

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－デンマーク研究交流）

1. 研究課題名：「刺激追求型人格特性（Sensation Seeking Personality Trait）におけるドーパミン合成能の役割 - ドーパミン過剰に関するPET研究 -」
2. 研究期間：平成20年10月～平成24年3月
3. 支援額： 総額 17,200,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	熊倉嘉貴	（前職）東京大学先端科学技術研究センター	特任助教
研究者	渡部浩司	大阪大学医学系研究科医薬分子イメージング学	寄付講座 准教授
研究者	松原佳亮	秋田県立脳血管研究センター	研究員
参加研究者 のべ			3名

デンマーク側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Albert Gjedde	コペンハーゲン大学神経科学薬理学研究所（オーフス大学PETセンター 兼任）	所長、教授
研究者	Jakob Linnet	オーフス大学統合機能神経科学センター	准教授
研究者	Arne Moeller	オーフス大学統合機能神経科学センター	准教授
研究者	Doris Doudet	カナダブリティッシュコロンビア大学、オーフス大学統合機能神経科学センター	教授
参加研究者 のべ			4名

5. 研究・交流の目的

本研究は、神経伝達物質ドパミンと精神神経機能異常との関連を解明することを目的とする。具体的には、ポジトロン断層撮像法（PET）による画像データから、脳内ドパミン合成能、ドパミン代謝産物流出速度、およびドパミン貯蔵能といった機能指標を、正確であり、かつ理解しやすい定量画像にできる日本側の解析技術と、刺激を追求する人格特性に関する知見、および充実したPET設備を持つデンマーク側の研究環境を統合する。このような性格特性が、病的賭博や薬物依存症などの精神疾患と類似のドパミン機能異常を伴うのか否かを判定する。

本共同研究では日本ーデンマークが交流を通じて相互補完的に取り組むことで、ドパミン機能のPETイメージングのための先端的な研究方法を確立する。さらに高度刺激追求型の人格特性を持つ人々における、ドパミン合成、代謝機能のメカニズムを解明することが期待される。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

脳ドパミン機能のイメージングのために、ドパミンの前駆物質であるドーパをポジトロン核種である¹⁸Fで標識したフルオロドーパ(FDOPA)を放射線医薬品として使用した。脳機能研究専用設計され、世界最高の空間分解能を持つポジトロン断層画像装置(PET)を用いて、放射性物質の脳内分布の経時的な変化を2時間以上にわたり記録し、正確な定量検査のために頻回動脈採血による血中放射能濃度測定、血中代謝産物解析も実施した。

FDOPAは生体内で複雑な代謝、分解反応を受ける。時間とともに脳実質外へ漏出するFDOPA代謝産物の存在、さらに脳実質内に移行してしまう不都合な血中代謝産物の存在は、従来法によるドパミン代謝の正確な定量を困難にしていた。詳細はやや専門的で難解であるが、この二大問題を克服し、FDOPAの薬物動態を効率良く記述する数理モデルを我々のグループは考案した。この新しい定量法を、オーフス大学PETセンターで得た膨大な量となる上記のFDOPA PETダイナミックデータに適用し、真のドパミン合成能、代謝産物流出速度定数(あるいはドパミン代謝回転)、ドパミン貯蔵能を示す3つの指標を定量的な脳画像として表示することに成功した。さらに、これらのドパミン機能画像の脳形態を標準化して個人差を最小化し、標準的な脳座標系での解析を可能とすることによって、ドパミン脳機能画像のデータベース化が可能となった。

動画資料1

全脳のドパミン貯蔵能を示す動画データ、約20名の平均画像の横断像（資料7-3を参照）

高度の刺激追求型人格特性を持つ人々において有害なドパミン過剰状態が存在することは、我々の別のD_{2/3}レセプターリガンドを用いた研究の結果からも示唆されているが、ドパミン前駆物質の代謝やターンオーバーの異常をFDOPA PETを用いて示すことができれば、より直接的な証拠となる。一定の精神疾患、薬物依存、および行為依存には、その病態に類似点があり、発症機構にも相互に密接な関連があると考えられている。我々は高度刺激追求型人格特性がドパミン過剰の一つの表現型であるという仮説をもとに、sensation seekingの指標であるZuckermann scaleなどを用いて、解析作業を進めている。

FDOPA PETの正常画像データベースが構築されると、標準脳座標上で画素ごとの統計計算を行うことが可能となる。したがって、疾患群や患者個人のドパミン機能異常の広がりや程

度を客観的に判定する解析系が実現できる。このような脳ドパミン機能異常の PET イメージングは、本研究課題に限らず、神経科学研究から臨床医学研究にいたるまで、強力なツールとして広く普及し、発展することが期待できる。

6-2 人的交流の成果

・合計7人の研究者による出張日数がのべ95日に達した。シンポジウムを東京で一回開催し、日本、デンマーク、米国、カナダの研究者が交流した。

・松原佳亮氏は、FDOPA Kumakura 法 (Inlet-and-Outlet model) と従来法を比較するために PET 薬物動態解析の数値データシュミレーションを行った。氏はこの研究に関連して、渡部浩司博士から丁寧な指導を受け、奈良先端科学技術大学院から博士の学位を授与された。この成果は国際誌にて論文化され、FDOPA human PET study の結果を解釈する上で、貴重な情報を提供した。今後、松原博士の一層の活躍が期待される。

7. 主な論文発表・特許等 (5件以内)

相手国側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等	備考
論文	Kumakura Y, Danielsen EH, Gjedde A, Vernaleken I, Buchholz HG, Heinz A, Gründer G, Bartenstein P, Cumming P. Elevated [(18)F]FDOPA utilization in the periaqueductal gray and medial nucleus accumbens of patients with early Parkinson's. <i>Neuroimage</i> . 49(4): 2933-9. 2010.	相手国 と共著
論文	Gjedde A, Kumakura Y, Cumming P, Linnet J, Møller A. Inverted-U-shaped correlation between dopamine receptor availability in striatum and sensation seeking. <i>Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America</i> . 107(8): 3870-5. 2010.	相手国 と共著
論文	Kumakura Y, Cumming P. PET studies of cerebral levodopa metabolism: a review of clinical findings and modeling approaches. <i>Neuroscientist</i> . 15(6):635-50. 2009.	
論文	Kumakura Y, Vernalaken I, Bucholz HG, Borghammer P, Danielsen EH, Gründer G, Heinz A, Bartenstein P, Cumming P. Age-dependent decline of steady state dopamine storage capacity of human brain: An FDOPA PET study. <i>Neurobiol Aging</i> . 2010 Mar;31(3):447-63. Epub 2008 Jun 9.	相手国 と共著
論文	Matsubara K, Watabe H, Kumakura Y, Hayashi T, Endres CJ, Minato K, Iida H. Sensitivity of kinetic macro-parameters to changes in dopamine synthesis, storage and metabolism: a simulation study for [(18)F]FDOPA PET by a model with detailed dopamine pathway. <i>Synapse</i> . 2011 Aug;65(8):751-62. Epub 2011 Mar 21.	松原氏 学位 論文 関連

(注：2012年4月以降に投稿予定の論文2報は含まれていません。)