

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

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

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大久保 善朗

平成 18 (2006) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

神経伝達機能イメージングを用いた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に関する研究
大久保善朗

II. 分担研究報告

1. 神経伝達機能イメージングを用いた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に関する研究
須原哲也
2. 神経伝達機能イメージングを用いた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に関する研究
松浦雅人
3. 神経伝達機能イメージングを用いた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に関する研究
加藤元一郎

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

総括研究報告書

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

主任研究者 大久保 善朗 日本医科大学 精神医学教室 教授

研究要旨

抗精神病薬・抗うつ薬など向精神薬は中枢神経の神経伝達機能に作用する。Positron Emission Tomography (PET)は生体で神経伝達機能を測定できる唯一の検査法である。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)薬理治療法研究として：抗精神病薬・抗うつ薬の作用・副作用と脳内特異的作用点の変化との関連を調べ、治療効果の客観的評価法を確立し、合理的治療法の開発を行う。さらに2)病態診断研究として：統合失調症および気分障害患者など機能性精神疾患の神経伝達機能の異常を調べ、病態診断および早期診断法の開発を目指した。本年度は、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)薬理治療研究として：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。うつ病に用いられる薬物療法以外の電気けいれん療法(ECT)や反復性経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)のDAや5-HT系への影響を調べた。さらに、2)病態診断研究として、精神疾患のドーパミン(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。その結果、1)薬理治療研究では、抗精神病薬の受容体占有率から臨床用量の見直しをする必要性を明らかにした。また慢性期統合失調症の維持療法における用量の再検討の必要性が示唆された。抗うつ薬による5-HT_{1A}占有率の経時変化から用量用法の決定に血中濃度と異なる指標が有用である可能性を示した。3)うつ病においてECT前後でうつ症状は改善したが、ECT前後における5-HT_{1A}受容体結合能には統計学的には有意な変化は認められなかった。同様にrTMS前後でうつ症状は改善したが線条体の[¹¹C]raclopride結合能の変化を認めなかった。2)病態診断研究では、まず線条体、および線条体外DATの評価のため[¹¹C]PE2Iを用いた動脈血採血を伴わないレファレンス法による解析法の有用性を示した。[¹¹C]PE2Iを用いて、統合失調症のDATの予備的評価を行ったが、線条体および視床において、統合失調症と健常者ではDATの結合能に差は認められなかった。L-[β-¹¹C]DOPAを用いた神経終末のDA合成能の評価では統合失調症患者の前部帯状回と尾状核においてはDA合成能が亢進していることが示唆された。さらに、MRI、MEG、神経心理検査を用いた高次脳機能測定によって、統合失調症や妄想障害などの病態の一端を明らかにした。

PETで測定した脳内占有率の観点からは現在の向精神薬の中に用量設定の見直しが必要なものがある。また抗精神病薬や抗うつ薬の中には血中濃度と脳内占有率の乖離が認められることが明らかになった。今後、脳内動態を考慮した科学的な処方設定が望まれる。最近各種治療アルゴリズムが提案されつつあるが、多くはエキスパートコンセンサスにとどまり、科学的なエビデンスを欠くものが多い。本研究結果から、向精神薬の脳内作用点での動態に関する科学的エビデンスに基づく適切な用量設定や投与方法の提案が可能になると思われた。

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・分子イメージング研究センター・分子神経イメージング研究グループ・グループリーダー）

松浦雅人（東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科・教授）

加藤元一郎（慶応大学医学部精神神経科学教室・助教授）

A. 目的

抗精神病薬・抗うつ薬など向精神薬は中枢神経の神経伝達機能に作用する。Positron Emission Tomography (PET)は生体で神経伝達機能を測定できる唯一の検査法である。同方法を用いて我々は統合失調症および気分障害など機能性精神疾患の神経伝達異常の一端を明らかにし、向精神薬の脳内作用点における動態を調べてきた。現在、各精神疾患の治療アルゴリズムは、主に専門医の経験に基づいて作成されているが、科学的な根拠という点で十分とは言えない。われわれは、PETを用いて向精神薬の脳内作用点への効果を明らかにすることによって、副作用を最小

にしつつ治療効果を最大にする合理的治療法の開発が可能になると考える。

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)薬理治療法研究として：抗精神病薬・抗うつ薬の作用・副作用と脳内特異的作用点の変化との関連を調べ、治療効果の客観的評価法を確立し、合理的治療法の開発を行う。さらに2)病態診断研究として：統合失調症および気分障害患者など機能性精神疾患の神経伝達機能の異常を調べ、病態診断および早期診断法の開発を目指した。

B. 研究方法

1) 薬理治療研究

①各種抗精神病薬による DAD2 受容体占有率の検討

健常者 21 名を対象に¹¹C]FLB457 を用い、等価換算では同等と考えられている抗精神病薬スルトプリド、スルピリド単回服用前、服用後に PET 検査を施行した。Simplified reference tissue

法を用いて線条体外 D2 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。スルトプリド、スルピリドの服用量と線条体外 D2 受容体占有率の関係を検討した。

②抗精神病薬による DAD2 受容体占有率と認知情動機能の検討

健常者 13 名を対象に抗精神病薬スルトプリド服用前後の認知、情動課題遂行中の脳活動を fMRI を用いて測定し、DAD2 受容体占有率と脳活動の関係を検討した。

③慢性期統合失調症の維持療法時の DAD2 受容体占有率の検討

統合失調症患者 16 名（スルピリド 4 名、オランザピン 5 名、ペロスピロン 7 名）を対象に、¹¹C]FLB457 を用い、側頭皮質の DAD2 受容体占有率を測定した。

④精神病薬による DA 代謝の変化

未服薬あるいは断薬中の統合失調症患者 13 名に対し抗精神病薬であるリスペリドン(mean ± SD; 2.9 ± 1.3mg)を投与し、未服薬時、服薬 1 日後、服薬 3 ヶ月後の 3 回 L-[β-¹¹C]DOPA を用いて PET を施行した。服薬 3 ヶ月後まで検査を完遂したのは 10 名であった。各被験者の前頭葉、側頭葉、前部帯状回、被殻、尾状核、視床、海馬傍回、後頭葉に ROI を設定し、各 ROI の時間放射能曲線から後頭葉を参照領域として uptake rate constant Ki 値を求め、ドーパミン合成能の指標とした。各 ROI の Ki 値について two-tailed paired-T test を行い経時変化を検討した。また、Ki 値とリスペリドン血中濃度の相関について Pearson correlation coefficient を用いて検討した。

⑤抗うつ薬・SSRI による 5-HT トランスポーター (5-HTT) 占有率の検討

脳内動態を血中の薬物動態と比較する目的で

[¹¹C]DASB を用いて健常者 5 名を対象に、抗うつ薬フルボキサミン服用前、服用 5 時間後、26 時間後、53 時間後に PET 検査を施行し、経時的に 5-HTT の占有率を算出し、同時に血中濃度の経時変化を測定した。視床に関心領域を設定し、小脳を参照領域として Multilinear reference tissue model 2 法を用いて結合能を算出した。服薬前後の結合能の差を用いて 5-HTT 占有率を算出した。また、血中動態および、受容体親和性を用いたシミュレーションを行い、実測データとの関連を検討した。

⑥抗うつ薬・SNRI による 5-HT トランスポーター (5-HTT) 占有率の検討

同様の方法で SNRI・ミルナシプランにより治療されているうつ病患者でミルナシプラン 5-HTT 占有率を調べた。

⑦うつ病における rTMS 前後での DAD2 受容体の検討

対象は大うつ病性障害の患者 9 名 (男性 4 名、女性 5 名; 平均年齢 36.4±6.1 歳) である。検査期間中は fluvoxamine 単剤とし、投与量は一定とした。PET のための健常対照群は 16 名 (女性 5 名、男性 11 名; 平均年齢は 36.1±7.4 歳) であった。rTMS は左側 DLPFC に対し、1 回のセッションにつき motor threshold の 100% の強度で 10Hz の刺激 50 発を 30 秒間隔で 20 回 (合計で 1000 発)、全 10 セッション施行した。症状評価には、ハミルトンうつ病評価尺度 Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) とベックうつ病評価尺度 Beck Depression Inventory (BDI) を用いた。PET 検査は患者 9 名中 8 名において初回 rTMS の前と最終回 rTMS の 1 日後の 2 回、健常者 16 名において 1 回施行した。リガンドには [¹¹C]raclopride を用い、左右の被殻、左右の尾状核における結合能 (binding potential; BP) を求めた。

⑧難治性うつ病における ECT 前後での 5HT1A 受容体の検討

抗うつ薬による薬物療法に十分反応せず、ECT 治

療の適応となった大うつ病性障害患者 9 名 (年齢 47.6±12.1 才) を対象とした。ECT 装置は SOMATICS 社の THYMATRON DGx を用い、矩形波による m-ECT を 1 クール症状改善まで、週 2-3 回の間隔で合計 6-7 回施行した。PET 検査は [¹¹C]WAY100635 を用いて 5HT1A 受容体を ECT 治療前後に計測した。また ECT 治療前後にハミルトンうつ病評価尺度 (HAMD) を用いて症状評価を行った。

MRI-T1 画像と coregistration した PET 画像上で左右海馬に関心領域 (ROI) を設定し、小脳を参照領域として設定した。Simplified reference tissue model を用いて定量解析し、結合能 (binding potential: BP) を算出した。

2) 病態診断研究

①DA トランスポーター (DAT) の選択的リガンド [¹¹C]PE2I の定量法の検討

6 人の健常成人男性を対象に、[¹¹C]PE2I (197-230MBq, 644-1104GBq/μmol) 静注後 90 分の dynamic PET 収集を行った。PET 計測中は動脈血採血を行い、全血、血漿の放射能濃度測定および代謝物分析を行って入力関数を得た。MRI 画像を元に線条体、中脳、視床、小脳、大脳皮質などに関心領域 Region of Interest (ROI) を設定し dynamic PET データから時間放射能曲線 (TAC) を得た。各 ROI の TAC と動脈血の入力関数を用いてコンパートメントモデル解析とグラフ解析を行い distribution volume (Vd) を求め、DAT が無い小脳を参照領域として、その他の ROI に関して distribution volume ratio (DVR) を求めた。一方、レファレンス法として original multilinear reference tissue model (MRTMo) と simplified reference tissue model (SRTM) を用いて小脳を参照領域として各 ROI の DVR を求め、動脈血を入力関数として求めた DVR と比較した。さらに、レファレンス法の適用性についてシミュレーションでの検討を行った。

② 統合失調症における DAT の検討

抗精神病薬を未服薬の統合失調症患者 8 名に対

し、 $[^{11}\text{C}]$ PE2I を用いて、線条体および視床の DAT を測定した。対照として、健常者 11 名について $[^{11}\text{C}]$ PE2I を施行した。

③ 統合失調症における DA 代謝の検討

未服薬あるいは断薬中の統合失調症患者 18 名と性別・年齢を合わせた正常対照群 20 名に対し、 $L-[\beta-^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ を用いて PET を施行した。各被験者の前頭葉、側頭葉、前部帯状回、被殻、尾状核、視床、海馬傍回、後頭葉に ROI を設定し、各 ROI の時間放射能曲線から後頭葉を参照領域として uptake rate constant K_i 値を求め、ドーパミン合成能の指標とした。各 ROI の K_i 値について one-way ANOVA を行い、患者群と正常群との間の群間比較を行った。統合失調症患者に対しては Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) を用いて精神症状の重症度を評価し、 K_i 値との相関について Pearson correlation coefficient を用いて検討した。

④ 強迫性神経障害 (OCD) における 5-HT トランスポーター (5-HTT) の検討

OCD 患者 6 名並びに対照群に致して、 $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ を 20mCi 投与し、2D モードでの PET 撮像を行なった。MRI 画像を参照しつつ関心領域を設定し、小脳を参照領域として、2-parameter multilinear reference tissue parametric imaging method (Ichise et al 2003) を用いて各関心領域における Binding Potential を算出した。

⑤ MRI、SPECT、神経心理検査を用いた高次脳機能測定

(1) 統合失調症の神経回路障害の検討

統合失調症やその近親者では、さまざまな眼球運動課題で、軽微だが特異的な異常が報告されている。とくに反応的探索眼球運動は、年齢や服薬の影響を受けず、統合失調症で特異的に低いことが知られている。これは自分の行動を確認・吟味する自己監視機能であり、統合失調症患者の外界への心的構えや対人反応を反映していると考え

られる。対象は統合失調症 8 例 (男性 4 名、女性 4 名、平均年齢 34 歳、平均教育年数 20 年、発病年齢 28 歳、ハロペリドール換算平均服薬量 7.6mg) であった。健常者 12 例は、男性 5 名、女性 7 名で、年齢および教育年数を患者群と一致させた。全例に文章と口頭にて研究内容を説明し、文書による同意を得た。MRI 検査の結果、粗大な脳形態異常をもつ例や、撮像中に 1.5mm 以上の動きのみられた例は除外した。

探索的眼球運動課題は、標的図版を提示して記銘 (4 秒間) してもらい、これを保持 (10 秒間) する。次いで、一部異なる図版を提示して照合 (4 秒間) させ、標的図版との異同を質問 (6 秒間) し、これを 15 回繰り返した。課題提示には Visible Eye (Avotec Inc.) を用いた。

(2) 視線認知の脳基盤に関する社会神経科学的研究

他者知覚は、社会的信号の認知の最も重要な領域である。他者の顔については、個人の弁別や同定、表情の認知、そして視線方向の検出が重要であり、また他者の動きについては、人は動きから情動的な信号を得るだけでなく、それに対して意図や志向性 (intentionality) があることを推測する。上側頭溝領域 (superior temporal sulcus region) は、視線の向きや動き、言語的・非言語的な口の動き、手の動き、手話やジェスチャー、個体の体の動きなどに呼応して活動する。いわゆる、生物学的な動き (biological motion) の認知に関与している。この上側頭溝領域上半部を構成する上側頭回 (superior temporal gyrus) に限局した損傷を有す症例に関して詳細な神経心理学的研究を行った。

(3) 幻触ないしは身体妄想障害の出現メカニズムに関する MEG 研究

口腔内の触覚性幻覚 (口腔内セネストパティ) の発生メカニズムを、体性感覚誘発脳磁場を用いて明らかにした。対象として、歯周外科処置を受け、その 2 ヶ月後より下顎左側第一第二小白歯付近より小白歯大 2-3 歯の「金属様物体」を

自覚するようになった症例を対象に、MEG を用いて、体性感覚刺激による SEFs を用いた病態解析を行った。

(4) 展望記憶と前頭葉障害に関する研究：

展望記憶(prospective memory)は未来に行う行為の記憶であり、社会生活を営む上で重要な記憶である。この記憶は認知心理学の記憶研究の領域では過去に起こった出来事の記憶である回想的記憶と区別されている。本研究は、展望記憶の内容を存在想起と内容想起に分け、この要素を実験的に扱ったミニデー課題をヘルペス脳炎後の側頭葉性健忘例と、くも膜下出血後前頭前野損傷を伴う前脳基底節健忘例に継時的に施行し、模擬的に提示される時刻にタイミングよく記憶された行為内容を想起することの学習が可能かどうかを検討し比較した。

(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、被曝線量はおおよそ胃の集団検診や X 線 CT 検査の被曝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、無服薬統合失調症、気分障害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. 結果および D. 考察

2) 薬理治療研究

① 各種抗精神病薬による DAD2 受容体占有率の検討

スルトプリドおよびスルピリド単回服用後の

脳内 D2 受容体占有率を算出し、用量と DAD2 受容体占有率の関係を検討した。用量の増加に従い、占有率は増加し、ED50 値(占有率が 50%を呈する値)はスルトプリドで約 10 mg、スルピリドで約 450 mg であった。両者は臨床用量としては同様とみなされているが、今回の検討から両者が大きく異なった。スルトプリドでは臨床用量とされてきた用量の 10 分の 1 で副作用なく治療することの可能性を示し、用量の大幅な見直しの必要性が示唆された。

② 抗精神病薬による DAD2 受容体占有率と認知情動機能の検討

スルトプリド 25mg 服用では抗精神病作用を発揮すると想定されている 60-70%の D2 受容体占有率が得られた。その条件下では情動課題遂行中の辺縁系などの脳活動が低下することが明らかになった。抗精神病薬が線条体外の D2 受容体に作用して、脳機能に影響を及ぼすことが示唆された。

③ 慢性期統合失調症の維持療法時の DAD2 受容体占有率の検討

慢性期の維持療法と考えられる統合失調症患者 13 名中、7 名において、急性期に必要と報告されている 70%に満たない占有率を呈していた。また、オランザピンでは側頭皮質と線条体では占有率に差は認められないこと、ペロスピロンは占有率の経時変化も検討が必要であることが示唆された。

④ 精神病薬による DA 代謝の変化

前部帯状回と尾状核における予備的結果では、服薬 1 日後に Ki 値の低下傾向が認められた。また、服薬 3 ヶ月後時点でも未服薬時に比べて両部位における Ki 値は低下傾向を示した。

⑤ 抗うつ薬による 5-HTT 占有率の検討

フルボキサミンによる 5-HTT の平均占有率は 5 時間後で約 73%、26 時間後で約 50%、53 時間後で 25%であった。占有率の検討を行った時間内で

の血中濃度の半減期は約 14 時間であった。フルボキサミンの用量用法の決定の際には血中濃度のみならず脳内 5-HTT 占有率の検討も重要であると考えられた。また、血中濃度のデータおよび受容体親和性の指標として既存のフルボキサミンの ED50 値を用いて受容体占有率の経時変化をシミュレーションした。推定された 5-HTT 占有率と実測値とは良く合致した。

⑥抗うつ薬・SNRI による 5-HT 輸送体 (5-HTT) 占有率の検討

SNRI・ミルナシプランの 5-HTT 占有率を調べたところ、150mg までの治療量では、SSRI について臨床効果が期待される 5-HTT 占有率 80% に達していなかった。この結果から、ミルナシプランは主にノルエピネフリン輸送体を遮断して効果を発揮しているか、あるいは現在の用量設定が低すぎる可能性が示唆された。

⑦うつ病における rTMS 前後での DAD2 受容体の検討

HRSD は 17.4 ± 2.6 点から 10.4 ± 6.0 点に、BDI は 20.7 ± 6.6 点から 13.6 ± 7.7 点に減少し (HRSD, $P=0.0018$; BDI, $P=0.022$)、rTMS がうつ病の治療に有用である可能性が示唆された。 $[^{11}\text{C}]$ raclopride の BP は rTMS 前の患者と健常者の比較では有意差を認めなかった。また患者における rTMS 前後の比較では有意な変化を認めなかった。健常者の frontal cortex に 1 回のみ rTMS を施行し、5 分後に PET を施行したところ $[^{11}\text{C}]$ raclopride BP が有意に減少したという先行研究がある。この結果と本研究の結果を比較して、rTMS に誘発される DA の放出は一過性である可能性、または rTMS を複数回重ねるうち DA の放出が減弱する可能性が示された。

⑧難治性うつ病における ECT 前後での 5HT_{1A} 受容体の検討

9 名全例において ECT 前後で HAMD は減少した。ECT 前の左右平均海馬での BP は 6.0 ± 1.8 、ECT

後の BP は 6.4 ± 1.4 で ECT 後に一部上昇傾向は認められたが統計学的には有意な変化とは認められなかった。

2) 病態診断研究

①DAT の選択的リガンド $[^{11}\text{C}]$ PE2I の定量法の検討

$[^{11}\text{C}]$ PE2I は線条体に高く集積し、次いで中脳、視床と続いた。中脳と視床の DVR はそれぞれ 1.53 ± 0.25 、 1.25 ± 0.13 であった。参照領域である小脳での動態は 3-compartment model の方が 2-compartment model より一致した。シミュレーションにおいては参照領域での動態が 3-compartment model であると、レファレンス法では DVR が高い領域で、より DVR を過小評価する傾向があることが分かった。MRTMo による線条体外の ROI の DVR はグラフ法による DVR とよく相関した ($y=0.90x+0.08$, $r=0.97$)。

②統合失調症における DAT の検討

線条体および視床における予備的結果では、統合失調症と健常者では DAT の結合能に差は認められなかった。

③統合失調症における DA 代謝の検討

統合失調症群では正常対照群に比べて、前部帯状回と尾状核における K_i 値が有意に亢進していた。前部帯状回における K_i 値と PANSS 陽性症状評得点、構成尺度得点 (陽性症状評価得点 - 陰性症状評価得点) の間には、正の相関が認められた。

④OCD における 5-HTT の検討

患者群と正常対照群における関心領域における BP における予備的結果では統計学的有意差は認められなかった。

⑤MRI、MEG、神経心理検査を用いた高次脳機能測定

(1) 統合失調症の神経回路障害の検討

健常者群では両側の視床に賦活がみられたが、

統合失調症群ではこのような賦活はみられなかった。健常者群では個々の例の信号値が比較的まとまっていたのに対し、統合失調症群では個人間のばらつきが大きかった。また、健常者群では前内側前頭葉の賦活を認め、統合失調症群では前部帯状回の賦活を認めた。これらは比較的近傍に位置するが、健常者では左側優位、統合失調症では右側優位の傾向があった。

統合失調症において視床の賦活が少ないという結果は、これまで各種眼球運動課題を用いて繰り返し指摘されてきた所見と一致する。それらの眼球運動課題に共通する特徴は、不必要なサッケードを抑制し、合目的な随意サッケードの生成を要する点である。統合失調症には視床の抑制機能障害があり、過剰な入力に皮質に到達するために合目的な行動ができないという視床フィルター障害仮説と矛盾しない結果であった。

また、今回の課題で賦活された前部帯状回およびその近傍の前内側前頭葉は、抑制機能とともに自己モニタリング機能をもつ。反応的探索眼球運動課題は、標的図版との異同を質問した後の主体的な確認作業を評価しており、自分の判断が正しかったかどうかをチェックしているためと考えられる。

(2) 視線認知の脳基盤に関する社会神経科学的研究

右上側頭葉回限局損傷例では、視線方向による判断障害が出現すると同時に、視線の向きが空間性注意に与える影響が見られなかった。すなわち、右上側頭葉回損傷により注意の共有の起源に強く関連している機能が障害されること、言い換えれば、上側頭葉溝領域が、shared attention という社会的認知の起源ともいえる機能に深く関与していることが示唆された。重要なことは、本例においては、視線認知障害が、視線を合わさないという症候や他者の注意への反応の異常という社会的行動の変化に反映されていたことである。これは、視線認知が、より高次の社会的認知の基盤

になっているとする仮説を支持するものであると考えられた。

(3) 幻触ないしは身体妄想障害の出現メカニズムに関する MEG 研究

尾状核外側の脳梗塞に伴う皮質-基底核の機能的再編成によって、経時的な脳内情報処理のプロセスに変化が生じ、体性感覚刺激の処理やその記憶とのマッチングにおける障害を来し、この皮質機能の再編成により幻覚が出現したと考えられた。S2 領域の機能については、未だ明らかにされていない部分も大きい。先行研究により、体性感覚刺激の入力とその統合を行っている可能性が高い。本症例は片側 S2 の限局した障害と体性感覚野の機能的再編成過程により口腔内の幻覚症状が出現した症候性の慢性体感幻覚症であると考えられた。

(4) 展望記憶と前頭葉障害に関する研究

今回の所見は、展望記憶において最も重要な要素である存在想起能力に前頭前野が重要な役割を果たしていることを示唆している。展望記憶は記憶だけでなく計画、決定、抑制的メカニズムの技能を共通の特徴としてもっている実行記憶システムであり、記憶機能とさまざまな認知過程とを統合する機能である前頭葉機能に依存していることが示された。

E. 結論

1) 薬理治療研究では、抗精神病薬の受容体占有率から臨床用量の見直しをする必要性を明らかにした。また慢性期統合失調症の維持療法における用量の再検討の必要性が示唆された。抗うつ薬による 5-HTT 占有率の経時変化から用量用法の決定に血中濃度と異なる指標が有用である可能性を示した。3) うつ病において ECT 前後でうつ症状は改善したが、ECT 前後における 5-HT_{1A} 受容体結合能には統計学的には有意な変化は認められなかった。同様に rTMS 前後でうつ症状は改善したが線条体の [¹¹C]raclopride 結合能の変化を認

めなかった。

2) 病態診断研究では、まず線条体、および線条体外 DAT の評価のため^[14C]PE2I を用いた動脈血採血を伴わないレファレンス法による解析法の有用性を示した。^[14C]PE2I を用いて、統合失調症の DAT の予備的評価を行ったが、線条体および視床において、統合失調症と健常者では DAT の結合能に差は認められなかった。L- $[\beta\text{-}^{14}\text{C}]$ DOPA を用いた神経終末の DA 合成能の評価では統合失調症患者の前部帯状回と尾状核においては DA 合成能が亢進していることが示唆された。さらに、MRI、MEG、神経心理検査を用いた高次脳機能測定によって、統合失調症や妄想障害などの病態の一端を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Koeda M, Takahashi H, Yahata N, Asai K, Okubo Y, Tanaka H. An fMRI study: cerebral laterality for lexical-semantic processing and human voice perception. *Am J Neuroradiology*. in press.
2. Koeda M, Takahashi H, Yahata N, Matsuura M, Asai K, Okubo Y, Tanaka H. Language Processing and Human Voice Perception in Schizophrenia: An fMRI study. *Biol Psychiatry* in press..
3. Takahashi H, Yahata N, Koeda M, Takano A, Asai K, Suhara T, Okubo Y. Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage*, 27:991-1001, 2005
4. Tanaka Y, Obata T, Sassa T, Yoshitome E, Asai Y, Ikehira H, Suhara T, Okubo Y, Nishikawa T. Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*; 60(3), in press
5. Takano A, Suhara T, Yasuno F, Suzuki K, Takahashi H, Morimoto T, Lee Y-J, Kusuhara H, Sugiyama Y, Okubo Y. The antipsychotic sultopride is overdosed: a PET study of drug-induced receptor occupancy in comparison with sulpiride. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9, 1-7, 2005
6. Matsuura M, Adachi N, Muramatsu R, Kato M, Onuma T, Okubo Y, Oana Y, Hara T: Intellectual disability and psychotic disorders of adult epilepsy. *Epilepsia* 46 (Suppl.1): 11-14, 2005.
7. Oda K, Matsushima E, Okubo Y, Ohta K, Murata Y, Koike R, Miyasaka N, Kato M. Abnormal regional cerebral blood flow in systemic lupus erythematosus patients with psychiatric symptoms. *J Clin Psychiatry*. 66(7):907-13, 2005
8. Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Ichimiya T, Takano A, Sudo Y, Inoue M. Abnormal effective connectivity of dopamine D2 receptor binding in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 30;138(3):197-207. 2005
9. Yahata N, Takahashi H, Okubo Y. Pharmacological modulations in human cognitive processes: an fMRI study. *J Nippon Med Sch*. 72(1):2-3, 2005
10. 大久保善朗, 須原哲也: 画像診断からみた薬物療法の評価. *カレントセラピー* Vol. 23 : 69-72, 2005
11. 大久保 善朗, 浅井邦彦: 精神科病床と脱施設化への道. *最新精神医学* 10 : 143-150, 2005
12. 大久保 善朗: 画像検査と精神科診断. *精神医学* 47 : 1162-1163, 2005
13. 大久保 善朗: 新しい抗てんかん薬の開発動向. *臨床精神医学* 34 : 1551-1555, 2005
14. 大久保 善朗, 須原哲也: 脳イメージングに

よる抗精神病薬の薬効評価. HUMAN SCIENCE
16 : 22-25, 2005

15. 館野周、大久保善朗、須原哲也: 双極性障害の最近の脳画像研究 精神科治療学 20 : 1263-1271, 2005

学会発表

1. Tateno A, Fukuta H, Sunao M, Arakawa R, Fujito T, Kobayashi T, Okubo Y: Regional cerebral blood flow in patients with both irreversible cognitive impairment and depression. 12th International Congress of International Psychogeriatric Association 2005. 9
2. Ito T, Okubo Y, Tateno A: Lack of sleep in attempted suicides of elderly people. 12th International Congress of International Psychogeriatric Association 2005.9
3. Koeda M, Takahashi H, Yahata N, Asai K, Okubo Y, Tanaka H: Neural Responses to Human Voice and Hemisphere Dominance for Lexical-Semantic Processing: An fMRI study. The 5th International Workshop On Biosignal Interpretation, Tokyo, 2005.9.6-8
4. Takano A., Suhara T., Yasuno F., Suzuki K., Takahashi H., Morimoto T., Lee YJ., Kusuhara H., Sugiyama Y., Okubo Y. Application of receptor occupancy for the re-evaluation of clinical dose. X Turku PET Symposium, Turku, May 28-31, 2005
5. 大久保善朗: うつ病の Neuro Imaging -SSRI の薬効評価-. 第 14 回房総精神科研究会学術講演会、千葉、2005.4.21
6. 館野周、伊藤敬雄、新井麻紀、青木要子、大久保善朗: 超高齢者における精神障害について: 超高齢者うつ病の特徴とその治療 第 101 回日本精神神経学会総会 2005.5
7. 大久保善朗: 分子イメージングによる抗精神

病薬の薬効評価. 第 7 回新潟臨床精神薬理フォーラム、新潟、2005.5.10

8. 大久保善朗: ニューロイメージングによる抗精神病薬の薬効評価〜統合失調症治療との関連. 第 9 回静岡スキゾフレニア研究会、静岡、2005.5.14
 9. 大久保 善朗: うつ病のニューロイメージング. 第 46 回日本神経学会総会、鹿児島、2005.5.25.25-27
 10. 大久保善朗: 脳画像解析からみた統合失調症の病態と治療. CNS フォーラム 2005. 6. 28.
 11. 太田深秀、安野史彦、高橋英彦、須原哲也、安藤智道、鈴木和年、大久保善朗: 喫煙に対する渴望に関連した脳機能局在部位と脳内ドーパミン神経系との関連に関する研究. 喫煙科学研究財団平成 16 年度助成研究発表会、東京、2005.7.21
 12. 大久保善朗: 新規抗精神病薬の薬理プロフィール. 臨床精神薬理学会 2005. 10. 12
 13. 大久保善朗: ニューロイメージングによる抗精神病薬の薬効評価. 第 396 回 北九州精神科集談会 2005. 10. 28
 14. 大久保善朗: 脳画像を用いた第二世代抗精神病薬の薬効評価. Schizophrenia フォーラム 高松. 2005. 11. 17
 15. 大久保善朗: 脳機能イメージングからみた統合失調症の薬物治療. 第 10 回日本神経精神医学会 2005. 11. 18
 16. 一宮哲哉、大久保善朗、荒川亮介、奥村正紀、館野周、伊藤敬雄、斉藤卓弥、高野晶寛、伊藤浩、須原哲也: 抗うつ薬によるセロトニンおよびノルエピネフリントランスポーター占有率に関する PET 研究. 第 38 回精神神経系薬物治療研究報告会 2005. 12. 9
 17. 大久保善朗: 脳機能画像からみた精神科薬物療法. 第 10 回精神保健指定医研修会 2005. 12. 14
- H. 知的所有権の出願・登録状況: なし。

II. 分担研究報告

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：精神疾患のドーパミン (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) 治療評価法研究として：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。3) うつ病に用いられる薬物療法以外の電気けいれん療法 (ECT) や反復性経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) の DA や 5-HT 系への影響を調べた。1) 病態診断研究の成果として、DA トランスポーター (DAT) リガンド [^{11}C]PE2I の動脈血採血を伴わないレファレンス法による解析法の有用性を示した。統合失調症の DAT の評価を行ったが、線条体および視床において、統合失調症と健常者では DAT の結合能に差は認められなかった。神経終末の DA 合成能の評価では統合失調症患者の前部帯状回と尾状核において DA 合成能が亢進しており、合成能が高いほど精神症状が重症であることが示唆された。2) 治療評価法研究では、各種抗精神病薬の用量とドーパミン D2 受容体占有率の関係を明らかにし、薬剤によっては現在の臨床用量が受容体占有率から推定される最適用量と大きく異なることが明らかとなり、臨床最適用量の再評価の必要性を明らかにした。また、抗うつ薬による 5-HT トランスポーター占有率と血中動態の経時的変化の解離を明らかにし、薬物作用部位での動態が薬物の用法の決定に有用であることを示した。3) うつ病患者における ECT 前後の海馬 5-HT $_{1A}$ 受容体結合能および rTMS 前後における線条体 DAD2 受容体結合能は有意な変化を認めなかった。

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方法となっている。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において認められ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：統合失調症におけるシナプス前 DA 伝達機能、強迫性障害の 5-HT 系の異常を調べ、これらの精神疾患の病態診断・早期診断法の検討、2) 治療評価法研究として：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。3) さらに、

薬物療法以外の電気けいれん療法 (ECT) や抗うつ効果が期待されている反復性経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) の DA や 5-HT 系への影響を調べた。

B. 研究方法

1) 病態診断研究

統合失調症

① DA トランスポーター (DAT) の選択的リガンド [¹¹C]PE2I の定量法の検討

6 人の健常成人男性を対象に、[¹¹C]PE2I (197-230MBq, 644-1104GBq/μmol) 静注後 90 分の dynamic PET 収集を行った。PET 計測中は動脈血採血を行い、全血、血漿の放射能濃度測定および代謝物分析を行って入力関数を得た。MRI 画像を元に線条体、中脳、視床、小脳、大脳皮質などに関心領域 Region of Interest (ROI) を設定し dynamic PET データから時間放射能曲線 (TAC) を得た。各 ROI の TAC と動脈血の入力関数を用いてコンパートメントモデル解析とグラフ解析を行い distribution volume (Vd) を求め、DAT が無い小脳を参照領域として、その他の ROI に関して distribution volume ratio (DVR) を求めた。一方、レファレンス法として original multilinear reference tissue model (MRTMo) と simplified reference tissue model (SRTM) を用いて小脳を参照領域として各 ROI の DVR を求め、動脈血を入力関数として求めた DVR と比較した。さらに、レファレンス法の適用性についてシミュレーションでの検討を行った。

② 統合失調症における DAT の検討

抗精神病薬を未服薬の統合失調症患者 8 名に対し、[¹¹C]PE2I を用いて、線条体および視床の DAT を測定した。対照として、健常者 11 名について [¹¹C]PE2I を施行した。

③ 統合失調症における DA 代謝の検討

未服薬あるいは断薬中の統合失調症患者 18 名と性別・年齢を合わせた正常対照群 20 名に対し、L-[β-¹¹C]DOPA を用いて PET を施行した。各被験者の前頭葉、側頭葉、前部帯状回、被殻、尾状核、視床、海馬傍回、後頭葉に ROI を設定

し、各 ROI の時間放射能曲線から後頭葉を参照領域として uptake rate constant K_i 値を求め、ドーパミン合成能の指標とした。各 ROI の K_i 値について one-way ANOVA を行い、患者群と正常群との間の群間比較を行った。統合失調症患者に対しては Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) を用いて精神症状の重症度を評価し、 K_i 値との相関について Pearson correlation coefficient を用いて検討した。

強迫性障害

① 強迫性神経障害 (OCD) における 5-HT トランスポーター (5-HTT) の検討

OCD 患者 6 名並びに対照群に致して、[¹¹C]DASB を 20mCi 投与し、2D モードでの PET 撮像を行なった。MRI 画像を参照しつつ関心領域を設定し、小脳を参照領域として、2-parameter multilinear reference tissue parametric imaging method (Ichise et al 2003) を用いて各関心領域における Binding Potential を算出した。

2) 精神薬理学的研究

抗精神病薬による治療の評価

① 各種抗精神病薬による DAD2 受容体占有率の検討

健常者 21 名を対象に [¹¹C]FLB457 を用い、等価換算では同等と考えられている抗精神病薬スルトプリド、スルピリド単回服用前、服用後に PET 検査を施行した。Simplified reference tissue 法を用いて線条体外 D2 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。スルトプリド、スルピリドの服用量と線条体外 D2 受容体占有率の関係を検討した。

② 健常者 13 名を対象に抗精神病薬スルトプリド服用前後の認知、情動課題遂行中の脳活動を fMRI を用いて測定し、DAD2 受容体占有率と脳活動の関係を検討した。

③ 慢性期統合失調症の維持療法時の DAD2 受容体占有率の検討

統合失調症患者 16 名 (スルピリド 4 名、オラ

ンザピン 5 名、ペロスピロン 7 名) を対象に、 $[^{11}\text{C}]$ FLB457 を用い、側頭皮質の DAD2 受容体占有率を測定した。

④精神病薬による DA 代謝の変化

未服薬あるいは断薬中の統合失調症患者 13 名に対し抗精神病薬であるリスペリドン(mean \pm SD; $2.9 \pm 1.3\text{mg}$) を投与し、未服薬時、服薬 1 日後、服薬 3 ヶ月後の 3 回 $L-[\beta-^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ を用いて PET を施行した。服薬 3 ヶ月後まで検査を完遂したのは 10 名であった。各被験者の前頭葉、側頭葉、前部帯状回、被殻、尾状核、視床、海馬傍回、後頭葉に ROI を設定し、各 ROI の時間放射能曲線から後頭葉を参照領域として uptake rate constant K_i 値を求め、ドーパミン合成能の指標とした。各 ROI の K_i 値について two-tailed paired-T test を行い経時変化を検討した。また、 K_i 値とリスペリドン血中濃度の相関について Pearson correlation coefficient を用いて検討した。

抗うつ薬による治療の評価

①抗うつ薬による 5-HT トランスポーター(5-HTT) 占有率の検討

脳内動態を血中の薬物動態と比較する目的で $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ を用いて健常者 5 名を対象に、抗うつ薬フルボキサミン服用前、服用 5 時間後、26 時間後、53 時間後に PET 検査を施行し、経時的に 5-HTT の占有率を算出し、同時に血中濃度の経時変化を測定した。視床に関心領域を設定し、小脳を参照領域として Multilinear reference tissue model 2 法を用いて結合能を算出した。服薬前後の結合能の差を用いて 5-HTT 占有率を算出した。また、血中動態および、受容体親和性を用いたシミュレーションを行い、実測データとの関連を検討した。

3) ECT および rTMS 研究

①うつ病における rTMS 前後での DAD2 受容体の検討

対象は大うつ病性障害の患者 9 名(男性 4 名、女性 5 名; 平均年齢 36.4 ± 6.1 歳)である。検査期間中は fluvoxamine 単剤とし、投与量は一定と

した。PET のための健常対照群は 16 名(女性 5 名、男性 11 名; 平均年齢は 36.1 ± 7.4 歳)であった。rTMS は左側 DLPFC に対し、1 回のセッションにつき motor threshold の 100% の強度で 10Hz の刺激 50 発を 30 秒間隔で 20 回(合計で 1000 発)、全 10 セッション施行した。症状評価には、ハミルトンうつ病評価尺度 Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) とベックうつ病評価尺度 Beck Depression Inventory (BDI) を用いた。PET 検査は患者 9 名中 8 名において初回 rTMS の前と最終回 rTMS の 1 日後の 2 回、健常者 16 名において 1 回施行した。リガンドには $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ を用い、左右の被殻、左右の尾状核における結合能(binding potential; BP) を求めた。

②難治性うつ病における ECT 前後での 5HT1A 受容体の検討

抗うつ薬による薬物療法に十分反応せず、ECT 治療の適応となった大うつ病性障害患者 9 名(年齢 47.6 ± 12.1 才)を対象とした。ECT 装置は SOMATICS 社の THYMATRON DGx を用い、矩形波による m-ECT を 1 クール症状改善まで、週 2-3 回の間隔で合計 6-7 回施行した。PET 検査は $[^{11}\text{C}]\text{WAY100635}$ を用いて 5HT1A 受容体を ECT 治療前後に計測した。また ECT 治療前後にハミルトンうつ病評価尺度 (HAMD) を用いて症状評価を行った。

MRI-T1 画像と coregistration した上 PET 画像上で左右海馬に関心領域(ROI)を設定し、小脳を参照領域として設定した。Simplified reference tissue model を用いて定量解析し、結合能(binding potential: BP)を算出した。

(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、被曝

線量はおおよそ胃の集団検診や X 線 CT 検査の被曝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、無服薬統合失調症、気分障害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

① DAT の選択的リガンド [^{11}C]PE2I の定量法の検討

[^{11}C]PE2I は線条体に高く集積し、次いで中脳、視床と続いた。中脳と視床の DVR はそれぞれ 1.53 ± 0.25 、 1.25 ± 0.13 であった。参照領域である小脳での動態は 3-compartment model の方が 2-compartment model より一致した。シミュレーションにおいては参照領域での動態が 3-compartment model であると、レファレンス法では DVR が高い領域で、より DVR を過小評価する傾向があることが分かった。MRTM₀ による線条体外の ROI の DVR はグラフ法による DVR とよく相関した ($y=0.90x+0.08$, $r=0.97$)。

② 統合失調症における DAT の検討

線条体および視床における予備的結果では、統合失調症と健常者では DAT の結合能に差は認められなかった。

③ 統合失調症における DA 代謝の検討

統合失調症群では正常対照群に比べて、前部帯状回と尾状核における K_i 値が有意に亢進していた。前部帯状回における K_i 値と PANSS 陽性症状評得点、構成尺度得点 (陽性症状評価得点 - 陰性症状評価得点) の間には、正の相関が認められた。

強迫性障害

① OCD における 5-HTT の検討

患者群と正常対照群における関心領域における BP における予備的結果では統計学的有意差は認

められなかった。

2) 精神薬理学的研究

抗精神病薬による治療の評価

① 各種抗精神病薬による DAD2 受容体占有率の検討

スルトプリドおよびスルピリド単回服用後の脳内 D2 受容体占有率を算出し、用量と DAD2 受容体占有率の関係を検討した。用量の増加に従い、占有率は増加し、ED₅₀ 値 (占有率が 50% を呈する値) はスルトプリドで約 10 mg、スルピリドで約 450 mg であった。両者は臨床用量としては同様とみなされているが、今回の検討から両者が大きく異なった。スルトプリドでは臨床用量とされてきた用量の 10 分の 1 で副作用なく治療することの可能性を示し、用量の大幅な見直しの必要性が示唆された。

② スルトプリド 25mg 服用では抗精神病作用を発揮すると想定されている 60-70% の D2 受容体占有率が得られた。その条件下では情動課題遂行中の辺縁系などの脳活動が低下することが明らかになった。抗精神病薬が線条体外の D2 受容体に作用して、脳機能に影響を及ぼすことが示唆された。

③ 慢性期統合失調症の維持療法時の DAD2 受容体占有率の検討

慢性期の維持療法と考えられる統合失調症患者 13 名中、7 名において、急性期に必要と報告されている 70% に満たない占有率を呈していた。また、オランザピンでは側頭皮質と線条体では占有率に差は認められないこと、ペロスピロンは占有率の経時変化も検討が必要であることが示唆された。

④ 精神病薬による DA 代謝の変化

前部帯状回と尾状核における予備的結果では、服薬 1 日後に K_i 値の低下傾向が認められた。また、服薬 3 ヶ月後時点でも未服薬時に比べて両部位における K_i 値は低下傾向を示した。

抗うつ薬による治療の評価

① 抗うつ薬による 5-HTT 占有率の検討

フルボキサミンによる 5-HTT の平均占有率は 5 時間後で約 73%、26 時間後で約 50%、53 時間後で 25%であった。占有率の検討を行った時間内の血中濃度の半減期は約 14 時間であった。フルボキサミンの用量用法の決定の際には血中濃度のみならず脳内 5-HTT 占有率の検討も重要であると考えられた。また、血中濃度のデータおよび受容体親和性の指標として既存のフルボキサミンの ED50 値を用いて受容体占有率の経時変化をシミュレーションした。推定された 5-HTT 占有率と実測値とは良く合致した。

3) ECT および rTMS 研究

① うつ病における rTMS 前後での DAD2 受容体の検討

HRSD は 17.4 ± 2.6 点から 10.4 ± 6.0 点に、BDI は 20.7 ± 6.6 点から 13.6 ± 7.7 点に減少し (HRSD, $P=0.0018$; BDI, $P=0.022$)、rTMS がうつ病の治療に有用である可能性が示唆された。 $[^{14}\text{C}]$ raclopride の BP は rTMS 前の患者と健常者の比較では有意差を認めなかった。また患者における rTMS 前後の比較では有意な変化を認めなかった。健常者の frontal cortex に 1 回のみの rTMS を施行し、5 分後に PET を施行したところ $[^{14}\text{C}]$ raclopride BP が有意に減少したという先行研究がある。この結果と本研究の結果を比較して、rTMS に誘発される DA の放出は一過性である可能性、または rTMS を複数回重ねるうち DA の放出が減弱する可能性が示された。

② 難治性うつ病における ECT 前後での 5HT_{1A} 受容体の検討

9 名全例において ECT 前後で HAMD は減少した。ECT 前の左右平均海馬での BP は 6.0 ± 1.8 、ECT 後の BP は 6.4 ± 1.4 で ECT 後に一部上昇傾向は認めたが統計学的には有意な変化とは認められなかった。

E. 結論

1) 病態診断研究のため、まず線条体、および線条体外 DAT の評価のため $[^{14}\text{C}]$ PE2I を用いた動脈

血採血を伴わないレファレンス法による解析法の有用性を示した。 $[^{14}\text{C}]$ PE2I を用いて、統合失調症の DAT の予備的評価を行ったが、線条体および視床において、統合失調症と健常者では DAT の結合能に差は認められなかった。 $L-[\beta-^{14}\text{C}]$ DOPA を用いた神経終末の DA 合成能の評価では統合失調症患者の前部帯状回と尾状核においては DA 合成能が亢進していることが示唆された。

2) 治療評価研究の結果、抗精神病薬の受容体占有率から臨床用量の見直しをする必要性を明らかにした。また慢性期統合失調症の維持療法における用量の再検討の必要性が示唆された。抗うつ薬による 5-HTT 占有率の経時変化から用量用法の決定に血中濃度と異なる指標が有用である可能性を示した。3) うつ病において ECT 前後でうつ症状は改善したが、ECT 前後における 5-HT_{1A} 受容体結合能には統計学的には有意な変化は認められなかった。同様に rTMS 前後でうつ症状は改善したが線条体の $[^{14}\text{C}]$ raclopride 結合能の変化を認めなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Takahashi H., Yahata N., Koeda M., Takano A., Asai K., Suhara T., Okubo Y. Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage*, 27:991-1001, 2005
2. Takano A., Suhara T., Yasuno F., Suzuki K., Takahashi H., Morimoto T., Lee Y-J., Kusuhara H., Sugiyama Y., Okubo Y. The antipsychotic sultopride is overdosed: a PET study of drug-induced receptor occupancy in comparison with sulpiride. *Int J Neuropsychopharmacol*, 9, 1-7, 2005
3. Inaji M., Okauchi T., Ando K., Maeda J., Haneda E., Nagai Y., Yoshizaki T., Okano H., Nariyai T., Ohno K., Obayashi S., Suhara T. Correlation between quantitative imaging and behavior in unilaterally 6-OHDA-lesioned rats.

- Brain Res, 1064 (2005) 136-145
4. Ji B., Maeda J., Higuchi M., Inoue K., Akita., H., Harashima H., **Suhara T.**
Pharmacokinetics and brain uptake of lactoferrin in rats
Life Sci., 78: 851-855, 2005
 5. Lee Y-J., Maeda J., Kusuhara H., Okauchi T., Inaji M., Nagai Y., Obayashi S., Nakao R., Suzuki K., Sugiyama Y., **Suhara T.**
In vivo evaluation of P-glycoprotein function at the blood-brain barrier in nonhuman primates using [¹¹C]verapamil.
J Pharmacol Exp Ther, 316: 647-653, 2005
 6. Fujimura Y., Ikoma Y., Yasuno F., **Suhara T.**, Ota M., Matsumoto R., Nozaki S., Takano A., Kosaka J., Zhang M.-R., Nakao R., Suzuki K., Kato N., Ito H.
Quantitative analyses of [¹⁸F]FEDAA1106 binding to peripheral benzodiazepine receptors in living human brain.
J Nucl Med, 2006; 47: 43-50
 7. Obayashi S., Matsumoto R., **Suhara T.**, Nagai Y., Iriki A., Maeda J.
Functional organization of monkey brain for abstract operation
Cortex, in press
 8. Takano A., **Suhara T.**, Ichimiya T., Yasuno F.
Time course of in vivo 5-HT transporter occupancy by fluvoxamine.
J Clin Psychopharmacol, in press
 9. Takano A., Suzuki K., Kosaka J., Ota M., Nozaki S., Ikoma Y., Tanada S., **Suhara T.**
A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy
Psychopharmacology in press
 10. Tanaka Y., Obata T., Sassa T., Yoshitome E., Asai Y., Ikehira H., **Suhara T.**, Okubo Y., Nishikawa T.
Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction
Psychiatry and Clinical Neurosciences; 60(3), in press
 11. Ota M., Yasuno F., Ito H., Seki C., Nozaki S., Asada T., **Suhara T.**,
Age-related decline of dopamine synthesis in the living human brain measured by positron emission tomography with L-[^β-¹¹C]DOPA
Life Sci., in press
 12. Kuroda Y., Motohashi N., Ito H., Ito S., Takano A., Nishikawa T., **Suhara T.**
Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on [¹¹C]raclopride binding and cognitive function in patients with depression
J Affect Dis., in press
 13. Matsumoto R., Kitabayashi Y., Narumoto J., Wada Y., Okamoto A., Ushijima Y., Yokoyama C., Takahashi H., Yasuno F., **Suhara T.**, Fukui K.
Regional cerebral blood flow change in process of recovery from anorexia nervosa.
Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, in press
 14. Takahashi H., Higuchi M., **Suhara T.**
The role of extrastriatal dopamine D2 receptor in schizophrenia
Biological Psychiatry, in press
 15. Rusjan P., Hussey D, Mamo D, Ginovart N, Yasuno F., **Suhara T.**, Houle S., Kapur S.
An Automated Method for the Extraction of Regional Data from PET Images.
Psychiatry Research neuroimaging, in press
- 学会発表
1. Takano A., **Suhara T.**, Yasuno F., Suzuki K., Takahashi H., Morimoto T., Lee YJ., Kusuhara H., Sugiyama Y., Okubo Y.
Application of receptor occupancy for the re-evaluation of clinical dose.
X Turku PET Symposium, Turku, May 28-31, 2005
 2. Inaji M., Yoshizaki T., Ando K., Okauchi T., Maeda J., Obayashi S., **Suhara T.**, Okano H., Nariai T., Ohno K.
Serial and simultaneous PET measurement of fetal nigral transplantation in hemi-Parkinson model rats with [¹¹C]PE2I and [¹¹C]raclopride.
XXIIInd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function & VIIth International Conference on Quantification of Brain Function with PET, Amsterdam, Netherlands, 2005.6.7-11
 3. Kuroda Y., Motohashi N., Ito S., Takano A., Atsuta H., Terada T., **Suhara T.**, Nishikawa T.
rTMS failed to change [¹¹C]raclopride binding in depressed patients.
8th world congress of biological psychiatry,

- Vienna, France, 2005.6.28-7.3, 2005
4. Inaji M., Nariai T., Ando K., Maeda J., Okano H., Suhara T., Ohno K.
PET Measurement of Fetal Nigral Transplantation in Hemi-Parkinson Model Rat
Congress of Neurological Surgeons Boston, 2005.10.08-12
 5. Ji B., Maeda J., Inaji M., Higuchi M., Suhara T.
Distinct glial responses in drug- and trauma- induced neurodegeneration.
2005th JSSX/13th NA ISSX Joint Meeting, Maui, October 23-27, 2005
 6. Ikoma Y., Ito H., Yamaya T., Kitamura K., Takano A., Toyama H., Suhara T.
Evaluation of error on parameter estimates in the quantitative analysis of receptor studies with positron emission tomography.
IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference 2005, Puerto Rico, October 23-29, 2005
 7. Ando K., Maeda J., Inaji M., Haneda E., Suhara T., Ishii H., Tanioka Y.
Neurobehavioral protection of single dose deprenyl against MPTP toxicity in marmosets.
Society for Neuroscience 35th Annual Meeting Washington, November 11-16, 2005
 8. Obayashi S., Matsumoto R., Suhara T., Nagai Y., Iriki A., Maeda J.
Involvement of the fronto-cerebellar circuit in abstract operation for monkeys.
Society for Neuroscience 35th Annual Meeting Washington, November 11-16, 2005
 9. Nagai Y., Obayashi S., Kikuchi T., Irie T., Suhara T.
Measurement of acetylcholinesterase activity in parkinsonian monkeys using PET with [¹¹C]MP4P.
Society for Neuroscience 35th Annual Meeting Washington, November 11-16, 2005
 10. Ando K., Ishii H., Tanioka Y., Maeda J., Suhara T.
Neuroprotective action of single dose deprenyl against MPTP-induced parkinsonism in common marmosets.
第 35 回日本神経精神薬理学会年会、大阪、2005. 7. 6-8
 11. 仙波純一、和久田真紀、須原哲也
慢性 phencyclidine 投与によるラット新生仔海馬 BDNF 低下に対して抗精神病薬は拮抗しない
第 27 回日本生物学的精神医学会 第 35 回日本神経精神薬理学会合同年会、大阪、2005. 7. 6-8
 12. 黒田裕子、本橋伸高、伊藤滋朗、高野晶寛、熱田英範、寺田倫、須原哲也、西川徹
うつ病に対する反復性経頭蓋磁気刺激療法の有用性と作用機序：ドーパミンとの関連
第 27 回日本生物学的精神医学会 第 35 回日本神経精神薬理学会合同年会、大阪、2005. 7. 6-8
 13. 太田深秀、安野史彦、高橋英彦、須原哲也、安藤智道、鈴木和年、大久保善朗
喫煙に対する渴望に関連した脳機能局在部位と脳内ドーパミン神経系との関連に関する研究
喫煙科学研究財団平成 16 年度助成研究発表会、東京、2005. 7. 21
 14. Obayashi S., Nagai Y., Suhara T., Okauchi T., Maeda J., Inaji M.
Lateral prefrontal activity of monkey brain during visuo-motor task depending on reward magnitudes.
第 28 回日本神経科学大会、横浜、2005. 7. 26-28
 15. Inaji M., Yoshizaki T., Okauchi T., Maeda J., Ando K., Obayashi S., Okano H., Nariai T., Suhara T., Ohno K.
PET evaluation of fetal transplantation to 6-OHDA rats.