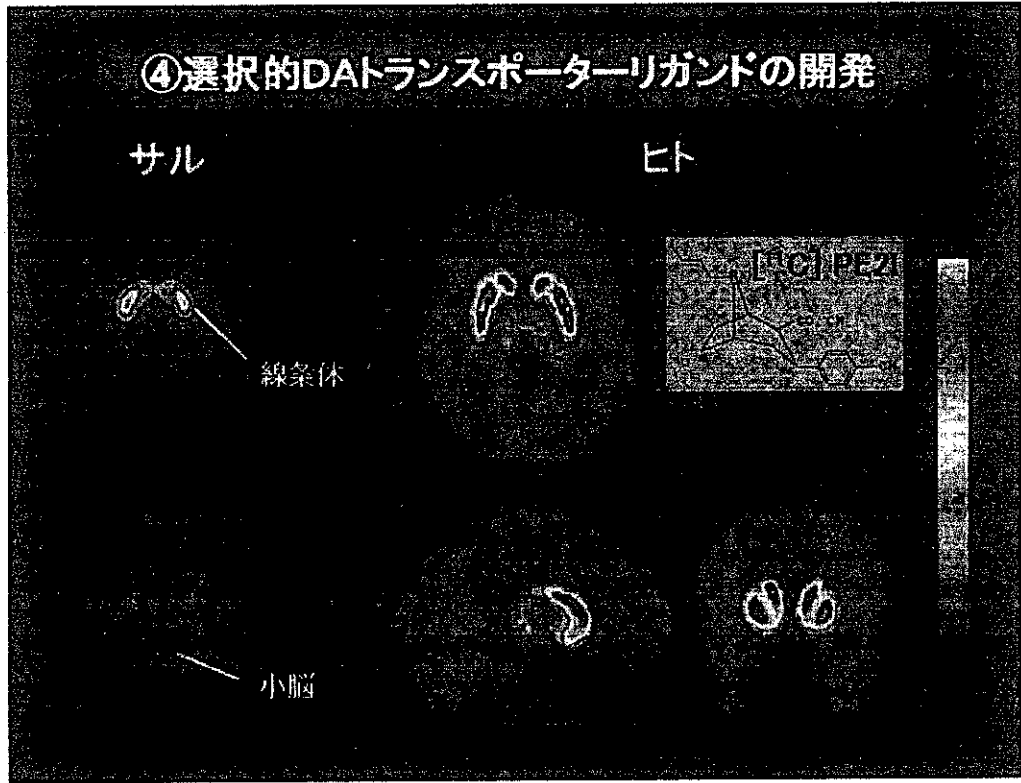
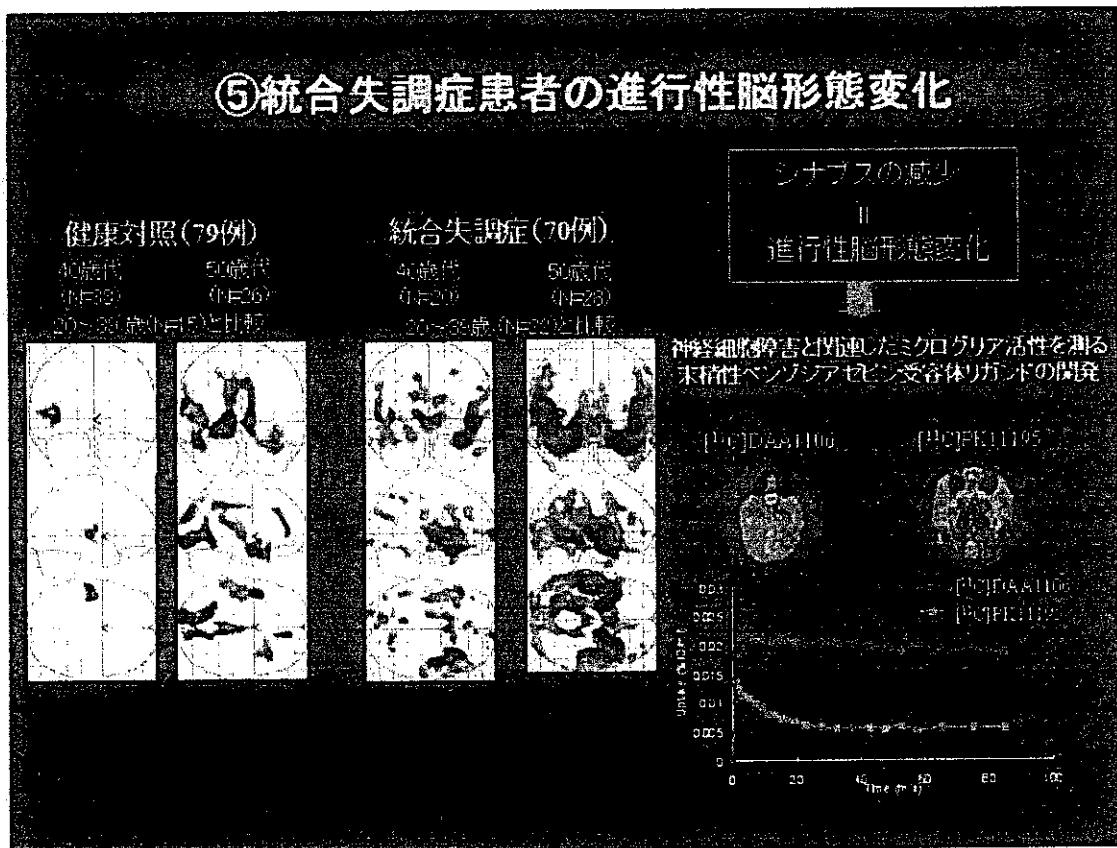


④ DAトランスポーターの選択的リガンド開発： $[^{11}\text{C}]$ PE2I 開発研究については DA トランスポーターの選択的リガンドとしての有用性を確認した。下は $[^{11}\text{C}]$ PE2I の実例。

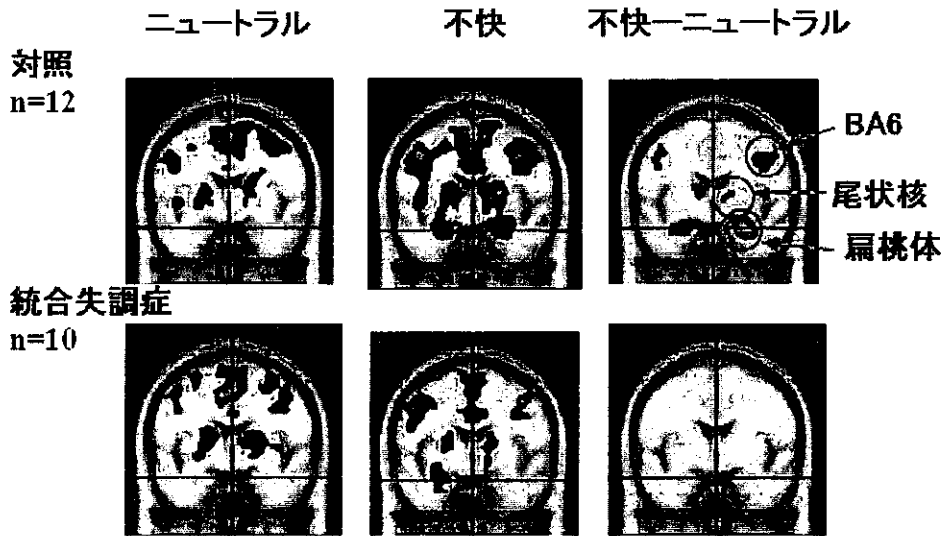


⑤ MRIを用いた統合失調症の進行性脳形態変化の検討：統合失調症の脳形態の世代間比較を行い、患者群では加齢に伴う脳体積の減少が対照群よりも大きいことを明らかにした。



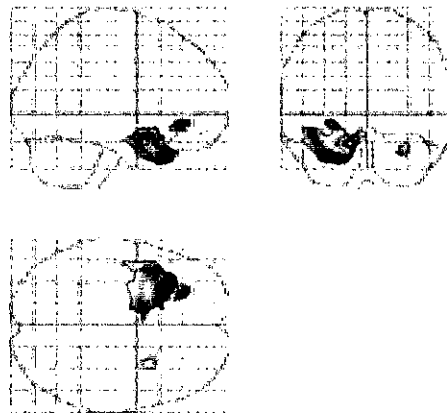
⑥-1) fMRI を用いた情動反応の評価：fMRI、MEG を用いた高次脳機能測定では、眼球運動、情動反応、言語課題などの高次機能を調べた。いずれも対照群で認められた神経回路の脳賦活が統合失調症では低下していた。下は情動反応の比較。

### 情動反応のfMRI



random effect cluster level  $p < 0.05$  corrected

⑦ うつ病患者の 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の検討：うつ病患者 4 例の 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の検討では患者群で前帯状回、側頭葉、島領域で有意な 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の低下を認めた。下に低下部位を示した。

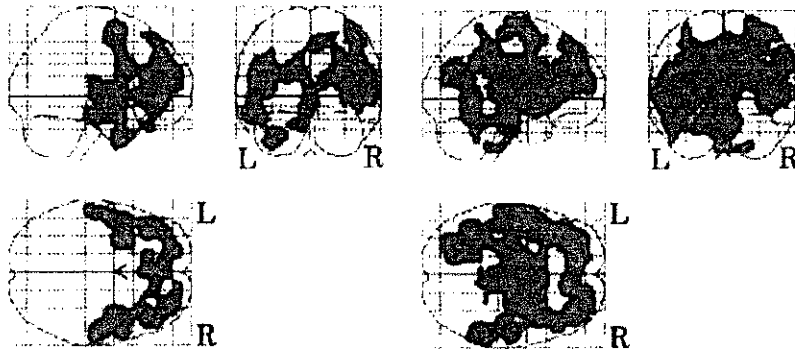


⑧ 血管性うつ病の脳血流の検討：うつ病では前頭-側頭皮質の脳血流低下を認めたが、明らかな脳梗塞はなく MRI で高信号異常を呈するうつ病患者では皮質に加え視床、基底核などの皮質下の脳血流低下を認めた。

## うつ病患者の脳血流低下

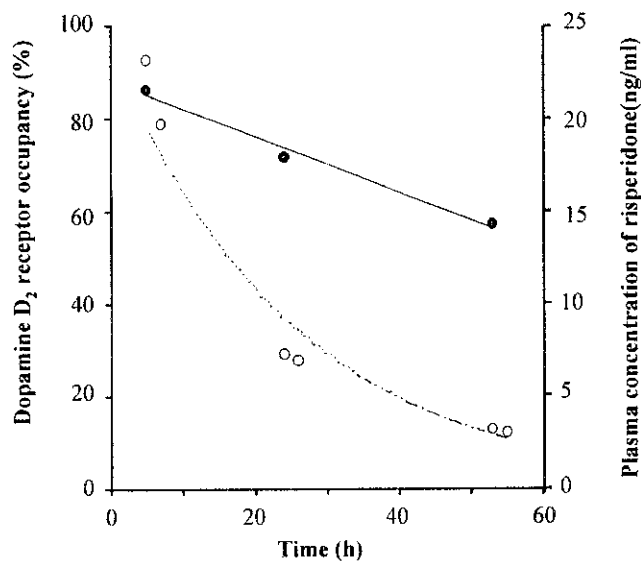
うつ病(11例)  
MRI所見なし

うつ病(12例)  
MRI白質高信号

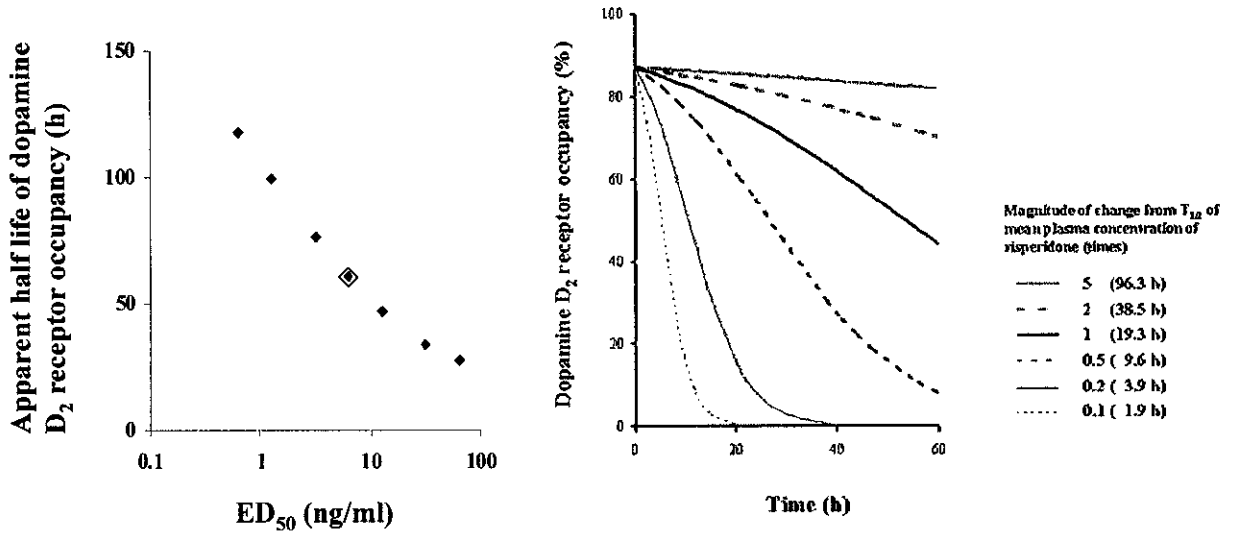


どちらも正常対象25例と比較

⑨ 抗精神病薬による受容体占有率の経時変化：リスペリドン経口摂取後の血中濃度の平均半減期は17.8時間であったのに対してD<sub>2</sub>受容体占有率の平均半減期は80.2時間で、脳内D<sub>2</sub>受容体占有率の経時変化は血中濃度の変化に比し緩やかで両者には大きな乖離が認められた。さらにシュミレーションの結果、血中動態と in vivo 薬物結合のデータから多種抗精神病薬の受容体占有率の変化を推定することがわかった。



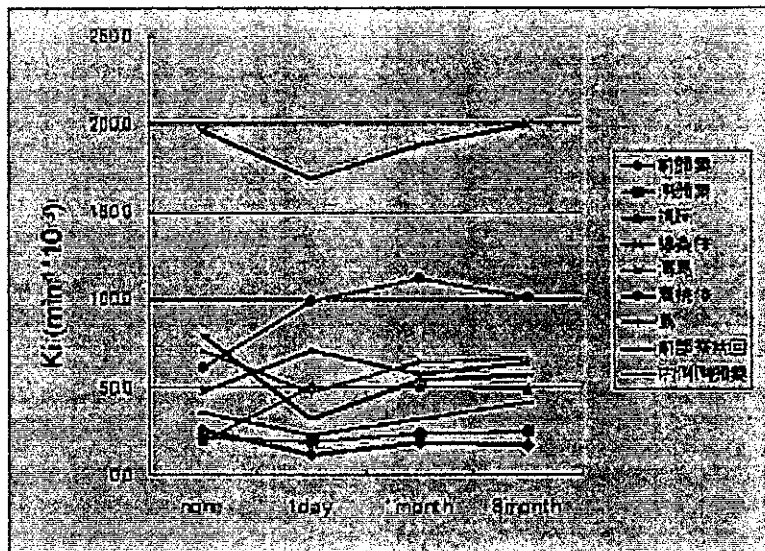
リスペリドン 4mg 服用後のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体の経時的变化占有率(●)および血中濃度(○)



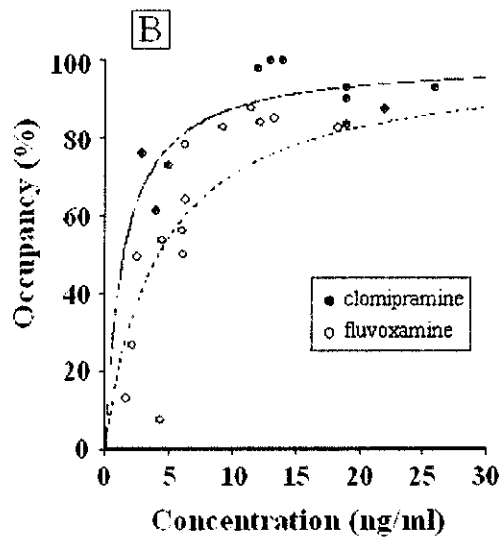
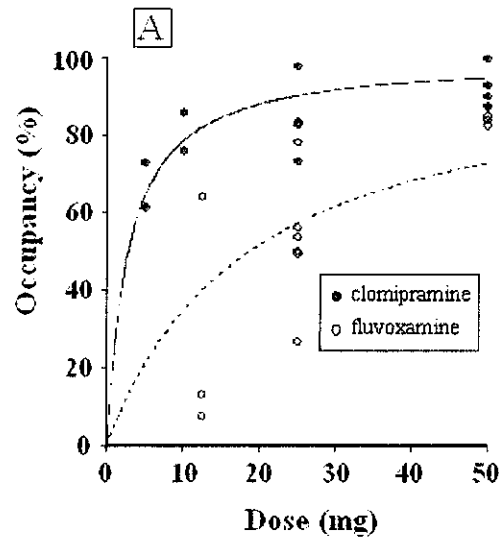
ED<sub>50</sub> を変化させた際のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率の半減期

血中濃度半減期を変化させた際の推定ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率の経時変化

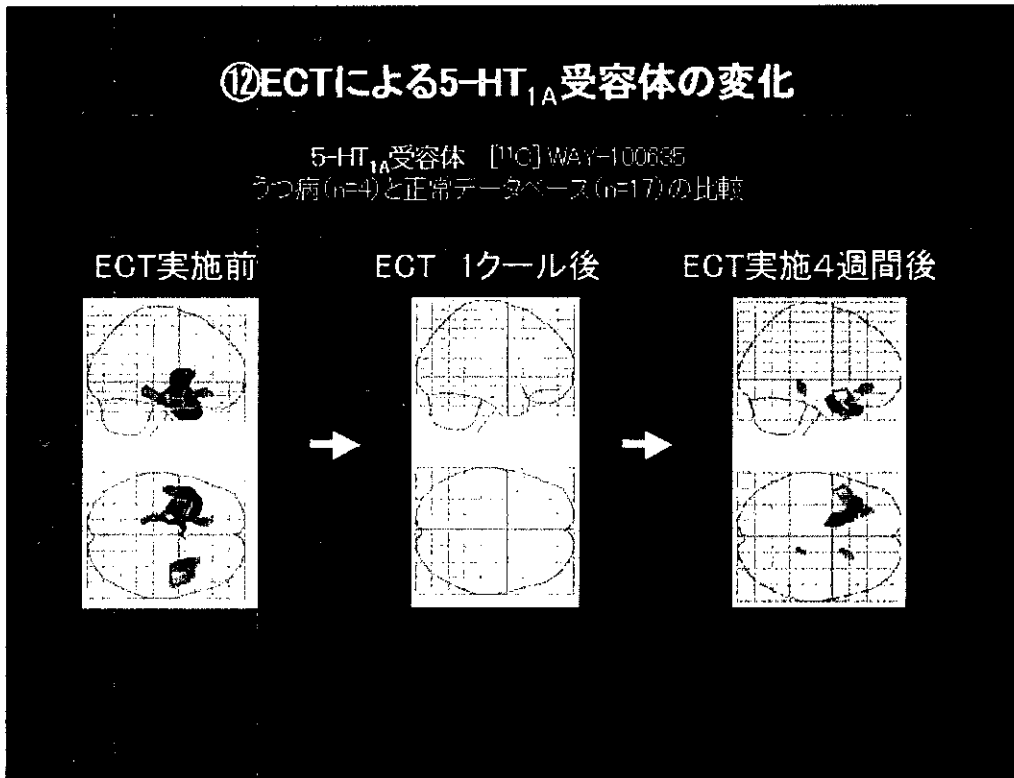
⑩ 精神病薬による DA 代謝の変化：1 例で抗精神病薬治療後の前シナプス DA 代謝の変化については追跡できたが、海馬、扁桃体、視床において DA 代謝の亢進が認められた。



⑩ 抗うつ薬による 5-HT トランスポーター占有率の検討：抗うつ薬による 5-HT トランスポーターの占有率については、クロミプラミン 10mg で、フルボキサミンは 50mg の用量で 80%以上の 5-HT トランスポーターの占有率を示すことを明らかにした。5-HT トランスポーターの占有という点では少量の抗うつ薬の投与で十分な脳内作用が期待できることがわかった。



⑫ 電気けいれん療法（ECT）による5-HT<sub>1A</sub>受容体の変化：ECT実施前には5-HT<sub>1A</sub>受容体が低下していたが、ECT実施後にすべての領域で5-HT<sub>1A</sub>受容体が20%以上上昇し対照の値とほぼ同値まで回復した。⑦と同一群のSPM解析の結果を下に示した。有意な低下は左側頭葉内側を除いて消失している。この結果は、ECTが5HT<sub>1A</sub>受容体を活性化を通じて抗うつ効果を発揮している可能性を示唆する。



## Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

神経伝達機能イメージングを用いた精神疾患の診断法および  
治療効果の客観的評価法の確立に関する研究

分担研究者 須原 哲也 独立行政法人放射線医学総合研究所 特別上席研究員

## 研究要旨

ポジトロン CT (positron emission tomography, PET) による神経伝達機能イメージングの技術を用いて、1) 病態診断研究として：統合失調症および気分障害患者のドーパミン (DA) およびセロトニン (5-HT) 神経伝達機能の異常を調べ、精神疾患の病態診断・早期診断法の開発を行った。さらに2) 薬理治療法研究として：抗精神病薬および抗うつ薬による治療効果および副作用と DA および 5-HT 系の機能変化の関連を調べ、向精神薬による治療効果の客観的評価法の確立を目指した。1) 病態診断研究の成果として、統合失調症における扁桃体の 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の有意な低下を明らかにした。また、<sup>[11C]</sup>PE2I 開発研究に成功し、DA トランスポーターの評価を可能にした。2) 薬理治療法研究では、抗精神病薬の血中動態と生体薬物結合の値から受容体占有を推定する方法を提案した。また、5-HT トランスポーター占有の観点から少量のクロミプラミンに SSRI と同等の効果が期待できることを示した。さらに、ECT 治療が 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の活性化を通じて抗うつ効果を発揮する可能性を示した。

## A.目的

向精神薬は中枢神経の神経伝達機能に作用することでその薬効を発揮する。したがって向精神薬が有効な精神疾患ではその作用点である神経伝達系の異常が推定されている。ポジトロン CT (positron emission tomography, PET) は、放射性同位元素の一種であるポジトロン放出核種によって標識された化合物を用いて、生体の生理的あるいは化学的情報を定量的に画像として描出する技術であり、ポジトロンの特性から定量性に優れたデータを得ることができる。特に神経伝達物質受容体などの神経化学的指標の測定においては、PET は生体で定量的な測定ができる数少ない方法のひとつであることから、神経伝達機能の変化が想定されている神経精神疾患における有力な研究法となっている。これまでの研究の蓄積から、ドーパミン (DA) およびセロトニン (5-HT) 神経伝達機能の異常が統合失調症や気分障害の病態を説明することが明らかになってき

ている。本研究では、PET による神経伝達機能イメージングの技術を用いて、1) 病態診断研究として：統合失調症および気分障害患者の DA および 5-HT 神経伝達機能の異常を調べ、精神疾患の病態診断・早期診断法の開発を行う。さらに2) 薬理治療法研究として：抗精神病薬および抗うつ薬による治療効果および副作用と DA および 5-HT 系の機能変化の関連を調べ、向精神薬による治療効果の客観的評価法の確立を目指した。

## B.研究方法

### 1)病態診断研究

#### 統合失調症

#### ① 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の検討

5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対するリガンドである <sup>[11C]</sup>WAY 100635 を用い、抗精神病薬未服薬ないし非服薬の統合失調症患者 11 名と健常対象群 16 名の比較検討を行った。

#### ② GABA<sub>A</sub>/ベンゾジアゼピン(BZ)受容体の検討



GABA<sub>A</sub>/ベンゾジアゼピン(BZ)受容体に対するリガンドである[<sup>11</sup>C]Ro15-4513を用い、向精神薬未服薬ないし非服薬の統合失調症患者8名と健常対象群10名の比較検討を行った。

### ③ DA代謝の検討

前シナプスのDA代謝を測定しうる[<sup>11</sup>C]DOPAを用い、抗精神病薬未服薬ないし非服薬の統合失調症患者2名と健常対照者12名の比較検討を行った。

### ④ DAトランスポーターの選択的リガンド開発

既存のリガンドと比較してDAトランスポーターの選択性を高めた[<sup>11</sup>C]PE2Iの開発と動物を用いた脳内動態の調査を行った。

## 気分障害

### ①5-HT<sub>1A</sub>受容体の検討

[<sup>11</sup>C]WAY 100635を用い、抗うつ薬服用中の大うつ病性障害患者4名と健常対象群9名の比較検討を行った。

## 2)薬理治療法研究

### 抗精神病薬による治療の評価

#### ①抗精神病薬による受容体占有率の経時変化

脳内動態を血中の薬物動態と比較する目的でリスペリドン服用中の統合失調症患者を対象に、リスペリドン経口摂取後5時間から53時間にわたり経時的に血中濃度を測定し、また5, 24, 53時間後に[<sup>11</sup>C]FLB 457によるPET測定を施行し、D<sub>2</sub>受容体占有率を算出した。占有率として服薬前後の結合能の差を服薬前の結合能で除した値を用いた。さらに得られたデータを元に、血中動態や結合特性を変化させた際、受容体占有率の経時変化の関係をシミュレーションで求めた。

#### ②精神病薬によるDA代謝の変化

抗精神病薬治療後、[<sup>11</sup>C]DOPAを用いて服薬後2日、1週間、4週間にPETを行い、縦断的に前シナプスのDA代謝の変化を調べた。

### 抗うつ薬および無けいれん電気療法(mECT)による治療の評価

#### ①抗うつ薬による5-HTトランスポーター占有率の検討

[<sup>11</sup>C](+)McN5652と[<sup>11</sup>C](-)McN5652を用いて抗うつ薬クロミプラミンおよびフルボキサミンによる5-HTトランスポーターの占有率を測定した。McN5652には薬理的な活性体である(+)体と不活性な(-)体という光学異性体が存在する。不活性体で非特異結合を評価することで、占有率を算出した。

#### ②電気けいれん療法(ECT)による5-HT<sub>1A</sub>受容体の変化

抗うつ効果の作用機序を明らかにするために、無けいれん電気けいれん療法(mECT)の適応となった大うつ病性障害患者4例を対象に、mECT前後での5HT<sub>1A</sub>受容体の変化を[<sup>11</sup>C]WAY 100635を用いて調べた。

#### (倫理面への配慮)

倫理審査委員会で審査をうけたプロトコールに基づき、研究の意義、方法、危険性、本人の意思でいつでも中断できることなどを口頭かつ文書により十分に説明した上で、書面同意を得てから実施した。検査で使用した放射性薬剤については総て、外部の放射薬剤の専門委員も参加する治験等審査委員会の承認をうけた上で使用し、被爆線量はおよそ胃の集団検診やX線CT検査の被爆量に相当することから、その点を説明文書に明記した。また、すでに処方されている薬を検査のために中断、wash outする方法は行わず、無服薬分裂病患者が対象になる際に検査のために治療を遅らせることがないように十分配慮した。さらに同意能力については複数の精神保健指定医が厳密に判定した。

## C.研究結果およびD.考察

### 1)病態診断研究

#### 統合失調症

##### ①5-HT<sub>1A</sub>受容体の検討

統合失調症において扁桃体の5-HT<sub>1A</sub>受容体の有意な低下を認めた。さらに、症状との関連にお

いて、扁桃体の受容体結合能は不安/抑うつ症状と有意な負の相関を認めた。統合失調症の死後脳研究において 5-HT<sub>1A</sub> 受容体結合が変化していることが指摘されていること、非定型的抗精神病薬の一部は 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に親和性をもつことを考慮すると、本研究の結果から 5-HT<sub>1A</sub> 受容体異常が統合失調症の病態や症状に関連している可能性が示唆される。

#### ②GABA<sub>A</sub>/ベンゾジアゼピン(BZ)受容体の検討

[<sup>11</sup>C]Ro15-4513 の脳内動態をサルによって、確認したところ  $\alpha 5$  サブユニットに親和性が高いことから、[<sup>11</sup>C]flumazenil とは異なり、サブユニット選択性をもつリガンドであることが明らかになった。統合失調症の GABA<sub>A</sub>/BZ 受容体については健常対照者との間に有意な差は得られなかったものの、海馬において低下傾向を認めた。

#### ③DA 代謝の検討

[<sup>11</sup>C]DOPA を用いた前シナプスの DA 代謝測定については統合失調症 2 例の予備的検討で、前部帯状回に患者で高い取り込みを認めたが、他のすべての領域では予想に反してむしろ低下していた。特に海馬における低下は対照群の 2SD 以下と顕著であった。

#### ④ DA トランスポーターの選択的リガンド開発

[<sup>11</sup>C]PE2I 開発研究については DA トランスポーターの選択的リガンドとしての有用性を確認できた。従来のリガンドは 5-HT トランスポーターへの結合も示し選択性に乏しいという欠点があったが、サルを用いた PET 検査の結果、[<sup>11</sup>C]PE2I は 5-HT トランスポーターへほとんど結合せず、DA トランスポーターへの高い選択性をもつことが判明した。また従来のリガンドでは線条体の結合のみが評価可能であったが、[<sup>11</sup>C]PE2I は視床など線条体外へも中等度の集積を示すことが明らかとなり、線条体外 DA トランスポーターの評価が可能になることが期待される。

## 2)薬理治療法研究

### 抗精神病薬による治療の評価

#### ① 抗精神病薬による受容体占有率の経時変化

リスペリドン経口摂取後の血中濃度の平均半減期は 17.8 時間であったのに対して D<sub>2</sub> 受容体占有率の平均半減期は 80.2 時間で、脳内 D<sub>2</sub> 受容体占有率の経時的変化は血中濃度の変化に比し緩やかで両者には大きな乖離が認められた。抗精神病薬の血中濃度は、必ずしも脳内の特異的作用点における動態を反映しないこと、リスペリドンについては 1 日 1 回の服薬で十分な受容体占有が得られることを示した。さらにシュミレーションを行った結果、血中動態と生体薬物結合のデータから多種抗精神病薬の受容体占有率の変化を推定することがわかった。今後、本法を応用することによって脳内動態を考慮した合理的な抗精神病薬の提案が可能になる。

#### ② 精神病薬による DA 代謝の変化

1 例で抗精神病薬治療後の前シナプス DA 代謝の変化については追跡したが、海馬、扁桃体、視床において DA 代謝の亢進が認められた。

### 抗うつ薬および無けいれん電気療法 (mECT) による治療の評価

#### ①抗うつ薬による 5-HT トランスポーター占有率の検討

抗うつ薬による 5-HT トランスポーターの占有率については、クロミプラミンは 10mg で、フルボキサミンは 50mg の用量で 80% 以上の占有率を示すことを明らかにした。5-HT トランスポーターの占有という点では少量の抗うつ薬の投与で十分な脳内作用が期待できることを意味する。

#### ②電気けいれん療法による 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の変化

ECT 実施前には 5-HT<sub>1A</sub> 受容体が低下していたが、ECT 実施後にすべての領域で 5-HT<sub>1A</sub> 受容体が 20% 以上上昇し対照の値とほぼ同値まで回復した。この結果は、ECT の抗うつ効果の出現は 5HT<sub>1A</sub> 受容体の活性化を通じて生じている可能性を示唆している。

## E. 結論

1) 病態診断研究の結果、統合失調症における

扁桃体の 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の有意な低下を明らかにした。また、<sup>11</sup>C]PE2I 開発研究に成功し、今後、DA トランスポーターの評価が可能になった。2) 治療診断研究の結果、抗精神病薬の血中動態と生体薬物結合の値から受容体占有を推定する方法を提案した。また 5-HT トランスポーター占有の観点から少量のクロミプラミンに SSRI と同等の効果が期待できることを示した。さらに、ECT 治療が 5-HT<sub>1A</sub> 受容体の活性化を通じて抗うつ効果を発揮する可能性を示した。

#### F.健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

1. Suhara T, Takano A, Sudo Y, Ichimiya T, Inoue M, Okubo Y, Yasuno F, Ikoma Y: High levels of serotonin transporter occupancy with low dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. Arch Gen Psych. in press
2. Obayashi S, Suhara T, Kawabe K, Okauchi T, Maeda J, Nagai Y, Iriki A : Front-parieto-cerebellar interaction associated with intermanual transfer of monkey tool use learning. Neurosci Lett-in press
3. Maeda J, Suhara T, Okauchi T, Semba J: Different roles of group I and group II metabotropic glutamate receptors on phencyclidine-induced dopamine release in th rat prefrontal cortex. Neurosci Lett-in press
4. Zhang M-R, Maeda J, Furutsuka K, Yoshida Y, Ogawa M, Suhara T, Suzuki K: [<sup>18</sup>F]FMDAA1106 and [<sup>18</sup>F]FEDAA1106: Two Positron-Emitter Labeled Ligands for Peripheral Benzodiazepine

Receptor(PBR). Bioor & Med Chem Lett-in press

5. Oda K, Okubo Y, Ishida, Murata, Matsushima E, Ota K, Matsuda T, Ichimiya T, Suhara T, Shibuya H, Nishikawa T: Regional cerebral blood flow in depressed patients with MRI white matter hyperintensity. Biol Psychiat. 53(2):150-6.2003
6. Yasuno F, Suhara T, Nakayama T, Ichimiya T, Okubo Y, Takano A, Ando T, Inoue M, Maeda J, Suzuki K: Inhibitory role of hippocampal 5-HT<sub>1A</sub> receptors on human explicit memory. Am J Psychiatry. 160(2):334-40.2003
7. Maeda J, Suhara T, Kawabe K, Okauchi T, Obayashi S, Hojo J, Suzuki K: Visualization of  $\alpha$  5 subunit of GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine receptor in vivo by [<sup>11</sup>C]Ro15-4513. Synapse 47:200-208,2003
8. Yasuno F, Hasnine A.H., Suhara T, Ichimiya T, Sudo Y, Inoue M, Takano A, Tang O, Ando T, Toyama H: Template based method for multiple volumes of interests of human brain PET images. NeuroImage, 16:577-586,2002
9. Takano A, Suhara T, Sudo Y, Inoue M, Hashimoto K, Ichimiya T, Yasuno F, Kida T, Suzuki K: Comparative evaluation of two serotonin transporter ligands in the human brain; [<sup>11</sup>C](+)McN5652 and [<sup>11</sup>C]cyanoimipramine. Eur J Nucl Med 29(10):1289-1297, 2002
10. Zhang M-R, Haradahira T, Maeda J, Okauchi T, Kawabe K, Kida T, Suzuki K, Suhara T: Synthesis and PET Study of The 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist [<sup>11</sup>C]DR4446J label compd 45:857-866,2002
11. Obayashi S, Suhara T, Nagai Y, Maeda J, Hihara S, Iriki A: Macaque prefrontal

- activity associated with extensive tool use. *NeuroReport*, 13:2349-2354, 2002
12. Sassa T, Suhara T, Ikehira H, Obata T, Girard F, Tanada S, Okubo Y: 19F-magnetic resonance spectroscopy and chemical shift imaging for schizophrenic patients using haloperidol decanoate. *Psychiat Clin Neuros.* 56:637-642, 2002
  13. Nakayama T, Suhara T, Okubo Y, Ichimiya T, Yasuno F, Maeda J, Takano A, Saijou T, Suzuki K: In vivo drug action of tandospirone at 5-HT1A receptor examined with PET and neuroendocrine response. *Psychopharmacology.* 165:37-42, 2002
  14. Ichimiya T, Suhara T, Sudo Y, Okubo Y, Nakayama K, Nankai M, Inoue M, Yasuno F, Takano A, Maeda J, Shibuya H: Serotonin transporter binding in patients with mood disorders: a PET study with [<sup>11</sup>C](+)McN5652. *Biol Psychiat.* 51:715-22, 2002
  15. Yamamoto M, Suhara T, Okubo Y, Ichimiya T, Sudo Y, Inoue M, Takano A, Yasuno F, Yoshikawa K, Tanada S: Age-related decline of serotonin transporters in living human brain of healthy males. *Life Sci.* 71:751-757, 2002
  16. Ikoma Y, Suhara T, Toyama H, Ichimiya T, Takano A, Sudo Y, Inoue M, Yasuno F, Suzuki K: Quantitative analysis for estimating binding potential of brain serotonin transporters with [<sup>11</sup>C]McN5652. *J Cereb Blood Flow Metab.* 22: 490-501, 2002
  17. Haradahira T, Maeda J, Okauchi T, Zhang MR, Kawabe K, Hojo J, Kida T, Arai T, Yamamoto F, Sasaki S, Suzuki K, Suhara T: Synthesis, in vitro and in vivo pharmacology of a C-11 labeled analog of CP-101,606, threo-1-(4-hydroxyphenyl)-2-[4-hydroxy-4-(p-[<sup>11</sup>C]methoxyphenyl)piperidinol]-1-propanol, as a PET tracer for NR2B subunit-containing NMDA receptors. *Nucl Med Biol*, 29:517-525, 2002
  18. Zhang M-R, Haradahira T, Maeda J, Okauchi T, Kawabe K, Kida T, Obayashi S, Suzuki K, Suhara T: Synthesis and evaluation of 3-(4-Chlorobenzyl)-8-[<sup>11</sup>C]methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochromeno[3,4-c]pyridin-5-one; A PET tracer for imaging sigma receptors. *Nucl Med Biol*, 29:469-476, 2002
  19. Haradahira T, Okauchi T, Maeda J, Zhang M-R, Kida T, Kawabe K, Mishina M, Watanabe Y, Suzuki K, Suhara T: A Positron-Emitter labeled Glycine<sub>B</sub> Site Antagonist, [<sup>11</sup>C]L-703,717, Preferentially Binds to a Cerebellar NMDA Receptor subtype consisting of GluR e3 Subunit in vivo, but not in vitro *Synapse*, 43:131-133, 2002
  20. Suhara T, Okauchi T, Sudo Y, Takano A, Kawabe K, Maeda J, Kapur S: Clozapine can induce high dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy in vivo. *Psychopharmacology*, 160:107-112, 2002
  21. Zhang M-R, Haradahira T, Maeda J, Okauchi T, Kawabe K, Noguchi J, Kida T, Suzuki K, Suhara T: Syntheses and pharmacological evaluation of two potent antagonists for dopamine D<sub>4</sub> receptor: [<sup>11</sup>C]YM-50001 and N-[2-[4-(4-Chlorophenyl)-piperizin-1-yl]ethyl]-3-[<sup>11</sup>C]methoxybenzamide. *Nucl Med Biol*, 29:233-241, 2002
  22. 織田健司, 大久保善朗, 須原哲也: 脳画像から見た形態学的異常. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC9 躁うつ病. 上島国利編. 52-61. 最新医学社, 2003
  23. 大久保善朗, 須原哲也: 機能画像. 精神科診

- 断学. 13 (2) : 153-159, 2002
24. 須原哲也, 一宮哲哉: 気分障害の病態と治療. 精神神経学雑誌. 104(6):464-471.2002
  25. 一宮哲哉, 須原哲也, 安野史彦, 前田純, 岡内隆, 生駒洋子: 脳画像解析法: 最近の進歩. 精神医学. 44(11):1157-1169
  26. Ichimiya T, Suhara T, Sudo Y, Takano A, Maeda J, Yamamoto M, Ikoma Y, Yasuno F, Inoue M, Saijo T, Nakayama K, Okubo Y: Positron emission tomography study of affective disorders and evaluation of treatments – Recent advances in the research of affective disorders in Japan. Okuma T, Kanda S, Inoue Y eds. Elsevier Science.2003
  27. Suhara T, Yasuno F, Okubo Y, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Takano A: Dopamine receptors in schizophrenia. Nagatsu T, Nabeshima T, McCarty R, Goldstein DS eds. Catecholamine research: Molecular insights to clinical medicine. Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York. pp413-416,2002
- 2.学会発表
1. Obayashi S, Suhara T, Nagai Y, Maeda J, Hihara S, Iriki A: Contribution of Monkey Prefrontal cortex in the master of the versatile Tools. Society for Neuroscience 32th Annual Meeting. 2002. November. Orland.
  2. Saijo T, Suhara T, Okubo Y, Asai K, Sassa T, Takano A: Effect of ECT on Dopamine D2 and Serotonin 5HT1A Receptors. XII World Congress of Psychiatry. 2002. August. Yokohama.
  3. Suhara T: Psychopharmacology of serotonin. XII World Congress of Psychiatry. 2002. August. Yokohama.
  4. Okubo Y, Ichimiya T, Oda K, Matsuura M, Suhara T: Neuroreceptor Imaging of Epilepsy and Related Psychiatric Symptoms. XII World Congress of psychiatry. 2002. August. Yokohama.
  5. Ichimiya T, Suhara T, Sudo Y, Okubo Y, Nakayama K, Nankai M, Inoue M, Yasuno F, Maeda J, Shibuya H: Serotonin Transporter Binding in Mood Disorders measured by PET with [<sup>11</sup>C](+) McN5652. XXXIII CINP Congress. 2002. June. Montreal.
  6. Takano A, Suhara T, Yasuno F, Ichimiya T, Okubo Y: Time course of the extrastriatal dopamine D2 dopamine D2 receptor occupancy by risperidone. XXXIII CINP Congress. 2002. June. Montreal.
  7. Haradahira T, Suhara T, Okauchi T, Maeda J, Arai T, Sasaki S, Yamamoto F, Maeda M, Suzuki K: Development of PET Radioligands for NMDA Receptors. Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology. 2002. October. Santiago.
  8. Haradahira T, Suhara T, Okauchi T, Maeda J: Mechanism of in vivo-specific cerebellar localization of [<sup>11</sup>C]L-703,717, a PET radioligand for NMDA/glycine receptors. First Annual Meeting of The Society for Molecular Imaging. 2002. August. Boston.
  9. Haradahira T, Suhara T, Okauchi T, Maeda J, Suzuki K: Development of PET Radioligands for NMDA receptors-Different Binding Characteristics Between In Vitro and In Vivo. 4<sup>th</sup> France-japan Workshop on Radiobiology and Imaging. 2002. June. Paris.
  10. Asai Y, Ikoma Y, Suhara T, Takano A, Maeda J, Toyama H, Ito H, Yasuno F, Ichimiya T: Quantification of [<sup>11</sup>C]Ro15-4513 Binding: Possible subtype of

- GABA<sub>A</sub>/Benzodiazepine Receptor Complex. NeuroReceptor Mapping 2002 2002. July. Oxford.
11. Suhara T: PET study of dopamine receptors in schizophrenia. XXXIII CINP Congress. 2002. June. Montreal.
  12. Takano A, Suhara T, Yasuno F, Ichimiya T, Okubo Y: Time course of the extrastriatal dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy by risperidone. XXXIII CINP Congress. 2002. June. Montreal.
  13. Ichimiya T, Suhara T, Sudo Y, Okubo Y, Nakayama K, Nannkai M, Inoue M, Yasuno F, Takano A, Maeda J, Shibuya H: Serotonin Transporter Binding in Mood Disorders measured by PET with [<sup>11</sup>C](+)-McN5652. XXXIII CINP Congress. 2002. June. Montreal.
  14. 須原哲也：生体におけるドーパミン受容体の定量とその変化。日本神経化学会。2002。札幌。
  15. 一宮哲哉，須原哲也，須藤康彦，安野史彦，井上眞，高野晶寛，大久保善朗：気分障害におけるセロトニントランスポーター結合— [<sup>11</sup>C](+)-McN5652 を用いた PET 研究—。第 21 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会。2002. 6. 東京。
  16. 高野晶寛，須原哲也，一宮哲哉，安野史彦，井上眞：テロトニントランスポーター占有率からみたクロミプミンとフルボキサミンの比較。第 21 回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会。2002. 6. 東京。
  17. 仙波純一，和久田真紀，須原哲也：フェンシクリジン慢性投与後のドーパミン神経起始部での GDNF とその受容体 mRNA 発現の変化。第 24 回日本生物学的精神医学会。2002.4. 埼玉。
  18. 織田健司，大久保善朗，石田竜二，村田雄二，太田克也，松田哲也，松島英介，一宮哲哉，須原哲也，渋谷均，西川徹：血管性うつ病患者の局所脳血流所見（第二報）。第 24 回日本生物学的精神医学会。2002.4. 埼玉。
  19. 黒崎文枝，佐々木茂貴，原田平輝志，荒井拓也，岡内隆，前田純，山本文彦，須原哲也，鈴木和年，前田稔：<sup>11</sup>C、<sup>125</sup>I 標識 R<sub>o</sub> 25-6981 誘導体の合成と NMDA レセプターイメージング剤としての評価。日本薬学会第 122 年会。2002。千葉。
  20. 原田平輝志，岡内隆，前田純，荒井拓也，佐々木茂貴，鈴木和年，須原哲也：小脳 NR1/NR2 サブユニット選択的 PET トレーサである [<sup>11</sup>C]L-703,717 のプロドラッグ化。日本薬学会第 122 年会。2002。千葉。
- H. 知的所有権の出願・登録状況：なし。

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

神経伝達機能イメージングを用いた精神疾患の診断法および  
治療効果の客観的評価法の確立に関する研究

分担研究者 松浦 雅人 日本大学医学部精神神経科 助教授

### 研究要旨

統合失調症は脳に粗大な病変がなく、明らかな神経病理学的所見を欠くため、脳内神経回路の機能障害による疾患と考えられる。これまでに追跡眼球運動、アンチサッケード、探索眼球運動などの各種眼球運動異常が報告され、これらは統合失調症の遺伝的脆弱性の生物学的指標と考えられている。われわれは機能的MRIを用いて各種眼球運動課題遂行中の脳賦活部位を調べ、統合失調症の背景にある神経回路障害について検討した。その結果、1) 追跡眼球運動課題では、統合失調症患者は健常者で賦活される前頭前野、前部帯状回、線条体の賦活が低下していた。2) アンチサッケード課題では、統合失調症の遂行成績不良群で前頭前野や前頭眼野の賦活が低下し、また統合失調症はいずれの群も遂行成績とは無関係にレンズ核と視床の賦活が低下していた。3) 探索眼球運動課題では、統合失調症患者は健常者で賦活されるレンズ核と視床の賦活が低下していた。以上から、統合失調症には前頭葉・基底核・視床神経回路の機能障害が存在し、基底核・視床の機能低下が一次的に存在し、その結果前頭葉の機能低下をきたして各種眼球運動障害が生じると考えられた。

#### A. 研究目的

統合失調症は脳に粗大な病変がなく、明らかな神経病理学的所見を欠くため、脳内神経回路の機能障害による疾患と考えられる。これまでに追跡眼球運動、アンチサッケード、探索眼球運動などの各種眼球運動異常が報告され、これらは統合失調症の遺伝的脆弱性の生物学的指標と考えられている。機能的MRIは時間分解能と空間分解能にすぐれ、侵襲性がない点ですぐれ、われわれはこれを用いて各種眼球運動課題遂行中の脳賦活部位を調べ、統合失調症の背景にある神経回路障害について検討した。

#### B. 研究方法

機能的MRIを用いて、以下の三種類の眼球運動課題遂行中の脳賦活部位を、統合失調症患者と健

常人で比較した。

- 1) 追跡眼球運動課題は、良好な遂行成績を示した統合失調症患者11例と健常者11例を比較した。
- 2) アンチサッケード課題は、遂行成績が良好な統合失調症患者9例と不良な患者9例に分け、健常者9例と比較した。
- 3) 探索眼球運動は、ペントン図版およびそれと一部異なった図版を比較照合する課題で、良好な遂行成績を示した統合失調症患者10例と健常者10例を比較した。

(倫理面への配慮)

日本大学医学部倫理委員会の承認を得て、インフォームドコンセントの得られた統合失調症患者を対象とした。

## C. 研究結果及び考察

1) 追跡眼球運動課題では、統合失調症患者は健常者で賦活される前頭前野、前部帯状回、線条体の賦活が低下していた。2) アンチサッケード課題では、統合失調症の遂行成績不良群で前頭前野や前頭眼野の賦活が低下し、また統合失調症はいずれの群も遂行成績とは無関係にレンズ核と視床の賦活が低下していた。3) 探索眼球運動課題では、統合失調症患者は健常者で賦活されるレンズ核と視床の賦活が低下していた。

## D. 考察

### 1) 研究の達成度について

当初目標としていた水準まで達成できた。

### 2) 研究成果の学術的意義について

追跡眼球運動および探索眼球運動課題遂行時の脳賦活部位を、機能的MRIを用いて統合失調症患者と健常人で比較した世界で最初の研究である。統合失調症患者を対象としたアンチサッケード課題遂行時の機能的MRI研究は2つの先行研究がある。

### 3) 研究成果の行政的意義について

各種眼球運動課題遂行中の機能的MRIを撮像することにより、統合失調症に特異的な神経回路障害を画像化できるため、この方法を用いて統合失調症の診断と治療効果を客観的に評価することができる。

### 4) その他特記すべき事項について

本方法は課題遂行度に依存する神経回路と、疾患に依存する神経回路とを分離することができる。

## E. 結論

統合失調症には前頭葉-基底核-視床神経回路の機能障害が存在し、基底核-視床の機能低下が一次的に存在し、その結果前頭葉の機能低下をきたして各種眼球運動障害が生じると考えられた。

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Matsuura M, Adachi N, Oana Y, Okubo Y, Kato M, Nakano T, Takei N: A polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res.*1866:1-13,2003
2. Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Atsumi Y, Tamaki M, Takahashi K, Matsushima E, Kojima T: Influence of arousal level for fMRI study. *Psychiatry Clin Neurosci* 56: 289-290, 2002
3. Mikami T, Naruse N, Fukura Y, Ohkubo H, Ohkubo T, Matsuura M, Moriya H, Nishikawa T, Kojima T: Classification of methamphetamine psychosis using exploratory eye movements. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* in press
4. Oga K, Kojima T, Matsuura M, Nagashima N, Kato J, Saeki S, Ogawa S: Effects of low-dose ketamine on neuropathic pain: An electroencephalogram· electrooculogram/behavioral study. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 56: 355-364, 2002
5. 小島卓也、松浦雅人ほか: 神経生理学的パラメータからみた精神分裂病の認知障害. *Schizophrenia Frontier* 3:155-160, 2002
6. Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Takahashi K, Tamaki M, Atsumi Y, Matsushima M, Taira M, Kojima T: Simultaneous recording of EEG and functional MRI. In: Hirata K, Koga Y, Nagata K, Yamazaki K (eds) *Recent Advances in Human Brain Mapping*, Elsevier, Amsterdam, 351-355, 2002

### 2. 学会発表

1. Matsuura M : fMRI study on eye movement



- abnormality in schizophrenia. XII WORLD CONGRESS OF PSYCHIATRY. 2002. August. Yokohama.
2. Okubo Y, Ichimiya T, Oda K, Matsuura M, Suhara T: Neuroreceptor imaging of epilepsy and related psychiatric symptoms. XII WORLD CONGRESS OF PSYCHIATRY. 2002. August. Yokohama.
  3. Ohkubo T, Matsuda T, Ohkubo H, Matsuura M, Taira M, Kojima T: Functional MRI of visual exploration and eye movements in schizophrenia. XII WORLD CONGRESS OF PSYCHIATRY. 2002. August. Yokohama.
  4. 松浦雅人：精神神経疾患の眼球運動。日本生理学会分科会 2002.7
  5. 松浦雅人：精神分裂病の神経回路障害。第32回日本臨床神経生理学会・学術大会。2002.11. 福島。
  6. 鹿中紀子，松田哲也，大久保博美，大久保起延，松浦雅人，根本安人，松田玲子，松島英介，泰羅雅登，小島卓也：探索眼球運動の神経機構—精神分裂病における視覚再生に関する脳賦活部位と症状評価との関連—第32回日本臨床神経生理学会・学術大会。2002.11. 福島。
  7. 根本安人，松田哲也，大久保博美，大久保起延，松浦雅人，鹿中紀子，松田玲子，松島英介，泰羅雅登，小島卓也：探索眼球運動の神経機構—視覚再生に関する脳賦活部位と課題遂行度との関連—第32回日本臨床神経生理学会・学術大会。2002.11. 福島。
  8. 大久保起延，松田哲也，大久保博美，西村玲子，松浦雅人，泰羅雅登，小島卓也：fMRIによる精神分裂病の視覚性探索に関連する神経機構の障害の検討。第24回日本生物学的精神医学会。2002.4. 埼玉。
  9. 福良洋一，高橋栄，田辺英一，屋良一夫，大久保博美，大久保起延，松浦雅人，小島卓也，松島英介：反応的探索時の運動数の臨床的意義。第24回日本生物学的精神医学会。2002.4. 埼玉。
  10. 森田麻登，松田哲也，松島英介，大倉勇史，白木澤史子，市川宏伸，佐藤泰三，松浦雅人，小島卓也：注意欠陥多動性障害（ADHD）における眼球運動の異常について。第24回日本生物学的精神医学会。2002.4. 埼玉。
  11. 西村玲子，松田哲也，大久保起延，大久保博美，鹿中紀子，松島英介，泰羅雅登，松浦雅人，小島卓也：機能的MRIによる精神分裂病患者の衝動性眼球運動時脳賦活部位。第24回日本生物学的精神医学会。2002.4. 埼玉。
  12. 高橋英彦，肥田道彦，大久保善朗，松田哲也，織田健司，室田亜希子，松島英介，松浦雅人，浅井邦彦：視覚刺激による情動反応のfMRIによる解析（健常者と精神分裂病との比較）。第24回日本生物学的精神医学会。2002.4. 埼玉。
- H. 知的所有権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）  
分担研究報告書

神経伝達機能イメージングを用いた精神疾患の診断法および  
治療効果の客観的評価法の確立に関する研究

分担研究者 加藤元一郎 慶應義塾大学医学部精神神経科 助教授

## 研究要旨

統合失調症における前頭葉機能の関しては、以前から **hypofrontality** が主張されてきたが、近年の機能的脳画像研究では、これと反対に **hyperfrontality** の所見が得られていることもあり、より慎重かつ基礎的な検討が必要である。本年度は、1) 意図的な行動のコントロールと前頭前野損傷との関連に関する神経心理学的検討、2) 健忘症候群における自発性作話の出現とその神経基盤に関する神経画像学的研究を行った。その結果、注意による行動の制御能力の神経基盤は、前頭葉背外側部ないしは内側部（補足運動野と前部帯状回を含む）であり、また自発性作話の出現に右前頭前野眼窩部の機能異常が関与することが示唆された。

### A. 研究目的

神経伝達機能イメージングを用いた機能的脳画像研究では、これと反対に **hyperfrontality** の所見が得られていることもあり、より慎重かつ基礎的な検討が必要である。本年度は、1) 意図的な行動のコントロールと前頭前野損傷との関連に関する神経心理学的検討、2) 健忘症候群における自発性作話の出現とその神経基盤に関する神経画像学的研究を行った。

### B. 研究方法

1) 修正ストループ検査を施行した。この課題の **incongruent**（不一致、葛藤）条件では、字を読むという反射的自動的な活動を抑制し、色名を名付けるという制御された選択を行うことが要求され、認知的葛藤の処理、評価、監視が必要になる。対

象は、前頭葉損傷例 35 例（背外側部損傷例 17 例、上部内側部損傷 6 例、眼窩部損傷 12 例）と側頭葉ないしは頭頂葉損傷例 20 例である。

2) 自発性作話を有する前脳基底部健忘例を 3 年にわたって追跡調査し、継時的に前頭葉機能検査と ECD による SPECT を施行し、自発性作話の出現期とその消退期における検査成績と画像所見（SPM による処理）を比較した。

（倫理面への配慮）

脳損傷例全例から、文書によりインフォームドコンセントを得た。

### C. 研究結果

1) 前頭前野背外側部損傷例と内側部損傷例の成績は、側頭頭頂葉損傷例に比較して不良であり、葛藤条件での誤りが多く、またその所要時間も増加していた。この所見は、背外側部損傷例と上部内側部損傷例において、字への注意を抑制し色に対して選択的に焦点をあてることが困難になることを示している。すなわち、注意による読字・色名呼称の制御能力の神経基盤は、前頭葉背外側部

ないしは内側部（補足運動野と前部帯状回を含む）であることが示唆される。

2) 自発性作話の消失と平行して、右前頭前野眼窩部の血流が改善し、また一部の前頭葉機能検査の成績が改善した。このことは、自発性作話の出現に右前頭前野眼窩部の機能異常が関与することを示している。

#### D. 考察

##### 1) 研究の達成度について

当初目標としていた水準まで達成できた。

##### 2) 研究成果の学術的意義について

注意による行動の制御の神経基盤を神経心理学方法により同定した。今回の所見は、方法論的問題がなおも議論されているfMRIによる同様の課題を用いた研究の結果と一致しており、機能的画像研究の結果を裏付けるものであり、有意義である。また、作話の出現メカニズムに関する研究は非常に少ない。自発性作話は空想的内容を含むことが多く、前頭前野眼窩部の機能異常が機能性精神病の症状形成に大きな影響を与えていることが示唆された。

##### 3) 研究成果の行政的意義について

機能性精神疾患の治療効果の客観的評価法および診断法の確立のための基礎的な知見を提供した。

##### 4) その他特記すべき事項について

特になし。

#### E. 結論

注意による行動の制御能力の神経基盤は、前頭葉背外側部ないしは内側部（補足運動野と前部帯状回を含む）であり、また自発性作話の出現に右前頭前野眼窩部の機能異常が関与することが示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. Kurihara T, Kato M, Robert R, Yagi G:

Clinical outcome of patients with schizophrenia without maintenance treatment in a non-industrialized society. Schizophrenia Bulletin.in press

2. Kato M, Gotoh F, Amano T, Kashima H : Development of two weighted scales for depressive symptom and emotional disturbance in brain-damaged patients. Journal of the Neurological Sciences.in press

3. Sugita K, Kato Y, Sugita K, Kato M, Tanaka Y : Magnetoencephalographical analysis in a case of early-onset benign childhood occipital seizures (EBOS) " Journal of Child Neurology.in press

4. Igarashi K, Oguni H, Osawa M, Awaya Y, Kato M, Mimura M, Kashima H: Wisconsin card sorting test in children with temporal lobe epilepsy. Brain & Development 24: 174-178,2002

5. Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A : Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 26:1239-1244,2002

6. 加藤元一郎:意図的行動のコントロールについて—前頭前野の神経誌理学—。脳と精神の医学。13 : 397-402. 2002

7. 金敷大之, 藤田哲也, 齊藤智, 加藤元一郎: 運動パターンの作動記憶—二重課題法における身体運動スパンと手指運動スパンの比較から—。心理学研究 72(6) : 522-527,2002

8. 宇野彰, 金子真人, 春原則子, 松田博史, 加藤元一郎, 笠原麻里: 発達性読み書き障害: 神経心理学的および認知神経心理学的分析。失語症研究 22 : 130-136. 2002

9. 森山泰, 原常勝, 吉野相英, 加藤元一郎, 三村将, 吉村直紀, 鹿島晴雄: 脳波上律動性徐波群発が間歇的に出現し。喫煙により増強された Wernicke-Korsakoff脳症の一例。精神医学

- 44 : 1009-1011, 2002
10. 加藤元一郎：前頭葉機能検査。脳卒中ナビゲーター。小林祥泰監修。メディカルレビュー社。pp310-311. 2002
  11. Kato M, Anamizu S : Spontaneous confabulation and the right orbitofrontal dysfunction :A follow-up study using brain perfusion SPECT in a patient with basal forebrain amnesia. In *Frontiers of Human Memory*, eds by Yamadori A, Kawashima R, Fujii T, Suzuki K, Tohoku University Press, Sendai, pp297-304, 2002
  12. 加藤元一郎：精神医学からみた脳とこころー特に幻覚と心因健忘について。ブレインサイエンスシリーズ24。脳とこころー神経心理学的視点から。田邊敬貴責任編集。共立出版。pp134-147. 2002
  13. 加藤元一郎：前頭葉と注意。臨床神経学 41 : 1134-1136. 2001
  14. 加藤元一郎：脳と認知的リハビリテーションーその概観と最近の進歩。脳の科学。24 : 521-530. 2002
  15. 先崎章, 加藤元一郎：情動障害の治療およびリハビリテーション。脳の科学。24 : 577-582. 2002
  16. 南雲裕美, 加藤元一郎：脳外傷による高次脳機能障害について。脳の科学。24 : 623-629. 2002
  17. 加藤元一郎, 鹿島晴雄：精神分裂病と認知障害ー特に前頭前野と文脈処理の障害について。Schizophrenia Frontier 3:143-147, 2002
  18. 加藤元一郎, 吉野相英：アルコール・薬物依存症の診断ガイドライン。日本アルコール精神医学雑誌 9:37-48, 2002
  19. 秋山知子, 加藤元一郎, 鹿島晴雄：社会的認知の神経基盤について。脳と精神の医学 13 : 335-340, 2002
  20. 加藤元一郎, 吉野文浩, 斎藤文恵：認知リハビリテーションー特に選択的意味記憶障害の直接認知訓練の効果について。神経心理学 18:163-170. 2002
  21. 森山泰, 加藤元一郎, 鹿島晴雄：アルコール関連痴呆。日本アルコール精神医学雑誌 9 : 33-41, 2002
  22. 加藤元一郎：記憶障害と健忘症のリハビリテーションはここまで変わった。高次神経機能障害の臨床はここまで変わった。宇野彰, 波多野和夫編。pp67-92. 医学書院。2002
  23. 加藤元一郎：知能と記憶。看護のための最新医学講座。第27巻。リハビリテーション・運動療法。日野原重明・井村裕太監修。岡島康友編。pp134-140. 中山書店。2002
  24. 加藤元一郎：意欲・発動性の障害と情動障害。看護のための最新医学講座。第27巻。リハビリテーション・運動療法。日野原重明・井村裕太監修。岡島康友編。pp140-145. 中山書店。2002
  25. 加藤元一郎：アルコール依存症 (Alcohol Dependence)。今日の診断指針第5版。亀山正邦。高久史磨総編集。医学書院。p 1323-1324. 2002
- 2) 学会発表
1. 加藤元一郎：意図・行動のコントロールについてー前頭前野の神経心理学。第24回日本生物学的精神医学会。2002. 4. さいたま。(シンポジウム)
  2. 森山泰, 加藤元一郎, 鹿島晴雄：アルコール関連痴呆。第14回日本アルコール精神医学会。2002.8. 横浜。(シンポジウム)
  3. Kato Y, Shibukawa Y, Kato M, Suzuki T, Akine Y, Shintani M : An MEG study of somatic hallucination. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain. 2002. Sendai.
  4. Shibukawa Y, Shintani M, Kumai T, Kato Y, Kato M, Suzuki T, Nakamura Y : Activation of Human Primary Motor Cortex during Observation of Jaw Movements. BIOMAG 2002 (13th International Conference on