

痴呆性疾患の ^{11}C - N-methylspiperone を用いた脳内 dopamine D2 受容体 と serotonin S2 受容体の結合能比較-第 1 報

米澤久司¹⁾、高橋 智¹⁾、工藤雅子¹⁾、柴田俊秀¹⁾、小原智子¹⁾、寺山靖夫¹⁾

佐々木敏秋²⁾、寺崎一典²⁾、世良耕一郎²⁾

1) 岩手医科大学神経内科
020-8505 盛岡市内丸 19-1

2) 岩手医科大学サイクロトンセンター
020-0173 岩手郡滝沢村留が森 348-58

1. はじめに

^{11}C -N-methylspiperone (NMSP) は、線条体では dopamine D2 (D2) 受容体、大脳皮質では serotonin S2 (5HT2) 受容体と結合する事が知られている¹⁾。PET を用いることで dopamine D2 受容体、serotonin S2 (5HT2) 受容体の *in vivo* の結合能 ($\text{BP}=\text{Bmax}/\text{Kd}$) が加齢に伴い著明に低下することも報告されている^{1, 2, 3)}。

Parkinson 病での報告では線条体では初期には Dopamine D2 受容体と ^{11}C -NMSP の結合がやや上昇しこれは Bmax が脱神経過敏により上昇するためと報告されており、ステージが進むにつれ正常と変わらないことも報告⁴⁾されている。 ^{11}C -raclopride でも同様の報告がなされている。^{5~9)}。一方、Parkinson 病での大脳皮質に関する serotonin S2 (5HT2) 受容体の報告はほとんどない。

アルツハイマー病や、パーキンソン症候群を呈する痴呆性疾患については、局所糖代謝や局所脳血流の報告^{12~17)}があるが、皮質、線条体とも結合能についての報告は *in vitro* ではある^{10~11)}が *in vivo* ではきわめて少ない。今回我々はアルツハイマー病や、パーキンソン症候群を呈する痴呆性疾患について H_2^{15}O および ^{11}C -NMSP の double tracer にて局所脳血流と ^{11}C -NMSP の結合能をを検討した。

2. 対象と方法

2.1 対象

対象を表 1 に示す。

正常対照例は神経学的所見に異常はなく、中枢に作用する薬は使用していない。

また、各疾患は神経学的な所見、NINCDS-ADRDA の診断基準などを用い診断した。

対象疾患は進行性核状麻痺 (Progressive supranuclear palsy: PSP)、皮質線条体変性症 (corticobasal degeneration: CBD)、アルツハイマー病 (DAT) と mild cognitive impairment (MCI)、Parkinson 病 (PD) について検査を行った。いずれの症例も服薬はない未治療例である。また本人および家族に検査の主旨

を十分に説明し、拒否をしても不利益がないこと、いつでも検査を中止できる旨も説明し、同意の得られたもののみ検査を施行した。

2. 2 PET 検査

PET(岩手医大サイクロトロンセンター、滝沢)検査は、rCBF は $H_2^{15}O$ で 14 スライス測定を行った。Dopamine D2 受容体, Serotonin S2(5HT-2)受容体の結合能は、370~800MBq の ^{11}C - NMSP を静注し、直後から初期は 2 分間隔で 16 分間、後は 5 分間隔で 70 分まで 7 スライスにて dynamic scan を行い、3 コンパートメントモデルを使用し検討した^{1~3)}。

関心領域 (ROI) は、左右の小脳、尾状核頭、被殻、前頭葉、側頭葉、頭頂葉皮質に設定した。

2. 3 解析

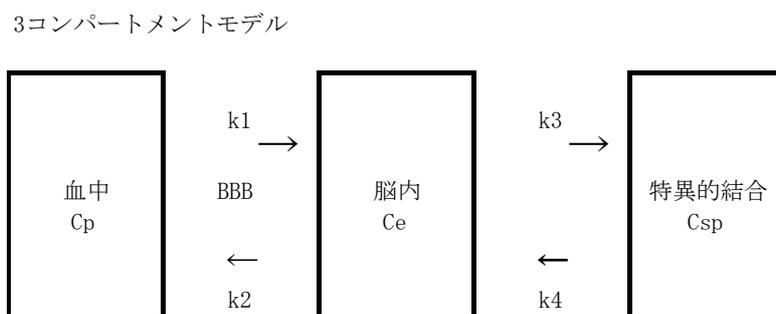
^{11}C - NMSP の解析を図 1 に示す。

線条体では K3 を結合能として、大脳皮質では K3/k4 を結合能と考え評価した³⁾。

表 1 SUBJECTS

	Controls	PD	AD(MCI) PSP	GBD	
Number of patients	5	8	7(2)	4	2
Male / Female	5 / 0	3 / 5	2 / 5	2 / 2	0 / 2
Age (years)mean±SD	54 ±11	63 ± 8	71 ± 8*	67 ± 2*	59 ± 4

図 1



結合能は

遊離リガンド濃度 F

受容体に結合したリガンド濃度 B

総受容体数 B_{max}

親和定数 K_d

速度定数 K_3, K_4

とすると、線条体では

$$B/F = k_3 \cdot \int F(t) dt / F(t) + 1$$

となり K3 を Binding potential (BP) として評価。

前頭皮質では K4 を無視できないために

$$B_{max}/K_d = B/F \propto BP = K_3/K_4 \text{ として評価}^{6)} \text{した。}$$

3. 結果

3.1 時間-放射線曲線

図2は54歳の正常例の線条体と大脳皮質の時間-放射線曲線である。線条体では、放射能は時間とともに増加したが、大脳皮質は部位間ではほとんど差はなく10から15分でピークとなり以降緩徐に減少した。小脳は8分前後でピークとなり以降速やかに減少した(図2)。

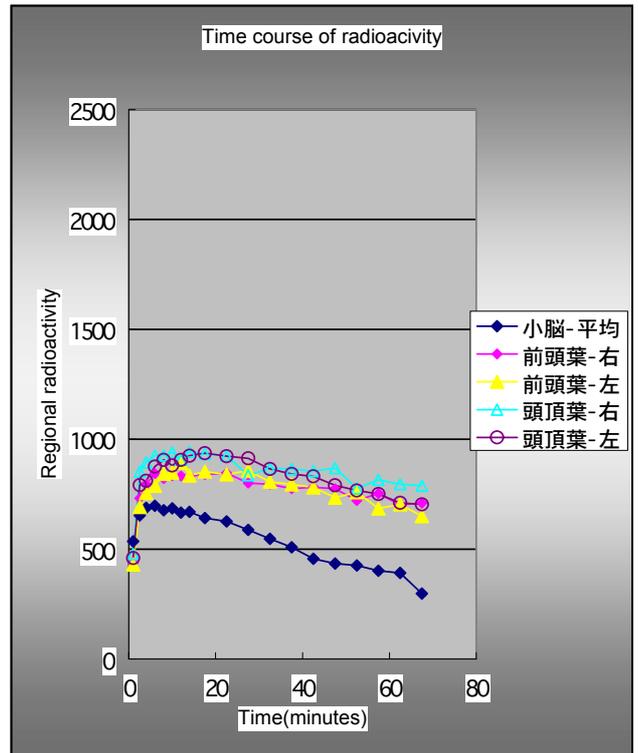
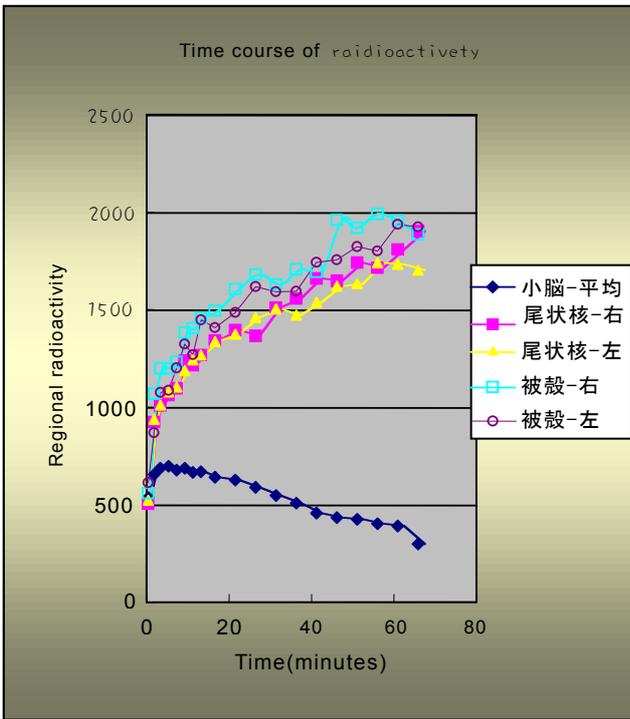


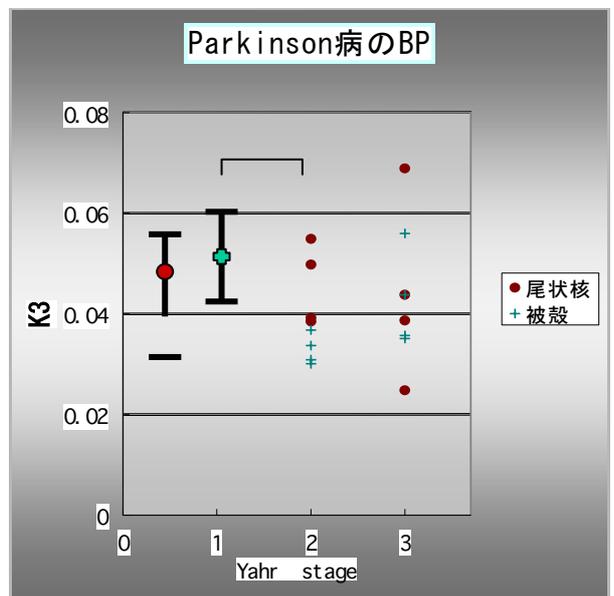
図2 小脳および線条体 (左グラフ)、小脳および、大脳皮質の時間放射線曲線。正常対照例。

3.2 線条体の Binding potential の比較

3.2.1 Parkinson 病

正常対照例に比し、初期の Parkinson 病、Yahr2 では尾状核で有意に結合能が低下していた(図3)。

図3 Parkinson 病の症状有意側の線条体との比較
正常例は左右の平均。



3.2.2 DAT の FAST と線条体の結合能

DAT では FAST 4 では、
被殻で有意な低下を認めた。
少数例のため有意差はないが
全体的な結合能の低下があった (図 4)。

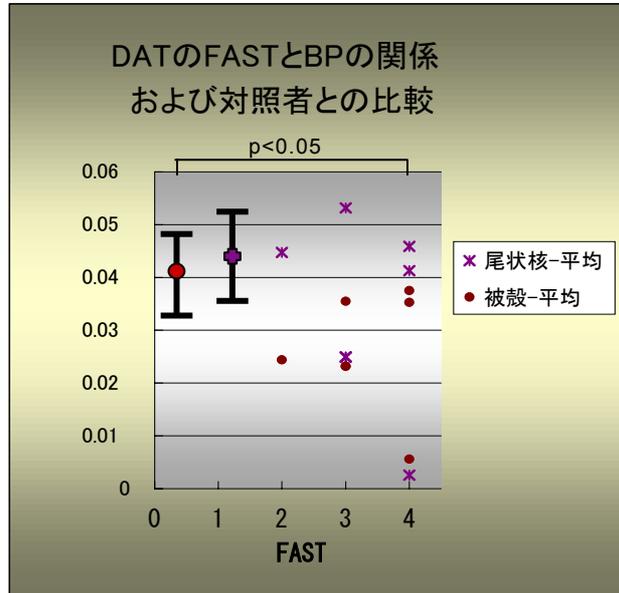


図 4. 線条体における DAT の各 FAST と正常対照者との比較。

3.3 被殻における各疾患の結合能 K3 と局所脳血流量との被殻

結合能は DAT で有意に正常例で
低下、rCBF は PSP で有意に低下
していた (図 5)。

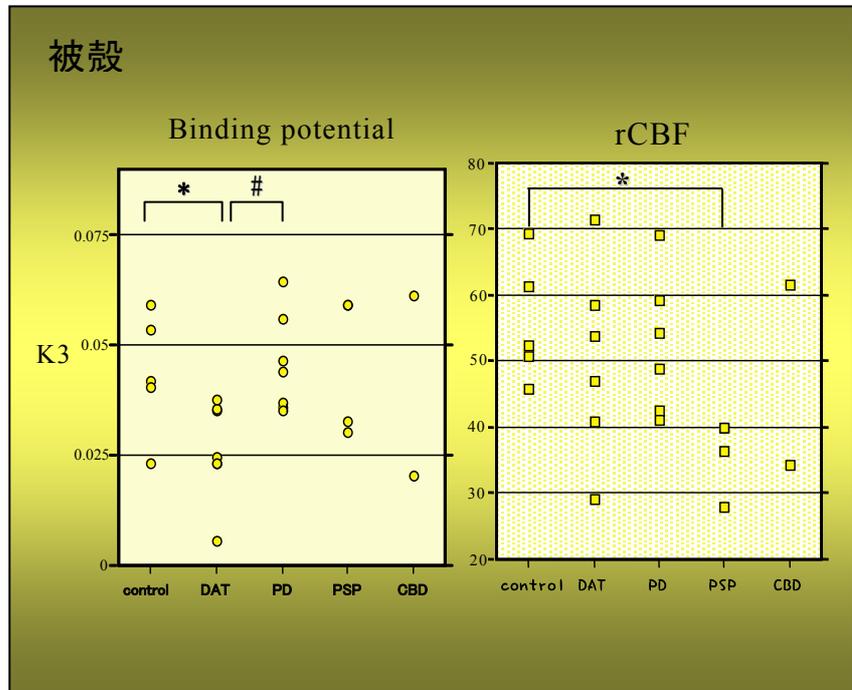


図 5 線条体における各疾患での結合能と局所脳血流量との比較。

3.4 前頭皮質での結合能の比較

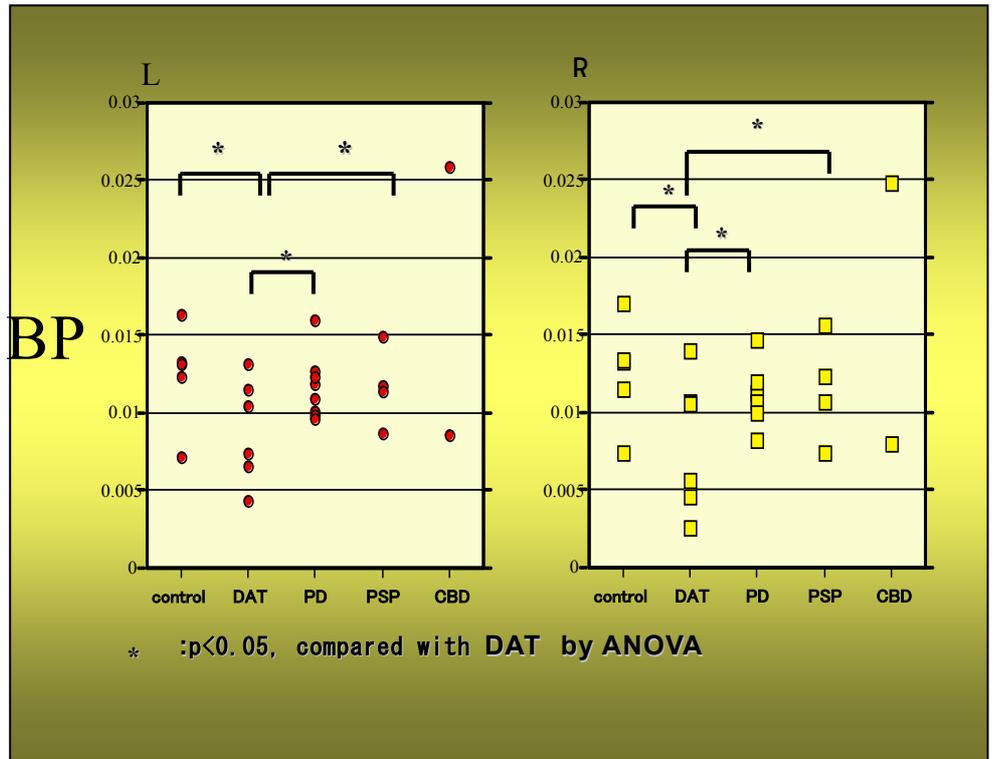


図6. 前頭葉での結合能の比較

前頭葉では正常対照、Parkinson病PSPに比し有意にDATで結合能は低下していた。PSPでは有意差がなかった(図6)。

3.5 各疾患の局所脳血流と結合能/局所脳血流との比較

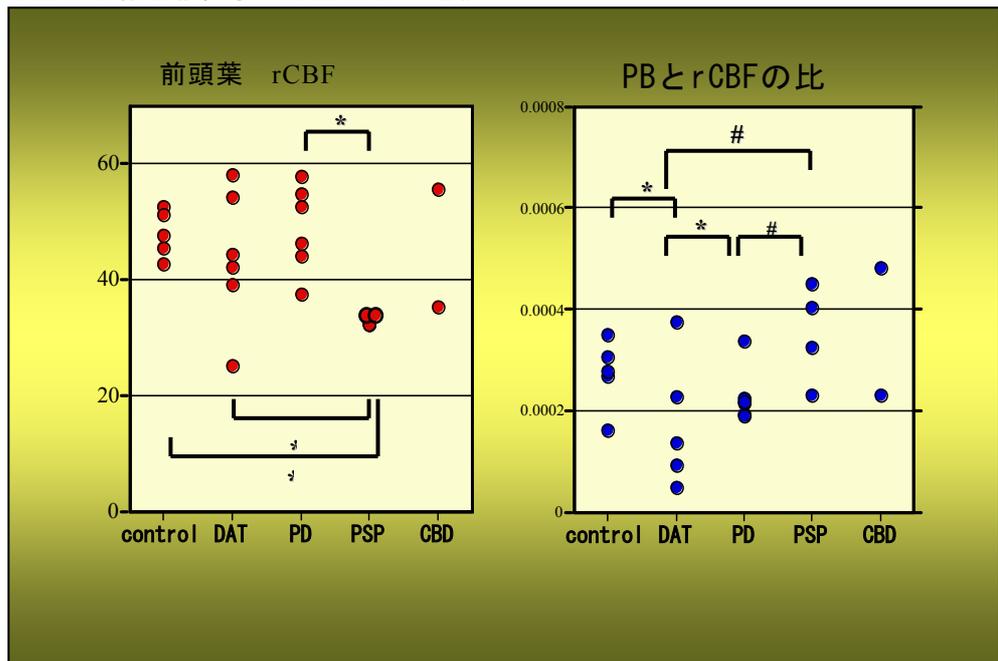


図7 前頭葉皮質でのBPとrCBFの関係

局所脳血流では有意に PSP で局所脳血流が低下していた(図 7)。

4. 考察

今回我々は、 $^{15}\text{H}_2\text{O}$ および ^{11}C -NMSP の double tracer を用い局所脳血流および D2 受容体、5HT2 受容体の結合能について検討した。年齢により結合能は低下^{1~3)}するため、今回の検討では、各疾患に対する正常対照例の年齢がやや低く、正常対照例との有意差については十分には評価できない。たとえば PD での被験の有意側での正常対照例に対する低下は年齢による有意差の可能性はある。今後正常対照例を増やし、年齢をマッチさせることでの検討が必要である。しかしながら各疾患の、局所脳血流と BP の比については興味ある結果が得られた。Parkinson 病については K3 と局所脳血流用の比は正常対照例と有意差がなかったが、Alzheimer 病では有意に低下し、PSP では有意に上昇していた。PSP では過去の報告¹⁸⁾と同様、前頭葉の内側を中心とした局所脳血流量の著明な低下に対ししていたが、過去の報告とは異なり⁸⁾D2 受容体の BP が保たれていた。この結果は、トレーサーの違いによるものか、PSP の病期によるものかは判然としないが、今後症例を重ねて検討する必要がある。我々の結果は PSP の病態上、l-dopa が効果を示さない例が多いこととは矛盾するように思われる。しかし血流が著明に低下している点から変性に伴い細胞自体が十分な活動をできていない可能性もあり、またセロトニントランスポーターは PSP で著明に低下しているという報告¹⁹⁾があることを考えると postsynaptic のセロトニンの受容体が比較的保たれているという結果は、今後 neurotransmitter substances の補充治療上も重要な所見と考えられる。事実、セロトニンのアゴニストの投与で、歩行障害が改善した症例を以前に我々は報告²⁰⁾している。一方、Alzheimer 病で線条体や前頭葉では、受容体の結合能が著明に低下していたが、局所脳血流は比較的保たれていた。Alzheimer 病では線条体や前頭葉でも、頭頂葉ほどではないが脳血流が低下していることが報告¹³⁾されている。今回の我々の症例は比較的初期の例で、MCI も数例入ってお入り、前頭葉および線条体の局所脳血流量はこのため正常例と有意差はなかった。以上から Alzheimer 病では線条体の dopamine の機能も低下していることが示され、これはおそらく、受容体総数である B max の低下によるものと予測される。 ^{11}C -NMSP と局所脳血流量は個々の症例で比較しており、平均値での検討ではないため少数例の検討であっても、局所脳血流量と結合能の解離は信頼性が高いものとする。今回の検討は症例数がまだ少なく、対照例の年齢も低く、統計学的な有意差については十分な検討はできなかったものの、同じような痴呆を呈する疾患でも全く違った局所脳血流と ^{11}C -NMSP の結合能のパターンを示すことが示された。今後対照例および各疾患数を増やすことで検討していく予定である。

文献

- 1) Wong DF, Wagner HN Jr, Dannals RF, Links JM, Frost JJ, Ravert HT, Wilson AA, Rosenbaum AE, Gjedde A, Douglass KH, et al. Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science*. 226:1393-6, 1984
- 2) 伊豫雅臣他：加齢に伴うヒト線条体 D2 ドーパミン受容体結合能の低下 - ポジトロンエミッショントモグラフィによる測定 - 核医学 26:213-220, 1989
- 3) 米澤久司他：ヒト前頭葉における ^{11}C -N-methylespiperone の結合能の加齢による変化. 核医学 28:63-69, 1991
- 4) Kaasinen V, Ruottinen HM, Nagren K, Lehtikoinen P, Oikonen V, Rinne JO. Upregulation of putaminal dopamine D2 receptors in early Parkinson's disease: a comparative PET study with [^{11}C]raclopride and [^{11}C]N-methylspiperone. *Journal of Nuclear Medicine*. 41:65-70, 2000
- 5) Piggott MA, Marshall EF, Thomas N, Lloyd S, Court JA, Jaros E, Burn D, Johnson M, Perry RH, McKeith IG, Ballard C, Perry EK. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and

- Parkinson's diseases: rostrocaudal distribution.. *Brain*. 122 :1449-68, 1999
- 6) Antonini A. Schwarz J. Oertel WH. Pogarell O. Leenders KL. Long-term changes of striatal dopamine D2 receptors in patients with Parkinson's disease: a study with positron emission tomography and [11C]raclopride. [Journal Article] *Movement Disorders*. 12:33-8, 1997
 - 7) Rinne JO. Laihinen A. Ruottinen H. Ruotsalainen U. Nagren K. Lehtikoinen P. Oikonen V. Rinne UK. Increased density of dopamine D2 receptors in the putamen, but not in the caudate nucleus in early Parkinson's disease: a PET study with [11C]raclopride. *Journal of the Neurological Sciences*. 132:156-61, 1995 .
 - 8) Brooks DJ. Ibanez V. Sawle GV. Playford ED. Quinn N. Mathias CJ. Lees AJ. Marsden CD. Bannister R. Frackowiak RS. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with 11C-raclopride and positron emission tomography. *Annals of Neurology*. 31:184-92, 1992
 - 9) Laihinen A. Rinne JO. Nagren K. Bergman J. Haaparanta M. Solin O. Ruotsalainen U. Rinne UK. Positron emission tomography of brain dopamine D-2 receptors with 11C-raclopride in early Parkinson's disease. *Acta Radiologica - Supplementum*. 376:151, 1991.
 - 1 0) Chen CP. Alder JT. Bray L. Kingsbury AE. Francis PT. Foster OJ. Post-synaptic 5-HT1A and 5-HT2A receptors are increased in Parkinson's disease neocortex. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 861:288-9, 1998
 - 1 1) Cheng AV. Ferrier IN. Morris CM. Jabeen S. Sahgal A. McKeith IG. Edwardson JA. Perry RH. Perry EK. Cortical serotonin-S2 receptor binding in Lewy body dementia, Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of the Neurological Sciences*. 106:50-5, 1991
 - 1 2) Frackowiak RS. Pozzilli C. Legg NJ. Du Boulay GH. Marshall J. Lenzi GL. Jones T. Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. A clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography. *Brain*. 104:753-78, 1981
 - 1 3) Cutler NR. Haxby JV. Duara R. Grady CL. Kay AD. Kessler RM. Sundaram M. Rapoport SI. Clinical history, brain metabolism, and neuropsychological function in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 18:298-309, 1985
 - 1 4) Friedland RP. Brun A. Budinger TF. Pathological and positron emission tomographic correlations in Alzheimer's disease. *Lancet*. 228, 1985 Jan 26.
 - 1 5) Minoshima S. Foster NL. Kuhl DE. Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet*. 344 : 1994
 - 1 6) Ishii K. Sasaki M. Yamaji S. Sakamoto S. Kitagaki H. Mori E. Demonstration of decreased posterior cingulate perfusion in mild Alzheimer's disease by means of H215O positron emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine*. 24 : 670-3, 1997
 - 1 7) Kogure D. Matsuda H. Ohnishi T. Asada T. Uno M. Kunihiro T. Nakano S. Takasaki M. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*. 41 : 1155-62, 2000
 - 1 8) Okuda B. Tachibana H. Kawabata K. Takeda M. Sugita M. Cerebral blood flow in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 14 : 46-52, 2000
 - 1 9) Chinaglia G. Landwehrmeyer B. Probst A. Palacios JM. Serotonergic terminal transporters are differentially affected in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: an autoradiographic study with [3H]citalopram. [Journal Article] *Neuroscience*. 54:691-9, 1993
 - 2 0) Kato E. Takahashi S. Abe T. Kawamorita A. Tohgi H. A case of progressive supranuclear palsy showing

improvement of rigidity, nuchal dystonia and autonomic failure with trazodone. *Rinsho Shinkeigaku - Clinical Neurology*. 34(10):1013-7, 1994