

201224052B

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22年度～平成24年度 総合研究報告書

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	33
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	43
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	53
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	61
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	79
館野周	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

.....	89
-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷

.....	101
-------	-----

I 総合研究報告書

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

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））
（総合）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

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) NET 測定用リガンド(S, S)-[¹⁸F]FMeNER-D2 を用いた抗うつ薬の占有率の研究では、うつ病患者を対象に異なる抗うつ薬による脳内 NET 占有率の測定を行い、ノルトリプチリンでは 200mg/日の用量で約 70%の占有率が得られたのに対し、ミルナシプランでは 200mg/日で約 50%にとどまることを明らかにした。2) 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。3) 代謝型グルタミン酸受容体 PET リガンド [¹¹C]ABP688 の臨床応用にむけた基礎研究では、臨床応用に向けた基礎実験として新規 mGluR5 アンタゴニスト PET リガンド [¹¹C]-E-ABP688 を用いてラット生体内における mGluR5 の受容体結合能を評価し、フェンサイクリジン投与にて mGluR5-NMDA 受容体カップリング機序が存在することを示した。4) 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。5) 線条体機能的下位領域と線条体外領域のドーパミン D1 受容体結合能の関連に関する研究では、線条体機能的下位領域と線条体領域のドーパミン D1 受容体結合能についての相関を [¹¹C]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。6) PET を用いた ECT の作用機序の研究では、単回の ECT の脳血流に与える影響について、PET を用いて、1 コースの初回の修正型 ECT を施行中のうつ病患者の脳血流を経時的に測定した。全般性けいれん発作最中には、脳幹や間脳、基底核、側頭葉内側部で有意な増加が認められた。7) 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。8) 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に関する研究では、線条体における服薬による脳内ドーパミン生成能の変化およびドーパミン D2 レセプター占有率を測定し、ドーパミン生成能が服薬により一定値に収束する傾向が認められた。9) 10) 11) [¹⁸F]FEPE2I の脳内動態およびモデル解析、測定再現性、および簡便な定量測定法の開発に関する研究では、ドーパミン作動性神経系前シナプス機能の一つであるドーパミントランスポーター結合能について、PET 測定用の新規放射性薬剤である [¹⁸F]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。また、ドーパミン生成能測定用の放射性薬剤である [¹¹C]DOPA と合わせて測定再現性の評価を行い、精神・神経疾患の臨床研究においてドーパミン作動性神経系前シナプス機能の包括的な評価が可能であることを示した。12) [¹⁸F]florbetapir によるアミロイド分子イメージングと [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、アルツハイマー病の診断と [¹⁸F]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。さらに、 [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。13) 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していた。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。機能的 MRI は精神疾患の中間表現型であり、遺伝性のある定量可能なバイオマーカーであることを明らかにした。14) 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、統合失調症群におけるミラーニューロンの賦活異常を明らかにし、その原因が $\beta 2 \sim \gamma$ synchronization、つまり高周波同期応答の質的異常であることを明らかにした。また、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しました。

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

舘野周・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) ノルエピネフリントランスポーター (NET) 測定用リガンド (S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D2 を用いた抗うつ薬の占有率の研究

17名の男性健常者を対象に、(S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D2を用いて、視床のトランスポーター結合能をArakawaら(2008, J Nucl Med)の方法に基づいて測定し、年齢との関連を検討した。また、単一の抗うつ薬で治療中の16名(ノルトリプチリン10名、トレドミン6名)の気分障害圏の患者に対して、(S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D2を用いて、視床のNET結合能を測定した。その値

よりNET占有率を算出し、用量との関連を検討した。

2) 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。

3) 代謝型グルタミン酸受容体PETリガンド[¹¹C]ABP688の臨床応用にむけた基礎研究

ラット覚醒下において、新規代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ5型(mGluR5)アンタゴニストPETリガンド[¹¹C]-E-ABP688を投与し、90分間のダイナミックスキャンを行った。simplified reference tissue modelにより受容体結合能BPNDを推定した。また、非競合型NMDA受容体拮抗薬であるフェンサイクリジン(PCP)を前投与しPET測定を行い、未投与群と比較検討を行った。

4) 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。

5) 線条体機能的下位領域と線条体外領域のドーパミン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ーパミン D1 受容体結合能を算出し、ドーパミン 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、statistical parametric mapping (SPM5)にて線条体内外の相関を画像化した。

6) PET を用いた ECT の作用機序の検討

単回の ECT の脳血流に与える影響について、PET を用いて、1 コースの初回の修正型 ECT を施行中のうつ病患者の脳血流を経時的に測定し、全般性発作誘発時と不発時を比較した。

7) 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、 $[^{11}\text{C}]$ DOPA および $[^{11}\text{C}]$ 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。

8) 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

男性健常者 12 名を対象に、アリピプラゾール 3~9 mg の服薬前と服薬後のそれぞれで、 $[^{11}\text{C}]$ DOPA および $[^{11}\text{C}]$ raclopride を用いた PET 検査を行い、線条体における服薬による脳内ドーパミン生成能の変化およびドーパミン D2 レセプター占有率を測定した。

9) $[^{18}\text{F}]$ FEPE2I の脳内動態およびモデル解析

ドーパミン作動性神経系の機能は統合失調症やうつ病などの精神・神経疾患の病態に深く関与しており、前シナプスに存在するドーパミントランスポーターはこれらの病態に関与するとともに治療薬のターゲットとしても重要である。本研究では、ドーパミントランスポーターの分布密度(結合能)を Positron Emission Tomography (PET) で測定するために新たに開発された放射性薬剤である $[^{18}\text{F}]$ FEPE2I について、その脳内動態を明らかにし、簡便法も含めた定量測定法を確立した。さらに、同じくドーパミン作動性神経系の前シナプス機能であるド

ーパミン生成能を測定するための PET 用放射性薬剤である $[^{11}\text{C}]$ DOPA と合わせて測定再現性の評価を行った。

10 名の男性健常者を対象に、 $[^{18}\text{F}]$ FEPE2I を用いて PET 検査を施行した。 $[^{18}\text{F}]$ 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た。動脈採血試料中の $[^{18}\text{F}]$ FEPE2I 未変化体の放射能をウェル型カウンターおよび HPLC により測定し、入力関数を求めた。また、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。時間放射能濃度曲線と入力関数から、コンパートメントモデルを用いた動態解析により $[^{18}\text{F}]$ FEPE2I のドーパミントランスポーターへの結合能を算出した。また、参照部位を用いることにより入力関数データを必要としない非侵襲的な定量法である Simplified reference tissue model 法を適用して結合能を算出した。

10) $[^{18}\text{F}]$ FEPE2I および $[^{11}\text{C}]$ DOPA の測定再現性

12 名の男性健常者を対象に、 $[^{18}\text{F}]$ FEPE2I と $[^{11}\text{C}]$ 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、Simplified reference tissue model 法によりドーパミントランスポーター結合能を算出した。また、 $[^{11}\text{C}]$ 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)によりドー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 検査におけるドーパミントランスポーター結合能とドー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。

1 1) [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。測定の簡便化を図るため、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。

1 2) [¹⁸F]florbetapir によるアミロイド分子イメージングと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

アルツハイマー型認知症、パーキンソン病等の神経変性疾患の病態は、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βアミロイドが沈着する事やドーパミン神経系の脱落が、発症・進行に大きく影響する事やが明らかになってきている。根治をもたらす治療方法は未だないものの症状を軽減あるいは進行を抑制する治療薬が既に導入されている。このため臨床的見地から早期発見、早期治療が望ましいものの、アルツハイマー型認知症では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。またパーキンソン病は心筋シンチグラム等の画像診断が支持的所見として用いられる様になっているが、症状経過から診断を進める事が多く病態を反映した早期診断が求められている。老年期にみられるうつ病、妄想性障害は未だ十分な病態解明がなされていない。更にこれらの疾患は症候学的には認知症やパーキンソン病との鑑別が必要になることも多く、病態解明や鑑別診断につながるバイオマーカーの開発が求められている。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あるいはドーパミン神経系の機能評価を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。我々はこれまでの研究で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¹⁸F]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。更に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。

本研究に基づいて行われた研究は全て日本医科大学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他後に行われた。いずれの研究でも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。PET画像は島津製作所製Eminence SET-3000GCT/Xを用いて撮像した。¹⁸F]florbetapirは静脈内に注射し、注射後50分から10分間のデータを収集し、¹⁸F]FE-PE2Iは静脈内に注射後から60分間データを収集した。データの解析にはPMOD 3.3 (PMOD Technologies Ltd., Zurich, Switzerland)を使用した。

¹⁸F]florbetapir研究では、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。β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一全小脳比による standard uptake value ratio により β 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 ≥ 2 を有意な海馬萎縮とした。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。

[^{18}F]FE-PE2I 研究では、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 (%) = $(BP \text{ 被験者} - BP \text{ 推定値}) / BP \text{ 推定値} * 100$

1 3) 遺伝子多型と脳機能画像所見との関連に関する研究

安静状態で活性化するデフォルト・モード神経回路は脳の初期状態として、脳が消費するエネルギーの 20% に達し、自己の内面的モニタリング機能を担っているとされる。一方、外部環境に注意を払っている際には注意関連神経回路が活性化するが、そのエネルギー消費はたかだが数% にすぎないとされる。外部環境の情報処理を行っている際には、デフォルト・モード神経回路が不活性化される必要があるが、認知症や統合失調症などの精神神経疾患ではその不活性化が十分に機能していないという

指摘がある。しかし、外的刺激を自己に関連付ける課題では、例外的にデフォルト・モード神経回路が活性化される。そこで、視覚的に刺激語を提示し、自己にあてはまるか他者にあてはまるかの、自己関連付け課題を遂行させ、機能的 MRI を用いて安静時と注意転動課題遂行時の賦活領域の差違を検討した。

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) と呼ばれる。機能的 MRI 所見は精神神経疾患のバイオマーカーとしてのエンドフェノタイプであることを確認するために、その遺伝子多型との関連についても検討した。

健常成人 21 名 (女性 10 名、男性 11 名、 39.2 ± 10.2 歳) を対象とし、スクリーン上の視野に、指標をランダムに左右 10 度の角度でジャンプさせ、その指標を目で追うサッカー課題、およびジャンプした対側に目を動かさずアンチサッカー課題について、それぞれ 40 秒間を 5 回遂行させた。自己関連付け課題では、健常成人 16 名 (女性 8 名; 21.8 ± 1.0 歳、男性 8 名; 21.9 ± 2.4 歳) を対象とし、スクリーン上の視野に人格や容姿を表す形容詞からなる刺激語を呈示し、自己に当てはまるかどうか、特定の他者 (総理大臣) に当てはまるかどうか、またその単語がポジティブかネガティブかの判断課題を、それぞれ 144 秒間遂行させた。安静状態としては、上記の課題遂行終了後、スクリーン上の視野に「+」を提示し、何も考えずに 10 分間画面を見続けるよう指示した。睡眠に移行した被験者を除いて、課題遂行時より活性化した。

臨床用 Philips 社製 3.0 テスラ MRI 装置を用い、T2*-weighted gradient-echo EPI 法により撮像した。画像解析には SPM5 あるいは SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を使用し、位置補正 (realign)、標準化 (normalize)、平滑化 (smoothing) し、一般線形モデルに基づく統計的推計、および 10~40mm の関心領域を設定し、機能的結合解析を行った。

(5) 自己認知課題遂行中の機能的 MRI 所見と、BDNF 分子の前駆体 pro-BDNF の SNP (Val66Met) との関連を検討した。

すべての被験者には本研究の内容を口頭

で説明し、文書による同意を得た。

14) 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

平成 22 年度の検討では、近年、身体内受容感覚の処理と情動の主観的認知において注目を集めている島皮質 (insular cortex) に焦点をあて、神経心理学的および認知科学的検討を行い、島皮質は主観的に感じる感情の強さを調整し、感情の正確な識別を補完する機能を有し、また身体内部反応を受容し他の情報とともに主観的感情へと統合する役割を担っていることが明らかにした。

平成 23 および 24 年度は、統合失調症を対象としたバイオマーカー探索研究をおこなった。

一つは、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、Magnetoencephalography (MEG) を用いた検討を施行した。

ミラーニューロンシステム (Mirror Neuron System, MNS) は、行為をコードする神経細胞群である。これらの神経細胞群は自らが行う行為の遂行時だけではなく、他者による行為の観察によっても同様に活動を示し、行為の意図や目的によってもその活動様式を複雑に変化させることが知られている。健常者において他者の行為やその意図が迅速に理解できるのは、これら「行為の表象」が行為者・観察者で共有されているためと考えられ、コミュニケーションにおける等価性・直接性を保証する神経基盤であることが推定されている。重篤な社会文脈上のコミュニケーション障害を呈する種々の精神障害においては、その背後にこれら MNS の破綻が推定されているが、これまでの報告は限られている。統合失調症は、幻覚・妄想状態を呈することが多くそのままとまりの無い言動が特徴的ではあるが、多くの場合その背後に著しい社会的・職業的機能水準の低下がある同群におけるこれらの障害を脳機能画像を用いて、ミラーニューロンシステムの異常という観点から明らかに出来る可能性がある。我々は未服

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、両群間で比較・検討を行った。

もう一つの研究 (研究 B) は、統合失調症の自我障害のバイオマーカーを直接的に検討するものである。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) であり、確定診断のために重要な根拠となるものである。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、自己意識 (self-consciousness) の研究が進められつつあるが、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、純粋に 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。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。先行研究では、いずれも、統合失調症においては sense of agency の過剰傾向、すなわち、外的事象の原因を自己に過大に帰属させるという結果が得られている。尚、統合失調症における特異な症状の一つとして、自分の行為の前に生じた外的事象をも、自己が原因であると体験するという異常な結びつきの体験があるが、本研究では、そのような実験条件も設定し、自己の意図的行為と外的事象との間の異常な時間的因果連関について、順向性 (forward) および逆向性 (backward) の帰属性という観点から検討を行った。

研究 A では、対象として、健常例 15 例、

統合失調症例 15 例を用いた。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。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 のバ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。

研究 B では、慢性期の妄想型統合失調症群 (30 名：男性 21 名・女性 9 名) と健常群 (30 名：男性 16 名・女性 14 名) に施行し両群の比較を行った。患者群は、外来あるいは入院患者である。診断は、DSM-IV 診断基準に基づいて行い、患者の精神状態を明らかにするために、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) および Global Assessment of Functioning (GAF) score による評価も行った。実験は、Visual Basic software (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) を用いて、プログラミングを行った。14 インチのコンピューター画面上を、5mm 四方の square piece が上方向に一定スピード (22 mm/sec) で進んでいるところに、Beep 音を合図に被験者に key press をさせ、square piece を 35 mm ジャンプさせる。このとき、key press と square piece の反応に様々な時間バイアス (delay) をプログラムしておく (100msec 間隔で 0~1000msec の幅で計 11 条件) (action-linked condition)。一試行毎に“piece を自分で動かした感じがするかどうか?” と agency 判断を行わせ、YES-NO で回答させる。また、特殊な条件として、key press に対してではなく、Beep 音に連動して反応する条件 (event prior to action condition) も施行した (時間バイアス：-100msec, 0msec, 100msec)。各条件 10 試行を行い、計 140 試行から成る。action-linked condition と event prior to action condition とは混合して行い、各条件はランダムに呈示される。所要時間は、おおよそ 25 分である。

(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) NET 測定用リガンド (S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D2 を用いた抗うつ薬の占有率の研究

健常者において、視床の NET 結合能は、年齢依存的に有意に低下していた。また、抗うつ薬を服用中のうつ病の患者では、ノルトリプチリン服用中の患者の占有率は 41%-69% (75-200mg/day) で、ミルナシプラン服用中の患者の占有率は 25%-50% (25-200mg/day) であった。また、50%有効用量はそれぞれノルトリプチリン 91mg、ミルナシプラン 150mg であった。

2) 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

[¹¹C]MNPA でのドーパミン D2 受容体占有率は 0-60% であり、[¹¹C]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。

3) 代謝型グルタミン酸受容体 PET リガンド [¹¹C]ABP688 の臨床応用にむけた基礎研究

ラット覚醒下において PET 測定を行ったところ、[¹¹C]-E-ABP688 は前頭前野、線条体、海馬において高い集積を示し、mGluR5 の脳内発現分布と一致した。また PCP 投与により各脳部位ともに BPND が 10-20% 程度減少した。

4) 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。

5) 線条体機能的下位領域と線条体外領域のドーパミン 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 ± 0.26 、運動感覚線条体で 1.70 ± 0.24 、辺縁線条体で 1.36 ± 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。

ドー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ー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。

6) PET を用いた ECT の作用機序の検討

全般性けいれん発作最中には、麻酔下の刺激前の脳血流と比較して、脳幹や間脳、基底核、側頭葉内側部で特に有意な増加がみられた。一方、投与電気量の滴定の過程で、脳波上げいれん発作波がみられない、ECT 不発時の脳血流も得られた。その場合、海馬、側頭葉、小脳での血流増加がみられたが、脳幹・間脳での増加はみられなかった。

7) 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、

8) 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

服薬によるドーパミン生成能変化率とドーパミン D2 レセプター占有率との間に明らかな相関はみとめられなかったが、服薬前のドーパミン生成能と服薬によるドーパ

ミン生成能変化率との間には有意な負の相関がみられ($r=0.65$, $P<0.05$)、ドーパミン生成能が服薬により一定値に収束する傾向がみられた。

9) [¹⁸F]FEPE2I の脳内動態およびモデル解析

[¹⁸F]FEPE2I の脳内各領域の時間放射能濃度曲線は静注 20 分以降で洗い出しを示し、2-tissue コンパートメントモデルでよく再現された。この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は、被殻で 4.03 ± 0.94 (平均±標準偏差)、尾状核で 4.42 ± 0.83 、中脳で 0.19 ± 0.10 、視床で 0.54 ± 0.13 であった。小脳を参照部位として Simplified reference tissue model 法により求めた結合能は被殻で 3.45 ± 0.58 、尾状核で 3.88 ± 0.55 、中脳で 0.25 ± 0.07 、視床で 0.57 ± 0.10 であり、動態解析による結合能とよく一致した。

1 0) [¹⁸F]FEPE2I および [¹¹C]DOPA の測定再現性

被殻におけるドーパミントランスポーター結合能は、1 回目の PET 検査が 3.26 ± 0.36 (平均±標準偏差)、2 回目が 3.37 ± 0.44 であり、変動率は 5.7 ± 2.7 (%)、ICC は、 0.87 であった。また、被殻におけるドーパミン生成速度定数は、1 回目の PET 検査が $0.0116 \pm 0.0017 \text{ min}^{-1}$ (平均±標準偏差)、2 回目が $0.0116 \pm 0.0019 \text{ min}^{-1}$ であり、変動率は 4.0 ± 1.6 (%)、ICC は、 0.95 であった。ドーパミントランスポーター結合能およびドー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。ドーパミントランスポーター結合能の個人内の変動率とドー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。

1 1) [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。

1 2) [¹⁸F]florbetapir によるアミロイド分子イメージングと [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 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 [¹⁸F]florbetapir を用いたアミロイド分子イメージングを実施した。

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。

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

年齢	性別	通電療法	
		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

年齢	性別	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 [¹⁸F]FE-PE2I を実施し、ドーパミントランスポーター機能の評価した。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。

1 3) 遺伝子多型と脳機能画像所見との関連に関する研究

サッケード課題では、両側の前頭眼野、補足眼野、頭頂眼野からなる外側皮質注意関連神経回路が賦活された。アンチサッケード課題では、同じ外側皮質注意関連神経回路の賦活の程度が増大し、さらに両側視床・線状体回路も賦活された。

意識的な自己関連付け課題では、内側前頭前野と前部帯状回、および淡蒼球、海馬傍回、中脳被蓋部などが賦活された。その機能的結合部位は左半球の皮質・皮質下を中心に、広範な脳領域(視覚野、中心前回、楔状部、鉤回、小脳上部、背側被蓋部)に及んだ。さらに、安静状態では、前楔部と後部帯状回が賦活され、その機能結合部位は両半球の側頭・頭頂・後頭接合部であった。

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。

1 4) 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

研究Aでは、Equivalent current dipoles (ECDs) の解析により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(図2参照)。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。

また、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 α 帯域での応答が抑制され、一方20Hz~40Hzでの β 2~ γ 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

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。すなわち、自分の行為の前に生じた外的事象をも、自己が原因であると帰属させるという異常体験をとらえたものである

D. 考察

1) NET測定用リガンド(S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D2を用いた抗うつ薬の占有率の研究

NETは、抗うつ薬の主たる作用点の一つで、(S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D2による脳内NET占有率の測定では、異なる抗うつ薬において、臨床用量におけるNET占有率差が見られた。セロトニントランスポーター(5-HTT)の占有率から見た治療閾値が約80%であるのに対してNETが単独でどの程度の占有率が治療閾値なのか、あるいは5-HTTとの占有率の比率がどうなのかに関しては今後臨床的に重要な検討課題と考えられる。

2) 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

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。

3) 代謝型グルタミン酸受容体PETリガンド[¹¹C]ABP688の臨床応用にむけた基礎研究

グルタミン酸神経伝達は統合失調症の病態仮説において重要な位置を占めている。[¹¹C]-E-ABP688が生体イメージングに有効であることから臨床応用に向けてラット生体内における基礎実験を行った。PCPを前投与すると、mGluR5の受容体結合能は減少した。この結合能の低下は、生体内においてmGluR5-NMDA受容体カップリング機序が存在し、グルタミン酸神経系の異常の結果として生じるものと考えられる。今後この機序を詳細に検討し、グルタミン酸神経伝達に関わる精神疾患症状を臨床的に評価する基盤を明らかにしていく。

4) 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容体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[¹¹C]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容体体占有率

は同程度であると考えられた。

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

ドー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ー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大脳皮質のドーパミン 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、特に快楽や報酬に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。

6) PET を用いた ECT の作用機序の検討

全般性けいれんについては中心脳（高位脳幹および間脳）仮説が以前から提唱されていたが、これは理論的に想定されたものであった。しかし、ECT 成功時に脳幹・間脳で脳血流の増加が顕著であったという結果は、全般性けいれんの中心脳仮説を支持しているものと考えられる。さらに、ECT は発作が全般化しないと効果が得られないことから、中心脳の脳血流変化と ECT の作用機序との関連も示唆される。

7) 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。

8) 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

アリピプラゾールにドーパミン生成能を安定化させる作用があることを示唆し、統合失調症における治療効果発現に関与して

いる可能性があることが確認された。

9) [¹⁸F]FEPE2I の脳内動態およびモデル解析

ドーパミントランスポーター測定用放射性薬剤には [¹⁸F]FEPE2I 以外にも、[¹¹C]・・CIT や [¹¹C]PE2I などが開発されてきたが、ドーパミントランスポーターへの選択性や脳内動態の点で、必ずしも臨床研究への応用に適したものではなかった。今回検討した [¹⁸F]FEPE2I は定量測定に適した脳内動態を示し、ドーパミントランスポーターへの結合能も脳内ドーパミントランスポーター存在部位では十分に高いことが確認された。また、非侵襲的な定量法である Simplified reference tissue model 法を用いても結合能を高い精度で計算できることが示され、[¹⁸F]FEPE2I は臨床研究におけるドーパミントランスポーター結合能の評価に広く応用可能であることが示唆された。

10) [¹⁸F]FEPE2I および [¹¹C]DOPA の測定再現性

[¹⁸F]FEPE2I を用いたドーパミントランスポーター結合能測定 of 精神・神経疾患の臨床研究への応用に向け、測定再現性の確保は重要であるが、良好な再現性が確認された。また、もう一つのドーパミン作動性神経系前シナプス機能であるドーパミン生成速度定数の測定についても良好な再現性が確認された。ドーパミン作動性神経系前シナプス機能は各種の精神・神経疾患の病態に関わっており、ドーパミントランスポーターとドーパミン生成能の両者を同時に評価すれば前シナプス機能を包括的に評価できることになり、病態の解明に役立つものと思われる。なお、本研究では、ドーパミントランスポーター結合能の個人内の変動率とドー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、ドー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。

11) [¹⁸F]FEPE2I の簡便な定量測定法の開発

[¹⁸F]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}F FEPE2I においては動脈採血を行わずに ^{18}F 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。

1 2) ^{18}F florbetapir によるアミロイド分子イメージングと ^{18}F FEPE2I によるドーパミントランスポートターイメージングの臨床応用

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、老年期によく見られる精神疾患を対象にドーパミントランスポートター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}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}F florbetapir を用いた β 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}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。

^{18}F FE-PE2I を用いた線条体ドーパミン

トランスポートター機能評価では、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ト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ト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ト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ト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}F florbetapir では 7 名中 5 名で β アミロイド陽性であったことから、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ト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トター機能が低下していた。これらの事から ^{18}F 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ト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ト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ト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ト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ト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トター機能が低下し、寛解期ではドーパミントランスポート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^{[18F]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行きたいと考える。

1 3) 遺伝子多型と脳機能画像所見との関連に関する研究

注意転動課題では、外側前頭頭頂回路からなる注意関連神経回路が活性化した。サッカー課題よりも遂行が困難なアンチサッカー課題では、外側注意関連回路の活性が上昇するとともに、視床・線状体の内部構造も活性化した。

自己関連付け課題では、主に内側前頭前野と前部帯状回が賦活され、その機能的結合部位は左半球の広範な脳領域に及んだ。自他の認知には両側半球の内側面が重要な役割をもつことが確認された。機能的結合部位が左半球に有意であったことは、自他の判断に刺激語を用いたためと思われる。内側前頭前野の腹側部は情動や報酬評価に関連する辺縁系との結合が強い。うつ病における内側前頭前野／前部帯状回の機能障害が否定的な自己認知を生じさせるとする報告と関連するのかもしれない。

安静時には楔部と後部帯状回が賦活され、機能的結合部位は両側の側頭・頭頂・後頭接合部であった。同部位は視覚、聴覚、触覚などすべての感覚情報が統合される連合野であり、安静状態で自己の内面的モニタリングを行っていることを裏付ける所見と考えられた。自他の区別があいまいとなる精神疾患ではこのようなデフォルト・モード神経回路の障害があり、機能的 MRI によって客観的に評価できる可能性が示唆された。

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。

1 4) 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

まず、研究 A について述べる。まず、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。

研究 B の結果は、まず、action-linked condition において sense of agency の過剰傾向がみられ、先行研究と一致していた。event prior to action condition についても、sense of agency の過剰傾向がみられたが、この現象について、我々は“backward causation (逆向き因果)”体験と名付けた。これまで臨床において指摘されてきたこのような現象を、実験条件でとらえたのは我々が初めてである。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見出す研究を進めていかなければならない。

E. 結論

本研究では以下の研究を行った。

1) NET 測定用リガンド (S, S)-[¹⁸F]FMeNER-D2 を用いた抗うつ薬の占有率の研究では、うつ病患者を対象に異なる抗うつ薬による脳内 NET 占有率の測定を行い、ノルトリプチリンでは 200mg/日の用量で約 70%の占有率が得られたのに対し、ミルナシプランでは 200mg/日で約 50%にとどまることを明らかにした。

2) 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。

3) 代謝型グルタミン酸受容体 PET リガンド [¹¹C]ABP688 の臨床応用にむけた基礎研究では、臨床応用に向けた基礎実験として新規 mGluR5 アンタゴニスト PET リガンド [¹¹C]-E-ABP688 を用いてラット生体内における mGluR5 の受容体結合能を評価し、フェンサイクリジン投与にて mGluR5-NMDA 受容体カップリング機序が存在することを示した。

4) 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。

5) 線条体機能的下位領域と線条体外領域のドーパミン D1 受容体結合能の関連に関する研究では、線条体機能的下位領域と線

条体領域のドーパミン D1 受容体結合能についての相関を [¹¹C]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。

6) PET を用いた ECT の作用機序の研究では、単回の ECT の脳血流に与える影響について、PET を用いて、1 コースの初回の修正型 ECT を施行中のうつ病患者の脳血流を経時的に測定した。全般性けいれん発作最中には、脳幹や間脳、基底核、側頭葉内側部で有意な増加が認められた。

7) 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。

8) 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に関する研究では、線条体における服薬による脳内ドーパミン生成能の変化およびドーパミン D2 レセプター占有率を測定し、ドーパミン生成能が服薬により一定値に収束する傾向が認められた。

9) 10) 11) [¹⁸F]FEPE2I の脳内動態およびモデル解析、測定再現性、および簡便な定量測定法の開発に関する研究では、ドーパミン作動性神経系前シナプス機能の一つであるドーパミントランスポーター結合能について、PET 測定用の新規放射性薬剤である [¹⁸F]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。また、ドーパミン生成能測定用の放射性薬剤である [¹¹C]DOPA と合わせて測定再現性の評価を行い、精神・神経疾患の臨床研究においてドーパミン作動性神経系前シナプス機能の包括的な評価が可能であることを示した。

12) [¹⁸F]florbetapir によるアミロイド

分子イメージングと ^{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、アルツハイマー病の診断と ^{18}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。さらに、 ^{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。

1 3) 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していた。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。機能的 MRI は精神疾患の中間表現型であり、遺伝性のある定量可能なバイオマーカーであることを明らかにした。

1 4) 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、統合失調症群におけるミラーニューロンの賦活異常を明らかにし、その原因が $\beta 2 \sim \gamma$ synchronization、つまり高周波同期応答の質的異常であることを明らかにした。また、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示した。

F. 健康危険情報

なし