

「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 特別上席研究員)

「精神分裂病における神経伝達の異常に関する研究」

1. 研究実施の概要

本研究は、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す。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ます。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いだしました。ドーパミン受容体の5つのサブタイプのうち、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たD2受容体は、大脳皮質において極めて少量しかありませんが、抗精神病薬服用中の受容体を測定したところ、治療量で側頭葉のD2受容体は約80%が薬によって塞がれている事がわかりました。精神分裂病を対象にした測定からは、脳内の前部帯状回において正常者と比較してD2受容体結合が低く、さらに幻覚や妄想、興奮といった陽性症状が強いほどD2受容体結合が低いという結果を得ました。陽性症状はドーパミンの放出量が増えると悪化することが知られており、死後脳の報告でもD2受容体を持つ抑制性の神経細胞の減少が報告されていることから、我々は精神分裂病の病因のひとつにドーパミン神経伝達の調節機構の障害があるのではないかと考えています。一方精神分裂病では複数の神経系の障害も疑われています。我々は興奮を抑える働きがあることが知られているセロトニン1A受容体とベンゾジアゼピン受容体について検討したところ、脳の一部でセロトニン1A受容体が減少していることを見だし現在確認しているところです。一方ベンゾジアゼピンの受容体には明確な変化は見いだせていません。我々はさらに脳内のグルタミン酸神経系をPETを用いて調べるために、新しい測定用の薬物も開発しています。我々が開発中の薬物はNMDA受容体という受容体に結合する薬物で、これまで開発してきた薬物の多くは生体ではほとんど脳に入らないものでしたが、化合物の構造を一部変化させることにより脳への移行性を改善させることに成功しました。我々が開発したAcetyl-^[11C]L-703,717という化合物は生きた動物の脳で分布を調べたところ、これまで行ってきた死んだ脳のスライスを使った実験結果とは異なり、小脳に多く集積することが明らかになりました。この機序の一つとして脳内にもともとある伝達物質との相互作用を明らかにしましたが、まだ不明な

点も多く検討中です。さらに構造を変えたSEP-28という化合物では、結合が大きく変わり前頭部に高い取り込みを示すようになりました。以上のような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ます。

2. 研究実施内容

(1) PETを用いた臨床研究

1. 精神分裂病のセロトニン_{1A}受容体

非定型抗精神病薬のクロザピンがセロトニン 5-HT_{1A} 受容体に対する親和性を持っていることからセロトニン 5-HT_{1A} 受容体作用と非定型的な性質との関連が注目されており、また精神分裂病の死後脳研究でも前頭葉のセロトニン5-HT_{1A}受容体の異常を指摘する報告がなされている。今年度は5-HT_{1A}受容体に選択的に結合するリガンドである[¹¹C]WAY100635を用いて、11名の精神分裂病患者(未服薬8名、服薬中断3名) に対してPETによる5-HT_{1A}受容体の測定を行い、16名の正常対照群との比較を行った。症状評価をPANSSに基づいて行った。その結果、受容体結合能は扁桃体において患者で有意に減少していた。また症状との関連において、不安一抑うつ症状と扁桃体5-HT_{1A}受容体結合能の間に有意な負の相関がみられた。

2. 精神分裂病のGABA_A/ベンゾジアゼピン受容体

大脳皮質におけるドーパミン神経伝達はその一部が、GABA神経系によって調節されていることが報告されており、これまでもGABA系の異常を探る目的でGABA受容体との共役しているベンゾジアゼピン受容体を検討した報告があるが、一致した結果は得られていない。今年度はα5サブユニットを含むベンゾジアゼピン受容体に高い親和性を持つ[¹¹C]Ro15-4513を用いて4名の未服薬精神分裂病患者と2名の服薬中断患者および抗精神病薬単剤服用患者3名の測定を行い、正常対照群13例と比較した。未服薬患者が少なく結果はまだ予備的段階であるが、現在までの結果では各群の間に有意差は認められなかった。

3. 抗精神病薬による線条体外ドーパミンD2受容体占有率の経時的変化

近年抗精神病薬の作用プロフィールとその脳内半減期との関係が話題になっているが、これまで脳内半減期に関するまとまった研究は少なく、特に線条体外での脳内半減期を測定した研究はこれまでにないことから今年度は[¹¹C]FLB457を用いて線条体外ドーパミンD2受容体での抗精神病薬リスペリドンの脳内半減期を測定した。リスペリドン服用中の精神分裂病患者5名(24-45歳)を対象として測定した結果、リスペリドンでは血中濃度の減少に比し、大脳皮質ドーパミンD2受容体占有率の減少の程度は少なく、一例を挙げると血中濃度の半減期が19時間に対し脳内受容体占有率の半減期は94時間であった。

4. 電気けいれん療法の脳内受容体に及ぼす効果

電気けいれん療法は薬物療法と並び精神分裂病やうつ病の治療に広く用いられているが作用機序について調べた研究は少ない。本年度は電気けいれん療法によってヒトの脳で実際に

起っているドーパミンD2受容体とセロトニン1A受容体の変化をさまざまな部位ごとに定量を行った。無けいれん性電気けいれん療法の適応となったうつ病患者4名(男性2名、女性2名;平均年齢は40±9.1歳)を対象に^[11C]WAY100635 および^[11C]FLB 457による受容体測定と心理学的検査を、無けいれん性電気けいれん療法の前日、1クール終了1日後、4週間後に行った。予備的な結果として脳内セロトニン1A受容体は、電気けいれん療法施行後1日目にはほぼすべての皮質領域で20パーセント以上結合能が増加したが、D2受容体に関しては治療の前後で変化は認められなかった。

5. ドーパミン代謝

精神分裂病の病態におよび治療経過と前シナプスのドーパミン代謝との関係に関してはこれまで十分検討されてこなかった。本年度は2名の正常被験者に対して^[11C]DOPAの取り込みをPETにより検討を行い、解析方法などについて考察を行い、線条体、視床のみならず、扁桃体や海馬などの比較的、受容体密度の低い領域においても検討に値する定量値を得た。

(2) 動物PETを用いた精神薬理学的研究

1. 条件回避反応とD2受容体占有率の関係

抗精神病薬では回避行動のみが抑制され、逃避行動には影響を与えないことから、条件回避反応の選択的な抑制作用が薬効評価に用いられている。しかし、条件回避反応習得における脳内高次機能および薬物による選択的な抑制作用機序に関しては現在までのところ十分な検討がなされてこなかった。今年度は訓練により条件回避反応を習得したアカゲサルに用量を変えてハロペリドールを投与し、回避反応の抑制率の経時的な変化を測定した。また同量のハロペリドールを負荷して^[11C]FLB 457を用いてD2受容体占有率の検討を行い、条件回避反応の抑制がおこるのはD2占有率が約60%以上の時であるという予備的結果を得た。

2. ドーパミン神経伝達障害モデルの評価

MPTPをサル類(コモンマーモセットとカニクイザル)の皮下あるいは筋肉内に投与してサルのパーキンソン病モデルを作成し、レバー押し明暗弁別行動に対するドーパミンアゴニストの効果について検索した。その結果、プロモクリプチンは上記行動の障害を軽減させた。またマーモセットのレバー押し行動による認知機能測定法についての検討とカニクイザルのパーキンソン病様症候のビデオ画像をコンピュータに取り込み、障害プロフィールを定量的客観的に把握する方法についての検討を開始した。

(3) 新規リガンド開発研究

1. ^[11C]L-703,717の臨床PETへの応用を目的としたプロドラッグの最適化

これまでに^[11C]L-703,717の低い脳移行性を改善したプロドラッグであるAcetyl-^[11C]L-703,717を開発し、さらに脳移行性を向上させるために種々のエステル誘導体を合成しそれらの脳移行性とNMDA受容体の画像化を検討し、プロドラッグ体の最適化を検討した。エステル誘導体としては、それぞれ血中安定性を異にするethyl, isopropyl, chloroacetyl, methoxycarbonyl, benzoyl体を合成した。Acetyl体の脳移行性の改善が2倍程度に低かった原因としてその低い血中安定性が原因と考えられた。しかしながら、血中安定性の高いisopropyl

体や benzoyl 体でもその脳移行性は Acetyl 体とほぼ同じであることが判明し、むしろ放射能の脳内滞留性においては、より不安定な Acetyl 体や chloroacetyl 体の方が高かった。従ってこれまでに検討したプロドラッグ体の中では、Acetyl 体が脳移行性は低いものの PET リガンドとしては現時点では最適であるとの結論が得られた。

2. [¹¹C]L-703,717の構造変化による脳移行性の改善と新規リガンドの開発

1.の結果から[¹¹C]L-703,717 のエステルプロドラッグ体は脳移行性の改善に大きくはつながらないと判断したため、L-703,717 の構造変換による脳移行性の改善について検討した。受容体との結合に直接関与しない L-703,717 の脂溶性修飾部位を削除すれば脂溶性の減少により脳移行性の改善が期待されたので脂溶性の低いL-703,717の誘導体として新規なSEP-28を開発した。SEP-28は予想通り初期の脳移行性が2倍に改善され、そのアセチル体は約6倍にも上昇した。サル PET においても脳移行性の改善が確認されたが、興味あることにその脳内動態はL-703,717 とは全く異なっていた。すなわち、小脳への集積性は見られず前頭皮質への高い取り込みと特異結合が認められた。ラット脳凍結切片への結合では、グリシンサイトのアンタゴニストで強く阻害を受けるが、アゴニストではほとんど阻害を受けないことも判明した。これは、「SEP-28は内在性アゴニストにより阻害を受けないグリシンアンタゴニストであり、従って L-703,717 が示すDセリン阻害に因る小脳集積性を持たない特異なリガンドである」ことを示唆するものである。SEP-28と同様な Agonist-insensitive なグリシンアンタゴニスト については既に 2, 3 の報告があり、その結合部位に関しては不活性な(もしくは脱分極した)NMDA 受容体への結合が提唱されている。今後 SEP-28 に関してはその結合部位の解明にあたり、内在性リガンドの影響を受けない新規な PET リガンドとしてヒトへの応用へ展開させていく予定である。

3. NR2Bサブユニットに対するPETリガンドの開発

NMDA 受容体の NR2B サブユニットに対する PET リガンドの開発を目的に [¹¹C]methoxy-CP-101,606 および 3 種類の NR2B 選択的リガンドについてインビボでの結合を検討したが、いずれもインビトロ条件下では NR2B サブユニットに強く結合することが証明されたにもかかわらずインビボ 条件下では全く特異結合を示さなかった。このことは、NR2B サブユニットへの結合を阻害する何らかのインビボ要因が存在することを示唆していた。その要因を明らかにするために、まずリガンド結合に対する種々の内在性リガンドの影響について脳凍結切片を用いて検討し、内在性リガンドの中では、ポリアミンと 2 価のカチオン(Mg, Ca, Zn)が生理的濃度で強く結合を阻害することが判明した。これらが実際インビボ条件下でリガンドの結合を阻害する因子として働いているのかについては、現在インビボ条件下に近いと考えられる生きた脳スライス実験系を用いて検証中である。

4. グリントランスポータの画像化を目的とした新規PETリガンド

Glycine transporter (GLYT-1)に選択的な阻害剤であるNFPSの¹¹C-標識体を開発した。NFPSはラットへの静注により脳内グリシン濃度が約3倍に一過性に上昇することをマイクロダイアリスで確認した。また[¹¹C]NFPSはインビトロ結合においてGLYT-1分布に応じた特異結合をすることも確認した。以上の結果は、本リガンドがインビトロ及びインビボ条件下共にGLYT-1へ結

合することを強く示唆するものであったが、サルPETを用いた評価では、脂溶性の高さにより非特異結合成分が非常に高くPETリガンドとしては適当では無いことが判明した。しかしながら、脂溶性の低い高親和性リガンドの開発と標識が為されれば、GLYT-1部位はNMDA用PETリガンドの開発には非常に有効な部位であると考えられる。

(4) ウプサラPETセンター

ウプサラ大学 PET センターと共同で、NMDA 受容体リガンドやセロトニントランスポーターリガンドの新規開発を行った。NMDA 受容体のイオンチャンネル部位に対する特異的結合を示し比較的疎水性の低い化合物を¹¹C 標識してPETによる特異的インビボ結合が見いだせるか否かを検討したが、以前に用いた MK-801 類縁体と同様にインビボでの特異的結合を見出すことができなかった。一方、NMDA 受容体のグリシン結合部位に対する PET 用リガンドを共同で開発し、メチルエステルや糖鎖を分子内に導入して脳への移行性を調べたが、原剤に比較して大きな可能性を示すには至らなかった。

3. 研究実施体制

(1) 臨床研究グループ

① 研究分担グループ長名:須原 哲也 (放射線医学総合研究所、特別上席研究員)

② 研究項目

PET 及び MRI を用いた精神分裂病の臨床研究

(2) 神経伝達評価グループ

① 研究分担グループ長名:原田 平輝志 (放射線医学総合研究所、主任研究員)

② 研究項目

新規リガンドの動物を用いた評価

脳高次機能や脳精神神経疾患へのグルタミン酸受容体の役割をあきらかにするための放射性リガンドの開発

4. 研究成果の発表

(1) 論文発表

○ Kurumaji A., Nomoto H., Yamada K., Yoshikawa T., Toru M.

No Association of Two Missense Variations of the Benzodiazepine Receptor(Peripheral) Gene and Mood Disorders in a Japanese Sample.

American Journal of Medical Gene 105:172-175, 2001

○ Kurumaji A., Kuroda T., Yamada K., Yoshikawa T., Toru M.

An association of the polymorphic repeat of tetranucleotide (TCAT) in the first intron Of the human tyrosine hydroxylase gene with schizophrenia in a Japanese sample.

Journal of Neural Transmission 108:489-495, 2001

○ Kurumaji A., Nomoto H., Okano T., Toru M.

An association Study Between Polymorphisms of L1CAM Gene and Schizophrenia in a

Japanese Sample

American Journal of Medical Gene 105:99-104,2001

- Takei M., Kida T., Suzuki K.
Sensitive measurement of positron emitters eluted from HPLC.
Applied Radiation and Isotopes 55:229-234, 2001
- Noguchi J., Suzuki K.
Imaging plate characteristics of positron emitters: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F and ^{38}K .
Radiochim Acta 89: 433-437, 2001
- Sudo Y., Suhara T., Inoue M., Ito H., Suzuki K., Saijyo T., Halldin C., Farde L., Tanada S.
Reproducibility of [^{11}C]FLB 457 binding in extrastriatal regions.
Nucl Med Commun 22: 1215-1221, 2001
- Obayashi S., suhara T., Kawabe K., Okauchi T., Maeda J., Akine Y., Yasuno F., Onoe H., Iriki A.
Functional brain mapping of the monkey tool use.
NeuroImage 14:853-861,2001
- Domyo T., Kurumaji A., Toru M.
An increase in [^3H]SCH23390 binding in the cerebral cortex of postmortem brains of chronic Schizophrenics.
J Neural Transm 108:1475-1484,2001
- Ishiguro H., Ohtsuka T., Okubo Y., Kurumaji A., Arinami T.
Association analysis of the pituitary adenylyl cyclase activating peptide gene(PACAP) on Chromosome 18P11 with schizophrenia.
J Neural Transm 108 849-854, 2001
- Girard F., Suhara T., Sassa T., Okubo Y., Obata T., Ikehira H., Sudo Y., Koga M., Yoshioka H., Yoshida K.
7Li 2D CSI of human brain on a clinical scanner.
MAGMA 13:1-7, 2001
- Zhang M-R., Haradahira T., Maeda J., Okauchi T., Kowabe K., J. Noguchi., Kida T., Suzuki K., Suhara T.
Syntheses and pharmacological evaluation of two potent antagonists for dopamine D_4 receptor:
[^{11}C]YM-50001 and N-[2-[4-(4-Chlorophenyl)-piperizin-1-yl]ethyl]-3-[^{11}C]methoxybenzamide.
Nucl Med Biol 29:233-241, 2002
- Haradahira T., Okauchi T., Maeda J., Zhang MR., Kida T., Kawabe K., Mishina M., Watanabe Y., Suzuki K., Suhara T.
A Positron-Emitter labeled Glycine_B Site Antagonist, [^{11}C]L-703,717, Preferentially Binds to

a Cerebellar NMDA Receptor Subtype Consisting of GluR ϵ 3 Subunit In Vivo, But Not In Vitro Synapse 43:131-133, 2002

- Suhara T., Okauchi T., Sudo Y., Takano A., Kawabe K., Maeda J., K. Shitij
Clozapine can induce high dopamine D₂ receptor occupancy in vivo
Psychopharmacology 160:107-112, 2002
 - Ikoma Y., Suhara T., Toyama H., Ichimiya T., Takano A., Sudo Y., Inoue M., Yasuno F. Suzuki K.
Quantitative analysis for estimating binding potential of brain serotonin transporters with [¹¹C]McN5652.
J Cereb Blood Flow Metab 22: 490-501, 2002
 - 原田平輝志、須原哲也
グルタミン酸受容体イメージングの可能性とその問題点 脳の科学 23:229-237, 2001
 - 伊藤滋朗、須原哲也、一宮哲哉、安野史彦、高野晶寛、大久保善朗
精神分裂病の病態と神経画像解析 臨床脳波 43(12):759-766, 2001
- (2) 特許出願
無し