

200730052A

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

分子イメージングによる精神科治療法の  
科学的評価法の確立に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 大久保 善朗

平成 20 (2008) 年 4 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の確立に関する研究  
大久保善朗

## II. 分担研究報告

1. 分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の確立に関する研究  
須原哲也
2. 分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の確立に関する研究  
松浦雅人
3. 分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価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

分子イメージングによる精神科治療法の科学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受容体やトランスポーターに作用する。Positron Emission Tomography (PET)を中心とする分子イメージング技術は、生体で受容体などの向精神薬の特異的作用点を評価できる唯一の検査法である。これまで研究で抗精神病薬では D2 受容体、抗うつ薬では 5-HT トランスポーター占有率を指標とした薬効評価法が確立しつつある。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おり、科学的な根拠という点で十分とは言えない。臨床試験に基づく科学的根拠の集積が望まれるが臨床試験には多大な人的および経済的資源を要することからくる大きな制約がある。本研究では、分子イメージングの技術を用いて、①抗精神病薬・抗うつ薬の作用・副作用と受容体やトランスポーター占有率の関連を調べ、薬効の科学的評価法を確立する。②ECT などの各種精神科治療法の効果と神経伝達系を含む脳機能の変化との関連を調べ、精神科治療法の奏功機転の神経基盤を明らかにする。③以上の結果から、各向精神薬について、受容体・トランスポーター占有率を指標にした科学的な用量設定や投与回数設定を行う。さらに、精神疾患の治癒機転にともない変化する受容体占有率などの有用な病態関連指標をサロゲート（代用）エンドポイントとして抽出する。最終的に、同指標を用いた病態診断や治療評価法を確立し、より科学的な精神科治療法の開発に役立てることを目指した。

3 年計画の初年度の本年度は以下の研究を行った。1) 新規ノルエピネフリン トランスポーター測定用リガンド(S, S)-[18F]FMeNER-D2 の定量法を開発した。2) 新規ドーパミン D2 受容体測定用アゴニストリガンド[11C]MNPA の定量法を開発した。3) 下垂体ドーパミン D2 受容体占有率と高プロラクチン血症に関する研究を行い、下垂体ドーパミン D2 受容体占有率と血中プロラクチン値が有意に相関することを明らかにした。今後、下垂体での占有率を測定することで、高プロラクチン血症を回避するための適切な薬物療法を開発できることを明らかにした。4) 機能的磁気共鳴撮像法 (fMRI) 検査用ヒト認知課題の作成とその妥当性の検証を行い、バックワード・マスキング法による認知課題と fMRI を用いることによって、被験者の情動反応を非侵襲的に評価することが可能であることを確認した。5) 社会認知の神経基盤に関する研究を行い、上側頭溝後部、前部帯状回、前頭眼窩部が社会認知に関連する神経回路であることを特定し、精神科治療評価の際に同神経回路の評価が重要であることを示した。6) 線条体外ドーパミン D2 受容体と認知機能の関連に関する研究を行い、ヒトの前頭葉機能をはじめとした高次脳機能とドーパミン神経伝達との関連を明らかにし、抗精神病薬の認知機能へ及ぼす効果について再検討が必要であることを示した。以上の成果を来年度以降、発展応用し、当初の目的である、分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の確立の達成を目指していく。

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・准教授）

## A. 目的

抗精神病薬・抗うつ薬など向精神薬は中枢神経の受容体やトランスポーターに作用する。Positron Emission Tomography (PET)を中心とする分子イメージング技術は、生体で受容体などの向精神薬の特異的作用点を評価できる唯一の検査法である。これまで研究で抗精神病薬ではD2受容体、抗うつ薬では5-HTトランスポーター占有率を指標とした薬効評価法が確立しつつある。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おり、科学的な根拠という点で十分とは言えない。臨床試験に基づく科学的根拠の集積が望まれるが臨床試験には多大な人的および経済的資源を要することからくる大きな制約がある。

本研究では、分子イメージングの技術を用いて、①抗精神病薬・抗うつ薬の作用・副作用と受容体やトランスポーター占有率の関連を調べ、薬効の科学的評価法を確立する。②ECTなどの各種精神科治療法の効果と神経伝達系を含む脳機能の変化との関連を調べ、精神科治療法の奏功機転の神経基盤を明らかにする。③以上の結果から、各向精神薬について、受容体・トランスポーター占有率を指標にした科学的な用量設定や投与回数の設定を行う。さらに、精神疾患の治癒機転にともない変化する受容体占有率などの有用な病態関連指標をサロゲート（代用）エンドポイントとして抽出する。最終的に、同指標を用いた病態診断や治療評価法を確立し、より科学的な精神科治療法の開発に役立てることを目指した。

## B. 研究方法

### 1) 新規ノルエピネフリントランスポーター測定用リガンドの定量法の開発

10名の男性健常者を対象として、新規ノルエピネフリントランスポーター測定用リガンドである (S,S)-[18F]FMeNER-D2 ((S,S)-2-( $\alpha$ -(2-[18F]Fluoro methoxy phenoxy) benzyl) morpholine-D2)を用いて、PET検査を行った。動脈血採血を行い、血液を入力関数として用い、3コンパートメントモデル解析を行い、脳内ノルエピネフリントランスポーターを定量した。さらに、尾状核を参照領域として設定し、動脈血採血を必

要とせず測定時間も短縮できる簡便な定量法と比較検討した。

### 2) 新規ドーパミン D2 受容体測定用アゴニストリガンドの定量法の開発

10名の男性健常者を対象として、新規ドーパミン D2 受容体測定用アゴニストリガンドである [11C]MNPA (2-[11C]CH30-N-n-propylnorapomorphine)を用いて、PET検査を行った。動脈血採血を行い、血液を入力関数として用い、3コンパートメントモデル解析を行い、脳内ドーパミン D2 受容体の高親和性部位を定量した。さらに、小脳を参照領域として設定し、動脈血採血を必要としない簡便な定量法と比較検討した。

### 3) 下垂体ドーパミン D2 受容体占有率と高プロラクチン血症に関する研究

単一の抗精神病薬で治療中の24名の男性統合失調症患者に対して、[11C]FLB457を用いて、側頭皮質および下垂体のドーパミン D2 受容体結合能 (BP) を測定した。未服薬状態として男性健常者に同様のPET検査を行い、以下の式より占有率を算出した。

$$\text{占有率\%} = (\text{未服薬 BP} - \text{服薬 BP}) / \text{未服薬 BP} \times 100$$

求めた占有率と血中プロラクチン値との関係を検討した。

### 4) 機能的磁気共鳴撮像法 (fMRI) 法 (fMRI) 検査用ヒト認知課題の作成とその妥当性の検証研究

ヒトの認知機能を司る脳神経基盤を明らかにする目的で、機能的磁気共鳴撮像法 (functional Magnetic Resonance Imaging、以下 fMRI) を用いた研究が広く行われるようになった。これは被験者の頭部を撮像装置内に固定した後、言語課題や注意課題などといった認知課題を遂行させ、その間の脳活動を記録し、係る認知機能と脳部位との関連性を定量的に評価するものである。fMRIで記録される測定量は BOLD 信号と呼ばれ、その大小は局所的な脳活動 (賦活) の高低を反映する。

現在、臨床で標準的に使用されている磁場強度 1.5 テスラの MRI では、3mm 程度の空間分解能で脳全体の賦活状態を可視化出来る。

この手法は近年「認知脳科学—精神医学—薬理学」を結ぶ境界領域へ応用され、抗うつ薬や抗不安薬など中枢神経系に作用する薬物の脳内動態を探る試みが行われている。特に中枢神経薬が脳機能に及ぼす作用を仔細に検討することは、治療対象である精神疾患を脳機能レベルで捉え直し、より詳細な病系の分類や、より効率的な治療法の確立に繋がる可能性があり、臨床的意義が大きいと考えられる。

そこで、fMRI 検査に適した認知課題を作成し、その妥当性を客観的に検証することを目的に研究を行った。特に、今後行う予定である精神疾患患者を対象とした研究において、使用可能な認知課題を開発することを目的とした。

対象とした被験者は、精神疾患への既往歴がなく、本人の自由意志での文書による参加同意が得られる年齢 20～59 歳の健常男女で、被験者は MRI 撮像機内で認知課題（記憶・注意・情動機能などに関連した 10 分程度の心理検査）を遂行し、その間の脳活動を fMRI によって記録した。さらに、統計解析を行うことで脳の賦活部位を定量的に明らかにし、被験者の認知機能についての検討を行った。特に、使用した認知課題によって、脳の関心部位に統計的有意な活動亢進が見られるかを精査し、当該認知課題の妥当性・有効性を検証した。今年度はとくに、情動刺激画像を短い時間で提示して、被験者への侵襲なく情動反応を計測するバックワードマスキングによる情動反応課題の開発を行った。

## 5) 社会認知の神経基盤に関する研究

発達障害や統合失調症などの精神疾患では、他者の思惑を認知し、他者の行動を予測し、自らの行動を修正する社会認知機能に障害がある。社会認知は他者の視線、表情、しぐさ、言葉のニュアンスなどを正しく知覚することから始まる。社会認知能力を獲得するには長い成長期間を通じて

対応する神経回路が完成する必要がある。また、ウィリアムス症候群などのように生来的に社会認知能力の高い病態も報告されており、社会認知機能の背景にある神経回路に関心がもたれている。

統合失調症などの精神疾患では、治療によって社会認知機能が改善する可能性がある。客観的な治療効果評価法を確立するために、今回、われわれは機能的 MRI を用いて健常者が社会認知課題遂行中に賦活される脳領域を検討し、社会認知機能の背景にある神経回路を特定することを試みた。

対象はいずれも右利きの健常成人であった。社会認知課題によって対象数は異なり、a)嫉妬惹起課題：健常成人 22 例、男性 11 名、女性 11 名、平均年齢 20.7 歳、b)妬み惹起課題：健常成人 9 例、男性 1 名、女性 8 名、平均年齢 21.5 歳、c)プライド惹起課題：健常成人 16 名、男性 8 名、女性 8 名、平均年齢 21.3 歳、d)倫理感情惹起課題：健常成人 15 名、平均年齢 20.1 歳である。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。

社会的情動を惹起する多数の刺激文を作成し、多数例の健常者に提示して惹起された情動をスコア化してもらい、最もスコアの高い刺激文群と、最も低い刺激文群を抽出した。

機能的 MRI 対象例には、抽出された刺激文を眼前のスクリーンに提示する情動惹起課題と、情動を惹起しない文章を提示する非惹起課題を繰り返すブロックデザインを実施した。MRI 撮像には 1.5T 臨床用 MRI 装置を用い、Gradient-recalled EPI 法により全脳をカバーした。撮像終了後には、惹起された情動をスコア化を求めた。fMRI 検査後、SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) を用いて画像処理を行った。

## 6) 線条体外ドーパミン D2 受容体と認知機能の関連に関する研究

ドーパミン受容体のサブタイプのうち大脳皮

質において最も分布密度の高いものがドーパミン D1 である。ドーパミン D1 受容体は線条体で最も高く発現されているが、大脳皮質ではその 20% 程度発現しており、その密度は、ドーパミン D2 受容体に比較して高い。そして、ドーパミン D1 受容体アンタゴニストをサルの前頭前野局所に投与すると、遅延反応などで測定されるワーキングメモリーが障害されることが報告されて以降、この受容体と認知機能との関連が示唆されている。一方、ドーパミン D1 受容体と比較して、ドーパミン D2 受容体は、線条体外での密度はきわめて低く、線条体の致%程度しか発現していない。これまでの用いたドーパミン D2 受容体の PET 研究は線条体を調べたものである。しかし、近年、ドーパミン D2 受容体に対する親和性が高い[11C] FLB457 や [18F] fallypride などの PET リガンドが開発され、線条体外のドーパミン D2 受容体の評価が可能となってきた。

今回、[11C] FLB457 を用いて、線条体外のドーパミン D2 受容体結合能を測定し、これと認知機能（言語性・非音譜性記憶・遂行機能・注意機能・語流個性など前頭葉機能を含んだ認知機能）との関連を検討した。

線条体外領域のドーパミン D2 受容体と認知機能との関連を調べるために、脳MRI が正常であることを確認した健常者 25 人（平均年齢 26.7 ± 4.5 歳）を対象に、[11C] FLB457 を用いて PET scan を施行し、同時に、神経心理学的検査として、Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT、言語性記憶)、Rey-Osterrieth's Complex Figure Test (ROCF、非言語性記憶) を用いて長期記憶能力を測定し、また、Keio version of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) と Verbal Fluency Test (語頭音によるものとカテゴリーによるもの) を用い遂行機能ないしは前頭葉機能の評価し、さらに、Letter Cancellation Test により注意機能を、Raven's Colored Progressive Matrices (RCPM) を用いて全般的知能を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究については、人を対象とした医学研究である点から、「ヘルシンキ宣言 (2000 年)」に基づいて倫理面について十分な配慮の上で研究計画を作成し、倫理委員会等で研究計画書、説明文書、同意書などについて審査をうけたうえで研究を開始した。その上で、実際の研究は、口頭および文書による説明と同意というインフォームドコンセントに基づいて実施した。また、本研究で PET 検査に使用する放射性リガンドについては、外部の放射薬剤の専門委員も参加する放射線医学総合研究所の治験等審査委員会の承認をうけた上で使用した。各放射性薬剤の被曝線量については、通常、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。被験者の同意能力の判定については精神保健指定医が行った。さらに、本研究に参加して頂くために治療を遅らせ、そのために不利益がもたらせないように十分な配慮につとめた。

## C. 結果

### 1) 新規ノルエピネフリントランスporter測定用リガンドの定量法の開発

(S, S)-[18F] FMeNER-D2 は視床、青斑核で高い結合 ( $BP=0.54 \pm 0.19, 0.35 \pm 0.25$ ) を示した。さらに、動脈血採血を必要とせず、通常測定時間 (240 分) より短時間の 60 分間の AUC (曲線下面積) の比を用いた簡便な定量法が、3 コンパートメントモデル解析とよく相関することも示した ( $r=0.88$ )。

### 2) 新規ドーパミン D2 受容体測定用アゴニストリガンドの定量法の開発

[11C] MNPA は、尾状核、被殻で高い結合 ( $BP=0.82 \pm 0.09, 0.59 \pm 0.11$ ) を示した。さらに、動脈血採血を必要としない、simplified reference tissue model を用いた簡便な定量法が、3 コンパートメントモデル解析とよく相関することも示した ( $r=0.97$ )。

### 3) 下垂体ドーパミン D2 受容体占有率と高プロ

## ラクチン血症に関する研究

下垂体のドーパミン D2 受容体占有率は 18.6–108.4%であり、血中プロラクチン値は 3.5–57.4 ng/mLであった。下垂体のドーパミン D2 受容体占有率と血中プロラクチン値には有意な正の相関が認められた ( $P=0.001$ )。一方、側頭皮質のドーパミン D2 受容体占有率とは相関が認められなかった ( $P=0.65$ )。

## 4) 機能的磁気共鳴撮像法 (fMRI) 法 (fMRI) 検査用ヒト認知課題の作成とその妥当性の検証研究

情動図版または表情を提示した認知課題では、不快情動または怯えた表情を呈示したとき扁桃体以外の領域の賦活も認められ、不安の認知や処理に複数の脳部位が関わっていることが示された。しかし、呈示方法を変えて、不快情動または怯えた表情を短時間 (数十ミリ秒) 見せた直後に、中性の表情を長時間 (百数十ミリ秒) 見せても、扁桃体が単独の賦活領域として示されることが確認された。

## 5) 社会認知の神経基盤に関する研究

嫉妬感情を惹起する刺激で賦活された脳部位に男女差がみられた。男性では性的・攻撃的行動と関連する扁桃体と視床下部が賦活されたのに対し、女性では上側頭溝後部が賦活された。より社会的な情動である妬みを惹起する刺激では、男女ともに前部帯状回が賦活された。さらに、単純な情動である快刺激では、腹側線条体と島/弁蓋部が賦活されたが、社会的な情動であるプライドを惹起する刺激では、右上側頭溝後部と左側頭極が賦活された。また、倫理的に称賛されるべき行動に対しては前頭眼窩部が賦活され、非難されるべき非倫理的な行動刺激では上側頭溝後部が賦活された。

## 6) 線条体外ドーパミン D2 受容体と認知機能の関連に関する研究

海馬におけるドーパミン D2 受容体結合能と言語性・非言語性の記憶課題 (RAVLT と ROCFT) の

成績との間に正の相関を認めた。MRI による測定で海馬の容積と記憶課題成績との関係を調べたが、これには相関関係は見出されなかった。さらに、海馬のドーパミン D2 受容体結合能が高い人ほど、遂行機能検査、すなわち、Keio version of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) と Verbal Fluency Test (語頭音によるもの) 課題成績が良いという関係が見出された。Verbal Fluency Test は一般的な前頭葉機能検査であるが、その中でも野菜の名前をできるだけ多くいなどのカテゴリーの語流暢性課題は側頭葉の機能も反映している。海馬のドーパミン D2 受容体結合能は、カテゴリーによる Verbal Fluency Test と相関しなかったが、より前頭葉に強く依存するある頭文字で始まる単語をできるだけ多くいってもらう頭文字の Verbal Fluency Test と強く相関した。つまり、記憶以外の他のさまざまな神経心理学的検査の中でも、WCST や頭文字の Verbal Fluency Test などの特に前頭葉に依存する課題の成績と海馬のドーパミン D2 受容体結合能との間に相関が認められた。これと反対に、前頭前野のドーパミン D2 受容体結合能は、前頭葉機能検査を含め、いずれの神経心理学的検査とも相関を示さなかった。

## D. 考察

### 1) 新規ノルエピネフリントランスポーター測定用リガンドの定量法の開発

ノルエピネフリントランスポーターは、セロトニントランスポーターと並び、抗うつ薬の主たる作用点と考えられる。これまでにも、抗うつ薬によるセロトニントランスポーター占有率の測定は数多く行われ、臨床使用量では概ね 80%以上の占有率を示すと報告されている。しかし、適切な放射性リガンドがなかったことから、ノルエピネフリントランスポーター占有率の測定は行われていなかった。今回の研究によって、(S,S)-[18F]FMeNER-D2 により脳内ノルエピネフリントランスポーターの定量解析が可能であることが示された。今後、このリガンドを用いて、

抗うつ薬のノルエピネフリントランスポーター占有率の測定を行うことは、更なる抗うつ薬の作用機序の解明につながると考えられる。

## 2) 新規ドーパミン D2 受容体測定用アゴニストリガンドの定量法の開発

ドーパミン D2 受容体占有率に関しては、70%以上の占有率で抗精神病作用が、80%以上の占有率で錐体外路症状出現するとされている。しかし治療抵抗性の統合失調症の存在など、不明な点も多い。これまでの検討はアンタゴニストリガンドを用いて行われており、受容体の高親和性部位により特異的に結合するアゴニストリガンドを用いた占有率の評価はなされていない。高親和性部位は、内在性のドーパミンの機能をより鋭敏に反映すると考えられ、今後、[11C]MNPA を用いて高親和性部位のドーパミン D2 受容体占有率の測定を行うことは、抗精神病薬の作用機序の更なる解明につながると考えられる。

## 3) 下垂体ドーパミン D2 受容体占有率と高プロラクチン血症に関する研究

抗精神病薬の主たる副作用である下垂体におけるプロラクチン分泌は、視床下部から抑制的にドーパミン神経による制御を受けており、抗精神病薬により抑制が遮断されることにより、プロラクチン分泌が促される。高プロラクチン血症を引き起こすドーパミン D2 受容体占有率については、報告により異なっていたが、このことは脳内の占有率で検討していたことが原因と考えられる。実際の作用部位である下垂体での占有率を測定することで、高プロラクチン血症を回避するための適切な占有率の検討が可能となった。今後は、この手法を用いた適切な薬剤選択や投与量の決定が可能になると考えられる。

## 4) 機能的磁気共鳴撮像法 (fMRI) 法 (fMRI) 検査用ヒト認知課題の作成とその妥当性の検証研究

不快情動または怯えた表情を短時間 (数十ミリ秒) 見せた直後に、中性の表情を長時間 (百数十ミリ秒) 見せても、扁桃体が単独の賦活領域として示されることが確認された。被験者本人には怯

えた表情を見たという自覚はなく、それにもかかわらず、fMRI によって意識下の扁桃体単独の活動を捉えることができた。したがって、このようなバックワード・マスキング法による認知課題と fMRI を用いることによって、被験者の情動反応を非侵襲的に評価することが可能であることが確認された。

## 5) 社会認知の神経基盤に関する研究

単純な情動刺激時には、快楽や食欲といった基本的な情動と関連する腹側線条体などが活性化することは、従来より繰り返し指摘されている。一方、妬み、プライド、倫理感など、より社会的な情動では上側頭溝後部、前部帯状回、前頭眼窩部など、社会認知に関連する脳部位が賦活された。

上側頭溝後部は視覚情報の腹側経路と背側経路が接合する部位である。人の視線、口の動き、表情、体の動きなどの形態情報と運動情報が入力される。他者の心の内面、心理状況、精神状態を知覚し、相手の思惑を汲み取り、行動を予測する社会認知の基礎となる部位と考えられる。

前部帯状回と前頭眼窩部は広義の辺縁系とされ、情動抑制機能をもつ。すなわち、前部帯状回は行動のモニタリングとエラー処理に関与し、情動の自己コントロールにかかわる。また、前頭眼窩部は状況推理や社会的判断にかかわっている。これらの部位が損傷されると言動の過失や、無作法を指摘する課題ができなくなり、将来を予見した行動や社会手配慮のある行動ができなくなるという臨床経験がある。

なお、嫉妬刺激を処理する脳部位に男女差があったが、男性は性的嫉妬に感受性が強く、女性は感情的嫉妬により敏感であるといった心理学的性差に関連する所見かもしれない。一般に社会認知能力は男性よりも女性で高く、社会脳の神経回路の性差について、さらに追及する必要があるように思われた。

## 6) 線条体外ドーパミン D2 受容体と認知機能の関連に関する研究



海馬におけるドーパミン D2 受容体結合能と言語性・非言語性の記憶機能との関連については、アルツハイマー患者を対象とした [11C] FLB457 を用いた PET 研究において、MRI で測定される海馬の容積と記憶課題との間に相関は認めないが、海馬のドーパミン D2 受容体の低下と記憶課題成績の低下との間に相関関係があることが報告されている。海馬の D2 受容体は、海馬におけるシナプスの可塑性にかかわっていると報告があり、この機能が長期記憶とドーパミン D2 受容体結合能との関連の背景にあると考えられる。なお、動物実験では、海馬局所にドーパミン D2 受容体アンタゴニストを投与すると記憶機能が障害され、またアゴニストを投与するとそれが改善され、さらにアセチルコリンの放出が増加することも報告されている。これらは、今回の研究結果と良く一致している。

次に、海馬のドーパミン D2 受容体と遂行機能ないしは前頭葉機能と相関について述べる。前頭前野のドーパミン D1 受容体は、ワーキングメモリーなど前頭前野がかかわる機能に疎く関わっていることは広く知られている。しかし、前頭前野の D2 受容体がこれらの機能に重要な役割を担っているというエビデンスは十分そろってはいない。一方、今回の検討では、海馬のドーパミン D2 受容体が前頭葉機能と相関を示した。メカニズムの解釈としていくつか考えられる。一つは、海馬-前頭前野回路 (hippocampal-prefrontal pathway) の関与が考えられる。すなわち、この海馬-前頭前野回路を介して、両部位が相互に作用し、海馬・前頭前野それぞれの局在機能に影響を及ぼしあっていることにより、今回の結果が説明可能である。というのは、海馬-前頭前野回路にはドーパミン系の関与が報告されており、この回路にドーパミンが作用して、両部位の神経活動や機能を調節していると考えられているからである。また、海馬のドーパミン D2 受容体は、海馬支脚 (subiculum) や歯状回 (dentate gyrus) に多く発現しており、この部位は大脳皮質との入出力のインターフェースに当たり、皮質との信号

連絡を調節するには都合の良い場所と考えられる。今後、詳細なメカニズムを解明するためには、脳局所に薬物が投与でき、高次脳機能が評価できるサルの実験が期待される。

ヒトの前頭葉機能をはじめとした高次脳機能とドーパミン神経伝達との関連を解明することは、健常者における認知機能のメカニズムを明らかにするだけでなく、統合失調症における認知障害の病態を解明し、その精神科的治療法の科学的評価法の確立するためにも重要である。今回、海馬におけるドーパミン D2 受容体結合能と記憶機能との間に正の関連があり、また、海馬のドーパミン D2 受容体結合能と遂行機能ないしは前頭葉機能との間に関連があることをしめした。今後は、人における前頭前野のドーパミン D1 受容体結合能と認知機能との関連を視野に入れ、統合失調症におけるこれらの関連の異常ないしは偏位の探索を行いたい。

## E. 結論

- 1) 新規ノルエピネフリントランスポーター測定用リガンド (S, S)-[18F]FMeNER-D2 の定量法を開発した。
- 2) 新規ドーパミン D2 受容体測定用アゴニストリガンド [11C]MNPA の定量法を開発した。
- 3) 下垂体ドーパミン D2 受容体占有率と高プロラクチン血症に関する研究を行い、下垂体ドーパミン D2 受容体占有率と血中プロラクチン値が有意に相関することを明らかにした。今後、下垂体での占有率を測定することで、高プロラクチン血症を回避するための適切な薬物療法を開発できることを明らかにした。
- 4) 機能的磁気共鳴撮像法 (fMRI) 検査用ヒト認知課題の作成とその妥当性の検証を行い、バックワード・マスキング法による認知課題と fMRI を用いることによって、被験者の情動反応を非侵襲的に評価することが可能であることを確認した。
- 5) 社会認知の神経基盤に関する研究を行い、上側頭溝後部、前部帯状回、前頭眼窩部が社会認知に関連する神経回路であることを特定し、精神科治療評価の際に同神経回路の評価が重要であることを示した。
- 6) 線条

体外ドーパミン D2 受容体と認知機能の関連に関する研究を行い、ヒトの前頭葉機能をはじめとした高次脳機能とドーパミン神経伝達との関連を明らかにし、抗精神病薬の認知機能へ及ぼす効果について再検討が必要であることを示した。以上の成果を来年度以降、発展応用し、当初の目的である、分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の確立の達成を目指していく。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- Ikeda Y, Yahata N, Ito I, Nagano M, Toyota T, Yoshikawa T, Okubo Y, Suzuki H: Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor and epidermal growth factor in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* in press. 2008
- Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Okubo Y: Neural Correlates of Human Virtue Judgment. *Cereb Cortex.* in press. 2008
- Arakawa R, Ito H, Takano A, Takahashi H, Morimoto T, Sassa T, Ohta K, Kato M, Okubo Y, Suhara T: Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D(2) receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl).* 197(2):229-35. 2008
- Takahashi H, Fujimura Y, Hayashi M, Takano H, Kato M, Okubo Y, Kanno I, Ito H, Suhara T.:Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol.* in press. 2008
- Takahashi H, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Kato M, Okubo Y. Brain Activations during Judgments of Positive Self-conscious Emotion and Positive Basic Emotion: Pride and Joy. *Cereb Cortex.* in press. 2008
- Asai Y, Takano A, Ito H, Okubo Y, Matsuura M, Otsuka A, Takahashi H, Ando T, Ito S, Arakawa R, Asai K, Suhara T.: GABA(A)/Benzodiazepine receptor binding in patients with schizophrenia using [(11)C]Ro15-4513, a radioligand with relatively high affinity for alpha5 subunit. *Schizophr Res.* 2008 Feb;99(1-3):333-340. 2008
- Adachi N, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Akanuma N, Ito M, Kato M, Onuma T:Difference in age of onset of psychosis between epilepsy and schizophrenia. *Epilepsy Res.* 78(2-3):201-6. 2008
- Matsukawa Y, Kamei S, Takahashi S, Kojima T, Nagashima M, Matsuura M, Sawada S: Eye movement and random number in NP lupus evaluation. *Clin Rheumatol* 27:237-240, 2008.
- Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T, Matsuura M : Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients. *Mov Disord* 23:in press. 2008
- Takahashi H, Kato M, Hayashi M, Okubo Y, Takano A, Ito H, Suhara T. Memory and frontal lobe functions; possible relations with dopamine D2 receptors in the hippocampus. *Neuroimage.* 15;34(4):1643-9. 2007
- Ito H., Takahashi H., Arakawa R., Takano H., Suhara T. Normal database of dopaminergic neurotransmission system in human brain measured by positron

- emission tomography. *Neuroimage*. 2008 Jan 15;39(2):555-65.
12. Ito S, Suhara T, Ito H, Yasuno F, Ichimiya T, Takano A, Maehara T, Matsuura M, Okubo Y: Changes in central 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in mesial temporal epilepsy measured by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C]WAY100635. *Epi Res* 73: 111-118, 2007.
  13. Kikuchi T, Nomura M, Tomita H, Kanai K, Konishi T, Yasuda A, Matsuura M, Kato N, Yoshiura K, Niikawa N: Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC): confirmation of linkage to 16p11-q21, but unsuccessful detection of mutations among 157 genes at the PKC-critical region in seven PKC families. *J Hum Gen* 52: 334-341, 2007.
  14. Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Mika Hayashi, Yoshiro Okubo, Akihiro Takano, Hiroshi Ito, Tetsuya Suhara,: Memory and frontal lobe functions; possible relations with dopamine D2 receptors in the hippocampus. *Neuroimage* 34:1643-1649, 2007
  15. Tatsuro Oda, Kuniaki Tsuchiya, Tetsuaki Arai, Takashi Togo, Hirotake Uchikado, Rohan de Silva, Andrew Lees, Haruhiko Akiyama, Chie Haga, Kenji Ikeda, Motoichiro Kato, Yuji Kato, Tsunekatsu Hara, Mitsumoto Onaya, Koji Hori, Hiroshi Teramoto and Itaru Tominaga : Pick ' s disease with Pick bodies: An unusual autopsy case showing degeneration of the pontine nucleus, dentate nucleus, Clarke ' s column, and lowermotor neuron. *Neuropathology* 27:81-89, 2007
  16. Yoshiyuki Shibukawa, Tatsuya Ishikawa, Yutaka Kato, Zhen-Kang Zhang, Ting Jiang, Masuro Shintani, Masaki Shimono, Toshifumi Kumai, Takashi Suzuki, Motoichiro Kato, Yoshio Nakamura: Cerebral Cortical Dysfunction in Patients with Temporomandibular Disorders in Association with Jaw Movement Observation. *Pain* 128 : 180-188, 2007
  17. Toshiyuki Kurihara and Motoichiro Kato: Accessibility and utilization of mental health care in Bali. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61:205, 2007 (letter)
  18. Yoko Tanaka, Motoichiro Kato\* , Taro Muramatsu, Fumie Saito, Seiji Sato, Haruo Shintaku, Yoshiyuki Okano, Hiroshi Kondo, Tatsushi Nukazawa : Early initiation of l-dopa therapy enables stable development of executive function in tetrahydrobiopterin deficiency. *Developmental Medicine and Child Neurology* 49: 372-376, 2007
  19. Yutaka Kato, Taro Muramatsu, Motoichiro Kato, Masuro Shintani, Haruo Kashima: Activation of right insular cortex during imaginary speech articulation. *Neuroreport* 18 (5) : 505-509, 2007
  20. Mihoko Otake, Kohei Arai, Motoichiro Kato, Takaki Maeda, Yusuke Ikemoto, Kuniaki Kawabata, Toshihisa Takagi and Hajime Asama: Experimental analysis of the attribution of own actions to the intention of self or others by the multiple forward models. *Journal of Robotics and Mechatronics* 19(4) : 482-488, 2007
  21. Yoshihide Akine, Motoichiro Kato\*, Taro Muramatsu, Satoshi Umeda, Masaru Mimura, Yoshiyuki Asai, Shuji Tanada, Takayuki Obata, Hiroo Ikehira, Haruo Kashima, Tetsuya Suhara: Altered brain activation by a false recognition task in young abstinent alcoholic patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 31(9): 1589-1597, 2007

22. Tomoko Akiyama, Motoichiro Kato, Taro Muramatsu, Satoshi Umeda, Fumie Saito, Haruo Kashima: Unilateral amygdala lesions hamper attentional orienting triggered by gaze direction. *Cerebral Cortex* 17:2593-2600, 2007
23. Ryoko Nakachi, Taro Muramatsu, Motoichiro Kato, Tomoko Akiyama, Fumie Saito, Fumihiko Yoshino, Masaru Mimura, Haruo Kashima: Progressive prosopagnosia at a very early stage of frontotemporal lobar degeneration. *Psychogeriatrics* 7:155-162, 2007
24. Yasushi Moriyma, Taro Muramatsu, Motoichiro Kato, Masaru Mimura, Tomoko Akiyama, Haruo Kashima: Frégoli syndrome accompanied with prosopagnosia in a woman with a 40-year history of schizophrenia. *The Keio Journal of Medicine* 56 : 130-134, 2007
25. Mika Hayashi, Motoichiro Kato, Kazue Igarashi, Haruo Kashima: Superior fluid intelligence in children with Asperger' s disorder. *Brain and Cognition* 66:306-310, 2008
26. Tomoko Akiyama, Motoichiro Kato, Taro Muramatsu, Takaki Maeda, Tsunekatsu Hara, Haruo Kashima: Gaze-triggered orienting is reduced in chronic schizophrenia. *Psychiatry Research* 158:287-296, 2008
27. Akira Uno, Taeko N. Wydell, Motoichiro Kato, Kanae Itoh, Fumihiko Yoshino: Cognitive Neuropsychological and Regional Cerebral Blood Flow Study of a Japanese-English Bilingual Girl with Specific Language Impairment (SLI). *Cortex* (in press)
28. Sho Yagishita, Takamitsu Watanabe, Tomoki Asari, Hiroshi Ito, Motoichiro Kato, Hiroo Ikehira, Iwao Kanno, Tetsuya Suhara, Hideyuki Kikyo: Role of left superior temporal gyrus during name recall process: An event-related fMRI study. *Neuroimage* (in press)
29. Motoichiro Kato, Takaki Maeda, Mika Hayashi, Mihoko Otake: Social and cognitive investigation on the neural mechanism of mind understanding and adaptive behavior – How do people understand other's gaze? 2006 Annual Report of "Emergence of Adaptive Motor Function through Interaction among the Body, Brain and Environment - A Constructive Approach to the Understanding of Mobiligence - "pp 127-130, 2007
30. Motoichiro Kato, Mihoko Otake, Kohei Arai, Takaki Maeda, Yusuke Ikemoto, Kuniaki Kawabata, Toshihisa Takagi, and Hajime Asama: Extended Multiple Forward Models on Attribution of Own Actions to the Intention of Self or Others. 2007 Annual Report of "Emergence of Adaptive Motor Function through Interaction among the Body, Brain and Environment" pp 127-130, 2007
31. Toshiyuki Kurihara and Motoichiro Kato: Delays in seeking psychiatric care among patients with schizophrenia in Bali, in "Health Knowledge, Attitudes and Practices" , Nova Biomedical Books, Nova Science Publishers, Inc, New York, 2007, in press
32. 館野周、大久保善朗：口腔内の痛み。臨床精神医学。 37 (1) : 33-39、2008
33. 原広一郎、大久保善朗：抗てんかん薬の使い方。レジデントノート, 9(12) : 1789-1793, 2008.
34. 加藤元一郎：アルツハイマー病の診断—神経

- 心理学的検査、日本臨床66号増刊号：264-269, 2008
35. 加藤元一郎：アルツハイマー病の治療・管理—現実見当識訓練、日本臨床66号増刊号：383-386, 2008
36. 加藤元一郎、林海香、野崎昭子：アスペルガー症候群と統合失調症辺縁群における神経心理学的問題と脳画像所見、精神科治療学 23：173-181, 2008
37. 加藤元一郎：記憶錯誤、こころの科学 (March 3) 138：78-84, 2008
38. 加藤元一郎、秋山知子：顔、表情、視線の認知と扁桃核、Clinical Neuroscience 26:413-415, 2008
39. 加藤元一郎：FHRDC (Family History - Research Diagnostic Criteria)、KEY WORD 精神 第4版、樋口輝彦ら編集、pp14-15、先端医学社、2007
40. 荒川亮介、大久保善朗：過鎮静。臨床精神医学。36 増刊号：69-72, 2007
41. 伊藤敬雄、大久保善朗：アルツハイマー型認知症におけるメラトニン補充療法の各種効果と展望。Modern Physician, 27(8)：1117-1121, 2007
42. 一宮哲哉、大久保善朗：統合失調症における小脳研究の知見。分子精神医学, 7(1)：9-13, 2007
43. 5.小島卓也,高橋栄,泰羅雅登,酒谷薫,横田正夫,坂井禎一郎,大久保起延,大久保博美,鈴木正泰,松田哲也,松浦雅人,松島英介：統合失調症の認知機能, 中枢神経回路, 感受性遺伝子を基盤にした新しい診断装置の開発—探索眼球運動の臨床応用。精神医学 2007
44. 加藤元一郎, 大武美保子, 新井航平, 前田貴記, 池本有助, 川端邦明, 高木利久, 浅間一：他者の視線・意図理解および行為における意志作用感の神経機構に関する検討—社会的認知が可能なロボットの設計をめざして、計測と制御 46:940-944, 2007
45. 雨宮美穂子、長塚紀子、原恵子、加藤元一郎：高機能自閉症者の単語理解における心像性効果、コミュニケーション障害学 24(3)：173-180, 2007
46. 船山道隆、加藤元一郎、田淵肇：失語で発症し、ほぼ完全に回復した非ヘルペス性亜急性脳炎の1例、脳と神経 59：983-989, 2007
47. 船山道隆、濱田秀伯、加藤元一郎、前田貴記、水野雅文：右側頭・頭頂葉出血後、嫉妬妄想が出現した一例、精神医学 49 (4)：369-376, 2007
48. 船山道隆、加藤元一郎：アルコール関連障害：脳神経系、最新精神医学 12 (1)：13-21, 2007
49. 加藤元一郎：アルコール依存症、今日の治療指針 2007：690-691, 2007
50. 穴水幸子、加藤元一郎：高次脳機能障害とは、地域リハビリテーション 2:12-16, 2007
51. 加藤元一郎、野崎昭子：アスペルガー症候群と統合失調症の脳画像所見と認知障害の差異について、精神神経学雑誌 109:50-54, 2007
52. 加藤元一郎、前田貴記、林海香、大武美保子：他者理解と適応的運動の社会神経科学的メカニズムの解明—特に他者の視線の理解について、平成18年度研究成果報告書「身体・脳・環境の相互作用による適応的運動機能の発現—移動知の構成論的理解」、pp129-132, 2007
53. 加藤元一郎、橋本照男、林海香、梅田聡、成烈完、小川誠二：顔検出過程(face detection)の神経基盤に関するfunctional MRI研究、小川脳機能研究所年報 Annual Report 2007: 10-11, 2007
54. Satoshi Umeda, Chihiro Kuroki, Motoichiro Kato, Seiji Ogawa：Neural Substrates of Advanced Emotion Learning. 小川脳機能研究所年報 Annual Report 2007: 6-9, 2007
55. 高畑圭輔、加藤元一郎：サバン症候群、分子精神医学 7:268-272, 2007
56. 加藤元一郎、野崎昭子：アスペルガー障害の脳血流画像所見と認知障害の特徴について、児童青年精神医学とその近接領域 48 (4)：475-479, 2007

57. 小林伸久、加藤元一郎、ヘイフト典子：精神神経疾患の転帰はニューロイメージングによって予測可能か？、*Brain and Nerve* 59(10):1203-1210, 2007
58. 幸地芳朗、福島春子、洲脇寛、加藤元一郎、松下幸生、宮川朋大、杠岳文、樋口進：我が国におけるアルコール依存症の病態と治療の現状—全治療施設・悉皆調査の結果より—、*精神神経学雑誌* 109 : 541-546, 2007
59. 杠岳文、樋口進、洲脇寛、加藤元一郎、幸地芳朗、松下幸生、宮川朋大、：アルコール依存症の薬物治療、*精神神経学雑誌* 109 : 547-550, 2007
60. 前田貴記、加藤元一郎、鹿島晴雄：統合失調症の自我障害の神経心理学的研究 (sense of agency について) —自我障害から発症機構を考える—、*脳と精神の医学* 18 : 205-209, 2007
61. 森山泰、加藤元一郎：アルコールと加齢、*臨床精神医学* 36(10):1263-1270, 2007
62. 秋山知子、加藤元一郎、村松太郎、鹿島晴雄：視線処理における側頭葉・扁桃体の役割と統合失調症、*臨床精神医学* 36 : 939-945, 2007
63. 秋山知子、加藤元一郎、村松太郎、斉藤文恵、仲地良子、鹿島晴雄：上側頭回損傷例および扁桃体損傷例の社会的認知障害、*神経心理学* 23 : 260-267, 2007
3. Arakawa R., Ito H., Takano A., Takahashi H., Morimoto T., Sassa T., Ota K., Kato M., Okubo Y., Suhara T. Striatal And Extrastriatal Dopamine D2 Receptor Occupancy By Palipericone Extended-release Tablets: A PET Study. *Brain '07 and Brain PET '07*, 2007.5.20-24 Osaka
4. Takahashi H., Fujimura Y., Hayashi M., Takano H., Kato M., Ito H., Suhara T. ASSOCIATION BETWEEN NICOTINE DEPENDENCE AND STRIATAL DOPAMINE RELEASE FOLLOWING NICOTINE TRATION. *Brain '07 and Brain PET '07*, Osaka, May 20-24, 2007
5. Ito H, Takahashi H, Arakawa R. Takano H, Suhara T. Normal database of dopaminergic neurotransmission functions in living human brain measured by PET. *The European Association of Nuclear Medicine, Copenhagen, 2007.5.20-24 Osaka*
6. 4. Tokunaga M, Seneca N, Maeda J, Sin, B-J, Okauchi T, Maruyama M, Innis R-B, Kalldon C, Suzuki K, Higuchi M, Suhara T. Glutamate·dopamine interaction in awake rats and monkeys assessed by PET and dopamine D2/3 receptor agonist radiotracer [11C]MNPA. *Neuroscience* 2007, 2007.11.3-7 San Diego
7. Higuchi S, Yuzuriha T, Kochi Y, Matsushita S, Miyakawa T, Kato M, Suwaki H(The Japan Collaborative Clinical Study on Alcohol Dependence):Clinical characteristics and treatment outcome of inpatients with alcohol dependence: results

#### 学会発表

1. M. Koeda, H. Takahashi, N. Yahata, K. Asai, M. Matsuura, H. Tanaka and Y. Okubo. Cerebral response to cognition of Human Voice Inflexion in Schizophrenia: An FMRI Study. 14th biennial Winter Workshops on Schizophrenia and Bipolar disorders.2008.2.5 Montreux
2. M. Koeda, H. Takahashi, N. Yahata, K. Asai, M. Matsuura, H. Tanaka and Y. Okubo. A functional MRI study: Cerebral Activation

- from a nationwide survey of specialized treatment hospitals, Symposium "Patterns of Alcohol Consumption and Management Systems in Diverse Countries: Roles of Gender and Socio-Cultural Environment", World Psychiatry Association International Congress, 2007.12.1 Melbourne,
8. M. Hayashi, T. Hashimoto, M. Kato, S.Umeda, M. Mimura & S.Ogawa: Top-down Processing in Face Perception Detected by Seeing-as-face Task in fMRI Study. International Neuropsychological Society, 2007 Joint Mid-Year Meeting, 2007.7.4-7, Bilbao
  9. Otake M, Arai K, Kato M, Maeda T, Ikemoto Y, Kawabata K, Takagi T, Asama H: Experimental Analysis and Computational Simulation of the Attribution of Own Actions by the Multiple Forward Models. ROBIO 2007, IEEE International Conference on Robotics and Biomimetics, 2007.12.15-18 Sanya
  10. 大久保善朗：特別講演 ニューロイメージングを用いた抗うつ薬の薬効評価 第5回多摩メンタルヘルス懇話会 2007.6.6 東京
  11. 大久保善朗：講演 分子イメージングでみた統合失調症-PETによる病態と治療効果の評価 日本精神病院協会脳画像勉強会 2007.6.20 東京
  12. 大久保善朗：特別講演ニューロイメージングでみた統合失調症治療第2回米子精神科セミナー 2007.6.22 米子
  13. 大久保善朗：ランチョンセミナー PETを用いた抗精神病薬の薬効評価第10回日本薬物脳波学会学術集会 2007.7.7 東京
  14. 肥田道彦、高橋英彦、松浦雅人、浅井邦彦、田中博、大久保善朗：声に含まれる感情の認知に関するfMRI研究. 第28回日本生物学的精神医学会 2007.7.11-13 札幌
  15. 荒川亮介、伊藤浩、奥村正紀、大久保善朗、須原哲也：抗精神病薬による下垂体ドーパミン D2 受容体占有率についての検討：高プロラクチン血症との関係 2007.7.11-13 札幌
  16. 八幡憲明、高橋英彦、浅井邦彦、鈴木秀典、大久保善朗：選択的セロトニン再取り込み阻害薬が注意機構に及ぼす影響に関する検討：薬理的fMRI研究. 2007.7.11-13 札幌
  17. 福田一、伊藤逸生、八幡憲明、高橋英彦、田井治康友、浅井邦彦、鈴木秀典、大久保善朗：統合失調症発症後の脳の形態変化に関するMRI研究 2007.7.11-13 札幌
  18. 成重竜一郎、館野周、八幡憲明、大久保善朗：うつ病における脳形態異常に対するMRI voxel-based morphometryによる検討 2007.7.11-13 札幌
  19. 下田健吾、木村真人、大久保善朗：拡散テンソルMRIを用いた認知障害を伴う老年期うつ病の検討 2007.7.11-13 札幌
  20. 伊藤逸生、八幡憲明、織田健司、高橋英彦、田井治康友、浅井邦彦、鈴木秀典、大久保善朗：統合失調症患者における脳形態変化の性差に関するMRI研究 2007.7.11-13 札幌
  21. 大久保善朗：ランチョンセミナー 循環器疾患とうつ病 第13回日本心臓リハビリテーション学会 2007.7.14 東京
  22. 大久保善朗：特別講演. てんかんの分子イメージング 第36回大阪てんかん研究会 2007.7.22 大阪
  23. 大久保善朗：特別講演. うつ病のガイドラインをめぐって 2007.9.30 東京
  24. 大久保善朗：シンポジウム 脳機能画像からみた精神科薬物療法 第17回日本臨床精神神経薬理学会 2007.9.30 大阪
  25. 生駒洋子、伊藤浩、志田原美保、関千江、木村裕一、須原哲也、菅野巖 PETを用いた脳内ドーパミン D2 受容体の占有率測定における精度評価 第47回日本核医学会 2007.11.4-6 仙台
  26. 伊藤浩、高橋英彦、荒川亮介、高野晴成、須原哲也 脳ドーパミン作動性神経伝達機能の

- 正常データベース構築 第 47 回日本核医学会学術総会 2007.11.4-6 仙台
27. 荒川亮介、伊藤浩、奥村正紀、大久保善朗、須原哲也 抗精神病薬による下垂体ドーパミン D2 受容体阻害作用と高プロラクチン血症との関係 第 47 回日本核医学会学術総会 2007.11.4-6 仙台
28. 奥村正紀、伊藤浩、荒川亮介、大久保善朗、須原哲也 スルピリド内服時の下垂体ドーパミン D2 受容体占有率の測定 第 47 回日本核医学会学術総会 2007.11.4-6 仙台
29. 大久保善朗：特別講演. 分子イメージングを用いた向精神薬の薬効評価第 36 回慶應ニューロサイエンス研究会 2007.10.28 東京
30. 大久保善朗：特別講演. 脳機能画像からみた統合失調症の薬物療法 PsyMEX 2007.11.10 郡山
31. 松浦雅人：臨床脳波と画像研究. 第 10 回日本薬物脳波学会シンポジウム 2007.7 東京
32. 松浦雅人、笠井清登：精神医学における今日の生理学研究. 第 37 回日本臨床神経生理学会学術大会シンポジウム 2007.11 宇都宮
33. 松浦雅人、市川宏伸：てんかんと発達障害. 第 37 回日本臨床神経生理学会学術大会サテライト・シンポジウム 2007.11 宇都宮
34. 松浦雅人：脳波判読のステップアップ. 第 44 回日本臨床神経生理学会技術講習会教育講演 2007.11 宇都宮
35. 松浦雅人：脳波波形と機能画像. 第 37 回日本臨床神経生理学会学術大会教育講演 2007.11 宇都宮
36. 大久保善朗：特別講演. 脳機能画像からみた精神疾患の病態と治療. 広島精神神経学会 2007.12.8 広島
37. 大久保善朗：特別講演. 脳機能画像からみた統合失調症の薬物療法 第 109 回 北信診療所医会講演会 2008.1.31 長野
38. 大久保善朗：特別講演. 脳画像からみた統合失調症の病態と治療. 第 3 回 東京五大学精神医学集談会 2008.2.14 東京
39. 大久保善朗：講演. 職場のメンタルヘルス 日本医科大学産業医研修会 2008.3.15 川崎
40. 加藤元一郎：視線と表情認知の社会認知神経科学、公開シンポジウム「社会で育つ知能と心Ⅱ」、第 3 回けいはんな社会的知能発生学研究会 2007.3.3 けいはんなプラザ
41. 加藤元一郎：精神神経科領域における認知症の診療—MC I、うつ病との関連、指定講演、第 15 回関東 PET・SPECT 研究会、2007.3.10 東京
42. 加藤元一郎：高次脳機能障害の診断—特に軽症例を中心に—、特別講演、第 6 回リハビリテーション心理職研修会 2007.3.17 横浜
43. 加藤元一郎：認知心理学の可能性—精神神経医学の立場から、シンポジウム「認知心理学の可能性」 日本認知心理学会第 5 回大会 2007.5.26-27 京都
44. 加藤元一郎：軽度発達障害の認知障害と臨床—アスペルガー障害を中心に—、特別講演、山梨精神医学研究会 2007.6.7 甲府
45. 加藤元一郎：老年期痴呆の初期における神経心理学的障害について、指定講演、第 21 回老年期痴呆研究会 2007.7.28 東京
46. 加藤元一郎：視線、表情、意図に関する社会認知神経科学—神経心理学的観点から、特別講演、第 10 回認知神経心理学研究会 2007.8.4-5 倉敷
47. 加藤元一郎：前頭葉機能障害の診かた、教育講演、第 31 回日本神経心理学会総会 2007.9.27-28 金沢
48. 加藤元一郎：アスペルガー症候群の認知障害、脳画像所見、および臨床症状の特徴についてシンポジウム 2、「発達障害と統合失調症」、日本精神病理・精神療法学会 第 30 回大会 2007.10.4-5 倉敷
49. 加藤元一郎：高次脳機能障害の評価、セミナー、北海道医療大学「言語聴覚療法セミナー」 2007.10.13 札幌
50. 加藤元一郎：記憶とその病態について、教育講演、第 31 回日本高次脳機能障害学会総会



2007.11.22-23 和歌山

51. 加藤元一郎：局在性脳損傷および統合失調症における他者の視線・意図認知障害、シンポジウム、「脳からみた社会活動」、第12回日本神経精神医学会、東京女子医科大学弥生記念講堂 2007.11.29-30 東京
52. 加藤元一郎：統合失調症における高次脳機能について、特別講演、第2回千駄木DSS臨床検討会 2008.3.3 東京
53. 加藤元一郎：前頭葉と精神神経症候、シンポジウム「前頭葉に起因する脳神経疾患」第一回関東脳核医学研究会・KBNM 2008.3.8 東京
54. 加藤元一郎：アルツハイマー病の神経心理学、老年病科セミナー、東京医科大学講堂 2008.3.18 東京
55. 船山道隆、加藤元一郎、村松太郎、三村將：Forced Gaze following がみられた両側前頭葉損傷の2例、第31回日本神経心理学会総会 2007.9.27-28 金沢
56. 竹内愛、松島英介、加藤元一郎、織田健司、林美香、泉山肇、土井賢、村田雄二、平田結喜緒：2型糖尿病患者における神経心理学的プロフィール、第31回日本神経心理学会総会 2007.9.27-28 金沢
57. 福永篤志、加藤元一郎、林海香、堀口崇、佐々木光、戸田正博、矢崎貴仁、浅田英穂、菅貞郎、井上洋、吉田一成、大谷光弘、服部光弘、水上公宏、河瀬斌：脳ドックにおける高次脳機能検査の有用性、第31回日本神経心理学会総会 2007.9.27-28 金沢
58. 前田貴士、村松太郎、加藤元一郎、鹿島晴雄：統合失調症の基本障害について、日本精神

病・精神療法学会 第30回大会 2007.10.4-5 倉敷

59. 加藤元一郎、田淵肇：成人トゥレット症候群における認知障害、脳機能画像、強迫症状に関する研究、第14回トゥレット研究会 2007.11.18 東京
60. 船山道隆、加藤元一郎：変性疾患に出現した異食症、第31回日本高次脳機能障害学会総会 2007.11.22-23 和歌山
61. 吉岡文、三村將、穴水幸子、加藤元一郎、植村研一：前交通動脈瘤術後に、強迫笑いを呈した前脳基部健忘の一例、第31回日本高次脳機能障害学会総会 2007.11.22-23 和歌山
62. 仲地良子、加藤元一郎、秋山知子、村松太郎、鹿島晴雄：慢性期統合失調症患者における顔認知障害と視線認知将外の検討 第31回日本高次脳機能障害学会総会 2007.11.22-23 和歌山
63. 寺澤悠理、梅田聡、黒崎芳子、村上健一、宮原保之、加藤元一郎、鹿島晴雄：前頭葉損傷が他者の心的状態の理解に及ぼす影響 - 自律神経反応を用いた検討 -、第31回日本高次脳機能障害学会総会 2007.11.22-23 和歌山
64. 船山道隆、稲葉貴恵、加藤元一郎、中川良尚、越部裕子、北條具仁、大住みお、加形宏子：左前頭葉内側の梗塞にて吃様症状を呈した1例、第31回日本高次脳機能障害学会総会 2007.11.22-23 和歌山

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

分子イメージングによる精神科治療法の科学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 グループリーダー

研究要旨

新規ノルエピネフリントランスポーター測定用リガンド(S,S)-[<sup>18</sup>F]FMeNER-D<sub>2</sub> および新規ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体測定用アゴニストリガンド[<sup>11</sup>C]MNPA の定量法の開発を行い、さらに簡便な定量法も確立した。これらのリガンドは、抗精神病薬および抗うつ薬の占有率測定に使用できることが示された。一方、下垂体ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率と血中プロラクチン値が有意に相関することを示した。PET を用いた分子イメージング技術は、向精神薬の作用点における動態の測定に有用であり、治療効果の判定や副作用の回避への有効な指標となることが示された。

A. 研究目的

抗精神病薬・抗うつ薬など向精神薬は中枢神経の受容体やトランスポーターに作用する。Positron Emission Tomography (PET) による分子イメージング技術は、生体で受容体やトランスポーターなどの向精神薬の特異的作用点を評価できる検査法である。本研究では、分子イメージングの技術を用いて、抗精神病薬、抗うつ薬の作用・副作用と受容体やトランスポーター占有率の関連を調べ、薬効や副作用の科学的評価法を確立することを目的としている。

B. 研究方法

1) 新規ノルエピネフリントランスポーター測定用リガンドの定量法の開発

10名の男性健常者を対象として、新規ノルエピネフリントランスポーター測定用リガ

ンドである(S,S)-[<sup>18</sup>F]FMeNER-D<sub>2</sub> ((S,S)-2-( $\alpha$ -(2-[<sup>18</sup>F]Fluoro methoxy phenoxy)benzyl) morpholine-D<sub>2</sub>)を用いて、PET 検査を行った。動脈血採血を行い、血液を入力関数として用い、3コンパートメントモデル解析を行い、脳内ノルエピネフリントランスポーターを定量した。さらに、尾状核を参照領域として設定し、動脈血採血を必要とせず測定時間も短縮できる簡便な定量法と比較検討した。

2) 新規ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体測定用アゴニストリガンドの定量法の開発

10名の男性健常者を対象として、新規ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体測定用アゴニストリガンドである[<sup>11</sup>C]MNPA (2-[<sup>11</sup>C]CH<sub>3</sub>O-N-n-propylnorapomorphine)を用いて、PET 検査を行った。動脈血採血を行い、血液を入

力関数として用い、3コンパートメントモデル解析を行い、脳内ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体の高親和性部位を定量した。さらに、小脳を参照領域として設定し、動脈血採血を必要としない簡便な定量法と比較検討した。

### 3) 下垂体ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率と高プロラクチン血症に関する研究

単一の抗精神病薬で治療中の 24 名の男性統合失調症患者に対して、[<sup>11</sup>C]FLB457 を用いて、側頭皮質および下垂体のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体結合能 (BP) を測定した。未服薬状態として男性健常者に同様の PET 検査を行い、以下の式より占有率を算出した。

$$\text{占有率\%} = (\text{未服薬 BP} - \text{服薬 BP}) / \text{未服薬 BP} \times 100$$

求めた占有率と血中プロラクチン値との関係を検討した。

#### (倫理面への配慮)

本研究については、人を対象とした医学研究である点から、「ヘルシンキ宣言 (2000 年)」に基づいて倫理面について十分な配慮の上で研究計画を作成し、倫理委員会等で研究計画書、説明文書、同意書などについて審査をうけたうえで研究を開始した。その上で、実際の研究は、口頭および文書による説明と同意というインフォームドコンセントに基づいて実施した。また、本研究で PET 検査に使用する放射性リガンドについては、外部の放射薬剤の専門委員も参加する放射線医学総合研究所の治験等審査委員会の承認をうけた上で使用した。各放射性薬剤の被曝線量については、通常、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。被験者の同意能力の判定については精神保健指定医が行った。さらに、本研究に参加して頂くために治療を遅らせ、そのために不利益がもたらせないように十分な配慮につとめた。

#### C. 研究結果

##### 1) 新規ノルエピネフリントランスポーター測定用リガンドの定量法の開発

(S,S)-[<sup>18</sup>F]FMeNER-D<sub>2</sub> は視床、青斑核で高い結合 (BP=0.54±0.19, 0.35±0.25) を示した。さらに、動脈血採血を必要とせず、通常の測定時間 (240 分) より短時間の 60 分間の AUC (曲線下面積) の比を用いた簡便な定量法が、3コンパートメントモデル解析とよく相関することも示した (r=0.88)。

##### 2) 新規ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体測定用アゴニストリガンドの定量法の開発

[<sup>11</sup>C]MNPA は、尾状核、被殻で高い結合 (BP=0.82±0.09, 0.59±0.11) を示した。さらに、動脈血採血を必要としない、simplified reference tissue model を用いた簡便な定量法が、3コンパートメントモデル解析とよく相関することも示した (r=0.97)。

##### 3) 下垂体ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率と高プロラクチン血症に関する研究

下垂体のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率は 18.6–108.4% であり、血中プロラクチン値は 3.5–57.4 ng/mL であった。下垂体のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率と血中プロラクチン値には有意な正の相関が認められた (P=0.001)。一方、側頭皮質のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率とは相関が認められなかつ

た ( $P=0.65$ )。

#### D. 考察

ノルエピネフリントランスポーターは、セロトニントランスポーターと並び、抗うつ薬の主たる作用点と考えられる。これまでも、抗うつ薬によるセロトニントランスポーター占有率の測定は数多く行われ、臨床使用量では概ね 80%以上の占有率を示すと報告されている。しかし、適切な放射性リガンドがなかったことから、ノルエピネフリントランスポーター占有率の測定は行われていなかった。今回の研究によって、(S,S)-[ $^{18}\text{F}$ ]FMeNER-D<sub>2</sub>により脳内ノルエピネフリントランスポーターの定量解析が可能であることが示された。今後、このリガンドを用いて、抗うつ薬のノルエピネフリントランスポーター占有率の測定を行うことは、更なる抗うつ薬の作用機序の解明につながると考えられる。

ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率に関しては、70%以上の占有率で抗精神病作用が、80%以上の占有率で錐体外路症状出現するとされている。しかし治療抵抗性の統合失調症の存在など、不明な点も多い。これまでの検討はアンタゴニストリガンドを用いて行われており、受容体の高親和性部位により特異的に結合するアゴニストリガンドを用いた占有率の評価はなされていない。高親和性部位は、内在性のドーパミンの機能をより鋭敏に反映すると考えられ、今後、[ $^{11}\text{C}$ ]MNPA を用いて高親和性部位のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率の測定を行うことは、抗精神病薬の作用機序の更なる解明につながると考えられる。

抗精神病薬の主たる副作用である下垂体に

おけるプロラクチン分泌は、視床下部から抑制性にドーパミン神経による制御を受けており、抗精神病薬により抑制が遮断されることにより、プロラクチン分泌が促される。高プロラクチン血症を引き起こすドーパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率については、報告により異なっていたが、このことは脳内の占有率で検討していたことが原因と考えられる。実際の作用部位である下垂体での占有率を測定することで、高プロラクチン血症を回避するための適切な占有率の検討が可能となった。今後は、この手法を用いた適切な薬剤選択や投与量の決定が可能になると考えられる。

#### E. 結論

新規ノルエピネフリントランスポーター測定用リガンド(S,S)-[ $^{18}\text{F}$ ]FMeNER-D<sub>2</sub> および新規ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体測定用アゴニストリガンド[ $^{11}\text{C}$ ]MNPA の定量法を確立した。また、下垂体ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率と血中プロラクチン値は有意に相関した。PETを用いた分子イメージング技術は、抗精神病薬や抗うつ薬の作用機序の解明に有用であり、治療効果の判定や副作用の回避へのさらなる応用の可能性が示された。

#### F. 健康危険情報

(分担研究報告書のため記載なし)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ito H., Takahashi H., Arakawa R., Takano H., Suhara T. Normal database of dopaminergic neurotransmission system in human