

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（H21 年度）

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

本研究では、Positron Emission Tomography (PET)を用いて、抗精神病薬および抗うつ薬の作用・副作用と受容体やトランスポーターとの関連を調べ、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た。抗精神病薬による高親和性部位のドーパミン D₂ 受容体占有率の測定を行い、抗精神病薬が高親和性部位も等しく阻害することを確認した。また、抗精神病薬の脳内ドーパミン生成に与える影響を検討し、抗精神病薬の服薬によりドーパミン生成能が安定化することを示した。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。

A. 研究目的

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等を評価できる検査法である。本研究では、PET を用いて、抗精神病薬の作用と受容体や生成能との関連を調べ、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た。

B. 研究方法

1) ドーパミン D₂ 受容体測定用アゴニストリガンド [¹¹C]MNPA を用いた抗精神病薬の占有率に関する研究

11名の男性健常者を対象として、ドーパミン D₂ 受容体測定用アゴニストリガンド [¹¹C]MNPA を用いて、抗精神病薬リスペリドン服薬前後の高親和性部位のドーパミン D₂

受容体を測定した。その値より、ドーパミン D₂ 受容体占有率を算出し、アンタゴニストリガンド [¹¹C]raclopride を用いた占有率と比較した。

2) [¹¹C]DOPA を用いた抗精神病薬の脳内ドーパミン生成に与える影響の研究

12名の男性健常者を対象として、ドーパミン生成能測定用リガンド [¹¹C]DOPA を用いて、抗精神病薬リスペリドン服薬前後のドーパミン生成能を測定した。その値より、ドーパミン生成能変化率を算出した。また、 [¹¹C]raclopride を用いたドーパミン D₂ 受容体占有率を測定し、ドーパミン生成能変化率との関連を検討した。

(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、臨床研究に関する倫理指針を順守した。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受けた上で使用した。各放射薬剤の被ばく線量については、通常、胃の集団検診やX線CT検査の被ばく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、本研究に参加する事で治療が遅れ、そのために不利益が生じないように十分な配慮につとめた。

C. 研究結果

1) ドーパミン D₂ 受容体測定用アゴニストリガンド [¹¹C]MNPA を用いた抗精神病薬の占有率に関する研究

[¹¹C]MNPA での占有率は 22%-65% で、 [¹¹C]raclopride での占有率は 24%-69% であった。ED₅₀ はそれぞれ 0.98mg と 1.03mg であり、差は認められなかった。

2) [¹¹C]DOPA を用いた抗精神病薬の脳内ドーパミン生成に与える影響の研究

ドーパミン D₂ 受容体占有率とドーパミン生成能変化率には有意な相関は認められなかった。一方、服薬前のドーパミン生成能と

ドーパミン生成能変化率との間には有意な負の相関が認められた (P<0.001)。

D. 考察

ドーパミン D₂ 受容体の高親和性部位は、生体内での機能により深く結びついていると考えられる。 [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い、リスペリドンにおいては低親和性部位と高親和性部位を等しく阻害することが確認された。今後は、部分アゴニスト等の作用機序の異なる抗精神病薬の検討に応用が可能であると考えられる。

服薬前のドーパミン生成能と服薬によるドーパミン生成能変化率との間には有意な負の相関が認められた事は、元来ドーパミン生成能が高い人では抗精神病薬の服薬によりドーパミン生成能が低下し、逆に元来ドーパミン生成能が低い人では抗精神病薬の服薬によりドーパミン生成能が亢進することを示している。このことは、抗精神病薬の服薬によりドーパミン生成能が安定化することを示すと考えられた。

E. 結論

抗精神病薬による、高親和性部位のドーパミン D₂ 受容体占有率の測定を行った。また、抗精神病薬の脳内ドーパミン生成に与える影響を検討した。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

Arakawa R, Okumura M, Ito H, Takano A, Takahashi H, Takano H, Maeda J, Okubo Y, Suhara T. Positron emission tomography measurement of dopamine D₂ receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia. *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20361897.

Sekine M, Arakawa R, Ito H, Okumura M, Sasaki T, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Halldin C, Suhara T. Norepinephrine transporter occupancy by antidepressant in human brain using positron emission tomography with (S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010 Mar 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20309528.

Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, Ito H, Okubo Y. Effect of electroconvulsive therapy on 5-HT_{1A} receptor binding in patients with depression: a PET study with [¹¹C]WAY 100635. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Jan 13:1-7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20067660.

Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Kodaka F, Okumura M, Otsuka T, Suhara T. Effects of the antipsychotic risperidone on dopamine synthesis in human

brain measured by positron emission tomography with L-[beta-¹¹C]DOPA: a stabilizing effect for dopaminergic neurotransmission? *J Neurosci*. 2009 Oct 28;29(43):13730-4. PubMed PMID: 19864585.

Arakawa R, Ito H, Okumura M, Takano A, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T. Extrastriatal dopamine D₂ receptor occupancy in olanzapine-treated patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009 Oct 23. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19851803.

Shidahara M, Ito H, Otsuka T, Ikoma Y, Arakawa R, Kodaka F, Seki C, Takano H, Takahashi H, Turkheimer FE, Kimura Y, Kanno I, Suhara T. Measurement error analysis for the determination of dopamine D₂ receptor occupancy using the agonist radioligand [(11)C]MNPA. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010 Jan;30(1):187-95.

2. 学会発表

Tokunaga M., Seneca N., Maeda J., Shin R., Ji B., Okauchi T., Maruyama M., Innis R.-B., Kallidon 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, San Diego, Nov 3-7, 2007*

Otsuka T., Ito H., Takahashi H., Takano H., Arakawa R., Okumura M., Kodaka F., Miyoshi M., Sekine M., Seki C., Suhara T., Halldin C.,

- Farde L.. Quantative analysis of dopamine D₂ receptor binding in human brain using PET with a agonist radioligand [¹¹C]MNPA. NeuroReceptor Mapping 2008, Pittsburg, July 17-19, 2008
- Ito H, Arakawa R, Takahashi H, Takano H, Okumura M, Ohtsuka T, Shidahara M, Suhara T. Regional differences in occupancy of dopamine D₂ receptors by second-generation antipsychotics in humans measured using PET. Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburg, July 17-19, 2008
- Ito H., Takano H., Takahashi H., Arakawa R., Suhara T.. Effects of antipsychotic drug on dopamine synthesis in humans measured by PET with [C-11]DOPA. 2009 SNM Annual Meeting, Salt Lake City, June 5-9,2009
- Ito H., Takano H., Takahashi H., Arakawa R., Miyoshi M., Kodaka F., Okumura M., Otsuka T., Suhara T.. EFFECTS OF SECOND-GENERATION ANTIPSYCHOTIC DRUG ON DOPAMINE SYNTHESIS IN HUMAN BRAIN MEASURED BY PET WITH L-[C-11]DOPA. Brain '09 & Brain PET '09, Chicago, Sep June 29-July 3rd,2009
- Kodaka F., Ito H., Takano H., Takahashi H., Arakawa R., Miyoshi M., Okumura M., Otsuka T., Nakayama K., Suhara T.. EFFECT OF RISPERIDONE ON HIGH-AFFINITY STATE OF DOPAMINE D₂ RECEPTOR; A PET STUDY WITH [C-11]MNPA. Brain '09 & Brain PET '09, Chicago, Sep June 29-July 3rd,2009
- 伊藤浩, 生駒洋子, 関千江, 鈴木和年, 須原哲也. 「C-11」DOPA による脳内ドーパミン生成の定量測定. 第46回日本核医学会学術総会. 2006.11.9-12
- 大塚達以, 伊藤浩, 高橋英彦, 高野晴成, 荒川亮介, 奥村正紀, 小高文聰, 三好美智恵, 関千江, 平安良雄, 須原哲也. ヒト脳におけるドーパミン D₂ 受容体アゴニスト放射性リガンド[¹¹C]MNPA の動態解析. 第48回日本核医学会学術総会. 2008.10.24-26
- 徳永正希. 覚醒ラットを用いたドーパミンアゴニスト[¹¹C]MNPA の PET 測定: 覚醒下と ketamine-xylazine 麻酔下の比較. 小動物インビボイメージング勉強会. 2009.1.21
- 荒川亮介, 伊藤浩, 小高文聰, 関根瑞保, 高橋英彦, 高野晴成, 須原哲也. ドーパミン D₂ 受容体アゴニストリガンド[¹¹C]MNPA を用いたアリピプラゾールの受容体占有率測定. 第49回日本核医学会学術総会. 2009.10.1-3
- 伊藤浩, 高野晴成, 高橋英彦, 荒川亮介, 小高文聰, 須原哲也. 抗精神病薬による脳内ドーパミン生成能変化の検討. 第49回日本核医学会学術総会. 2009.10.1-3
- 小高文聰. ドーパミン D₂ 受容体アゴニストリガンド[¹¹C]MNPA を用いたリスペリドンによる受容体占有率の測定. 第49回日本核医学会学術総会. 2009.10.1-3

荒川亮介. [^{11}C]MNPA を用いたアリピプラ
ドールのドーパミン D_2 受容体占有率測定.
第3回千駄木 DSS 臨床検討会. 2010.3.29

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

II-2 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

松浦雅人

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科

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の確立に関する研究

分担研究者 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

【研究要旨】 発達障害や統合失調症などは、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能力に欠陥がある。これらの社会認知機能を評価する目的で、機能的MRIを用いて健常者が他者の顔や音声に含まれる感情を判断する際の神経回路を検討した。MRI撮像の1日前と直前に他者の顔と音声を記憶してもらい、表情および音声の記憶想起、感情判断、性別判断を実施させた。その結果、顔の性別判断時には一次視覚野と紡錘状回が、感情判断時にはさらに扁桃体を含む広範な脳領域が賦活された。記憶課題では、まず前部帯状回が賦活され、ついで後部帯状回も賦活された。1日前よりも直前に覚えた顔を想起するときに後部帯状回が広範に賦活されたことから、直前には記憶回路が十分に形成されていないためと考えられた。一方、音声の性別判断時、感情判断時、記憶想起時ともに、上・中側頭回と運動前野が賦活された。さらに感情判断時には、海馬傍回と扁桃体が賦活され、記憶課題時には、これらに加えて前部帯状回と橋背側被蓋部が賦活された。全く同じ顔や音声を提示しているにもかかわらず、記憶・感情・性別判断時の脳賦活部位が異なり、これらを組み合わせることによって精神障害者の社会認知機能を評価できると考えられた。

A. 研究目的

話し手の顔と表情は、その性別や個性などのアイデンティティとともに、話し手の感情の情報も含んでいる。先行研究では、他者の顔を認識するときは後頭葉の一次視覚野と紡錘状回が賦活されることが知られているが、感情を含む顔を記憶し想起するときの脳活動については十分に検討されていない。また、話し手の音声は、話しの内容だけでなく、声の抑揚などによってその感情を反映する。他者の音声を記憶し想起することは円滑な意思疎通にとって重要であるが、その際の脳活動の検討も十分でない。そこで今回、

顔や音声の記憶課題、それぞれに含まれる感情の判断課題、性別の判定課題を遂行中の脳活動をMRIを用いて撮像し、記憶する時期の違いの影響についても検討した。

B. 研究方法

1) 対象

本実験の内容を口頭で説明し、文書により同意の得られた健常対象群13名を対象として、実験の24時間前と45分前に、顔写真と音声を記憶させた。

2) 課題

顔課題には Japanese and Caucasian

Facial Expressions of Emotion (JACFEE) と Japanese and Caucasian Neutral Faces (JACNeuF) を用いた。JACFEE の中から happiness、sadness の感情価の高い顔写真を、JACNeuF からは Neutral の顔写真を、日本人と欧米人、および男女の割合が半数ずつになるように抽出した。音声課題にはさまざまな感情が「ah」という声のみで表現されている Montreal Affective Voices (MAV) を用い、その中から happiness、sadness、neutral の3つの音声を選択した。そして、顔あるいは音声が記憶にあるかないかの記憶課題、「positive」か「neutral」か「negative」かの感情判断課題、「男性」か「女性」かの性別判断課題を、ボタン押しで実行させた。

4) fMRI 撮像と画像解析

臨床用 PHILIPS 社製 3.0 テスラ MRI 装置を用い、ISI=4.25 sec、4.75 sec、5.25 sec、TR=2500msec、TE=35msec、スライス枚数 25、スライス厚 5mm、計 230 枚、flip angle 90° で撮像した。

データの解析には SPM5 (Welcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用い、realign、normalize、smoothing を行い、一般線形モデルで統計的推計を行った。

C. 結果

顔課題および音声課題のパフォーマンスは、いずれも性別判断<感情判断<記憶課題の順に、反応時間が長くなった。顔記憶課題では、見知った顔の反応時間が 1.0~1.1 秒であったのに対し、見知ら

ぬ顔の反応時間は 1.8 秒と有意に延長した。記憶課題については、顔および音声課題ともに、24 時間前に記憶した場合の方が、45 分前に記憶した場合よりも正答率が高かった。

顔課題提示直後には感情判断で最も賦活が大きく、一次視覚野と紡錘状回に加えて下側頭葉と扁桃体が活性化した。ボタン押し直後には性別判断課題で最も賦活が大きく、一次視覚野と紡錘状回が賦活された。記憶課題中の脳賦活領域の時系列をみると、1 秒前から徐々に前部帯状回が賦活され、2 秒後には前部帯状回に加えて後部帯状回が賦活された。3 秒後にはいずれも賦活領域が小さくなり、次の課題提示の直前には再び前部帯状回が賦活された。24 時間前に記憶した顔写真の想起では前部帯状回がわずかに賦活されるのみであったが、45 分前では前部帯状回に加えて後部帯状回も賦活された。

音声課題の記憶判断、感情判断、性別判断ともに、上・中側頭回と運動前野が賦活された。感情判断ではさらに海馬傍回と扁桃体の賦活が認められた。記憶判断では、これらに加えて前部帯状回と橋背側被蓋部が活性化した。

D. 考察

顔刺激を提示すると 200 ミリ秒程度で一次・二次視覚野や紡錘状回が活動することが知られているが、表情に感情が強く含まれているとさらに早い潜時で処理されるという。今回の検討でも感情判断時に扁桃体が賦活され、皮質で精緻な情報処理が行われる経路とは別に、粗く速い処理を行う皮質下経路による結果と考

えられた。また、見知らぬ顔の処理には時間を要し、とくに直前に記憶した顔照合で帯状回が活発に活動したのは記憶回路が未形成なためかもしれない。帯状回賦活の経時的変化より、前部帯状回において記憶が想起され、後部帯状回で照合されたと考えられた。

音声課題の感情判断では聴覚皮質と運動前野に加えて、扁桃体や海馬傍回が賦活され、音声の詳細な処理を行う皮質回路とともに、感情判断のための粗く速い皮質下回路の存在が確認された。また、音声の記憶課題では顔課題と同様に前部および後部帯状回が賦活され、記憶の想起と照合を行っていると考えられた。音声を1日前に記憶したときが直前に記憶した場合よりも正答率が高いことから、顔や音声の記憶後の睡眠によってプライミング効果が出現したと考えられる。

今回の結果は、前部帯状回の損傷例は他者の表情や音声に含まれる個性を認識できなくなるという症例報告と一致する。感情を含む他者の顔や音声を記憶させ、記憶・感情・性別判断に関する遅延課題を組み合わせることで、各種精神障害者の社会認知機能を評価できると考えられた。

E. 結論

顔の表情認識では視覚野や扁桃体が賦活され、顔の表情の記憶想起時には帯状回や海馬が賦活される。また、感情を含む音声の認識では聴覚皮質と扁桃体が賦活され、記憶想起時には海馬傍回や帯状回を含む脳回路が活性化された。全く同じ顔や音声を提示しているにも関わらず、記憶・情動・性別と判断の内容を変えることに

よって動員される神経回路が異なり、記憶の時期の違いによっても異なった。これらを組み合わせることによって、臨床例の社会認知機能を評価できると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Aritake-Okada S, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Kuriyama K, Matsuura M, Takahashi K, Higuchi S, Mishima K: Time estimation during sleep relates to the amount of slow wave sleep in humans. *Neurosci Res* 63: 115-121, 2009.

2. Enomoto M, Endo T, Suenaga K, Miura N, Nakano Y, Kohtoh S, Taguchi Y, Aritake S, Higuchi S, Matsuura M, Takahashi K, Mishima K: Newly developed waist actigraphy and its sleep/wake scoring algorithm. *Sleep Biol Rhythms* 7: 17-22, 2009.

3. Fukumoto-Motoshita M, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Kanaka N, Matsushima E, Taira M, Kojima T, Matsuda T: Hyperfrontality in patients with schizophrenia during saccade and antisaccade tasks: a study with fMRI. *Psychiatry Clin Neurosci* 63: 209-217, 2009.

4. Hirota S, Matsuura M, Masuda H, Ushiyama A, Wake K, Watanabe S, Taki M, Ohkubo C: Direct observation of microcirculatory parameters in rat brain after local exposure to radio-frequency electromagnetic field. *Environmentalist* 29: 186-189, 2009.

5. Kamei S, Morita A, Tanaka N, Matsuura M, Moriyama M, Kojima T, Arakawa Y, Matsukawa Y, Mizutani T, Sakai T, Oga K, Ohkubo H, Matsumura H, Hirayanagi K: Relationships between quantitative EEG alterations and the severity of hepatitis C based on liver biopsy in interferon- α treated patients. *Inter Med* 48: 975-980, 2009.

6. Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y: When your gain is my pain and your pain is my gain: Neural correlates of envy and Schadenfreude. *Science* 323: 937-939, 2009.

7. Takahashi H, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Takemura K, Matsuura M, Kato M, Okubo Y: Impact of changing the Japanese term for "schizophrenia" for reasons of stereotypical beliefs of schizophrenia in Japanese youth. *Schizophr Res* 112: 149-152, 2009.

8. Adachi N, Akanuma N, Ito M, Kato M, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Onuma T: Epileptic, organic and genetic vulnerabilities for timing of the development of interictal psychosis. *Br J Psychiatry* 196: 212-216, 2010.

9. Seki Y, Akanmu MA, Matsuura M, Yanai K, Honda K: Alpha-fluoromethylhistidine, a histamine synthesis inhibitor, inhibits orexin-induced wakefulness in rats. *Behavioral Brain Res* 207: 151-154, 2010.

10. Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga M, Higuchi S, Aritake S, Hida A, Tamura M, Matsuura M, Kaneita Y, Takahashi K, Mishima K: Sleep-related problems and use of hypnotics in inpatients of acute hospital wards. *Gen Hosp Psychiatry* 32: 2010 (in press)

11. Matsuura M: Antiepileptic drugs and psychosis in epilepsy. Matsuura M, Inoue Y (Eds.) *Neuropsychiatric Issues in Epilepsy*. John Libbey, 2010 (in press).

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II-3 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

加藤元一郎

慶應義塾大学医学部精神神経科

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 加藤元一郎 慶應義塾大学医学部精神神経科 准教授

研究要旨

統合失調症においては、ドパミン神経系の活動亢進によって精神病症状が引き起こされるとのドパミン仮説が広く知られている。しかし、生体での脳内ドパミン合成能や、ドパミン合成能と精神病症状の重症度との関連については、その方法の難しさからあまり研究されていない。本研究では、L-[β - ^{11}C]DOPA を用いて PET を行い、統合失調症群と健常対照群でのドパミン合成能を比較すると共に、統合失調症群における精神病症状の重症度とドパミン合成能の相関について検討した。統合失調症群では対照群に比べ左尾状核でのドパミン合成能が亢進していることが示された。また、両側視床と右側頭葉においては、対照群との間にドパミン合成能の有意差は認めなかったものの、精神病症状の重症度とドパミン合成能の間に有意な正の相関が認められ、精神病症状が重度なほどドパミン合成能が亢進していることが示唆された。本研究の結果である統合失調症での左尾状核のドパミン合成能亢進は、ドパミン仮説を支持するものである。また、両側視床と右側頭葉における統合失調症症状の重症度とドパミン合成能の相関を認めた本研究の結果は、統合失調症の病態生理を考える上で重要な示唆を与えると思われる。

A. 研究目的

統合失調症においては、ドパミン神経系の活動亢進によって精神病症状が引き起こされるとのドパミン仮説が広く知られている。しかし、生体内でその仮説を検証するのは困難であり、生体での脳内ドパミン合成能や、ドパミン合成能と精神病症状の重症度との関連については、方法の難しさからあまり研究されていない。Positron Emission Tomography (PET) の開発により、生体内での神経伝達の計測が可能となり、ドパミン仮説についても PET を用いた研究が試みられている。統合失調症におけるドパミン神経系の後シナプス機能については、D₂ 受容体結合能を検討した先行研究がいくつかあり、線条体での報告は一致しないものの、線条体外については前部帯状回及び視床で D₂ 受容体結合能の低下を認めたとの報告がある。シナプス間機能については、線条体におけるドパミン放出の亢進を認めた報告がある一方で、ドパミントランスポーター結合能については対照群と差がない

との報告があり、前シナプスにおけるドパミン合成の亢進が示唆されていた。6-[^{18}F]fluoro-L-DOPA を用いた PET により前シナプスでのドパミン合成能を検討した先行研究がいくつかあるが、結果は一致していない。PET のリガンドとして L-DOPA を用いた場合、代謝物である 3-O-メチル体が脳血流関門を通過し測定誤差の一因となると考えられているが、6-[^{18}F]fluoro-L-DOPA に比べて L-[β - ^{11}C]DOPA は 3-O-メチル体の影響が少ないと報告されており、より正確な計測が行えると期待できる。本研究では、L-[β - ^{11}C]DOPA を用いて PET を行い、統合失調症群と健常対照群でのドパミン合成能を比較すると共に、統合失調症群における精神病症状の重症度とドパミン合成能の相関について検討することとした。

B. 研究方法

統合失調症 18 例(男性 8 例、女性 6 例) (統合失調症群) と健常対照 20 例(男性 10 例、女性 10 例) (対照群) に対し、L-[β - ^{11}C]DOPA を用いた PET 検査を施行した。統合失調症

患者は、未服薬(14例)のもの、あるいは3か月以上断薬していたもの(4例)とした。統合失調症群と対照群は、年齢、性別、利き手、教育歴で一致させた。脳に器質的な異常のあるもの、アルコールや薬物への依存の既往があるもの、気分障害の既往のあるものは除外とし、小脳のう胞のため、患者1例を除外した。統合失調症群に対しては、Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) 日本語版を3名の精神科医が施行し、統合失調症の診断を確認するとともに、陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale (以下 PANSS))を施行し、精神病症状の重症度を評価した。対照群に対しては、精神神経学的異常がないこと、一親等以内の親族に精神神経学的疾患のあるものがないことを確認した。

血中の中性アミノ酸の検査に対する影響を避けるため、全ての被験者は PET 検査 4 時間前から禁食とした。L-[β - ^{11}C]DOPA (373.0 \pm 14.1 MBq, 9.9-156.4 GBq/ μmol) を静脈注射し、注射直後から 64 分間 PET 検査を行い、データとして時間放射能曲線を得た。全ての被験者に対して頭部 MRI を施行し、得られた PET データの加算画像に重ね合わせ、左右の前部前頭葉、側頭葉、前部帯状回、海馬傍回、視床、尾状核、被殻に関心領域を設定した。関心領域は、3名の研究者によって診断をブラインドとして設定され、最も頻繁に中央値をとった研究者の設定した関心領域を解析に用いた。それぞれの関心領域の時間放射能曲線を、グラフ法を用いて解析し、ドパミン合成能の指標となる Ki 値を部位ごとに算出した。それぞれの関心領域の Ki 値に対し、被験者の年齢を共変量とした一変量の共分散分析を行い、統合失調症群と対照群の間で群間比較を行った。また、統合失調症群でのそれぞれの関心領域の Ki 値と PANSS 得点との間で、相関係数を算出した。有意水準はいずれも両側検定で 0.05 以下とした。

C. 研究結果

統合失調症群は対照群に比し、左尾状核で Ki 値が有意に上昇していた(統合失調症群: Ki = 14.66 \pm 2.38、対照群: Ki = 12.89 \pm 2.68)。他の部位では、群間の有意差を認めなかった。統合失調症群において、Ki 値

と PANSS 得点との相関を検討したところ、両側視床で、Ki 値と PANSS 合計点との間に有意な正の相関が認められた(左: r = 0.620、右: r = 0.470)。また右側頭葉では、Ki 値と PANSS 合計点との間には有意な相関を認めなかったが、下位尺度である陽性症状評価尺度得点と Ki 値の間には有意な正の相関を認めた(r = 0.603)。

D. 考察

これらの結果から、統合失調症群では対照群に比べ左尾状核でのドパミン合成能が亢進していることが示された。また、両側視床と右側頭葉においては、対照群との間にドパミン合成能の有意差は認めなかったものの、精神病症状の重症度とドパミン合成能の間に有意な正の相関が認められ、精神病症状が重度なほどドパミン合成能が亢進していることが示唆された。

先行研究の多くは 6-[^{18}F]fluoro-L-DOPA をリガンドとして用いており、線条体でのドパミン合成能の亢進を報告している研究が多いものの、報告は一定していない。その一つの要因として、患者群が均一でないことがあげられる。研究によっては、統合失調症だけでなく不均一な精神病や統合失調感情障害の症例を含んでおり、抗精神病薬を服薬している症例を含んでいる研究もある。また、6-[^{18}F]fluoro-L-DOPA と L-[β - ^{11}C]DOPA のリガンドとしての性質の違いもあげられる。代謝物である 3-O-メチル体は測定誤差の要因となり得ることが知られており、3-O-メチル体の影響を減弱させて 6-[^{18}F]fluoro-L-DOPA を用いた先行研究では、統合失調症患者ではドパミンの合成だけでなく代謝も亢進していたとされる。本研究と同様 L-[β - ^{11}C]DOPA を用いた Lindstrom らの先行研究では、線条体に加えて内側前部前頭葉でもドパミン合成能の亢進を報告しているが、本研究では左尾状核のみでドパミン合成能の亢進を認めた。Lindstrom らの研究では、本研究での統合失調症群より精神病症状の重症度が重く、今回の結果との不一致の一因として考えられる。尾状核は被殻より認知機能や感情との機能的相関が強いとされており、病態生理上の意義はより大きく、左側であることは他の先行研究と一致している。

ドパミン合成能と精神症状の重症度との相関の検討では、視床でのドパミン合成能と精神症状の重症度との間に有意な正の相関を認めた。統合失調症における視床での血流や代謝の異常は多くの先行研究で示されており、D₂受容体結合能の低下も報告されている。また、視床は脳の感覚入力に大きな役割を担っており、視床でのドパミン神経系の伝達亢進が感覚入力のふり分け (sensory gating) 機能に障害をもたらすとの報告もある。Sensory gating 機能の障害は、脳に意味のない感覚入力をもたらすことで思考や行動の障害を引き起こし、統合失調症の陽性症状、陰性症状を惹起させるとの説があり、ある先行研究は、ハロペリドールによる治療後のドパミン合成能の変化と陰性症状の改善の関連は、視床においてのみ認められたと報告している。視床のドパミン神経系は、統合失調症の陽性症状、陰性症状の双方に関連していると考えられ、その詳細について今後さらなる検討が待たれる。

本研究では、右側頭葉でのドパミン合成能と陽性症状の間にも有意な正の相関が認められた。先行研究では、幻聴や思考障害と右側頭葉との関連が報告されている。また、D₂受容体の結合能の低下も報告されているが、陽性症状の重症度との相関を示した報告はなく、今後更に検討を要すると考えられる。

本研究の問題点として、喫煙者を含んでいることがあげられる。喫煙はドパミン合成能に影響するとの報告があるが、今回の統合失調症群での喫煙率は対照群より若干高いのみであった (統合失調症群 33%、対照群 20%)。また、ドパミン合成能には性差があるとの報告もあるが、本研究では男女双方を含んでいる。しかし本研究では群間で性別を一致させており、予備的な検討ではドパミン合成能の性差も認めなかった。過去に統合失調症でのドパミン合成能を検討した研究に比べ、本研究の症例数は最多ではあるものの、より詳細な検討のためには依然症例数が少ないことも、問題点として挙げられる。

E. 結論

以上、統合失調症におけるドパミン合成

能について、L-[β-¹¹C]DOPA を用いた PET により検討した。本研究の結果である統合失調症での左尾状核のドパミン合成能亢進は、先行研究で報告された線条体でのドパミン合成能の亢進に連なり、ドパミン仮説を支持するものである。また、両側視床と右側頭葉における統合失調症症状の重症度とドパミン合成能の相関を認めた本研究の結果は、統合失調症の病態生理を考える上で重要な示唆を与えるものであり、線条体外のドパミン合成能に関する更なる検討が待たれる。

F. 健康危険情報
特に問題なかった。

G. 研究発表

1. 著書

加藤元一郎、梅田聡：ソーシャルブレインのありか、ソーシャルブレインズ—自己と他者を認知する脳、開一夫、長谷川寿一編集、p161-186、東京大学出版会、2009

加藤元一郎：全般性注意とその障害について、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、p2-11、中山書店、2009

船山道隆、加藤元一郎：方向性性注意とその障害について、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、p12-19、中山書店、2009

高畑圭輔、加藤元一郎：注意と意識、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、p35-50、中山書店、2009

野崎昭子、加藤元一郎：統合失調症と前注意段階の障害、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、p107-113、中山書店、2009

加藤元一郎：注意障害の臨床的評価法、専門医のための精神科臨床リュミエール 10「注意障害」、加藤元一郎、鹿島晴雄編集、

p184-189、中山書店、2009

加藤元一郎：脳画像検査、子どもの心の診療入門、斎藤万比古総編集、p186-193、中山書店、2009

坂村雄、加藤元一郎：知覚と認知（視覚失認について）、精神疾患と認知機能、編集総括山内俊雄、p62-66、新興医学出版社、2009

田淵肇、加藤元一郎：遂行機能と認知障害、精神疾患と認知機能、編集総括山内俊雄、p79-84、新興医学出版社、2009

坂村雄、加藤元一郎：知覚の評価（視覚認知に関する検査）、精神疾患と認知機能、編集総括山内俊雄、p152-156、新興医学出版社、2009

前田貴記、加藤元一郎、鹿島晴雄：統合失調症の認知機能障害研究—陽性症状の形成機構—、精神疾患と認知機能、編集総括山内俊雄、p187-194、新興医学出版社、2009

穴水幸子、加藤元一郎：認知リハビリテーション—総論、くすりに頼らない認知症治療 I、深津亮、斎藤正彦編著、p97-108、ワールドプランニング、2009

Mihoko Otake, Motoichiro Kato, Toshihisa Takagi and Hajime Asama: Coimagination Method: Communication Support System with Collected Images and Its Evaluation via Memory Task. in “Universal Access in Human-Computer Interaction” LNCS 5614, ed by C. Stephanidis, Springer, Berlin / Heidelberg, 2009, pp403-411.

2. 論文

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* 45 : 154-163, 2009

Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Masato Matsuura, Dean Mobbs, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: When your gain is my pain and your pain is my gain: Neural correlates of envy and Schadenfreude. *Science* 323:937-939, 2009

Shoko Nozaki, Motoichiro Kato, Harumasa Takano, Hiroshi Ito, Hidehiko Takahashi, Ryosuke Arakawa, Masaki Okumura, Yota Fujimura, Ryohei Matsumoto, Miho Ota, Fimihiko Yasuno, Akihiro Takano, Akihiko Otsuka, Yoshiro Okubo, Haruo Kashima, and Tetsuya Suhara: Regional Dopamine Synthesis in Patients with Schizophrenia using L-[β - 11 C]DOPA PET. *Schizophrenia Research* 108 : 78-84, 2009

Tatsuhiko Yagihashi, Motoichiro Kato, Kosuke Izumi, Rika Kosaki, Kaori Yago, Kazuo Tsubota, Yuji Sato, Minoru Okubo, Goro Watanabe, Takao Takahashi, Kenjiro Kosaki: Case Report: Adult Phenotype of Mulvihill-Smith Syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A* 149A:496-500, 2009

船山道隆、前田貴記、三村 將、加藤元一郎、：両側前頭葉損傷に出現した forced gazing（強制凝視）について、高次脳機能研究 29 (1) : 40-48, 2009

Hidehiko Takahashi, Takashi Ideno, Shigetaka Okubo, Hiroshi Matsui, Kazuhisa Takemura, Masato Matsuura, Motoichiro Kato, Yoshiro Okubo: Impact of changing the Japanese term for ‘schizophrenia’ for reasons of stereotypical beliefs of schizophrenia in Japanese youth. *Schizophrenia Research* 112:149-152, 2009

Toshiyuki Kurihara, Motoichiro Kato, Robert Reverger, I Gusti Rai Tirta : Suicide rate in Bali, *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 63:701, 2009 (letter)

Ryosuke Arakawa, Tetsuya Ichimiya, Hiroshi Ito, Akihiro Takano, Masaki Okumura, Hidehiko Takahashi, Harumasa Takano, Fumihiko Yasuno, Motoichiro Kato, Yoshiro Okubo, Tetsuya Suhara: Increase in thalamic binding of [11C] PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter. *Journal of Psychiatric Research* 43:1219-1223, 2009

穴水幸子、吉岡文、三村将、船山道隆、高畑圭輔、鶴田薫、山田裕子、加藤元一郎:「ワープロ入力」認知リハビリテーション—脳血管障害後の適応障害が改善した1例—、*認知リハビリテーション* 14:41-50, 2009

宮崎晶子、森 俊樹、加藤元一郎: 脳梁損傷および左前頭葉内側面損傷により左手の拮抗失行と右手の間欠性運動開始困難を呈した1例 — 認知リハビリテーションのアプローチの試み、*認知リハビリテーション* 14:51-57, 2009

Masaru Mimura, Motoichiro Kato, Haruo Kashim : Neuro-Behcet ' s disease presenting with amnesia and frontal dysfunction. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 111:889-892, 2009

Toshiyuki Kurihara, Motoichiro Kato, Robert Reverger, I Gusti Rai Tirta : Risk factors for suicide in Bali: a psychological autopsy study. *BMC Public Health* 2009, 9:327 doi:10.1186/1471-2458-9-327

Hidehiko Takahashi, Motoichiro Kato, Sassa Takeshi, Michihiko Koeda, Noriaki Yahata, Tetsuya Suhara, Yoshiro Okubo: Functional Deficits in the Extrastriate Body Area During Observation of Sports-Related Actions in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* (in press)

Satoshi Umeda, Masaru Mimura, Motoichiro Kato: Acquired personality traits of

autism following the damage to the medial prefrontal cortex. *Social Neuroscience*, 2009 (in press)

Masaru Mimura, Fumiko Hoeft, Motoichiro Kato, Nobuhisa Kobayashi, Kristen Sheau, Debra Mills, Albert Galaburda, Julie Korenberg, Ursula Bellugi, Allan L. Reiss : Orbitofrontal activation and hypersociability in Williams Syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* (in press)

Daisuke Fujisawa, Sunre Park, Rieko Kimura, Ikuko Suyama, Mari Takeuchi, Saori Hashiguchi, Joichiro Shirahase, Motoichiro Kato, Junzo Takeda, Haruo Kashima:

Unmet Supportive Needs of Cancer Patients in an Acute-care Hospital in Japan - a census study. *Supportive Care in Cancer*, 2009 (in press)

Hidehiko Takahashi, Harumasa Takano, Tatsui Otsuka, Fumitoshi Kodaka, Yoshiyuki Hirano, Ryosuke Arakawa, Hideyuki Kikyo, Yoshiro Okubo, Motoichiro Kato, Takayuki Obata, Hiroshi Ito, and Tetsuya Suhara: Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human. *The Journal of Neuroscience* (in press)

森山泰、村松太郎、加藤元一郎、三村将、鹿島晴雄: 視覚変容は、抗精神病薬の副作用でも生じる、*精神医学* 51(8):785-788, 2009

森山泰、村松太郎、加藤元一郎、三村将、鹿島晴雄: 共感覚に気分変調を合併した一例、*精神医学* 51(9):889-892, 2009

加藤元一郎: 脳損傷と認知リハビリテーション、*Jpn J Neurosurg (Tokyo)(脳神経外科ジャーナル)* 18:277-285, 2009

栗原稔之、加藤元一郎: バリ島の統合失調症の長期転帰、*臨床精神病理* 30:40-46、

2009

穴水幸子、加藤元一郎：高次脳機能障害とは—注意と記憶にかかわる障害—、ブレインナーシング 25 (4) : 422-427, 2009

大武美保子、加藤元一郎：年をとると時間の経つのが速く感じられるのは何故か（老人の時間認知について）、Clinical Neuroscience 27(5):587,2009

加藤元一郎：インターネット・アディクションと嗜癖概念、日本アルコール精神医学雑誌 16:1-3, 2009

加藤隆、加藤元一郎：衝動性の神経心理学、分子精神医学 9:311-315, 2009

加藤元一郎：広汎性発達障害と脳科学、そだちの科学 13:44-49, 2009

穴水幸子、加藤元一郎：遂行機能障害の特徴とその評価法、老年精神医学雑誌 20 : 1133-1138, 2009

秋山知子、加藤元一郎：社会認知障害とは何を指しているのですか。Modern Physician 30:197-199, 2010

3.学会報告

福永篤志、加藤元一郎、堀口 崇、田渕 肇、寺澤悠理、佐々木 光、戸田正博、矢崎貴仁、宮崎唯雄、浅田英穂、菅 貞郎、井上洋、大谷光弘、服部光男、水上公宏、河瀬斌：高次脳機能検査と白質病変・海馬傍回の萎縮度との関連性
第18回 日本脳ドック学会総会、東京、平成21年6月4日、5日

二宮 朗、高畑 圭輔、加藤 隆、加藤元一郎、鹿島 晴雄：
アルコール離脱期に非痙攣性てんかん重積を呈した一症例
第21回日本アルコール精神医学会、2009年9月7日・8日、横浜
日本アルコール・薬物医学会雑誌 44(4), 278-279, 2009

岡 瑞紀、藤澤 大介、添田 英津子、山田 康、加藤元一郎、鹿島 晴雄：
アルコール性肝障害に対し、肝移植術を施行した5例

第21回日本アルコール精神医学会、2009年9月7日・8日、横浜
日本アルコール・薬物医学会雑誌 44(4), 280-281, 2009

森山 泰、村松 太郎、加藤元一郎、鹿島 晴雄：
アルコール依存症における軽度の認知機能障害について

第21回日本アルコール精神医学会、2009年9月7日・8日、横浜
日本アルコール・薬物医学会雑誌 44(4), 284-285, 2009

船山 道隆、加藤元一郎：
Forced following other people
第33回日本神経心理学会総会 2009年9月24・25日、東京
第33回日本神経心理学会総会プログラム予稿集、73

船山 道隆、三村 將、加藤元一郎：
能動的なカテゴリー化が困難となった左前頭葉損傷の1例
第33回日本神経心理学会総会 2009年9月24・25日、東京
第33回日本神経心理学会総会プログラム予稿集、73

是木 明宏、高畑 圭輔、田渕 肇、加藤元一郎：
右被殻出血後に躁状態を来した一例
第33回日本神経心理学会総会 2009年9月24・25日、東京
第33回日本神経心理学会総会プログラム予稿集、75

野崎 昭子、船山 道隆、田渕 肇、三村 將、村松 太郎、加藤元一郎：
連合型視覚失認および失読を合併した統合失調症の1例
第33回日本神経心理学会総会 2009年9月24・25日、東京

第 33 回日本神経心理学会総会プログラム
予稿集、86

寺澤 悠理、梅田 聡、斎藤 文恵、秋山
知子、加藤 元一郎、鹿島 晴雄：

右島皮質損傷によって表情判断・感情強度
評定の低下を示した症例

第 33 回日本神経心理学会総会 2009 年 9
月 24・25 日、東京

第 33 回日本神経心理学会総会プログラム
予稿集、93

秋山 知子、仲地 良子、森山 泰、加藤
元一郎、鹿島 晴雄：

慢性期統合失調症における表情認知障害

第 33 回日本神経心理学会総会 2009 年 9
月 24・25 日、東京

第 33 回日本神経心理学会総会プログラム
予稿集、94

森山 泰、村松 太郎、加藤 元一郎、三
村 将、鹿島 晴雄：

共感覚に気分変調症を合併した 1 例

第 33 回日本神経心理学会総会 2009 年 9
月 24・25 日、東京

第 33 回日本神経心理学会総会プログラム
予稿集、118

穴水 幸子、加藤 元一郎、三村 将、船
山 道隆、永山 正雄、藤森 秀子：

アントン症状を示した 1 例の作話の特徴

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2009 年 10 月 29・30 日、札幌

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
プログラム・講演抄録、112

加藤 隆、加藤 元一郎、斎藤 文恵、鹿
島 晴雄：

発達性相貌失認における顔認知早期プロセ
ス -MEG を用いた検討

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2009 年 10 月 29・30 日、札幌

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
プログラム・講演抄録、114

小西 海香、斎藤 文恵、加藤 元一郎、
鹿島 晴雄、Brain Function Test 委員会：

CAS による意欲評価スケールと CAT 注意
検査結果との関連について

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2009 年 10 月 29・30 日、札幌

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
プログラム・講演抄録、157

福永 篤志、加藤 元一郎、田淵 肇、寺
澤 悠理、梅田 聡、服部 光男：

高次脳機能と大脳白質病変・海馬傍回の萎
縮度との関係

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2009 年 10 月 29・30 日、札幌

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
プログラム・講演抄録、221

高畑 圭輔、加藤 元一郎、斎藤 文恵、
鹿島 晴雄：

前頭側頭部の萎縮とともに数量認知課題に
おいて高い成績を示した 2 例

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2009 年 10 月 29・30 日、札幌

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
プログラム・講演抄録、177

橘 とも子、橘 秀昭、加藤 元一郎：

1 か月の意識消失を伴う外傷性脳挫傷受傷
後 30 年経過した潜在的高次脳機能障害の
一例について

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2009 年 10 月 29・30 日、札幌

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
プログラム・講演抄録、181

先崎 章、枝久保 達夫、稲村 稔、三村
将、加藤 元一郎、鹿島 晴雄：

Mild traumatic brain injury が疑われる一
例

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2009 年 10 月 29・30 日、札幌

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
プログラム・講演抄録、186

酒井 浩、加藤 元一郎、種村 留美：

PASAT の難易度と脳賦活部位の変化 -
fMRI を用いた検討-

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
2009 年 10 月 29・30 日、札幌

第 33 回日本高次脳機能障害学会学術総会
プログラム・講演抄録、192

齋藤 文恵、穴水 幸子、加藤 元一郎：
脳炎後に重度の記憶障害を呈した症例の回復過程、
第 16 回認知リハビリテーション研究会
2009 年 12 月 19 日、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

III 研究成果の刊行に関する一覧表