

「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」

#### 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。我々は先にポジトロン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報告しました。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、我々はPETを用いてその密度の定量化を行い、側頭葉でもっとも高いことを明らかにしました。また精神分裂病の治療薬を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、われわれ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。一方ドーパミン神経伝達の調節機構には複数の異なる神経系が関わっていることも知られています。われわれは現在このうち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を開発しています。われわれが開発中の薬物はNMDA受容体という受容体に結合する薬物です。これまで開発してきた薬物の多くは死んだ組織標本を使った実験では非常によく受容体に結合したのですが、生体ではほとんど脳に入らないか入っても特異結合が認識されませんでした。われわれは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たAcetyl[<sup>11</sup>C]-703,717という化合物で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がありますが、まだ不明な点も多く検討中です。このように生きた脳では死んだ脳ではわからない現象もあることが明らかになってきました。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．精神分裂病の大脳皮質ドーパミンD2受容体

純粋な未治療例11例を対象に臨床症状とドーパミンD2受容体結合能を再検討した。その結果、精神分裂病群では正常対照群と比較して前部帯状回でのみ有意な低値が認められ、陽性症状と負の相関も認められた。これらの部位は、精神分裂病で介在ニューロンの脱落あるいは機能不全が報告されている部位であり、ドーパミンD2受容体は錐体細胞とGABA介在ニューロン上に発現していることから、今回観察されたD2受容体の低下は精神分裂病におけるGABA介在ニューロンの機能低下を示唆するものと考えられた。

#### 2．リスペリドンによる皮質 辺縁系領域のD2受容体占有率

抗精神病薬の効果は、皮質 辺縁系領域におけるD2受容体に対する遮断効果によりもたらされることが想定されている。リスペリドンは、非特異的な性質を有することが知られていることからリスペリドン服用中の7人の分裂病患者について皮質 辺縁系領域におけるD2受容体占有率についてPETを用いて検討を行いリスペリドン1から6mgの投与量で38%から80%の占有率があることを明らかにした。

### (2) 動物PETを用いた精神薬理学的研究

非定型抗精神病薬の一つであるクロザピンは、錐体外路症状を生じにくく、これまでのPETを用いたD2受容体占有率では定型抗精神病薬(70%以上)に比較し低い(50%以下)と報告されている。しかしサルにおけるクロザピン投与後のD2受容体占有率の経時的変化を[<sup>11</sup>C]racloprideを用い検討した結果5mg/kg静注によって80%に近い受容体占有率が得られ、その後急速な受容体占有率の低下をみとめた。

### (3) 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、の小脳特異集積機序

[<sup>11</sup>C]-L-703,717のインビボ特異的小脳集積機序解明の一環として、本年度は内在性アゴニストのリガンド結合に対する影響について調べた。グリシンB受容体の内在性アゴニストとしてグリシン以外にもD-セリンが知られている。D-セリンはラット脳では前脳領域に局限しており小脳にはほとんど検出されていないが、この原因としてはD-アミノ酸を選択的に分解するD-amino acid oxidase (DAO) が小脳に高濃度に存在しているためと考えられている。一方、グリシンは脳全体に広く分布しているが小脳は前脳領域に比べると比較的濃度が高い。内在性アゴニストのリガンド結合に対する影響についてD-セリンに対してはDAO欠損マウスを用い、グリシンに対してはグルシントランスポーター阻害剤である NFPS (N[3-(4'-fluorophenyl)-3-(4'-phenylphenoxy)propyl]sarcosine) を用いて、マウス脳内のアゴニスト濃度を増加させた場合のリガンドの局所集積を対照群と比較評価した。DAO欠損マウスでは小脳でのリガンド集積の著明な低下が観察され、結果として放射能の小脳対皮質比が正常群の2.5からDAO欠損マウスでは1.5に減少していた。またNFPSの前投与は用量依存的に放射能の小脳対皮質比を低下させた。小脳での相対的な集積低下は、内在性アゴニスト濃度の上昇による競合阻害の増加の結果として理解でき、本放射性リガンドは内在性リガンドによる結合阻害を強く受けることが示された。

(2) [<sup>11</sup>C]-L-703,717の脳移行性の改善

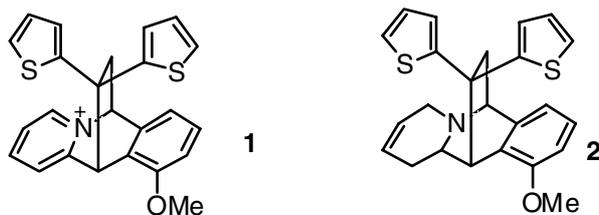
[<sup>11</sup>C]-L-703,717のプロドラッグ体であるAcetyl[<sup>11</sup>C]-L-703,717は脳移行性は改善したが血中での安定性に欠けるため、血中での安定性を付与した[<sup>11</sup>C]-L-703,717のプロドラッグ体の開発について検討した。血中安定性に優るプロドラッグとしてのエチルエステル体では脳移行性の改善は見られなかった。またより安定なベンゾイルエステル体についてはむしろ脳移行性の減少がみられた。

(3) NMDA受容体NR2Bサブユニット選択的なPETリガンドの開発

- i) [<sup>11</sup>C]-Methoxy-CP-101,606 (MeCP) はインビトロの系において非常に高いNR2Bサブユニット選択性を示すことを確認したが、インビボ系では特異結合が認められなかった。このピボとビトロの結合乖離について検討したところ、スペルミンなどのポリアミン類に加え、2価のカチオン (Mg, Ca, Zn) が生理的濃度でMeCPの結合を強く阻害することが判明した。インビボでのMeCPの特異結合の消失には、これら内在性リガンドによるアロステリックな阻害作用が原因の一つとして挙げられることが強く示唆された。
- ii) NR2Bサブユニット選択的な新規の化合物としてNR2Bサブユニットへの親和性が報告されている化合物を参考に構造活性相関から、化合物KY-PA-33およびKY-PA-44を設計した。しかしサルモネラのPETを含めたin vivoの評価では

特異結合は得られなかった。スライスを用いたin vitro検討では、非標識体 (100 $\mu$ M)、スペルミン (100 $\mu$ M) とifenprodil (100  $\mu$ M) との競合により約60%程度の阻害を受けたことから、これらと同じ結合部位を持っていると考えられ、また2価の金属イオンのうちZn<sup>2+</sup>イオンの阻害を強く受けた。

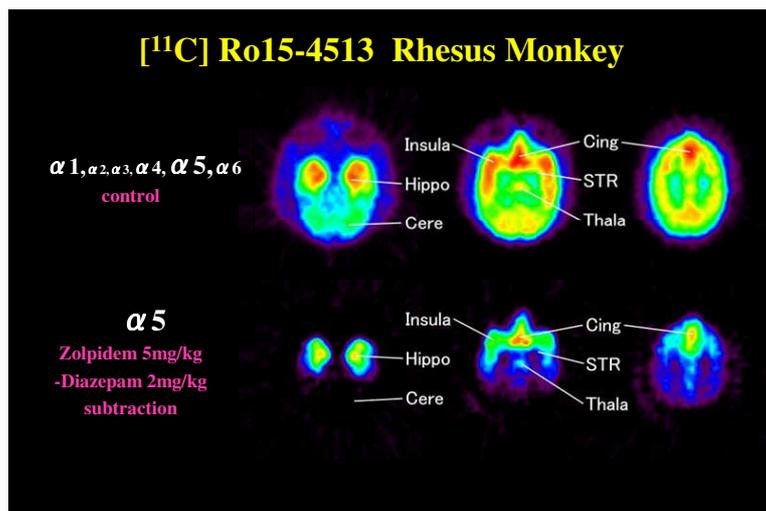
(4) NMDA受容体オープンチャンネルリガンド



NMDARのオープンチャンネルに選択的であるカチオン性リガンド(1)の<sup>11</sup>C標識体がin vivoにおいて脳への移行性が低かったことから、中性型(2)の脳移行性を調べたところ、大幅な改善が見られた。しかし、脳各部位での分布差がなかったことから、特異的結合に関する評価を行ったところ、2は投与後15分ではカチオン型(1)が主成分となっていたが、投与後45分ではほとんど排泄され、カチオン体は脳内でもNMDARチャンネルに結合できなかったために特異結合が得られなかったものと考えられた。

(5) Ro15-4513 in vivo 結合特性の解明

[<sup>11</sup>C]Ro15-4513はGABA-ベンゾジアゼピン受容体に結合するが、その分布が前部帯状回、島皮質にもっとも多く分布が認められ他のリガンドによるGABA-ベンゾジアゼピン受容体分布と異なるため、サブユニット特異性を検討した。  
[<sup>11</sup>C]Ro15-4513結合は高親和性および低親和性の二つの結合部位に分類され、前部帯状回および島皮質の結合は高親和性結合であり $\alpha$ 5サブユニットに依存した結合であると推察された。



### 3 . 主な研究成果の発表（論文発表）

Haradahira T., Zhang M-R., Maeda J., Okauchi T., Kawabe K., Kida T., Suzuki K., Suhara T. A Strategy for increasing the brain uptake of a radioligand in animals: used of a drug thainhibits plasma protein binding. Nucl Med Biol 27 : 357-360, 2000

Yasuno F., Suhara T., Okubo Y., Sudo Y., Inoue M., Ichimiya T., Tanada S. Dose relation of limbic-cortical D 2 -dopamine receptor occupancy with resperidone. Psychopharmacology 154 : 112-114, 2000

Semba J., Watanabe H., Suhara T., Akanuma N. Chronic lithium chloride injection increases glucocorticoid receptor but not mineralcorticoid receptor mRNA expression in rat brain. Neuroscience Research 38 : 313-319, 2000

Saijo T., Abe T., Someya Y., Sassa T., Sudo Y., Suhara T., Shuno T., Asai K., OkuboY. Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia : an MRI morphological study. Psychiatry and Clinical Neurosciences 55 : 41-47, 2001

Ichimiya T., Okubo Y., Suhara T., Sudo Y. Reduced volume of cerebellar vermis in neuroleptic-naive schizophrenia. Biological Psychiatry 49 : 20-27,2001

Semba J., Tanaka N., M. Wakuta., Suhara T. Neonatal phencyclidine treatment selectively attenuater mesolimbic dopamine function in adult rats as revealed by methamphetamine-induced behavior and c-fos mRNA. Synapse 40 : 11-18, 2001

Maeda J., Suhara T., Ogawa M., Okauchi T., Kawabe K., Zhang M-R., Semba J., Suzuki K. In vivo binding properties of [ carbonyl-<sup>11</sup>C ]WAY-100635 : Effect of Endogenous Serotonin. Synapse 40 : 122-129, 2001

Suhara T., Yasuno F., Sudo Y., Yamamoto M., Inoue M., Okubo Y., Suzuki K.

Dopamine D2 receptor in insular cortex and personality trait of novelty seeking. *NeuroImage* 13 : 891-895, 2001

Ito H., Sudo Y., Suhara T., Okubo Y., Halldin C., Farde L. Error analysis for quantification of [<sup>11</sup>C]FLB 457 binding to Extrastriatal D2 dopamine receptor in the human brain. *NeuroImage* 13 : 531-539, 2001

Yasuno F., Suhara T., Sudo Y., Yamamoto M., Inoue M., Okubo Y., Suzuki K. Relation among Dopamine, Obesity and Personality. *Neuroscience Letters* 300 : 59-61, 2001

Sasaki S., Kanda T., Ishibashi N., Yamamoto F., Haradahira T., Okauchi T., Maeda J., Suzuki K., Maeda M. 4,5,9,10-Tetrahydro-1,4-ethanobenz[ $\beta$ ]quinolizine as a Prodrug for Its Quinolizinium Cation as a Ligand to the open State of the TCP-binding Site of NMDA. *Bioorganic & Medicinal chemistry Letters* 11 : 519-521, 2001

Haradahira T., Zhang M-R., Maeda J., Okauchi T., Kida T., Kawabe K., Suzuki K., Suhara T., A Prodrug of NMDA/Glycine site antagonist, L-703, 717, with improved BBB permeability : 4-Acetoxy derivatives and its positron-emitter labeled analog. *Chem Pharm Bull* 49 : 147-150, 2001