

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 NK_1 受容体を定量した。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。

2) 新規ドーパミン D_2 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_2 受容体測定用アゴニストリガンドである $[^{11}C]MNPA$ 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_2 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) 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 $(S, S)-[^{18}F]FMeNER-D_2$ 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。

4) 下垂体ドーパミン D_2 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（ハロペリドール、リスペリドン、オランザピン、スルピリド）で治療中の24名の男性統合失調症患者に対して、 $[^{11}C]FLB457$ を用いて側頭皮質および下垂体のドーパミン D_2 受容体占有率を測定し、血中プロラクチン値との相関を検討した。また、脳内と下垂体のドーパミン D_2 受容体占有率を用いて、抗精神病薬の脳内移行を検討した。

5) ドーパミン D_2 受容体測定用アゴニストリガンド $[^{11}C]MNPA$ 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 D_2 受容体測定用アゴニストリガンド $[^{11}C]MNPA$ 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 D_2 受容体を測定した。その値より、ドーパミン D_2 受容体占有率を算出し、アンタゴニストリガンド $[^{11}C]raclopride$ を用いた占有率と比較した。

6) $[^{11}C]DOPA$ 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 $[^{11}C]DOPA$ 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、 $[^{11}C]raclopride$ を用いたドーパミン D_2 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。

7) ノルエピネフリントランスポーター測定用リガンド $(S, S)-[^{18}F]FMeNER-D_2$ を用いた抗うつ薬の占有率の研究

6名の男性健常者を対象として、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を用いて、うつ病ノルトリプチリン服薬前後のノルエピネフリントランスポーターを測定した。その値より、ノルエピネフリントランスポーター占有率を算出し、用量との関連を検討した。また、ノルトリプチリン服薬中のうつ病患者のノルエピネフリントランスポーター占有率を測定した。

8) ECTによる脳内ドーパミン D₂受容体の変化に関する研究

7名のうつ病患者を対象として、[¹⁴C]FLB457を用いて、ECT前後のドーパミン D₂受容体を測定した。その値より、ECTによる脳内ドーパミン D₂受容体の変化を検討した。

9) ECTによる脳内セロトニン 5-HT_{1A}受容体の変化に関する研究

9名のうつ病患者を対象として、[¹⁴C]WAY100635を用いて、ECT前後のセロトニン 5-HT_{1A}受容体を測定した。その値より、ECTによる脳内セロトニン 5-HT_{1A}受容体の変化を検討した。

(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) 新規 NK₁受容体測定用リガンドの定量法の開発

[¹⁸F]FE-SPA-RQは、尾状核、被殻で高い結合(BP=3.11±0.66, 3.15±0.36)を示し、皮質でも比較的高い結合を示した。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=0.98)。

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

[¹⁴C]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) 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)- $[^{18}\text{F}]$ FMeNER-D₂は視床、青斑核で高い結合 ($\text{BP}=0.54\pm 0.19, 0.35\pm 0.25$)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 ($r=0.88$)。

4) 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、血中プロラクチン値と有意な正の相関が認められた ($P=0.001$)。一方、側頭皮質の占有率とは相関が認められなかった ($P=0.65$)。また、薬剤毎に脳内移行性は差が認められ、オランザピン、ハロペリドール、リスペリドン、スルピリドの順であった。

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

$[^{11}\text{C}]$ MNPAでの占有率は22%-65%で、 $[^{11}\text{C}]$ 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。

6) $[^{11}\text{C}]$ 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 ($P<0.001$)。

7) 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-D₂を用いた抗うつ薬の占有率の研究

ノルトリプチリンによるノルエピネフリントランスポーター占有率には、用量依存性が認められた。また、ノルトリプチリン服用中のうつ病患者では、約70%のノルエピネフリントランスポーター占有率を呈した。

8) ECTによる脳内ドーパミン D₂受容体の変化に関する研究

ECTにより、前部帯状回において $[^{11}\text{C}]$ FLB457の結合が低下した (Paired t-test; $P<0.001$)。

9) ECTによる脳内セロトニン 5-HT_{1A}受容体の変化に関する研究

ECTにより、 $[^{11}\text{C}]$ WAY100635の結合は変化しなかった。

D. 考察

NK₁受容体は、情動や認知機能に影響があると考えられており、NK₁受容体阻害薬が抗うつ効果を有するとの報告もある。今後は、 $[^{18}\text{F}]$ FE-SPA-RQを用いてうつ病の病態解析や抗うつ効果の判定等の応用が可能であると考えられる。

高プロラクチン血症は抗精神病薬の主たる副作用であり、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。また、脳内と下垂体の占有率を比較することで、抗精神病薬の脳内移行性を測定することが可能となった。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。

ドーパミン D_2 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。これまでのドーパミン D_2 受容体に関する検討で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かった。今回の研究によって、 $[^{11}C]MNPA$ により脳内ドーパミン D_2 受容体の高親和性部位の定量解析が可能であることが示された。さらに、 $[^{11}C]MNPA$ を用いて高親和性部位のドーパミン D_2 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ことは、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。

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。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、 $(S, S)-[^{18}F]FMeNER-D_2$ 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。さらに、 $(S, S)-[^{18}F]FMeNER-D_2$ 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い、抗うつ薬が脳内でノルエピネフリントランスポーターを阻害していることが確認された。今後は、治療閾値の推定等に応用することが可能と考えられる。

ECT は、難治性うつ病への効果を有する等、治療法としては確立されているが、その作用機序は不明な点が多い。ECT により $[^{11}C]FLB457$ の結合が低下することは、脳内ドーパミン D_2 受容体が ECT の抗うつ効果と関連することが示唆された。一方、脳内セロトニン $5-HT_{1A}$ 受容体との関連は認められなかった。今後は、難治性うつ病の病態解明やさらなる治療法への応用が可能であると考えられる。

E. 結論

新規 NK_1 受容体測定用リガンド $[^{18}F]FE-SPA-RQ$ 、新規ドーパミン D_2 受容体測定用アゴニストリガンド $[^{11}C]MNPA$ 、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 $(S, S)-[^{18}F]FMeNER-D_2$ の定量法を確立した。抗精神病薬に関しては、下垂体ドーパミン D_2 受容体占有率と血中

プロラクチン値は有意に相関し、脳内移行性が推定できることを示した。また、高親和性部位のドーパミン D₂ 受容体占有率の測定、および、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。抗うつ薬に関しては、脳内ノルエピネフリントランスポーター占有率を測定した。ECT に関しては、抗うつ効果と脳内ドーパミン D₂ 受容体との関連が示唆された。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

研究者代表者の報告書に記載。

2. 学会発表

研究者代表者の報告書に記載。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 2)-2 (総合) 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）
（総合）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

研究分担者 松浦雅人 東京医科歯科大学大学院教授

【研究要旨】 発達障害や統合失調症などは、他者の思惑を察知し、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客観的に評価する目的で、1) 自己監視機能に関連する神経回路、2) 社会的情動に伴って活性化する神経回路、そして3) 他者の顔や声に含まれる感情を判断する際の神経回路について、機能的 MRI を用いて検討した。その結果、1) 図形比較照合課題を用いて、反応的探索眼球運動を遂行している時期の fMRI を撮像すると、健常者では内側前頭前野が活性化するが、統合失調症患者では前部帯状回が賦活され、自らの行動を確認・吟味する自己監視機能の障害が示唆された。2) 単純な陽性情動では腹側線条体と島弁蓋部が賦活されたが、プライドといった社会的な陽性情動では上側頭回と側頭極が活性化した。また、嫉妬といった社会的情動では性差がみられ、男性では扁桃体と視床下部が、女性では上側頭溝後部が賦活された。さらに高次の妬み情動では帯状回が賦活され、他者の倫理的な行動に対しては眼窩前頭葉が、非倫理的な行動には上側頭溝後部が賦活された。これらの脳部位が社会認知機能に共通する神経回路と考えられた。3) 他者の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、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。他者の声の性別判断時、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。これに加えて感情判断時には海馬傍回と扁桃体が、記憶課題時にはさらに前部帯状回と橋背側被蓋部が活性化した。全く同じ顔や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。

社会認知機能の基本は、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である。ヒトは成長期間を通じて社会認知能力に関連する神経回路が完成すると考えられる。発達障

害や統合失調症は社会認知機能に障害をもつが、社会認知リハビリテーション治療によって改善する可能性がある。このような障害の程度や治療効果を科学的に評価するためには、fMRI を用いて社会認知機能や自己監視機能に関連する神経

回路を同定する必要がある。

自己監視機能については、反応的探索眼球運動を指標にしたパフォーマンスが統合失調症で障害されていることが報告されており、その際の fMRI を検討する必要がある。社会的情動については、嫉妬、妬み、プライド、倫理感などの高次な感情を誘発し、その際に活性化する脳領域を検討することにより、社会認知機能に共通する神経回路を明らかにすることができる。また、話し手の顔や声には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まれる。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、その際の脳活動も十分に検討されていない。そこで、顔や声の記憶課題、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、文書により同意を得た。①反応的探索眼球運動課題は、統合失調症患者 8 名（平均 34.0 歳）、健常者 12 名（平均 30.0 歳）を対象とした。②社会的情動課題については、いずれも健常者を対象とし、嫉妬課題 22

名（平均 20.7 歳）、妬み課題 9 名（平均 21.5 歳）、プライド課題 16 名（平均 21.3 歳）、倫理課題 15 名（平均 20.1 歳）とした。③顔と声の感情判断課題も健常者を対象とし、顔課題は 13 名（平均 22.0 歳）、声課題 12 名（平均 22.5 歳）であった。

2) 課題

①反応的探索眼球運動課題は、横 S 字の標的図版を記銘（4 秒間）、保持（10 秒間）させ、次いで一部異なる図版と照合（4 秒間）し、標的図版との異同を質問（6 秒間）し、これを 15 回繰り返す、事象関連デザインとした。

②社会的情動課題は、誘発させたい情動ごとに多数の刺激文を作成し、多数例の健常者に試みて惹起された情動をスコア一化した。これらの刺激文を用いる情動惹起課題と、情動と関連しない文章を提示する非惹起課題とおを繰り返すブロックデザインとした。

③顔の感情判断課題には 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 の顔写真を抽出した。声の感情判断課題には、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、24 時間前と 45 分前に、顔写真と音声を記憶させ、顔あるいは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行った。

3) fMRI 撮像と画像解析

臨床用 SIEMENS 社製 1.5 テスラ MRI 装置、および PHILIPS 社製 3.0 テスラ MRI 装置を用い、Gradient-recalled EPI 法により AC-PC ラインに平行にマルチスライスで全脳を撮像した。撮像中に 1.5mm 以上の動きのみられた例は解析から除外した。

画像解析には SPM2 および SPM5 (いずれも Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用い、位置合わせ (realign)、標準化 (normalize)、そして平滑化 (smoothing) を行った。そして、一般線形モデルに基づく統計的推計を行った。

C. 結果

①反応的探索眼球運動課題では、健常者で視床と内側前頭前野が賦活されたが、統合失調症ではこのような賦活はみられず、前部帯状回が活性化した。

②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、社会的快感情であるプライドでは上側頭溝後部と側頭極が賦活された。妬みでは前部帯状回が、倫理的に称賛されるべき行動に対しては前頭眼窩部が、非難されるべき非倫理的行動刺激では上側頭溝後部が賦活された。社会的情動課題の中で、嫉妬刺激で賦活された脳部位には性差が見られた。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。③顔課題提示直後には感情判断課題で最も賦活が大きく、一次視覚野と紡錘状回に加えて両側下側頭葉と両側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。記憶課題中の脳活性化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活性化した。

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

社会情動は self-conscious emotions とも呼ばれ、自己と他者の対人関係のなかで生じる。ルールやモラルといった社会的行動の規範とかかわり、これらの情動を適切に認知・理解できないと反社会的な行動につながる。反応的探索眼球運動課題で健常者に賦活された内側前頭前野は、意識的に自己を省みる時に活性化することが知られている。統合失調症患者を対象にした予備的研究では、健常者にみられた内側前頭前野の賦活が確認

できず、自らの行動を確認・吟味する自己監視機能の障害が示唆された。

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したが、妬み、プライド、倫理感など、より社会的な高次の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。

社会的情動刺激では前頭眼窩部も活性化したが、この部位は状況推理や社会的判断にかかわり、情動抑制機能をもつ。前頭眼窩部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例の報告と一致する。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。

他者の顔や声に含まれる感情を判断させると、視覚野や聴覚やといった皮質の活動とともに扁桃体が賦活された。皮質での詳細で精緻な情報処理経路とは別に、粗く速い処理を行う皮質下経路の存在が

確認された。また、見知らぬ顔や声の処理には時間を要し、とくに帯状回が広範に賦活され、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所見と考えられた。帯状回は行動のモニタリングとエラー処理とともに、情動の自己制御にも関与していると考えられた。感情を含む他者の顔や声を記憶させ、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の障害の程度や、社会認知リハビリテーション治療の効果を客観的に評価できると考えられた。

E. 結論

反応的探索眼球運動課題で活性化する内側前頭前野は自己監視機能に重要で、統合失調症患者で機能障害の存在が示唆される。嫉妬、妬み、プライド、倫理感など、社会的な情動を惹起する刺激を用いた機能的MRIで、社会認知に共通する神経回路を特定できることが確認された。他者の顔や声を提示し、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ることから、社会認知機能評価に有用であった。これら各種の社会認知課題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障害の程度や、社会認知リハビリテーションの治療効果を客観的に評価できると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ito S, Suhara T, Ito H, Yasuno F,

- Ichimiya T, Takano A, Maehara T, Matsuura M, Okubo Y: Changes in central 5-HT1A receptor binding in mesial temporal epilepsy measured by positron emission tomography with [11C]WAY100635. *Epi Res* 73: 111-118, 2007.
2. Koeda M, Takahashi H, Yahata N, Matsuura M, Okubo Y, Tanaka H: Neural responses to human voice and hemisphere dominance for lexical-semantic processing. *Methods Int Med* 2: 247-250, 2007.
3. 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.
4. Adachi N, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Akanuma N, Tto M, Kato M, Onuma T: Difference in age of onset of psychosis between epilepsy and schizophrenia. *Epilepsy Res* 78: 201-206, 2008.
5. 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 11C-Ro15-4513, a radioligand with relatively high affinity for $\alpha 5$ subunit. *Schizop Res* 99: 333-340, 2008.
6. Endo Y, Suzuki M, Inoue Y, Sato M, Namba K, Hasagawa M, Matsuura M: Prevalence of complex sleep apnea among Japanese patients with sleep apnea syndrome. *Tohoku J Exp Med* 215: 349-354, 2008.
7. 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: 811-816, 2008
8. Kanaka N, Matsuda T, Tomimoto Y, Noda Y, Matsushima E, Matsuura M, Kojima T: Measurement of development of cognitive and attention functions in children using continuous performance test. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 135-141, 2008.
9. 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.
10. Sato M, Suzuki M, Suzuki J, Endo Y, Chiba Y, Matsuura M, Nakagawa K, Mataka S, Kurosaki N, Hasegawa M: Overweight patients with severe sleep apnea experience deeper oxygen desaturation at apneic events. *J Med Dent Sci* 55: 43-47, 2008.
11. 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* 18: 898-903, 2008.
12. Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Koeda M, Yahata N, Suhara T, Okubo Y: Neural Correlates of Human Virtue Judgment. *Cereb Cortex* 18: 1886-1891, 2008.
13. Takahashi H, Kato M, Sassa T, Shibuya T, Koeda M, Yahata N, Matsuura M, Asai K, Suhara T, Okubo Y: Functional deficits in the extrastriate body area during observation of sport-related actions in schizophrenia. *Schizphr Bull* 2008 Oct 16. [Epub ahead of print]
14. Takahashi S, Tanabe E, Sakai T, Matsuura M, Matsushima E, Obayashi S, Kojima T: Relationship between exploratory eye movement, P300, and reaction time in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 396-403. 2008.
15. Takahashi S, Tanabe E, Yara K, Matsuura M, Matsushima E, Kojima T: Impairment of exploratory eye movement in schizophrenia patients and their siblings. *Psychiatry Clin Neurosci* 62: 487-493, 2008.
16. Yamazaki M, Chan D, Tovar-Spinoza, Go C, Imai K, Ochi A, Chu B, Rutka JT, Drake J, Widjaja E, Matsuura M, Snead OC, Otsubo H: Interictal epileptogenic fast oscillations on neonatal and infantile EEGs in hemimegalencephaly. *Epilepsy Res* 83: 198-206, 2008.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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 electroencephalographic alterations and the severity of

hepatitis C based on liver biopsy in interferon- α treated patients. *Inter Med* 48: 975-980, 2009.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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)

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

2. 学会発表

1. Matsuura M, Koga Y: Symposium on "Clinical application of EEG and ERP in the diagnosis and treatment of psychiatric diseases" . 2nd Asia-Pacific Congress on World Federation of Societies of Biological Psychiatry. Toyama, 2008.9.

2. Kanemoto K, De Toffol B, Adachi N, Kanner AM, Matsuura M: Symposium on "Is there really epileptic psychosis?" 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, Tokyo, 2008.10.

3. Matsuura M: Antiepileptic drugs and psychosis in epilepsy. 2nd International Workshop on Neuropsychiatric Issues in Epilepsy, Kyoto, 2009.9.

H. 知的財産権の出願。登録状況
なし

I. 2)-3 (総合) 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

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
（総合）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

研究分担者 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

統合失調症では、脳内ドパミン系の異常が指摘されており、この仮説に基づいた薬物療法が行われているが、そのドパミン系異常の実態は未だ明らかではない。本研究では、人の脳内ドパミン系機能とその異常に関する研究を行った。研究の焦点は、①健常例において、線条体外大脳皮質のドパミン D1, D2 受容体結合能を測定し、これと認知機能との関連を検討すること、②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を検討することである。①では、健常例における PET 研究により、ドパミン D1 受容体結合能の測定のために [^{11}C] SCH23390 を用い、ドパミン D2 受容体結合能の測定のために [^{11}C] FLB457 を用いて、線条体外大脳皮質のドパミン D1, 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・注意擬能・語流暢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。今回の研究では、前頭前野のドパミン D1 受容体の結合能と前頭前野機能（WCST の成績）との間に逆転 U 型の有意な関係があることを示し、また、海馬におけるドパミン D2 受容体結合能と記憶機能との間に正の関連があり、さらに、海馬のドパミン 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正の関連があることを示した。②では、L- $[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ を用いて PET 研究を行い、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らると思われる。

A. 研究目的

統合失調症では、脳内ドパミン系の異常が指摘されており、この仮説に基づいた薬物療法が行われているが、そのドパミン系異常の実態は未だ明らかではない。本研究では、人の脳内ドパミン系機能とその異常に関する研究を行った。研究の焦点は、①健常例において、線条体外大脳皮質のドパミン D1, D2 受容体結合能を測定し、これと認知機能との関連を検討すること、②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を検討することである。

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のためには、その基礎となる健常例における詳細な神経画像学的検討および認知心理学的検討が必要である。特に、近年の欧米における MATRICS などにみられるように統合失調症の認知障害をターゲットとした治療薬を開発しようとする試みには、健常群お

よび患者群において、その神経科学的な根拠を提供する分子イメージング研究が必須と思われる。なお、統合失調症の認知障害の中心は、注意機能、遂行機能、ワーキングメモリーを含めた記憶機能の障害であることは言うまでもない。本年度の研究では、健常例において、これらの注意機能、遂行機能、記憶機能のレベルと大脳皮質局所領域におけるドパミン受容体のサブタイプ (D1, D2 受容体) の結合能との関連を検討した。

ド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パミン D1 である。ドパミン 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、ドパミン D2 受容体に比較して高い。そして、ドパミン 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。また、統合失調症においては、D1 受容体の変化が、ワーキングメモリーの障害と関連しているという重要な報告がなされている (Okubo, 1997; Abi-Dargham, 2002)。そして、サルなどの動物を用いた神経科学的研究では、前頭前野におけるドパミン D1 受容体の刺激による脳活動は、逆転 U 型 (inverted U-shaped) の刺激量-反応曲線を描くことが示されている。すなわち、ドパミン D1 受容体刺激には、最適なレベル (と反応のピーク) が存在し、刺激が多すぎても少なすぎても、前頭前野機能 (動物の場合はワーキングメモリーの容量に相当する) が障害されるのである (Goldman-Rackic, 2000; Vijayraghavan, 2007)。しかし、D1 受容体におけるこの逆転 U 型の関係がヒトにおいても認められるかどうかは、未解決の問題である。この問題は、ドパミン遮断剤や刺激剤を臨床的に用いる精神科治療においては、それらが認知機能にどのような影響を与えるかという点で極めて重

要な問題であり、また特に統合失調症の認知障害の治療のメカニズムを検討する上では、解決すべき必須の問題である。

一方、ドパミン D1 受容体と比較して、ドパミン 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。これまでのドパミン D2 受容体の PET 研究は線条体を調べたものが多い。しかし、近年、ドパミン 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、線条体外のドパミン D2 受容体の評価が可能となってきている。人における、線条体外のドパミン D2 受容体と認知機能との関係についての知見はこれまでほとんどない。

我々は今回、健常例における PET 研究により、ドパミン D1 受容体結合能の測定のために [¹¹C] SCH23390 を用い、ドパミン D2 受容体結合能の測定のために [¹¹C] FLB457 を用いて、線条体外のドパミン D1, 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・注意擬能・語流暢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。

②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-メチル体が脳血流閾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- $[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ 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- $[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ 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

①線条体外領域のドパミン D1, 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 23 人 (平均年齢 25.7 ± 4.3 歳) を対象に、 ^{11}C SCH23390 および ^{11}C FLB457 ^{11}C 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。

②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- $[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ 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- $[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ ($373.0 \pm 14.1 \text{ MBq}$ 、 $9.9\text{--}156.4 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$) 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 K_i 値を部位ごとに算出した。それぞれの関心領域の K_i 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 K_i 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。

(倫理面への配慮)

PET 検査および神経心理学的検査ともに、研究参加者に対して、文書で informed consent を得た。その他、倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

①まず、ドパミン D1 受容体について結果を述べる。二次関数を用いた回帰分析により、前頭前野の D1 受容体の結合能と WCST の総誤答数との間に逆転 U 型の有意な関係があることが示された。WCST の総誤答数は、カテゴリー達成数とともに、WCST により測定されるワーキングメモリ（中枢実行系を含む）を中心とした前頭葉機能を反映する指標である。すなわち、ヒトにおいても、ドパミン D1 受容体機能には最適なレベルが存在し、前頭葉内における D1 受容体の結合能が多すぎても少なすぎても、前頭前野機能 (WCST の成績) が低下するのである。この結果は、過去の動物実験の結果とよく一致している。その他の領域の D1 受容体と神経心理学的検査成績の間には有意な関連は認められなかった。

次に、ドパミン D2 受容体に関しては、まず、前頭前野の D2 受容体結合能は、いずれの認知検査成績とも有意な関連を示さなかった。しかし、海馬におけるドパミン 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、WCST と Verbal Fluency Test (語頭音によるもの) 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う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パミン D2 受容体結合能との間に関係が認められた。

②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

①まず、本研究では、動物を用いた神経科学的研究において示された、前頭葉ドパミン D1 受容体刺激とワーキングメモリー反応との間の逆転 U 型曲線が、ヒトにおいても認められることが示された。すなわち、前頭前野の D1 受容体の結合能と前頭前野機能 (WCST の成績) との間に逆転 U 型の有意な関係があることが示された。このことは、ヒトにおいても、ドパミン D1 受容体結合能には、最適なレベルがあることを示しており、統合失調症に対するドパミン遮断剤やパーキンソン病に対するドパミン刺激剤を用いる場合に、それらが前頭葉機能にどのような影響をあたえるかという点で、念頭におくべき重要な知見と考えられる。

海馬におけるドパミン 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 [^{11}C] 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。

次に、海馬のドパミン 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、海馬一前頭前野回路 (hippocampal-prefrontal pathway) の関与が考えられる。すなわち、この海馬一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、海馬一前頭前野回路にはドパミン系の関与が報告されており、この回路にドパミンが作用して、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。

②PET 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- $[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ 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- $[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ 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病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病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、 D_2 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るい分け (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

ヒトの前頭葉機能をはじめとした高次脳機能とド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、前頭前野のドパミンD1受容体の結合能と前頭前野機能(WCSTの成績)との間に逆転U型の有意な関係があることを示し、また、海馬におけるドパミンD2受容体結合能と記憶機能との間に正の関連があり、さらに、海馬のドパミン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正の関連があることをしめした。今後は、統合失調症において上記の関係の異常の探索を行い、分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法に寄与したい。

統合失調症におけるドパミン合成能については、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

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