

「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、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、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たD2受容体に関しては、大脳皮質において極めて少量しかいないためにあまり研究が進んでいませんでした。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、これまでに側頭葉でもっとも高いことを明らかにしました。昨年度は脳全体のD2受容体を一括して解析する方法を用いて、精神分裂病のD2受容体について正常者との比較を行いました。その結果脳内の前部帯状回、前頭前野、側頭葉、視床といった部位において幻覚や妄想さらには興奮といった陽性症状とD2受容体結合に相関があることを見出しました。この相関を詳しく見ると、陽性症状が強いほどD2受容体結合が低いというものでした。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いることからこの結果はドーパミンの放出を調整する、抑制性の神経細胞上のD2受容体の変化を反映しているのではないかと考えられます。実際精神分裂病の死後脳の報告でも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。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が知られていますが、われわれは現在この中のグルタミン酸神経系をPETを用いて調べていこうと、新しい測定用の薬物を開発しているところです。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、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。われわれが開発した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。現在この機序を検討中ですが、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

正常対照群

昨年度関心領域を設定する方法で正常被験者の脳内各領域のドーパミンD2受容体結合能と質問紙法による気質および性格傾向を比較検討したが、今年度は脳全体をSPM99を用いてピクセルごとに解析を行った。その結果新奇性追求傾向との相関は前部帯状回よりも、これまで解析を行っていなかったInsularにおいてもっとも強い相関が見られることが明らかになった。

精神分裂病患者の大脳皮質ドーパミンD2受容体

18名の精神分裂病患者を測定し(未服薬群は12名で6名は服薬中断例)精神分裂病の臨床症状評価とドーパミンD2受容体結合能を検討した結果、前部帯状回、前頭葉、側頭葉、視床において陽性症状と負の相関が見いだされた(図1、図2)。またBPRSの陽性症状サブスコアが1点以下の残遺型分裂病を除外した、症状のはっきりした分裂病群を正常群と比較したところ分裂病群の結合能が低下していた(図3)。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。

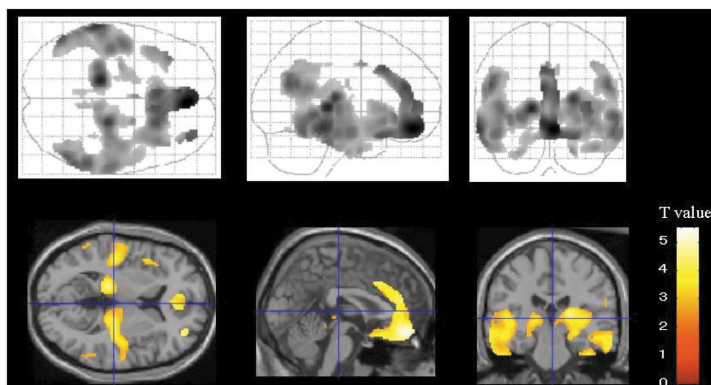


図 1

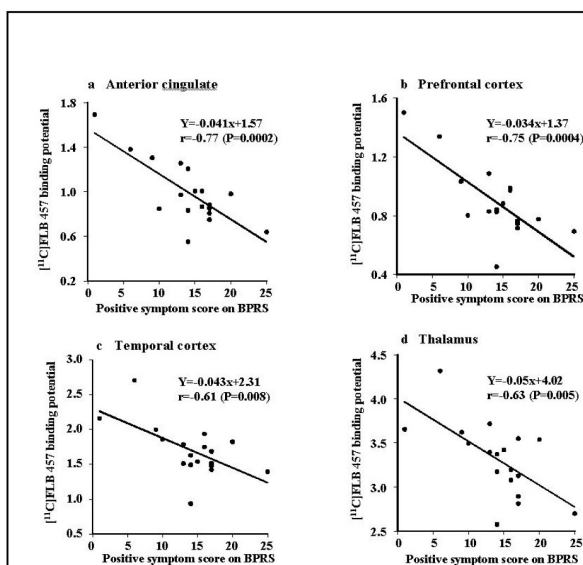


図 2

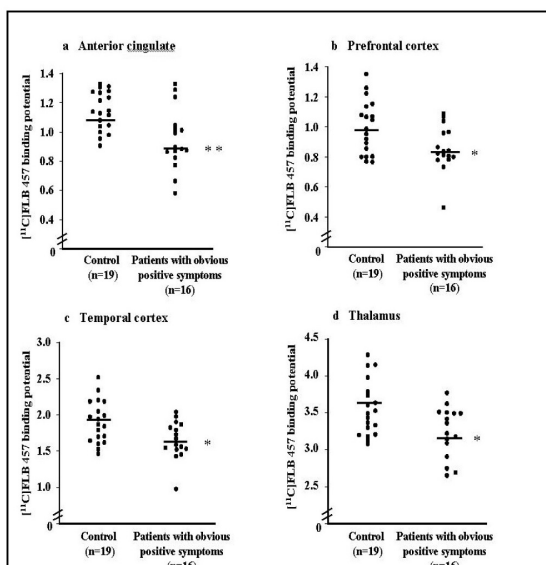


図 3

(3) MR 研究

形態

10年間の側脳室の拡大率を正常被験者と比較した結果、精神分裂病患者では側脳室の拡大率が大きいことが明らかになった。また近年認知にも関係していることが報告されている小脳の形態測定を行ったところ、精神分裂病患者では小脳虫部が正常被験者に比較して小さいことも明らかになった。

(4) 新規リガンド開発研究

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

脳移行性の低い水酸基をアセチル基で保護したAcetyl- [¹¹C] L-703,717を開発した。Acetyl- [¹¹C] L-703,717は高い脳移行性を示すと共に脳内で速やかに [¹¹C] L-703,717に変換されることから、 [¹¹C] 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。今年度はさらに脳移行性を上げるための改良を加えたが、脳移行性に改善は見られなかった。動物を用いたin vivoでの評価から [¹¹C] L-703,717は小脳特異的に集積する事を見出し、この集積はNMDA受容体のサブユニットであるNR2Cノックアウトマウスで消えることから、NR2Cに特異的な集積であることを明らかにした。特にこの特異性はIn vivoにおいてのみ観察されるため、現在In vitroの系を用いてグリシン濃度を变化させるなどして、In vivoの結果を再現させるための条件を検討中である。

ドーパミンD4受容体リガンドの開発

ドーパミンD4受容体に高選択性、高親和性を有する3種のポジトロン標識リガンドを開発し、動物を用いた評価を行ったが、いずれのリガンドもインビ

ボではD₄受容体への特異結合が認められず、特にin vitroで最も高い親和性を持つ [¹¹C] ITは超高比放射能化して検討したがやはり特異結合の評価は困難であった。これまでの結果から現時点においてD₄受容体の標識リガンドの開発は困難であると判断される。

5HT_{1A}受容体リガンドの評価

新規リガンドである [¹¹C] WAY100635が内在性のセロトニンの影響をどの程度受けるかをPETおよびオートラジオグラフィを用いて検討した。その結果in vivoで [¹¹C] WAY100635は薬物によるセロトニン放出にほとんど反応しないことから、内在性の伝達物質の影響をほとんど受けないこと、また神経の破壊によっても大脳皮質領域の変化はほとんど変化しないことから、主としてシナプス後受容体を標識していることを明らかにした。

3. 主な研究成果の発表 (論文発表)

Okubo Y., Olsson H., Ito H., Suhara T., Halldin C., Farde L PET mapping of extrastriatal D₂-like dopamine receptors in the human brain using an anatomic standardization technique and [¹¹C]FLB 457. *NeuroImage* 10(6): 666-674, 1999

T. Haradahira, M.-R. Zhang, J. Maeda, T. Okauchi, T. Kida, K. Kawabe, E. Nakatsuyama, K. Suzuki, and T. Suhara Improved Brain Uptake and Cerebellar Accumulation of an Acid Ester of NMDA/Glycine site Antagonist [¹¹C]L-703,717. *J. Label. Compd. Radiopharm.* 42: S360-362 (1999)

M.-R. Zhang, T. Haradahira, J. Maeda, T. Okauchi, K. Kawabe, E. Nakatsuyama, K. Suzuki, and T. Suhara Developments of PET Tracers for Dopamine D₄ Receptors: Radiosyntheses of Three Dopamine D₄ Antagonists. *J. Label. Compd. Radiopharm.* 42: S179-181 (1999)

Okubo Y., Suhara T., Suzuki K., Kobayashi K., Inoue O., Terasaki O., Someya Y., Sassa T., Sudo Y., Matsushima E., Iyo M., Tateno Y., Toru M. Serotonin 5-HT₂ Receptors in Schizophrenic Patients. *Life Science* 66: 2455-2464, 2000

Ishibashi N., Kuwamura T., Sano H., Yamamoto F., Haradahira T., Suzuki K., Suhara T., Sasaki S., Maeda M. Synthesis and Evaluation of New ¹⁸F- and ¹¹C-Labelled 6,11-Ethanobenzo []quinolizinium Derivatives for Imaging of the NMDA Receptor at the TCP-Binding Site. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* 43: 375-383, 2000

Kurumaji A, Nomoto H, Yoshikawa T, Okubo Y, Toru M An association study between two missense variations of the benzodiazepine receptor (peripheral) gene and schizophrenia in a Japanese sample. *Journal of Neural Transmission* 107: 491-500, 2000