

「脳を守る」

平成9年度採択研究代表者

須原 哲也

(放射線医学総合研究所 主任研究官)

## 「精神分裂病における神経伝達の異常」

### 1. 研究実施の概要

本研究は、幻覚や妄想、さらに個人を特徴づけている人格が解体していくなどの症状がみられる精神分裂病の原因の一端を明らかにしていこうというものである。これまでの研究から精神分裂病は脳内の情報伝達を司っている複数の化学物質のうち、ドーパミンと呼ばれる神経伝達物質に関わる異常が予想されている。我々はこれまでにポジトロン CT (PET)という方法を用いて、体の外から脳内の神経伝達物質受容体の測定を行い、精神分裂病では高次機能を司っている前頭葉におけるドーパミン D1 受容体の結合が低く、陰性症状と呼ばれる意欲の低下や、感情がなくなる症状の強い人ほどその低下が大きいことを見出した。ドーパミン受容体の 5 つのサブタイプのうち、これまでの研究から精神分裂病の陽性症状と呼ばれる幻覚や妄想との関係が指摘されている D2 受容体に関しては、大脳皮質において極めて少量しかないのであまり研究が進んでいなかった。しかし、我々は最近 PET を用いて人間において大脳皮質の D2 受容体の定量を行い、側頭葉でもっとも高いことを明らかにした。また大脳皮質のドーパミン D2 受容体結合は個人差が極めて大きく、我々はこの個人差と個人が持っている人格傾向との関係を検討した結果、前部帯状回という前頭葉内側の領域で新奇さを求める人格傾向との相関を見出した。現在精神分裂病の陽性症状との関連を検討中である。一方他のサブタイプに関しては現在、ドーパミン D4 受容体に高い親和性を持っている薬物を標識して動物での評価を行っているが、脳内のドーパミン D4 受容体密度は予想以上に低いことが明らかになりつつある。

このようにドーパミン受容体を直接測定する試みの他に、脳内でドーパミン神経の活動を調節する機能を持った神経系の一つである、グルタミン酸神経の受容体測定も視野に入れている。精神分裂病の病因仮説の一つにこのグルタミン酸神経の機能低下説があり、中でも NMDA 受容体という受容体を遮断する作用を持つ PCP という薬物が、人間で精神分裂病の陰性症状に似た症状を引き起こすことから精神分裂病におけるこの受容体の変化が注目されている。我々は現在複数の薬物を標識して、生体で NMDA 受容体の測定が可能なものを選択しようとしているが、多くの

薬物は末梢からでは脳に入らないことから薬物の構造を変えて脳内移行性を変化させようと試みているところである。

このように脳内の神経伝達物質受容体を直接評価する試みは、将来の治療薬の開発に直結する研究であり、また現在経験的に使用されている抗精神病薬の使用法に科学的な理論を持ち込めるという意味でも将来の精神科医療に貢献できるものと考えている。

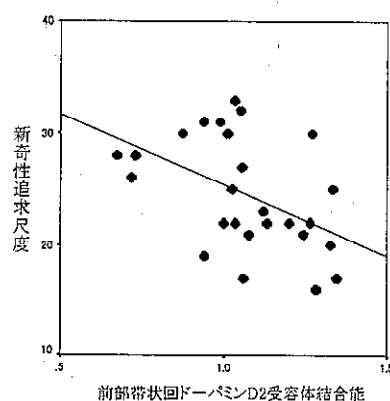
## 2. 研究実施内容

### 1) 精神分裂病の病態研究

#### (1) 健常成人大脳皮質ドーパミン D2 受容体

[<sup>11</sup>C]FLB457 を用いて健常成人 8 名を対象に in vivo スキャチャード解析を行い、脳内各領域のドーパミン D2 受容体密度を計算し以下の値を得た。thalamus ( $2.3 \pm 0.6$  pmol/ml), temporal cortex ( $1.5 \pm 0.5$  pmol/ml), hippocampus ( $1.4 \pm 0.5$  pmol/ml), parietal cortex ( $0.9 \pm 0.4$  pmol/ml), frontal cortex ( $0.8 \pm 0.2$  pmol/ml), occipital cortex ( $0.7 \pm 0.3$  pmol/ml)。この値は線条体密度の 2-8% でしかない。また大脳皮質内でも領域間の受容体密度には有意な差があることが明らかになった。ついで 1 回の測定から受容体結合能を求める解析法の検証を行い、この方法を用いて加齢による大脳皮質領域での結合能の低下を明らかにした。

健常被験者には気質および性格傾向を質問紙法で評価を行って、脳内各領域のドーパミン D2 受容体結合能との相関も検討しており、前部帯状回のドーパミン D2 受容体結合能と新奇性追求に相関が見いだされた。



#### (2) 精神分裂病患者大脳皮質ドーパミン D2 受容体

これまでに 10 名の未服薬精神分裂病患者の測定を行った。上記解析法の検証についてまとめた後、今年度中に精神分裂病患者の大脳皮質領域のドーパミン D2 受容体結合能の健常被験者との比較を行う。

#### (3) 死後脳大脳皮質ドーパミン D2 受容体

[<sup>125</sup>I]epidepride を用いて精神分裂病患者死後脳の大脳皮質ドーパミン D2 受容体の測定を行った。視床は外側核 2 部位、大脳皮質は側頭葉 3 部位、前頭葉 4 部位を測定した。いずれの部位でも分裂病群と健常対照群との間で有意な差は認めなかった。

**[125I] Epidepride Binding (fmol/mg protein)**

	Control	Schizophrenics
Nucleus lateralis Anterior Thalami	0.97 ± 0.15 (8)	1.42 ± 0.28 (9)
Nucleus Lateralis Posterior Thalami	1.17 ± 0.21 (9)	1.77 ± 0.28 (7)
Superior Temporal Cortex	2.03 ± 0.24 (9)	2.12 ± 0.34 (8)
Medial and Inferior Temporal Cortex	1.72 ± 0.33 (10)	1.84 ± 0.58 (7)
Occipito Temporal Cortex	4.54 ± 0.8 (9)	4.4 ± 0.75 (9)
Eye-movement area	1.57 ± 0.36 (7)	1.64 ± 0.17 (9)
Orbitofrontal Cortex	1.84 ± 0.21 (8)	1.99 ± 0.28 (12)
Medial Frontal Cortex	1.44 ± 0.19 (5)	0.99 ± 0.17 (10)
Orbital Cortex	1.78 ± 0.18 (8)	1.56 ± 0.23 (11)

(4) 抗精神病薬の作用部位を調べる研究

ラットを用いて定型・非定型いずれの抗精神病薬でもまた、急性・慢性投与のどちらでも、側坐核の shell の部分で c-fos 遺伝子の発現が共通してみられたことにより側坐核が抗精神病薬の作用部位として重要性を検証した。また精神分裂病の神経発達障害仮説に基づき、一酸化窒素の合成阻害薬や NMDA 受容体の antagonist である phencyclidine を新生仔期に慢性投与すると、成熟期で methamphetamine による常同行動が減弱することを見いだした。これはこれらの処置が成熟期のドーパミン機能を低下させることを示唆している。

(5) フェンサイクリジン (PCP) 誘発ドーパミン遊離に関する脳部位差

ラットを用いて線条体と前頭葉及び視床背内側部の神経性の PCP によるドーパミン遊離調節が領域によって異なることを明らかにした。非競合的 NMDA 受容体拮抗薬 MK-801 が視床背内側部のドーパミン遊離を促進することから脳内のドーパミン調節機構の部位差には NMDA 受容体が重要な役割を果たしていることが示唆された。

2) 新規リガンド開発研究

(1) NMDA 受容体/グリシン結合部位に選択的な PET リガンド、[<sup>11</sup>C]L-703,717 の開発

脳移行性の低い [<sup>11</sup>C]L-703,717 は、血中アルブミンに特異的な結合部位を有し、L-703,717 と類似な部分構造を有するワーファリンとの併用により脳移行性が大幅に改善されることを発見した。しかし人間への応用を念頭に置いた場合ワーファリ

ンの併用は困難であるため、 $[^{11}\text{C}]\text{L-703,717}$  の水酸基をアセチル基で保護した Acetyl- $[^{11}\text{C}]\text{L-703,717}$  を開発した。Acetyl- $[^{11}\text{C}]\text{L-703,717}$  は高い脳移行性を示すと共に脳内で速やかに $[^{11}\text{C}]\text{L-703,717}$  に変換されることから、 $[^{11}\text{C}]\text{L-703,717}$  の有効なプロドラッグとして利用可能であることが判明した。さらに動物を用いた *in vivo* での評価を行ったところ $[^{11}\text{C}]\text{L-703,717}$  は小脳特異的に集積すること、しかもこの集積は小脳に存在する NMDA 受容体のサブタイプである NR2C/NR1 ヘテロマーへの結合であることがノックアウトマウスを用いた実験により明らかとなった。興味あることに、このサブタイプ特異性は *in vivo* でのみ観察される現象であり、その原因究明がなされれば小脳における NMDA 受容体の機能研究に新たな知見が得られるものと期待される。

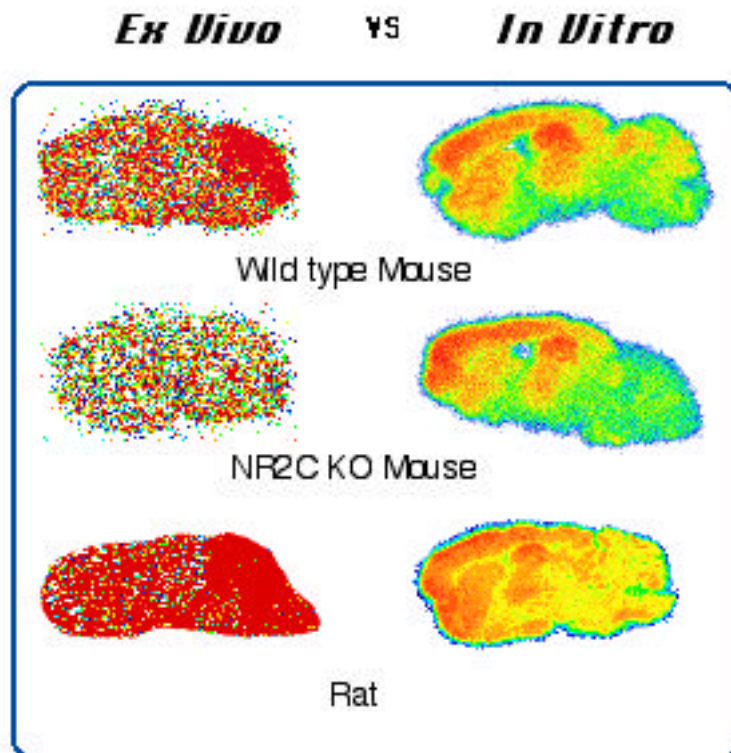


Fig. Different Brain Distribution of  $[^{11}\text{C}]\text{L-703,717}$  between Ex Vivo and In Vitro

(2) 受容体サブユニット選択的な PET リガンドの開発

NMDA 受容体サブユニットである NR2B に選択的な PET リガンドを開発する目的で、CP-101,606 を基本骨格に持つ C-11 標識誘導体の分子設計と標識前駆物質の合成に成功した。これにより今後の C-11 標識体の合成並びに動物評価が可能になった。

(3) NMDA オープンチャンネル選択的リガンドの開発

NMDA オープンチャンネル選択的カチオン性リガンドの C-11 メチル標識体は低い脳移行性しか示さなかったため、新たに、in vivo に於いてカチオン性リガンドへの変化が期待される中性リガンドを開発し、マウス、サルを用いた検討により、高い脳移行性を示すことを明らかにした。

(4) NMDA グリシンサイト、およびポリアミンサイトリガンドの開発

NMDA グリシンサイトリガンドである benzazepine 誘導体の合成を検討し、標識前駆体を合成した。現在標識反応のモデルとしてメチル化を検討中である。また、新たにポリアミンサイトリガンドの合成を開始した。

(5) ドーパミンD4受容体リガンドの開発

これまでに $[^{11}\text{C}]$ YM-50001、 $[^{11}\text{C}]$ PD 及び $[^{11}\text{C}]$ CPMB を開発し、マウス、ラット及びサルを用い評価を行った。リガンドの検証の過程で D4 受容体の特異結合がきわめて低いことから、D4 受容体の密度は大脳皮質において D2 受容体よりも低い可能性が示唆された。このような低密度の受容体を計測できるのは高親和性の $[^{11}\text{C}]$ CPMB のみであり、現在 $[^{11}\text{C}]$ CPMB の超高比放射能化を検討中である。

3. 主な研究成果の発表 (論文発表)

- Suhara T, Sudo Y, Okauchi T, Maeda J, Kawabe K, Suzuki K, Okubo Y, Nakashima Y, Ito H, Tanada S, Halldin C, Farde L. Extrastriatal dopamine D2 receptor density and affinity in the human brain measured by 3D PET. *Int J Neuropsychopharmacology* 1999; 2, 73-82
  - Sudo Y, Suhara T, Suzuki K, Okubo Y, Yoshikawa K, Uchida S, Sassa T, Okauchi T, Sasaki Y, Matsushita M. Muscarinic receptor occupancy by biperiden in living human brain. *Life Sci* 1999; 64, PL99-104
  - Semba J, Sakai M. W., Suhara T, Akanuma N. Differential effects of acute and chronic treatment with typical and atypical neuroleptics on c-fos mRNA expression in rat forebrain regions using non-radioactive in situ hybridization. *Neurochemistry International* 1999; 34, 269-277
- 他 3 件