

論文内容の要旨

Anatomical relationships between serotonin 5-HT<sub>2A</sub> and dopamine D<sub>2</sub> receptors in  
living human brain

ヒト脳内におけるセロトニン<sub>2A</sub>受容体とドーパミン<sub>D<sub>2</sub></sub>受容体の解剖学的関係に  
ついての研究

日本医科大学大学院医学研究科 精神・行動医学分野

大学院生 石井辰弥

Plos One 2018年 掲載

(PLoS ONE 12(12): e0189318. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189318>)

【背景】セロトニン2A受容体とドーパミンD<sub>2</sub>受容体は精神神経疾患の病態生理に密接に関係しており、それらの疾患に対するセロトニン2A受容体とドーパミンD<sub>2</sub>受容体を標的とした抗精神病薬の効果については多数の報告がされている。また、各受容体の個々の機能に加えて、脳内における2つの神経伝達物質の相互作用が研究されてきた。しかし、ヒト脳内における2つの受容体分布を各々単独で調べた研究は多数存在するものの、同一被験者における2つの受容体の脳領域間での関連性については報告されていない。本研究は、ヒト大脳皮質におけるセロトニン2A受容体とドーパミンD<sub>2</sub>受容体の受容体密度をpositron emission tomography (PET) を用いて測定・算出、個人間バリエーションの相関係数から成る行列に対してクラスタリング解析を行い、2つの受容体の脳領域間の関連性を探索した。

【方法】健常男性7名を対象に、セロトニン2A受容体の標識薬剤である [<sup>18</sup>F]altanserinおよびドーパミンD<sub>2</sub>受容体の標識薬剤である [<sup>11</sup>C]FLB457を用いたPET検査を行った。脳各領域の受容体密度を算出する手段として、大脳皮質を76領域に区分して受容体結合能を測定した。さらに大脳皮質76領域のセロトニン2A受容体結合能とドーパミンD<sub>2</sub>受容体結合能の相関係数を算出し、76x76の行列を作成した。作成した行列に対してバイクラスタリング解析手法のiterative signature algorithm (ISA) を用いて両者の受容体分布の関連性を検討した。

【結果】ヒト大脳皮質から2つの領域クラスタが抽出、同定された。第1クラスタは、セロトニン2A受容体結合能とドーパミンD<sub>2</sub>受容体結合能の相関係数が、感覚運動野（補足運動野、上頭頂小葉、中心傍小葉）に関連した領域と大脳皮質の大部分に対応しているという特徴が見出された。第2クラスタには、セロトニン2A受容体結合能とドーパミンD<sub>2</sub>受容体結合能の相関係数が、両側海馬と大脳皮質の大部分に対応しているという別の特徴が見出された。

【考察】受容体密度の個人間のバリエーションは、遺伝子発現・適応の程度に起因していると考えられるが、離れた脳領域間においても遺伝子発現・適応の相互作用によって受容体密度が相関する可能性が考えられる。これは2領域間における2つの受容体の機能的な結合を示していると推測される。第1クラスタにおいては、セロトニン2A受容体を含む抽出領域は感覚運動野と関連しており、2つの神経伝達物質機構に感覚運動統合系が関与している事を示している。一方、第2クラスタにおいては、セロトニン2A受容体を含む抽出領域は両側海馬と関連しており、2つの神経伝達物質機構に記憶機能系が関与している事を示している。我々のアプローチは、脳機構の相互作用の解析のみならず神経伝達機構の機能不全の理解においても有用であると考えられる。

【結論】本研究では、ヒト大脳皮質におけるセロトニン2A受容体とドーパミンD<sub>2</sub>受容体の脳領域間結合として、感覚運動統合系と海馬の記憶機能系という2つの領域クラスタを抽出・同定した。神経受容体の相関行列をバイクラスタ解析する手法は、ヒト脳内の神経回路を解明していく上で有用であると考えられる。