

放射線医学総合研究所 特別上席研究員

須原 哲也

「精神分裂病(統合失調症)における神経伝達の異常」

1. 研究実施の概要

統合失調症（精神分裂病）は若年期に発症し、幻覚妄想などの陽性症状、感情鈍麻や意欲の減退といった陰性症状を発現して古くは次第に慢性化、荒廃化すると考えられてきた。しかし抗精神病薬、特に近年の非定型抗精神病薬の開発によって多くの統合失調症患者の社会への復帰が可能になってきているが、その一方で疾患の病態生理は未だに不明な点が多く、薬物の開発や臨床利用も経験的な方法によるところが多いのが現状である。本プロジェクトでは非侵襲的画像解析を用いて、統合失調症の神経伝達機能の異常に関し、主にポジトロンCT(PET)を用いて検討し、さらに抗精神病薬による脳内受容体の占有率測定や、新しいポジトロン標識リガンドの開発・評価を行った。特に統合失調症では脳内のドーパミン神経伝達の異常が予想されていることから、脳内のドーパミン神経伝達に関わる受容体や、ドーパミン神経伝達を修飾する神経系の測定に向けた取り組みを行った。

脳内ドーパミン D2 受容体は線条体に高密度に分布しており、これまでのドーパミン D2 受容体研究は線条体を中心に行われてきた。しかしこれまでの統合失調症の機能研究はむしろ大脳皮質や視床における機能異常が報告されている。我々は高親和性リガンド FLB 457 を ^{11}C で高比放射能標識を行うことによって線条体外ドーパミン D2 受容体の定量評価を行った。正常被検者を対象とした測定では、 $[^{11}\text{C}]\text{FLB 457}$ の比放射能を変えた複数回の測定から *in vivo* での Scatchard 解析を行い、線条体外のドーパミン D2 受容体密度を測定し、前頭葉で 0.8 ± 0.2 pmol/ml、視床で 2.3 ± 0.6 pmol/ml という値を得た。この値は線条体の 2-8% に相当する低値であった。これらの値が正常の加齢でどのように変化するかを検討したところ、大脳皮質領域で 10 年で約 10% 低下することが分かった。一方人格の形成にドーパミン神経伝達関わっている可能性が示唆されていることから、我々は線条体外ドーパミン D2 受容体と人格指標の一つである新奇性追求の関連について検討を行い、右島部においてドーパミン D2 受容体結合能と新奇性尺度の間で強い相関を見出している。

統合失調症では同意の得られた抗精神病薬未服用の患者 11 名と正常被検者 18 名の比較を行うことができた。ドーパミン D2 受容体の定量は 1 回の測定から求められる結合を指標に比較を行ったところ、予想に反して前部帯状回において統合失調症群で有意な低値が認められ、陽性症状と負の相関が認められた。ドーパミン D2 受容体は錐体細胞および GABA 介在神経上に存在することが知られており、統合失調症の死後脳の検索では前部帯状回における介在神経の変性もしくは脱落が報告されていることから D2 受容体結合の低下は介在神経のドーパミン神経系に対する抑制的調節機能の障害を反映するものと解釈している。視床は線条体外では最もドーパミン D2 受容体密度が高いが、視床全体で評価すると正常対照群との間に有意な差は見出せなかった。一方視床は複数の核を中心とする下位領域からなりそれぞれが異なる投射部位と関連していることから、視床を分割して評価したところ主に背内側核と視床枕を含む領域で統合失調症において有意な低値が認められた。他の神経伝達物質受容体に関しては、非定型抗精神病薬の作用部位としてセロトニン (5-HT) 受容体が注目されていることから、セロトニン 2A(5-TH_{2A}) 受容体とセロトニン

1A(5-HT_{1A})受容体の測定を行った。測定時期と対象は異なるが 5-HT_{2A} 受容体に関しては統合失調症では正常対照群との間に有意な差は認められなかったが、5-HT_{1A} 受容体は扁桃体で有意に低く不安／抑うつ症状とに相関が認められた。一方統合失調症で GABA 系の異常が示唆されたことから、ベンゾジアゼピン受容体の測定を行ったが、測定した 8 例と対照群 10 例の間に統計的に有意な差は見出だせなかった。ドーパミン神経系の調節障害という観点から統合失調症を見た場合、ドーパミン神経におけるドーパミンの代謝回転と治療による経時変化は重要であると考え、^[14C]DOPA の脳の各領域での取り込み評価を開始したが、この測定は現在のところ症例 2 例の予備段階にとどまっている。一方統合失調症の脳に形態変化が伴うとの報告は多いが、我々は小脳虫部が有意に小さいこと、さらに側脳室の大きさで測定した経時変化で、統合失調症においては正常対照群に比較して経時的な拡大率が有意に大きいことを明らかにした。このことは今後経時的な機能変化を追っていくことの重要性を示唆している。

統合失調症の治療に関連して、我々は大脳皮質領域における抗精神病薬によるドーパミン D2 受容体の用量と占有率との関係を明らかにした。また抗精神病薬リスペリドンは血中濃度の半減期が約 18 時間であるのに対し、脳内ドーパミン D2 受容体占有率の半減期は約 80 時間と大きな乖離があることも明らかにした。この事実は抗精神病薬のような特異結合を持つ薬物では血中動態は必ずしも標的部位の動態を反映しないことを示している。我々はこれらの結果を総合して、*in vivo* の ED50 と薬物の血中動態から受容体占有率の時間変化のシミュレーションを行い、*in vivo* の ED50 が小さくなるに従い受容体占有率の半減期が延長することを示した。一方統合失調症の治療においては非定型抗精神病薬のクロザピンの作用機序が議論になっている。これまでの報告からクロザピンは高用量でもドーパミン D2 受容体を十分占有しないことが問題となっていたことから、我々はサルを用いて高用量のクロザピンによるドーパミン D2 受容体の占有率とその時間変化を測定した。その結果高用量ではクロザピンでもドーパミン D2 受容体を 80%以上占有するが、占有率は時間と共に急速に低下することを明らかにした。このように占有率の時間変化は抗精神病薬治療において重要な指標であり、薬物の特性を考慮した治療計画を立てる上で、先に述べたシミュレーションの関係式は臨床的に極めて有用な指標を提供できるものと予想される。

電気けいれん療法はうつ病と統合失調症に有効な治療法であるが、その機序はほとんど分かっていない。我々は今回同意の得られたうつ病患者を対象に、治療前後のドーパミン D2 受容体と 5-HT_{1A} 受容体を測定し、治療後 1 日目に 5-HT_{1A} 受容体の結合能のみが約 20% 上昇することを見出した。5-HT_{1A} 受容体の機能に関しては不明な点も多いが、今回のうつ病患者の測定では治療前の受容体結合は正常対照群に比較して有意に低かったことから、気分との重要な関連が示唆される。一方海馬の 5-HT_{1A} 受容体は、正常被検者を用いた測定から、記憶と強い関連があることが明らかになった。

PET を用いた研究においては *in vivo* で有効なリガンドの有無が、測定範囲を決定する。

また *in vivo* の条件下では、内在性伝達物質の影響を受けるか受けないかなど、リガンドによって *in vitro* の条件とは異なる特性を検証する必要がある。我々が用いた¹¹C]FLB 457 および¹¹C]WAY 100635 は内在性の伝達物質を変化させた動物実験において、その結合が内在性の伝達物質の量によって変化しないことから、受容体の密度を反映するものと評価した。新規のリガンド開発に当たっては、生体内で特異結合が評価できるかどうかが重要である。今回我々は3種類のドーパミン D4 受容体リガンドを評価したが、いずれも *in vivo* で特異結合を見出せなかった。一方ドーパミン受容体以外にドーパミン神経伝達を修飾する可能性のある受容体リガンドとして 5-HT₇ 受容体リガンドも評価したが、十分な特異結合は見出せなかった。ドーパミン神経伝達の修飾に関して統合失調症ではグルタミン酸神経系が注目されているが、現在までに *in vivo* で有効なリガンドは開発されていない。我々は NMDA 型グルタミン酸受容体の種々の薬物結合部位 (図 1) に選択的な薬物の ¹¹C もしくは ¹⁸F 標識誘導体を設計開発し PET トレーサーとしての有効性を動物で評価した。

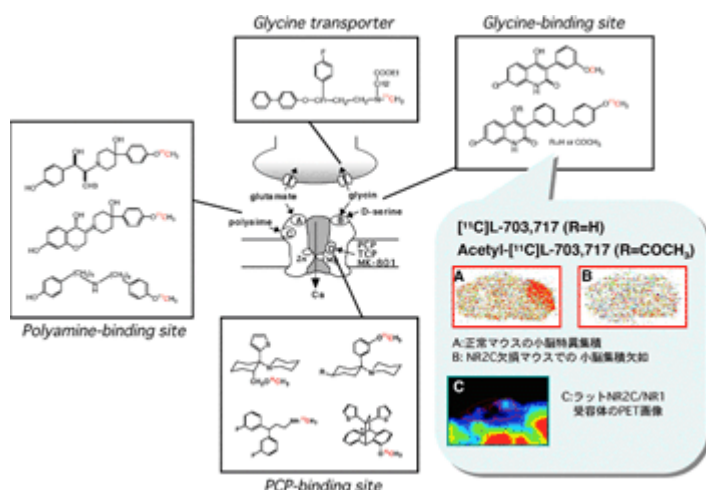


図 1) NMDA 受容体の薬物結合部位と選択的な PET トレーサー

しかし図 1 に示した多くのトレーサーについて *in vitro* で見られた NMDA 受容体への特異結合が *in vivo* 条件下で消失していた。例外として、グリシン結合部位に選択的な¹¹C]L-703,717 が小脳の NR2C/NR1 サブユニットに *in vivo* 条件下でのみ選択的に結合することを発見し、その脳移行性を改善したプロドラッグ体である Acetyl-¹¹C]L-703,717 を臨床利用可能な PET トレーサーと

して開発した。NMDA 受容体のリガンドに見られた *in vitro* 結合と *in vivo* 結合の乖離は、生体中での NMDA 受容体の複雑な活性調節機構を反映した結果であると推察された。従ってこの乖離の原因を明らかにすることが NMDA 受容体の機能解明につながると同時に、今まで困難であったグルタミン酸受容体の PET リガンドの効率的な開発を可能にするものと考えられる。

2. 研究構想

統合失調症をはじめとする精神疾患では脳内の神経伝達機能の異常が示唆されているにもかかわらず、治療薬の効果を見る以外に生体でその異常を確認する方法は限られている。PET は脳内神経伝達物質受容体などを、特異的なリガンドをポジトロン標識することによって体外計測を可能にする。本プロジェクトでは我々が先に PET 研究によって明らかにした、統合失調症の前頭前野におけるドーパミン D1 受容体の低値と陰性症状との相関が得

られた事実を基礎にして、統合失調症の大脳皮質のドーパミン神経伝達とその修飾機構の異常を探ることを目指した。プロジェクトは大きく統合失調症の臨床研究を行うグループと、新規リガンドの開発および動物 PET を用いて *in vivo* でのリガンドの評価を行うグループに分けて研究を遂行した。

臨床研究はまず大脳皮質領域でドーパミン D2 受容体の定量解析ができるかどうかを正常被検者を対象に検討し、次いでそこで評価した定量法を基に統合失調症を対象とした測定に入ることを計画した。PET の測定に合わせて、正常被検者には人格評価の質問紙を記入してもらい、統合失調症においては複数の評価者が症状評価を行う体制で行った。また脳の形態情報を得るための MRI 測定も同時に行った。統合失調症患者のリクルートは倫理的な問題も十分熟知しているグループの医師が所属する研究協力病院から行う体制をとった。

臨床研究に並行して新規リガンドの開発と評価を行っていった。新規リガンドの開発に当たっては、目的とする受容体などに選択的な既存の薬物をリード化合物としてそのポジトロン核種(^{11}C , ^{18}F)標識誘導体を開発し、次に小動物やサルを用いてポジトロン標識体の PET トレーサとしての有効性を評価した (図 2)。

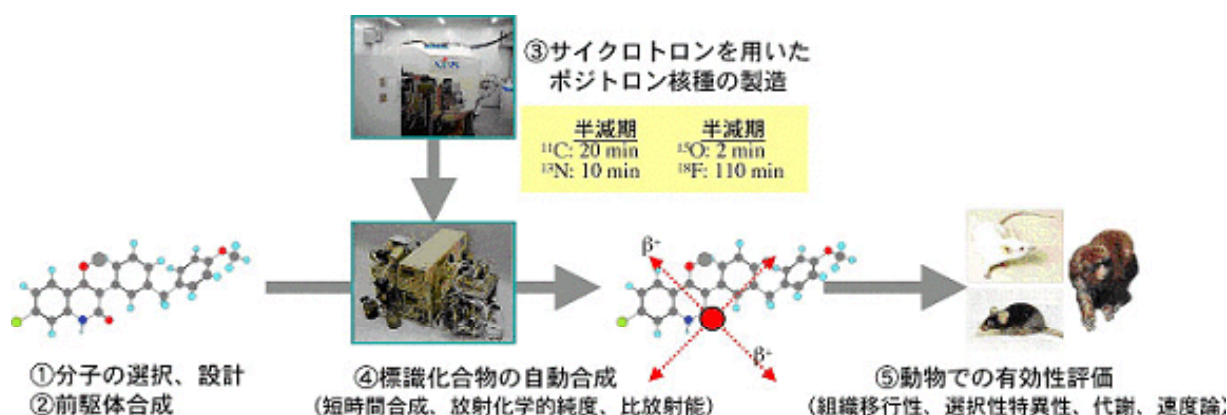


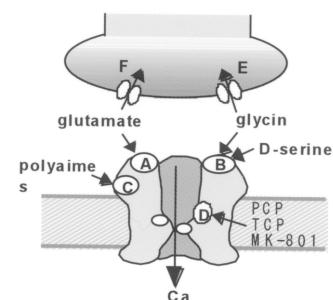
図 2 超短半減期ポジトロン核種を用いる PET トレーサの開発過程

特に本プロジェクトでは、世界的にこれまで有効な *in vivo* リガンドが開発されていないグルタミン酸受容体のリガンド開発に重点を置くこととして、NMDA 型グルタミン酸受容体の種々の薬物結合部位 (図 3) に選択的な薬物の合成を九州大学大学院薬学研究院が主に担当し、その ^{11}C もしくは ^{18}F 標識誘導体標識と *in vivo* での評価を放医研が担当した。

研究の進展に伴い臨床研究では、結果の解釈に内在性の伝達物質がどのように関わるかが問題となり、サルも用い

図 3 : NMDA 型グルタミン酸受容体の薬物結合部位

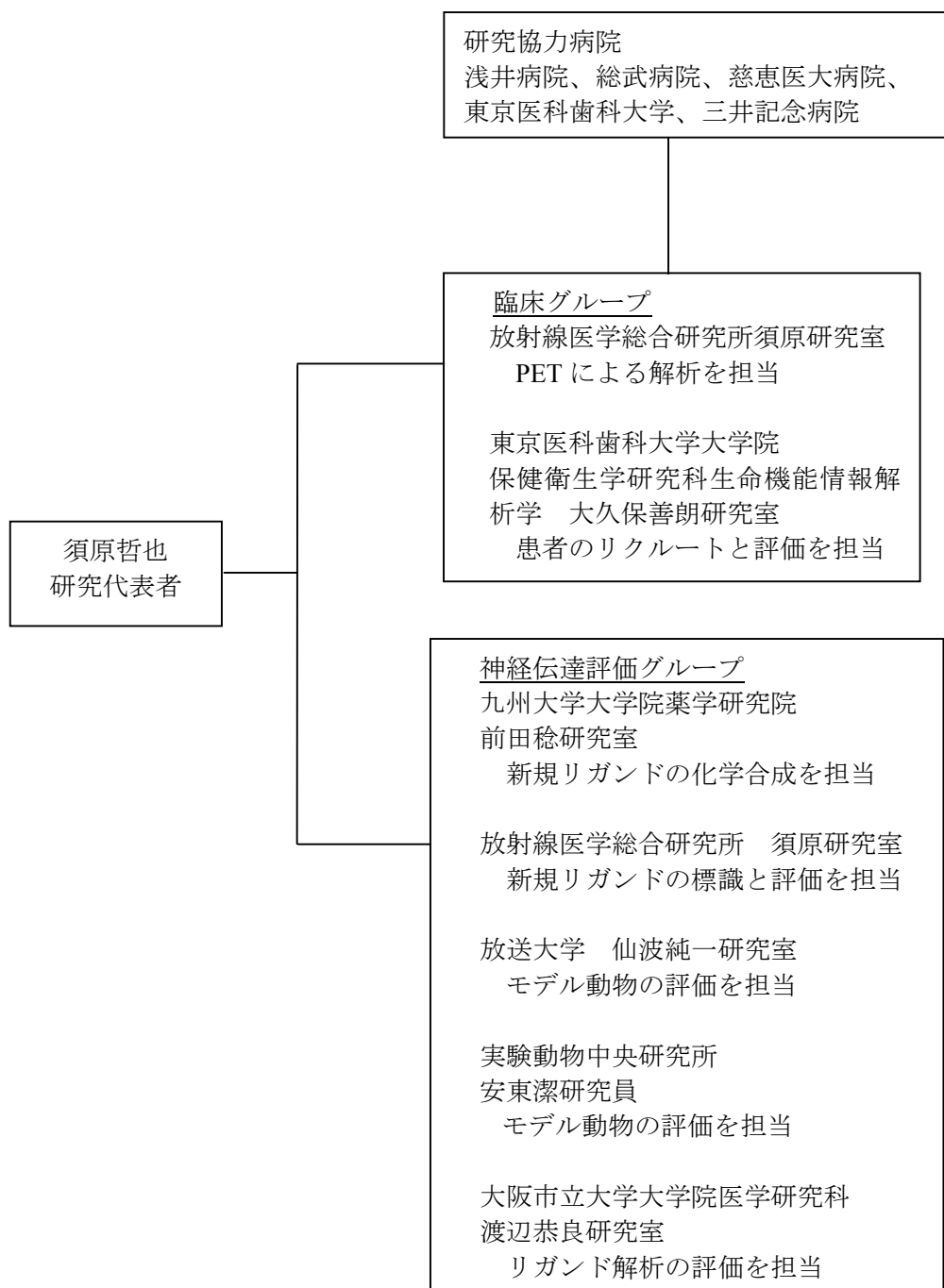
- A : グルタミン酸結合部位
- B : グリシン結合部位
- C : ポリアミン結合部位
- D : イオンチャンネル部位
- E : グリシントランスポーター



た methamphetamine の負荷実験など、内在性の伝達物質を変化させた実験が必要となってきた。一方新規リガンド開発研究においても in vitro の分布と in vivo の分布が異なる結果が得られるなど、生体内でリガンド結合に影響を与える因子の解析が重要なテーマとなってきた。

3. 研究実施体制

(1) 体制



4. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ、ミーティング等

| 年月日 | 名称 | 場所 | 参加人数 | 概要 |
|-----------|----------------------|------------|------|-----------------------------|
| H10/2/20 | 第一回チームミーティング | 放射線医学総合研究所 | 34名 | 戦略的基礎研究について及び研究計画について、 |
| H10/6/4 | 戦略的基礎研究チームミーティング | 東京医科歯科大学 | 20名 | 現状と問題点 臨床、動物、新規リガンド |
| H10/10/30 | 「脳を守る」研究チームミーティング | 放射線医学総合研究所 | 36名 | 臨床、動物、新規リガンド 各グループ現状と方向性 |
| H11/5/7 | 神経伝達評価グループミーティング | 九州大学 | 10名 | リガンド開発の進展状況と実験の分担について |
| H11/6/4 | 臨床グループミーティング | 東京医科歯科大学 | 11名 | 患者のリクルート体制について |
| H11/10/1 | 臨床グループミーティング | 東京医科歯科大学 | 15名 | 臨床データのまとめと問題点について |
| H11/11/26 | 「脳を守る」研究チーム打合せ会 | 放射線医学総合研究所 | 30名 | 各グループの研究成果と個々のデータの再検討 |
| H13/1/25 | H12年度「脳を守る」研究チーム打合せ会 | 放射線医学総合研究所 | 28名 | これまでのまとめと今後の研究計画及び問題点について |
| H14/3/15 | H13年度戦略的基礎研究会議 | 放射線医学総合研究所 | 22名 | 1年間の進捗状況とまとめ及び今後の予定 |

5. 主な研究成果

論文（海外 70 件、国内 28 件）

海外

1. Suhara T., Sudo Y., Yoshida K., Okubo Y., Fukuda H., Obata T., Yoshikawa K., Suzuki K., Sasaki Y. Lung as reservoir for antidepressants in pharmacokinetic drug interactions. *The Lancet*, 351: 332-335, 1998
2. Kurumaji A., Toru M. An increase in [³H]CGS21680 binding in the striatum of postmortem brains of chronic schizophrenics. *Brain Research* 808:320-323, 1998
3. Sudo Y., Suhara T., Honda Y., Nakajima T., Okubo Y., Suzuki K., Nakashima Y., Yoshikawa K., Okauchi T., Sasaki Y., Matsushita M. Muscarinic cholinergic receptors in human narcolepsy: a PET study. *Neurology* 51:1297-1302, 1998
4. Haradahira T., Sasaki S., Maeda M., Kobayashi K., Inoue O., Tomita U., Nishikawa T., Suzuki K. Synthesis and brain distribution of carbon-11 labeled analogs of antagonists for the NMDA receptor coupled PCP-binding site. *J. Label Compd. Radiopharm*, 41(9): 843-858, 1998
5. Kawabe K., Yoshihara T., Ichitani Y., Iwasaki T. Intrahippocampal D-cycloserine improves MK-801-induced memory deficits: radial-arm maze performance in rats. *Brain Res*, 814: 226-230, 1998
6. Sasaki S., Ishibashi N., Kuwamura T., Sano H., Matoba M., Nisikawa T., Maeda M. Excellent

- acceleration of the diels-alder reaction by microwave irradiation for the synthesis of new Fluorine-Substituted Ligands of NMDA Receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8:2983-2986, 1998
7. Haradahira T., Inoue O., Kobayashi K., Suzuki K. Synthesis and evaluation of ¹¹C-Labeled nonpeptide antagonists for cholecystinin receptors; [¹¹C] L-365,260 and [¹¹C]L-365,346. *Nucl Med Biol* 25;203-208, 1998
 8. 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*, 2: 73-82, 1999
 9. Haradahira T., Suzuki K. An improved synthesis of [¹¹C]L-703,717 as a radioligand for the glycine site of the NMDA receptor. *Nucl. Med. Biol*, 26, 245-247, 1999
 10. 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 Sciences*, 64, 8: PL 99-104, 1999
 11. 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*, 34: 269-277, 1999
 12. 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
 13. Haradahira T., Zhang, M.-R., Maeda J., Okauchi T., Kida T., Kawabe K., Nakatsuyama E., Suzuki K., Suhara T. 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
 14. Zhang M.-R., Haradahira T., Maeda J., Okauchi T., Kawabe K., Nakatsuyama E., Suzuki K., Suhara T. Developments of PET tracers for dopamine D₄ receptors: radiosyntheses of three dopamine D₄ antagonists. *J. Label. Compd. Radiopharm*, 42: S179-181, 1999
 15. Ishibashi N., Kuwamura T., Sano H., Yamamoto F., Haradahira T., Suzuki K., Suhara T., Sasaki S., Maeda M. Synthesis and evaluation of ¹⁸F- and ¹¹C-Labelled 6,11-ethanobenzo[b]quinolizinium derivatives for imaging of the NMDA receptor at the TCP-binding site. *J. Label Compd. Radiopharm*, 43: 375-383, 2000
 16. Hara K., Terasaki O., Okubo Y. Dipole estimation of alpha EEG during alcohol ingestion in males genotypes for ALDH2. *Life Sci* 67:1163-1173, 2000
 17. Semba J., Watanabe H., Suhara T., Akanuma N. Neonatal treatment with L-NAME (N^G-nitro-L-arginine methyl ester) attenuates stereotyped behavior induced by acute methamphetamine but not development of behavioral sensitization to methamphetamine. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat*, 24:1017-1023, 2000
 18. 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
 19. 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
20. Someya Y., Obata T., Suhara T., Ota Y., Ikehira H., Tanada S., Hirakawa K., Okubo Y., Sasaki Y. Seizure frequency and bilateral temporal abnormalities: a proton magnetic resonance spectroscopy of temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 9: 274-279, 2000
 21. 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: use of a drug that inhibits plasma protein binding. *Nucl Med Biol*, 27: 357-360, 2000
 22. Semba J., Watanabe H., Suhara T., Akanuma N. Chronic lithium chloride injection increases glucocorticoid receptor but not mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat brain. *Neuroscience Research*, 38:313-319, 2000
 23. Sasaki M., Haradahira T., Suzuki K. Effect of dissolved gas on the specific activity of N-13 labeled ions generated in water by the $^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$ reaction. *Radiochim Acta* 88:217-220, 2000
 24. Suzuki K., Yamazaki T., Sasaki M., Kubodera A. Specific activity of [^{11}C]CO₂ generated in a N₂ gas target: effect of irradiation dose, irradiation history, oxygen content and beam energy. *Radiochim Acta* 88:211-215, 2000
 25. Yasuno F., Suhara T., Okubo Y., Sudo Y., Inoue M., Ichimiya T., Tanada S. Dose relationship of limbic-cortical D₂-dopamine receptor occupancy with resperidone. *Psychopharmacology*, 154:112-114, 2001
 26. Saijo T., Abe T., Someya Y., Sassa T., Sudo Y., Suhara T., Shuno T., Asai K., Okubo Y. Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia: an MRI morphological study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 55: 41-47, 2001
 27. Ichimiya T., Okubo Y., Suhara T., Sudo Y. Reduced volume of cerebellar vermis in neuroleptic-naïve schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49: 20-27, 2001
 28. Semba J., Tanaka N., Wakuta M., Suhara T. Neonatal phencyclidine treatment selectively attenuates mesolimbic dopamine function in adult rats as revealed by methamphetamine-induced behavior and c-fos mRNA expression in the brain. *Synapse*, 40:11-18, 2001
 29. Maeda J., Suhara T., Ogawa M., Okauchi T., Kawabe K., Zhang M.-R., Semba J., Suzuki K. In vivo binding properties of [carbonyl- ^{11}C]WAY-100635: effect of endogenous serotonin. *Synapse*, 40:122-129, 2001
 30. 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
 31. Yasuno F., Suhara T., Sudo Y., Yamamoto M., Inoue M., Okubo Y., Suzuki K. Relation among dopamine D₂ receptor binding, obesity and personality. *Neuroscience Letters*, 300:59-61, 2001
 32. 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[b]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
 33. 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

34. Inoue M. (Crest), Suhara T., Sudo Y., Okubo Y., Yasuno F., Kishimoto T., Yoshikawa K., Tanada S. Age related reduction of extrastriatal dopamine D2 receptor measured by PET. *Life Sciences*, 69:1079-1084, 2001
35. Okauchi T., Suhara T., Maeda J., Kawabe K., Obayashi S., Suzuki K. Effect of endogenous dopamine on Extrastriatal [¹¹C]FLB 457 binding measured by PET. *Synapse*, 41:87-95, 2001
36. 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
37. 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
38. 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
39. Takei M., Kida T., Suzuki K. Sensitive measurement of positron emitters eluted from HPLC *Applied Radiation and Isotopes*, 55:229-234, 2001
40. Noguchi J., Suzuki K. Imaging plate characteristics of positron emitters: ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O ¹⁸F and ³⁸K. *Radiochim Acta*, 89: 433-437, 2001
41. Sudo Y., Suhara T., Inoue M., Ito H., Suzuki K., Saijyo T., Halldin C., Farde L., Tanada S. Reproducibility of [¹¹C]FLB 457 binding in extrastriatal regions. *Nucl Med Commun*, 22: 1215-1221, 2001
42. Obayashi S., Suhara T., Kawabe K., Okauchi T., Maeda J., Akine Y., Onoe H., Iriki A. Functional brain mapping of the monkey tool use. *NeuroImage*, 14:853-861, 2001
43. 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
44. Ito H., Sudo Y., Suhara T., Okubo Y., Halldin C., Farde L. Error analysis for quantification of [¹¹C]FLB 457 binding to Extrastriatal D2 dopamine receptor in the human brain. *NeuroImage*, 13:531-539, 2001
45. 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
46. 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
47. Zhang M-R., Haradahira T., Maeda J., Okauchi T., Kawabe K., Noguchi J., Kida T., Suzuki K., Suhara T. Syntheses and pharmacological evaluation of two potent antagonists for dopamine D₄ receptor: [¹¹C]YM-50001 and N-[2-[4-(4-Chlorophenyl)-piperizin-1-yl]ethyl]-3-[¹¹C]methoxybenzamide *Nucl Med Biol*, 29:233-241, 2002
48. Haradahira T., Okauchi T., Maeda J., Zhang M-R., Kida T., Kawabe K., Mishina M., Watanabe Y., Suzuki K., Suhara T. A Positron-Emitter labeled Glycine_B Site Antagonist, [¹¹C]L-703,717, Preferentially Binds to a Cerebellar NMDA Receptor subtype consisting of GluR ε3 Subunit in vivo, but not in vitro *Synapse*, 43:131-133, 2002
49. Suhara T., Okauchi T., Sudo Y., Takano A., Kawabe K., Maeda J., Kapur S. Clozapine can induce high dopamine D₂ receptor occupancy in vivo *Psychopharmacology*, 160:107-112, 2002

50. 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
51. Haradahira T., Maeda J., Okauchi T., Zhang MR., Kawabe K., Hojo J., Kida T., Arai T., Yamamoto F., Sasaki S., Suzuki K., Suhara T. Synthesis, in vitro and in vivo pharmacology of a C-11 labeled analog of CP-101, 606, threo-1-(4-hydroxyphenyl)-2-[4-hydroxy-4-(p-[¹¹C]methoxyphenyl)piperidino]-1-propanol, as a PET tracer for NR2B subunit-containing NMDA receptors. *Nucl Med Biol*, 29:517-525, 2002
52. Zhang M-R., Tsuchiyama A., Haradahira T., Furutsuka K., Yoshida Y., Kida T., Noguchi J., Irie T., Suzuki K. Synthesis and Preliminary Evaluation of [¹⁸F]FETP4A, A Promising PET Tracer for Mapping Acetylcholinesterase in vivo. *Nucl Med Biol*, 29:463-468, 2002
53. Zhang M-R., Haradahira T., Maeda J., Okauchi T., Kawabe K., Kida T., Obayashi S., Suzuki K., Suhara T. Synthesis and evaluation of 3-(4-Chlorobenzyl)-8-[¹¹C]methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochromeno[3,4-c]pyridin-5-one; A PET tracer for imaging sigmal receptors. *Nucl Med Biol*, 29:469-476, 2002
54. 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 Psych*, 59:25-30, 2002
55. Yasuno F., Hasnine A.H., Suhara T., Ichimiya T., Sudo Y., Inoue M., Takano A., Tang O., Ando T., Toyama H. Template based method for multiple volumes of interests of human brain PET images. *NeuroImage*, 16:577-586, 2002
56. Takano A., Suhara T., Sudo Y., Inoue M., Hashimoto K., Ichimiya T., Yasuno F., Kida T., Suzuki K. Comparative evaluation of two serotonin transporter ligands in the human brain; [¹¹C](+)McN5652 and [¹¹C]cyanoimipramine. *Eur J Nucl Med* 29(10) :1289-1297, 2002
57. Ichimiya T., Suhara T., Sudo Y., Okubo Y., Nakayama K., Nankai M., Inoue M., Yasuno F., Takano A., Maeda J., Shibuya H. Serotonin transporter binding in patients with Mood Disorders: A PET study with [¹¹C](+)McN5652. *Biol Psychiatry* 51:715-722, 2002
58. Yamamoto M., Suhara T., Okubo Y., Sudo Y., Ichimiya T., Inoue M., Takano A., Yasuno F. Age-related decline of serotonin transporter binding in living human brain measured by PET with [¹¹C](+)McN5652. *Life Sci* 71:751-757, 2002
59. Sassa T., Suhara T., Ikehira H., Obata T., Girard F., Tanada S., Okubo Y. ¹⁹F-MR spectroscopy and chemical shift imaging for schizophrenic patients using haloperidoldecanoate *Psychi Clin Neurosci* 56:637-642, 2002
60. Zhang M.-R., Haradahira T., Maeda J., Okauchi T., Kawabe K., Kida T., Suzuki K., Suhara T. Synthesis and PET Study of The 5-HT₇ receptor antagonist [¹¹C]DR4446 J label compd 45:857-866,2002
61. Maeda J., Suhara T., Kawabe K., Okauchi T., Obayashi S., Hojo J., Suzuki K. Visualization of α 5 subunit of GABA_A/benzodiazepine receptor in vivo by [¹¹C]Ro15-4513. *Synapse* 47:200-208, 2003
62. Obayashi S., Suhara T., Nagai Y., Maeda J., Hihara S., Iriki A. Macaque prefrontal activity associated with extensive tool use. *NeuroReport*, 13:2349-2354, 2002.
63. Nakayama T., Suhara T., Ichimiya T., Maeda J., Yasuno F., Okubo Y., Suzuki K. Measurement of agonistic action of tandospirone on 5-HR1A receptor using [carbonyl-¹¹C]WAY-100635 and

- neuroendocrine response. *Psychopharmacology*, 165:37-42, 2002
64. Suhara T., Takano A., Sudo Y., Ichimiya T., Inoue M., Okubo Y., Yasuno F., Ikoma Y. High levels of serotonin transporter occupancy with low dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psych-in press*
 65. Yasuno F., Suhara T., Nakayama T., Ichimiya T., 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- in press*
 66. Oda K., Okubo Y., Ishida R., Murata Y., Ohta K., Matsuda T., Matsushima E., Ichimiya T., Suhara T., Shibuya H., Nishikawa T. Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity. *Biol Psychiatry-in press*
 67. Obayashi S., Suhara T., Kawabe K., Okauchi T., Maeda J., Nagai Y., Iriki A. Front-parieto-cerebellar interaction associated with intermanual transfer of monkey tool use learning. *Neurosci Lett-in press*
 68. Maeda J., Suhara T., Okauchi T., Semba J. Different roles of group I and group II metabotropic glutamate receptors on phencyclidine-induced dopamine release in th rat prefrontal cortex. *Neurosci Lett-in press*
 69. Zhang M.-R, Maeda J., Furutsuka K., Yoshida Y., Ogawa M., Suhara T., Suzuki K. [¹⁸F]FMDAA1106 and [¹⁸F]FEDAA1106: Two Positron-Emitter Labeled Ligands for Peripheral Benzodiazepine Receptor (PBR). *Bioor & Med Chem Lett-in press*
 70. Ando K., Hironaka N., Shuto K. Effects of vinconate on scopolamine-induced memory impairment in rhesus monkeys. *Japan J Psychopharmacol-in press*

国内

1. 須原哲也
感情障害の薬理・生化学的研究における PET の役割
Central nervous System Today-1, 1998
2. 大久保善朗
精神分裂病とドーパミン神経伝達—PET 研究の最近の動向—
脳と精神の医学 第9巻第4号, 1998
3. 安東潔
物質依存の仮説—薬物探索/摂取行動モデル。神疾患 100 の仮説、こころの臨床 a la carte
第17巻増刊号、224—228、1998
4. 須原哲也
ポジトロン CT による精神分裂病の神経伝達物質受容体研究
兵庫県精神病院協会会報 18 : 3-7、1998
5. 須藤康彦、須原哲也、岡内隆
PET によるモノアミントランスポーターのイメージング
*脳の科学 増刊号 脳機能のイメージング —礎から臨床まで—*4-238、1998
6. 小島隆行、染谷康宏、須原哲也
MRS によるてんかんの研究
*脳の科学 増刊号 脳機能のイメージング —礎から臨床まで—*55-160、1998

7. 車地暁生、相原興彦、融 道男、
幼若期に MK-801 を慢性投与したラットの線条体におけるドーパミン 1 受容体の増加
脳と精神の医学, 94), 371-376, 1998
8. 井上眞、須藤康彦、須原哲也
神経伝達機能イメージングの痴呆・精神疾患への応用
Pharma Medica 17: 41-47, 1999
9. 山本正浩、須原哲也、大久保善朗
人格と脳機能画像
脳の科学 21 : 1069-1074, 1999
10. 大久保善朗、西條朋行、須原哲也
精神分裂病のニューロイメージング
神経進歩 44 : 943-949, 2000
11. 一宮哲哉、須原哲也、大久保善朗
精神分裂病の脳機能画像研究—PET による神経伝達物質の研究—
分子精神医学 1: 44-54, 2000
12. 須藤康彦、井上眞、須原哲也
レセプターイメージングの新しい流れ病院解明への新しいアプローチ—夢と未来と現
在脳と精神の医学 11: 273-280, 2000
13. 安東潔
ニコチンの精神薬理
脳の科学、22 (9) : 947-950, 2000
14. 車地暁生、黒田友子、吉川武男
チロシン水酸化酵素遺伝子第一イントロンの多型性と感情障害との関連研究
脳と精神の医学 11(1):57-61、 2000
15. 西條朋行、大久保善朗
精神分裂病に進行性の脳形態変化はあるか
脳の科学 22 : 685-69、2000
16. 須藤康彦、須原哲也
ドーパミン受容体のイメージング神経伝達機能イメージングの新たな展開
脳の科学 23:213-218、2001
17. 中山貴至、須原哲也
セロトニン受容体イメージング神経伝達機能イメージングの新たな展開
脳の科学 23:219-227、2001
18. 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
19. 大久保善朗、須原哲也
受容体占有と抗精神病作用
精神神経誌 103:329-340、2001
20. 大久保善朗、須原哲也、一宮哲哉、安野史彦、中山貴志、織田健司
精神疾患の神経伝達機能イメージング
脳と精神の医学 12:111-117、2001

21. 高野晶寛、須原哲也
PET で画像化できる神経伝達機能
臨床精神医学 30:927-934、2001
22. 大久保善朗、須原哲也、織田健司
Positron Emission Tomography (PET)近い将来応用が期待される画像検査
精神科治療学 16:1043-1047、2001
23. 高野晶寛、浅井禎之、須原哲也
画像による精神疾患研究の最前線
現代医療 33:2727-2731、2001
24. 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 43:759-766、2001
25. 梅田聡
虚再認パラダイムを用いた前頭葉研究
神経心理学 17:170-174、2001
26. 須原哲也、一宮哲哉
気分障害の病態と治療
精神神経誌 2002
27. 梅田聡
認知神経学的アプローチによる近年の記憶研究の動向
精神神経学雑誌 104:115-118、2002
28. 一宮哲哉、須原哲也、野史彦、前田純、岡内隆、生駒洋子
脳画像解析法：最近の進歩
精神医学 44(11):1157-1169

(2) 特許出願（国内 1 件）

発明者 : 原田平輝志、須原哲也、鈴木和年
発明の名称 : ^{14}C 標識化合物と脳内 NMDA 受容体の測定方法
出願番号 : 特願平 11-180929
出願日 : 平成 11 年 6 月 25 日