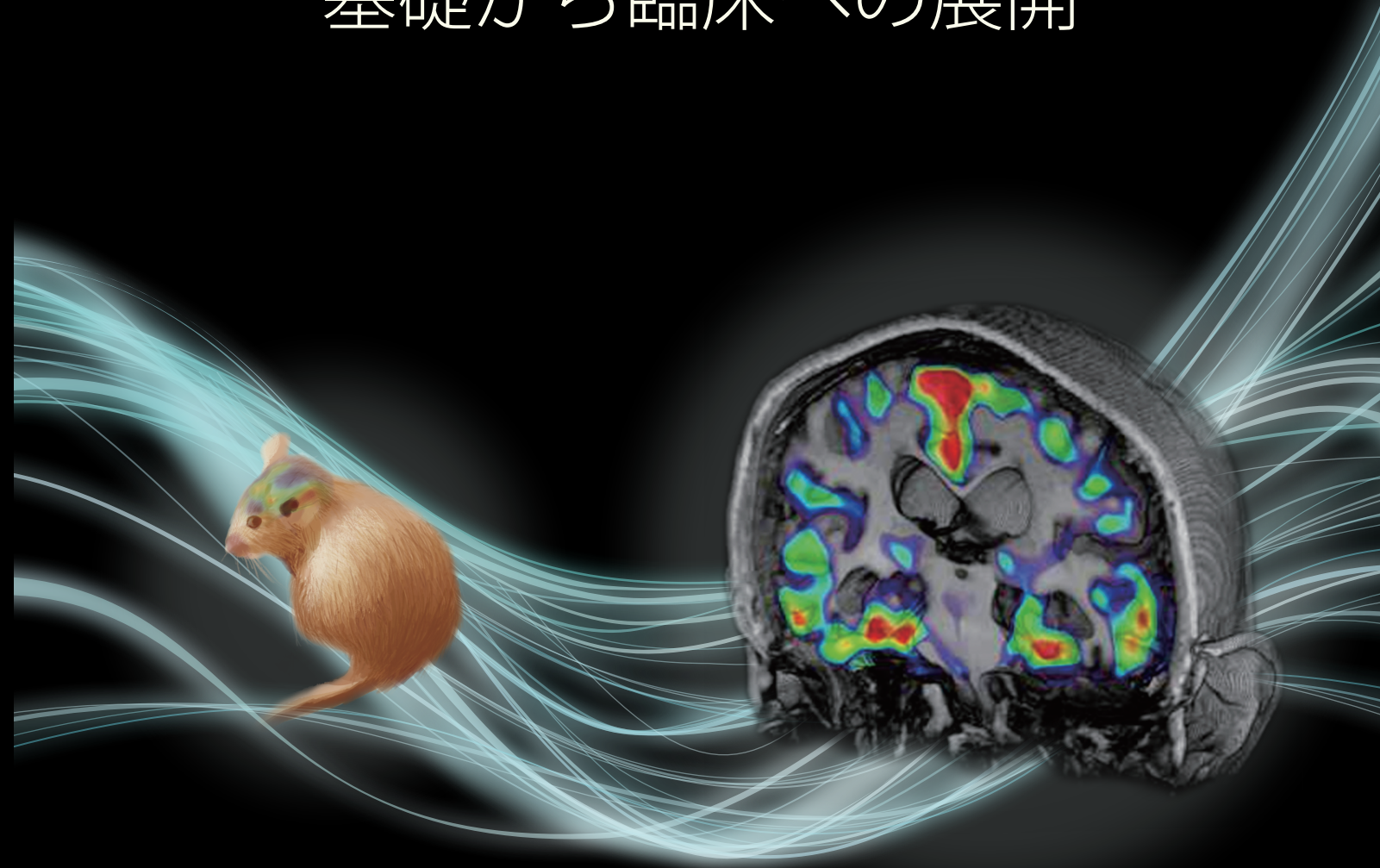


第8回 分子イメージング研究センターシンポジウム

精神・神経疾患の分子イメージング

ー基礎から臨床への展開ー



独立行政法人 放射線医学総合研究所

放射線医学総合研究所 第8回分子イメージング研究センターシンポジウム
 精神神経疾患の分子イメージング ―基礎から臨床への展開―
 平成25年12月16日(月) 9:30～17:05 (9:10開場)

9:30～9:35	開会の挨拶	米倉 義晴 (放射線医学総合研究所 理事長)
9:35～9:45	分子神経イメージング研究の流れ	須原 哲也 (放射線医学総合研究所)
基礎から臨床への橋渡し ―薬の評価― (座長 藤林 靖久 (放射線医学総合研究所))		
9:45～10:15	イメージングによる中枢作用薬の前臨床評価	西條 武明 (田辺三菱製薬株式会社)
10:15～10:40	PETによる向精神薬の早期探索臨床研究	高野 晴成 (放射線医学総合研究所)
10:40～11:10	PETを用いた向精神薬の臨床試験	大久保 善朗 (日本医科大学)
11:10～11:25	休憩	
基礎から臨床への橋渡し ―精神疾患― (座長 樋口 真人 (放射線医学総合研究所))		
11:25～11:50	モデル動物In Vivoイメージングによる統合失調症の病態解明と新規バイオマーカー	大西 新 (放射線医学総合研究所)
11:50～12:15	うつ病の症候モデル動物	南本 敬史 (放射線医学総合研究所)
12:15～12:40	認知機能と脳内ネットワーク	山田 真希子 (放射線医学総合研究所)
12:40～13:10	分子神経イメージングでみた精神疾患のフェノタイプ	高橋 英彦 (京都大学)
13:10～14:10	昼食	
基礎から臨床への橋渡し ―認知症― (座長 須原 哲也 (放射線医学総合研究所))		
14:10～14:20	認知症基礎研究のオーバービュー	樋口 真人 (放射線医学総合研究所)
14:20～14:45	老人斑形成モデルマウスのイメージング	前田 純 (放射線医学総合研究所)
14:45～15:10	神経炎症のイメージング	季 斌 (放射線医学総合研究所)
15:10～15:35	タウイメージング剤の開発	丸山 将浩 (放射線医学総合研究所)
15:35～15:50	休憩	
基礎から臨床への橋渡し ―認知症― (座長 篠遠 仁 (放射線医学総合研究所))		
15:50～16:30	精神・神経疾患におけるタウタンパク蓄積の意味	村山 繁雄 (東京都健康長寿医療センター)
16:30～17:00	アルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症のタウイメージング	島田 斉 (放射線医学総合研究所)
17:00～17:05	閉会の辞	明石 真言 (放射線医学総合研究所 理事)

目次

はじめに	須原 哲也.....	3
「イメージングによる中枢作用薬の前臨床評価」	西條 武明.....	4
「PETによる向精神薬の早期探索臨床研究」	高野 晴成.....	6
「PETを用いた向精神薬の臨床試験」	大久保 善朗...	8
「モデル動物 In Vivo イメージングによる統合失調症 の病態解明と新規バイオマーカー」	大西 新.....	10
「うつ病の症候モデル動物」	南本 敬史.....	12
「認知機能と脳内ネットワーク」	山田 真希子...	14
「分子神経イメージングでみた精神疾患のフェノタイプ」	高橋 英彦.....	16
「認知症基礎研究のオーバービュー」	樋口 真人.....	18
「老人斑形成モデルマウスのイメージング」	前田 純.....	20
「神経炎症のイメージング」	季 斌.....	22
「タウイメージング剤の開発」	丸山 将浩.....	24
「精神・神経疾患におけるタウタンパク蓄積の意味」	村山 繁雄.....	26
「アルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症の タウイメージング」	島田 斉.....	28
分子神経イメージング研究プログラム プログラム紹介		30
代表的研究成果		31
人材募集！！		36

はじめに

今回の分子イメージング研究センターシンポジウムは分子神経イメージング研究プログラムの研究内容を紹介する目的で企画した。

分子神経イメージング研究プログラムの研究基盤は 1990 年代の PET による精神疾患のドーパミン D1 受容体研究に始まる。1997 年に精神科領域では初めてとなる科学技術振興事業団の大型研究費、戦略的基礎研究（CREST）に須原らが採択され、CREST 研究において精神疾患の病態研究に加えて、D2 受容体占有率による治療薬の評価や新規標識リガンドの開発、さらに霊長類を含むモデル動物の PET を用いた研究などが開始された。これまでに PET を用いた精神・神経疾患の神経伝達機能異常に関する研究では、統合失調症の脳内ドーパミン神経系に関し、脳の高次機能への関わりに着目して前頭前野におけるドーパミン D1 受容体の低下および認知機能の障害が強いほどその程度が強いことを明らかにしたのをはじめとして、前部帯状回および視床におけるドーパミン D2 受容体の低下と幻覚や妄想といった症状との関係などを世界に先駆けて明らかにした。また向精神薬の PET による客観的な容量設定に関する研究では、抗うつ薬のセロトニントランスポーター占有率測定を世界に先駆けて行い、日本初となる第 I 相臨床試験での PET による新規抗うつ薬の用量設定試験を実施してきた。これらの成果はマイクロドーズ臨床試験のガイダンスの作成など実用化へ向けた展開につながっている。

精神疾患に関してはこれまでの薬物の標的分子のイメージングによる定量だけでは、正常者との重なりが多く診断マーカーとはならないことから、現在は精神症候の発現機構を症候一回路一分子と階層的に fMRI と PET を用いて解明を目指している。一方異常分子の蓄積が明確なアルツハイマー病に関しては、脳内の異常分子のイメージング、異常分子蓄積メカニズムに関わる炎症のイメージングなどを通して神経細胞死のメカニズムの解明を目指している。特に今年度は世界初となる非アルツハイマー型認知症を含む臨床のタウイメージングの成果を世界に向けて発信することができた。

本シンポジウムではそれぞれの担当者からの成果の概要を基に、多くの研究者に今後の共同研究の可能性を評価してもらい、また放医研で研究してみたいという大学院生やポスドクの候補には分子神経イメージング研究プログラムの魅力を知ってもらうことが目的なので、シンポジウムをきっかけとした幅広い交流を期待したい。

平成 25 年 12 月 16 日

第 8 回分子イメージング研究センターシンポジウム実行委員会

実行委員長 須原哲也

独立行政法人 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター
分子神経イメージング研究プログラム プログラムリーダー
東京慈恵会医科大学 精神医学講座客員教授

「イメージングによる中枢作用薬の前臨床評価」

田辺三菱製薬株式会社 研究本部 薬物動態研究所
放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター
分子神経イメージング研究プログラム
西條 武明

医薬品開発における第 II 相臨床試験（POC 試験）の成功確度低下がクローズアップされている。確度低下の要因の過半数が有効性の欠落であり、この傾向は近年一貫している¹⁾。医薬品候補化合物は実験動物等を用いた前臨床ステージで有効性・安全性を確認したうえで初めてヒトを対象とした臨床試験に進むが、特に中枢作用薬の開発にあたっては、病態モデル動物は数多く提唱されているものの、症状評価のみで臨床効果を予測することは難しく、実験動物とヒトの間に大きな「ギャップ」があると考えられている。実際、中枢作用薬の臨床ステージ以降の開発中断割合は他の疾患領域と比べても高い²⁾。

陽電子放射断層撮影法（Positron Emission Tomography; PET）は、医薬品候補化合物の標的分子に対する結合度合い（占有率）を非侵襲的に測定可能なツールである。特に中枢作用薬開発においては、薬効発現臓器、すなわち脳内の薬物動態を可視化するとともに、薬の効き目を客観的に判断可能な指標として、臨床試験で広く用いられてきた。実験動物においては脳のサイズが大きな霊長類を対象とした PET 研究が先行していたが、2000 年代に入り撮像装置の高空間分解能化が進み、齧歯類のような小動物の脳 PET 画像も明瞭に得られるようになった。中枢作用薬の前臨床評価は齧歯類を用いたものが多いことから、齧歯類における薬剤応答性を臨床試験と同一手法である PET で取得できれば、前臨床期からより高確度な医薬品候補化合物の選択および臨床有効用量の予測が期待される。演者の所属会社は放射線医学総合研究所との共同研究により、セロトニントランスポーター（5-HTT）およびセロトニン 1A（5-HT_{1A}）受容体に結合特異性をもつ新規抗うつ薬候補・Wf-516 およびその対照薬を投与後のラット脳内の PET 測定を実施することによって、医薬品の作用機序（Mode of Action; MOA）の確認及び臨床外挿性の評価を行い、本手法が医薬品開発の成功確度を向上させる技術であるかを検証した。

ラットに Wf-516 および対照薬フルボキサミンを経口投与後に 5-HTT 選択的 PET リガンド・[¹¹C]DASB を投与し、PET 撮像を行った（図 1）結果、Wf-516 およびフルボキサミンは用量依存的にラット脳内の 5-HTT を占有することが PET で明らかとなり（図 2）、50%占有するときの投与量（ED₅₀）は各々 3.1 mg/kg および 15.2 mg/kg であった。また、PET 撮像時の血漿中フルボキサミン濃度を測定したところ、5-HTT を 50%占有するときの血漿中濃度（EC₅₀）は 6.1 ng/mL であり、過去に取得されたヒトの EC₅₀ 値（4.6 ng/mL）とほぼ一致し、高い臨床外挿性が示された³⁾。また Wf-516 のもう 1 つの標的分子である 5-HT_{1A} 受容体の選択的 PET リガンド・[¹¹C]WAY-100345 を用いて、Wf-516 の占有率を測

定したところ、Wf-516 は縫線核に豊富に存在する 5-HT_{1A} 自己受容体に高選択的に結合することが初めて明らかとなった⁴⁾。Wf-516 の薬効発現に極めて重要な特性である自己受容体への選択的な結合は *in vitro* ARG においては認められなかったため、PET を用いて初めて開発コンセプトの確認が可能となった。これらの事例は全て、競合リガンドを用いて標的分子に対する占有率測定を基に得られたものであるが、例えば開発化合物を直接 PET 標識することで全身分布・排泄経路の検証や、アルツハイマー病モデルマウスの A β もしくは Tau 蛋白といったより表現型（症状）に近い病理の PET 画像をサロゲートマーカーとして利用した薬剤評価を行うことも可能である。前臨床期の PET 測定は、医薬品候補化合物の MOA を早期ステージで確認でき、さらには高い臨床外挿性によって実験動物とヒトの「ギャップ」を埋めることが期待されることから、医薬品開発の成功確度を向上させる技術であると考えられる。

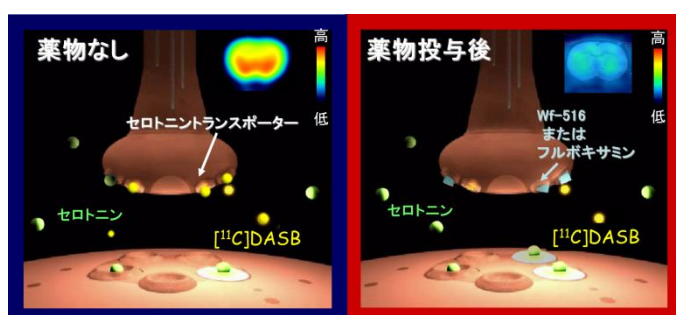


図1 PETを用いた脳内セロニントランスポーター占有率測定

Wf-516 またはフルボキサミンがセロニントランスポーターに結合すると、[¹¹C]DASB のセロニントランスポーターへの結合が低下する。この低下の割合を定量することによって薬物による占有率が算出可能となる。

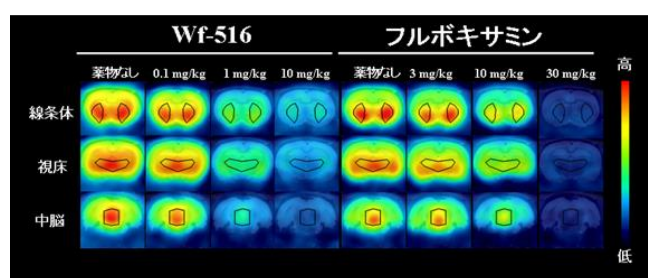


図2 [¹¹C]DASB を用いたラット脳内 5-HTT の PET イメージング画像

Wf-516 およびフルボキサミンの投与量の増加に伴い [¹¹C]DASB の線条体、視床および中脳への結合が低下し、薬物の 5-HTT への結合が可視化された。

- 1) Nature Rev. Drug Discov. 12, 569; 2013
- 2) Nature Rev. Drug Discov. 3, 711-716; 2004
- 3) Int J Neuropsychopharmacol 12, 1021-1032; 2009
- 4) PLoS One 7, e42589; 2012

「PET による向精神薬の早期探索臨床研究」

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

運営企画ユニット 臨床研究支援室 室長

高野 晴成

Positron emission tomography (PET)は放射性同位元素で標識された化合物を用いて、動物から人間まで生体の生理的・生化学的情報を in vivo で経時的かつ定量的に測定する分子イメージング手法の一つである。PET では血流、代謝、神経受容体、トランスポーター、さらにはアミロイドなどのタンパクの蓄積量等、多様な生体機能の計測が可能である。また、PET の核種の特徴として、比放射能(単位分子当たりの放射エネルギー)がきわめて高いことが挙げられる。そのため PET は超高感度であり、画像化に必要な放射エネルギーを投与しても、その中に含まれる薬物分子自体は生体に影響のない程度のごく微量で済む。

近年、PET は疾患の診断・病態研究のみならず、医薬品の開発や評価に様々な局面で使われるようになってきている(図1)。

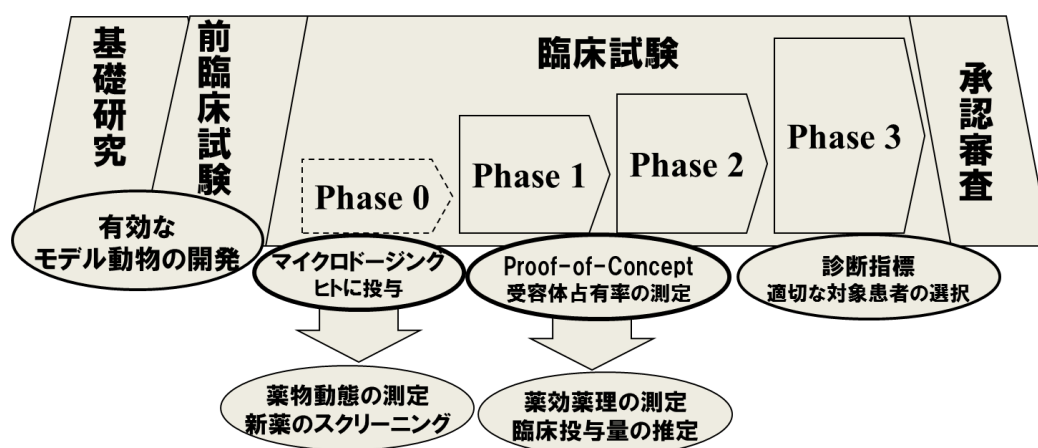


図1: 医薬品の開発過程とPET の利用

米国FDAは2006年に、第I相試験以前の早期にごく微量(100 μ g/人以下および薬理効果を示すと予想される投与量の100分の1未満)の化合物を単回投与するマイクロドース(microdose)試験をはじめ、薬理学的至適用量決定のための初期臨床試験や作用機序検討のための臨床試験を含む探索的IND(exploratory investigational new drug)のガイダンスを発表した。PETのトレーサー量はマイクロドースに相当し、医薬品候補物質を直接ポジトロン標識できれば全身の分布や動態を容易に観察できることから、PETはマイクロドース試験の最も有力な測定手法と位置付けられている。わが国においても2008年に厚生労働省より「マイクロドース臨床試験の実施に関するガイダンス」が出され、基盤が整備されている。

PETではこのように薬物を直接放射標識して、その薬物動態をみる場合と、例えば向精神

薬の場合、脳内の作用部位である神経伝達物質受容体やトランスポーターに特異的に結合するPET薬剤(リガンド)を利用して、リガンドの結合が競合的に阻害される程度(占有率)を、当該薬物の投与前後の計測から算出することができる。占有率は遊離リガンド濃度(F)に対する特異結合(B)の比(B/F)から以下のように定義される。

$$\text{占有率(\%)} = 100 \times [\text{B/F 対照} - \text{B/F 薬物負荷}] / [\text{B/F 対照}]$$

たとえば、抗精神病薬は全てドーパミン D2 受容体の拮抗作用を持つが、ドーパミン D2 受容体に特異的に結合する PET 薬剤・ ^{11}C FLB457 を用いて抗精神病薬の投与前後で PET 撮像をすると、図2のような2つの画像が得られ、両者から受容体占有率が計算できる。

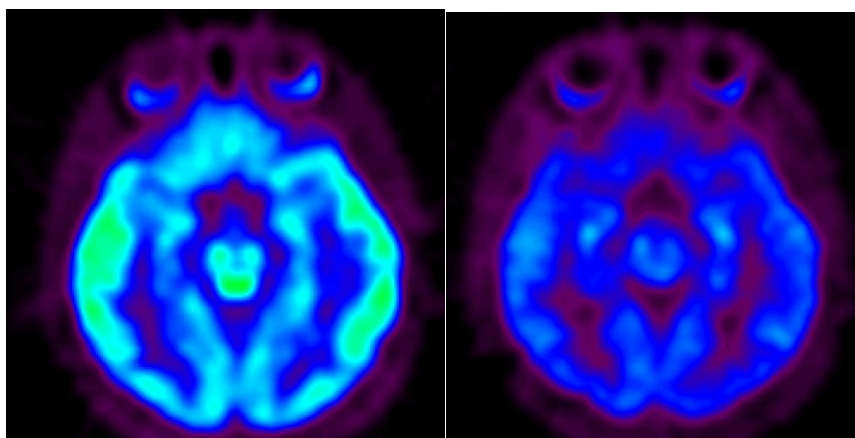


図2:左図は抗精神病薬を服用前のドーパミン D2 受容体の分布画像(側頭葉のレベル)。右図は抗精神病薬の投与後で、競合阻害により ^{11}C FLB457 の結合が減っている。

向精神薬の標的部位における占有率を測定し、向精神薬の用量、血中濃度、占有率、および臨床効果との関連をみることにより、至適用量や投与方法を決定する際の有用な情報が得られる。特に、血液脳関門には様々な薬物輸送トランスポーターが存在し、薬物の脳移行性を制御していることが知られている。そのため、脳内の作用部位での評価が不可欠である。当日はわれわれの PET を利用した向精神薬の評価・開発研究の一端を紹介したい。

このように PET をはじめとした分子イメージング技術が精神神経疾患の病態生理の解明と創薬の橋渡しとなり、今後さらに向精神薬の開発が加速されることを期待する。

PET を用いた向精神薬の臨床試験

日本医科大学 精神医学教室

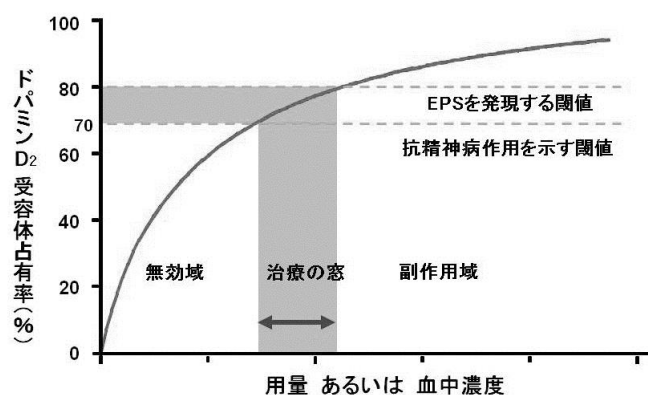
大久保 善朗

Positron Emission Tomography (PET) を用いた向精神薬の評価法としては2つの方法があげられる。一つは、向精神薬を直接ポジトロン放出核種で標識、投与し、脳への移行・分布・結合などを調べる直接的方法である。もう一つは、標的とする神経伝達系に選択的な PET トレーサーの特異的結合の抑制を評価する間接的方法である。すなわち、生体内で調査対象である薬剤が受容体に結合している程度を PET トレーサーの特異結合の減少から占有率として評価する方法である。前者では、薬物投与量が微量で済むことから大掛かりな安全性や毒性の検討をせずに比較的速やかに薬剤の評価を行うことが可能で、初期の薬剤開発などで利用される。しかし、向精神薬の中には親和性が低く、トレーサー濃度の薬剤を標識投与しても特異的な画像が得られない場合がある。また、分子構造上、ポジトロン放出核種による標識が不可能な場合もある。このため、用量設定の探索を含めた臨床試験においては、多くは後者の間接的方法が利用される。すなわち、生体内で受容体に結合する薬剤がどの程度受容体に結合しているかトレーサーの結合能 (BP) の減少度を占有率として評価する方法が用いられる。

抗精神病薬の評価

Farde らは、 $[^{11}\text{C}]$ raclopride を用い、抗精神病薬により治療中の患者の線条体ドパミン D2 受容体を調べた。その結果、抗精神病薬では 65%~85% の線条体 D2 受容体が占有されていることを見出した。さらに、D2 占有率と臨床効果の関連を調べ、抗精神病作用が発揮されるためには 70% 以上の D2 占有率が必要で、錐体外路性副作用 (EPS) を認めた群の線条体 D2 占有率は 80% 以上とより高いことを明らかにした。

このように、抗精神病作用をもたらす受容体占有率 (治療閾値) よりも EPS をもたらす占有率 (副作用閾値) の方が高いことから、治療閾値と副作用閾値の間、すなわち、おおよそ 70% から 80% の D2 占有率を「治療の窓 (therapeutic window)」として設定することにより、副作用を回避しつつ抗精神病作用をもたらす合理的な用量設定が可能になる (右図)。



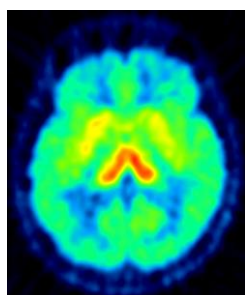
近年開発された非定型抗精神病薬については、各用量における D2 占有率が調べられ、いずれも通常の臨床用量において、70~80% の D2 受容体が占有されるように設計されている。

抗うつ薬の評価

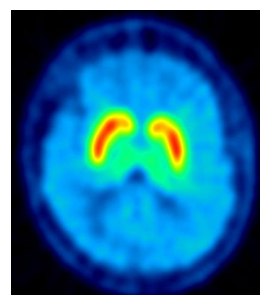
ドパミン D2 受容体占有率を指標にした抗精神病薬の評価から 10 年遅れて、セロトニントランスポーター(5-HTT)を指標にした抗うつ薬の評価が可能になった。5-HTT は、三環系抗うつ薬の作用点の一つであり、選択的 5-HTT 阻害薬 (SSRI) では 5-HTT に対する特異的な作用が抗うつ薬効果に関連していると考えられる。

Meyer らは、 $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ を用いた PET によって各種 SSRI の 5-HTT 占有率を調べ、いずれの SSRI も治療量の最低用量で 80%以上の 5-HTT 占有率を示すことを確かめた。この結果から、SSRI で抗うつ効果を期待するためには、80%以上の 5-HTT 占有率が必要と考えられている。

$[^{11}\text{C}]\text{DASB}$ による
5-HTT イメージング



$[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$ による
DAT イメージング



さて、三環系抗うつ薬の中には、5-HTT だけではなく、ノルエピネフィリントランスポーター (NET) 阻害作用を持つものが多い。近年開発された $[^{18}\text{F}]\text{FMeNER-D2}$ は、選択性、親和性に優れている NET 測定用リガンドであり、同リガンドを用いた抗うつ薬による NET 占有率を調べられつつある。さらに、抗うつ作用にはドパミントランスポーター (DAT) に対する占有が臨床効果と関連する可能性があることから、われわれは DAT 測定用リガンド $[^{18}\text{F}]\text{FE-PE2I}$ を用いた向精神薬の DAT 占有率の評価を行っている。

PET を用いた向精神薬の臨床試験

D2 受容体占有率を指標にした抗精神病薬の用量設定の妥当性が確認されたことから、近年は新規抗精神病薬の開発段階で PET による用量設定が行われるようになってきている。われわれは、抗精神病薬 paliperidone 徐放錠について開発段階で第 II 相臨床試験として受容体占有率を測定した。また、抗精神病薬 blonanserin については第 IV 相臨床試験において、PET で測定した D2 受容体占有に基づく用量設定評価を行った。

抗うつ薬については、5-HTT 占有率を指標にした評価法は、セロトニン・ノルエピネフィリントランスポーター阻害薬 (SNRI) である duloxetine の開発段階で用いられ成果をあげている。抗うつ薬の中には、未だその抗うつ作用の発現機序が特定されていないものが多数あるものの、今後、PET による分子イメージングを用いて、抗うつ薬の薬効を評価する研究を推し進めることによって、より新しい抗うつ薬の開発に結びつく可能性も期待されている。

「モデル動物 In Vivo イメージングによる統合失調症の病態解明と新規バイオマーカー」

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

分子神経イメージング研究プログラム 研究員

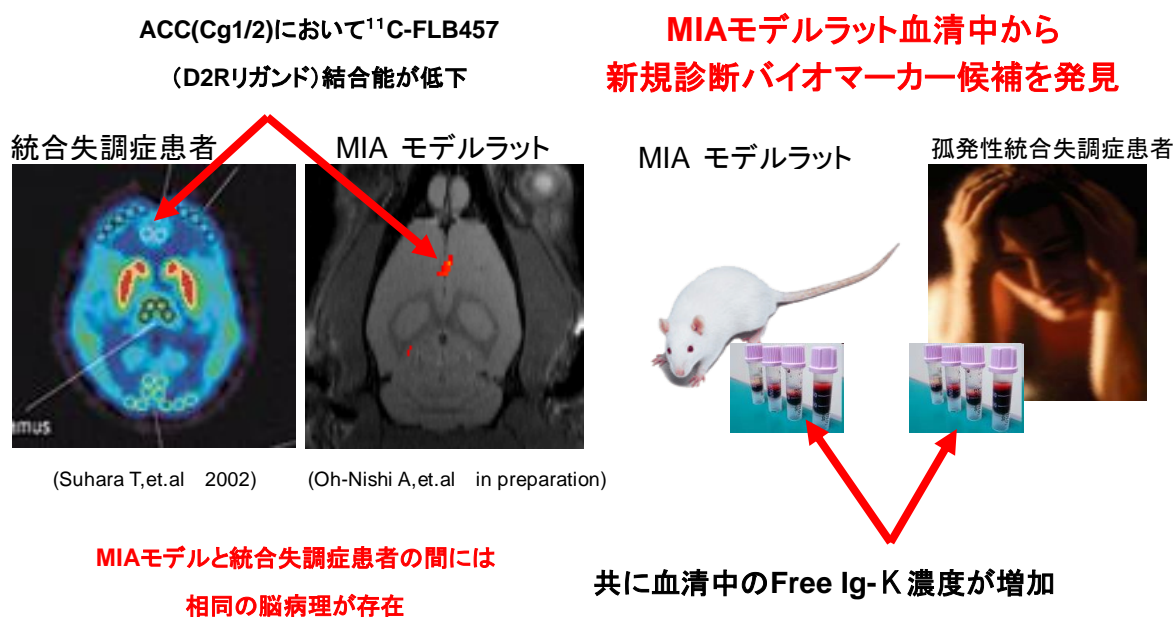
大西 新

統合失調症は人種地域を問わず人口の 1 %が発症するとされている精神疾患である。統合失調症の症候は大きく 2 つに分類され、陽性症状と陰性症状に分けられる。陽性症状では幻覚、妄想、思考障害を主症状とし、陰性症状は感情の平板化、会話の貧困を主症状とする。日本国内においても 70 万人の患者がいると推定されている。統合失調症は症候の背景にある脳神経機能障害メカニズムが詳しく解っていないため、未だ根本的な治療法は確立されていない。現在の統合失調症治療薬の多くはドーパミン D2 受容体 (D2R) の遮断作用を有していることから、統合失調症患者の脳内の D2R になんらかの障害が起っているのではないかと考えられている。近年、陽電子断層撮影法 (PET) を用いた臨床研究が行なわれ、統合失調症患者では線条体、視床、帯状回などにおいて D2R 機能に障害がある可能性が示唆されている。しかしながら、統合失調症患者の PET 研究では相反する様々な結果が報告されており、その D2R 機能障害の詳細は明らかになっていない。統合失調症患者に共通した脳病理の発見を難しく要因として、統合失調症は精神症候を基に診断されるため精神医学では単一の疾患であると考えられているが、その背景にある脳病態生理や発症要因は様々あり単一ではないためではないかと考えられる。実際、統合失調症治療薬は全ての統合失調症患者に効果があるわけでは無いことも、それを示唆している。そこで、我々は単一の病態を作り出すことの出来るモデル動物を用いて統合失調症の D2R 機能障害メカニズムの解明を試みた。

先ず我々は孤発性統合失調症発症仮説の一つを模倣し開発された **Maternal immune activation model rat** (MIA ラット) の脳内の D2R を In Vivo イメージングし変化のある部位を同定し、更にそれによって変化が見られた部位について生化学的及び組織学的解析を行った。その結果、MIA ラットの線条体外の全脳の D2R を **¹¹C-FLB457** (D2R specific radioligand) を用いた PET 測定によって 前部帯状回において結合能の低下が明らかになった。更にその部位において、D2R 発現の低下及びパルブアルブミン (PV) 陽性細胞の減少が確認された。D2R は PV 陽性インターニューロン上にも多く発現していることから、In Vivo イメージングによって明らかになった前部帯状回の D2R 機能障害の背景には PV 陽性インターニューロンの減少があることが示唆される。この知見は臨床研究結果から提唱された統合失調症病態仮説である『内側前頭前皮質インターニューロンに発現する D2R 機能の障害』(Takahashi H, et al. Biol Psychiatry.2006) を一部裏付けていると考えられる。

上記の研究から MIA モデル動物は一部の統合失調症患者の脳神経病理を良く模倣したモデル動物であり、このモデル動物の脳神経病理を詳細に研究することで新たな治療法の開発が出来るのではないかと期待される。しかし、MIA モデルと相同の脳神経病理を有する統合失調症患者を単離する方法が存在しなければ、例え治療法が開発されても、治療対象患者を確定できないという問題がある。そこで、患者の血液サンプルから簡便にそれをスクリーニングするバイオマーカーの開発を試みた。まず、MIA ラットの血液の全蛋白質をプロテオミクス手法によって網羅的に比較した結果、Free Ig-K が特異的に増加していることが明らかにした。次に MIA モデルは孤発性統合失調症発症仮説の一つを模倣し作成されたモデル動物であることから、十分に倫理配慮された IRB 承認プロトコルに従い採集した孤発性統合失調症患者 11 人及び対照健常者 6 人の血清サンプルを PrecisionMed 社（アメリカ）から購入し、Free Ig-K 濃度を測定した結果、その患者群において優位な増加を認めた。この結果から、今後、MIA モデル動物研究から開発される可能性のある治療法を血中の Free Ig-K 濃度を基に対象患者群をスクリーニングすれば効果的な治療が行なえるのではないかと期待される。

統合失調症は認知機能障害を主症状とするため、その症候をモデル動物で再現することは難しい。我々はその認知機能障害の背景にある脳神経障害や生物学的な病理をターゲットとすることで、モデル動物で一部の脳病理を再現することが出来た。更にモデル動物を研究することによって臨床研究からは発見されることの無かった全く新たな血液バイオマーカー候補を発見した。近い将来、MIA モデル動物研究を通して、その脳機能障害メカニズムが解明されれば孤発性統合失調症患者の一部に対して根本的な治療法や検査法、予防法が開発出来るのではないかと予想される。



「うつ病の症候モデル動物」

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

分子神経イメージング研究プログラム チームリーダー

南本 敬史

サルを用いたシステム神経科学研究により、行動から推定される特定の認知処理過程と対応する脳部位や神経活動が同定され、ヒトの脳機能局在から脳内計算機構まで数多くの知見をもたらしてきた。これらの正常な脳システムの理解を手がかりとして、精神疾患における症候を生み出す「脳システム障害」について、正常脳システムによる処理過程からの「ズレ」あるいは「歪み」として特定・定量できるのではないか。このような視点で私たちはうつ病の中核となる症候である意欲低下をターゲットとし、正常の脳システムが行なう意欲制御の理解と、その障害によって生じると考えられる意欲低下の仕組みの理解について研究を進めている。これまでにサルの意欲低下モデルにおいて、ドーパミンとセロトニンの脳内レベル低下により、それぞれ意欲制御に「ズレ」と「歪み」を生じさせることで、意欲低下につながっている可能性を明らかにした。

1. サルの報酬獲得行動の意欲と報酬との関係の定式化

喉が渇いたサルに報酬のジュースを得るために、コンピュータ画面の指示刺激に従って握っていたレバーを放すという単純な行動を要求する。成功して得られる報酬の量はあらかじめ試行の開始時に視覚手がかりで教示される。この行動課題での不成功率 E は報酬量 R と反比例の関係を示し、定数 c を用いて $E = c / R$ の式で記述できた (Minamimoto ら、2009)。これまでに20頭以上のサルにこの課題をテストしたが、定数 c は異なるものの、すべて反比例の関係を得られた。反比例の理由は不明であるが、報酬期待に基づいた報酬獲得行動の意欲制御を反映しているものと考えられる。

2. “うつ”モデルサルの意欲低下とドーパミン・セロトニン

これまでに社会隔離など、サルのうつモデルは数多くのレポートがある。しかし我々が目指すのは意欲低下という症候を呈するサルである。そのために、ヒト成人で意欲低下を生じることが知られている甲状腺機能低下症に着目し、抗甲状腺薬を定期的にサルに投与することで甲状腺機能低下モデルサルを作出した。甲状腺機能低下(HT)状態において、行動課題を行なわせると不成功率 E がコントロール状態に比べ有意に上昇した。ここでの不成功率 E は報酬量に関係なく一定の割合 b で増加し、 $E = c/R + b$ という歪んだ反比例関数で不成功率パターンをよく記述できた。この関数を用いて不成功率を定量すると、健常コントロールと比べ、 c 、 b の値がともに有意に上昇していることが分かった(図1、HT)。このことは、HT状態における意欲低下が、意欲制御における報酬量とのバランスのズレ(c の上昇)と、報酬量との反比例関係から歪み(b の上昇)に分離可能で、かつそれぞれ定量す

ることが出来ることを示す。

一方、HT 状態での脳脊髄液サンプルを解析したところ、脳内のドーパミンとセロトニンのレベルが低下していることが分かった。HT 状態においてセロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)を投与すると、報酬に非依存的な不成功率の上昇(b)が選択的に正常状態に回復した(図1、HT+SSRI)。また、ドーパミンの前駆体である L-DOPA を投与すると、報酬に依存的な不成功率上昇(c)が選択的に回復した。これらの結果は、HT 状態においてドーパミンの低下が報酬とのバランスのズレを、セロトニンの低下が報酬に依る意欲制御の歪みを、それぞれ生じることで複合的な意欲低下を引き起こすとの考えられる。

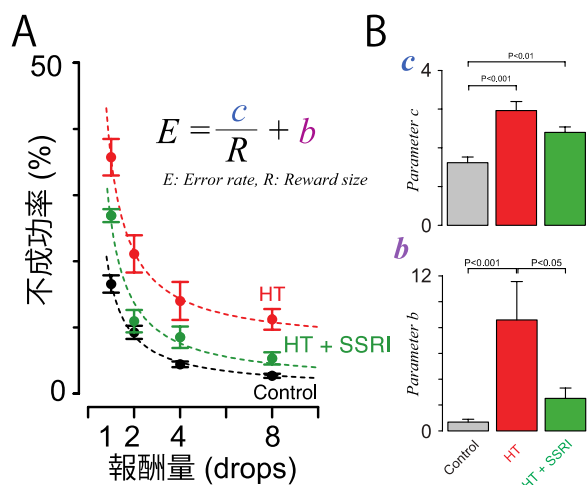


図1. 甲状腺機能低下状態と SSRI 投与に伴う報酬価値非依存的な不成功率の変動
(A) 健常コントロール、甲状腺機能低下状態(HT)および SSRI 投与時(HT+SSRI)の不成功率と報酬量との関係。(B) モデルより定量した報酬量依存的、非依存的なパラメータ c および b の変化。

3. まとめと今後の展開

甲状腺機能低下症モデルサルにおける意欲低下が生じる脳システム障害について、ドーパミン/セロトニン低下が引き起す意欲制御の「ズレ」と「歪み」を定量的に示すことができた。同様の意欲制御のズレと歪みは、それぞれドーパミン D2 受容体阻害剤の全身投与とセロトニン枯渇により再現できている。今後、このようなドーパミン/セロトニンの脳内レベル減少が意欲制御を変化させる仕組みについて、どの脳部位/ネットワークが関与しているかの特定が急務である。現在のところ、HT 状態とコントロール状態のドーパミン D2 受容体について PET を用いて定量比較し、前部帯状皮質の一部において選択的に D2 受容体の結合脳が増加していることを突き止めている。この脳部位における D2 受容体を介したドーパミン伝達が意欲制御の鍵を握っているものと考えられ、現在解析を急いでいる。また意欲制御の「ズレ」や「歪み」が実際のうつ病の患者においても同様に生じているかを検証するために行動課題の検討を進めている。

「認知機能と脳内ネットワーク」

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター
分子神経イメージング研究プログラム サブチームリーダー

山田 真希子

■ 研究内容「認知バイアスの脳内分子・神経メカニズム」

1. 人間に特徴的なこころの現象とこころの病、そして、哲学的問い

私たちの知覚や思考は、歪みやバイアスがかかっている。例えば、私たちは自分のことを平均より優れていると考え、悪い出来事は自分の身には起こらないと信じ、成功は自分の活躍の結果だとみなす。これらは「ポジティブ錯覚」と呼ばれる認知バイアスであり、私たちは概して自分に都合良く物事を捉えている。非現実的であったとしても、ポジティブ錯覚を持つことで、人は自分の可能性を信じて目標に向かうことができる。うつ病患者は、現実的、あるいは、悲観的に物事を判断することが知られる。こころの健康に重要なポジティブ錯覚の脳内における生成メカニズムを解明することで、抑うつ症状の病態理解に繋がる可能性が期待できる。

知覚や思考のバイアスは、例え真実を知らされたとしても、修正されにくいという特徴を持つ。つまり、錯覚に対する確信はそれほど確固とした意識体験である。この自己の信念に対する信念は、「メタ認知」と呼ばれ、錯覚や、幻覚・妄想の形成と発展に関与している可能性がある。人間の信念形成と意識体験に関わる「メタ認知」の脳内メカニズムを理解することで、幻覚や妄想の病態解明に繋がることを期待できる。

本チームでは、様々な認知バイアスとその病の検討から、精神症状の病態メカニズム解明を取り組むとともに、「主観、自己、意識」など、哲学で扱われてきた人間の本質についての問いを、脳科学的アプローチによって解明することを目指している。

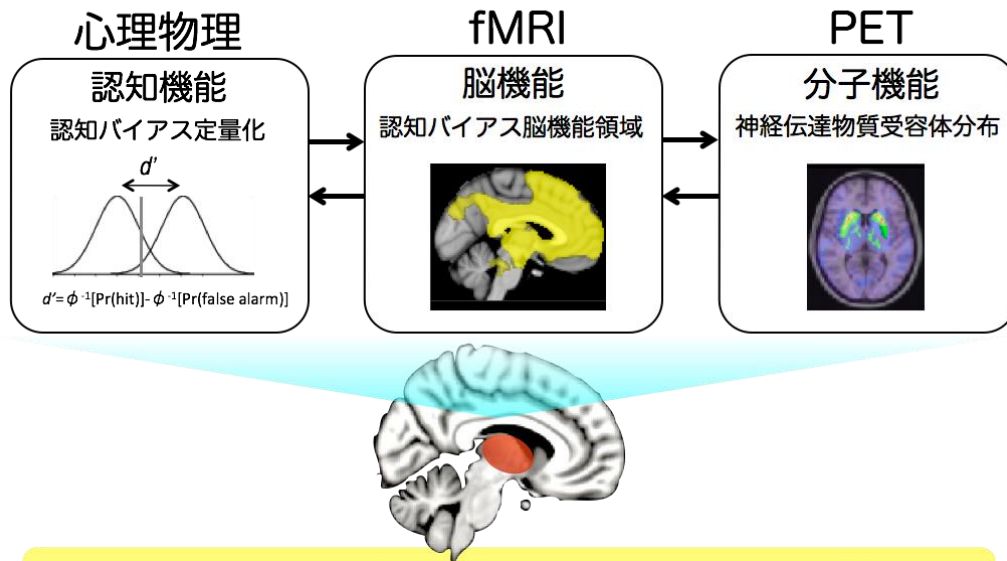
2. 認知機能、脳機能、分子機能の統合

様々なこころの現象を脳科学で扱う場合、脳のどの領域が活動しているかを血流の変化を指標として調べる機能的脳画像（functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI）を用いた研究が主流であり、言語や記憶など特定の認知現象に関わる脳機能がこれまで明らかにされている。しかし、認知神経活動の背後にあるはずの分子メカニズムはこれまでほとんど明らかにされていない。分子メカニズムを解明する手法の1つとして、神経伝達物質の動態を指標とする PET（Positron Emission Tomography）があり、迅速な脳の反応を捉えることには限界があるが、脳内で働く分子に注目した指標を得ることが可能である。知覚や思考のバイアスを心理物理学的手法により定量化し、fMRI と PET を組み合わせた新しいアプローチにより、こころの現象の「分子機構が支える脳機能」解明が可能となる（研究の概念図参照）。

■ 講演では

安静時 fMRI と PET を組み合わせることにより、ポジティブ錯覚やメタ認知など、認知バイアスの脳機能ネットワークと分子機構の相互関係を見出した最新の研究結果を紹介する。

研究の概念図



認知バイアスの《分子機構が支える脳機能》解明

精神症状のバイオマーカー創出

「認知バイアスの脳内分子・神経メカニズム」研究
大学院生、ポスドク、技術員募集中！

興味のある方、連絡お待ちしております。

連絡先：myamada@nirs.go.jp

「分子神経イメージングでみた精神疾患のフェノタイプ」

京都大学大学院 医学研究科 脳病態生理学講座

精神医学教室 高橋 英彦

精神疾患はバイオマーカーがないと言われて久しい。また、症候を共通するものを集めた症候群に過ぎないので、その異種性の問題も繰り返し指摘されている。実際に GWAS のような研究手法の発展で、わかってきたのは精神疾患の多数の候補遺伝子の個々の寄与度は低いことである。ICD-10 や DSM-IV といった操作的診断は生物学的知見に裏打ちされたものではなく、人為的なカテゴリー分類に過ぎないという問題もある。今後、既存の診断基準にとらわれず、精神症候の発生メカニズムを理解し、脳あるいは行動のフェノタイプを記述、確立していくことが精神疾患の生物学的研究や創薬にも重要になってくると考えられる。

定義上、精神疾患は何らかの行動異常を呈する訳であるが、その行動の選択のプロセスが意思決定であり、精神疾患は多かれ少なかれ、意思決定の異常を認める。意思決定のプロセスを客観的に評価することは、適切なフェノタイプの記述につながることを期待される。意思決定のプロセスを神経科学的に検討するのが、経済学と神経科学が融合した神経経済学である。fMRI を中心とした非侵襲的脳機能イメージングが流布して、2002 年に行動経済学への貢献で、Kahneman と Smith がノーベル経済学賞を受賞し、神経経済学が急速に発展した。私たちは神経経済学をさらに発展させ、分子イメージングと組み合わせ、意思決定に関する脳内分子の評価や精神疾患の意思決定障害の薬物開発に向けた研究を行ってきた。

Tversky と Kahneman は行動経済学、実験経済学の研究を進め、リスク下の意思決定理論をプロスペクト理論としてまとめるに至った。プロスペクト理論のも重要な要素として、損失忌避というものがある。次の例を考えてみていただきたい。コイントスをして表が出れば 1 万円もらえて、裏が出れば 1 万円失うくじがあったとする。読者の皆様はこのくじ（ギャンブル）に参加されるだろうか？おそらく多くの読者はこのくじへの参加は消極的であろう。伝統的な理論では利益、損失が同額でその確率も 50-50% であれば、このくじ（期待値 0）に参加しても良いと思う人は 2 人に 1 人程度いても不思議ではないと予想し、多くの人が上にあげたくじには参加しないことを上手く説明できなかった。ここで、表だと 2 万円もらえて、裏だと 1 万円失うくじを想定した場合、参加してもよいと思う人が増えてくる。これは同額の利益と損失がある場合、損失が利益に対して少なくとも 2 倍の心理的な影響を与え、慎重な判断をするのが典型的であることを示しており、この現象を損失忌避と呼ぶ。プロスペクト理論の価値関数から説明すると損失の価値関数の傾きは利得の価値関数の傾きより急であることを意味する。

損失忌避の神経基盤を検討したいくつかの fMRI や脳損傷例を用いた神経経済学的報

告もされている。また心理生理学的研究で利得と損失の可能性のあるギャンブル時の皮膚伝導速度が損失忌避の程度と相関があるとする報告がある。皮膚伝導速度という自律神経反応との関係から今回はノルアドレナリン神経伝達に着目した。そこで健常者を対象にノルアドレナリントランスポーターの結合能を検討できる (S, S)-[^{18}F]FMeNER-D2 というリガンドを用いて PET を行った。関心領域としては、大脳内で本リガンドでの結合能が最も高い視床を選んだ。PET の外で損失忌避の程度を評価する行動経済学的実験を行った。簡単に説明すると、上記にあげたような 50-50% のコイントスに参加するかしないか判断をしてもらう。ただし、表が出た時に得られる金額と、裏が出た時に失う金額は必ずしも同額ではなく、様々な当選金額と損失金額の組み合わせのコイントスが次々と出てきて、それに対して参加するかしないか決めてもらった。その結果から、各個人が利益と損失の双方の可能性のあるリスクのある判断をする時に、損失に比重を置いて判断する損失忌避（慎重さ）の度合いを推定した。その結果、多くの被験者は、理論通り、同額の利益と損失の可能性がある場合、損失に比重を高く置き、ギャンブルには参加せず、典型的にはある損失金額に対して少なくともその約 3 倍の利益が見込まれないとギャンブルに参加しないことが示された。また、利益の金額が少なくとも損失の何倍以上ならギャンブルに参加しても良いと思う金額（倍数）、つまり損失忌避（慎重さ）の度合いには個人差があった。

損失に比重を置いて判断する損失忌避（慎重さ）の度合いを表す変数と視床のノルアドレナリントランスポーターの密度との関係を調べたところ、視床のノルアドレナリントランスポーターの密度が低い人ほど、損失に比重を置いて判断する損失忌避の度合いが強いという相関関係が見出された。つまり、視床のノルアドレナリントランスポーターの密度が低い人は予測される損失の金額よりはるかに高い利益が見込まれないと上記のコイントスに参加しない慎重な傾向があることが示された。本結果の結果にはいくつかの解釈が可能と思われるが、現在のところ次のように考えている。利得と損失のあるリスクのあるギャンブルは、情動値が高く、saliency が高いと考えられる。青斑核のノルアドレナリン神経は saliency の高い刺激に対して発火することが知られている。放出されたノルアドレナリンはトランスポーターで回収されるが、その密度が低いとノルアドレナリンの再取り込みの効率の悪く、放出されたノルアドレナリンの生理学的な影響が増強されやすい。特に損失への情動や注意が高まり、慎重な判断になるものと考えられる。

今後、実際にこれらの神経伝達を制御することにより行動や脳活動が変化するのか確認する必要があり、現在、行動薬理あるいは pharmacological fMRI¹⁾を行っている。例えばノルアドレナリントランスポーター阻害薬を薬物治療に用いる ADHD においては損失への感受性が低下し、薬物依存、ギャンブル依存（病的賭博）へ発展することも報告されている。実際にノルアドレナリントランスポーター阻害薬の損失忌避への効果を検討したり、依存症への新たな薬物治療の可能性を検討していきたい。

「認知症イメージング基礎研究」

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター
分子神経イメージング研究プログラム チームリーダー
樋口 真人

脳分子イメージングの目的は、生きた脳における特定分子の挙動を手取るように知ることにある。科学者として、これまで見るができなかったものが見えるようになるというだけでも好奇心は十分刺激されるが、放射線医学総合研究所（放医研）分子イメージング研究のミッションは、あくまでも疾患の解明と制圧であり、イメージングはいわばそのためのツールに過ぎない。

脳内分子をポジトロン断層撮影（PET）などで可視化するためのイメージング薬剤開発に実験動物を用いることは、薬剤の体内動態や標的分子への結合を調べる上で有用であり、げっ歯類から霊長類に至る様々な動物を用いた基礎検討を経て、薬剤のヒトへの応用が実現してきた。この流れ自体は、非臨床から臨床に至る治療薬開発のプロセスと同様である。

ところが脳老化や認知症病態を画像化すると、実験動物を用いた基礎検討が果たして可能かどうかさえ怪しくなる。ヒトの場合、50 年以上もの歳月をかけて脳内の環境が変化をきたし、それに伴ってアミロイド β ペプチド（A β ）やリン酸化タウタンパクといった病的分子の凝集体がゴミとして蓄積する。このゴミを可視化することで、脳老化から認知症発症ひいては重症化に至る変化を生きた状態で観察できると見込まれる。そこで脳内のゴミに結合するイメージング薬剤の開発が求められるが、ヒトを除く動物ではこのようなゴミが脳内に蓄積して神経障害をもたらすことは稀である。ラット・マウスでは寿命を全うするまでゴミはたまり、サルでは 20 歳を超える頃からある程度ゴミの蓄積が生じるが、神経機能に明らかな影響を及ぼすほどではない。

ヒト以外の動物を用いて、脳内のゴミを画像化する薬剤の開発や、ゴミが神経を傷害する仕組みの解明を効率よく行うためには、こうした動物で脳老化を加速させてやる必要がある。ラット・マウスでは近年遺伝子改変技術によって、A β のもとになるアミロイド前駆体タンパク（APP）や、タウタンパクを神経に過剰発現させて、脳内の A β およびタウタンパクのゴミの蓄積を再現できるようになった。ところがマウス脳で APP を過剰発現させて A β のゴミ蓄積を起こさせても、神経細胞は死なないことが判明した。この理由として考えられる可能性の1つ目は、A β のゴミは神経を殺さないということで、2つ目はマウスでたまる A β のゴミはヒトでたまるゴミとは異なるということである。

モデルマウスとヒトで A β のゴミが質的に異なるかどうかは、A β のゴミの PET イメージングによって解答が得られた。A β のゴミに結合するイメージング薬剤を用いると、アルツハイマー病患者では PET によりゴミが可視化されるが、APP を過剰発現したマウスでは A β のゴミが多量に蓄積するにもかかわらず、イメージング薬剤の結合が弱く

PETでは可視化できないことが報告された。一方、放医研では様々な系統のAPP過剰発現モデルマウスを用いてPETを実施した結果、一部の系統のモデルマウスではゴミ蓄積がPETで検出できることが分かった。そこでヒトやこの系統のモデルマウスで、どのようなタイプのA β がゴミとして蓄積するとイメージング薬剤の結合が増加するのかを解析した。その結果、末端が切断され環状化したA β の亜種がゴミを形成すると、イメージング薬剤が強く結合することが明らかになった。このA β 亜種は凝集性や神経毒性が強く、いわば病的度合いの強いA β であることも最近明らかになった。アルツハイマー病患者脳ではこのA β 亜種が多量にたまるが、モデルマウスでは少量しか蓄積しない。こうした違いがAPP過剰発現モデルマウスで神経死が起こらない理由の一つと推測される。このA β 亜種の蓄積を促進させると、マウスの脳老化ひいては認知症病態が加速するのかなどについては、現在検討中である。このような検証は、病的A β 亜種の蓄積を抑えれば認知症発症を抑止できるのかという問いにも解答をもたらさう。

タウタンパクの過剰発現により、タウタンパクのゴミが蓄積するモデルマウスでは、A β の場合と異なり顕著な神経細胞死が生じる。これはA β 以上にタウタンパクの凝集体が強い神経毒性を発揮することの証拠である。しかしながら、ヒトとモデルマウスの脳で神経を傷害するタウタンパクのタイプが同じであるとは限らない。

放医研では世界に先駆けてタウタンパクのゴミを画像化するPET薬剤の開発に成功したが、これを用いてヒトとモデルマウスの比較を行ったところ、ヒトではイメージング薬剤が結合するタウタンパクのゴミが蓄積する部位に一致して神経死と脳萎縮が起こるのに対して、タウタンパクを過剰発現させたモデルマウスでは、イメージングで検出されない未熟な段階のタウタンパクのゴミが神経を死に至らしめることが分かった。この違いがタウタンパク凝集体のタイプの違いに起因するのか、それともタウタンパクの神経毒性発揮メカニズムの違いによるものかは現在検討中であるが、モデルマウスのタウ病態は、必ずしもヒトの病態を反映したものではないと考えられる。

これまで述べてきたように、イメージングをツールとしてモデル動物とヒトの違いを明らかにすることを通じて、モデル動物の問題点と改良の方向性を見出すとともに、イメージングで捉えているものが標的分子のどのような状態を表し、それが病態解明上あるいは診断治療上どのような意義を持つのかをはっきりと示すことが重要である。認知症の病態解明はA β やタウタンパクのゴミ蓄積という中核病理にとどまらず、その下流にある病的過程を対象とすることも必要になる。特に神経免疫に関しては、A β ワクチン療法に示されるように免疫機構が中核病理を制御するという、下流から上流への病態カスケードの逆流ともいえる因果関係が明らかになり、この因果関係をリアルタイムに捉える上でイメージングが果たす役割は大きいと予測される。神経免疫関連分子のPETイメージングも、モデル動物とヒトの違いに基づいて、それぞれで神経免疫担当細胞のどのような状態を見ているのかを明らかにできれば、イメージングを指標とした神経免疫療法の最適化につながると期待される。

「老人斑形成モデルマウスのイメージング」

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

分子神経イメージングプログラム 主任研究員

前田 純

本邦において高齢化社会を迎え認知症患者は今後増加の一途をたどると考えられ、アルツハイマー型認知症 (AD) の治療および介護は重大な社会問題となると見込まれている。AD は早期に診断し、介入療法を行えば重度の認知症状の発現までの時期を遷延できる可能性がある。このため、陽電子断層撮像 (PET) などのイメージングによる AD の画像診断法確立とともに、モデル動物からヒトに向けた新規治療法の橋渡し研究が極めて重要である。AD の病理は β アミロイド ($A\beta$) の細胞外凝集体である老人斑およびリン酸化タウタンパクの神経細胞内凝集体である神経原線維変化 (NFT) が知られているが、前者の老人斑の生体 PET イメージング研究が進んでいる。そこで本報告では我々が行った老人斑のモデルマウスイメージングを通して、AD 病理について考察する。

2004 年にピッツバーグ大学の研究グループにより報告された [^{11}C]Pittsburgh compound-B (PIB) により AD の老人斑の画像化に初めて成功し、その後の臨床研究および大規模臨床研究 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) において発症前診断が可能であることが明らかとなっている。その後ピッツバーグ大学および NIH の研究グループが [^{11}C]PIB を用い家族性 AD 由来のアミロイド前駆タンパク (APP) を遺伝子導入した老人斑形成マウスにてイメージングを試みたが、いずれの報告も老人斑を画像化することが出来なかった。不思議なことに、同マウスの脳ホモジネート中の $A\beta$ 発現レベルは AD 患者死後脳サンプルの 20 倍高かったにも関わらず、マウスの [^{11}C]PIB 結合親和性は極めて低かった。このことから、遺伝子改変マウスおよび AD 間で老人斑を形成する $A\beta$ の分子種の組成の差異が考えられたが、この原因については解明されていなかった。これらの研究ではスウェーデン型家族性 AD 由来の APP を遺伝子導入した Tg2576 マウスに家族性 AD 由来の変異プレセニリン 1 (PS1) を導入した 2 重変異マウスを対象としていた。通常 Tg2576 マウスでは脳内に十分な老人斑を形成するのにおよそ 1 年半を要するが、変異 PS1 の導入により 3 ヶ月~6 ヶ月で老人斑が観察することが出来る。そこで我々は同じくスウェーデン型家族性 AD 由来の遺伝子を導入した高齢の APP23 マウスを対象に同様の検証を行った。PET およびオートラジオグラフィ法で評価を行ったところ、APP23 マウスでは 17 ヶ月齢から [^{11}C]PIB の老人斑への集積が確認され、加齢に伴って結合量は増加するという過去の報告とは相反する結果が得られた (図 1)。

そこで過去の論文との差異の原因について検証を行った。初めに [^{11}C]PIB 製剤の比放射能に 5 倍差があったため、既報と同程度の比放射能で PET スキャンを行ったところ、結合能は若干低下するものの、 [^{11}C]PIB の結合は十分観察可能であった。次に [^{11}C]PIB

は毒性が高い A β 42 に選択的に結合すると予想し、AD 患者の脳標本と APP23、Tg2576 および Tg2576/PS1 マウス 3 種の脳標本について [^{11}C]PIB 結合と A β 40 抗体の免疫染色像を比較した。この結果マウスの脳切片では [^{11}C]PIB 結合像と A β 42 の免疫染色像がほぼ一致していたものの、AD 死後脳標本の [^{11}C]PIB 結合は双方の A β に結合しており、A β 42 の分布とは無関係であった。AD 死後脳では N 末端側のアスパラギン酸が D 体化した A β 、1 位もしくは 7 位のアスパラギン酸がイソアスパラギン酸に変異した A β 、N 末端の 2 アミノ酸が切断され 3 位のグルタミン酸が環状化した A β (A $\beta_{3\text{pE}}$) など様々な A β が存在する。そこで、AD 死後脳で最も豊富に存在する A $\beta_{3\text{pE}}$ に着目し、[^{11}C]PIB 結合分布と A $\beta_{3\text{pE}}$ 免疫染色像を比較した。その結果 A $\beta_{3\text{pE}}$ の染色性は [^{11}C]PIB 結合密度と極めて一致しており、[^{11}C]PIB は A $\beta_{3\text{pE}}$ を特異的に認識していることが明らかとなった。特に Tg2576/PS1 マウスでは A $\beta_{3\text{pE}}$ の発現が極めて少なく、このことが過去の論文で [^{11}C]PIB の結合でみられなかった原因との結論に至った。

今回の動物 PET 結果から、アミロイド PET リガンド [^{11}C]PIB の結合機序を解明することに成功し、それまでさほど注目されていなかった A $\beta_{3\text{pE}}$ の AD 病理における重要性を示唆することが出来た。A $\beta_{3\text{pE}}$ はグルタミニルシクラーゼ (QC) により生成するが、後の報告でこの変異により凝集性が増しかつペプチダーゼ抵抗性を引き起こすことが明らかとなった。このことから、QC は AD 病理の進行と密接な関連性があるのではないかと考えられ、QC の阻害を標的とした新たな治療薬の開発が進むと期待される。また、A $\beta_{3\text{pE}}$ を過剰に産生する“より AD 病理に近い”モデル動物を開発し、A β の毒性について再考する必要があると考えられた。

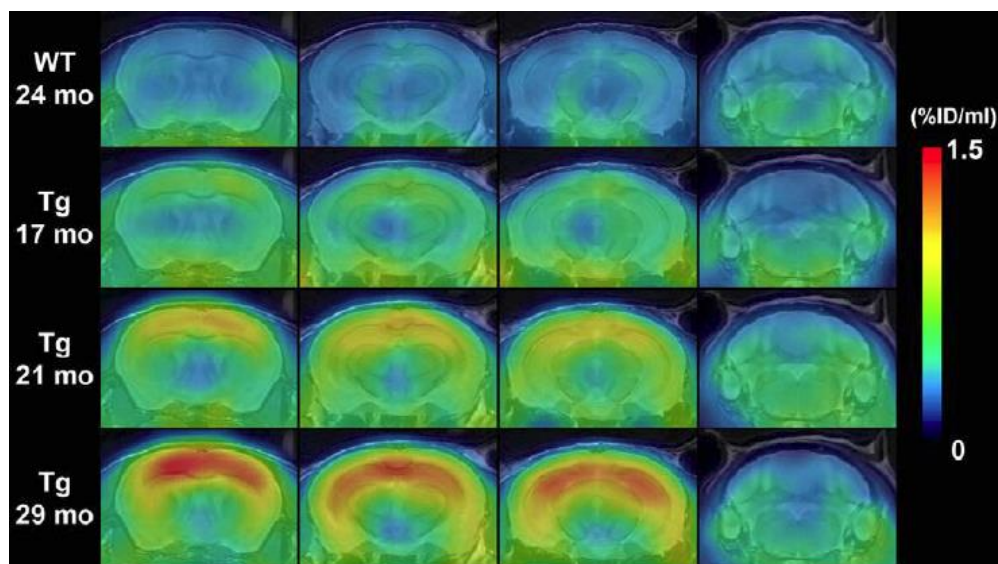


図 1 [^{11}C]PIB 投与後 30 分から 60 分の放射能平均画像。上段より 24 月齢の野生型マウス、17 月齢、21 月齢、29 月齢の APP23 マウスを示している。APP23 マウスにおいて皮質および海馬に [^{11}C]PIB の強い集積を認めるが (左から 3 列)、病理が出現しない野生型マウスの脳および小脳 (最右列) では集積は認められない。

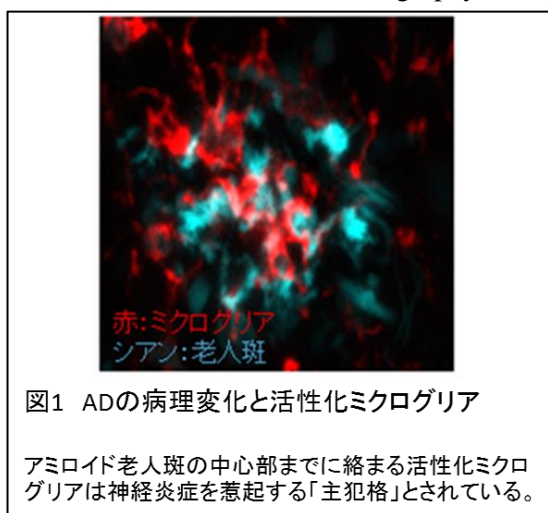
「神経炎症のイメージング」

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

分子神経イメージング研究プログラム

主任研究員 季 斌

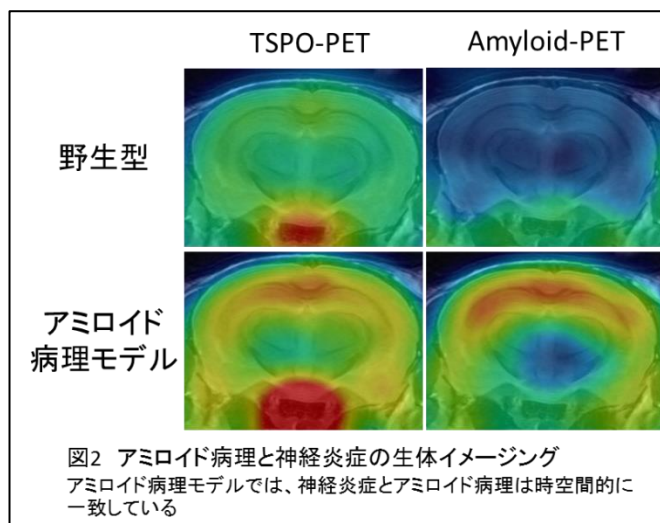
神経変性疾患は中枢神経の中の特定の神経細胞集団が徐々に脱落する疾患である。特
有な病的蛋白が蓄積することによる特定の神経細胞死で、疾患特有な症状を呈し、その
代表例として、アルツハイマー病(AD)を挙げることができる。 β アミロイドを主成分と
する老人斑、そしてリン酸化タウ蛋白を主成分とする神経原線維変化は AD の特徴的
的病変で、疾患の発症・進行にも関わると言われている。臨床剖検脳ではこれらの病理
的変化の近傍に、形態的に肥大し、活性化しているミクログリアはよく観察される (図
1)。ミクログリアは脳内グリア細胞の一種で、その機能は実に多彩で、脳内の老廃物を
貪食して、脳内環境をきれいに整備する「掃除屋」としての機能の他、神経免疫を担う
側面がある。免疫反応は生体の防御反応として、生体への異物の侵入を防ぐ一方、過剰
の免疫反応は組織障害をもたらす。神経免疫も同じく例外ではない。神経免疫を担うミ
クログリアが過剰に反応すると、種々のサイトカイン／ケモカイン、活性酸素、そして、
他の炎症性メディエーターを放出し、神経炎症を引き起こす。神経炎症は神経変性疾患
の発症・進行に重要な役割を果たすことを示唆する研究は数多く報告されており、その
重要性から、神経炎症を画像化する技術は臨床現場から求められている。ポジトロン断
層撮影(Positron Emission Tomography; PET)は放射性物質のシグナルを体外から三次元に



とらえ、再構築することにより、脳内分子
の挙動を非侵襲的に画像化技術として、実
験動物を用いる基礎研究からヒトを対象と
する臨床研究までに活用できる。
18kDa-translocator protein(TSPO)はミトコン
ドリアの外膜に存在するタンパク質で、そ
の機能について、不明な点が多いが、コレ
ステロールの膜輸送に関わると言われてい
る。中枢神経系では、健常脳にその発現量
が少ないが、神経障害における活性化ミク
ログリアに著しく発現誘導されることから、

ミクログリアのバイオマーカーとされてきた。現在、神経炎症の評価は主にミクログリ
アの活性化に伴う TSPO の発現誘導を計測することで行う。著者らは AD のアミロイド
とタウ病理をそれぞれモデル化したモデルマウス APP23 と PS19 を用いて、神経病理に
伴う TSPO の増加を生体イメージングで検出できた。アミロイド病理と TSPO の発現誘

導との緊密な関連性も認められた (図 2)。しかし、AD 或いは軽度認知機能障害(Mild cognitive impairment; MCI)患者を研究対象とするマルチトレーサー研究では、アミロイド病理と TSPO 発現誘導との時空間的関連は明確でないという研究報告は複数の研究機関によって発表されている。そのヒトと動物の研究結果の乖離について、TSPO が局



在する細胞種や遺伝子多型によって生じると考えられているが、未だ不明な点が多く、更なる検証が必要と思われる。

一方、TSPO 以外の神経炎症バイオマーカーのイメージングも検討されている。シクロオキシゲナーゼ(Cyclooxygenase; COX)は中枢神経系の炎症反応に密接に関わることから、神経炎症イメージングのターゲットとされている。特に

COX の亜型 COX2 は炎症反応に誘導される誘導型酵素なので、炎症反応のマーカーとして有望とされてきた。著者らはオリジナル抗 COX-2 抗体を用いて、PS19 マウスの脳内 COX-2 の発現誘導を調べたところ、病態進行に従って、タウ病理が顕著に現れる海馬と頭頂葉皮質に、COX-2 の発現誘導が確認された。そして、著者らは COX-2 の選択的阻害剤ロフェコキシブの ^{11}C 標識体(^{11}C -rofecoxib)を用いて、COX-2 リガンド開発を試みた。正常動物では、COX-2 の発現が最も多い小脳に ^{11}C -rofecoxib の特異的結合がオートラジオグラフィで検出された他、虚血モデルにおいて、神経細胞障害に一致して、COX-2 の発現誘導が免疫染色とオートラジオグラフィで確認された。しかし、生きたマウス個体を用いた生体イメージングでは、 ^{11}C -rofecoxib の特異的結合が検出されず、生体イメージングに使えるより親和性の高いトレーサーの開発が今後の課題である。

上述のように、神経炎症のイメージングとして、TSPO イメージングは動物実験では感度よく神経炎症をとらえることできているにも関わらず、臨床での応用は人の多様な遺伝的バックグラウンドにより、正確に TSPO をとらえているかに関してはいまだ議論する余地があり、新規神経炎症イメージングターゲットの開発を含む更なる研究が必要である。

「タウイメージング剤の開発」

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

分子神経イメージング研究プログラム

主任研究員 丸山 将浩

タウオパチーとはアルツハイマー病 (AD) をはじめとするタウタンパクで構成される特徴的な病理学的変化を形成する中枢性神経変性疾患群を指し、確定診断は死後剖検によりなされている。これら病変の形成は臨床症状が顕在化する前から始まっていることが病理学的研究によって明らかにされている。タウオパチー根治を目指した治療薬開発の機運が高まりつつある現在、症候が現れていない、或いは曖昧な段階において生前早期診断を下すことを実現する為に、脳脊髄液や血液、画像診断法による客観的診断法開発に解決策を見出すべく、様々な研究施設や企業によって新規診断薬開発研究が行われている。精度の高いタウオパチー診断を実現するためには、タウ病変そのものを正確に検出することが最も理想的である。現在最も有望視されているアプローチは、タウ病変に特異的に結合する診断薬を開発しイメージングに応用することである。画像診断法を導入する利点としては、脳領域特異的な情報を三次元的に得ることにより病理変化の分布に基づく鑑別診断や、同病変に対する治療法を導入した際にそのモニタリングにも応用し得ることにある。タウ病変が治療標的として認識されつつある現在、この変化を忠実に描出する技術の確立が必要となることを想定して、タウを標的としたイメージング剤を創出してヒト臨床応用に繋げるべく開発研究に着手した。

タウを画像化するイメージング剤の開発は大手の製薬企業をはじめとして様々な研究機関で行われているが、成功と呼べるものはなかなか存在しない。様々な原因が影響して成功に至らぬものと思われるが、そのなかでも使用する実験評価系が適切でない可能性が理由のひとつとして考えられる。もし化合物スクリーニング実験で使用している試験管内で作成した人工的なタンパク凝集体がヒト脳内で形成されるタウ凝集体とは構造が異なるならば、ヒト応用を実現できないのは容易に想像出来る。そこでまず、ヒトタウオパチーの病変を忠実に再現するモデルマウスの確保から始めた。ペンシルバニア大学で開発された PS19 タウモデルマウスとヒトタウオパチー組織を同大学から導入し、当マウスが形成するタウ病変と AD をはじめとするタウオパチー病変の特性を、マウス組織スライスを用いて既存のタウ染色剤や免疫組織学的な手法により対比評価し、両者は構造的に類似するものと判断した。よってこのマウスが脳内で形成するタウ病変に結合する化合物がタウオパチーにも結合するものと見做して作業を進めた。スクリーニングに用いた化合物は蛍光特性を有するものを pick-up し、病変を形成したマウス組織スライスに直接染色し、結合によって発生する蛍光シグナルの増加を蛍光顕微鏡下で観察することによって評価した。その結果、この病変に結合する一連の化合物には至適な分子長が存在することを発見した。また AD 組織染色を通じて、個々の化合物が持つ脂溶性に依存してアミロイド斑の結合性が変化し、構造修飾によってタウ病変により選択的な結合特性を有する薬剤開発が可能であることを見出した。得られた知見をもとに構造修飾を施し、PBB (Phenyl/Pyridinyl-Butadienyl-Benzothiazole) 1-5 を作成した。これらはどれもモデルマウスのタウ病変に結合し、ヒト AD や Pick 病、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症のタウ病変に結合することを染色実験で確認した (図 1.)。そこで PET イメージングに応用することを目指すべく、 ^{11}C でラジオアイソトープ標識した PBB2、3、5 を野生型マウスに注射して In vivo PET 撮影による薬物動態評価を行った。

PBB3 が脳移行・排出特性のバランスに最も優れており、病変を形成しているモデルマウス撮影評価においても標的結合選択性にも優れ、タウ PET イメージングに最もふさわしいイメージング剤と判断した(図 2.)。また、病変が形成されている領域の脊椎を開窓したモデルマウスに PBB3 を注射し、2-photon 蛍光イメージングを行ったところ、マウスのタウ病変に結合する様子をリアルタイムで視認することもできた。これらの基礎的評価過程を経て、 ^{11}C -PBB3 をヒトタウオパチー臨床 PET 応用に繋げることにした。

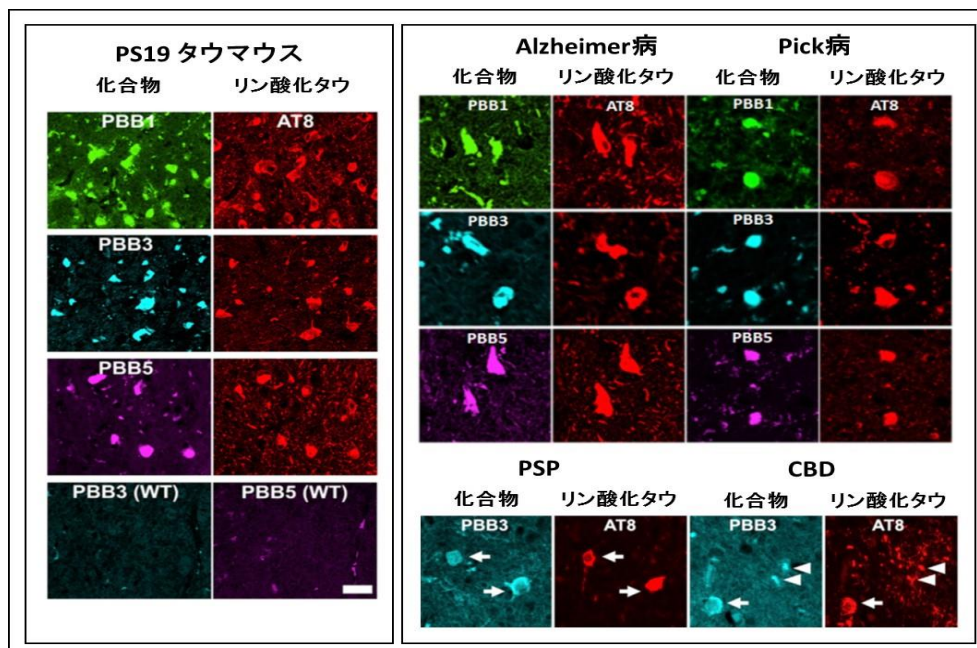


図 1. タウイメージング用に開発した PBB1、3、5 を用いて、PS19 タウマウスやヒトタウオパチー組織を染色した蛍光顕微鏡観察所見。対比染色として、ヒトリン酸化タウ抗体(AT8)染色を行った。PBB シリーズはモデルマウスやヒトタウオパチーのタウ病変に結合することがわかる。PSP：進行性核上性麻痺、CBD：皮質基底核変性症

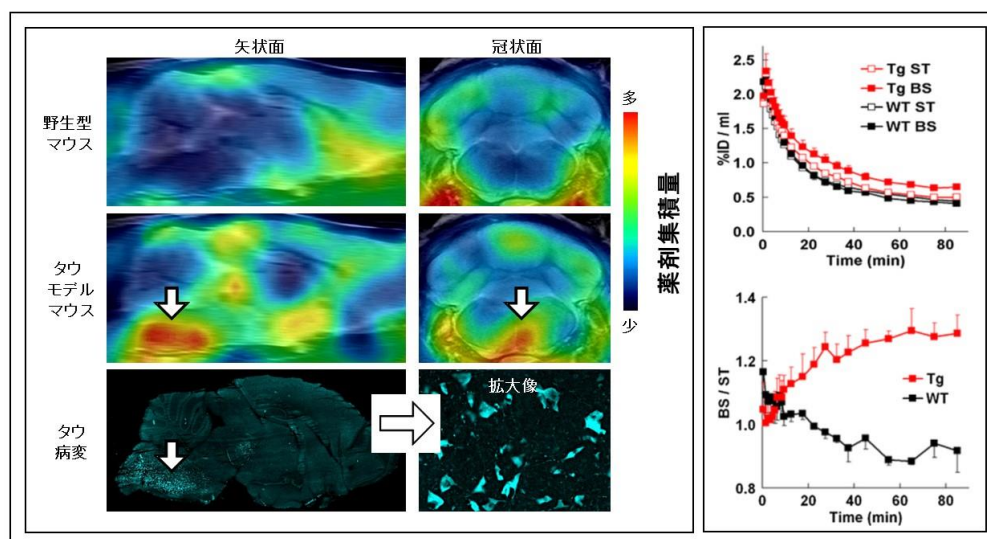


図 2. 左側：上から野生型、タウマウスの PET 写真。下段は撮影後解剖し対比のためにタウ染色した写真。病変が好発する脳幹部(小矢印)に PET シグナルが増加している。右側：野生型(WT)とタウマウス(Tg)の、線条体(ST)と脳幹(BS)における PET シグナル動態曲線と、線条体(ST)/脳幹(BS)比。PBB3 投与早期より脳幹でのシグナルが保持される結果、病変部を検出できることがわかる。

「精神・疾患におけるタウ蛋白蓄積の意味」

東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター

村山 繁雄

高齢者ブレインバンク（図 1）は、東京都健康長寿医療センターで剖検承諾時、開頭剖検と高齢者ブレインバンク登録同意をとった症例をコアとして構成され（図 2）、高齢者ブレインバンクネットワーク（図 3）を含む他施設ご遺族同意登録例、生前同意献脳登録例（図 4）を含む。登録例は高齢者ブレインバンク標準プロトコールに従い、タウアイソフォームを含む老化性変性型蛋白のスクリーニングを全例に施しており（図 5）、分布と程度を記載している（図 6）。必要に応じ凍結脳を用いた Western blot 解析、遺伝子異常の検索を行っている。国立精神・神経医療センターは神経難病中心の自施設並びに生前同意登録剖検例より構成されている。両者で神経病理学的検索法は統一し、インターネットを用いた合同神経病理カンファレンスにより、診断基準を一致させている。両施設がブレインバンクとして協力することで、老化研究、神経難病研究両方に対応できるシステムを構築している。

神経病理学的検索は、剖検から最終診断まで上級者の指導のもと、受け持ち大学院生が担当し、全ての過程においてエキスパートとなり拠点が構築できる人材の育成を目指している。ブレインバンク登録例を用いた疫学神経病理（臨床・画像・病理連関よりなる動的神経病理、分子神経病理情報を有する、多数例の検討）を学位のテーマとすることで、オリジナリティーの高い研究成果による発信を、国際誌に行っている。

本発表の主題のタウは、神経系細胞内においてのみ翻訳後異常修飾を受け、細胞障害を起こし蓄積をおこす。タウは alternative splicing により 6 つの isoform が存在し、神経細胞内に蓄積するタウは微小管結合能を 3 つ持つ 3 リピート（R）タウと 4 つ持つ 4R タウに分類される。神経細胞内に蓄積するタウは 3+4R から構成される PHF- tau の頻度が最も高く、アルツハイマー型神経原線維変化（ADNFT）、neuropil thread（NT）、neuritic plaque（NP）周囲の変性突起内に存在する。アストログリア、オリゴデンドログリアに蓄積するタウは 4R が主であり、thorn shaped astrocyte（TA）、oligodendroglial coiled body（OC）は疾患との特異性が不明である。神経細胞内 4R タウパチーとしては嗜銀顆粒（AG）性疾患、進行性核上性麻痺（PSP）、皮質基底核変性症（CBD）、FTDP17- tau（タウ遺伝子変異を伴う 17 番染色体に連鎖するパーキンソン症状を伴う前頭側頭型認知症）の大部分が含まれる。PSP では tuft shaped astrocyte（TA）、CBD では astrocytic plaque（AP）と呼ぶ疾患特異グリア内 4R タウ蓄積を認め、Western blot での特異バンドに対応する。神経細胞内 3R タウオパチーとしては、Pick 病（Pick 球を伴う）が代表である。

本シンポジウムでは、タウと老化、神経変性疾患、最近注目されている chronic traumatic encephalopathy を含む気分障害等精神疾患との関係を含め、我々の経験を呈示したい。

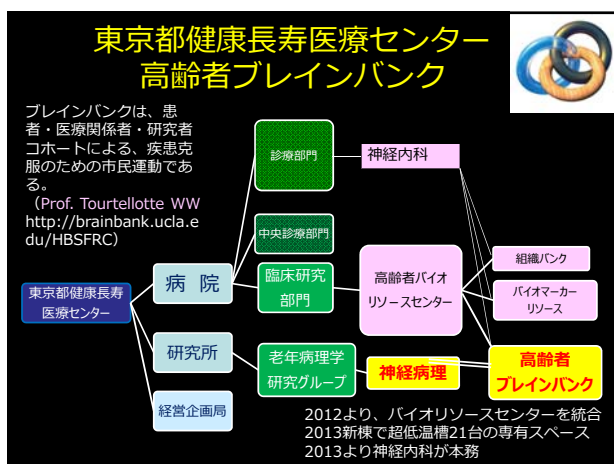


図1. 高齢者ブレインバンク機構図。病院と研究所を結合するかたちの事業である。

高齢者ブレインバンクプロジェクト

連続開頭剖検例に基づく研究リソースと、それを基盤とした前方視的臨床縦断研究。
(<http://www.mci.gr.jp/BrainBank>)

ブレインバンク

1. パラフィンブロック、ガラススライド
連続開頭剖検例 (1972.5-) : 7,235例
臨床・画像・病理所見はデータベース化
- >2. 部分凍結脳資源 (1995.1-) : 2,272例
DNA解析への資源
- >3. 凍結半脳資源 (2001.7-) : 924例
神経科学全般への資源

臨床縦断研究 認知症パス
パーキンソン病パス

両者の結合

図2. 高齢者ブレインバンクプロジェクト。1972年より蓄積を開始。臨床縦断研究との結合を目指している。

高齢者ブレインバンクネットワーク

施設	施設	臨床・病理	2011/12
Core : 高齢者ブレインバンク	ボジロン研究施設 :	村山繁雄・高尾昌樹	53/68
センター放射線科 :	センター神経内科 :	石井賢二 (PET)	
		徳丸阿耶 (MRI)	
		金丸和富 (髄液)	
Net :	国立精神・神経医療研究センター	齊藤祐子	14/10
	美原記念病院	美原盛・高尾昌樹	26/29
	東京大学医学部附属病院	清水 潤・池村雅子	29/28
	国立国際医療研究センター	竹内壮介・猪狩亨	22/23
	国立病院機構東京病院	栗崎博司・蛇澤晶	4/4
	同静岡てんかん神経医療センター	小尾智一	1/2
	同下志津病院	本吉慶史	1/1
	横浜労災病院	今福一郎・角田幸夫	11/1
	亀田総合病院	福武敏夫・星和栄	12/10
	福祉社病院	赤津裕康・橋詰良夫	42/36
	北里大学附属病院	荻野三枝子・三上哲夫	7/7
	徳島大学医学部附属病院	和泉 唯信・坂下直美	1/3
	防衛医科大学附属病院	東原真奈・河合俊明	1/2
	国際福祉大学三田病院	岩田信恵・相田 真介	2/2
			142/153
			88/83

2013.05 香川大学、2013.09 虎ノ門病院が参加

図3. 高齢者ブレインバンクネットワーク。筆頭研究者が診断責任を負うことで対応している。

高齢者ブレインバンク生前同意登録剖検

生前同意登録者46名 (2013年10月現在)

No.	年齢	性別	老年性疾患名	生前同意	おこなわれた施設	備考
①	80	男	— (心臓病)	本人	当センター	医師
②	83	男	家族性アルツハイマー病	家族	他施設 (遗体搬送)	
③	79	女	家族性アルツハイマー病	家族	他施設 (脳搬送)	②同胞
④	69	女	皮膚基底核変性症 (進行性非流暢性失語) + TDP-43蓄積症 (typeA)	家族	他施設 (遗体搬送)	夫 : 家族会世話人
⑤	86	女	アルツハイマー病 + 多発性脳梗塞	家族	他施設 (遗体搬送)	
⑥	91	男	アルツハイマー病 + アミロイドアンギオパチー + 嗜銀顆粒性疾患 + 海馬硬化 + TDP-43蓄積症 (typeA)	本人	他施設 (遗体搬送)	
⑦	84	女	進行性核上性麻痺 純粋無動	本人	他施設 (遗体搬送)	
⑧	89	女	— (結腸癌)	本人	当センター	⑥配偶者
⑨	84	男	脳梗塞	家族	当センター	
⑩	86	男	軽度認知障害 → アルツハイマー病	家族	当センター	
⑪	88	女	レビー小体型認知症	家族	他施設 (遗体搬送)	
⑫	93	女	パーキンソン病	本人	当センター	
⑬	99	女	レビー小体型認知症	家族	他施設 (遗体搬送)	
⑭	73	男	— (肺癌)	家族	他施設 (遗体搬送)	
⑮	111	女	— (肺炎・心不全)	家族	他施設 (遗体搬送)	
⑯	68	男	多系統萎縮症	家族	他施設 (遗体搬送)	
⑰	67	男	筋萎縮性側索硬化症	本人	他施設 (遗体搬送)	

図4. 高齢者ブレインバンク生前同意登録例。現時点で17例。

BBAR Degenerative Pathology Database

BBAR	Y90XX	A/G	CDR	PMI	NFT	AT8	SP	CERAD	Thal	LB	LB score	DLB 3rd
93M	3	11:22	4/3	3/3	2	2	5	4	4			Limbic (argyrophilic)
Grain	AA	AT	UD	TDP	ApoE	RIN						NPD
0.5/0.5	1C	1	3	T1M150	3/3	8.1						AD, LBD, CYDE

CDR (clinical dementia rating): 0-3
NFT (tangle: Braak Stage): 0-6
SP (senile plaque: Braak Stage): 0-3
Grain (argyrophilic grain, BBAR Stage): 0-3
AA (amyloid angiopathy, BBAR Stage): 0-3
Lewy (Lewy body, BBAR Stage): 0-3
AT (astrocytic tangle): 0-3
UD (ubiquitinated dots): 0-3
TDP (TDP-43): 0-3
NPD: neuropathologic diagnosis

図5. 高齢者ブレインバンク変性病理データベース。全ての症例にスクリーニングを行っている。

網羅的検索: CNS

tau, Lewy TDP, Aβ

Case No.	Age	Sex	Pathology	tau	Lewy TDP	Aβ
1	80	男	— (心臓病)	+	+	+
2	83	男	家族性アルツハイマー病	+	+	+
3	79	女	家族性アルツハイマー病	+	+	+
4	69	女	皮膚基底核変性症 (進行性非流暢性失語) + TDP-43蓄積症 (typeA)	+	+	+
5	86	女	アルツハイマー病 + 多発性脳梗塞	+	+	+
6	91	男	アルツハイマー病 + アミロイドアンギオパチー + 嗜銀顆粒性疾患 + 海馬硬化 + TDP-43蓄積症 (typeA)	+	+	+
7	84	女	進行性核上性麻痺 純粋無動	+	+	+
8	89	女	— (結腸癌)	+	+	+
9	84	男	脳梗塞	+	+	+
10	86	男	軽度認知障害 → アルツハイマー病	+	+	+
11	88	女	レビー小体型認知症	+	+	+
12	93	女	パーキンソン病	+	+	+
13	99	女	レビー小体型認知症	+	+	+
14	73	男	— (肺癌)	+	+	+
15	111	女	— (肺炎・心不全)	+	+	+
16	68	男	多系統萎縮症	+	+	+
17	67	男	筋萎縮性側索硬化症	+	+	+

図6. 変性病理分布。タウ、 α シヌクレイン、TDP43、アミロイド β 蛋白全てについて、分布を記載している。

「アルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症のタウイメージング」

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

分子神経イメージング研究プログラム 研究員

島田 斉

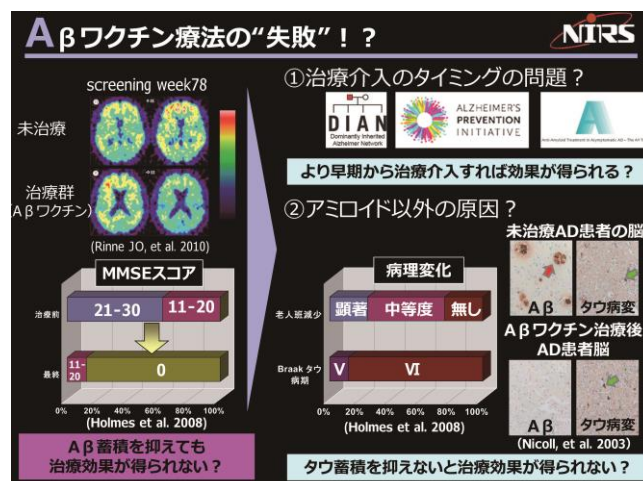
『アミロイドワクチンが“失敗”した！』。2012年の夏、認知症医療・研究に携わる医師・研究者達に冷水を浴びせるようなニュースが世界中を駆け巡った。Alzheimer病(AD)に対する根本治療薬となることを期待されていた、Bapineuzumabの第Ⅲ相試験の結果が明らかにしたことは、ワクチン(抗体療法)によりAD患者の脳内 β アミロイド($A\beta$)を除去出来ても、ADの進行を抑止し得ないという残酷な現実であった。ADの根治療法へ向け進んでいたはずの我々は、どこで舵を切り損ねてしまったのだろうか？

$A\beta$ 抗体療法が期待された効果を得られなかった原因としては、大きく二つの原因が想定される。一つは治療介入のタイミングの問題である、バイオマーカー研究の成果から、 $A\beta$ 蓄積は物忘れなどの臨床症状出現より15年以上前から始まっていると想定されており、AD発症時にはすでに $A\beta$ 蓄積は最重症の状態に至っていることから、AD発症後というのは $A\beta$ 抗体療法の時期としては遅すぎる、という考察がなされている。この仮説に対しては、現在遺伝性ADの変異遺伝子の未発症保因者に対する超早期介入研究(DIAN)などの研究が行われており、近い将来結果が明らかになる見通しである。

もう一つの理由として想定されているのが、 $A\beta$ とならびADの中核病理の一角をなすタウ蛋白病変(タウ)の影響である。 $A\beta$ と異なり、タウはAD発症後も病理学的に進行すること、さらに $A\beta$ よりもタウの方が神経障害に密接に関与していることを示唆する様々な知見が得られている。既述の臨床試験では、 $A\beta$ 抗体療法を受けたAD患者は、剖検時に $A\beta$ 病理は消失ないしは軽減していたが、タウの病理は最重症のステージまで進行していたという事が明らかになっている。すなわち $A\beta$ を抗体療法で除去しても、タウの病理は止まらずに、神経障害を進行させ続けた可能性が想定されている。

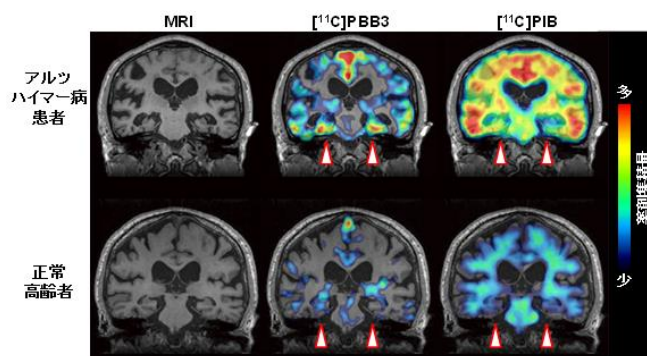
$A\beta$ ワクチン失敗の理由は？

AD発症後に $A\beta$ 病理をおさえても、
タウの病理は止まらない。



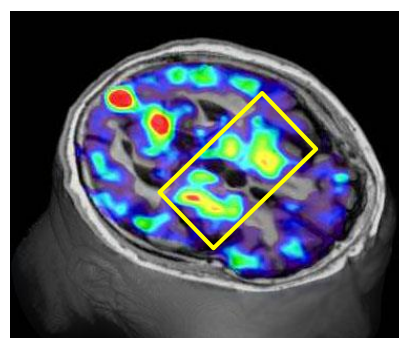
タウを標的とする治療は、AD 発症後に治療介入をしても、神経障害の進行を止める根本治療薬となり得る。さらには、タウは AD 以外の複数の認知症においても神経障害に密接に関与していると考えられており、タウの標的治療薬はこれらの疾患にも有効な可能性がある。しかしタウの標的治療薬開発における律速因子となるヒト生体におけるタウの可視化技術に関しては、タウは認知症の原因ごとに異なる複数の構成分子があることなどの要因もあり、今まで確立したものはなく、タウの標的治療薬の開発も進んでいなかった。

最近我々は、世界に先駆けて脳内タウ蛋白病変を PET で可視化する技術を確立した。我々の施設で行われた前臨床研究及び少数例を対象とした臨床研究において、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ はタウへの高い結合性と選択性を示し、AD ならびに非 AD 性認知症において、PET で評価したタウの集積程度や分布が、神経障害に密接に関与する可能性があること示した。



健常高齢者とアルツハイマー病患者の
タウイメージング

$[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ は AD の傍海馬領域において、タウの蓄積を反映する高い集積を認める。



大脳皮質基底核症候群における
タウイメージング

臨床症状と密接に関係する部位（大脳基底核など）に $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ の集積を認める

本講演では、我々が開発した $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ を用いたタウイメージング研究の最新の成果を紹介し、今後期待される展望についても考察したい。

募集

我々は $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ を用いたタウイメージングに関する共同研究提案や、放医研において共に研究をして頂ける大学院生・ポストクの希望をお待ちしております。直接お声掛け頂くか、島田(shimada@nirs.go.jp)まで御連絡を頂ければ幸甚です。



分子神経イメージング研究プログラム プログラム紹介

分子神経イメージング研究プログラムは、統合失調症、うつ病やアルツハイマー病などの精神・神経疾患を対象に、その病態の理解および早期診断法、さらに薬物などによる治療の評価法の開発を目標としてポジトロン断層撮像法 (PET) や磁気共鳴画像法 (MRI) を用いた臨床研究、および疾患モデル動物などを用いた基礎研究の両面からアプローチしています。これら領域横断的な研究により、精神・神経疾患における分子診断指標やイメージングバイオマーカーを確立して新しい薬や治療法の開発に貢献します。

URL: <http://www.nirs.go.jp/seika/brain/index.html>



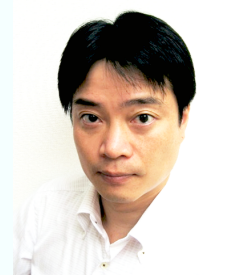
プログラムリーダー
須原 哲也

分子神経イメージング研究プログラム



脳分子動態チーム
チームリーダー
樋口 真人

精神神経疾患モデル動物の生体イメージング技術を病理・行動・電気生理などの解析技術と組み合わせることにより、疾患の診断や治療に直結する知見を得ることを目的としています。また、トレーサーと標的分子の結合が脳の生理的・病的状態でどのように変化するかを詳細に追跡して、生体分子イメージングで見えているものの背景にある分子間相互作用を明らかにすることに取り組んでいます。



神経情報チーム
チームリーダー
南本 敬史

不安や恐怖などの感情が正しく抑制され、やる気がみなぎることは、私たちの豊かな精神生活の基本です。感情や意欲など、情動のコントロール機能に不全が生じると精神・神経疾患を引き起します。これらの疾患モデルや正常の動物の情動に関わる脳情報を、ポジトロン CT (PET) など分子イメージング手法を中心に解析し、複雑な脳神経ネットワーク内で情動がコントロールされる仕組みを明らかにすることで精神・神経疾患の病態解明につなげます。



脳病態チーム
サブチームリーダー
山田 真希子

認知症やうつ病、統合失調症などの精神・神経疾患を対象に、ポジトロン断層装置 (PET) や磁気共鳴断層装置 (MRI) を用いて臨床研究の立場からその病態解明や早期診断法、治療評価法の開発に取り組んでいます。PET はさまざまな放射性薬剤いわゆる分子プローブを用いることにより脳神経受容体などの脳神経伝達機能の分子指標を生体において定量的に画像化することができるツールですが、これと MRI による心理学的、生理学的負荷試験下での脳神経活動の計測や脳神経線維構築等の解剖学的な計測を組み合わせる統合的に精神・神経疾患の病態を理解し、病態の分子指標の確立を目指します。

代表的研究成果

I. 精神疾患の病態生理

1. 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 : Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET., **Nature**, 385(6617): 634-636, 1997
2. 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 Neuropsychopharmacol**, 2(2): 73-82, 1999
3. Suhara T, Okubo Y, Yasuno F, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Nakashima Y, Nakayama K, Tanada S, Suzuki K, Halldin C, Farde L : Decreased dopamine D₂ receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia., **Arch Gen Psychiatry**, 59(1): 25-30, 2002
4. Ichimiya T, Suhara T, Sudo Y, Okubo Y, Nakayama K, Nankai M, Inoue M, Takano A, Maeda J, Shibuya H : Serotonin transporter binding in patients with mood disorders: a PET study with [¹¹C](+)-McN5652., **Biol Psychiatry**, 51(9): 715-722, 2002
5. Yasuno F, Suhara T, Ichimiya T, Takano A, Ando T, Okubo Y : Decreased 5-HT_{1A} receptor binding in amygdala of schizophrenia., **Biol Psychiatry**, 55(5): 439-444, 2004
6. Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Sudo Y, Inoue M, Ichimiya T, Takano A, Nakayama K, Halldin C, Farde L : Low dopamine D₂ receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia., **Am J Psychiatry**, 161(6): 1016-1022, 2004
7. Yasuno F, Ota M, Ando K, Ando T, Maeda J, Ichimiya T, Takano A, Doronbekov T-K, Fujimura Y, Nozaki S, Suhara T : Role of ventral striatal dopamine D₁ receptor in cigarette craving., **Biol Psychiatry** 1;61(11):1252-9, 2007.
8. Takahashi H, Fujimura Y, Hayashi M, Takano H, Kato M, Okubo Y, Kanno I, Ito H, Suhara T : Enhanced dopamine release by nicotine in cigarette smokers:a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study., **Int J Neuropsychopharmacol** 11(3):413-7, 2008.
9. Asai Y, Takano A, Ito H, Okubo Y, Matsuura M, Otsuka A, Takahashi H, Ando T, Ito S, Arakawa R, Asai K, Suhara T : GABAA/Benzodiazepine receptor binding in patients with schizophrenia using [¹¹C]Ro15-4513, a radioligand with relatively high affinity for alpha5 subunit., **Schizophrenia Research** 99(1-3):333-40, 2008.

10. Nozaki S, Kato M, Takano H, Ito H, Takahashi H, Arakawa R, Okumura M, Fujimura Y, Matsumoto R, Ota M, Takano A, Otsuka A, Yasuno F, Okubo Y, Kashima H, Suhara T, Regional dopamine synthesis in patients with schizophrenia using L-[beta-¹¹C]DOPA PET., **Schizophrenia Research** 108(1-3):78-84, 2009.
11. Arakawa R, Ichimiya T, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Yasuno F, Kato M, Okubo Y, Suhara T : Increase in thalamic binding of [¹¹C]PE2I in patients with schizophrenia: A positron emission tomography study of dopamine transporter., **J Psychiatr Res.** 43(15):1219-23, 2009.
12. Oh-Nishi A, Obayashi S, Sugihara I, Minamimoto T, Suhara T : Maternal immune activation by polyribonucleosinic-polyribocytidilic acid injection produces synaptic dysfunction but not neuronal loss in the hippocampus of juvenile rat offspring., **Brain Res.** 1363, 170-9, 2010.
13. Takano A, Arakawa R, Ito H, Tateno A, Takahashi H, Matsumoto R, Okubo Y, Suhara T : Peripheral benzodiazepine receptors in patients with chronic schizophrenia: A PET study with [¹¹C]DAA1106., **Int J Neuropsychopharmacol.** 13(7):943-50, 2010.

II. 精神疾患治療薬の評価

1. Suhara T, Takano A, Sudo Y, Ichimiya T, Inoue M, Yasuno F, Ikoma Y, Okubo Y : High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography., **Arch Gen Psychiatry** 60(4): 386-391, 2003
2. Takano A, Suhara T, Ikoma Y, Yasuno F, Maeda J, Ichimiya T, Sudo Y, Inoue M, Okubo Y : Estimation of the time-course of dopamine D₂ receptor occupancy in living human brain from plasma pharmacokinetics of antipsychotics., **Int J Neuropsychopharmacol**, 7(1): 19-26, 2004
3. Takano A, Suhara T, Yasuno F, Suzuki K, Takahashi H, Morimoto T, Lee YJ, Kusuhara H, Sugiyama Y, Okubo Y : The antipsychotic sultopride is overdosed: a PET study of drug-induced receptor occupancy in comparison with sulpiride., **Int J Neuropsychopharmacol**, 9(5): 539-45, 2006.
4. Takano A, Kusuhara H, Suhara T, Ieiri I, Morimoto T, Lee YJ, Maeda J, Ikoma Y, Ito H, Suzuki K, Sugiyama Y : Evaluation of in vivo P-glycoprotein function at the blood-brain barrier among MDR1 gene polymorphisms by using ¹¹C-verapamil., **J Nucl Med**, 47(9), 1427-33, 2006
5. Takano A, Suzuki K, Kosaka J, Ota M, Nozaki S, Ikoma Y, Tanada S, Suhara T : A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy.,

Psychopharmacology, 185(3):395-9, 2006.

6. Arakawa R, Ito H, Takano A, Takahashi H, Morimoto T, Sassa T, Ohta K, Kato M, Okubo Y, Suhara T : Dose finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D₂ receptor occupancy of patients with schizophrenia., **Psychopharmacology**, 197(2), 229-35, 2008.
7. Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Kodaka F, Okumura M, Otsuka T, Suhara T : Effects of the antipsychotic risperidone on dopamine synthesis in human brain measured by positron emission tomography with L-[beta-¹¹C]DOPA: a stabilizing effect for dopaminergic neurotransmission?, **J Neurosci** 29(43):13730-4, 2009.
8. Saijo T, Maeda J, Okauchi T, Maeda J, Morio Y, Kuwahara Y, Suzuki M, Goto N, Suzuki K, Higuchi M, Suhara T : Utility of small animal positron emission tomographic imaging of rats for preclinical development of drugs acting on serotonin transporter., **Int J Neuropsychopharmacol.** 12(8):1021-32, 2009.
9. Tokunaga M, Seneca N, Shin RM, Maeda J, Obayashi S, Okauchi T, Nagai Y, Zhang MR, Nakao R, Ito H, Innis RB, Halldin C, Suzuki K, Higuchi M, Suhara T : Neuroimaging and physiological evidence for involvement of glutamatergic transmission in regulation of the striatal dopaminergic system., **J Neurosci**, 29(6), 1887-1896, 2009.
10. Sekine M, Arakawa R, Ito H, Okumura M, Sasaki T, Takahashi H, Takano H, Okubo Y, Halldin C, Suhara T : Norepinephrine transporter occupancy by antidepressant in human brain using positron emission tomography with (S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂., **Psychopharmacology (Berl)**, 210(3), 331-6, 2010
11. Arakawa R, Okumura M, Ito H, Takano A, Takahashi H, Takano H, Maeda J, Okubo Y, Suhara T : Positron emission tomography measurement of dopamine D₂ receptor occupancy in the pituitary and cerebral cortex: relation to antipsychotic-induced hyperprolactinemia., **J Clin Psychiatry**. 71(9):1131-7, 2010.

III. 人間行動の脳内メカニズム

1. Yasuno F, Suhara T, Nakayama T, Ichimiya T, Okubo Y, Takano A, Ando T, Inoue M, Maeda J, Suzuki K : Inhibitory effect of hippocampal 5-HT_{1A} receptors on human explicit memory., **Am J Psychiatry**, 160(2): 334-340, 2003
2. Takano A, Arakawa R, Hayashi M, Takahashi H, Ito H, Suhara T : Relationship between neuroticism personality trait and serotonin transporter binding., **Biol Psychiatry** 15;62(6):588-92, 2007.
3. Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y. : When your gain

is my pain and your pain is my gain: neural correlates of envy and schadenfreude., **Science**, 323(5916):937-9, 2009.

4. Takahashi H, Takano H, Kodaka F, Arakawa R, Yamada M, Otsuka T, Hirano Y, Kikyo H, Okubo Y, Kato M, Obata T, Ito H, Suhara T : Contribution of dopamine D₁ and D₂ receptors to amygdala activity in human., **J Neurosci**, 30(8), 3043-7, 2010.
5. Takahashi H, Matsui H, Camerer C, Takano H, Kodaka F, Ideno T, Okubo S, Takemura K, Arakawa R, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T : Dopamine D₁ receptors and nonlinear probability weighting in risky choice., **J Neurosci**, 30(49), 16567-72, 2010.
6. Ito H, Kodaka F, Takahashi H, Takano H, Arakawa R, Shimada H, Suhara T : Relation between Presynaptic and Postsynaptic Dopaminergic Functions Measured by Positron Emission Tomography: Implication of Dopaminergic Tone., **J Neurosci**, 31(21), 7886-90, 2011
7. Yamada M, Camerer CF, Fujie S, Kato M, Matsuda T, Takano H, Ito H, Suhara T, Takahashi H : Neural circuits in the brain that are activated when mitigating criminal sentences., **Nat Commun**, 3(759), 2012.
8. Takahashi H, Takano H, Camerer CF, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Tamari Y, Takemura K, Arakawa R, Kodaka F, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T : Honesty mediates the relationship between serotonin and reaction to unfairness., **Proc Natl Acad Sci U S A**, 109(11), 4281-4, 2012
9. Yamada M, Uddin LQ, Takahashi H, Kimura Y, Takahata K, Kousa R, Ikoma Y, Eguchi Y, Takano H, Ito H, Higuchi M, Suhara T : Superiority illusion arises from resting-state brain networks modulated by dopamine., **Proc Natl Acad Sci USA** 110(11):4363-67, 2013.
10. Takahashi H, Fujie S, Camerer C, Arakawa R, Takano H, Kodaka F, Matsui H, Ideno T, Okubo S, Takemura K, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T : Norepinephrine in the brain is associated with aversion to financial loss., **Mol Psychiatry**, 18(1), 3-4, 2013

IV. 認知症の病態生理と治療

1. Maeda J, Ji B, Irie T, Maruyama M, Okauchi T, Staufenbiel M, Iwata N, Saido CT, Suzuki K, Higuchi M, Suhara T : Longitudinal, quantitative assessment of amyloid, neuroinflammation and anti-amyloid treatment in a living mouse model of Alzheimer's disease enabled by positron emission tomography., **J Neurosci** 10:27(41):10957-68, 2007.

2. Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, Huang SM, Iwata N, Saido TC, Maeda J, Suhara T, Trojanowski JQ, Lee VM : Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model., **Neuron** 1;53(3):337-51, 2007.
3. Yasuno F, Ota M, Kosaka J, Ito H, Higuchi M, Doronbrkov TK, Nozaki S, Fujimura Y, Koeda M, Asada T, Suhara T : Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in Alzheimer's disease measured by positron emission tomography with [¹¹C]DAA1106., **Biol Psychiat** 15;64(10):835-41, 2008.
4. Ji B, Maeda J, Sawada M, Ono M, Okauchi T, Inaji M, Zhang M. R, Suzuki K, Ando K, Matthias S, John Q. T, Virginia M.-Y. Lee, Higuchi M, Suhara T : Imaging of peripheral benzodiazepine receptor expression as biomarkers of detrimental versus beneficial glial responses in mouse models of Alzheimer's and other CNS pathologies., **J Neurosci**, 28(47), 12255-67, 2008
5. Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, Aotsuka A, Sato K, Tanaka N, Ota T, Asahina M, Fukushima K, Kuwabara S, Hattori T, Suhara T, Irie T : Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET., **Neurology**. 73(4):273-8, 2009.
6. Hirano S, Shinotoh H, Shimada H, Aotsuka A, Tanaka N, Ota T, Sato K, Ito H, Kuwabara S, Fukushima K, Irie T, Suhara T :Cholinergic imaging in corticobasal syndrome, progressive supranuclear palsy, and frontotemporal dementia., **Brain** 133(pt7):2058-2068, 2010
7. Maeda J, Zhang MR, Okauchi T, Ji B, Ono M, Hattori S, Kumata K, Iwata N, Saido TC, Trojanowski JQ, Lee VM, Staufenbiel M, Tomoyama T, Fukumura T, Suhara T, Higuchi M : In vivo positron emission tomographic imaging of glial responses to amyloid- β and tau pathologies in mouse models of Alzheimer's disease and related disorders., **J Neurosci**, 31(12), 4720-30, 2011
8. Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M : Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls., **Neuron** 79(6):1-15, 2013.

第8回分子イメージング研究センターシンポジウム
ワーキンググループ

事務局：分子イメージング研究センター
運営企画ユニット研究推進・運営室

委員長	須原 哲也	分子神経イメージング研究プログラム プログラムリーダー
オブザーバー	藤林 靖久	分子イメージング研究センター長
委員	樋口 真人	分子神経イメージング研究プログラム 脳分子動態チーム チームリーダー
	南本 敬史	分子神経イメージング研究プログラム 神経情報チーム チームリーダー
	山田 真希子	分子神経イメージング研究プログラム 脳病態チーム サブチームリーダー
	三枝 公美子	研究推進・運営室 室長
	加藤 悠子	研究推進・運営室 研究員
	園田 千絵	研究推進・運営室 係員
	豊田 裕子	研究推進・運営室 事務職員
	黒川 正代	研究推進・運営室 事務職員

独立行政法人 放射線医学総合研究所
第8回分子イメージング研究センターシンポジウム
「精神・神経疾患の分子イメージング ―基礎から臨床への展開―」

発行年月 2013 年 12 月

編集発行 独立行政法人 放射線医学総合研究所

郵便番号 263-8555

連絡先 独立行政法人 放射線医学総合研究所

分子イメージング研究センター 運営企画ユニット 研究推進・運営室

TEL: 043-206-4706 FAX: 043-206-4079

メールアドレス micsypo@nirs.go.jp

ホームページ <http://www.nirs.go.jp>

印刷 株式会社 さくら印刷

©2013 独立行政法人 放射線医学総合研究所

Printed in Japan

ISBN 978-4-938987-84-8

NIRS-M-263