

201224052A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大久保 善朗

平成 25 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

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	5
大久保善朗	

II. 分担研究報告

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	17
須原哲也	
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	25
伊藤浩	
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	31
松浦雅人	
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	37
加藤元一郎	
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	47
館野周	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

.....	55
-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷

.....	63
-------	----

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) **ドーパミン D2 受容体測定用アゴニストリガンド^[11C]MNPA を用いた抗精神病薬の占有率に関する研究**では、抗精神病薬の部分アゴニストであるアリピプラゾールによる高親和性部位のドーパミン D2 受容体占有率の測定を行い、抗精神病薬が親和性の差によらず均一な D2 受容体阻害作用を呈することを確認した。2) **ドーパミン D2 受容体部分アゴニスト抗精神病薬（アリピプラゾール）によるドーパミン D2 受容体占有率の脳内局所差に関する研究**では、ドーパミン 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ーパミン D2 受容体占有率を、^[11C]raclopride および^[11C]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。3) **ドーパミン作動性神経系における前シナプス機能と後シナプス機能の関係に関する研究**では、ドーパミン生成能(前シナプス機能)およびドーパミン D2 受容体結合能(後シナプス機能)を測定し、線条体におけるドーパミン生成能およびドーパミン D2 受容体結合能の間には有意な負の相関が認められた。4) **^[18F]FEPE2I のより簡便な定量測定法の開発に関する研究**では、各種精神・神経疾患の病態解明や向精神薬の薬効評価に広く応用可能な簡便な定量測定法を開発した。5) **^[18F]FEPE2I によるドーパミントランスポーターイメージングの臨床応用に関する研究**では、^[18F]FE-PE2I がドーパミントランスポーター機能評価、特にドーパミン神経系の変性を来す疾患の鑑別診断に有用である事が示された。6) **遺伝子多型と脳機能画像所見との関連に関する研究**では、安静時と自己認知課題時に活性化する半球内側脳領域はデフォルト・モード神経回路の構成部位であり、注意転動に関連して活性化する外側脳領域と対照をなすことを示した。7) **MEG を用いた統合失調症のイメージングバイオマーカーに関する研究**では、新規 sense of agency 課題の結果からは、妄想型統合失調症では、健常群に比較し、agency 判断において、過剰に自己作用感を示すことから、診断的バイオマーカーの開発のための新たな方法論となり得ることを明らかにした。

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

上田 諭・日本医科大学・精神医学教室・講師

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

男性健常者 10 名を対象に、アリピプラゾール服薬前後で [¹¹C]MNPA を用いた PET 検査を行い、ドーパミン D2 受容体占有率を測定した。また、低親和性部位にも結合するアンタゴニストリガンドである [¹¹C]raclopride を用いた占有率も測定し、両者を比較した。

2) ドーパミン D2 受容体部分アゴニスト抗精神病薬 (アリピプラゾール) によるドー

パミン D2 受容体占有率の脳内局所差に関する研究

[¹¹C]raclopride と [¹¹C]FLB457 を用いて 11 名の男性健常被験者を対象に、アリピプラゾールの服薬前後の PET 撮像を行った。服薬検査の日には、[¹¹C]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。服薬前後の線条体および線条体外におけるドーパミン D2 受容体結合能を simplified reference tissue model を用いて測定し、それぞれのドーパミン D2 受容体占有率を算出した。さらに、各被験者の PET 画像を解剖学的標準化し、ドーパミン D2 受容体結合能の平均加算画像を作成した。

2) ドーパミン作動性神経系における前シナプス機能と後シナプス機能の関係

健常被験者 14 名を対象に、[¹¹C]DOPA および [¹¹C]raclopride を用いた PET 検査を同日に連続して施行し、ドーパミン生成能(前シナプス機能)およびドーパミン D2 受容体結合能(後シナプス機能)を測定した。

4) [¹⁸F]FEPE2I の簡便な定量測定法の開発

10 名の男性健常者を対象に、[¹⁸F]FEPE2I を用いて PET 検査を施行した。[¹⁸F]FEPE2I を約 185MBq 静注直後より 90 分間のダイナミック PET 撮像を施行し、撮像中経時的に動脈採血を行って入力関数を求めた。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。測定 of 簡便化を図るため、時間放射能濃度曲線の積分値の参照部位との比から結合能を算出し (Area under the curve 法)、積分区間を 20-40 分、40-60 分、70-90 分に設定して各積分区間による結合能を比較検討した。また、入力関数データを用いて時間放射能濃度曲線をシミュレートし、各積分区間を用いて算出した結合能の系統的な誤差を評価した。

5) [¹⁸F]FEPE2I によるドーパミントランスポーターイメージングの臨床応用

ドーパミントランスポーター機能を評価する [¹⁸F]FE-PE2I を導入する事で、ドーパミン神経系の評価が精神疾患の病態解明並びに鑑別診断に有用であるかを検討した。

健常者群ならびに妄想性障害、パーキンソン症候群、うつ病を対象とした。妄想性障害、うつ病の診断は国際疾病分類第10版に基づいた。パーキンソン症候群は臨床診断に基づき判断をした。状態評価のためミニメンタルステート検査 (MMSE)、老年期うつ病評価尺度 (GDS) あるいはハミルトンうつ病評価尺度、パーキンソン病統一スケールを実施した。ドーパミントランスポーター機能評価には健常者の ^{18}F FE-PE2I による線条体における結合能 (BP) を求め、年齢との相関を求めた。得られた相関係数を公式として、対象年齢における BP の推定値を求め、以下の式に当てはめる事でドーパミントランスポーター機能の変化を評価した。BP 変化率 (%) =

$$(\text{BP 被験者} - \text{BP 推定値}) / \text{BP 推定値} * 100$$

6) デフォルト・モード神経回路に関する研究

安静状態で活性化する脳内神経回路はデフォルト・モード神経回路と呼ばれ、自己の内面的モニタリング機能を担っているとされる。この神経回路は外部環境に注意を払っている際には不活性化されるが、外的刺激を自己に関連付ける意識的自己評価課題遂行中には例外的に活性化する。今回は、自己関連付け課題に関連する神経回路と、注意関連神経回路およびデフォルト・モード神経回路との関連を健常者を対象に検討した。

7) MEG を用いた統合失調症のイメージングバイオマーカーに関する研究

統合失調症の自我障害のバイオマーカーとなる行動指標を直接的に検討した。統合失調症の中核的な症状は自我障害 (妄想知覚や作為体験などの一級症状) である。しかしながら、自我障害はあくまでも患者の主観的体験であるために、当人の訴えからとらえるしかなく、客観的に評価する方法が存在しなかった。近年、ニューロサイエンス領域において、特に統合失調症の自我障害との関連で注目されてきているのが、sense of agency (意志作用感・自己主体感) というパラダイムである。sense of agency とは、自己が営為の作用主体 (agent) であるという感覚、すなわち自己の行為、思考、

さらには外界で生じる事象を自己の意志の通りに制御できるという主観的感覚のことである。我々は、純粹に sense of agency のみを評価する独自の sense of agency task を新たに開発した。これは、自己の意図的行為と外的事象との間の時間的因果連関について判断させるというタスクで、具体的には被験者の意図的行為 (コンピューターの Key 操作) とコンピューター画面上の反応の間に様々な時間バイアス (delay) をプログラムしておき、被験者に自己が agent であると感じるかどうかについて問う課題である。

(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、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口頭でも説明した。

C. 研究結果

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

^{11}C MNPA でのドーパミン D2 受容体占有率は 0-60% であり、 ^{11}C raclopride での占有率は 4-81% であった。両リガンドでの占有率は用量依存性を示し、両者に有意な差は認められなかった。

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

[¹¹C]raclopride による線条体のドーパミン D2 受容体占有率は 70.1-74.1%、[¹¹C]FLB457 による線条体外におけるドーパミン D2 受容体占有率は、51.3-58.4%であった。全被験者の平均加算画像および [¹¹C]FLB457 による PET 画像の平均加算画像にて、大脳皮質におけるドーパミン D2 受容体占有率に明らかな領域差はみられなかった。

3) ドーパミン作動性神経系における前シナプス機能と後シナプス機能の関係

線条体におけるドーパミン生成能およびドーパミン D2 受容体結合能の間には有意な負の相関($r=-0.69$, $P<0.01$)がみられた、

4) [¹⁸F]FEPE2I の簡便な定量測定法の開発

Area under the curve 法による被殻におけるドーパミントランスポーター結合能は、積分区間が 20-40 分、40-60 分、70-90 分のときにそれぞれ、 3.83 ± 0.70 (平均±標準偏差)、 5.90 ± 1.43 、 6.26 ± 1.80 となり、コンパートメントモデルを用いた動態解析により求めた結合能 4.46 ± 0.96 とよく相関した。また、シミュレーションにより、Area under the curve 法では積分区間が 20-40 分のときに 17.3%の系統的な過小評価、40-60 分、70-90 分のときにそれぞれ 23.5%、47.4%の過大評価がみられることが判明した。

5) [¹⁸F]FEPE2I によるドーパミントランスポーターイメージングの臨床応用

健常対照群 36 名、妄想性障害患者群 10 名、パーキンソン症候群患者群 4 名、気分障害患者群 4 名に対して [¹⁸F]FE-PE2I を用いてドーパミントランスポーターイメージングを実施した。また妄想性障害患者群の内 7 名に対して [¹⁸F]florbetapir を用いたアミロイド分子イメージングを実施した。

妄想性障害患者群を対象とした [¹⁸F]florbetapir ならびに [¹⁸F]FE-PE2I の結果を以下に示す。

年齢	性別	βアミロイド	DAT 変化率
81	女	未実施	-24.70%
75	男	陰性	-54.57%

76	女	陽性	-36.44%
74	女	陽性	-10.54%
76	女	陽性	-54.83%
74	女	陰性	未実施
71	女	陽性	-70.14%
69	女	未実施	-2.29%
85	男	陽性	5.53%
73	女	未実施	-5.38%
平均値			-28.15%

[¹⁸F]FE-PE2I については実施出来た 9 名中 6 名でドーパミントランスポーター機能の 10%以上の低下を示し、平均でも -28.15%の低下を示した。[¹⁸F]florbetapir については実施出来た 7 名中 5 名で βアミロイド陽性であった。

パーキンソン症候群の結果を以下に示す。

	年齢	性別	DAT-BP 変化率
A	60	女	26.21%
B	73	女	-53.68%
C	84	女	-18.51%
D	55	男	-25.30%

Case A は薬剤性パーキンソン症候群、Case B と C はパーキンソン病、Case D は大脳皮質基底核変性症の臨床診断であった。パーキンソン病患者では BP の低下がある一方で、薬剤性パーキンソン症候群では BP の低下は無かった。Case D では線条体におけるドーパミントランスポーター BP に左右差は見られなかった。

気分障害患者群における結果は以下であった。

DAT-BP 変化率			
通電療法			
年齢	性別	開始前	4週間後 10週間後
78	女	-38.32%	-43.07% -47.09%
78	女	-12.74%	
22	女	-14.20%	-24.87%

維持通電療法			
終了後 4 週 実施直後			
75	女	3.11%	-5.89%

うつ状態にあり通電療法を実施する事になった被験者 3 名ならびにうつ病相に対し

て4週間毎に維持通電療法を実施する事で寛解状態を維持されている1名に対して $[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$ を実施し、ドーパミントランスポーター機能を評価した。うつ状態患者におけるBPは平均 $-21.75 \pm 14.37\%$ と低下していた。ECTを実施するにつれてBPは更に低下していった。一方寛解状態の患者ではBPは 3.11% とほぼ平均値であったが、ECT実施直後は -5.89% に低下した。

6) デフォルト・モード神経回路に関する研究

ランダム化する視覚指標を眼球運動で追跡する注意転動課題遂行時、視覚的に提示された言語刺激を自己に関連付ける課題遂行時、および安静時の機能的MRIを撮像した。その結果、注意転動課題遂行時には前頭眼野と頭頂眼野からなる外側皮質ネットワークが賦活され、自己関連付け課題遂行時には主に内側前頭前野/前部帯状回が活性化し、安静時には主に内側頭頂部/後部帯状回が活性化した。さらに、安静時に賦活された内側頭頂部/後部帯状回を関心領域とした機能的結合部位は両側の側頭・頭頂・後頭接合部で、この領域はすべての感覚情報を統合する連合野であった

7) MEG を用いた統合失調症のイメージングバイオマーカーに関する研究

統合失調症患者群は健常群に比し、action-linked conditionにおいて、過剰にsense of agencyを感じる傾向があるという結果が得られた。さらに、event prior to action conditionでは、健常者ではsense of agencyはほとんど体験されないが、統合失調症患者群においては、過剰にsense of agencyを感じているという結果が得られた。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」に症候論的に近似している異常であり、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。今後、健常例や統合失調例に対して、この課題を用いたfunctional MRI研究を行い、sense of agencyの神経基盤を探索し、統合失調症のイメージングバイオマーカーを検出したい。

D. 考察

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

部分アゴニストであるアリピプラゾールは、ドーパミンD2受容体の親和性の差によらず均一なドーパミンD2受容体阻害作用を呈することから、アリピプラゾールの部分アゴニストとしての作用は、細胞内伝達への固有活性によるものである事が示唆された。

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

第二、三世代抗精神病薬は、従来の抗精神病薬に比べ同等以上の臨床効果を示すと共に副作用である錐体外路症状が少ないとされるが、その薬理学的機序として「大脳皮質優先的結合仮説」が提唱されている。本研究の結果では、アリピプラゾールによる大脳皮質優先的結合を支持する結果は得られず、錐体外路症状が少ない理由としてはドーパミンD2受容体部分アゴニスト作用が考えられた。なお、線条体において大脳皮質よりも高いドーパミンD2受容体占有率が確認されたが、その理由として、PET撮影時のアリピプラゾールの血中濃度の差と $[^{11}\text{C}]\text{FLB457}$ による小脳への非特異的結合が影響していることが考えられた。これらの誤差要因の影響を考慮すると、線条体と大脳皮質のドーパミンD2受容体占有率は同程度であると考えられた。

3) ドーパミン作動性神経系における前シナプス機能と後シナプス機能の関係

ドーパミン作動性神経系における前シナプス機能と後シナプス機能が相補的である可能性、すなわち、ドーパミンD2受容体結合能が高い人ではドーパミン生成能が低く、ドーパミンD2受容体結合能が低い人ではドーパミン生成能が高い傾向にあることが示唆された。

4) $[^{18}\text{F}]\text{FEPE2I}$ の簡便な定量測定法の開発 $[^{18}\text{F}]\text{FEPE2I}$ を用いたドーパミントラン

スポンター結合能の測定を精神・神経疾患の臨床研究へ応用するに当っては、非侵襲かつ短時間の測定で正確な結合能を定量できる方法の開発が不可欠である。本研究では、 $[^{18}\text{F}]\text{FEPE2I}$ においては動脈採血を行わずに $[^{18}\text{F}]\text{FEPE2I}$ 静注後の一定時間後からの短時間の PET 測定で実用的な定量測定が可能であることが示され、精神・神経疾患の臨床研究への応用の可能性が示唆された。

5) $[^{18}\text{F}]\text{FEPE2I}$ によるドーパミントランスポーターイメージングの臨床応用

$[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$ を用いた線条体ドーパミントランスポーター機能評価では、健常者のデータから加齢とともに線条体ドーパミントランスポーター機能が低下する事（10年で約 6.2%）が明らかになった。他の検査薬を用いた先行研究でも 10 年間で約 10%程度低下する事が報告されており、ほぼ一致する結果であった。この結果から得られた推定値を用いて各種疾患におけるドーパミントランスポーター機能評価を行った所、妄想性障害患者では平均 28.15%の低下が認められた。妄想性障害におけるドーパミントランスポーター機能の評価はまだ十分に行われていないものの、ドーパミントランスポーター機能低下の結果ドーパミン再取込能力が低下し、シナプス間隙のドーパミン濃度が上昇する事が幻覚妄想状態を引き起こすとする報告もあり、我々の結果はこれを支持するものであった。また同時に行われた $[^{18}\text{F}]\text{florbetapir}$ では 7 名中 5 名で β アミロイド陽性であった事から、老年期にみられる妄想性障害の一部はアルツハイマー型認知症と同様の病態を有している可能性が示された。

パーキンソン症状を呈する疾患では、薬剤性パーキンソン症候群ではドーパミントランスポーター機能の低下はなく、パーキンソン病、大脳皮質基底核変性症ではドーパミントランスポーター機能が低下していた。これらの事から $[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$ による評価はドーパミン神経系の変性を来す疾患において診断に有用である可能性と薬剤性パーキンソン症候群の鑑別診断に有用である可能性が示された。

うつ病ならびに通電療法におけるドーパミントランスポーター機能の役割は未だ不

明であるが、ドーパミントランスポーター機能がうつ病相で低下し、抗うつ薬による治療により改善したという報告もある。我々の結果からはうつ病相では、先行研究同様にドーパミントランスポーター機能の低下が示され、寛解状態ではドーパミントランスポーター機能が回復していたという点で先行研究と一致し、うつ病の病態にドーパミントランスポーターが一定の役割を有している可能性が示唆された。通電療法の実施中はドーパミントランスポーター機能が低下し、寛解期ではドーパミントランスポーター機能が回復するという我々の結果は通電療法の治療メカニズムにドーパミントランスポーターが関与している可能性と、うつ病ならびに通電療法の治療評価の指標としてドーパミントランスポーター機能評価が有用である可能性が示唆された。この事から $[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$ はドーパミントランスポーター機能評価に有用である事が示された。

今後は更に症例数を増やす事並びに症状評価尺度との関連を検討する事で病態解明だけでなく、治療効果の指標としての有用性について更に検討を進めていきたいと考える。

6) デフォルト・モード神経回路に関する研究

安静時に賦活された内側頭頂部/後部帯状回を関心領域とした機能的結合部位は両側の側頭・頭頂・後頭接合部で、この領域はすべての感覚情報を統合する連合野であった。安静時と自己関連付け課題遂行時に活性化された内側脳領域はいずれもデフォルト・モード神経回路の構成部位と考えられ、注意関連回路が外側前頭頂領域を構成部位とするのと対照をなしていた。

7) MEG を用いた統合失調症のイメージングバイオマーカーに関する研究

統合失調症患者群は健常群に比し、action-linked condition において、過剰に sense of agency を感じる傾向があった。さらに、event prior to action condition では、健常者では sense of agency はほとんど体験されないが、統合失調症患者群においては、過剰に sense of agency を感じ

ているという結果が得られた。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」に症候論的に近似している異常であり、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。今後、健常例や統合失調例に対して、この課題を用いた functional MRI 研究を行い、sense of agency の神経基盤を探索し、統合失調症のイメージングバイオマーカーを検出したい。

E. 結論

本研究では以下の研究を行った。

1) ドーパミン D2 受容体測定用アゴニストリガンド [^{14}C]MNPA を用いた抗精神病薬の占有率に関する研究では、抗精神病薬の部分アゴニストであるアリピプラゾールによる高親和性部位のドーパミン D2 受容体占有率の測定を行い、抗精神病薬が親和性の差によらず均一な D2 受容体阻害作用を呈することを確認した。

2) ドーパミン D2 受容体部分アゴニスト抗精神病薬（アリピプラゾール）によるドーパミン D2 受容体占有率の脳内局所差に関する研究では、ドーパミン 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ーパミン D2 受容体占有率を、 [^{11}C]raclopride および [^{11}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。

3) ドーパミン作動性神経系における前シナプス機能と後シナプス機能の関係に関する研究では、ドーパミン生成能（前シナプス機能）およびドーパミン D2 受容体結合能（後シナプス機能）を測定し、線条体におけるドーパミン生成能およびドーパミン D2 受容体結合能の間には有意な負の相関が認められた。

4) [^{18}F]FEPE2I の簡便な定量測定法の開発に関する研究では、 [^{18}F]FEPE2I の脳内動態をコンパートメントモデル解析により明らかにし、これをもとに、各種精神・神経疾患の病態解明や向精神薬の薬効評価に広

く応用可能な簡便な定量測定法を開発した。

5) [^{18}F]FEPE2I によるドーパミントランスポーターイメージングの臨床応用に関する研究では、 [^{18}F]FE-PE2I がドーパミントランスポーター機能評価、特にドーパミン神経系の変性を来す疾患の鑑別診断に有用である事が示された。

6) デフォルト・モード神経回路に関する研究では、安静時と自己認知課題時に活性化する半球内側脳領域はデフォルト・モード神経回路の構成部位であり、注意転動に関連して活性化する外側脳領域と対照をなしていることを明らかにした。

7) MEG を用いた統合失調症のイメージングバイオマーカーに関する研究では、新規 sense of agency 課題において、妄想型統合失調症では、健常群に比較し、agency 判断において、過剰に自己作用感を示すことから、診断的バイオマーカーの開発のための新たな方法論となり得ることを示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujiwara H, Ito H, Kodaka F, Kimura Y, Takano H, Suhara T: Association between Striatal Subregions and Extrastriatal Regions in Dopamine D1 Receptor Expression: A Positron Emission Tomography Study. PLoS ONE. 7(11): e49775, 2012
2. Nogami T, Takano H, Arakawa R, Ichimiya T, Fujiwara H, Kimura Y, Kodaka F, Sasaki T, Takahata K, Suzuki M, Nagashima T, Mori T, Shimada H, Fukuda H, Sekine M, Tateno A, Takahashi H, Ito H: Occupancy of serotonin and norepinephrine transporter by milnacipran in patients with major depressive disorder: a positron emission tomography study with [¹¹C]DASB and (S,S)-[¹⁸F]FMENR-D2. Int. J. Neuropsychopharmacol. : 1-7, 2012
3. Ito H, Takano H, Arakawa R, Takahashi H, Kodaka F, Takahata K, Nogami T, Suzuki M, Suhara T: Effects of dopamine D2 receptor partial agonist antipsychotic aripiprazole on dopamine synthesis in human brain measured by PET with L-[beta-¹¹C]DOPA. PLoS ONE. 7(9):e46488, 2012
4. Kimura Y, Fujita M, Hong J, Lohith T. G, Gladding R. L, Zoghbi S, Tauscher J. A, Goebel N, Rash K. S, Chen Z, Pedregal C, Barth V. N, Pike V. W, Innis R. B, Hatazawa J.: Quantification of metabotropic glutamate subtype 5 receptors in the brain by an equilibrium method using ¹⁸F-SP203. Neuroimage. 59: 2124-2130, 2012
5. Yasuno F., Kosaka J., Ota M., Higuchi M., Ito H., Fujimura Y., Nozaki S., Takahashi S., Asada T., Suhara T.: Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in mild cognitive impairment-dementia converters measured by positron emission tomography with [¹¹C]DAA1106. Psychiatry Research: Neuroimaging. 203: 67-74, 2012
6. Takahashi H, Takano H, Camerer CF, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Tamari Y, Takemura K, Arakawa R, Kodaka F, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T.: Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness. P Natl Acad Sci USA. 109: 4281-4, 2012
7. 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 [¹¹C]raclopride and [¹¹C]FLB457. Psychopharmacol. 222: 165-172, 2012
8. Yamada M, Camerer CF, Fujie S, Kato M, Matsuda T, Takano H, Ito H, Suhara T, Takahashi H.: Neural circuits in the brain that are activated when mitigating criminal sentences. Nature communications. 3: ,2012
9. Kodaka F, Takahashi H, Yamada M, Takano H, Nakayama K, Ito H, Suhara T: Effect of cooperation level of group on punishment for non-cooperators: a functional magnetic resonance imaging study. PLoS ONE. 7(7): e41338, 2012
10. 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, 18: 3-4, 2012.
11. Sasaki T, Ito H, Kimura Y, Arakawa R, Takano H, Seki C, Kodaka F, Fujie S, Takahata K, Nogami T, Suzuki M, Fujiwara H, Takahashi H, Nakao R, Fukumura T, Varrone A, Halldin C,

- Nishikawa T, Suhara T. Quantification of dopamine transporter in human brain using PET with 18F-FE-PE2I. *J Nucl Med* 2012; 53: 1065-1073.
12. 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
 13. Hara K, Maehara T, Miyajima M, Ohta K, Iino H, Inaji M, Matsuda A, Matsushima E, Hara M, Matsuura M: Post-operative mismatch negativity recovery in a temporal lobe epilepsy patient with cavernous angioma. *Clin Neurol Neurosurg* 2012 [Epub ahead of print]
 14. 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
 15. 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 .
 16. Sasai T, Matsuura M, Wing YK, Inoue Y: Validation of the Japanese version of the REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-JP). *Sleep Med* 13: 913-8, 2012.
 17. Sasai T, Inoue Y, Matsuura M: Do patients with rapid eye movement sleep behavior disorder have a disease-specific personality? *Parkinsonism Relat Disord* 18(5): 616-8, 2012.
 18. Takahashi H, Sassa T, Shibuya T, Kato M, Koeda M, Murai T, Matsuura M, Asai K, Suhara T, Okubob Y: Effects of sports participation on psychiatric symptoms and brain activations during sports observation in schizophrenia. *Translational Psychiatry* 2012[Epub ahead of print]
 19. Ono S, Yoshiura K, Kinoshita A, Kikuchi T, Nakane Y, Kato N, Sadamatsu M, Konishi T, Nagamitsu S, Matsuura M, Yasuda A, Komine M, Kanai K, Inoue T, Osamura T, Saito K, Hirose S, Koide H, Tomita H, Ozawa H, Niikawa N, Kurotaki N: Mutations in PRRT2 responsible for paroxysmal kinesigenic dyskinesias also cause benign familial infantile convulsions. *J Hum Genet* 57: 338-341, 2012.
 20. Kodaka F, Ito H, Kimura Y, Fujie S, Takano H, Fujiwara H, Sasaki T, Kazuhiko N, Halldin C, Farde L: Test-retest reproducibility of dopamine D2/3 receptor binding in human brain measured by PET with [11C]MNPA and [11C]raclopride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 40: 574-579, 2013
 21. Toshiyuki Kurihara, Motoichiro Kato, Robert Reverger, Gusti Rai Tirta: Seventeen-year clinical outcome of schizophrenia in Bali. *European Psychiatry* (in press)
 22. Satoshi Umeda, Yoshiko Kurosaki, Yuri Terasawa, Motoichiro Kato, Yasuyuki Miyahara: Deficits in prospective memory following damage to the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 2011 (in press)
 23. 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
- ## 2. 学会発表
1. 高野晴成: PET によるうつ病の病態と治療の評価, 第 34 回日本生物学的精神医学会, 神戸市, 2012.09
 2. 高野晴成: PET を用いた ECT の作用機序の検討—特に単回刺激の脳に与える影響について, 第 34 回日本生物学的精神医学会, 神戸市, 2012.09
 3. 伊藤浩, 高野晴成, 高畑圭輔, 小高文聰, 須原哲也: 抗精神病薬アリピプラゾールによる脳内ドーパミン生成能の

- 変化, 第 52 回日本核医学会学術総会, 札幌市, 2012. 10
4. 鈴木雅之, 伊藤浩, 高野晴成, 藤原広臨, 木村泰之, 小高文聰, 高畑圭輔, 佐々木健至, 野上毅, 永寫朋久, 須原哲也, その他: L-[β -11C]DOPA および [18F]FE-PE2I の測定再現性に関する研究, 第 5 2 回日本核医学会学術総会, 札幌, 2012. 10
 5. 朝山健太郎, 山口祐司, 澤谷篤, 山本正浩, 舘野周, 大久保善朗: 眼窩および下内側面皮質下白質切截術 50 年経過後の頭部拡散テンソル画像 第 108 回日本精神神経学会総会, 2012. 5、北海道
 6. 舘野周: アミロイドイメージングによるアルツハイマー病の病態と治療の評価 第 34 回日本生物学的精神医学会シンポジウム 21 「分子イメージングによる精神疾患の病態と治療の評価」 2012. 9、神戸
 7. 伊藤浩, 高野晴成, 高畑圭輔, 小高文聰, 須原哲也. 抗精神病薬アリピプラゾールによる脳内ドーパミン生成能の変化. 第 52 回日本核医学会学術総会, 札幌市, 2012. 10. 11-13
 8. 生駒洋子, 木村泰之, 白石貴博, 山谷泰賀, 須原哲也, 伊藤浩. [11C]raclopride を用いたドーパミン D2 受容体測定における画像位置合わせ体動補正法の確立. 第 52 回日本核医学会学術総会, 札幌市, 2012. 10. 11-13
 9. 松原佳亮, 伊藤浩, 生駒洋子, 岡田真希, 茨木正信, 中村和浩, 山口博司, 木下俊文. L-[β -11C]DOPA PET 動態解析における O-メチル化代謝物の及ぼす影響とその補正. 第 52 回日本核医学会学術総会, 札幌市, 2012. 10. 11-13
 10. 木村泰之, 伊藤浩, 白石貴博, 生駒洋子, 小高文聰, 山田真希子, 高野晴成, 藤原広臨, 島田斉, 菅野巖, 須原哲也. [11C]raclopride および [11C]FLB 457 による PET 測定の機種間差の比較. 第 52 回日本核医学会学術総会, 札幌市, 2012. 10. 11-13

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（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

分子イメージングによる精神科治療法の科学的評価法の確立に関する研究

分担研究者 須原哲也
独立行政法人放射線医学総合研究所 プログラムリーダー

研究要旨

精神神経疾患の病態や治療に最も重要なドーパミン作動神経系について positron emission tomography (PET)を用いて神経伝達機能を検討した。まず、前シナプスの機能であるドーパミン生成能と後シナプスの機能であるドーパミン D₂ 受容体結合能について同一個人において両者の関連を検討した。その結果、ドーパミン生成能とドーパミン D₂ 受容体結合能の間には有意な負の相関が見られ、両者は相補的に機能している可能性が示唆された。次に、同一個人においてドーパミン D₂ 受容体のアゴニストリガンドである [¹¹C]MNPA とアンタゴニストリガンドである [¹¹C]raclopride による PET 検査を連続して施行し、さらに別日に同様の検査を施行して測定再現性を検討した。その結果、 [¹¹C]MNPA においても [¹¹C]raclopride においても良好な再現性が得られ、統合失調症の病態により関与すると考えられるドーパミンの高親和性状態の異常を再現性高く検出できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

脳内ドーパミン神経系は統合失調症を初めとした精神疾患の病態や治療の標的として最も重要な神経伝達系の一つである。Positron emission tomography (PET) を用いて、前シナプス機能であるドーパミン生成能 ($[^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ により測定) と後シナプス機能であるドーパミン D_2 受容体結合 ($[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ により測定) を同一被験者において同日に連続して測定し、両者の関連を検討した。

ドーパミン D_2 受容体は、動物実験から内因性のドーパミンに対して高親和性状態と低親和性状態を示すことが示唆されているが、ドーパミン D_2 受容体のアゴニストリガンドである $[^{11}\text{C}]\text{MNPA}$ は高親和性状態にのみ結合することが報告されている。一方、アンタゴニストリガンドである $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ は高親和性状態と低親和性状態の両方のドーパミン D_2 受容体に結合することが知られており、これらの特性の異なる 2 種類のリガンドを用いることにより、ドーパミン D_2 受容体の性質をより詳細に検討できる。本研究では同一被験者に対し、 $[^{11}\text{C}]\text{MNPA}$ と $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ を用いて同日に連続して PET 検査を行い、さらに別日にも同様の検査を行って、それぞれの測定再現性および両者の関連について検討した。

B. 研究方法

1) ドーパミン作動性神経系における前シナプス機能と後シナプス機能の関係

健常被験者 14 名を対象に、 $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ 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 $[^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ の静脈注射後 90 分間のダ

イナミック PET 撮像を行った。全例に頭部 MRI の T1 強調画像も撮像し、明らかな脳器質疾患を除外するとともに、各個人の解剖学的情報を得た。画像解析ソフト PMOD (PMOD Technologies, Zurich) を用いて各個人の MRI 画像をそれぞれの PET 画像に位置合わせをし、用手的に尾状核と被殻に関心領域を設定し、ドーパミン D_2 受容体結合能 (BP_{ND}) については simplified reference tissue model を用いて小脳を参照領域として算出し、ドーパミン生成能 (k_{ref}) については Patlak plot 法を用いて後頭葉を参照領域として算出した。

2) ドーパミン D_2 受容体のアゴニストリガンド $[^{11}\text{C}]\text{MNPA}$ とアンタゴニストリガンド $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ の測定再現性および両者の関連の検討

男性健常被験者 11 名を対象に、 $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ 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 $[^{11}\text{C}]\text{MNPA}$ の静脈注射後 90 分間のダイナミック PET 撮像を行った。さらに、約 1 週間後に同じスケジュールで PET 検査を施行した。また、研究 1) と同様に、全例に頭部 MRI の T1 強調画像も撮像し、明らかな脳器質疾患を除外するとともに、各個人の解剖学的情報を得た。 $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ および $[^{11}\text{C}]\text{MNPA}$ のドーパミン D_2 受容体結合能 (BP_{ND}) は、simplified reference tissue model を用いて小脳を参照領域として算出した。

被験者内変動 (Var) は

$$\text{Var} (\%) = 100 \times (\text{Scan 1} - \text{Scan 2}) / (\text{Scan 1} + \text{Scan 2}) / 2$$

級内相関係数 (intraclass correlation

coefficient: ICC) は

$ICC = (\text{被験者間平方和平均} - \text{被験者内平方和平均}) / (\text{被験者間平方和平均} + \text{被験者内平方和平均})$

として求めた。

(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、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口頭でも説明した。

C. 研究結果

1) ドーパミン作動性神経系における前シナプス機能と後シナプス機能の関係

線条体におけるドーパミン生成能(k_{ref})の平均 ± 標準偏差は 0.0129 ± 0.0015 であり、ドーパミン D_2 受容体結合能(BP_{ND})は 3.15 ± 0.26 であった。線条体における k_{ref} と BP_{ND} の間には有意な負の相関($r = -0.69$, $P < 0.01$)がみられた。

2) ドーパミン D_2 受容体のアゴニストリガンド $[^{11}C]MNPA$ とアンタゴニストリガンド $[^{11}C]raclopride$ の測定再現性および両者の関連の検討

$[^{11}C]MNPA$ の尾状核と被殻の BP_{ND} の被験者内変動はそれぞれ $5.30 \pm 3.96\%$ および $12.3 \pm 7.95\%$ であり、級内相関係数は 0.72 および 0.82 であった。 $[^{11}C]raclopride$ の尾状核と被殻の BP_{ND} の被験者内変動はそれぞれ $7.31 \pm 4.42\%$ および $3.92 \pm 4.27\%$ であり、級内相関係数は 0.69 および 0.82 であった。さらに、 $[^{11}C]MNPA$ BP_{ND} の $[^{11}C]raclopride$ BP_{ND} に対する比 ($[^{11}C]MNPA/[^{11}C]raclopride$) の尾状核と被殻の被験者内変動はそれぞれ $6.11 \pm 3.68\%$ および $11.60 \pm 5.70\%$ であり、級内相関係数は 0.79 および 0.80 であった。 $[^{11}C]MNPA$ BP_{ND} の被験者内変動と $[^{11}C]raclopride$ BP_{ND} の被験者内変動の間には、どの部位においても有意な相関はみられなかった。

D. 考察

ドーパミン生成能とドーパミン D_2 受容体結合能は別個に測定されることが多く、内因性のドーパミンの影響を考慮すると、それぞれの結果だけではドーパミン伝達機能としての解釈が困難であることが多い。本研究の結果では、ドーパミン作動性神経系における前シナプス機能と後シナプス機能が相補的である可能性、すなわち、ドーパミン D_2 受容体結合能が高い人ではドーパミン生成能が低く、ドーパミン D_2 受容体結合能が低い人ではドーパミン生成能が高い傾向にあることが示唆された。

ドーパミン D_2 受容体のアンタゴニストリガンド $[^{11}C]raclopride$ の BP_{ND} 、アゴニスト

リガンド $[^{11}\text{C}]\text{MNPA}$ の BP_{ND} および両者の比 ($[^{11}\text{C}]\text{MNPA}/[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$) の測定再現性は尾状核においても被殻においても、良好であった。ドーパミン D_2 受容体の高親和性状態は統合失調症の病態により関与すると考えられているが、本研究の結果はこれを $[^{11}\text{C}]\text{MNPA}$ BP_{ND} の $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ BP_{ND} に対する比として再現性高く、間接的に測定できることが示唆される。

E. 結論

同一被験者に対して $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ および $[^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ を用いた PET を施行し、線条体において、前シナプス機能を反映するドーパミン生成能と後シナプス機能を反映するドーパミン D_2 受容体結合能の間には負の相関がみられ、両者の相補的な関係が示唆された。

ドーパミン D_2 受容体のアゴニストリガンド $[^{11}\text{C}]\text{MNPA}$ およびアンタゴニストリガンド $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ を用いた PET において、線条体の受容体結合能の良好な測定再現性が示された。

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

Kodaka F, Ito H, Kimura Y, Fujie S, Takano H, Fujiwara H, Sasaki T, Kazuhiko N, Halldin C, Farde L: Test-retest reproducibility of dopamine $\text{D}_{2/3}$ receptor binding in human brain measured by PET with $[^{11}\text{C}]\text{MNPA}$ and $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$. Eur J

Nucl Med Mol Imaging. 40: 574-579, 2013

Fujiwara H, Ito H, Kodaka F, Kimura Y, Takano H, Suhara T: Association between Striatal Subregions and Extrastriatal Regions in Dopamine D_1 Receptor Expression: A Positron Emission Tomography Study. PLoS ONE. 7(11): e49775, 2012

Nogami T, Takano H, Arakawa R, Ichimiya T, Fujiwara H, Kimura Y, Kodaka F, Sasaki T, Takahata K, Suzuki M, Nagashima T, Mori T, Shimada H, Fukuda H, Sekine M, Tateno A, Takahashi H, Ito H: Occupancy of serotonin and norepinephrine transporter by milnacipran in patients with major depressive disorder: a positron emission tomography study with $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ and (S,S)- $[^{18}\text{F}]\text{FMENR-D}_2$. Int. J. Neuropsychopharmacol. : 1-7, 2012

Ito H, Takano H, Arakawa R, Takahashi H, Kodaka F, Takahata K, Nogami T, Suzuki M, Suhara T: Effects of dopamine D_2 receptor partial agonist antipsychotic aripiprazole on dopamine synthesis in human brain measured by PET with L- $[\beta\text{-}^{11}\text{C}]\text{DOPA}$. PLoS ONE. 7(9):e46488, 2012

Kimura Y, Fujita M, Hong J, Lohith T.G, Gladding R.L, Zoghbi S, Tauscher J.A, Goebel N, Rash K.S, Chen Z, Pedregal C, Barth V.N, Pike V.W, Innis R.B, Hatazawa J.: Quantification of metabotropic

glutamate subtype 5 receptors in the brain by an equilibrium method using ^{18}F -SP203. *Neuroimage*. 59: 2124-2130, 2012

Yasuno F., Kosaka J., Ota M., Higuchi M., Ito H., Fujimura Y., Nozaki S., Takahashi S., Asada T., Suhara T.: Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in mild cognitive impairment-dementia converters measured by positron emission tomography with [^{11}C]DAA1106. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 203: 67-74, 2012

Takahashi H, Takano H, Camerer CF, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Tamari Y, Takemura K, Arakawa R, Kodaka F, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T.: Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness. *PNAS*. 109: 4281-4, 2012

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 D_2 receptor occupancy by the partial agonist antipsychotic drug aripiprazole in the human brain: a positron emission tomography study with [^{11}C]raclopride and [^{11}C]FLB457. *Psychopharmacol*. 222: 165-172, 2012

Yamada M, Camerer CF, Fujie S, Kato M, Matsuda T, Takano H, Ito H, Suhara T, Takahashi H.: Neural circuits in the brain that are activated when mitigating criminal sentences. *Nature communications*. 3: ,2012

Kodaka F, Takahashi H, Yamada M, Takano H, Nakayama K, Ito H, Suhara T: Effect of cooperation level of group on punishment for non-cooperators: a functional magnetic resonance imaging study. *PLoS ONE*. 7(7): e41338, 2012

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*, 18: 3-4, 2012

2. 学会発表

高野晴成: PET によるうつ病の病態と治療の評価, 第 34 回日本生物学的精神医学会, 神戸市, 2012.09

高野晴成: PET を用いた ECT の作用機序の検討—特に単回刺激の脳に与える影響について, 第 34 回日本生物学的精神医学会, 神戸市, 2012.09

伊藤浩, 高野晴成, 高畑圭輔, 小高文聰, 須野哲也: 抗精神病薬アリピプラゾールによる脳内ドーパミン生成能の変化, 第 52

回日本核医学会学術総会，札幌市，
2012.10

鈴木雅之，伊藤浩，高野晴成，藤原広臨，
木村泰之，小高文聰，高畑圭輔，佐々木健
至，野上毅，永嶋朋久，須原哲也，その
他：L-[β - ^{11}C]DOPA および[^{18}F]FE-PE2I の
測定再現性に関する研究，第52回日本核
医学会学術総会，札幌，2012.10

Ito H, Takano H, Arakawa R, Takahata K,
Kodaka F, Takahashi H, Suhara T. Effects
of the partial agonist antipsychotic
drug aripiprazole on dopamine synthesis
in humans measured by PET with [C-11]DOPA,
SNM 2012 Annual Meeting, Miami, 2012.06

Kawaguchi H, Shimada H, Suzuki M, Takano
H, Jeffry K, Suhara T, Ito H. Comparison
between neuromelanin-related MRI signal
and dopamine transporter binding
measured by PET in humans. The 9th
International Symposium on Functional
Neuroreceptor Mapping of the Living
Brain (NRM2012), Baltimore, 2012.8

Kimura Y, Ito H, Yamada M, Kodaka F,
Takano H, Fujiwara H, Shimada H, Kannno
I, Suhara T, Inter-scanner differences
in dopamine D₂ receptor imaging. The 9th
International Symposium on Functional
Neuroreceptor Mapping of the Living
Brain (NRM2012), Baltimore, 2012.8

Ito H, Takano H, Arakawa R, Takahata K,
Kodaka F, Takahashi H, Suhara T. Effects

of the Partial Agonist Antipsychotic on
Dopamine Synthesis Capacity in Human
Brain Measured by PET with [C-11]DOPA,
The 9th International Symposium on
Functional Neuroreceptor Mapping of the
Living Brain (NRM2012), Baltimore,
2012.8

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし