

201122070A

厚生労働科学研究研究費補助金  
障害者対策総合研究事業  
精神障害分野

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

H22-精神-一般-002

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大久保 善朗

平成 24 (2012) 年 3 月

# 目 次

<b>I. 総括研究報告</b>	
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 大久保善朗	5
<b>II. 分担研究報告</b>	
1. 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 須原哲也	23
2. 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 伊藤浩	29
3. 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 松浦雅人	35
4. 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 加藤元一郎	41
5. 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 館野周	51
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>	57
<b>IV. 研究成果の刊行物・別刷</b>	67

# I 総括研究報告書

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

大久保 善朗

日本医科大学 精神医学教室

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

研究代表者 大久保善朗 日本医科大学精神医学教室 教授

研究要旨

統合失調症および気分障害を主たる対象として、分子イメージングの技術を用いて、1) 病態診断のためのバイオマーカーの開発と臨床的検証、2) 治療評価のためのバイオマーカーの開発と臨床的検証を行い、3) イメージングバイオマーカーを用いた病態評価に基づく科学的診断法と新しい治療戦略を開発提案することを目的に、以下の研究を行った。1) ドパミン D2 受容体部分アゴニスト抗精神病薬（アリピプラゾール）によるドパミン D2 受容体占有率の脳内局所差に関する研究では、抗精神病薬アリピプラゾールの D2 受容体占有率を、 $[^{14}\text{C}]$ raclopride および  $[^{14}\text{C}]$ FLB457 という 2 種類のリガンドを用いて測定し、アリピプラゾールによる大脳皮質優先的結合は認められないことを明らかにした。2) 線条体機能的な下位領域と線条体外領域のドパミン D1 受容体結合能に関する検討では、連合線条体および運動感覚線条体は、大脳皮質の広範な領域との相関を認めるのに対して、辺縁線条体では相関を認めないことを明らかにした。3) ドパミン作動性神経系前シナプス機能であるドパミントランスポーター結合能およびドパミン生成能の定量測定の再現性の評価研究では、 $[^{18}\text{F}]$ FEPE2I および  $[^{14}\text{C}]$ DOPA によるドパミントランスポーター結合能とドパミン生成速度定数の測定の再現性を評価し、両放射性薬剤共に良好な再現性を確認し、両放射性薬剤が、各精神疾患の病態解明や向精神薬の薬効評価への応用が可能であることを示した。4)  $[^{18}\text{F}]$ florbetapir によるアミロイド分子イメージングの開発研究では、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ことを確認した。また、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が必要と考えられた。5) 脳機能画像所見と遺伝子多型との関連研究では、COMT 遺伝子や CNTNAP2 遺伝子の多型の違いにより、聴覚言語処理課題による海馬傍回の活性化が異なること、BDNF 遺伝子多型と自己認知課題による帯状回と尾状核の賦活が関連していることを明らかにし、遺伝子多型と機能的 MRI 所見との関連が確認した。6) MEG を用いた統合失調症群におけるミラーニューロンシステム応答の異常に関する研究では、統合失調症群では、頭頂葉下部または上側頭溝後部での脳活動が減弱し、特に右頭頂葉領域における高周波同期応答の質的異常が存在することが示し、同異常が統合失調症の陽性症状のイメージングバイオマーカーとなる可能性を示した。

## 研究分担者

須原哲也・独立行政法人放射線医学総合研究所・プログラムリーダー

伊藤浩・独立行政法人放射線医学総合研究所・プログラムリーダー

松浦雅人・東京医科歯科大学大学院・教授

加藤元一郎・慶應義塾大学医学部精神神経科学教室・准教授

館野周・日本医科大学・精神医学教室・講師

一宮哲哉・日本医科大学・精神医学教室・講師

上田 諭・日本医科大学・精神医学教室・講師

肥田道彦・日本医科大学・精神医学教室・助教

### A. 研究目的

分子イメージングの技術革新によって、測定可能なバイオマーカーの種類は急速に増加している。ドパミン(DA)D2受容体やセロトニントランスポーター(SERT)占有率など、その一部はすでに向精神薬の開発や投与量の決定に利用されている。しかしながら、多様な精神疾患の病態診断や治療効果判定のためには、さらなるイメージングバイオマーカーの開発と臨床的妥当性の検証を積み重ねる必要がある。

本研究は、統合失調症および気分障害を主たる対象に分子イメージングの技術を用いて、1)病態診断のためのバイオマーカーの開発と臨床的検証、2)治療評価のためのバイオマーカーの開発と臨床的検証を行い、3)イメージングバイオマーカーを用いた病態評価に基づく科学的診断法と新しい治療戦略を開発提案することを目的とした。

### B. 研究方法

1) ドパミン D2 受容体部分アゴニスト抗精神病薬 (アリピプラゾール) によるドパミン D2 受容体占有率の脳内局所差に関する研究

11名の男性健常被験者を対象に、ドパミン D2 受容体部分アゴニストである抗精神病薬のアリピプラゾールの服薬前および服薬後の計2日間に分けて PET 撮像を行った。各撮像日に、 $^{11}\text{C}$ raclopride の静脈注射後

60分間のダイナミック PET 撮像を行い、60分間の休憩を挟んだ後、さらに  $^{11}\text{C}$ FLB457 の静脈注射後に 90分間のダイナミック PET 撮像を行った。服薬検査の日には、 $^{11}\text{C}$ raclopride の静脈注射の 150分前にアリピプラゾール 6mg を経口投与した。

服薬前後の線条体(被殻、尾状核)および線条体外(中脳、視床、側頭葉、頭頂葉、前頭葉、海馬、帯状回)におけるドパミン D2 受容体結合能を simplified reference tissue model を用いて測定し、測定データから線条体および線条体外におけるドパミン D2 受容体占有率を算出した。さらに、ドパミン D2 受容体結合能の局所差を可視化するために各被験者の PET 画像を解剖学的標準化し、ドパミン D2 受容体結合能の平均加算画像を作成した。

2) 線条体機能的下位領域と線条体外領域のドパミン D1 受容体結合能の関連に関する検討

男性健常者 30名を対象に、 $^{11}\text{C}$ SCH23390 を用いた PET を行い、線条体下位領域のドパミン D1 受容体結合能を算出し、ドパミン D1 受容体結合能に関するパラメトリックマップを作成し、SPM5にて線条体内外の相関を画像化した。

3) ドパミン作動性神経系前シナプス機能であるドパミントランスポーター結合能およびドパミン生成能の定量測定の再現性の評価研究

7名の男性健常者を対象に、ドパミントランスポーター測定用放射性薬剤である  $^{18}\text{F}$ FEPE2I と脳内ドパミン生成能測定用放射性薬剤である  $^{11}\text{C}$ DOPA を用いて PET 検査を施行した。 $^{11}\text{C}$ DOPA を約 370MBq 静注後 90分間のダイナミック PET 撮像を施行し、撮像終了 90分後より  $^{18}\text{F}$ FEPE2I を約 185MBq 静注し 90分間のダイナミック PET 撮像を施行した。また、同様のプロトコルでの PET 検査を別日に同一被験者で再度施行した。

PET 画像上に関心領域を設定し、関心領域毎の時間放射能濃度曲線を求めた。 $^{18}\text{F}$ FEPE2I の時間放射能濃度曲線から、参照部位を用いた定量解析法 (Simplified reference tissue model 法)によりドパミ

ントランスポーター結合能を算出した。また、 $^{14}\text{C}$ DOPA の時間放射能濃度曲線から、参照部位を用いた定量解析法(グラフプロット法)によりドパミン生成速度定数を算出した。1回目および2回目のPET検査におけるドパミントランスポーター結合能とドパミン生成速度定数から、それぞれのパラメータの個人内(1回目と2回目の検査間)での変動率および級内相関係数(ICC)を算出し、測定の再現性を評価した。

#### 4) $^{18}\text{F}$ florbetapir によるアミロイド分子イメージングの開発

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、脳の特定部位に $\beta$ 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えていない。近年、分子イメージングの手法を用いる事で生体内で $\beta$ 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 $^{18}\text{F}$ 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。

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-Jcog)、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。 $^{18}\text{F}$ 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。MMSEおよびADAS-Jcogの有意な低下としてのcut-off値はそれぞれ23点と10点とした。

$\beta$ アミロイド沈着の評価には、脳剖検の知見を踏まえてFleisherらにより提唱されている定量化手法を用いた。これは標準脳ならびに統計処理ソフトを用いる事で、前頭葉眼窩野、側頭葉、前部および後部帯状回、頭頂葉ならびに楔前部の領域における集積を皮質-全小脳比によるstandard uptake value ratioにより $\beta$ アミロイド沈着を自動的に数値化するものである。この数字を脳剖検の結果から、アミロイド陰性(SUVRs $\leq$ 1.08)、アルツハイマー病の病理呈するレベル(SUVRs $\geq$ 1.17)と2つのcut-off値を示している。今回我々は、SUVRs $>$ 1.08をアミロイド陽性として用いた。

MRIも同様に標準脳ならびに統計処理ソフトを用いる事で海馬における萎縮の程度をz-scoreに数値化した。z-score $\geq$ 2を有意な海馬萎縮とした。

#### 5) 脳機能画像所見と遺伝子多型との関連研究

精神疾患で認められる特徴的な神経生物学的障害は中間表現型(エンドフェノタイプ)と呼ばれ、脳機能画像は測定可能な中間表現型と考えられる。機能的MRIが精神疾患のバイオマーカーとしての中間表現型であることを確認するために、健常成人を対象とし、機能的MRI所見と遺伝子多型との関連を検討した。まず、聴覚言語処理課題と自己認知課題を遂行中の機能的MRIを撮像し、SPN8を用いて画像解析した。その上で以下の遺伝子多型との関連を調べた。

① COMT 遺伝子(22番染色体)については、

2つの SNP (exon5 上の rs6267、exon6 上の rs4680) を解析した。

② CNTNAP2 遺伝子 (7 番染色体) については、2つの SNP (intron2 上の rs7794745、intron13 上の rs2710202) を解析した。

③ BDNF 遺伝子 (11 番染色体) については、BDNF 分子の前駆体 pro-BDNF の SNP (Val66Met) を解析した。

#### 7) Magnetoencephalography (MEG) を用いた統合失調症群におけるミラーニューロンシステム応答の異常に関する研究

対象として、健常例 15 例、統合失調症例 15 例を用いた。症例は精神神経科の外来を初診した患者群の中から、二名の精神科医師の診察により DSM-IV-TR で規定される統合失調症の診断基準を満たし、MEG 検査が可能と思われる症例を選択して施行した。統合失調症群は 8 例の未治療・未服薬群と 7 例の服薬中断群から構成される。服薬中断例は 1~2 剤の抗精神病薬を服薬した経験を持つが、MEG 検査施行前六ヶ月間は中断していた症例とした。両群で性別・年齢はマッチさせた。統合失調症群の平均罹病期間は 68 ヶ月、MEG 検査施行時の平均 PANSS スコアは 70.9 (Positive 18.2, Negative 17.5, General 35.1)、GAF は 32.0 点であった。健常例及び患者例にはそれぞれ MEG の検査方法と検査目的を説明し、文書によるインフォームド・コンセントを得た。全例エジンバラ利き手試験にて右利きであり、矯正も用いて正常視力を有していた。被験者は静かなシールドルーム内で安静座位をとり、頭部をヘルメット型磁気センサー内に固定し、前方に投射される動画を見るよう指示された。動画は他者による発語を想起させない顎運動であり、あらかじめビデオに記録されたものである。安静位から開口し、約 700ms の開口運動ののち安静位に戻る運動であり、安静位の呈示も含めて一回の動画再生は 3 秒間である (図 1 参照)。これを 3 秒の呈示間隔を持って 100 回呈示し、顎運動の開口開始時点トリガーとして Off-line で加算平均を行った。MEG 測定には 306 チャンネル全頭型 Neuromagnetometer (Vectorview, Elekta Neuromag Oy, Helsinki, Finland) を用い、サンプリング周波数 997Hz、0.1-200Hz のパ

ンドパスフィルターをかけて記録された。分析時間は 700ms で開口前 100ms を DC-baseline として使用した。得られたデータから、ノルム最小化法に基づき数カ所の磁場変動ピークを設定し、電流源の位置・強度・方向を Time-varying multidipole estimation 法を用いて推定した。これら双極子の位置は HPI コイルと解剖学的指標を用いた 3 次元関係から、同一被験者の MRI 画像上に適合を行った。

またトリガーを基準点として提示後 1 秒間の MEG 波形の加算平均をフーリエ変換し、1-50Hz の周波数帯域で 204 チャンネル gradiometer の振幅を周波数に応じて求めた。刺激提示に伴う周波数変化として安静時の周波数分布と比較検討し、両側前頭葉・側頭葉・頭頂葉・後頭葉の 8 領域における磁場応答の周波数分布を健常群・統合失調症群それぞれにおいて比較検討した。またそれぞれの領域を代表するチャンネルにおいて、波形を Morlet 変換して Time-Frequency Representation を求め、群間での比較を行った。

他者行為の模倣、他社の意図理解、そして共感の神経メカニズムとして近年研究が進められているミラーニューロンに注目し、統合失調症群におけるミラーニューロンシステム応答の異常について、MEG を用いた検討を施行した。

右島皮質に限局的な損傷を持つ症例を対象に、感情処理に焦点を当てる課題として、表情認知と表情が表わす感情の強さの評価を求める課題を実施した。この際、島皮質が感情処理における身体反応の受容および調整とどのような関係にあるのかを調べるために、自律神経指標の一つである皮膚コンダクタンス反応 (SCR) を課題実施中に記録した。これらのデータを基に表情が表わす感情の種類・強さの識別と、課題遂行に伴う自律神経反応の調整に島皮質がどのような役割を担っているのか検討した。

症例 A は、原因不明ウイルス性脳炎後遺症として右島皮質を中心とした損傷を有する右利き男性で、検査時の年齢は 62 歳、教育歴は 16 年であった。脳画像を図 1 に示す。MRI の FLAIR 画像では、右島前部の皮質下白質に明瞭な損傷を認めた。

表情認識課題を症例 A、および同年齢健

常統制群(以下統制群とする)に対して実施した。統制群には 60 歳から 65 歳の男性 8 名が参加した ( $mean=63$  歳 9 カ月,  $S.D.\pm 1$  年 6 カ月)。刺激として標準化された表情刺激セット(JACFEE; Matsumoto ら 1988)と無表情顔刺激セット(JACNeuF; Matsumoto ら 1988)を使用した。JACFEE から喜び、怒り、嫌悪、悲しみを表す日本人の顔写真を各 4 枚ずつ、JACNeuF から日本人の無表情の顔写真(以下中性とする)を 4 枚、計 20 枚の写真を選択した。この際、いずれの表情の写真も男性 2 枚、女性 2 枚になるようにした。検査の制御と反応の記録には PC を利用し、プログラムの制御は SuperLab Pro(Cedrus)によって行った。1 試行は PC モニター中央への注視点の提示(1 秒)によって開始され、その後、顔写真を 8 秒間提示した。その後、「どのような感情?」という質問文を提示し、提示された顔写真が喜び・悲しみ・怒り・嫌悪・中性のうち、いずれの感情を表す表情であったかを、対応するキーボード上のボタンによって反応してもらった。ボタンが押されると「どのくらい強い?」という質問文が提示され、0 から 4 までの 5 段階で、その顔写真が感情をどれくらい強く表すものであったのかについての判断を求めた。この質問にも、同様にボタン押し反応による回答を求めた。この際、中性と判断した写真に対して、その感情の強さを 0 と反応するようにあらかじめ教示を行った。ここまですべてを 1 試行とし、20 枚の写真について 2 度ずつ、よって各感情について 8 試行ずつ、計 40 試行を連続で実施した。症例 A および、統制群参加者の各写真に対する反応および反応時間を記録した。表情判断の正答率、及び、表情が表わす感情の強さの評定値を、感情の種類ごとに算出した。表情判断の正誤を問わず、全ての試行における反応を感情の強さの評定値の算出に使用した。

課題の実施中に、皮膚コンダクタンス反応(以下 SCR)を記録した。左手の人差し指と中指の先端に塩化銀(AgCl)電極を着け、EDA ユニット(AP-U030, デジテックス研究所)とポリグラフ(Polymate AP1542, TEAC)を介して、SCR を PC で連続的に記録した。SCR は、顔写真提示から質問が提示されるまでの 8 秒間を分析の対象とした。分析対

象時間の中で初めに生じた反応の頂点時の値から、反応開始時の値を引いて、振幅の大きさを求めた。その後、全 40 試行の平均振幅値を参加者ごとに算出した。また SCR の振幅は個人差が大きく、パラメトリック検定を行うのに適した指標にするために、Dawson ら (2007) に基づいて算出した振幅の大きさの常用対数化を行った。常用対数化にあたって、以下の式を利用した： $\log(1 + SCR(\mu S))$ 。

#### (倫理面への配慮)

一連の研究は、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、研究倫理審査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新規短寿命放射薬剤審査部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、本研究に参加することで治療が遅れ、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) ドパミン D2 受容体部分アゴニスト抗精神病薬 (アリピプラゾール) によるドパミン D2 受容体占有率の脳内局所差に関する研究

$[^{11}C]$ raclopride による線条体のドパミン D2 受容体占有率は、尾状核で  $74.1\% \pm 6.7\%$ 、被殻で  $70.1\% \pm 6.3\%$ であった。また、 $[^{11}C]$ FLB457 による線条体外におけるドパミン D2 受容体占有率は、視床で  $57.6\% \pm 6.7\%$ 、前頭葉で  $51.3\% \pm 9.2\%$ 、側頭葉で  $58.4\% \pm 3.0\%$ 、頭頂葉で  $55.6\% \pm 4.8\%$ であった。全被験者の平均加算画像にて、大脳皮



質におけるドパミン D2 容体体占有率に明らかな領域差はみられなかった。また、<sup>[11C]</sup>FLB457 による PET 画像の平均加算画像においても、大脳皮質において明らかな領域差は認められなかった。以上より、アリピプラゾールによる大脳皮質への優先的結合を支持する結果は得られなかった。

## 2) 線条体機能的下位領域と線条体外領域のドパミン D1 受容体結合能の関連に関する検討

線条体各下位領域の結合能は、連合線条体で  $1.61 \pm 0.26$ 、運動感覚線条体で  $1.70 \pm 0.24$ 、辺縁線条体で  $1.36 \pm 0.17$  で、連合線条体と運動感覚線条体は大脳皮質の広範な領域との相関を認めたが、辺縁線条体は他の脳領域との相関を認めなかった。

## 3) ドパミン作動性神経系前シナプス機能であるドパミントランスポーター結合能およびドパミン生成能の定量測定の再現性の評価研究

被殻におけるドパミントランスポーター結合能は、1 回目の PET 検査が  $3.10 \pm 0.53$  (平均±標準偏差)、2 回目  $3.21 \pm 0.52$  であり、変動率は  $11.1 \pm 9.6$  (%)、ICC は、0.69 であった。また、被殻におけるドパミン生成速度定数は、1 回目の PET 検査が  $0.0107 \pm 0.0009 \text{ min}^{-1}$  (平均±標準偏差)、2 回目  $0.0103 \pm 0.007 \text{ min}^{-1}$  であり、変動率は  $4.2 \pm 1.9$  (%)、ICC は、0.83 であった。ドパミントランスポーター結合能およびドパミン生成速度定数の両測定共、良好な測定再現性が確認された。ドパミントランスポーター結合能の個人内の変動率とドパミン生成速度定数の個人内の変動率との間には有意な相関はみられなかった。

## 4) [<sup>18</sup>F]florbetapir によるアミロイド分子イメージングの開発

健常対照群 12 名、アルツハイマー型認知症患者群 14 名、軽度認知機能障害群 23 名に対して [<sup>18</sup>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、症状評価ならびに βアミロイド陽性率については以下に示す通りである。

	アルツハイマー型認知症群	軽度認知機能障害群	健常群
N	14	23	12
平均年齢	75.9±7.0	74.3±8.3	69.8±3.4
男女比	3:11	7:16	7:05
MMSE	18.1±4.6	25.0±3.2	29.0±1.1
ADAS-Jcog	21.6±11.6	9.6±4.5	4.1±2.4
NPI	10.5±11.7	11.3±16.1	1.0±1.6
CDR	1.4±0.7	0.5±0.2	0.0±0.0
MRI	2.9±1.0	1.4±0.8	1.4±1.5
PET	1.19±0.11	1.03±0.14	0.99±0.09
B アミロイド陽性	12(85.7%)	9(39.1%)	1(8.3%)

軽度認知機能障害およびアルツハイマー型認知症における βアミロイド沈着が陽性かどうかに対する感度、特異度は Mini-Mental State Examination (57.1%と 58.8%)、Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive component 日本語版 (76.2%と 47.1%)、および MRI による海馬萎縮 (50.0%と 73.3%) であった。

## 5) 脳機能画像所見と遺伝子多型との関連研究

① COMT 遺伝子の SNP4680 については、G/G (Ala/Ala) 群 (N=93) は聴覚言語処理課題で海馬傍回が賦活されたが、G/T (Ala/Ser) 群 (N=15) は海馬傍回が活性化しなかった。

SNP6267 との関連については、SNP4680A/G (Val/Met) かつ SNP6267G/G (Ala/Ala) との組み合わせが、最も効率よく海馬傍回が賦活された。

② CNTNAP2 遺伝子の SNP7794745 については、A/A 群 (N=59) は聴覚言語処理課題で海馬傍回が賦活されたが、A/T 群 (N=49) では活性化しなかった。

SNP2710102 については、G/A 群 (N=43) は海馬傍回が賦活されたが、G/G 群 (N=55) では活性化しなかった。

③ BDNF 遺伝子については、pro-BDNF の SNP (Val66Met) の Val/Val 群 (N=32) は自己認知課題で帯状回と尾状核が賦活されたが、Val/Met 群 (N=40) では賦活が弱く、Met/Met 群 (N=15) では活性化しなかった。

## 7) MEG を用いた統合失調症群におけるミラーニューロンシステム応答の異常に関する

## る研究

### ①Equivalent current dipoles (ECDs)の解析

得られたデータから 204 チャンネルの gradiometer のみ取りだし、波形・RMS (Root mean square) を用いて信号の時間的・空間的成分分布を解析し、波形の頂点潜時で ECD を求めた。健常群全例において、分析時間 -100ms から 600ms 内に両半球でそれぞれ 3 つの成分が同定され、これら磁場応答に対応して MT/V5 野 (MT/V5) (M1 成分; 潜時 160ms)、頭頂葉下部 (Inferior Parietal Cortex; IPC) (M2 成分; 潜時 250ms) および顎運動に対応した運動前野 (Premotor Cortex; PC) (M3 成分; 潜時 330ms) の電流源が両側性の脳皮質に推定された。一方、統合失調症群では健常群に比して波形での振幅が有意に低く、対応する ECD 解析においては、健常群で右頭頂葉下部および運動前野に推定された ECD が同群では認められない傾向を示した。特に頭頂葉下部の活動に相当する潜時 250ms 以降の応答は欠損している場合が多く、後期の成分について群間で有意な差を認めた。両群を通して推定された電流源は左半球の方が有意に多く、脳活動が左優位におきていることを示していた。また、統合失調症群において、波形成分の M2 振幅は PANSS スコアの陰性尺度と逆相関を示した。

### ②周波数解析

全頭の周波数解析では、健常群、疾患群全例において 10Hz 及び 20Hz 前後に強い応答が得られ、二峰性の周波数分布を示した。安静時の周波数分布との比較では、刺激提示により健常群で 10Hz を中心とした  $\alpha$  帯域での応答が抑制され、一方 20Hz~40Hz での  $\beta 2 \sim \gamma$  帯域での応答が増幅された。統合失調症群では動画提示により全周波帯にわたる応答振幅の変化が見られず、健常群で有意な差を認めた応答振幅の変化も消失していた。

モーレット変換による Time-Frequency Representation (TFR) では、健常群で認められた Event Related  $\beta 2 \sim \gamma$  synchronization が、統合失調症群で主に右頭頂葉領域において減弱~消失している傾向を示した。時間的・空間的な脳皮質活動の伝播を鑑みると、同群における一連の

不十分な MNS 賦活は主に右頭頂葉領域の高周波応答異常に端を発している可能性が示唆された。

## D. 考察

### 1) ドパミン D2 受容体部分アゴニスト抗精神病薬 (アリピプラゾール) によるドパミン D2 受容体占有率の脳内局所差に関する研究

アリピプラゾールによる脳皮質優先的結合を支持する結果は得られなかった。アリピプラゾールによる錐体外路症状のリスクが他の抗精神病薬よりも低い理由として、脳皮質優先的結合は否定的であり、アリピプラゾールによるドパミン D2 受容体部分アゴニスト作用によるものだと考えられた。なお、本研究では、線条体において脳皮質よりも高いドパミン D2 容体体占有率が確認された。その理由として、先行研究でも指摘されているように、(1) [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride による PET 撮影時と [ $^{11}\text{C}$ ]FLB457 による PET 撮影時のアリピプラゾールの血中濃度の差により、[ $^{11}\text{C}$ ]raclopride による線条体のドパミン D2 容体体占有率が相対的に高くなった可能性と、(2) [ $^{11}\text{C}$ ]FLB457 による小脳への非特異的結合により、結果的に脳皮質のドパミン D2 容体体占有率が低く見積もられてしまう可能性 (Ito et al., 2003) が考えられた。これらの誤差要因の影響を考慮すると、線条体と脳皮質のドパミン D2 容体体占有率は同程度であると考えられた。

### 2) 線条体機能的下位領域と線条体外領域のドパミン D1 受容体結合能の関連に関する検討

ドパミン投射系は情動や報酬等の認知処理に関わると考えられており、その主要なものは、黒質と中脳被蓋野より起始する A9、A10 である。線条体はこれらが入力する脳部位であるが、これまで、線条体の機能的下位領域のドパミン受容体結合能と、線条体外のそれとの関連をみた報告はなかった。本研究の結果より、連合線条体と運動感覚線条体および脳皮質のドパミン D1 受容体発現のメカニズムについては類似の背景

が存在するが、辺縁線条体は他の下位領域とは異なると考えられた。この知見は、特に快樂や報酬と関わると考えられている各種の依存症の病態解明や、治療法の開発に寄与する可能性が考えられる。

### 3) ドパミン作動性神経系前シナプス機能であるドパミントランスポーター結合能およびドパミン生成能の定量測定の再現性の評価研究

昨年度までの研究で、新規のドパミントランスポーター測定用放射性薬剤である $[^{18}\text{F}]$ FEPE2I は、定量測定に適した脳内動態を示し、ドパミントランスポーターへの結合能も脳内ドパミントランスポーター存在部では十分に高いことが確認されている。今年度は、 $[^{18}\text{F}]$ FEPE2I を用いた精神・神経疾患の臨床研究への応用に向け、測定の再現性を評価し、良好な再現性が確認された。また、もう一つのドパミン作動性神経系前シナプス機能であるドパミン生成速度定数の測定についても、 $[^{14}\text{C}]$ DOPA を用いてその測定再現性を併せて検討したが、こちらについても良好な再現性が確認された。ドパミン作動性神経系前シナプス機能は各種精神疾患の病態に深く関わっており、ドパミントランスポーターとドパミン生成能の両者を同時に評価することができれば、前シナプス機能をトータルに評価できるようになり各種精神疾患の病態解明に役立つものと思われる。

なお、本研究では、ドパミントランスポーター結合能の個人内の変動率とドパミン生成速度定数の個人内の変動率との間には有意な相関はみられず、ドパミン作動性神経系前シナプス機能を示す両パラメータの個人内変動に生理学的な関連はないことが示唆された。

### 4) $[^{18}\text{F}]$ florbetapir によるアミロイド分子イメージングの開発

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 85.7%であり、健常者における陽性率が 8.3%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、我々の結果と同等である。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。このことから $[^{18}\text{F}]$ florbetapir を用いた $\beta$ アミロイドの判定が、日本においても有用であり人種を問わずに有効である事が示せたと考える。また認知機能検査や MRI による萎縮の程度の結果などから、認知症と軽度認知機能障害の鑑別においては $[^{18}\text{F}]$ florbetapir を用いた PET 検査はより有用であると考えられた。集積の程度を示す SUVR 値が海外の報告に比べると低めとなっている。これは対象者の違いを反映している可能性や収集条件の違いを反映しているかも知れない。これらの点に関して、今後より多くの症例を対象とすることで検討していきたいと考える。

### 5) 脳機能画像所見と遺伝子多型との関連研究

COMT の酵素活性については、SNP4680 は G から A (Val から Met) への置換で酵素活性が低くなることが知られている。Val 多型は Met 多型と比較してドパミンの代謝活性が高く、Val 多型は Met 多型よりドパミンが多く代謝され、前頭葉においてドパミン量が低下すると想定される。一方、SNP6267 は G から T (Ala から Ser) への置換で酵素活性がやや低くなることが知られている。

本研究において COMT 活性が高すぎても、低すぎても、聴覚言語処理課題に伴う海馬傍回の活性が低下した。そして、COMT 活性が中等度の群で、聴覚言語処理の効率が最も良かった。

CNTNAP2 遺伝子は言語遺伝子と呼ばれる FOXP2 遺伝子と結合し、特異的言語発達と関連する。CNTNAP2 遺伝子多型についても聴覚言語処理の効率との関連が認められた。BDNF 遺伝子の多型と自己認知課題との関連も明らかとなった。BDNF は精神疾患のなか

でもとくに感情障害の脆弱性遺伝子候補である。うつ病では血清中 BDNF 濃度が低下していることが知られており、うつ病の過剰な自責感や自己矮小感と自己認知課題に伴う帯状回と尾状核の活性化とが関連するのかもしれない。

#### 7) MEG を用いた統合失調症群におけるミラーニューロンシステム応答の異常に関する研究

先行研究からは、他者が行う顎運動の観察のみで、観察者の MNS が賦活されることが報告されており、我々のパラダイムで得られたこれらの結果は、MNS 関連 MEG 応答と考えられる。統合失調症群では健常群と比較して、頭頂葉下部 (IPC) または上側頭溝後部 (STS-p) での活動を反映する M2 成分以降の脳活動が減弱しており、これら MNS 全体にわたる応答異常は右頭頂葉領域における高周波応答の質的異常に起因する可能性が示唆された。先行研究によると頭頂葉下部 (IPC) は、視覚刺激に対する注意の配分や、運動の表象を生成・維持する働き、さらには運動の主体を他者と区別する働きを持つとされる。この領域での機能異常は、統合失調症群でしばしば認められる作為体験や幻聴の背景に存在するとされるメカニズムである「行為主体感の喪失」ないし「行為における自他弁別の障害」等の障害をもたらし、同群における社会的コミュニケーション障害のみならず自我障害をはじめとする異常体験をもたらすものと考えられる。今回我々のパラダイムで明らかにされた統合失調症群における MEG 応答異常は、皮質下処理を含めた同群における MNS 機能異常を直接的に反映している可能性が示唆された。

#### E. 結論

本年度は以下の研究を行った。

#### 1) ドパミン D2 受容体部分アゴニスト抗精神病薬 (アリピプラゾール) によるドパミン D2 受容体占有率の脳内局所差に関する研究

ドパミン D2 受容体部分アゴニスト抗精神病薬アリピプラゾールのドパミン D2 受容体占有率を、 $[^{11}\text{C}]$ raclopride および  $[^{11}\text{C}]$ FLB457 という 2 種類の放射性リガンド

を用いて測定した。アリピプラゾールによる大脳皮質優先的結合は認められなかった。

#### 2) 線条体機能的下位領域と線条体外領域のドパミン D1 受容体結合能の関連に関する検討

線条体機能的下位領域と線条体領域のドパミン D1 受容体結合能についての相関を  $[^{11}\text{C}]$ SCH23390 を用いて測定した。連合線条体および運動感覚線条体は、大脳皮質の広範な領域との相関を認めたが、辺縁線条体では相関を認めなかった。

#### 3) ドパミン作動性神経系前シナプス機能であるドパミントランスポーター結合能およびドパミン生成能の定量測定の再現性の評価研究

$[^{18}\text{F}]$ FEPE2I および  $[^{11}\text{C}]$ DOPA によるドパミントランスポーター結合能とドパミン生成速度定数の測定の再現性を評価し、両放射性薬剤共に良好な再現性が確認された。両放射性薬剤共に臨床研究においてドパミントランスポーター結合能およびドパミン生成能を評価するのに適しており、各種精神疾患の病態解明や向精神薬の薬効評価への応用が可能であることが示された。

#### 4) $[^{18}\text{F}]$ florbetapir によるアミロイド分子イメージングの開発研究

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事から、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。

#### 5) 脳機能画像所見と遺伝子多型との関連研究

COMT 遺伝子や CNTNAP2 遺伝子の多型の違いにより、聴覚言語処理課題による海馬傍回の活性化が異なった。また、BDNF 遺伝子多型と自己認知課題による帯状回と尾状核

の賦活が関連していた。本研究により、遺伝子多型と機能的 MRI 所見との関連が確認された。

#### 6) MEG を用いた統合失調症群におけるミラーニューロンシステム応答の異常に関する研究

未服薬・未治療および服薬中断例を中心とした統合失調症 15 例と健常被験者 15 例に対して、他者により行われる顎運動を視覚呈示し、賦活される MNS 応答を、MEG を用いて測定した。統合失調症群では、健常群と比較して、頭頂葉下部または上側頭溝後部での脳活動が減弱しており、特に右頭頂葉領域における Event-Related  $\beta 2\sim\gamma$  synchronization、すなわち高周波同期応答の質的異常が存在することが示唆された。この異常は、統合失調症群で認められる幻聴や作為体験の背景となる「行為主体感の喪失」ないし「行為における自他弁別の障害」に対応していると考えられることから、統合失調症における異常体験（陽性症状）のイメージングバイオマーカーとなる可能性があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ueda S, Sakayori T, Yamaoka N, Okubo Y. Successful switching from sine-wave to pulse-wave with oral theophylline the night before electroconvulsive therapy for depression, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 65, 6, 604-605, 2011
2. Takahashi H, Yamada M, Kodaka F, Suhara T. Functional significance of central D1 receptors in cognition: beyond working memory, *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012 (E-published).
3. Kobayashi K, Haneda E, Higuchi M, Suhara T, Suzuki H. Chronic fluoxetine selectively upregulates dopamine D1-like receptors in the hippocampus.

*Neuropsychopharmacology*; 37: 1500-1508.

4. Takahata K, Ito H, Takano H, Arakawa R, Fujiwara H, Kimura Y, Kodaka F, Sasaki T, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Shimada H, Kato M, Mimura M, Suhara T. Striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy by the partial agonist antipsychotic drug aripiprazole in the human brain: a positron emission tomography study with [ $^{11}\text{C}$ ]raclopride and [ $^{11}\text{C}$ ]FLB457. *Psychopharmacology*, (In press)
5. Takahashi H, Fujie S, Camerer C, Arakawa R, Takano H, Kodaka F, Matsui H, Ideno T, Okubo S, Takemura K, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Norepinephrine in the brain is associated with aversion to financial loss. *Molecular Psychiatry*, (In press).
6. Ohya T, Okumura T, Nagai Y, Fukushi K, Irie T, Suhara T, Zhang M, Fukumura T, Kikuchi T. Effect of radiolabeled metabolite elimination from the brain on the accuracy of cerebral enzyme activity estimation using positron emission tomography with substrate tracers. *NeuroImage* 2011; 56(3): 1105-1110.
7. 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: a PET study with agonist ligand [ $^{11}\text{C}$ ] (R)-2-CH30-N-n-propylnorapomorphine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 83-89.
8. 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 [<sup>11</sup>C]DASB and [<sup>11</sup>C]WAY100635 in young healthy men. *Synapse* 2011; 65: 624-633.
9. Ito H, Kodaka F, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Shimada H, Suhara T. Relation between presynaptic and postsynaptic dopaminergic functions measured by positron emission tomography: implication of dopaminergic tone. *J Neurosci* 2011; 31: 7886-7890.
  10. Adachi N, Onuma T, Kato M, Ito M, Akanuma N, Hara T, Oana Y, Okubo Y, Matsuura M: Analogy between psychosis antedating epilepsy and epilepsy antedating psychosis. *Epilepsia*. 52: 1239-44, 2011
  11. 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
  12. 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* 94: 149-157, 2011
  13. 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.
  14. Sasai T, Inoue Y, Matsuura M : Clinical significance of periodic leg movements during sleep in rapid eye movement sleep behavior disorder. *J Neurol* 258: 1971-1978, 2011
  15. Hara K, Ohta K, Miyajima M, Hara M, Iino H, Matsuda A, Watanabe S, Matsushima E, Maehara T, Matsuura M: Mismatch negativity for speech sounds in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 23:335-341, 2012
  16. Sasai T, Inoue Y, Matsuura M: Effectiveness of pramipexole, a dopamine agonist, on rapid eye movement sleep behavior disorder. *Tohoku J Exp Med* 226: 177-181, 2012
  17. Sasai T, Miyamoto M, Iwanami M, Abe T, Matsuura M, Inoue Y : Impaired decision-making in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 13: 301-306, 2012 .
  18. Satoshi Umeda, Yoshiko Kurosaki, Yuri Terasawa, Motoichiro Kato, Yasuyuki Miyahara: Deficits in prospective memory following damage to the prefrontal cortex, *Neuropsychologia* 49 : 2178-2184, 2011
  19. Toshiyuki Kurihara, Motoichiro Kato, Robert Reverger, Gusti Rai Tirta: Seventeen-year clinical outcome of schizophrenia in Bali. *European Psychiatry* 26:333-338, 2011
  20. Toshiyuki Kurihara, Motoichiro Kato, Robert Reverger, I Gusti Rai Tirta : Remission in schizophrenia: A community-based 6-year follow-up study in Bali. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 65:476-482, 2011
  21. Yutaka Kato, Taro Muramatsu, Motoichiro Kato, Yoshiyuki Shibukawa, Masuro Shintani, Masaru Mimura: Magnetoencephalography study of

- right parietal lobe dysfunction of the evoked mirror neuron system in antipsychotic-free schizophrenia. *PLoS ONE* 6(11): e28087. doi:10.1371/journal.pone.0028087 (2011)
22. Takaki Maeda, Motoichiro Kato, Taro Muramatsu, Satoru Iwashita, Masaru Mimura, Haruo Kashima: Aberrant sense of agency in patients with schizophrenia: forward and backward over-attribution of temporal causality during intentional action. *Psychiatry Research*, Epub ahead of print, 2012
  23. Hidehiko Takahashi, Harumasa Takano, Colin Camerer, Takashi Ideno, Shigetaka Okubo, Hiroshi Matsui, Kazuhisa Takemura, Ryosuke Arakawa, Fumitoshi Kodaka, Makiko Yamada, Yoko Eguchi, Toshiya Murai, Yoshiro Okubo, Motoichiro Kato, Hiroshi Ito, Tetsuya Suhara : Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Mar 13;109(11):4281-4.
  24. H Takahashi, T Sassa, T Shibuya, M Kato, M Koeda, T Murai, M Matsuura, K Asai, T Suhara and Y Okubo: Effects of sports participation on psychiatric symptoms and brain activations during sports observation in schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2, e96, doi:10.1038/tp.2012.22 (2012)
  25. Makiko Yamada, Colin Camerer, Saori Fujie, Motoichiro Kato, Tetsuya Matsuda,
  26. Harumasa Takano, Hiroshi Ito, Tetsuya Suhara, Hidehiko Takahashi : Neural circuits in the brain that are activated when mitigating criminal sentences. *Nature Communications* 3:759 doi: 10.1038/ncomms1757 (2012).
  27. 大久保善朗. 【パリペリドン徐放錠の基礎と臨床】 PET 所見を中心にしたパリペリドン徐放錠の薬理的考察. *精神科*. 19(2):152-159. 2011
  28. 大久保善朗: この 40 年と精神医学. カテゴリモデルからディメンジョンモデルへ, *臨床精神医学*, 40(12):1631-1634. 2011
  29. 大久保善朗: 分子イメージングによる抗精神病薬の評価, *精神科治療学*, 26(11):1449-1455. 2011
  30. 大久保善朗: 画像診断のより上手な使い方 幻覚妄想の分子イメージング 統合失調症とパーキンソン病の精神病症状, *Frontiers in Parkinson Disease*, 4(4):208-211. 2011
  31. 館野 周, 大久保善朗: [<sup>18</sup>F]AV-45 によるアミロイドイメージング, *日本臨牀増刊号, 認知症学(前) —その解明と治療の最新知見—*, *日本臨牀増刊号*, 1008:561-564. 2011
  32. 成重竜一郎, 川島義高, 齊藤卓弥, 大久保善朗. 児童・青年期の自殺未遂者の原因・動機に関する検討. *児童青年精神医学とその近接領域*. 53(1):46-53. 2012
  33. 上田諭, 肥田道彦, 大久保善朗. 【症状性を含む器質性精神障害の症例】 H2 ブロッカーlafutidine による薬剤誘発性せん妄 癌術後の 3 症例. *臨床精神医学*. 40(10):1359-1363. 2011
  34. 上田諭, 大久保善朗. 「Kitwood の公式」の有用性 対人心理要因への介入でBPSDが著明に改善したAD症例. *精神医学*. 53(9):907-913. 2011
  35. 上田諭, 小山恵子, 古茶大樹, 大久保善朗. 遅発緊張病の症状群を伴うレビ

- 一小型認知症 いかん症例を理解し治療するか. 精神神経学雑誌. 113(2):144-156. 2011
36. 小川耕平, 米沢宏, 大久保善朗. 地域に埋もれる社交不安障害患者. 病院・地域精神医学. 54(1):39-41. 2011
37. 金禹さん, 大久保善朗. 【スポーツと精神医学】 オーバートレーニング症候群とうつ病. 臨床精神医学. 40(9):1171-1178. 2011
38. 宮本聖也, 熊田貴之, 大久保善朗, 平安良雄. 今日の統合失調症薬物治療における blonanserin の位置付け 神奈川県下におけるアンケート調査の結果より. 臨床精神薬理. 14(7):1257-1267. 2011
39. 舘野周, 大久保善朗. 【認知症学(上)-その解明と治療の最新知見-】 臨床編 認知症診断に用いられる検査診断学とバイオマーカー 各論 [18F]AV-45 によるアミロイドイメージング. 日本臨床. 2011.10;69(増刊 8 認知症学(上)):561-564.
40. 一瀬邦弘, 鮫島達夫, 栗田主一, 奥村正紀, 鹿島晴雄, 本橋伸高, 澤温, 和田健, 分島徹, 川寄弘詔, 山口成良, 大久保善朗. わが国の電気けいれん療法(ECT)の現況 日本精神神経学会 ECT 検討委員会の全国実態調査から. 精神神経学雑誌. 113(9):939-951. 2011
41. 加藤元一郎:前頭葉機能障害のしくみについて, 神経心理学 27:195-204, 2011
42. 加藤元一郎:前頭前野と記憶障害、高次脳機能研究 311-318, 2011
43. 加藤元一郎:作動記憶、日本臨床 増刊号 認知症学 上 337-340, 2011
44. 加藤元一郎:失見当識、日本臨床 増刊号 認知症学 上 341-345, 2011
2. 学会発表
1. Yoshiro Okubo:Molecular imaging of antipsychotic drug action using positron emission tomography, The Annual Meeting of Schizophrenia Society in Korea, Tegu, Korea, 2011.10.20
2. Kodaka F, Ito H, Fujiwara H, Kimura Y, Takano H, Suhara T. Striato-cortical relationship of dopamine D<sub>2/3</sub> receptor binding in healthy humans: A positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C]raclopride and [<sup>11</sup>C]FLB457. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function (BRAIN '11) & Xth International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BRAIN PET'11), Barcelona, Spain, May 25-28, 2011
3. Fujiwara H, Ito H, Kodaka F, Kimura Y, Takano H, Suhara T:Subdivisional distribution of striatal dopamine D1 receptors and their association with those of extra-striatal regions using [<sup>11</sup>C]SCH23390: A PET study, Brain'11 & BrainPET'11, Barcelona, Spain, May 25-28, 2011
4. Eguchi Y, Takano H, Ito H, Arakawa R, Kodaka F, Takahashi H, Matsuda H, Suhara T. Relationship between personality traits and dopamine D2 receptor availability, Barcelona, Spain, May 25-28, 2011
5. Kimura Y, Ito H, Fujiwara H, Kodaka F, Takano H, Suhara T. Striatal and extrastriatal distribution of the ratio of dopamine D1 and D2 receptor densities in healthy male subjects, Brain'11 & BrainPET'11, Barcelona, Spain, May 25-28, 2011
6. Ito H, Shinotoh H, Shimada H, Yanai K, Okamura N, Takano H, Kodaka F, Eguchi Y, Higuchi M, Fukumura T, Suhara T. Amyloid imaging in Alzheimer disease using PET with [F-18]FACT: a neuritic plaque imaging? XXVth International



- Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function (BRAIN '11) & Xth International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BRAIN PET '11), Barcelona, Spain, May 25-28, 2011
7. Sasaki T, Arakawa R, Takano H, Seki C, Kodaka F, Fujie S, Ito H, Varrone A, Halldin C, Nishikawa T, Suhara T. Quantitative Analysis of Dopamine Transporter Binding in Human Brain Using Positron Emission Tomography with [18F]FE-PE2I. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function (BRAIN '11) & Xth International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BRAIN PET '11), Barcelona, Spain, May 25-28, 2011
  8. Kodaka F, Ito H, Fujiwara H, Kimura Y, Takano H, Suhara T. Striato-cortical relationship of dopamine D2/3 receptor binding in healthy humans: A positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C]raclopride and [<sup>11</sup>C]FLB457. XXVth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function (BRAIN '11) & Xth International Conference on Quantification of Brain Function with PET (BRAIN PET '11), Barcelona, Spain, May 25-28, 2011
  9. Keisuke Takahata, Hidehiko Takahashi, Takaki Maeda, Taro Muramatsu, Testuya Suhara, Motoichiro Kato: On protecting self: Postdictive shifts of sense of agency by gain and loss. The 15th annual meeting of the Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC), the Social Neuroscience Satellite. June 9-12, 2011, Kyoto, Japan
  10. Yun-Ju Chen, Mika Konishi, Fumie Saito, Tomoko Akiyama, Motoichiro Kato: Gaze or Mouth? The impact of stimuli with audiovisual synchrony on attention triggering effects. The 15th annual meeting of the Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC), the Social Neuroscience Satellite. June 9-12, 2011, Kyoto, Japan
  11. 大久保 善朗, “分子イメージングからみた精神疾患の病態と治療”, 第31回日本精神科診断学会, 松本, 2011.11.19
  12. 大久保善朗, “精神科医から見た循環器心身医学診療”, 第68回日本循環器心身医学会, 東京, 2011.11.27
  13. 大久保善朗, “分子イメージングからみた向精神薬の薬効評価”, 第32回日本臨床薬理学会年会, 浜松, 2011.12.3 高畑 圭輔、伊藤 浩、高野 晴成、木村 泰之、藤原 広臨、小高 文聰、佐々木 健至、須原 哲也. ドパミン D2 受容体部分アゴニスト抗精神病薬によるドパミン D2 受容体占有率の脳内局所差に関する検討. 第51回日本核医学会学術総会、つくば市、2011.10.27-29
  14. 木村泰之、伊藤浩、藤原広臨、小高文聰、高野晴成、須原哲也. 線条体、線条体外におけるドパミン D1、D2 レセプターの分布比の健常者データベース. 第51回日本核医学会学術総会、つくば市、2011.10.27-29
  15. 藤原広臨 伊藤 浩、高野晴成、小高文聰、木村泰之、高畑圭輔、須原哲也. 線条体領域と線条体外領域のドパミン D<sub>1</sub> 受容体結合能の関連についての検討. 第51回日本核医学会学術総会、つくば市、2011.10.27-29
  16. 木村 泰之、伊藤 浩、藤原 広臨、小高 文聰、高野 晴成、須原 哲也. 線条体、線条体外におけるドパミン D1、D2 レセプターの分布比の健常者データベース. 第23回日本脳循環代謝学会総会、東京都千代田区、2011.11
  17. 伊藤 浩、島田 斉、篠遠 仁、高野晴成、小高文聰、須原哲也、岡村信行、谷内一彦. [F-18]FACTによる脳内アミロイド蓄積の評価：[C-11]PIB との比較. 第51回日本核医学会学術総会、つ

- くば市、2011.10.27-29
18. 木村泰之、伊藤浩、藤原広臨、小高文聰、高野晴成、須原哲也。線條体、線條体外におけるドパミンD1、D2 レセプターの分布比の健常者データベース。第51回日本核医学会学術総会、つくば市、2011.10.27-29
  19. 藤原広臨 伊藤 浩、高野晴成、小高文聰、木村泰之、高畑圭輔、須原哲也。線條体領域と線條体外領域のドパミンD<sub>1</sub>受容体結合能の関連についての検討。第51回日本核医学会学術総会、つくば市、2011.10.27-29
  20. 船山道隆、中川良尚、佐野洋子、加藤元一郎、三村將：強制的に右手が左手をかばう動作が出現した重度失行の1例、第35回日本神経心理学会総会2011年9月15・16日、宇都宮
  21. 加藤隆、加藤元一郎、三村將：嫌悪対象把持に関連するミラーニューロンシステム応答—MEGを用いた検討、第35回日本高次脳機能障害学会学術総会2011年11月11・12日、鹿児島
  22. 藤永直美、奥平奈保子、武原格、加藤元一郎：パントマイム動作が可能な道具の意味記憶障害を呈した一例、第35回日本高次脳機能障害学会学術総会2011年11月11・12日、鹿児島
  23. 秋山知子、三村將、加藤元一郎：両側後頭～前頭葉の背側に脳形態異常があり視空間性および社会性の障害を主症状とする症例、第35回日本高次脳機能障害学会学術総会 2011年11月11・12日、鹿児島
  24. 江口洋子、穴水幸子、斎藤文恵、秋山知子、加藤元一郎：視覚性遠隔記憶検査の作製にかかわる方法論の確立—social memoryにおけるeventとfaceの側面—、第35回日本高次脳機能障害学会学術総会 2011年11月11・12日、鹿児島
  25. 陳韻如、小西海香、斎藤文恵、秋山知子、加藤元一郎：視聴覚同期(audiovisual synchrony)の注意誘導効果への影響、第35回日本高次脳機能障害学会学術総会 2011年11月11・12日、鹿児島

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## II-1 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

須原哲也

独立行政法人放射線医学総合研究所

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））  
総括研究報告書

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

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 プログラムリーダー

研究要旨

本研究では、まず Positron Emission Tomography (PET) およびドーパミン D<sub>2</sub> 受容体測定用放射性リガンドである [<sup>11</sup>C]raclopride と [<sup>11</sup>C]FLB457 を用いてドーパミン D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト抗精神病薬アリピプラゾールによるドーパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率の脳内局所差について、大脳皮質優先的結合の有無を検証した。男性健常者に対して、未服薬状態とアリピプラゾール 6mg 服薬後の計 2 日間に分けて施行した。各撮影日に、[<sup>11</sup>C]raclopride および [<sup>11</sup>C]FLB457 による PET 検査を連続して施行した。ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体結合能は、simplified reference tissue model を用いて算出し、未服薬状態と服薬後の結合能値からドーパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率を算出した。その結果大脳皮質における明らかな領域差は認められず、大脳皮質優先的結合は認められなかった。次に線条体の機能的下位領域と線条体外のドーパミン D<sub>1</sub> 受容体結合能の相関をドーパミン D<sub>1</sub> 受容体測定用放射性リガンドである [<sup>11</sup>C]SCH23390 を用いて、評価した。男性健常者を対象に、[<sup>11</sup>C]SCH23390 による PET にて、線条体下位領域のドーパミン D<sub>1</sub> 受容体結合能を算出し、ドーパミン D<sub>1</sub> 受容体結合能に関するパラメトリックマップを作成し、SPM5 にて線条体内外の相関を画像化し評価した。連合線条体と運動感覚線条体では大脳皮質と相関を認めたが、辺縁線条体では相関を認めなかった。