeh JI, Sakurada S, Hayashi T, Orito T, Okuyama K, Sakurada T, Kuramasu A, Watanabe T, Yanai K. Enhanced antinociception by intrathecally-administered morphine in histamine H1 receptor gene knockout mice. *Neuropharmacology*, in press
- 12) Iwata R, Pascali C, Bogni A, Yanai K, Kato M, Ido T, Ishiwata K. A combined loop-SPE method for the automated preparation of [¹¹C]doxepin. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **45**: 271-280, 2002.
- 13) Tagawa M, Kano M, Okamura N, Higuchi M, Matsuda M, Mizuki Y, Arai H, Fujii T, Komemushi S, Itoh M, Sasaki H, Watanabe T, Yanai K. Differential cognitive effects of ebastine and d-chlorpheniramine in healthy subjects: Correlation between psychomotor performance and plasma concentration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **53**: 296-303, 2002.
- 14) Sakurada S, Orito T, Sakurada C, Sato T, Hayashi T, Mobarakeh JI, Yanai K, Onodera K, Watanabe T, Sakurada T. Possible involvement of tachykinin NK1 and NMDA receptors in histamine-induced hyperalgesia in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **434**: 29-34, 2001.
- 15) Nishino S, Fujiki N, Ripley B, Sakurai E, Kato M, Watanabe T, Mignot E, Yanai K. Decreased brain histamine contents in hypocretin/orexin receptor 2-mutated narcoleptic dogs. *Neurosci. Lett.* **313**: 125-128, 2001.
- 16) Tagawa M, Kano M, Okamura N, Higuchi M, Matsuda M, Mizuki Y, Arai H, Iwata R, Fujii T, Komemushi S, Ido T, Itoh M, Sasaki H, Watanabe T, Yanai K. Neuroimaging of histamine H1-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): A comparative study of ebastine, a second-generation