



展 TENBO 望

ヒト脳における *in vivo* ニコチン受容体イメージング



尾内 康臣
Ouchi Yasuomi

(国立大学法人浜松医科大学 メディカルフォトニクス研究センター
生体機能イメージング研究室)

1 はじめに

興奮性神経伝達物質であるアセチルコリン (ACh) は認知機能に重要であり、様々な認知機能変化を示す発達適応障害や精神性障害で ACh 作動性神経の異常が関与している。特に認知症の代表疾患であるアルツハイマー病 (AD) では、認知機能障害のコリン病因説である ACh が著しく減少しているというコリン仮説は現在でも支持されている。 β アミロイドの蓄積が AD を引き起こすとするアミロイド仮説による β アミロイド蛋白 (β) 病因説は AD

脳の病理的背景を説明する中心的考えとなっているが、今日のヒトにおける全国規模のアミロイドイメージング研究から、 β の脳内沈着は神経活動を抑制するという負の効果を及ぼすことが証明される一方、その沈着の程度は必ずしも認知機能障害の程度と相関しないことも分かった。そのため ACh 系と認知機能の関与が引き続き注目されている。そこで、本稿では、ACh 神経系 (図 1) の中でより認知活動に重要と考えられているニコチン性受容体 (nAChR) に焦点を当てて概略する。

2 コリン神経系の受容体

ACh 作動性神経の受容体には、イオンチャネル型の nAChR と G 蛋白共役型のムスカリン受容体 (mAChR) がある (図 2)。nAChR では、ACh の結合によってイオンチャネルが開き、 Na^+ が細胞内に流入し、膜の脱分極を引き起こすことで、化学的電気的シグナル伝達を担う。一方、ムスカリン受容体は M1~M5 までのサブタイプ*1 があり (脳内では M1, M4, M5)、作動薬 (アゴニスト) の刺激で細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させ、細胞内反応を起こす。いずれも認知機能に重要であるが、AD 剖検脳からは発

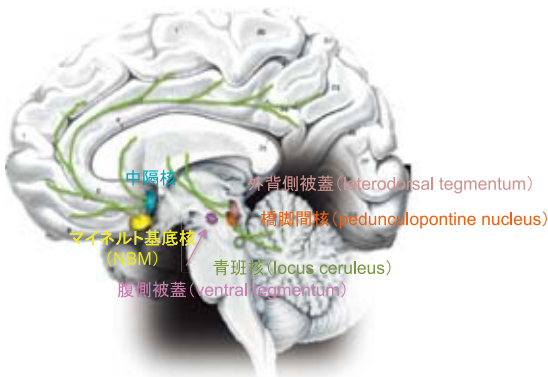
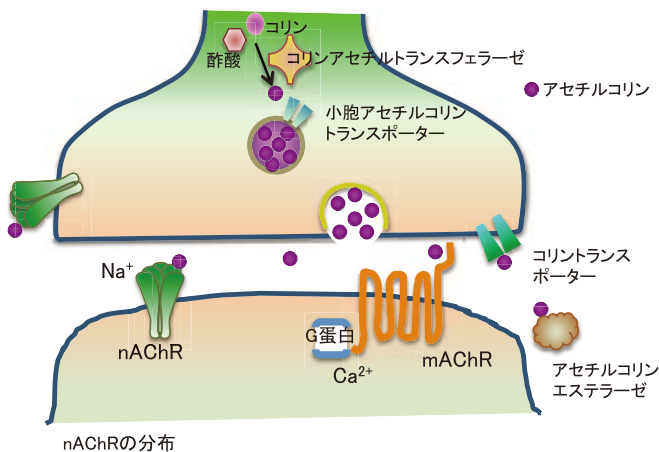


図 1 コリン神経系投射



nAChRの分布

$\alpha_4\beta_2$: 視床・線条体・大脳皮質・橋・小脳

α_7 : 大脳皮質・海馬・辺縁系・視床・線条体・中脳・縫線核

図2 コリン神経シナプス

病初期に海馬や大脳皮質の nAChR の密度が高度に減少していることや、治療薬であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬は、nAChR を介してグルタミン酸誘発神経細胞死や $\text{A}\beta$ 誘発神経細胞死を抑制するという保護作用を有することが報告されていることから、nAChR は AD 病態を含め学習や記憶などの認知機能により重要であると考えられている。nAChR は α 、 β 、 γ サブユニットより構成され、5 量体からなっており、脳内では $\alpha_4\beta_2$ のヘテロマーと α_7 のホモマーが主である。 $\alpha_4\beta_2$ サブタイプは注意、認知、情動などの制御¹⁾に重要で、 α_7 は記憶、学習などの認知機能の促進に重要な働きをしている²⁾。

3 病態とニコチン受容体

ACh 神経が病態に重要と示された最初の脳変性疾患は AD である。AD では、ACh 神経の

*1 M1: 脳 (皮質, 海馬), 腺, 交感神経に分布
M2: 心臓, 後脳, 平滑筋に分布
M3: 平滑筋, 腺, 脳に分布
M4: 脳 (前脳, 線条体) に分布
M5: 脳 (黒質), 眼に分布

起始核^{*2}であるマイネルト基底核の細胞が変性するとともに、大脳皮質において ACh の合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼが低下し、その大脳皮質の酵素活性と認知機能スコアが相関していたことが報告されている。前述したように、AD 初期では、mAChR よりも nAChR の方がより障害されていることから、nAChR の働きを調べることは AD に限らず老化に伴う認知機能の変化の病態的背景を知る上で重要と考えられる。その他、注意欠陥障害、多動性障害、自閉症など発達適応障害や AD 以外の神経変性疾患においても nAChR が強く関与しているという報告もある。

4 ニコチン受容体イメージング

免疫組織学的検討で nAChR の分布や脱落は疾患で多く報告されてきた一方で、脳内 nAChR への *in vivo* での画像化は少ない。初期に開発された [¹¹C]nicotine は特異性に乏しく、より選択性の良いリガンド (受容体に特異的に結合する物質) が望まれてきた。カエル毒アルカロイドである epibatidine が ACh よりも非常に高い nAChR への結合を示すため、ヨード標識やポジトロン標識され *in vivo* トレーサーとして開発されたが、いずれも毒性が強いため生体特にヒトへ応用することはできなかった。その後、nAChR の $\alpha_4\beta_2$ サブタイプに特異的に結合するアゴニストである 5-Iodo-A-85380 にヨード標識をした [¹²³I]A-85380 がヒトに応用された³⁾。さらにポジトロン標識の 2-¹⁸F]F-A-85380 (¹⁸F]2FA) がヒトで応用されるように

*2 起始核: 脊髄及び脳神経の運動神経線維の起始をなす運動ニューロンの集合体で、脊髄では一続きの柱を延髄や橋では不連続の柱を形成している。

なり、 $\alpha 4\beta 2$ サブタイプを標的とした生体脳での nAChR イメージングが少しずつ行われるようになった。最近では短時間計測可能な $[^{18}\text{F}]$ AZAN が開発されている。一方、 $\alpha 7$ サブタイプでは $\alpha 7$ 型 nAChR に高親和性結合を示す蛇毒タンパクの阻害薬（アンタゴニスト） α -bungarotoxin があるが、高い毒性を示すことから *in vitro* での利用に留まっている。比較的特異性の高いトレーサーとして、 $[^{11}\text{C}]$ (R)-MeQAA が開発され⁴⁾、最近、筆者らはそのトレーサーを用いたヒト応用を開始した。

5 $\alpha 4\beta 2$ 型ニコチン受容体生体画像

$[^{18}\text{F}]$ 2FA を用いて高齢者の認知機能と $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR 密度との関連や AD における $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR 密度変化を *in vivo* で検討した⁵⁾。この $[^{18}\text{F}]$ 2FA は平衡に達するのが遅く、投与後 4 時間程度の長時間の撮影が必要となるため、より簡便な撮影法が望まれた。それを検証するために、健常若年者と健常高齢者を対象に頭部 PET を用いて、動脈採血を行い $[^{18}\text{F}]$ 2FA 静注後 4 時間まで間欠の連続撮像を施行した。解析は、invasive Logan グラフ解析を用いて行い、参照領域を過去の報告に倣って脳梁として各脳領域の結合能 (BP) (投与したトレーサーの集積度) を求めた。また、noninvasive Logan 法による BP_{ND} と 3 時間半~4 時間の集積分布画像より求めた組織参照比 BP_{ratio} とを比較して、簡便評価法の妥当性を検討した。その結果、 $\alpha 4\beta 2$ 受容体が密に存在する視床だけでなく、受容体の比較的少ない小脳でも、 BP_{ratio} と BP には有意な正相関を示し、簡便法が利用できると分かった (図 3)。nAChR は認知機能に重要であると言われているため、認知機能と nAChR の関係を調べてみた。健常人において複数の神経心理テストを施行し、nAChR との相関を調べた結果、ミニメンタルステート検査 (MMSE) や日常性記憶課題の Rivermead 行動記憶テスト^{*3} 等ではどの脳領域でも相関を示

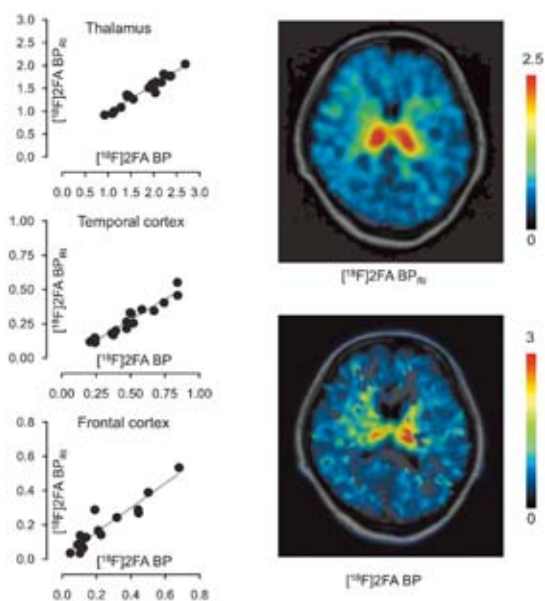


図 3 生体内結合の判定量簡便法

横軸は動脈採血から求めた BP 値、縦軸は簡便法で求めた BP_{ratio} の値、右上図は BP_{ratio} の PET 画像、右下図は BP の PET 画像

さなかったが、前頭葉機能検査 (FAB)^{*4} では前頭葉内側領域と頭頂葉の $[^{18}\text{F}]$ 2FA 結合が正の相関を示すことが分かった (図 4)。

AD では、全脳で $[^{18}\text{F}]$ 2FA 結合が低下を示し、特に視床、マイネルト基底核領域、前頭葉、側頭葉で健常人に比較して有意に低下していた (図 5)。AD を含めて神経心理スコアとの比較を行うと、マイネルト基底核領域と前頭葉での $[^{18}\text{F}]$ 2FA 結合が FAB スコアと相関していた (図 6)。このことから、 $\alpha 4\beta 2$ 受容体系は健常人や AD 患者においても前頭葉機能の遂行維持能力に関連することが示唆され、障害を受け

*3 記憶障害を調べる検査。検査の特徴は、記憶障害患者が日常生活で遭遇する状況を可能な限り再現することで、実生活にどれくらいの影響があるか分かる。

*4 前頭葉機能検査 (FAB) : Frontal Assessment Battery at bedside)。簡便に前頭葉機能を測定できる 6 つの項目からなる面接形式の検査 (概念化課題、知的柔軟性課題、行動プログラム課題、反応の選択課題、抑制課題、把握行動課題)。

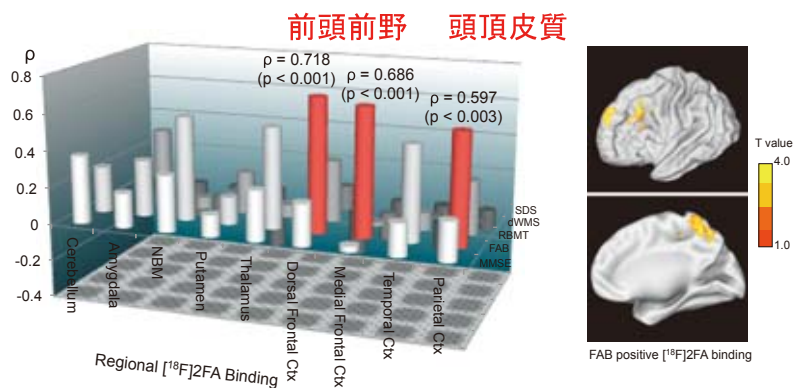


図4 健康人の前頭葉機能と $\alpha 4\beta 2$ 受容体密度
相関係数 ρ 値を縦軸に示す。赤コラムは ρ 値が有意に高いことを示す。右画像は統計的に有意な脳領域を示している

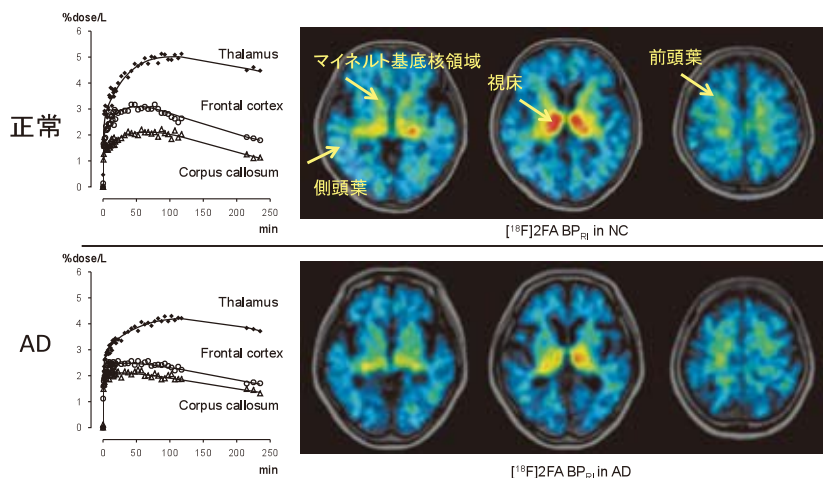


図5 健康者と AD 患者の $\alpha 4\beta 2$ 受容体密度

る AD では前頭葉機能異常が生じやすいことが推察された。また、これまで *in vivo* で示されなかったマイネルト基底核領域からの投射系 (ACh 神経支配) が AD 病態に重要であることが再確認され、AD の病態初期に $\alpha 4\beta 2$ 受容体機能の低下がより高次遂行機能障害を助長する可能性が示唆された。

6 $\alpha 7$ 型ニコチン受容体生体画像

筆者らは $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ を用いて $\alpha 7$ 受容体

のイメージングをヒト脳で開始した。 $[^{18}\text{F}]\text{2FA}$ トレーサーと異なり $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ は比較的早期に脳内平衡に達するため、60分スキャンで十分と考えられた。初めてのヒト計測であるため $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ 静脈注射後と90分間の連続撮像を施行した。投与後20分の初期画像と50~70分までの後期集積画像を図7に示す。初期では、血流に応じた分布を示し、脳全体で集積するが、後期画像では、 $\alpha 7$ 受容体が多いとされる脳領域 (視床や扁桃体など) に分布することが示された。 $\alpha 7$ 受容体研究はようやく端

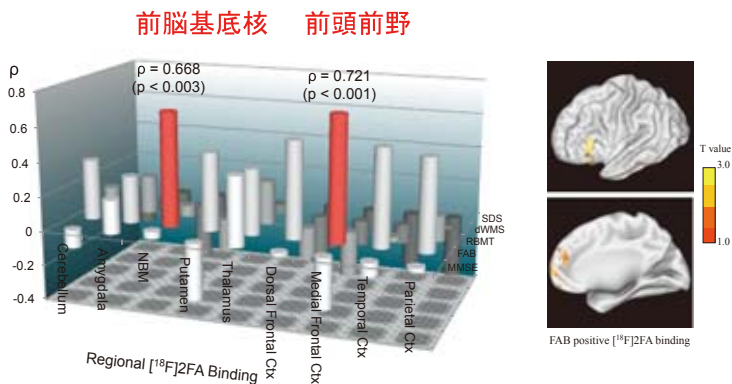


図6 ADでの前頭葉機能と $\alpha 4\beta 2$ 受容体密度
相関係数 ρ 値を縦軸に示す。赤コラムは有意に ρ 値が高い
ことを示す。右画像は統計的に有意な脳領域を示している

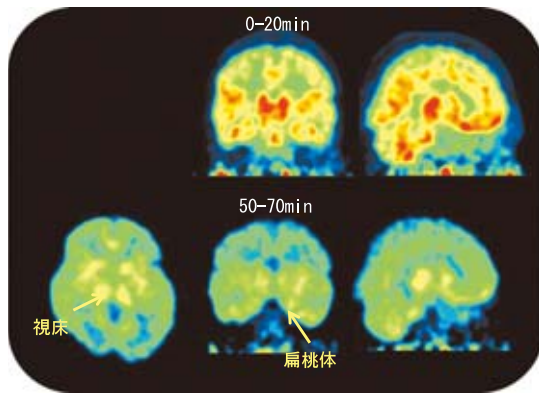


図7 $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ 集積画像

緒についたところであり、今後の検討を待ちたい。

7 最後に

ヒトの認知機能を測るイメージングというものは存在しない。しかし、nAChRの $\alpha 4\beta 2$ 受容体や $\alpha 7$ 受容体の密度を調べることで少なくとも高齢者における認知機能低下を客観的に測ることが可能であると言える。この時注意すべ

きことは、喫煙者での評価である。ニコチン摂取によってnAChR受容体は量が上昇するため、例えば $[^{18}\text{F}]2\text{FA}$ でAD患者を評価すると低下が隠されてしまい、正しい評価ができないという弱点もある。疾患固有の病態を把握するには、用いるトレーサーの特徴を捉え、撮像前の条件をコントロールしておく必要がある。ADにおける抗アミロイド療法など根本治療薬が今後期待されるが、 $\alpha 7$ 受容体

刺激によるアミロイド生成抑制や、神経保護作用の獲得など $\alpha 7$ 受容体に関わる生体での評価がますます重要になる。自閉症死後脳研究において大脳や小脳皮質で $\alpha 7$ 受容体が低下しているということは、老齢期の神経変性疾患だけでなく、発達期の成長脳でも $\alpha 7$ 受容体が重要であることを意味している。今回、筆者らが用いた $[^{11}\text{C}]\text{Me-QAA}$ は特異性がこれまでのものよりも優れているが、更により特異性の高い $\alpha 7$ 受容体トレーサーの出現を望みつつ、*in vivo*ニコチン受容体イメージングを用いた様々な精神性疾患の病態解明が進むことを期待している。

参考文献

- 1) Paterson, D. and Nordberg, A., *Prog Neurobiol*, **61**, 75-111 (2000)
- 2) Levin, E.D., *J Neurobiol*, **53**, 633-640 (2002)
- 3) Ueda, M., *et al.*, *Ann Nucl Med*, **18**, 337-344 (2004)
- 4) Ogawa, M., *et al.*, *Nucl Med Biol*, **37**, 347-355 (2010)
- 5) Okada, H., Ouchi, Y., *et al.*, *Brain*, **136**, 3004-3017 (2013)