

上答えており、全被験者は計算課題に真面目に取り組んだものと考えられる。しかしながら、正解率は2セット目3セット目で上昇していくが逆に正解数は減少していく傾向にあった。これは1セット目では精神的な疲労もなく、数をこなそうとして速やかに答えようとする。しかし暗算に慣れていない状態であるにも関わらず、反射的に暗算を行った結果として計算ミスが多くなるからではないかと考えられる。主観的感覚の「疲労」では2セット後および3セット後に疲労を感じていることを示しており、2セットおよび3セット目では疲労により数をこなすことが困難になっていく。しかし、2セット目、3セット目では暗算に慣れてくるため、正解率が上昇していったのではないかと考えられる。

そして、主観的感覚の「気が張る」のグラフでは有意差はないものの安静閉眼状態と比べてスコアが高い傾向があることを示しており、計算課題遂行中は緊張状態であり、心理的ストレスは掛かっていたものと考えられる。

BP測定結果から、心理的ストレス負荷状態では脳内ヒスタミン遊離が減少する傾向にあったものの、有意差はなかった。原因としては、今回のような計算課題では心理的ストレスとして強度が不十分であるためではないかと考えられる。上記で述べているように主観的感覚の「疲労」と「気が張る」のスコアから心理ストレスが掛かっていたと考えられるが、「疲労」ではスコアが20前後、「気が張る」では10以下となっていることから、計算課題では心理的ストレスの強度としては弱かったのではないかと考えられる。さらに、計算課題遂行による心理的ストレスが脳に影響を及ぼすまで

に時間がかかる可能性がある。そのため、心理的負荷を与えている85分の撮影時間内にはその影響が生じず、脳内ヒスタミン遊離が起きなかった可能性がある。

心理的ストレスはすぐに生命に影響を与えるようなことはあまりない。そのため、脳は心理的ストレスを危険信号とは認識せず、認知に関する脳内H1受容体を介して危険性の認知を行うことはない。そのため、脳内ヒスタミン遊離が起きなかった可能性がある。しかし、今回の実験は暗算により心理的ストレスをかけているが、暗算などは得手、不得手といった個人差が非常に大きい。しかし、今回の実験では被験者の暗算能力を考慮に入れることはなかった。そのため、今回の10人全員暗算が得意だった場合には計算課題が心理的負荷になりにくいことから、まったく差が出ない可能性がある。反対に、暗算が苦手な被験者全員で行った場合には大きな心理的負荷となるためにストレスの強度が大きくなった結果、ヒスタミン遊離が観察される可能性もあった。しかし、PET撮影は被曝を伴うため制約が多く、さらに学生のボランティアが多いため検査時間の関係で被験者を集めるのが比較的困難である。

本年度の心理的ストレス負荷とこれまでの身体的ストレス負荷時における脳内ヒスタミン遊離量の差は計算課題や消化管刺激などの情報の神経伝達経路が大きく異なっていることに起因している可能性がある。まず、今回の心理的ストレス実験における暗算課題の場合、被験者は計算問題を聴覚によって認識する。その経路としては耳から情報が入り、蝸牛神経から脳に入り内側膝状体を通り、最終的に聴覚野に到達することで計算問題を

認識する。そして計算課題遂行のためには、精神集中と緊張を伴い、自律神経活動が亢進することが予測されるが、それは二次的なものである可能性が高い。一方、腸管刺激による身体的ストレスの場合、腸管に対する刺激は求心性副交感神経によって脳に入力し自律神経の中枢である視床下部に刺激が届く。このとき、副交感神経を通じて腸管刺激が視床下部後部にある結節乳頭核のヒスタミン神経細胞を刺激して、ヒスタミン遊離量を増やす可能性がある。しかし、聴覚は刺激が聴覚野に到達するまでに視床下部を通過することはなく、ヒスタミン神経細胞を刺激することほとんどない

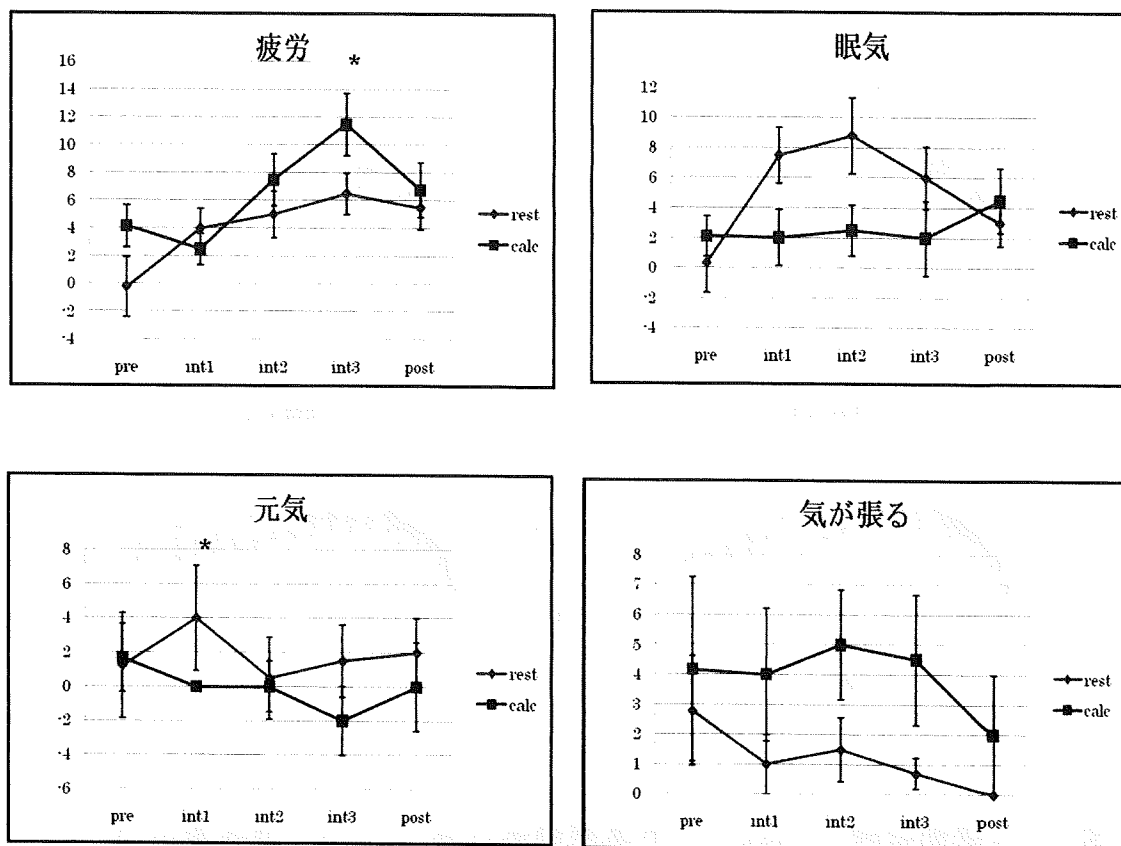
のではないかと考えられる。

## E. 結論

心理的ストレス下の脳内ヒスタミンを測定した結果、今回立てた仮説である「心理的ストレスが脳内ヒスタミンの遊離を促す」は支持されなかった。このことは、これまでの消化管伸展刺激による脳内ヒスタミン遊離所見とは対照的である。今後、刺激の種類による神経伝達物質の種類と遊離量の差異について検討を行う必要がある。

## F. 健康危機管理情報

本研究に関し、健康危機管理を要する問題は生じていない。



\* $p < 0.05$

図1 主観的感覚結

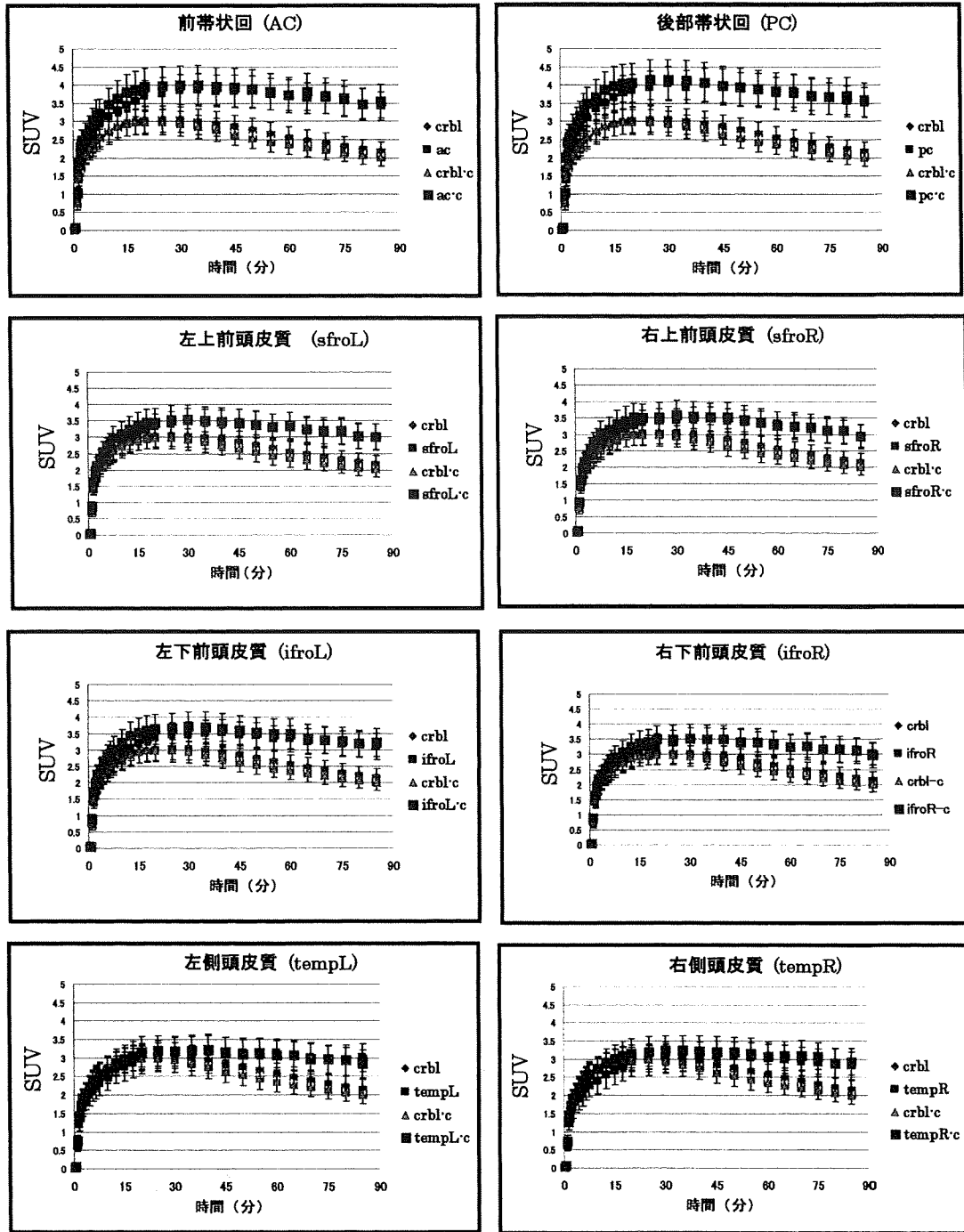


図2 安静閉眼時 (rest) と計算課題遂行時 (calc) の各部位の Time Activity Curve

無印: 安静閉眼時、-c: 計算課題、crbl: 小脳

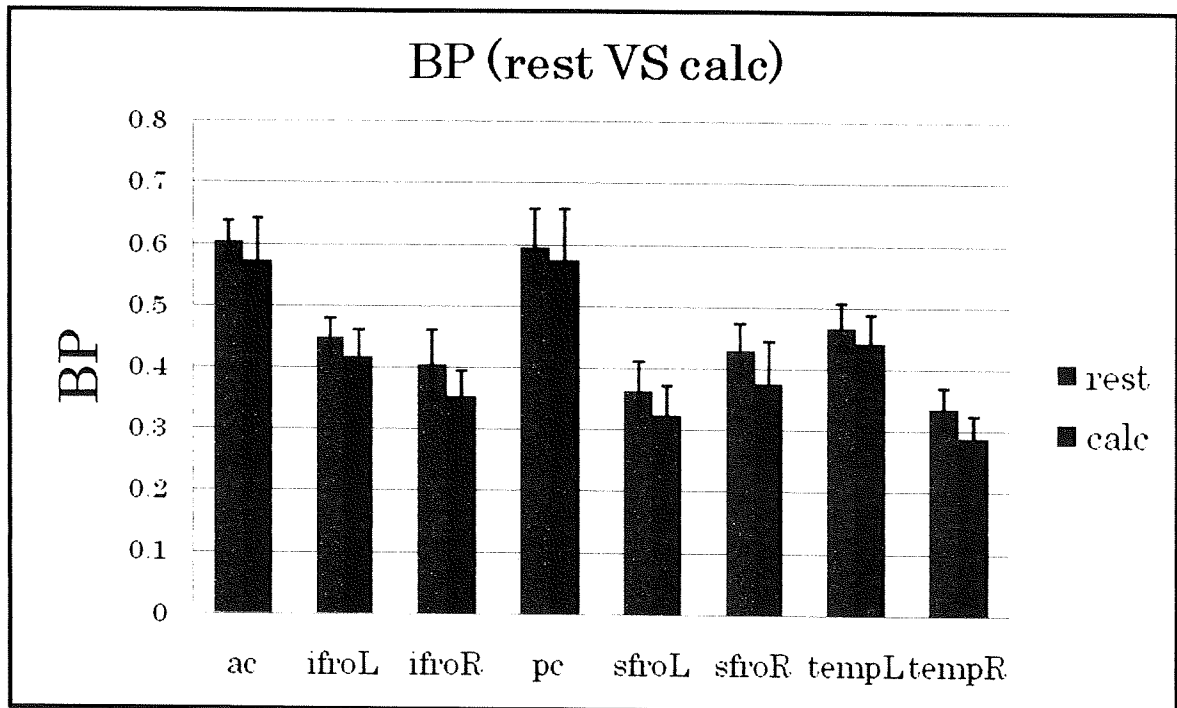


図3 心理的ストレス負荷試験の Binding Potential (BP)

crbl :小脳, ac : 前帯状回, ifroL : 左下前頭皮質, ifroR : 右下前頭皮質, pc: 後部帯状回, sfroL : 左上前頭皮質, sfroR : 右上前頭皮質, tempL : 左側頭皮質, tempR : 右側頭皮質

## 摂食障害の認知柔軟性：fMRI 研究

分担研究者：本郷 道夫 東北大学大学院総合診療部・心療内科・教授  
研究協力者：佐藤 康弘：東北大学病院心療内科・助教  
相澤 恵美子：東北大学大学院医学系研究科行動医学  
福土 審：東北大学大学院医学系研究科行動医学・教授

### 研究要旨

摂食障害(eating disorder: ED)は、女性に多く発症することが知られている。これらのストレス関連疾患においては、認知柔軟性の低下が発病前から共通していると考えられる。本研究では、認知柔軟性の神経処理過程は前頭前野を中心になされ、神経性食欲不振症(anorexia nervosa: AN)ではその機能異常を認める、という仮説を検証する。対象は、健康な男女各20名、AN女性20名、AN男性1名である。認知柔軟性を、代表的な神経心理学的課題である Wisconsin Card Sorting Test (WCST)にて評価する。その最中に functional magnetic resonance imaging (fMRI)で脳機能イメージングを行った。statistical parametric mapping (SPM5)の画像解析ソフトを用い、課題に関連して活動する脳部位を明らかにする。女性AN群はカテゴリ達成数が健常男女群より有意に低く、正答率は健常女性群より低く、保続エラーに有意差はなかった。健常男女は、セットシフト時に、前頭前野、頭頂野、後頭野などで有意に高い脳活動を示した。AN女性群の脳活動は前頭前野、頭頂野で不活発であった。AN女性群が健常男性群、健常女性群より有意に活動の低い領域は、右楔前部、右上前頭回、左被核、右中前頭回であった。AN女性群が健常男女群よりも有意に高い活動を示した領域はなかった。各領域で最もF値の高かった点を中心とした関心領域の平均コントラスト値を比較すると、右楔前部におけるAN男性症例のセットシフト時の脳活動は健常男女群、AN女性群の99.9%信頼区間よりも低くなっており、一方右前頭極、左被核、右前頭眼野では、AN男性症例の脳活動は健常男女群の99.9%信頼区間内、AN女性群の99.9%信頼区間より高かった。ANの認知柔軟性の低下の神経科学的基盤が示唆された。AN男性症例の機能画像はAN女性群とは異なるパターンを呈した。

### A. 目的

神経性食思不振症 (Anorexia nervosa, 以下 AN) は若年女性に好発する疾患であり、海外の報告では男性患者は患者全体の 5□15%程度と見積もられている。本

邦では男性 AN 患者の有病率を推計し得る大規模な調査は存在しないが、当科において宮城県の公立中学校の生徒を対象に施行した調査の結果では女子の 5.3%、男子の 2.5%に摂食障害傾向が認められた。

AN患者は摂食や体型にとどまらない認知機能の障害が指摘されており、認知柔軟性も低下していると報告されている。ANの認知柔軟性低下を示した過去の報告では、神経心理学的課題の一種であるWisconsin Card Sorting Test (以下WCST)の成績不良を示している。この課題ではしばしばルール変更が発生するため、その都度回答方法を変更することが要求され、これをセットシフトと呼ぶ。われわれは、ANの女性ならびに男性患者では、WCST施行中の健常者と異なる脳活動を呈すると仮説を立て、これを検証した。

## B. 方法

### (1) 対象

東北大学病院心療内科の入院患者と外来通院患者、一般公募した健常者で、全員右利きである。患者はDSM-IV-TR診断基準を満たしている。うつ症状、強迫性症状は本症に高頻度に随伴し、部分症状の可能性があるので除外の対象としないが、一般身体疾患による精神疾患や統合失調症、物質関連障害など他のI軸診断に該当する者は除外した。利き手はEdinburgh利き手調査票を用いて決定した。ANは20名のうち制限型、過食排出型が10名である。健常者は患者に対して年齢をマッチングさせた男性20名、女性20名である。健常者は問診上脳神経疾患、精神疾患、頭部外傷、色覚異常等の既往がなく、Body Mass Index (BMI) 18

□ 23 (kg/m<sup>2</sup>)でMMPI各尺度のTスコアが70に達しないこと、女性では定期的に月経があることを採用条件とした。また、AN男性患者(20歳)を分析した。

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を得た。その規定に基づきすべての被験者に文書と口頭で実験内容について説明を行ない、同意書への署名による承諾を得た。

(2) 脳機能画像：Siemens Magnetom Symphony<sup>®</sup> 1.5T MRI scannerに課題施行用コンピュータを接続し、事象関連fMRIの手法で撮像を行った。1.5Tのgradient-echo-planer imaging (TR = 3s, flip angle = 90°)でBlood Oxygen Dependent (BOLD) signalを検出した。matrixは64×64mm, 1スキヤンのスライス数は30, 1 voxelは3mm×3mm×5mmとなっている。最初のスキヤン2回はBOLD signalが安定しないため破棄した。3秒ごとに撮像し、計342回のスキヤンを行った。

(3) 課題：画面の四隅に4枚の固定した反応カードを配置した。反応カードは赤い三角1個、緑の星2個、黄色の十字3個、青い円4個の4種類であり、この4枚に色、形、数の各要素が一通り網羅されている。画面中央に1枚の課題カードを提示されたら被験者は同じ種類と考えられる反応カードを判断し、右手で4個のスイッチのうち1つを押して回答する。回答すると即座に課題カードは消滅する。カード上の図形の色、形、数のい

ずれか 1 つの要素が一致すると正解と判断されるが、どの要素が一致すればよいのか被験者には知らされていない。正しい選択の際には画面中央に「○」が表示され、エラーの場合には「×」が示される。結果表示後次の課題に移る。試行は計 128 回で、5 回連続正解するごとに被験者には知らせないままルールが変更される。

(4) 統計解析：対象の特性、課題の成績に関するデータは統計解析用ソフトウェア SPSS<sup>®</sup> ver. 12 を用いた。画像処理および統計解析には MATLAB<sup>®</sup> ver. 7 およびそのモジュールである Statistical Parametrical Mapping version 5 (SPM5) (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London) を用いた。

### C. 結果

健常男女群、女性 AN 群、AN 男性症例の特性および WCST の成績を比較した。女性 AN 群は健常男女群と比較して BMI、IQ が有意に低く、EAT-26 得点は有意に高い。年齢は 3 群で差はない。男性症例の年齢、総合 IQ、言語性 IQ は 3 群それぞれの 95%信頼限界を超えて低く、EAT-26 得点は 3 群より高かった。BMI は健常男女群より低かったが女性 AN 群と同等であった。

女性 AN 群はカテゴリー達成数が健常男女群より有意に低く、正答率は健常女性群より低く、保続エラーに有意差はない。男性 AN 症例の WCST の成績は正答率、カテゴ

リー達成数が健常男女群、女性 AN 群の 95 %信頼限界を超えて高く、保続エラーは 3 群よりも低かった。

AN 女性群の正答率は健常女性群より有意に低い。健常男性群との有意差はなく、カテゴリー達成数は健常男女群のいずれよりも低い。今回の男性症例は正答率、カテゴリー達成数のいずれも AN 女性、健常男女各群の 95 %信頼限界を超えて高く、一方 2 種類の保続エラーは 3 群の 95%信頼限界より低かった。健常男女群間では有意差はない。

セットシフト時の脳活動が有意に高い領域は、健常男女は前頭前野、頭頂野、後頭野などで高い活動を示した。AN 女性群の脳活動は前頭前野、頭頂野で不活動であった。AN 女性群が健常男性群、健常女性群より有意に活動の低い領域は、頭頂連合野の一部である右楔前部 (Brodmann's Area (BA) 7)、前頭前野の中でも最も前に位置する前頭極の右上前頭回 (BA 10)、左被核、前頭眼野の右中前頭回 (BA 8) であった (表 1)。AN 女性群が健常男女群よりも有意に高い活動を示した領域はない。各領域で最も F 値の高かった点を中心とした関心領域の平均コントラスト値を比較すると、右楔前部における AN 男性症例のセットシフト時の脳活動は健常男女群、AN 女性群の 99.9 %信頼区間よりも低くなっており、一方右前頭極、左被核、右前頭眼野では、AN 男性症例の脳活動は健常男女群の 99.9%信頼区間内で、

AN 女性群の 99.9%信頼区間より高かった。

#### D. 考察

女性 AN 群は健常女性群よりも WCST の成績が有意に低く、この点は AN 女性に WCST を施行した先行研究の結果に合致している。AN 男性症例は WCST の成績は健常男女群と比較しても優れていた。本症例の認知柔軟性は WCST で評価する限り極めて高かったと言える。

女性患者が健常男女群より有意に低い脳活動を示した領域 4 カ所のうち 1 カ所において今回の AN 男性例は 3 群のいずれよりも脳活動が低下しており、他の 3 カ所で女性 AN 群よりも高く健常男女群に劣らない脳活動を示していた。楔前部は頭頂連合野に属しており、体性感覚情報と視覚情報を統合した自己中心座標系による運動課題で活性化し、AN 女性と健常女性に被験者自身の画像を見せた最近の研究では AN で楔前部の活動が低下していた。今回のわれわれの結果では、AN 男性例は AN 女性群よりさらに強い楔前部の活動低下が認められた。ヒトがさまざまな行動選択と将来の結果を予測しなければならぬ状況下では、その情報が自己の情動や感情に結びつけられる。この特定の状況は、ヒトの脳の後部感覚皮質ならびに楔前部を含む頭頂、側頭領域の回路で処理され、次いで、その状況の分類の事象に関する記録を保持している前頭前野の活性化を促す。AN

では男女ともこの自己像に関する情報処理機能の低下が起こっていることが示唆された。AN 男性症例における楔前部の機能低下から、刺激を自己像に重なる情動・感情の回路に投影し、次に適応的な行動を選択する健常な脳活動が、AN では性差に関係なく障害されている可能性がある。前頭極 (BA10) は様々な認知課題で活性化が報告されており、外側前頭極はワーキングメモリーや記憶想起などの認知機能に、内側前頭極では情動や心理状態に関係していると考えられる。AN 女性群でセットシフト時の脳活動が低かった領域は外側前頭極に相当している。被核は健常者を対象とした WCST の fMRI 研究でセットシフト時に活動の亢進が認められ、新しい方略に基づく行動の実行に重要な役割を果たしている。これらの領域で AN 女性群のセットシフト時の脳活動がいずれも低下していたことが、WCST の成績不良、認知柔軟性の低下の原因となっていると考えられる。AN 男性症例は AN 女性群よりも高い活性を示し、健常者に劣らない活動を示していた。

やせ願望、肥満恐怖の存在、極端な食事制限と過活動による体重低下という症状の面で AN 男性症例は女性患者と一見共通しているように見えるが、WCST で評価した限りでは本症例の認知柔軟性は極めて高く、また脳活動の点では、楔前部の機能低下以外は、女性 AN 群で活動低下の見られた領域で異なった活性を示しており、発症・



病態に関わる脳内機序が異なっている可能性が考えられた。

### E. 結論

女性 AN 群は健常女性群よりも WCST の成績が有意に低かった。この時の fMRI の画像において、右楔前部、右上前頭回、右中前頭回、左被殻の機能低下が認められた。以上より、AN の認知柔軟性の低下の神経科学的基盤が示唆された。AN 男性症例の機能画像は AN 女性群とは異なるパターンを呈した。

### F. 健康危険情報

本研究に関し、健康危機管理を要する問題は生じていない。

表1: セットシフト時の脳活動がAN女性群で健常男女群より有意に低かった領域

領域	BA	Talairach座標			クラスター サイズ(mm <sup>2</sup> )	F(237)	AN男性例	健常男性群	AN女性群	健常女性群
		x	y	z						
右楔前部	7	8	-50	41	488	17.510	-1.870 <sup>abc</sup>	1.916 ± 1.293	-0.308 ± 0.920	1.437 ± 1.163
右上前頭回	10	32	56	-4	872	12.230	1.349 <sup>b</sup>	2.720 ± 2.004	0.004 ± 1.144	2.402 ± 1.391
左被殻	-	-20	14	5	160	10.600	1.223 <sup>b</sup>	1.526 ± 0.815	0.313 ± 0.801	1.464 ± 0.814
右中前頭回	8	28	31	39	144	9.960	1.209 <sup>b</sup>	0.663 ± 0.975	-0.649 ± 0.620	0.521 ± 0.789

分散分析(ANOVA)で健常男女群とAN女性群の群間の主効果が認められ、さらに多重比較t検定でAN女性が健常男女群よりも活動の低かった領域(p < 0.001(uncorrected))。各領域でF値の最も高かった点のTalairach座標を示す。各群の値は座標を中心とした半径6mmの球形関心領域内の平均contrast値(平均 ± 99.9%信頼限界)。

BA: Brodmann's Area. a: 健常男性群の99.9%信頼区間外、b: 女性AN群の99.9%信頼区間外、c: 健常女性群の99.9%信頼区間外。

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

## ポジトロン断層法 (PET) を用いたヒトにおける ヒスタミン神経機能測定のための定量法確立

分担研究者：田代 学 東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・准教授  
研究協力者：渋谷 勝彦 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学  
岡村 信行 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学 講師  
岩田 練 東北大学サイクロトロン RI センター 教授  
谷内一彦 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野

### 研究要旨

中枢ヒスタミン作動性神経系は種々の脳機能を調整している。これは多岐にわたる神経機能に関与し、特に心身症の病態に関与することが明確になってきたが、ヒトにおける測定の基礎的な知見は必ずしも豊富ではない。特に、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体 (H<sub>1</sub>R) 画像の日内変動についてのデータはこれまでになかった。我々は、H<sub>1</sub>R 画像に午前と午後により差がある可能性があるという仮説を検証した。その目的のために、同一対象に、放射性リガンドである [<sup>11</sup>C] ドキセピンを投与し、ポジトロン断層法 (PET) を用い、ヒト脳におけるヒスタミン神経機能を午前と午後で評価した。結果は、Time Activity Curve を比較すると 2 条件間で顕著な差はなかった。しかし、前帯状回の binding potential を見ると、午前の方が午後よりも有意に BP が高かった。繰り返し測定による疲労の影響などが完全には否定できないものの、H<sub>1</sub>R 画像では、2.1-11.5% 程度の BP の差は日内変動の範囲内である可能性があることが示唆された。このように、今後のヒト受容体 PET 研究の基礎となる所見が得られた。

### A. 研究目的

中枢ヒスタミン作動性神経系は種々の脳機能を調整しているが、摂食行動の調節はヒスタミン作動性神経系が関与する代表的機能の一つである。中枢ヒスタミン作動性神経の機能をヒト脳で観察するためには、ポジト

ロン断層法 (PET) を用いることが理想的な方法論と思われる。一方、そのための定量法を確立することが要求される。我々はこれまで、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体のリガンドである [<sup>11</sup>C] ドキセピンを用いて、ヒト脳における機能評価を進めてきた。ヒスタミン受容体

の分子イメージング研究において、PETを用いて生体内でリガンドと結合しているH1受容体量を定量することは重要な研究テーマである。

前年度の研究により、動脈採血によらずにH1受容体量を定量する方法を確立した。一方、ラットの実験では覚醒時にヒスタミンニューロンが活性化して脳内ヒスタミンの遊離が増加することが報告されている。そのことから午前と午後で自然に遊離する脳内ヒスタミンの遊離量に変化を及ぼし、測定結果に影響を及ぼす可能性が考えられる。本年度は、測定時刻により、受容体PET画像の結果が影響を受けるかどうかを確認するため午前と午後で脳内ヒスタミンの遊離量について再現性評価を行った。

## B. 方法

アルコール依存症、薬物依存症および薬物アレルギー歴のない健常成人男性被験者6名(23.0±2.2歳)を対象とした。本研究は東北大学大学院医学系研究科および大学病院の倫理委員会の承認を受けており、また、ヘルシンキ宣言の規定に基づいて実施した。

再現性評価のためのPET測定では被験者は心理的負荷試験の安静閉眼状態の撮影プロトコルに準拠して午前と午後どちらも85分間安静閉眼状態を維持してもらった。

PET装置は東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターのPETスキャナーSET2400W(島津製作所)である。SET2400Wスキャナーでは同時

に63断面のスキャンを行い、平面空間分解能は半値全幅(full width at half-maximum; FWHM) 4 mm

(transaxial)および4.5 mm (axial)である。PET計測前に本スキャンデータ補正に用いる<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Gaを線源としたトランスミッションスキャンを行った。

被験者にはPET検査の間、PETスキャナーのガントリーに仰臥位の姿勢をとらせ、標識薬剤を注入するためのカテーテルを右上上腕静脈に挿入した。既報の方法に準じて合成された[<sup>11</sup>C]doxepinを被験者の右腕上腕静脈に挿入したカテーテルを通して119.8±10.5 MBqの薬剤を静脈内投与と同時にPETスキャンを開始した。撮影は3Dモードのダイナミック撮影で行いその時の撮影プロトコルは、30 sec × 5フレーム、60 sec × 5フレーム、50 sec × 5フレーム、300 sec × 13フレームとし、全28フレームで85分間、計時的に脳内の放射能カウント(count per second : cps)として計測した。

解析においては、血液時間放射能曲線を入力関数とするLogan法(Logan graphical analysis: LGA)および参照領域である小脳の時間放射能曲線を入力関数とするLogan法(Logan graphical analysis with reference: LGAR)を用いてbinding potential (BP)の値を求めて比較した。コンパートメントモデルについても検討した。また、statistical parametric mapping (SPM)解析を行った。SPMは脳賦活試験の研究用に開発され、脳画像解析をピクセルまたはボクセル単位で脳全体の有意差が生じている部位を検出する。今回、解析に使用したバ

ーションはSPM2である。

まず、LGARによるBP画像作成を行った。そして作成したBP画像のSPM解析を行うために同ソフトによる前処理を行う必要がある。まず、条件1と条件2でそれぞれ別の日に撮影を行うために生じる被験者頭部の位置のずれの補正を行うために位置合わせ(realignment)を行う。次に標準脳テンプレートを基準にして変形させる標準化(normalization)を行った。今回、ドキセピンBP画像用の標準脳テンプレートを作成して行った。まず、作成にはMR画像およびそれに対応するBP画像を用いた。この時、BP画像は画質が鮮明でノイズが少ない画像を選択して対応したMR画像との重ね合わせ(coregistration)を行う。そして、重ね合わせが終了した画像(BP画像及びMR画像)を用いて標準化を行う。この時、標準脳テンプレートはMR画像であるT1テンプレートとして、重ね合わせ済みのMR画像を用いてBP画像の標準化を行い標準化したBP画像の平均画像を作成して、平滑化(smoothing)を行った。この時のfull width at half maximum (FWHM)は4mmとした。こうして作成したドキセピンBP画像用の標準脳テンプレートを用いて、BP画像の標準化を行った。そして、ノイズなどを軽減するために平滑化を行った。この時のFWHMは12mmとした。

統計解析にはSPSS16 (SPSS Japan Inc)を用いた。統計検定の閾値は $p < 0.05$ に設定した。

## C. 結果

午前と午後で行った再現性評価のためのPETデータのTime Activity Curve (図1)を比較すると2条件間で顕著な差はなかった。

再現性の測定では午前と午後でのBPの変化率 ( $\{ \text{午後のBP} / \text{午前のBP} - 1 \} \times 100$ ) を結果を表1に示す。今回は上部前頭皮質右を除き午前の方が午後よりもBPが低くなっていたが、変動率は全体的に高く、ばらつきも大きくなる傾向にあった。

午前と午後におけるBPの結果では前帯状回において午前の方が有意にBPは高く、さらにその他の部位においても有意差はないものの午前のほうがBPは高いことが示された(図2)。

## D. 考察

再現性評価を行うため安静閉眼状態で午前と午後同一被験者における2回の測定を行い、脳画像を午前撮影データと午後撮影データとの間で比較をした。当初 $\pm 5\%$ 程度の変化率で収まるものと想定していたが、予想に反してほとんどの部位では $5\%$ を超えていた。予想以上に大きくなった変化率の原因として日内変動による影響と食事による自律神経活動の違いによる影響の2つが考えられる。その結果、今回のように脳内ヒスタミン遊離量の変化による差が生じて変化率が大きくなった可能性がある。しかし、今回の実験方法では変化率が大きくなった原因を断定することは出来な

い。そこで、まず日内変動を調べる必要がある。そのためには今回の測定方法を改める必要がある。今回の測定では午前と午後の撮影間隔は短かった。そのため、午前と午後の撮影間隔を長くする。さらに食事による影響をできる限り小さくするため測定前の食事条件を揃えることなどが挙げられる。そして、日内変動が今回の結果にどれほど影響を与えたのかを調べる必要がある。さらに今回、再現性評価のための測定では被験者数が少ないために個人差が今回の変化率の結果に影響を及ぼした可能性は否定できない。そのため、被験者数を増やして出来る限り個人差を小さくすることにより変化率のばらつきが低下する可能性がある。

前帯状回において午前の方が午後よりも有意にBPが高かった。これは、被験者が午後のPET撮影で疲労したからではないかとも考えられる。PET撮影中は動けないため、90分間の安静閉眼状態での撮影による疲労が考えられる。そして、同日に2回の撮影を行うために午後の撮影では被験者は疲労していると考えられる。前帯状回はセロトニンによる疲労認知に関与しているとの報告がある。そして、H3受容体はセロトニンやノルアドレナリンなどの遊離を調整するヘテロレセプターとしての役割を担っており、疲労を認知させるために前帯状回では脳内ヒスタミン遊離が起こりH3受容体を活性化させてセロトニンの遊離を促しているのではないかと考えら

れる。そのため、1回目と2回目の撮影による疲労の差が午後と午前のBPに有意差を生じさせた可能性が考えられる。いずれにしても、午前と午後と比較を行うと順序効果が観察されるか分からないために今後、解析法を改善する必要があると考えられる。

再現性評価の結果において、前帯状回の変化率は他の部位よりも比較的大きな値を示していたが、これはこれまでの刺激による変化よりも低く、誤差の影響はあまり受けていないものと考えられる。

#### E. 結論

前帯状回の binding potential を見ると、午前の方が午後よりも有意にBPが高かった。繰り返し測定による疲労の影響などが完全には否定できないものの、H1R 画像では、2.1-11.5%程度のBPの差は日内変動の範囲内である可能性があることが示唆された。このように、今後のヒト受容体PET研究の基礎となる所見が得られた。

#### F. 健康危機管理情報

本研究に関し、健康危機管理を要する問題は生じていない。

表1. 午前と午後における平均変化

$$\text{変化率} = ( \{ \text{午後のBP} / \text{午前のBP} \cdot 1 \} \times 100 )$$

測定部位	平均変化率(%) ± SEM
前帯状回	-11.54 ± 2.81
後部帯状回	-2.86 ± 4.62
左下前頭皮質	-9.93 ± 6.54
右下前頭皮質	-7.60 ± 6.00
左上前頭皮質	-8.99 ± 1.25
右上前頭皮質	3.50 ± 3.50
左側頭皮質	-2.18 ± 4.74
右側頭皮質	-7.65 ± 6.80

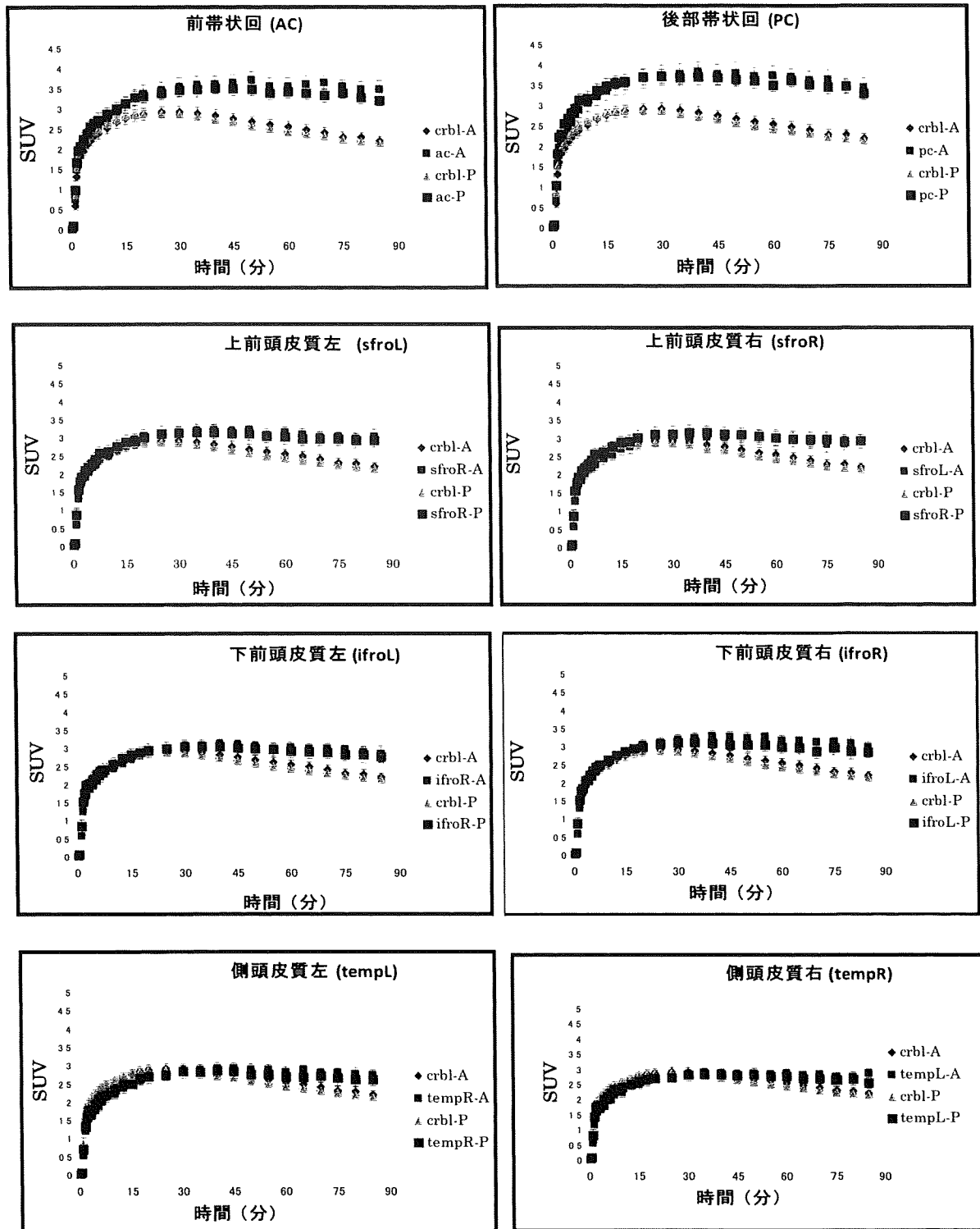


図1 午前 (A) と午後 (P) の各部位の  
Time Activity Curve  
crbl: 小脳

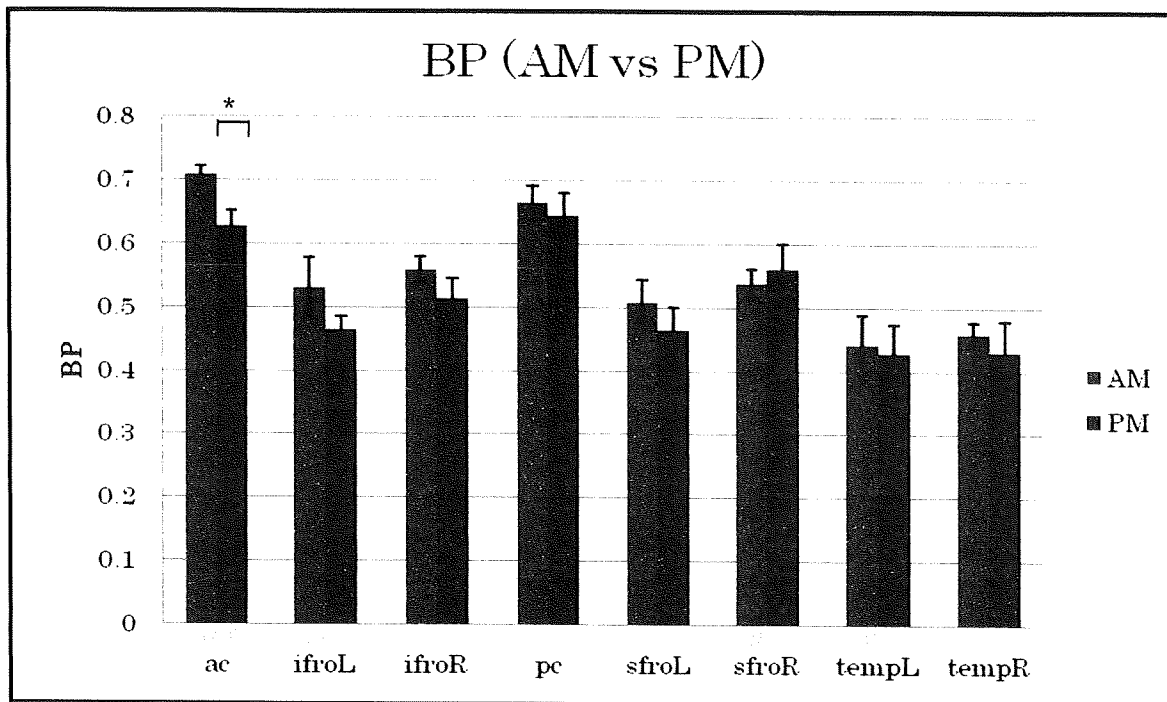


図2 午前と午後の Binding Potantial (BP)

crbl :小脳, ac : 前帯状回, ifroL : 左下前頭皮質, ifroR : 右下前頭皮質, pc: 後部帯状回, sfroL : 左上前頭皮質, sfroR : 右上前頭皮質, tempL : 左側頭皮質, tempR : 右側頭皮質



## セロトニントランスポーター遺伝子多型と ストレス感受性に関する研究

分担研究者：	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科・講師
研究協力者：	鈴木 直輝	東北大学大学院医学系研究科神経内科
	糸山 泰人	東北大学大学院医学系研究科神経内科・教授
	小室 葉月	東北大学大学院医学系研究科行動医学
	河野 優子	東北大学大学院医学系研究科行動医学
	水野 資子	東北大学大学院医学系研究科行動医学
	鹿野 理子	東北大学大学院医学系研究科行動医学・助教
	金澤 素	東北大学大学院医学系研究科行動医学・講師
	福土 審	東北大学大学院医学系研究科行動医学・教授

### 研究要旨

神経終末のシナプス前部に位置するセロトニントランスポーター（5-hydroxytryptamine transporter : 5-HTT）には、遺伝子多型（5-HT transporter linked polymorphic region : 5-HTTLPR）が存在し、セロトニンの再取り込み効率に影響する。セロトニンは、シナプス末端から間隙に放出され、シナプス後神経表面の受容体に結合し、神経伝達物質として、細胞内にシグナルを伝達し、脳機能と消化管機能の双方を制御する重要な働きをしている。また、結合しなかったセロトニンは、5-HTTによって再取り込みされ、さらに神経伝達を調節する。これらの遺伝子多型が、ストレス関連疾患ならびに情動に関連するという仮説を検証した。対象は一般ボランティア 304 例である。ストレス関連疾患と情動の表現型を過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome: IBS）、うつ、不安、自覚ストレス、失感情症の程度で評価した。5-HTTLPR は、末梢血を 10ml 採取し、DNA 抽出後、PCR、電気泳動法により多型分析を行なった。304 例中、5-HTTLPR の遺伝子多型の分布は、s/s 187 例（61.4%）、s/l 92 例（30.2%）、l/l 17 例（5.9%）であった。また、非定型な長さの s/extra 1 3 例（0.9%）、l/extra 1 5 例（1.6%）を認めた。l/l 群において腹部膨満感を認める割合が有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。また、失感情症総スコア（ $p = 0.004$ ）、失感情症・感情の同定困難（ $p = 0.002$ ）、失感情症・感情伝達困難（ $p = 0.035$ ）がそれぞれ l/l 群で有意な高値を示した。5-HTTLPR が IBS の表現型の一つである腹部膨満感ならびにストレス関連疾患の危険因子である失感情症と関係することが示唆された。

## A. 目的

神経終末のシナプス前部に位置するセロトニントランスポーター (5-hydroxytryptamine transporter: 5-HTT) は、遺伝子多型が存在し、セロトニン (5-HT) の再取り込みに関与している。セロトニンは、シナプス末端から間隙に放出され、シナプス後神経表面の受容体に結合し、神経伝達物質として、細胞内にシグナルを伝達し、脳機能と消化管機能を制御する重要な働きをしている。また、結合しなかったセロトニンは、セロトニントランスポーターによって再取り込みされ、さらに神経伝達を調節している。これらの遺伝子多型は、機能的疾患である過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome: IBS) と関連があり、その個々の消化器症状を左右し、心理傾向に関連するという仮説を検証した。

## B. 方法

対象は一般ボランティア 304 例である。IBS の有無は、Rome II Modular Questionnaire (R II MQ) と Self-reported IBS Questionnaire (SIBSQ) により判定した。ストレス感受性は Perceived Stress Scale (PSS)、不安症状は State-Trait Anxiety Inventory (STAI)、抑うつ症状は Self-rating Depression Scale (SDS) で評価した。また、自己感情抑制傾向は Toronto Alexthymia Scale (TAS) -20 にて評価した。SERT 遺伝子多型 (5-HT transporter linked polymorphic region: 5-HTTLPR) は、末梢血を 10ml 採取し、DNA 抽出後、PCR、電気泳動法により多型分析を行なった。

## C. 結果

304 例中、5-HTTLPR の遺伝子多型の分布は、s/s 187 例 (61.4%)、s/l 92 例 (30.2%)、l/l 17 例 (5.9%) であった。また、非定型な長さの s /extra l 3 例 (0.9%)、l /extra l 5 例 (1.6%) を認めた。

extra l の機能は不明であるため以下の解析から除外し、296 例で解析した。

Rome II 診断基準によって 102 例 (34.5%) が IBS と診断され、便秘型 49 例、下痢型 20 例、交代型 33 例であった。遺伝子多型と IBS 診断との間に関連性はなく、遺伝子多型と便秘タイプにも関連性は認められなかった。

次に、l ホモ型 (l 群) 17 例と s ホモ・ヘテロ型 (s 群) 279 例に分類して、消化器症状、精神症状、性格傾向をそれぞれ比較した。l 群で R II MQ で腹部膨満感を認める割合が有意に高く ( $p < 0.05$ )、しかも、SIBSQ でも腹部膨満感の頻度スコアが有意に高かった ( $p < 0.05$ )。TAS-20 総スコア ( $p = 0.004$ )、第 1 因子スコア (感情の同定困難,  $p = 0.002$ )、第 2 因子スコア (感情伝達困難,  $p = 0.035$ ) はそれぞれ l 群で有意に高値を示した。

ロジスティック回帰分析によって、腹部膨満感は遺伝子多型 (l/l 型,  $p = 0.033$ ) と性別 (女性,  $p < 0.001$ ) に有意に関連した。

## D. 考察

5-HTTLPR の遺伝子多型は IBS には直接関連しないようである。しかし、5-HTTLPR は IBS の重要な部分症状の一つである腹部膨満感と関連することが示唆された。最近の大規模臨床研究のメタアナリシスで IBS 患者 9,044 例を統合した研究によれば、腹部膨満感は、IBS

を定義する症状である腹痛に次いで IBS の治療効果を左右する重要な症状であることが判明している (Spiegel B, et al., Gastroenterology 137: 1944-1953, 2009)。その重要な症状に 5-HTTLPR が関与するとすれば、臨床的意義が大きく、今後の検討が重要になる。

さらに、失感情症は IBS のみならず、摂食障害などの心身症を中心としたストレス関連疾患の危険因子である。失感情症にも 5-HTTLPR が影響する可能性を明らかにしえたことから、ストレスの病態に及ぼすセロトニン関連分子ならびに他の鍵物質の遺伝子多型の研究が有望であり、急務であろう。

#### E. 結果

5-HTTLPR の遺伝子多型は IBS には直接には関連しないことが明らかになった。しかし、5-HTTLPR は IBS の表現型の一つである腹部膨満感ならびにストレス関連疾患の危険因子である失感情症と関係することが示唆された。

#### F. 健康危険情報

本研究に関し、健康危機管理を要する問題は生じていない。

## 過敏性腸症候群の腹痛重症度に関連する 心身医学的要因の検討

分担研究者：金澤 素 東北大学大学院医学系研究科行動医学分野・講師  
研究協力者：多那千絵 東北大学大学院医学系研究科行動医学分野  
渡辺諭史 東北大学大学院医学系研究科行動医学分野  
庄司知隆 東北大学病院心療内科・助教  
遠藤由香 東北大学病院心療内科・助教  
本郷道夫 東北大学病院総合診療部・教授  
福土 審 東北大学大学院医学系研究科行動医学分野・教授

### 研究要旨

過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome: IBS）はストレスによって症状が変化する代表的なストレス関連疾患である。一方、急性胃腸炎感染後に IBS が発症しやすいことから、消化管微小炎症が末梢（消化管）の病態に関連しているのではないかと推測されている。しかし、IBS 患者の主症状重症度にどのような要因が関連しているかについては詳細に検討されてはいない。今回我々は、IBS 患者の腹痛症状は心理的要因ならびに消化管知覚過敏性により影響されるという仮説を検証した。

方法：未治療でかつ精神身体合併症および腹部手術歴がなく、Rome II 診断基準を満たす IBS 35 例（女性 23 例）を対象とした。IBS severity index 日本語版によって腹痛重症度を、SDS によって抑うつ症状を、STAI によって不安症状をそれぞれ評価した。バロスタットを用いて直腸伸展刺激に対する痛み閾値を測定した。安静時の血清高感度 CRP を測定した。

結果：腹痛重症度は、特性不安（ $\rho=0.45$ ,  $p<0.01$ ）ならびに痛み閾値（ $\rho=-0.46$ ,  $p<0.01$ ）と有意な相関を示した。多変量回帰分析によっても両者は腹痛症状の独立した説明変数であることが確認された。一方、痛み閾値は、高感度 CRP と有意な相関（ $\rho=-0.39$ ,  $p=0.02$ ）を示した。

結論：IBS 患者の腹痛重症度は不安ならびに直腸知覚過敏性に影響されうる。また、高感度 CRP が高い患者ほど内臓知覚過敏性を示しやすい。以上より、IBS の症状発現には中枢と末梢の両方の影響を受けていることが裏付けられた。