

平成28年度 委託研究開発成果報告書

## I. 基本情報

事業名： (日本語) 脳科学研究戦略推進プログラム  
(英語) Strategic Research Program for Brain Science

研究開発課題名： (日本語) AMPA 受容体標識 PET probe を用いた精神疾患横断的研究  
(英語) The cross-sectional study of psychiatric disorders with PET probe for AMPA receptor

研究開発担当者 (日本語) 公立大学法人横浜市立大学医学部生理学 教授 高橋琢哉  
所属 役職 氏名： (英語) Yokohama City University, Department of Physiology, Professor Takuya Takahashi

実施期間： 平成28年 5月 20日 ～ 平成29年 3月 31日

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

多くの患者がうつ病等の精神疾患に苦しんでいる。薬剤を中心とした現代の治療は一定の効果を上げているが、難治性精神疾患に現代の医療の限界が見えているということも事実である。これらの精神神経疾患の分子細胞レベルでのさらなる解明が、大きな診断治療のブレークスルーには必要である。シナプスは一つの神経細胞から他の神経細胞へ情報を伝達する構造体である。シナプス前神経が刺激を受けると、神経伝達物質がシナプス前末端からシナプス間隙に放出され、シナプス後神経の神経伝達物質受容体に結合することにより、シナプス後神経が応答する。グルタミン酸シナプスは中心的な興奮性シナプスであり、ほとんどの神経機能に関与している。AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid)受容体は、数あるグルタミン酸受容体の一つであるが、グルタミン酸シナプスにおける中心的かつ実行部隊とも言える分子であり、多くの神経疾患に関わっていると考えられている。AMPA 受容体の基礎研究はげっ歯類を中心に数多く行われており、これまでに非常に多くの知見が明らかにされている。しかしながら、AMPA 受容体に関するこれらの知見をヒト疾患へ応用するようなトランスレーショナル研究の例は非常に少数である。Fycompa (エーザイ：AMPA 受容体拮抗薬、難治性てんかん治療薬)が唯一の上市された AMPA 受容体作用薬である。この臨床応用の難しさの大きな一因は、生きたヒトの脳で AMPA 受容体を可視化できないことにある。我々横浜市

立大学医学部生理学の研究グループ（高橋琢哉研究室）は放射線医学研究所と共同で AMPA 受容体を生きたヒトの脳で可視化する PET(positron emission tomography) トレーサーを開発した。我々はげっ歯類、アカゲザル、ヒトにおいて本 PET トレーサーのシグナルが AMPA 受容体への結合を反映していることを証明した。6名の健常人の PET 撮像を終えた後、精神神経疾患患者（現在のところうつ病、てんかん）の本 AMPA 受容体標識 PET トレーサーを用いた撮像を開始した。患者のリクルートは本拠点参画機関である慶應義塾大学精神科が担当し、撮像は横浜市立大学にて行っている。さらに、本拠点の参画機関である東京大学（革新脳連携機関である脳神経外科学教室）、国立精神神経センターが内側側頭葉てんかん患者（手術例）のリクルートを行い、横浜市立大学が撮像した。東京大学（神経細胞生物学、本拠点参画機関）はてんかん患者切除組織の分子細胞レベルでの解析を行っている。我々はこれらの患者群において非常に特徴的な画像を得ることに成功している。これらの画像の表現型に基づいて、疾患動物モデルの最適化を行い、本拠点参画機関である慶應大学（生理学）および東京大学（神経細胞生物学）が分子細胞生物学的解析を開始している。さらに、我々は、本 AMPA 受容体 PET トレーサーのてんかん焦点診断補助薬、および精神疾患診断薬としての医師主導臨床試験 Phase I を 2017年3月より開始している。

A large number of people suffer from psychiatric disorders such as depression. Although current treatments primarily with drugs exhibited some effectiveness, there also exists limitation of modern medical care for intractable psychiatric disorders. Further elucidation of psychiatric disorders at the molecular and cellular level is required for the major breakthrough of this field. Synapse is a structural unit to convey information from one neuron to another neurons. Upon the stimulation of presynaptic neurons, neurotransmitter is released from presynaptic vesicles into synaptic cleft and binds to neurotransmitter receptors, leading to the responses of postsynaptic neurons. Glutamatergic synapses are major excitatory synapses in the brain which mediate majority of neuronal functions. AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) receptor, one of glutamate receptors, is a central and direct mediator of functions at glutamatergic synapses, thus, could be related to variety of neuronal diseases. Despite enormous accumulation of basic research of AMPA receptor fields mainly with rodents, translational approach of these knowledge to human biology is quite limited. Only one drug, Fycompa (Eisai: an antagonist of AMPA receptors, a drug for intractable epilepsy) is currently on the market. One of reasons for this difficulty is that we do not have a technology to visualize AMPA receptors in living human brain. To tackle this problem, our laboratory (Yokohama City University School of Medicine, Department of Physiology, Takuya Takahashi laboratory) have developed a PET (positron emission tomography) tracer for AMPA receptors in collaboration with National Institute for Quantum and Radiological Science and Technology. We have proven the specificity of this PET tracer signals for the binding to AMPA receptors in rodents, non-human primate and human. After we finished PET imaging of 6 healthy individuals, we started PET scan of patients of neuronal diseases (depression and epilepsy so far) with this PET tracer for AMPA receptors. Keio University School of Medicine (Department of Neuropsychiatry, one of our research group; Masashi Mimura research group) recruits patients with depression and bipolar disorder and Yokohama City

University (Department of Physiology and radiology) scans patients with this PET tracer. University of Tokyo (Department of Neurosurgery, collaborator in Brain/Minds project) and National Center of Neurology and Psychiatry recruited patients with mesial temporal lobe epilepsy and analyzed surgically removed brain tissue at the cellular and molecular levels, and Yokohama City University scanned patients with PET probe. We found characteristic image for these diseases. Based on these images of patients, we established animal models for diseases, and Keio University School of Medicine (Department of Physiology, our research group) and University of Tokyo (Department of Cellular Neurobiology, our research group) started analysis at the molecular and cellular level of these animal models. We started clinical trial phase I in March 2017 for the diagnostic drug for epilepsy and psychiatric disorders.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 3件、国際誌 9件)

1. Kirino S, Suzuki T, Takeuchi H, Mimura M, Uchida H. Representativeness of clinical PET study participants with schizophrenia: a systematic review. J Psychiatr Res. (in press)
2. Wakayama S, Kiyonaka S, Arai I, Takegawa W, Matsuda S, Ibata K, Nemoto YL, Kusumi A, Yuzaki M, Hamachi I. Chemical labelling for visualizing native AMPA receptors in live neurons. Nature Communications. 2017, 8, 14850 (open access).
3. Satake T, Yamashita K, Hayashi K, Miyatake S, Tamura-Nakano M, Doi H, Furuta Y, Shioi G, Miura E, Takeo YH, Yoshida K, Yahikozawa H, Matsumoto N, Yuzaki M, Suzuki A. MTCL1 plays an essential role in maintaining Purkinje neuron axon initial segment. EMBO Journal. 2017, in press.
4. Goparaju SK, Kohda K, Ibata K, Soma A, Nakatake Y, Akiyama T, Wakabayashi S, Matsushita M, Sakota M, Kimura H, Yuzaki M, Ko SB, Ko MS. Rapid differentiation of human pluripotent stem cells into functional neurons by mRNAs encoding transcription factors. Science Report. 2017, 7, 42367 (open access).
5. Takemoto K, Iwanari H, Tada H, Suyama K, Sano A, Nagai T, Hamakubo T, and Takahashi T. Optical inactivation of synaptic AMPA receptors erases fear memory. Nature Biotechnology. 2017, 35(1);38-47
6. Tada H, Miyazaki T, Takemoto K, Takase K, Jitsuki S, Nakajima W, Koide M, Yamamoto N, Komiya K, Suyama K, Sano A, Taguchi A, and Takahashi T. Neonatal isolation augments social dominance by altering actin dynamics in the medial prefrontal cortex. PNAS. 2016, E7097-E7105, 1606351113.
7. Otsuka S, Konno K, Abe M, Motohashi J, Kohda K, Sakimura K, Watanabe M, Yuzaki M. Roles of Cbln1 in Non-Motor Functions of Mice. Journal of Neuroscience. 2016, 36, 11801-11816.
8. Eleghert J, Takegawa W, Clay JE, Shanks NF, Behiels E, Matsuda K, Kohda K, Miura E, Rossmann M, Mitakidis N, Motohashi J, Chang VT, Siebold C, Greger IH, Nakagawa T, Yuzaki M, Aricescu AR. Structural basis for integration of GluD receptors within synaptic organizer complexes. Science. 2016, 353, 295-299.
9. Matsuda K, Budisantoso T, Mitakidis N, Sugaya Y, Miura E, Takegawa W, Yamasaki M, Konno K, Uchigashima M, Abe M, Watanabe I, Kano M, Watanabe M, Sakimura K, Aricescu AR, Yuzaki M. Transsynaptic Modulation of Kainate Receptor Functions by C1q-like Proteins. Neuron. 2016, 90, 752-767.

<総論>

1. 高橋琢哉, 精神神経疾患における AMPA 受容体の役割: ペランパネルの基礎と可能性, 科学評論社 精神科, 2017, (30)2, 170-175.
2. 掛川渉, 柚崎通介. Current Topics—シナプスに架かる記憶への架け橋: Neurexin—Cbln1—GluD2 三者複合体構造. 実験医学. 2016, 34, 3181-3184.
3. 掛川渉, 松田恵子, 柚崎通介. 「補体ファミリー分子」とシナプス形成・維持. Annual Review 神経 2016. 中外医学社. 2016, 35-43.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. What does "Cerebellin 1" do outside the cerebellum?, ポスター, 大塚信太郎, 今野幸太郎, 阿部学, 本橋淳子, 幸田和久, 崎村建司, 渡辺雅彦, 柚崎通介, 日米脳シンポジウム 2016/6/23, 国外.
2. The development of PET (positron emission tomography) tractor recognizing AMPA-type receptors, ポスター, Miyazaki T, Current Trends and Future Directions of Synaptic Plasticity Research, Baltimore, 2016/ 6/23, 国外.
3. Synaptic plasticity: from bench to bedside, 口頭, Takahashi T, Current Trends and Future Directions of Synaptic Plasticity Research, Baltimore, 2016/6/24, 国外.
4. AMPA 受容体標識 PET Probe の開発, 口頭, 高橋琢哉, 第 39 回日本神経科学大会 (ランチョンセミナー), 2016/7/22, 国内.
5. AMPA 受容体標識 PET Probe の開発～ペランパネルの可能性～, 口頭, 高橋琢哉, 第 46 回日本臨床神経生理学会学術大会 (ランチョンセミナー), 2016/10/28, 国内.
6. マウスの非運動性学習における Cbln1 の役割, 口頭発表, 大塚信太郎, 今野幸太郎, 阿部学, 本橋淳子, 崎村建司, 渡辺雅彦, 柚崎通介, 生理学研究所シナプス研究会, 2016/11/21, 国内.
7. Representativeness of Clinical PET Study Participants with Schizophrenia: A Systematic Review, ポスター, Uchida H, Kirino S, Takeuchi H, Mimura M, Suzuki T, 55th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, 2016/12/5, 国外.
8. シナプス分子群がもたらす運動記憶ダイナミズムの解明, 口頭, 掛川渉, 次世代脳プロジェクト・若手シンポジウム, 2016/12/21, 国内.
9. Synaptic Plasticity from bench to bedside, 口頭, 高橋琢哉, University of Illinois Urbana-Champaign Campus, 2017/3/14, 国外.
10. Synaptic Plasticity from bench to bedside, 口頭, 高橋琢哉, University of Illinois at Chicago, 2017/3/16, 国外.
11. Representativeness of Clinical PET Study Participants with Schizophrenia: A Systematic Review, ポスター, Uchida H, Kirino S, Takeuchi H, Suzuki T, 16th International Congress on Schizophrenia Research, 2017/3/26, 国外.
12. AMPA receptor subunit expression and receptor binding in patients with schizophrenia: A systematic review of postmortem studies, ポスター, Tani H, Suzuki T, Nakajima S, Mimura M, Uchida H, 16th International Congress on Schizophrenia Research, 2017/3/27, 国外.

13. シナプスの可塑性：基礎から臨床へ，口頭，高橋琢哉，第 94 回日本生理学会大会，2017/3/28，国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. AMPA 受容体標識 PET プローブを用いた精神神経疾患横断的研究 脳とこころの研究，口頭，高橋琢哉，第二回公開シンポジウム“脳を考える”，2017/3/11，国内。

(4) 特許出願