

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Seki C, Ito H, Ichimiya T, Arakawa R, Ikoma Y, Shidahara M, Maeda J, Takano A, Takahashi H, Kimura Y, Suzuki K, Kanno I, Suhara T. Quantitative Analysis of Dopamine Transporters in Human Brain Using [¹¹C]PE2I and Positron Emission Tomography: Evaluation of Reference Tissue Models. *Ann Nucl Med*, 24(4): 249-260, 2010
2. Kosaka J, Takahashi H, Ito H, Takano A, Fujimura Y, Matsumoto R, Nozaki S, Yasuno F, Okubo Y, Kishimoto T, Suhara T. Decreased binding of [¹¹C]NNC112 and [¹¹C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. *Life Sci*, 86(21-22): 814-818, 2010
3. Arakawa R, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T. Dopamine D2 receptor occupancy by perospirone: a positron emission tomography study in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Psychopharmacol*, 209(4): 285-290, 2010
4. Takano A, Arakawa R, Ito H, Tateno A, Takahashi H, Matsumoto R, Okubo Y, Suhara T. Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: A PET study with [¹¹C]DAA1106. *Int J Neuropsychoph*, 13(7): 943-950, 2010
5. Takahashi H, Matsui H, Camerer C, Takano H, Kodaka F, Ideno T, Okubo S, Takemura K, Arakawa R, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Dopamine D1 receptors and nonlinear probability weighting in risky choice. *J Neurosci*, 30(49): 16567-16572, 2010
6. Ito H, Yokoi T, Ikoma Y, Shidahara M, Seki C, Naganawa M, Takahashi H, Takano H, Kimura Y, Ichise M, Suhara T. A new graphic plot analysis for determination of neuroreceptor binding in positron emission tomography studies. *Neuroimage* 2010; 49: 578-586.
7. Shidahara M, Ito H, Otsuka T, Ikoma Y, Arakawa R, Kodaka F, Seki C, Takano H, Takahashi H, Turkheimer FE, Kimura Y, Kanno I, Suhara T. Measurement error analysis for the determination of dopamine D2 receptor occupancy using the agonist radioligand [¹¹C]MNPA. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 187-195.
8. Arakawa R, Ito H, Okumura M, Takano A, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T. Extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in olanzapine-treated patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260: 345-350.
9. Sekine M, Arakawa R, Ito H, Okumura M, Sasaki T, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Halldin C, Suhara T. Norepinephrine transporter occupancy by antidepressant in human brain using positron emission tomography with (S,S)-[¹⁸F]FMENR-D2. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 210: 331-336.
10. Fujimura Y, Ito H, Takahashi H, Yasuno F, Ikoma Y, Zhang MR, Nanko S, Suzuki K, Suhara T. Measurement of dopamine D2 receptors in living human brain using [¹¹C]raclopride with ultra-high specific radioactivity. *Nucl Med Biol* 2010; 37: 831-835.
11. Adachi N, Akanuma N, Ito M, Kato M, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Onuma T: Epileptic, organic and genetic vulnerabilities for timing of the development of interictal psychosis. *Br J Psychiatry* 196: 212-6, 2010.
12. Adachi N, Akanuma N, Ito M, Adachi T, Takekawa Y, Adachi Y, Matsuura M, Kanemoto K, Kato M: Two forms of déjà vu experiences in patients with epilepsy. *Epi Behav* 18: 218-222, 2010
13. Aritake-Okada S, Higuchi S, Suzuki H, Kuriyama K, Enomoto M, Soshi T, Kitamura S, Watanabe M, Hida A, Matsuura M, Uchiyama M, Mishima K:

- Diurnal fluctuations in subjective sleep time in humans. *Neurosci Res* 68 : 225-231, 2010
14. Enomoto M, Tsutsui T, Higashino S, Otaga M, Higuchi S, Aritake S, Hida A, Tamura M, Matsuura M, Kaneita Y, Takahashi K, Mishima K: Sleep-related problems and use of hypnotics in inpatients of acute hospital wards. *Gen Hosp Psychiatry* 32: 276-283, 2010.
 15. Kawara T, Narumi J, Hirao K, Kasuya K, Kawabata K, Tojo N, Isobe M, Matsuura M: Symptoms of atrial fibrillation in patients with and without subsequent permanent atrial fibrillation based on retrospective questionnaire survey by. *International Heart Journal* 51: 242-246, 2010.
 16. Komata J, Kawara T, Tanaka K, Hirota S, Nishi S, Cho Y, Sato K, Matsuura M, Miyazato I: Ultrasonic anisotropy measured in 2-dimensional echocardiograms in vitro and verified by histology. *J Med Dent Sci* 57: 185-192, 2010.
 17. Matsuura M: Antiepileptic drugs and psychosis in epilepsy. Matsuura M, Inoue Y (Eds.) *Neuropsychiatric Issues in Epilepsy*. John Libbey, U. K., pp.13-25, 2010.
 18. Sasai T, Inoue Y, komada Y, Nomura T, Matsuura M, Matsushima E: Effects of insomnia and sleep medication on health-related quality of life. *Sleep Med* 11: 452-457, 2010.
 19. Seki Y, Akanmu MA, Matsuura M, Yanai K, Honda K: Alpha-fluoromethylhistidine, a histamine synthesis inhibitor, inhibits orexin-induced wakefulness in rats. *Behavioral Brain Res* 207 : 151-4, 2010.
 20. Takahashi H, Kato M, Sassa T, Shibuya T, Koeda M, Yahata N, Matsuura M, Asai K, Suhara T, Okubo Y: Functional deficits in the extrastriate body area during observation of sports-related actions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 36: 642-647, 2010.
 21. Hidehiko Takahashi, Harumasa Takano, Tatsui Otsuka, Fumitoshi Kodaka, Yoshiyuki Hirano, Ryosuke Arakawa, Hideyuki Kikyo, Yoshiro Okubo, Motoichiro Kato, Takayuki Obata, Hiroshi Ito, and Tetsuya Suhara: Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human. *The Journal of Neuroscience* 30(8):3043-3047, 2010
 22. 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*, 31: 7886-7890, 2011
 23. Kodaka F, Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Okumura M, Otsuka T, Nakayama K, Halldin C, Farde L, Suhara T. Effect of Risperidone on High-Affinity State of Dopamine D2 Receptors; PET Study with Agonist Ligand $^{11}\text{C}-(\text{R})-2\text{-CH}_3\text{-N-n-propylnorapomorphine}$. *Int J Neuropsychoph*, 14(1): 83-89, 2011
 24. Takano H, Motohashi N, Uema T, Ogawa K, Ohnishi T, Nishikawa M, Mastuda H. : Differences in cerebral blood flow between missed and generalized seizures with electroconvulsive therapy: A positron emission tomographic study. *Epilepsy Res*. 97: 225-228, 2011
 25. 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 ^{11}C DASB and ^{11}C WAY100635 in young healthy men. *Synapse*, 65(7): 624-633, 2011
 26. 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
27. 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
 28. 13. 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
 29. 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.
 30. 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
 31. Kunishige T, Omori A, Tateno A, Yahata N, Hori J: Cortical blindness caused by hypoxemia following an asthma attack. *Japanese Journal of Ophthalmology* 2011; 55(5): 588-590
 32. 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
 33. 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]FMNER-D2. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* : 1-7, 2012
 34. 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
 35. 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
 36. 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
 37. 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. *PNatl Acad Sci USA*. 109: 4281-4, 2012
 38. 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
39. 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
 40. 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
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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
 44. 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]
 45. 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
 46. 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 .
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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]
 50. 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.
 51. 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
52. Toshiyuki Kurihara, Motoichiro Kato, Robert Reverger, Gusti Rai Tirta: Seventeen-year clinical outcome of schizophrenia in Bali. *European Psychiatry* (in press)
 53. Satoshi Umeda, Yoshiko Kurosaki, Yuri Terasawa, Motoichiro Kato, Yasuyuki Miyahara: Deficits in prospective memory following damage to the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 2011 (in press)
 54. 早川裕子、岩崎奈緒、穴水幸子、三村 將、加藤元一郎:動かしているが使えない—両手動作時に左手の空振りを呈した一症例、*高次脳機能障害研究* 30 (1): 86-95, 2010
 55. 黒崎芳子、梅田 聡、寺澤悠理、加藤元一郎、辰巳 寛:脳外傷者の展望記憶に関する検討—存在想起と内容想起における側頭葉と前頭葉の関与の違いについて—、*高次脳機能障害研究* 30 (2): 317-323, 2010
 56. 堀川貴代、藤永直美、早稲田真、村松太郎、三村 將、加藤元一郎:物体失認および画像失認を伴わない連合型相貌失認を呈した一例、*高次脳機能障害研究* 30 (2): 324-335, 2010
 57. 寺澤悠理、梅田 聡、斎藤文恵、加藤元一郎:右島皮質損傷によってネガティブ表情の識別に混乱を示した一例、*高次脳機能障害研究* 30 (2): 349-358, 2010
 58. 斎藤文恵、穴水幸子、加藤元一郎:脳炎後に重度健忘を呈した症例の回復過程—とくに病識欠如と自発性低下の改善について、*認知リハビリテーション* 15:17-26, 2010
 59. 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
 60. 大久保善朗:この40年と精神医学. カテゴリー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
 61. 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
 62. 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
 63. 舘野 周, 大久保善朗: [¹⁸F]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
 64. 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
 65. 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
 66. 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
 67. 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ー小体型認知症 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
 68. 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
 69. 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
 70. 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

- 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
71. 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.
 72. 一瀬邦弘, 鮫島達夫, 栗田圭一, 奥村正紀, 鹿島晴雄, 本橋伸高, 澤温, 和田健, 分島徹, 川崎弘詔, 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
 73. 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
 74. 加藤元一郎:前頭前野と記憶障害、高次脳機能研究 311-318, 2011
 75. 加藤元一郎:作動記憶、日本臨床 増刊号 認知症学 上 337-340, 2011
 76. 加藤元一郎:失見当識、日本臨床 増刊号 認知症学 上 341-345, 2011
 77. 舘野周:講演紹介「PET を用いた新規抗精神病薬 blonanserin の評価」 臨床精神薬理 2011; 14(2): 334-341
- ## 2. 学会発表
1. Kodaka F, Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Fujie S, Sasaki T, Halldin C, Farude L, Suhara T. Regional Distribution of High and Low Affinity States of Dopamine D2/3 Receptor Binding in Humans: A PET Study with [11C]MNPA and [11C]raclopride. The 8th NeuroReceptor Mapping Congress (NRM2010), Glasgow, 2010
 2. Ito H, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Kodaka F, Suhara T. Relation between pre- and postsynaptic dopaminergic functions measured by PET: implication of dopaminergic tone. The 8th NeuroReceptor Mapping Congress (NRM2010), Glasgow, 2010
 3. Sasaki T, Arakawa R, Takano H, Seki C, Kodaka F, Fujie S, Ito H, Nishikawa T, Suhara T. Quantitative Analysis of Dopamine Transporter Binding in Human Brain Using PET with [18F]FE-PE2I. The 8th NeuroReceptor Mapping Congress (NRM2010), Glasgow, 2010
 4. Takano H, Ito H, Arakawa R, Takahashi H, Suhara T. Changes in Dopamine Synthesis after Risperidone Administration in Patients with Schizophrenia: A Positron Emission Tomography Study with [11C]DOPA. The 8th NeuroReceptor Mapping Congress (NRM2010), Glasgow, 2010
 5. Fujie S, Ito H, Takano H, Arakawa R, Takahashi H, Kodaka F, Sasaki T, Murai T, Suhara T. Reproducibility of [11C]MNPA binding in healthy human subjects. The Eighth International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of Living Brain (Neuroreceptor Mapping 2010), Glasgow, UK, July 22-24, 2010
 6. Matsuura M: Physiological abnormalities and psychiatric diseases. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010. 10
 7. Yoshihide Akine, Hajime Tabuchi, Kazushi Takahashi, Tatsuo Iwashita, Haruo Kashima, Norihiro Suzuki, and Motoichiro Kato: Functional connectivity of reward prediction. The Organization for Human Brain Mapping's 16th Annual Meeting Catalonia Palace of Congresses, Barcelona, Spain June 6-10, 2010
 8. Yutaka Kato, Motoichiro Kato, Fumie Saito, Masuro Shintani, Keisuke Takahata, Haruo Kashima: Earlier

- face processing was preserved in congenital prosopagnosia: an MEG study. The Organization for Human Brain Mapping's 16th Annual Meeting Catalonia Palace of Congresses, Barcelona, Spain June 6-10, 2010
9. 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 [18F]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, 2011.5
 10. 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, 2011.5
 11. 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 [11C]raclopride and [11C]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, 2011.5
 12. Matsuura M: Interictal psychosis of epilepsy. World Psychiatry Association Regional Meeting, Taiwan, 2011
 13. Tateno A: Brain imaging study for mood disorder. International Conference of Affective Disorder 2011.10, Tokyo, Japan
 14. 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
 15. Kawaguchi H, Shimada H, Suzuki M, Takano H, Jeffrey 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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 [¹¹C]SCH23390: A PET study, Brain'11 & BrainPET'11, Barcelona, Spain, May 25-28, 2011
20. 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
 21. 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
 22. 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
 23. 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
 24. 高野晴成, 伊藤浩, 荒川亮介, 高橋英彦, 須原哲也. 統合失調症における抗精神病薬前後でのドーパミン生成能の変化. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010
 25. 関千江, 永井裕司, 南本敬史, 大西新, 佐々木健至, 林和孝, 中尾隆士, 伊藤浩, 菅野巖, 須原哲也. 新規ドーパミントランスポーターリガンド [18F]FEPE2I のアカゲサル脳内での結合能の定量. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010
 26. 小高文聰, 伊藤浩, 高野晴成, 高橋英彦, 荒川亮介, 藤江沙織, 中山和彦, 須原哲也. ドーパミン D2/3 受容体の high および low affinity state の脳内分布. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010
 27. 伊藤浩, 高橋英彦, 高野晴成, 荒川亮介, 小高文聰, 須原哲也. 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. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010 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
 28. 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
 29. 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ーパミン 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
 30. 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
 31. 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ーパミン 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
 32. 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ーパミン 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
33. 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 回日本神経心理学学会総会 2011 年 9 月 15・16 日、宇都宮
 34. 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
 35. 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
 36. 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
 37. 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
 38. 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
 39. 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
 40. 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
 41. 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
 42. 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 52 回日本核医学会学術総会、札幌、2012.10
 43. 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
 44. 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
 45. 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
 46. 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
 47. 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
 48. 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 (総合) 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

A. 研究目的

Positron Emission Tomography (PET)による分子イメージング技術は、生体で受容体やトランスポーター等を評価できる検査法である。本研究では、PET を用いて、抗精神病薬や抗うつ薬の作用と脳内各種受容体との関連を調べ、薬効や副作用の科学的評価法を確立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、[11C]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、[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。

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、[11C]DOPA および [11C]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。

(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。

B. 研究結果および C. 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

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。

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

[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。

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

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。

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

[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 容体占有率に明らかな領域差はみられなかった。

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

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。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、

特に快楽や報酬と関わり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。

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

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、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

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。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。

E. 結論

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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。

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 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

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

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]FMeNER-D2. *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 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

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

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

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

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

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.

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*, 31: 7886-7890, 2011

Kodaka F, Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Okumura M, Otsuka T, Nakayama K, Halldin C, Farde L, Suhara T. Effect of Risperidone on High-Affinity State of Dopamine D2 Receptors; PET Study with Agonist Ligand 11C-(R)-2-CH30-N-n-propylnorapomorphine. *Int J Neuropsychoph*, 14(1): 83-89, 2011

Takano H, Motohashi N, Uema T, Ogawa K, Ohnishi T, Nishikawa M, Mastuda H.: Differences in cerebral blood flow between missed and generalized seizures with electroconvulsive therapy: A positron emission tomographic study. *Epilepsy Res*. 97: 225-228, 2011

Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Kodaka F, Otsuka T, Kato M, Suhara T. Serotonergic neurotransmission in the living human

brain: A positron emission tomography study using [11C]DASB and [11C]WAY100635 in young healthy men. *Synapse*, 65(7): 624-633, 2011

Seki C, Ito H, Ichimiya T, Arakawa R, Ikoma Y, Shidahara M, Maeda J, Takano A, Takahashi H, Kimura Y, Suzuki K, Kanno I, Suhara T. Quantitative Analysis of Dopamine Transporters in Human Brain Using [11C]PE2I and Positron Emission Tomography: Evaluation of Reference Tissue Models. *Ann Nucl Med*, 24(4): 249-260, 2010

Kosaka J, Takahashi H, Ito H, Takano A, Fujimura Y, Matsumoto R, Nozaki S, Yasuno F, Okubo Y, Kishimoto T, Suhara T. Decreased binding of [11C]NNC112 and [11C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. *Life Sci*, 86(21-22): 814-818, 2010

Arakawa R, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Suhara T. Dopamine D2 receptor occupancy by perospirone: a positron emission tomography study in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Psychopharmacol*, 209(4): 285-290, 2010

Takano A, Arakawa R, Ito H, Tateno A, Takahashi H, Matsumoto R, Okubo Y, Suhara T. Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: A PET study with [11C]DAA1106. *Int J Neuropsychoph*, 13(7): 943-950, 2010

Takahashi H, Matsui H, Camerer C, Takano H, Kodaka F, Ideno T, Okubo S, Takemura K, Arakawa R, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Dopamine D1 receptors and nonlinear probability weighting in risky choice. *J Neurosci*, 30(49): 16567-16572, 2010

2. 学会発表

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, Jeffrey 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

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 [18F]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, 2011.5

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, 2011. 5

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 [11C]raclopride and [11C]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, 2011. 5

Kodaka F, Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Fujie S, Sasaki T, Halldin C, Farude L, Suhara T. Regional Distribution of High and Low Affinity States of Dopamine D2/3 Receptor Binding in Humans: A PET Study with [11C]MNPA and [11C]raclopride. The 8th NeuroReceptor Mapping Congress (NRM2010), Glasgow, 2010

Ito H, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Kodaka F, Suhara T. Relation between pre- and postsynaptic dopaminergic functions measured by PET: implication of dopaminergic tone. The 8th NeuroReceptor Mapping Congress (NRM2010), Glasgow, 2010

Sasaki T, Arakawa R, Takano H, Seki C, Kodaka F, Fujie S, Ito H, Nishikawa T, Suhara T. Quantitative Analysis of Dopamine Transporter Binding in Human

Brain Using PET with [18F]FE-PE2I. The 8th NeuroReceptor Mapping Congress (NRM2010), Glasgow, 2010

Takano H, Ito H, Arakawa R, Takahashi H, Suhara T. Changes in Dopamine Synthesis after Risperidone Administration in Patients with Schizophrenia: A Positron Emission Tomography Study with [11C]DOPA. The 8th NeuroReceptor Mapping Congress (NRM2010), Glasgow, 2010

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

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 -11C]DOPA および[18F]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

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

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ーパミン 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

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ーパミン D1 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

高野晴成, 伊藤浩, 荒川亮介, 高橋英彦, 須原哲也. 統合失調症における抗精神病薬前後でのドーパミン生成能の変化. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010

関千江, 永井裕司, 南本敬史, 大西新, 佐々木健至, 林和孝, 中尾隆士, 伊藤浩, 菅野巖, 須原哲也. 新規ドーパミントランスポーターリガンド[18F]FEPE2I のアカゲサル脳内での結合能の定量. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010

小高文聰, 伊藤浩, 高野晴成, 高橋英彦, 荒川亮介, 藤江沙織, 中山和彦, 須原哲也. ドーパミン D2/3 受容体の high および low affinity state の脳内分布. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010

伊藤浩, 高橋英彦, 高野晴成, 荒川亮介, 小高文聰, 須原哲也. 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. 第 50 回日本核医学会学術総会, さいたま市, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

II-2 (総合) 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

伊藤 浩

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）

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

分担研究者 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

研究要旨

本研究では、Positron Emission Tomography (PET)における新規の脳内ドー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、本放射性薬剤がドーパミントランスポーター結合能の定量測定に適した放射性薬剤であることを示した。また、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への応用が可能なドーパミントランスポーター結合能の簡便な定量測定法を開発し、その妥当性を確認した。さらに、 $[^{18}\text{F}]$ FEPE2Iとドーパミン生成能測定用の放射性薬剤である $[^{11}\text{C}]$ DOPAの両者について良好な測定再現性を確認し、精神・神経疾患の臨床研究において $[^{18}\text{F}]$ FEPE2Iおよび $[^{11}\text{C}]$ DOPAを用いることにより、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。