

特に問題なかった。

G. 研究発表

1. 著書

加藤元一郎、大武美保子：他者理解—他者の意図と自己の行為を理解する、太田順、青沼仁志編集、シリーズ移動知、第4巻 社会適応—発現機構と機能障害、pp161-212、オーム社、2010

加藤元一郎：前頭葉の神経心理検査、専門医のための精神科臨床リュミエール21「前頭葉でわかる精神疾患の臨床」、福田正人、鹿島晴雄責任編集、pp212-223、中山書店、2010

加藤元一郎：器質性精神障害（前頭葉システム障害を含む）、今日の治療指針、2011、pp851-852

Motoichiro Kato, Takaki Maeda, Mihoko Otake, and Hajime Asama: Aberrant sense of agency during intentional action in patients with schizophrenia. 2005-2009 Annual Report of “Emergence of Adaptive Motor Function through Interaction among the Body, Brain and Environment” pp 123-126, 2010

2. 論文

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 30(8):3043-3047, 2010

早川裕子、岩崎奈緒、穴水幸子、三村 将、加藤元一郎：動かしているが使えない—両手動作時に左手の空振りを呈した一症例、高次脳機能障害研究 30 (1) : 86-95, 2010

黒崎芳子、梅田 聡、寺澤悠理、加藤元一郎、辰巳 寛：脳外傷者の展望記憶に関する検討—存在想起と内容想起における側頭葉と前頭葉の関与の違いについて—、高次脳機能障害研究 30 (2) : 317-323, 2010

堀川貴代、藤永直美、早稲田真、村松太郎、三村 将、加藤元一郎：物体失認および画像失認を伴わない連合型相貌失認を呈した一例、高次脳機能障害研究 30 (2) : 324-335, 2010

寺澤悠理、梅田 聡、斎藤文恵、加藤元一郎：右島皮質損傷によってネガティブ表情の識別に混乱を示した一例、高次脳機能障害研究 30 (2) : 349-358, 2010

斎藤文恵、穴水幸子、加藤元一郎：脳炎後に重度健忘を呈した症例の回復過程—とくに病識欠如と自発性低下の改善について、認知リハビリテーション 15:17-26, 2010

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 36(3):642-647, 2010

Satoshi Umeda, Masaru Mimura, Motoichiro Kato: Acquired personality traits of autism following the damage to the medial prefrontal cortex. Social Neuroscience 5(1):19-29, 2010

Masaru Mimura, Fumiko Hoeft, Motoichiro Kato, Nobuhisa Kobayashi, Kristen Sheau, Debra Mills, Albert Galaburda, Julie Korenberg, Ursula Bellugi, Allan L. Reiss: A preliminary study of

orbitofrontal activation and hypersociability in Williams Syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 26: 2(2): 93-98, 2010

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. *Support Care Cancer* 18:1393-1403, 2010

Daisuke Fujisawa, Mitsunori Miyashita, Satomi Nakajima, PMasaya Ito, Motoichiro Kato, Yoshiharu Kim: Prevalence and determinants of complicated grief in general population, *Journal of Affective Disorders* 127 (2010) 352-358, 2010

Hidehiko Takahashi, Hiroshi Matsui, Colin Camerer, Harumasa Takano, Fumitoshi Kodaka, Takashi Ideno, Shigetaka Okubo, Kazuhisa Takemura, Ryosuke Arakawa, Yoko Eguchi, Toshiya Murai, Yoshiro Okubo, Motoichiro Kato, Hiroshi Ito, and Tetsuya Suhara: Dopamine D1 receptors and nonlinear probability weighting in risky choice. *The Journal of Neuroscience* 30(49):16567-16572, 2010

Harumasa Takanom Hiroshi Ito, Hidehiko Takahashi, Ryosuke Arakawa, Masaki Okumura, Fumitoshi Kodaka, Tatsui Otsuka, Motoichiro Kato, Tetsuya Suhara: Serotonergic neurotransmission in the living human brain: A positron emission tomography study using [¹¹C]DASB and [¹¹C]WAY100635 in young healthy men. *Synapse* 65:624-633, 2011

Toshiyuki Kurihara, Motoichiro Kato, Robert Reverger, Gusti Rai Tirta: Seventeen-year clinical outcome of

schizophrenia in Bali. *European Psychiatry* (in press)

Satoshi Umeda, Yoshiko Kurosaki, Yuri Terasawa, Motoichiro Kato, Yasuyuki Miyahara: Deficits in prospective memory following damage to the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 2011 (in press)

森山泰、古茶大樹、村松太郎、加藤元一郎、三村將、鹿島晴雄：関節リウマチに幻覚妄想状態を合併した1例、*精神医学* 52(2):183-186, 2010

森山泰、村松太郎、中島振一郎、加藤元一郎、三村將、鹿島晴雄：統合失調症の前駆期および病状安定期に社会不安症状を合併した1例、*精神医学* 52(5):511-514, 2010

森山泰、村松太郎、加藤元一郎、三村將、鹿島晴雄：悪性緊張病の前駆期に男女の交代人格が出現した性的違和症候群、*精神医学* 52(5):683-687, 2010

森山泰、秋山知子、村松太郎、加藤元一郎、三村將、鹿島晴雄：統合失調症に Gilbert 症候群を合併し急性期にカプグラ症候群を呈した1例、*精神医学* 52:909-913, 2010

寺澤悠理、梅田聡、加藤元一郎：島皮質と記憶障害、*Clinical Neuroscience* 28:441-443, 2010

加藤元一郎：神経心理学からみた ADHD の不注意症状について、*児童青年精神医学とその近接領域* 51(2):94-104, 2010

加藤元一郎：大脳皮質正中内側部構造の謎、*神経心理学* 26:24-26, 2010

加藤元一郎：高次脳機能障害の注意障害と遂行機能障害、*精神医学* 52:967-976, 2010

田渕肇、加藤元一郎：Pre-MCI の神経心理学的評価、*Cognition and Dementia* 10:41-46, 2011

加藤元一郎 : Korsakoff 症候群、Clinical Neuroscience 29:207-210, 2011

3. 学会報告

Yoshihide Akine, Hajime Tabuchi, Kazushi Takahashi, Tatsuo Iwashita, Haruo Kashima, Norihiro Suzuki, and Motoichiro Kato: Functional connectivity of reward prediction.

The Organization for Human Brain Mapping' s 16th Annual Meeting
Catalonia Palace of Congresses,
Barcelona, Spain
June 6-10, 2010

Yutaka Kato, Motoichiro Kato, Fumie Saito, Masuro Shintani, Keisuke Takahata, Haruo Kashima: Earlier face processing was preserved in congenital prosopagnosia: an MEG study.

The Organization for Human Brain Mapping' s 16th Annual Meeting
Catalonia Palace of Congresses,
Barcelona, Spain
June 6-10, 2010

船山道隆、是木明宏、加藤元一郎 :
非生物カテゴリーに特異的な意味記憶障害を認めるアルツハイマー病の1例
第34回日本神経心理学会総会 2010年9月9・10日、京都
第34回日本神経心理学会総会プログラム予稿集、106

中川良尚、北條具仁、木嶋幸子、鍵本侑子、近藤郁江、山崎勝也、佐野洋子、船山道隆、中山剛、加藤元一郎、山谷洋子、加藤正広 :
記憶障害症例の長期経過
第20回認知リハビリテーション研究会
2010年10月2日、東京
第20回認知リハビリテーション研究会プログラム、5

齋藤寿昭、眞木麻子、加藤元一郎 :
Apathyを呈し Idea and Design Fluencyの障害を認めた両側淡蒼球病変の1例
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会
2010年11月18・19日、さいたま
第34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、92

船山道隆、是木明宏、加藤元一郎、村松太郎 :
脳器質性疾患による異食症
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会
2010年11月18・19日、さいたま
第34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、104

小西海香、齋藤文恵、加藤元一郎、鹿島晴雄 :
脳損傷例における注意と意欲の関連 — CATSによる検討—
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会
2010年11月18・19日、さいたま
第34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、107

是木明宏、船山道隆、加藤元一郎 :
側頭葉の損傷に要素性幻聴を認めた症例
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会
2010年11月18・19日、さいたま
第34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、214

橘とも子、橘秀昭、加藤元一郎 :
外傷性脳挫傷後、MCTD疑い病態を合併した高次脳機能障害の一例について
第34回日本高次脳機能障害学会学術総会
2010年11月18・19日、さいたま
第34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、149

II. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

II-5 分担研究報告書

精神疾患の病態診断と治療評価のための
イメージングバイオマーカーの開発と臨床応用

舘野 周

日本医科大学 精神医学教室

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）

分担研究報告

精神疾患の病態診断と治療評価のためのイメージングバイオマーカーの開発と臨床応用

分担研究者 舘野 周 日本医科大学精神医学教室 講師

研究要旨

脳の特定の部位に β アミロイドが沈着する事が、アルツハイマー病の発症・進行に大きく影響する事から、我々はアミロイド分子イメージングとして $[^{18}\text{F}]\text{florbetapir}$ を用いてアルツハイマー病を含む認知症患者、健常者、アルツハイマー病のハイリスクである軽度認知機能障害者に実施することで、アルツハイマー病の病態診断と治療評価についての有用性を検討した。

認知症群におけるアミロイド陽性率は 35.7%であったが、アルツハイマー型認知症に限れば陽性率は 71.4%であった。一方で軽度認知機能障害群では陽性率 26.3%、健常者群では陽性率は 0%であった。この事から、 $[^{18}\text{F}]\text{florbetapir}$ を用いたアミロイド分子イメージングの手法はアルツハイマー型認知症の鑑別に有効である可能性が示された。その他の認知症、軽度認知機能障害におけるアミロイド陽性の症例の存在については、将来的なアルツハイマー型認知症への移行やアミロイド陽性を示すレビー小体型認知症などとの関係について、今後症例数を集める事で検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

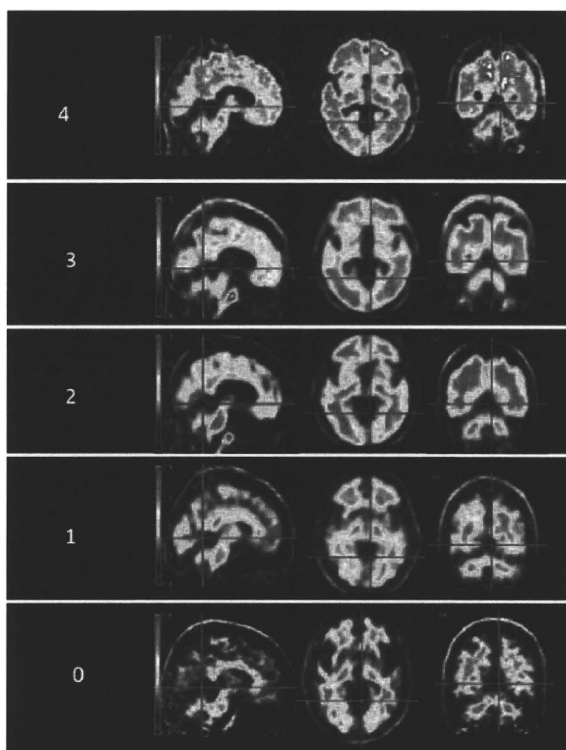
アルツハイマー病の原因は、完全には解明されていないが、神経病理学的所見から、脳の特定位に β アミロイドが沈着する事が、発症・進行に大きく影響する事が明らかになってきている。また軽度認知機能障害などがアルツハイマー病のハイリスクと考えられており、治療などの臨床的見地からアルツハイマー病は早期発見が望ましいものの、現在の臨床診断は脳形態画像、症状、経過などから疑い診断に止まり、病態に基づいた確定診断は生体では行っていない。近年、分子イメージングの手法を用いる事で生体内で β アミロイドの存在の確認や評価が出来るとする報告がなされ、臨床利用に向けた研究と開発がされている。そこでわれわれは、AVID 社が開発したアミロイド分子イメージングのための検査薬 [^{18}F]florbetapir を導入し、アルツハイマー病を含む認知症患者群、健常者群、アルツハイマー病のハイリスク群である軽度認知機能障害群を対象に、アミロイド分子イメージングを実施し、有用性を検討した。

B. 研究方法

薬物試験審査委員会の承認を得たのち、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者群ならびに軽度認知機能障害群では本人、アルツハイマー病を含む認知症患者群については、本人ならびに代諾者の同意を得られたものを対象とした。認知症の診断は国際疾病分類第 10 版に

基づいた。アルツハイマー病の診断には NINCDS-ADRDA の probableAD の臨床診断基準を用いた。ICD-10 被験者は認知症の状態評価のためのミニメンタルステート検査 (MMSE)、アルツハイマー病評価尺度 (ADAS-cog)、周辺症状評価のための Neuropsychiatric Inventory (NPI)、老年期うつ病評価尺度 (GDS)、日常生活能力評価のための臨床認知症評価法 (CDR) を実施した。脳器質性病変の鑑別、解析用の脳形態情報を得るために臨床用 PHILIPS 社製 1.5 テスラ MRI 装置 Intera 1.5T Achieve Nova を用いて撮像した。 [^{18}F]florbetapir を静脈内に注射し、注射後 50 分から 10 分間の PET 画像を島津製作所製 Eminence SET-3000GCT/X を用いて撮像した。データの解析には PMOD 3.1 (PMOD Technologies Ltd., Zurich, Switzerland) を使用した。

β アミロイド沈着の評価には、半定量化スケールを用いた。これは小脳、皮質、白質それぞれの活性の程度を比較して、以下に示すようにグレード 0 (なし) ~4 までに分けて皮質における β アミロイド沈着の程度を評価するものである。



皮質での活性が増加し、白質有意のパターンを示さなくなるグレード3および4をアミロイド陽性、皮質での活性が小脳での活性よりも高くないグレード0と1をアミロイド陰性とし、グレード2は中間とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づき倫理面について十分な配慮の上で倫理委員会承認された説明文書、同意書を用いて文書による説明と同意を得たうえで実施された。本研究で得られたデータは匿名化し、解析を行った。

C. 研究結果

健常対照群 10 名、認知症患者群 14 名 (アルツハイマー病患者 7 名、その他の認知症 7 名)、軽度認知機能障害群 19 名に対して ^{18}F florbetapir を用いたアミロイド分子イ

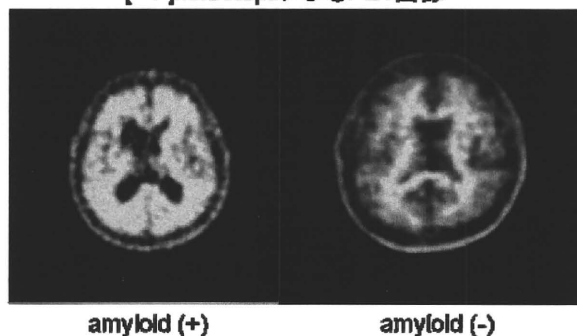
メージングを実施した。平均年齢、男女比、症状評価は以下に示す通りである。

	認知症群 (他の認知症を含む)	軽度認知機能障害群	健常群
N	14	19	10
平均年齢	74.8	64.4	68.9
男女比	5:9	7:12	5:5
MMSE	19.8	25.0	28.9
ADAS	20.5	9.7	3.3
NPI	16.8	9	0.9
CDR	1.3	0.8	0.0
GDS	6.1	6.7	2.4

実際の ^{18}F florbetapir の画像を下に示す。

amyloid(+)のケースはグレード4、amyloid(-)のケースはグレード0である。

^{18}F florbetapirによるPET画像



β アミロイド陽性率では、認知症患者群では 35.7% (陽性 5 名、陰性 3 名、中間 6 名)、アルツハイマー病患者群では 71.4% (陽性 5 名、中間 2 名)、軽度認知機能障害群では 26.3% (陽性 5 名、陰性 13 名、中間 1 名)、健常対照群では 0% (陽性 0 名、陰性 9 名、中間 1 名) であった。

	陰性(0-1)	中間(2)	陽性(3-4)
アルツハイマー型認知症	0%	28.6%	71.4%
他の認知症	42.9%	57.1%	0%
軽度認知機能障害	68.4%	5.3%	26.3%
健常対照群	90%	10%	0%

D. 考察

今回、我々はアルツハイマー型認知症、その他の認知症、アルツハイマー型認知症

のハイリスク群、健常者を対象にアルツハイマー病の診断におけるアミロイド分子イメージングの有用性を検討した。

少数例での結果ではあるが、 $[^{18}\text{F}]$ florbetapir を用いた PET 検査では、アルツハイマー病の臨床診断とアミロイド陽性の一致率は約 70%であり、健常者における陽性率が 0%であったことから、アルツハイマー型認知症の診断に有用である可能性が示された。海外での研究では、アルツハイマー型認知症患者に対して行われたアミロイド分子イメージングでのアミロイド陽性率は 80 から 90%とされており、我々の結果よりも高い。これは、我々の症例が少数である事が大きな要因であると考えられる。他の認知症との鑑別においては、前頭側頭型認知症、特にレビー小体型認知症でもアミロイド沈着が見られる事があるため、今後その他の認知症の症例数が増えた際には認知症の下位分類との関係についての検討が必要と思われる。

E. 結論

本研究により、アルツハイマー病の診断と $[^{18}\text{F}]$ florbetapir を用いたアミロイド分子イメージングによるアミロイド陽性が高い割合で一致する事が示された。アルツハイマー病のハイリスク群においても陽性者がいたことから、長期的な予後追跡によるアルツハイマー病への移行についての検討も必要と考えられる。今後は症例数を増やす事でハイリスク群やその他の認知症群の下位

分類を行い、より詳細な鑑別診断やハイリスク評価ならびに治療による変化などを検討する事が重要であると考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

III 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編者名	書 籍 名	出版社名	出版 地	出版 年	ペー ジ
Matsuura M	Antiepileptic drugs and psychosis in epilepsy	Matsuura M, Inoue Y	Neuropsychiatric Issues in Epilepsy	John Libbey	UK	2010	13-25
大久保 善 朗、一宮哲 哉	小脳と精神疾患	神庭重信, 加藤忠史	専門医のための 精神科臨床リ ュミエール16. 脳 科学エッセン シャルー精神疾患 の生物学的理解 のために	中山書店	東京	2010	82-83
関根瑞保, 須原哲也	PART2臨床薬理編 5. 脳機能から みたSNRIの効果 ー薬剤の受容体 占有率などー	小山司, 樋口輝彦	SNRIのすべて 第2版	先端医学社	東京	2010	79-83
野上毅, 須原哲也	第10章 脳疾 患の診断・評価 3. 統合失調症	米倉義晴	臨床医とコメデ イカルのための 最新クリニカル PET (先端医療 シリーズ ; 41)	先端医療技術研 究所	東京	2010	188-1 91
佐々木健 至, 須原哲也	第2章PET・SPECT 分子イメージ ングと医薬品開発 2. 画像バイオ マーカーとして の分子イメージ ングの利用 4) 用量設定への分 子イメージング	佐治英郎	遺伝子医学MOOK 18「創薬研究へ の分子イメージ ング応用」	メディカル ドウ	大阪	2010	151-1 55
藤江沙織, 須原哲也	第3章 PETによる 生体内トランス ポーターの機能 イメージング 2. モノアミント ランスポーター のPET解析と疾患	金井好克	遺伝子医学MOOK 19「トランスポ ートソーム生体 膜輸送機構の全 体像に迫る」	メディカル ドウ	大阪	2011	99-10 3

伊藤 浩	ドーパミン神経伝達系分子イメージング	米倉義晴	臨床医とコメディカルのための最新クリニカルPET	先端医療技術研究所	東京	2010	275-278
伊藤 浩、小高文聡	治療効果評価への分子イメージングの利用 抗精神病薬	佐治英郎	遺伝子医学MOOK 18号 創薬研究への分子イメージング応用	メディカルドゥ	大阪	2010	190-194

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watari M, Hamazaki K, Hirata T, Hamazaki T, Okubo Y.	Hostility of drug-free patients with schizophrenia and n-3 polyunsaturated fatty acid levels in red blood cells.	Psychiatry Res.	177(1-2)	22-26.	2010
Ueda S, Koyama K, Okubo Y.	Marked improvement of psychotic symptoms after electroconvulsive therapy in Parkinson disease.	J ECT.	26(2)	111-115	2010
Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, Ito H, Okubo Y.	Electroconvulsive therapy decreases dopamine D2 receptor binding in the anterior cingulate in patients with depression: a controlled study using positron emission tomography with radioligand [11C]FLB 457.	J Clin Psychiatry.	71(6)	793-799	2010
Saijo T, Takano A, Suhara T, Arakawa R, Okumura M, Ichimiya T, Ito H, Okubo Y.	Effect of electroconvulsive therapy on 5-HT1A receptor binding in patients with depression: a PET study with [11C]WAY 100635.	Int J Neuropsychopharmacol.	13(6)	785-791	2010
Matsumoto R, Ito H, Takahashi H, Ando T, Fujimura Y, Nakayama K, Okubo Y, Obata T, Fukui K, Suhara T.	Reduced gray matter volume of dorsal cingulate cortex in patients with obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometric study.	Psychiatry Clin Neurosci.	64(5)	541-547	2010

Koeda M, Tateno A, Ishizaka K, Saijo T, Okubo Y.	Working memory processing for human voice perception in a patient with mild cognitive impairment: an fMRI study.	J Nippon Med Sch.	77(4)	188-189	2010
Karibe H, Arakawa R, Tateno A, Mizumura S, Okada T, Ishii T, Oshima K, Ohtsu M, Hasegawa I, Okubo Y.	Regional cerebral blood flow in patients with orally localized somatoform pain disorder: a single photon emission computed tomography study.	Psychiatry Clin Neurosci.	64(5)	476-482	2010
Ikeda Y, Yahata N, Takahashi H, Koeda M, Asai K, Okubo Y, Suzuki H.	Cerebral activation associated with speech sound discrimination during the diotic listening task: an fMRI study.	Neurosci Res. May	67(1)	65-71	2010
Seki C., Ito H., Ichimiya T., Arakawa R., Ikoma Y., Shidahara M., Maeda J., Takano A., Takahashi H., Kimura Y., Suzuki K., Kanno I., Suhara T.	Quantitative Analysis of Dopamine Transporters in Human Brain Using [11C]PE2I and Positron Emission Tomography: Evaluation of Reference Tissue Models	Ann Nucl Med	24(4)	249-260	2010
Kosaka J., Takahashi H., Ito H., Takano A., Fujimura Y., Matsumoto R., Nozaki S., Yasuno F., Okubo Y., Kishimoto T., Suhara T.	Decreased binding of [11C]NNC112 and [11C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia	Life Sci	86(21-22)	814-818	2010
Arakawa R., Ito H., Takano A., Okumura M., Takahashi H., Takano H., Okubo Y., Suhara T.	Dopamine D2 receptor occupancy by perospirone: a positron emission tomography study in patients with schizophrenia and healthy subjects	Psychopharmacol	209(4)	285-290	2010

Takano A., Arakawa R., Ito H., Tateno A., Takahashi H., Matsumoto R., Okubo Y., Suhara T.	Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: A PET study with [11C]DAA1106	Int J Neuropsychoph	13(7)	943-950	2010
Takahashi H., Matsui H., Camerer C., Takano H., Kodaka F., Ideno T., Okubo S., Takemura K., Arakawa R., Eguchi Y., Murai T., Okubo Y., Kato M., Ito H., Suhara T.	Dopamine D1 receptors and nonlinear probability weighting in risky choice	J Neurosci	30(49)	16567-16572	2010
Kodaka F., Ito H., Takano H., Takahashi H., Arakawa R., Miyoshi M., Okumura M., Otsuka T., Nakayama K., Halldin C., Farde L., Suhara T.	Effect of Risperidone on High-Affinity State of Dopamine D2 Receptors; PET Study with Agonist Ligand [11C-(R)-2-CH30-N-n-propyl inorapomorphine	Int J Neuropsychoph	14(1)	83-89	2011
Takano H., Ito H., Takahashi H., Arakawa R., Okumura M., Kodaka F., Otsuka T., Kato M., Suhara T.	Serotonergic neurotransmission in the living human brain: A positron emission tomography study using [11C]DASB and [11C]WAY100635 in young healthy men	Synapse	65(7)	624-633	2011
Ito H, Yokoi T, Ikoma Y, Shidahara M, Seki C, Naganawa M, Takahashi H, Takano H, Kimura Y, Ichise M, Suhara T	A new graphic plot analysis for determination of neuroreceptor binding in positron emission tomography studies	Neuroimage	49	578-586	2010

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 D ₂ receptor occupancy using the agonist radioligand [¹¹ C]MNPA	J Cereb Blood Flow Metab	30	187-195	2010
Arakawa R, Ito H, Okumura M, Takano A, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T	Extrastriatal dopamine D ₂ receptor occupancy in olanzapine-treated patients with schizophrenia	Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci	260	345-350	2010
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)-[¹⁸ F]FMeNER-D ₂	Psychopharmacology (Berl)	210	331-336	2010
Fujimura Y, Ito H, Takahashi H, Yasuno F, Ikoma Y, Zhang MR, Nanko S, Suzuki K, Suhara T	Measurement of dopamine D ₂ receptors in living human brain using [¹¹ C]raclopride with ultra-high specific radioactivity	Nucl Med Biol	37	831-835	2010
Miyajima M, Ohta K, Hara K, Iino H, Maehara T, Hara M, Matsuura M, Matsushima E.	Abnormal mismatch negativity for pure-tone sounds in temporal lobe epilepsy.	Epilepsy Res	Feb 28.	Epub ahead of print	2011
Sasai T, Inoue Y, Matsuura M	Clinical significance of periodic leg movements during sleep in rapid eye movement sleep behavior disorder.	J Neurol	Apr 21.	Epub ahead of print	2011

Sasai T, Inoue Y, Masuo M, Matsuura M, Matsushima E	Changes in respiratory disorder parameters during the night in OSA.	Respiology	16	116-123	2011
Marutani T, Yahata N, Ikeda Y, Ito T, Yamamoto M, Matsuura M, Matsushima E, Okubo Y, Suzuki H, Matsuda T	An fMRI study of the effects of acute single administration of paroxetine on motivation related brain activity.	Psychiatry Clin Neurosci	65	191-198	2011
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
Aritake-Okada S, Higuchi S, Suzuki H, Kuriyama K, Enomoto M, Soshi T, Kitamura S, Watanabe M, Hida A, Matsuura M, Uchiyama M, Mishima K	Diurnal fluctuations in subjective sleep time in humans.	Neurosci Res	68	225-231	2010
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	276-283	2010
Kawara T, Narumi J, Hirao K, Kasuya K, Kawabata K, Tojo N, Isobe M, Matsuura M	Symptoms of atrial fibrillation in patients with and without subsequent permanent atrial fibrillation based on retrospective questionnaire survey by.	Int Heart J	51	242-246	2010

Komata J, Kawara T, Tanaka K, Hirota S, Nishi S, Cho Y, Sato K, Matsuura M, Miyazato I	Ultrasonic anisotropy measured in 2-dimensional echocardiograms in vitro and verified by histology.	J Med Dent Sci	57	185-192	2010
Sasai T, Inoue Y, Komada Y, Nomura T, Matsuura M, Matsushima E	Effects of insomnia and sleep medication on health-related quality of life.	Sleep Med	11	452-457	2010
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
Adachi N, Akanuma N, Ito M, Adachi T, Takekawa Y, Adachi Y, Matsuura M, Kanemoto K, Kato M	Two forms of déjà vu experiences in patients with epilepsy.	Epi Behav	18	218-222	2010
Satoshi Umeda, Masaru Mimura, Motoichiro Kato	Acquired personality traits of autism following damage to the medial prefrontal cortex	Social Neuroscience	5(1)	19-29	2010
Satoshi Umeda, Yoshiko Kurosaki, Yuri Terasawa, Motoichiro Kato, Yasuyuki Miyahara	Deficits in prospective memory following damage to the prefrontal cortex	Neuropsychologia	in press	in press	2011
Masaru Mimura, Fumiko Hoeft, Motoichiro Kato, et al	A preliminary study of orbitofrontal activation and hypersociability in Williams Syndrome	Journal of Neurodevelopmental Disorder	2(2)	93-98	2010
Daisuke Fujisawa, Mitsunori Miyashita, Satoshi Nakajima, Masaya Ito, Motoichiro Kato, Yoshiharu Kim	Prevalence and determinants of complicated grief in general population	Journal of Affective Disorders	127	352-358	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Dopamine D₂ receptor occupancy by perospirone: a positron emission tomography study in patients with schizophrenia and healthy subjects

Ryosuke Arakawa · Hiroshi Ito · Akihiro Takano ·
Masaki Okumura · Hidehiko Takahashi ·
Harumasa Takano · Yoshiro Okubo · Tetsuya Suhara

Received: 3 September 2009 / Accepted: 18 January 2010 / Published online: 27 March 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract

Rationale Perospirone is a novel second-generation antipsychotic drug with high affinity to dopamine D₂ receptor and short half-life of plasma concentration. There has been no investigation of dopamine D₂ receptor occupancy in patients with schizophrenia and the time course of occupancy by antipsychotics with perospirone-like properties.

Objective We investigated dopamine D₂ receptor occupancy by perospirone in patients with schizophrenia and the time course of occupancy in healthy subjects.

Materials and methods Six patients with schizophrenia taking 16–48 mg/day of perospirone participated. Positron emission tomography (PET) scans using [¹¹C]FLB457 were performed on each subject, and dopamine D₂ receptor occupancies were calculated. Moreover, baseline and three serial PET using [¹¹C]raclopride were performed at 1.5, 8, and 25.5 h after administration of a single dose of 16 mg of perospirone on four healthy male subjects, and occupancy was calculated for each scan.

Results Dopamine D₂ receptor occupancy in the temporal cortex of patients ranged from 39.6% to 83.8%. Especially, occupancy in two patients who took 16 mg of perospirone 2.5 h before PET was over 70%. Mean occupancy in the

striatum of healthy subjects was 74.8% at 1.5 h, 60.1% at 8 h, and 31.9% at 25.5 h after administration.

Conclusion Sixteen milligrams of perospirone caused over 70% dopamine D₂ receptor occupancy near its peak level, and then occupancy dropped to about half after 22 h. The time courses of receptor occupancy and plasma concentration were quite different. This single dosage may be sufficient for the treatment of schizophrenia and might be useful as a new dosing schedule choice.

Keywords Dopamine D₂ receptor occupancy · Perospirone · Positron emission tomography · Schizophrenia · Time course

Introduction

Perospirone is a novel second-generation antipsychotic drug used in Japan (Onrust and McClellan 2001). This drug shows high affinity to dopamine D₂ receptor ($K_i=1.77$ nM) and serotonin 5-HT₂ receptor ($K_i=0.06$ nM; Takahashi et al. 1998), and its plasma concentration has a short half-life ($T_{1/2}=1.9$ h; Yasui-Furukori et al. 2004). A previous positron emission tomography (PET) study using [¹¹C]raclopride and [¹¹C]NMSP in healthy subjects with single 8 mg of perospirone showed blockage of both dopamine D₂ receptor and serotonin 5-HT₂ receptor (Sekine et al. 2006), but the optimal dose of perospirone in patients with schizophrenia has not been investigated.

Kapur et al. (2000b) reported that transient high dopamine D₂ receptor occupancy by quetiapine showed clinical effects for patients with schizophrenia. They suggested that this transient occupancy was related to “atypical” features of second-generation antipsychotics

R. Arakawa · H. Ito · A. Takano · M. Okumura · H. Takahashi ·
H. Takano · T. Suhara (✉)
Molecular Neuroimaging Group, Molecular Imaging Center,
National Institute of Radiological Sciences,
4-9-1, Anagawa, Inage-ku,
Chiba 263-8555, Japan
e-mail: suhara@nirs.go.jp

R. Arakawa · M. Okumura · Y. Okubo
Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School,
Tokyo, Japan

with low affinity for dopamine D₂ receptor (Kapur and Seeman 2001). Plasma pharmacokinetics and affinity for receptor were considered to affect the time course of receptor occupancy (Kapur and Seeman 2001; Takano et al. 2004). However, the time course of receptor occupancy by antipsychotics with high affinity for dopamine D₂ receptor and a short half-life of plasma concentration has not been investigated.

In this study, we investigated dopamine D₂ receptor occupancy by several doses of perospirone in patients with schizophrenia. Moreover, we investigated the time course of dopamine D₂ receptor occupancy by perospirone with serial PET scanning in healthy subjects.

Materials and methods

This study was approved by the Ethics and Radiation Safety Committee of the National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan. After complete explanation of this study, written informed consent was obtained from all subjects.

Patient study

Subjects and study protocol

Six patients aged 26–44 years (34.9±7.1, mean ± SD), diagnosed with schizophrenia according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV criteria, participated in this study (Table 1). Exclusion criteria were current or past substance abuse, brain tumor or vascular disease, and history of severe head injury or epilepsy. Subjects with severe liver or renal dysfunction, or having undergone electroconvulsive therapy within 90 days prior to this study were also excluded. The patients had been taking fixed dosages of perospirone for more than 2 weeks before this study. Doses of perospirone were 16 mg/day in one patient, 24 mg/day in two patients, and 48 mg/day in three patients. The interval between the last administration of perospirone

and PET scan was from 2.5 to 17.5 h. Clinical symptoms were assessed by positive and negative symptom scale (PANSS). Venous blood samples were taken before and after PET scanning to measure the plasma concentration of perospirone and ID-15036, an active metabolite of perospirone (hydroxyperospirone). The average values of pre- and post-PET scanning were used.

PET procedure

A PET scanner system, ECAT EXACT HR+ (CTI-Siemens, Knoxville, TN, USA), was used for all subjects. A head fixation device was used to minimize head movement. Before the dynamic scan, a transmission scan for attenuation correction was performed using a ⁶⁸Ge-⁶⁸Ga source. The dynamic PET scan was performed for 90 min after intravenous bolus injection of 204.0–225.0 MBq (218.5±7.7 MBq, mean ± SD) of [¹¹C]FLB 457. The specific radioactivity of [¹¹C]FLB 457 was 129.6–219.4 MBq/nmol (175.4±34.3 MBq/nmol, mean ± SD). Magnetic resonance images of the brain were acquired with 1.5 Tesla magnetic resonance imaging (MRI), Gyroscan NT (Philips Medical Systems, Best, Netherlands). T1-weighted images at 1-mm slices were obtained.

Data analysis

All emission scan data were reconstructed with a Hanning filter. Regions-of-interest (ROIs) were defined for the temporal cortex and cerebellar cortex. ROIs were drawn manually on PET images with reference to the individual MR images. The values of ROIs for right and left sides were averaged. Binding potential (BP_{ND}), defined as the specific binding compared to nondisplaceable uptake, of dopamine D₂ receptor in the temporal cortex was calculated using a three-parameter simplified reference tissue model (SRTM; Innis et al. 2007; Lammertsma and Hume 1996). The cerebellum was used as reference tissue because of its negligible density of dopamine D₂ receptors (Suhara et al. 1999).

Table 1 Patient characteristics, plasma concentration, and dopamine D₂ receptor occupancy

Number	Age (year)	Sex	PANSS	Dose (mg/day)	Interval: last dose–PET (h)	Last dose (mg)	Plasma concentration		Receptor occupancy (%)
							Perospirone (ng/ml)	ID-15036 (ng/ml)	
1	38	M	59	16	2.5	16	4.5	23.3	83.8
2	30	F	69	24	7.5	8	0.6	3.05	61.8
3	44	F	62	24	9.0	8	0	0.75	39.6
4	26	M	81	48	2.5	8	1.25	8.45	60.8
5	30	F	46	48	2.5	16	0.25	8.35	70.1
6	42	F	80	48	17.5	32	0.85	2.1	65.0

Receptor occupancy of perospirone is expressed as follows: $\text{Occupancy}(\%) = (\text{BP}_{\text{baseline}} - \text{BP}_{\text{drug}}) / \text{BP}_{\text{baseline}} \times 100$, where $\text{BP}_{\text{baseline}}$ is BP_{ND} in the drug-free state, and BP_{drug} is BP_{ND} after administration of the drug. Mean BP_{ND} of age-matched ten normal male subjects (age range 25–43 years; 34.8 ± 6.7 years, mean \pm SD) measured by the same procedure as for the patients was used as BP_{base} because of the lack of individual baseline BP_{ND} .

The relationship between receptor occupancy and plasma concentration of antipsychotic drug can be expressed as follows: $\text{Occupancy}(\%) = C / (C + \text{EC}_{50}) \times 100$, where C is the plasma concentration of perospirone or ID-15036, and EC_{50} is the concentration required to induce 50% occupancy.

Measurement of plasma concentration of perospirone

Plasma concentrations of perospirone and ID-15036 were determined using a validated high performance liquid chromatography method (Yasui-Furukori et al. 2003; MP-Technopharma Corporation, Fukuoka, Japan). The lower limit of quantification was 0.1 ng/ml for both perospirone and ID-15036.

Healthy subject study

Subjects and study protocol

Four healthy male subjects aged 22–32 years (26.8 ± 4.1 , mean \pm SD) participated in the other part of this study. None had a history of psychiatric, neurological, or somatic disorders. None had taken any medication for at least 2 weeks prior to this study. The baseline PET scan was performed within 2 weeks before taking perospirone. All subjects took a single dose of 16 mg of perospirone, and then three serial PET scans were performed at 1.5, 8, and 25.5 h after its administration. Venous blood samples were taken 11 times, at 0.5, 1.0, 1.5, 2.5, 3.5, 5.0, 6.5, 8.0, 9.0, 25.5, and 26.5 h after perospirone administration, to measure the plasma concentrations of perospirone and ID-15036.

PET procedure

A PET scanner system, ECAT EXACT HR+, was used for all subjects. A head fixation device was used to minimize head movement. Before the dynamic scan, a transmission scan for attenuation correction was performed using a ^{68}Ge - ^{68}Ga source. The dynamic PET scan was performed for 60 min after intravenous bolus injection of 179.6–246.8 MBq (217.0 ± 16.5 MBq, mean \pm SD) of [^{11}C]raclopride. The specific radioactivity of [^{11}C]raclopride was 138.0–320.9 MBq/nmol (235.4 ± 65.8 MBq/nmol, mean \pm SD). T1-weighted images at 1-mm slices of the brain were acquired with 1.5 Tesla MRI, Gyroscan NT.

Data analysis

All emission scan data were reconstructed with a Hanning filter. ROIs were defined for the striatum and cerebellar cortex and were drawn manually on the PET images with reference to individual MR images. The values of ROIs for right and left sides were averaged. BP_{ND} of dopamine D_2 receptor in the striatum was calculated using SRTM. The cerebellum was used as reference tissue. Receptor occupancy was calculated using the individual BP_{ND} values of baseline and drug administration.

Results

Patient study

Dopamine D_2 receptor occupancy of patients with schizophrenia in the temporal cortex ranged from 39.6% to 83.8% (Table 1). Plasma concentrations of perospirone and ID-15036 ranged from 0 to 4.5 and 0.75 to 23.3 ng/ml, respectively. The plasma concentrations of perospirone and ID-15036 were fitted curvilinearly to the dopamine D_2 receptor occupancy (Fig. 1a, b). Estimated EC_{50} values of perospirone and ID-15036 were 0.31 and 1.90 ng/ml, respectively. The total PANSS score ranged from 46 to 81, and the average score of all patients was 66.2 ± 13.4 .

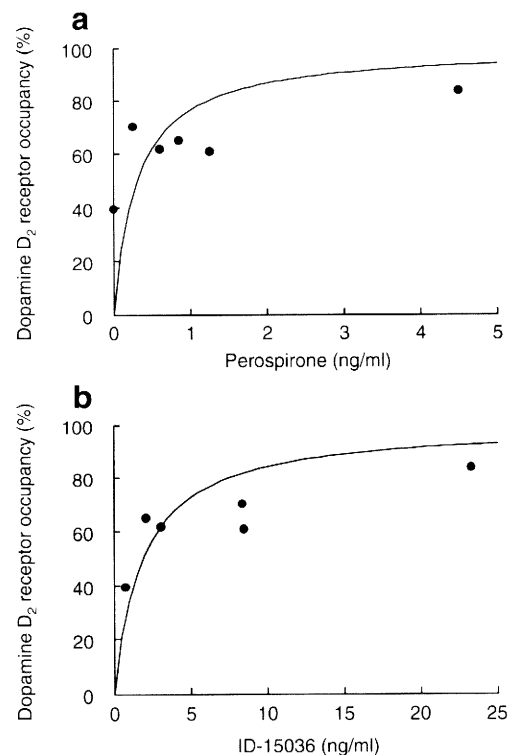


Fig. 1 Relationship between dopamine D_2 receptor occupancy and perospirone (a) and ID-15036 (b) in the patients study