

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2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⁾岩手医大神経内科学講座
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

²⁾岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森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⁾。

前回我々は、痴呆性疾患の中には前頭葉の脳血流とセロトニン S2 受容体の結合能、線条体の局所脳血流とドーパミン D2 受容体の結合能は、平行して障害されない例があることを報告した。

今回我々はこのような例の進行性核上性麻痺例と Parkinson 病とにつき症例数を増やして、 H_2^{15}O および ^{11}C -NMSP の double tracer 法で局所脳血流と ^{11}C -NMSP の結合能を用いて検討したので報告する。

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)、Parkinson 病 (PD)、Alzheimer 病 (AD) 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ترونセンター、滝沢)検査は、rCBF は $H_2^{15}O$ で 14 スライスでの測定を行った。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 については前回の報告通り、3 コンパートメント法を用いて検討した。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⁾。前頭葉では今回は Logan plot を用い $B_{max}/K_d=B/F \propto BP=K_3/K_4$ として BP として評価⁶⁾した。

表 1 対象

	Controls	PD	AD	PSP
Number of patients	5	10	17	10
Male / Female	5 / 0	3 / 7	4 / 13	4 / 6
Age (years old)	54 ± 11	66 ± 9	73 ± 6*	69 ± 8*
mean ± sd (Range	38-78	40-68	52-84	65-86)
FAST(重症度)			3. 8(3~7)	
Yahr stage		2. 6(2~3)		
MMSE			16 ± 6	15 ± 8

*: compared with normal controls (p<0.05)

3 結果

3.1 線条体での結合能 (BP)

前回の報告の通り小脳との比を用い、その傾きが速度定数 k3 に比例し、この値を用いて BP とした。

3.2 前頭葉・頭頂葉での線条体での結合能

Logan プロットを用いて縦軸に $\int_0^t ROI(u) du / ROI(t)$ 、横軸に $\int_0^t Ca(u) du / ROI(t)$ とすると非常によい直線性が得られたため、この傾きを BP とした (図 1)。

3.3 線条体での結合能 BP と局所脳血流量との比較

3.3.1 アルツハイマー病では、尾状核、被殻とも BP(K3)は有意に低下していた。一方、PSP では有意な低下が見られなかった (図 2 a, b)。

3.3.2 脳血流は従来の報告通り PSP では、線条体で有意に低下していた。アルツハイマー病では線条体の低下はわずかであった (図 3 a, b)。

3.3.3 局所脳血流と BP の比を見ると、アルツハイマー病ではやや低めであったが、コントロール、Parkinson 病とも有意差はなかった (図 4 a, b)。

3.4 前頭葉での 5HT₂ 受容体結合能(BP)と局所脳血流量との比較

3.4.1 アルツハイマー病では、BP は有意に低下していた。一方、PSP では有意な低下が見られなかった(図5)。

3.4.2 脳血流は従来の報告通り PSP では著明に前頭葉内側が低下していた(図6)。

3.4.3 局所脳血流と BP の比を見ると、PSP では局所脳血流量が低下している一方で BP は保たれていた。アルツハイマー病では局所脳血流と同等の BP の低下が認められた(図7)。

4 考察

今回我々は、¹⁵H₂O および ¹¹C-NMSP の double tracer を用い局所脳血流量および D₂ 受容体、5HT₂ 受容体の結合能について症例数を増やし検討した。年齢により結合能は低下^{1~3)}するため、今回の検討でも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。しかし PD、AD、PSP では年齢には有意差はなく比較可能であると考えられる。各疾患の局所脳血流、酸素代謝の結果は過去の報告にほぼ一致して^{12~17)}。しかし各疾患の、局所脳血流と BP の比については今回も興味ある結果が得られた。Parkinson 病については K3 と局所脳血流量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⁾5HT₂ 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 の病期によるものの可能性はある。Gerhard¹¹⁾らは ¹¹C- (R)-PK11195 を用いて PET で前頭葉の microglia の増生を示した。PSP の病理所見ではやはり前頭葉での microglia の増生と変性が報告されている。今回得られた前頭葉皮質での局所脳血流量の PSP での低下はセロトニン受容体が保たれており、細胞の単純な消失を反映していない可能性がある。皮質下の microglia の増生などの変化を反映している可能性がある。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が、皮質が 5HT 受容体との結合能である点、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⁾がある点から考えて、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。¹¹C-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。

症例数はまだ少ないが症例数を増やしても前回と同様の結果がえられた。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 ¹¹C-NMSP の結合能のパターンを示すことが示され in vivo で同一個体で検査を進めることは病態把握の上で重要であると思われた。

文献

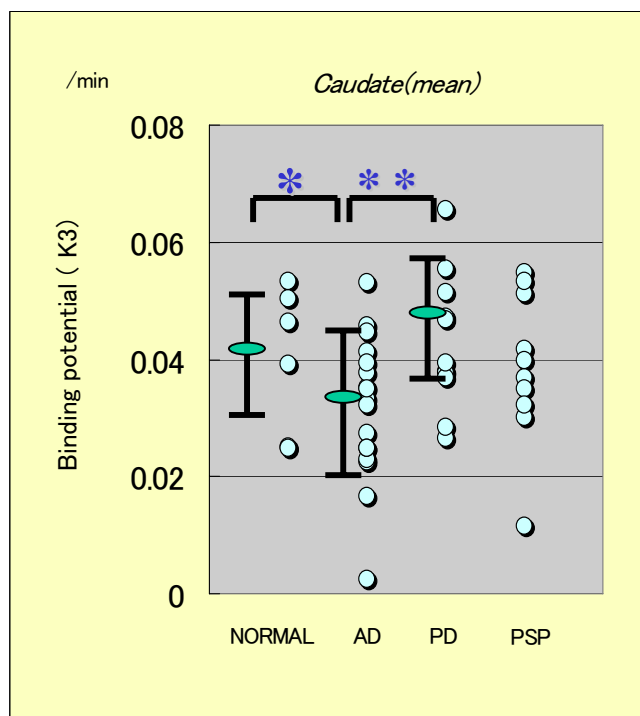
- 1) Wong DF, Wagner HN Jr, Dannals RF, Links JM, Frost JJ, Ravert HT, Wilson AA, Rosenbaum AE, Gjedde A, Douglass KH, et al. Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science*. 226:1393-6, 1984
- 2) 伊豫雅臣他：加齢に伴うヒト線条体 D₂ ドーパミン受容体結合能の低下 - 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

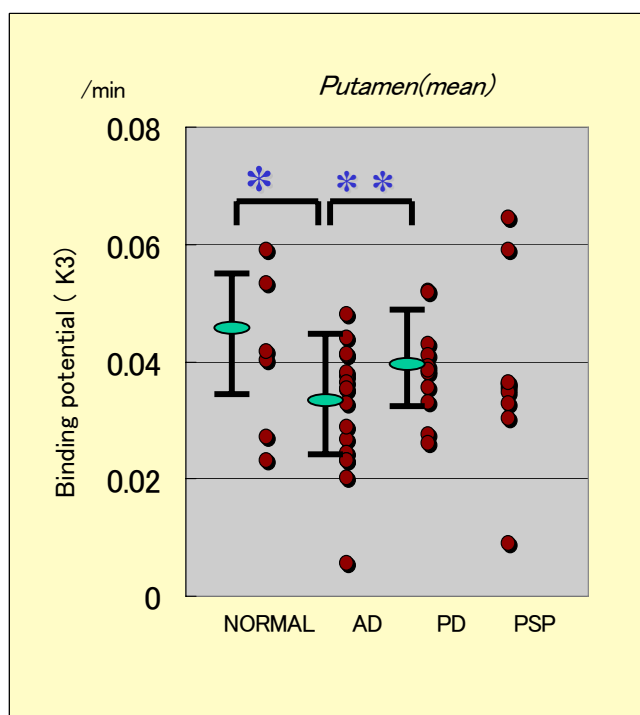
- 3) 米澤久司他：ヒト前頭葉における ^{11}C -N-methylespiperone の結合能の加齢による変化. 核医学 28:63-69, 1991
- 4) Kaasinen V. Ruottinen HM. Nagren K. Lehtikoinen P. Oikonen V. Rinne JO. Upregulation of putaminal dopamine D2 receptors in early Parkinson's disease: a comparative PET study with [^{11}C] raclopride and [^{11}C]N-methylspiperone. *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 [^{11}C]raclopride. [Journal Article] *Movement Disorders*. 12:33-8, 1997
- 7) Rinne JO. Laihin 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 [^{11}C]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 ^{11}C -raclopride and positron emission tomography. *Annals of Neurology*. 31:184-92, 1992
- 9) Laihin 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 ^{11}C -raclopride in early Parkinson's disease. *Acta Radiologica - Supplementum*. 376:151, 1991.
- 10) 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
- 11) Gerhard A. Trender-Gerhard I. Turkheimer F et al
In vivo imaging of microglial activation with [^{11}C](R)-PK11195 PET in progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders*. 21:89-93, 2006
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Friedland RP. Brun A. Budinger TF. Pathological and positron emission tomographic correlations in Alzheimer's disease. *Lancet*. 228, 1985 Jan 26.
- 15) Minoshima S. Foster NL. Kuhl DE. Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet*. 344 : 1994
- 16) 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 H_2^{15}O positron emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine*. 24 : 670-3, 1997
- 17) 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



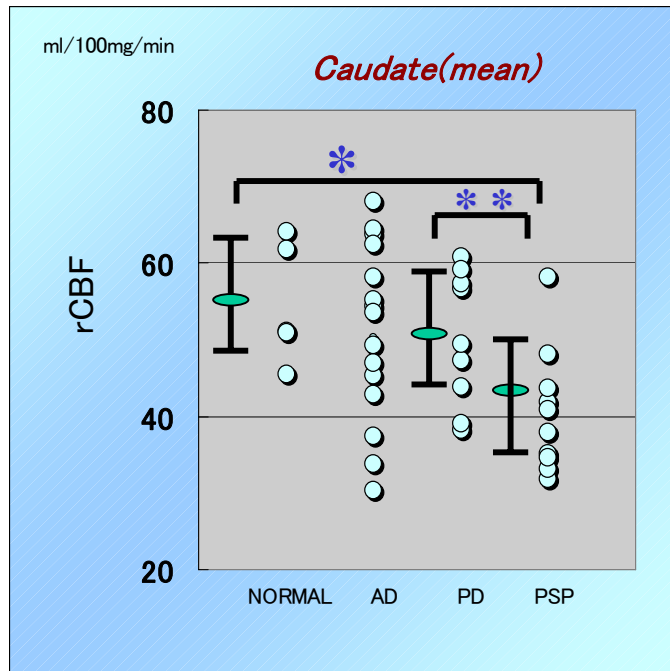
a



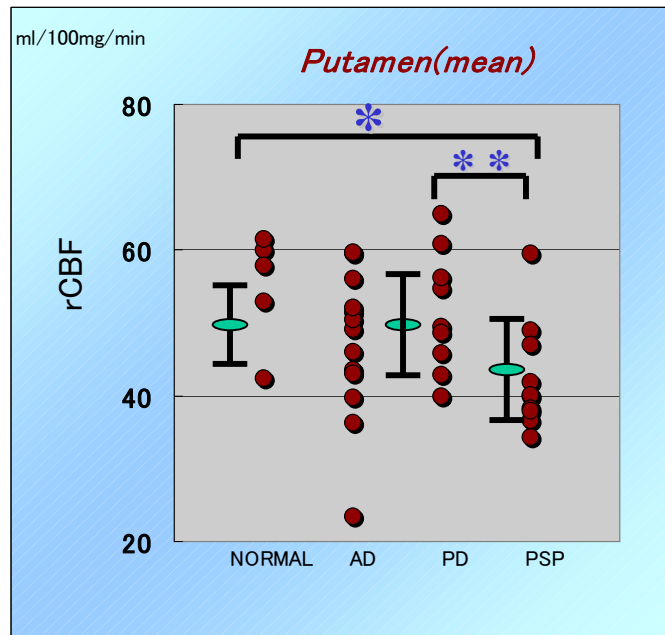
b

図1 尾状核, 被殻の11C-NMSP との結合能

*:p<0.05, compared with controls, ** :p<0.05 with PD cases, by ANOVA



a



b

図2 線条体での局所脳血流・酸素代謝

*:p<0.05, compared with controls, ** :p<0.05 with PD cases, by ANOVA

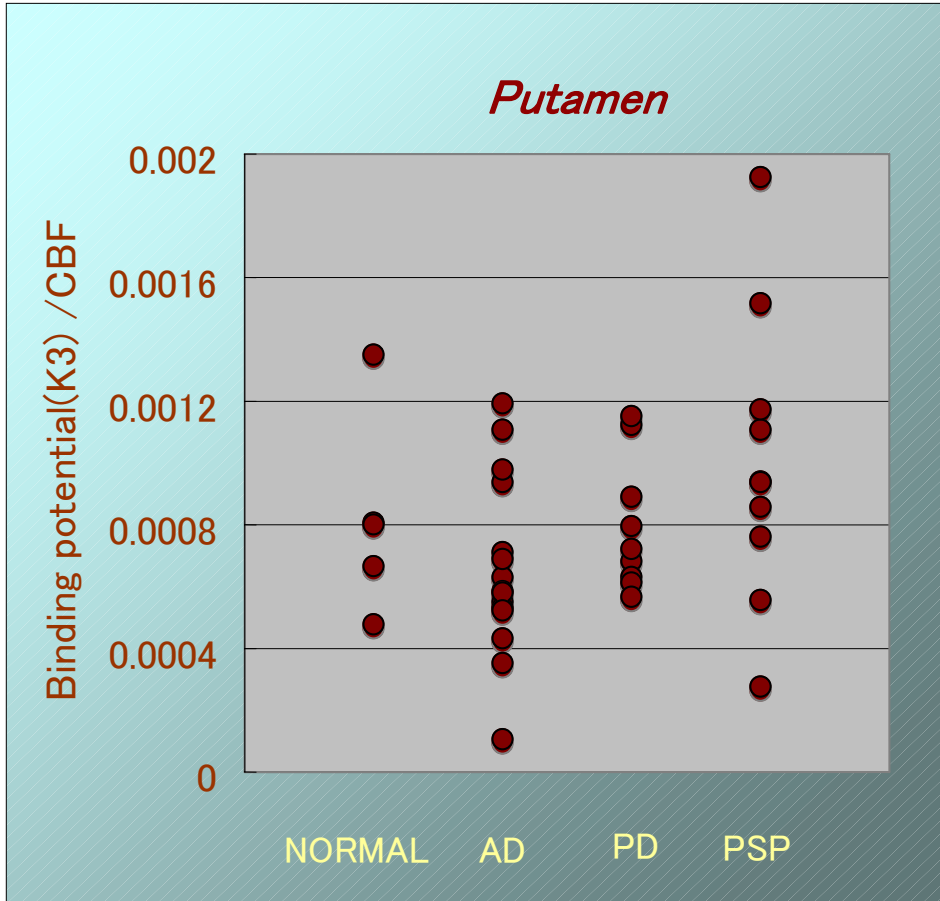


図3 線条体のBPと線条体での局所脳血流の比

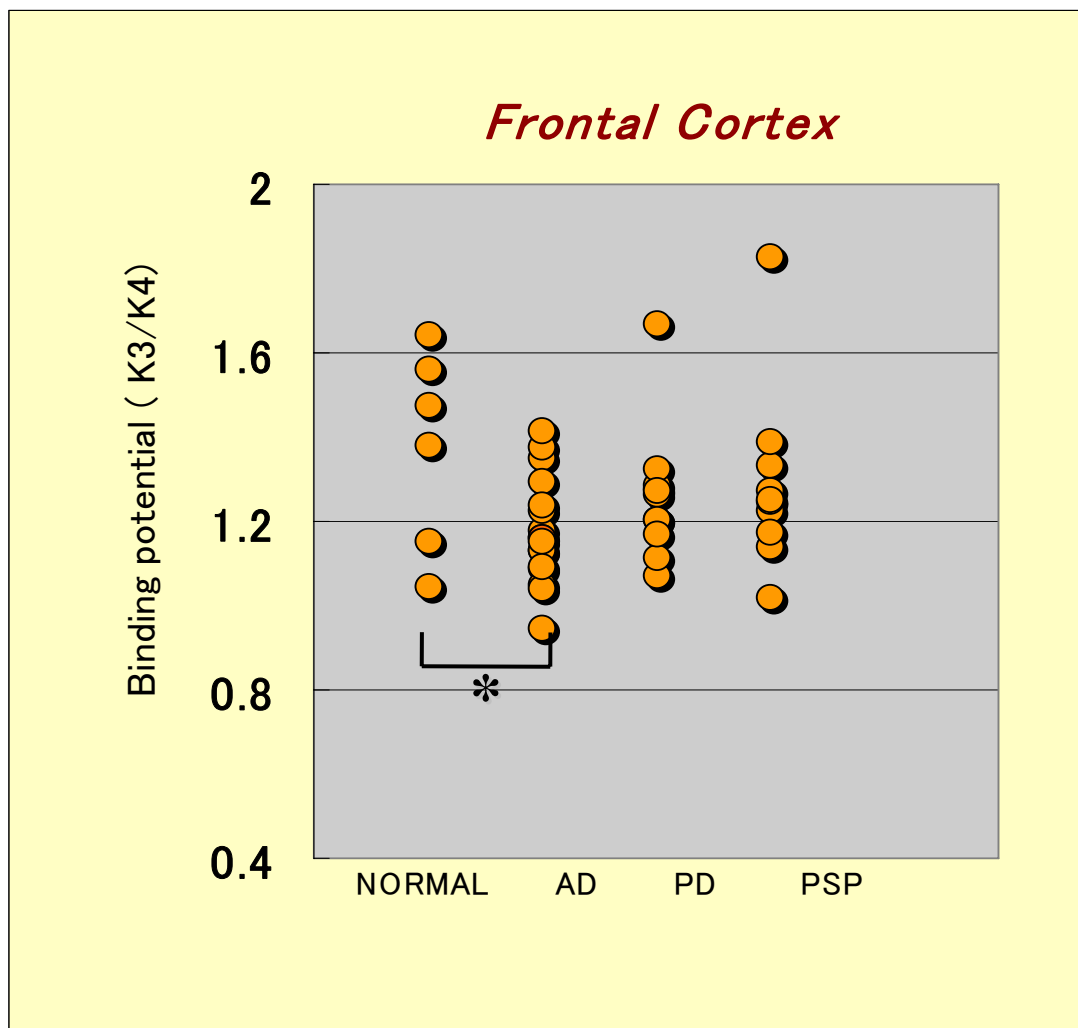


図4 前頭葉皮質の11C-NMSPと5HT2受容体との結合能
*:p<0.05, compared with controls by ANOVA

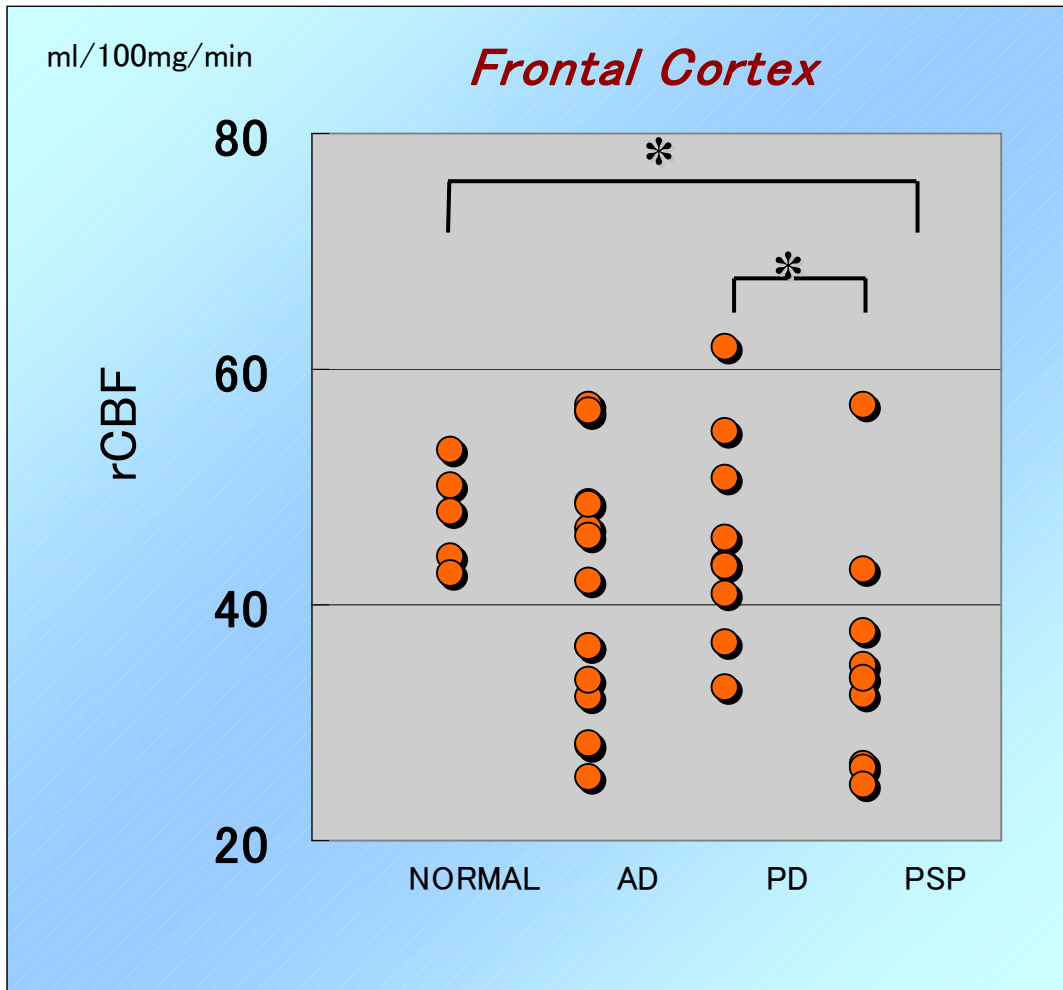


図5 前頭葉皮質での局所脳血流・酸素代謝

*:p<0.05, compared with controls, ** :p<0.05 with PD cases by ANOVA

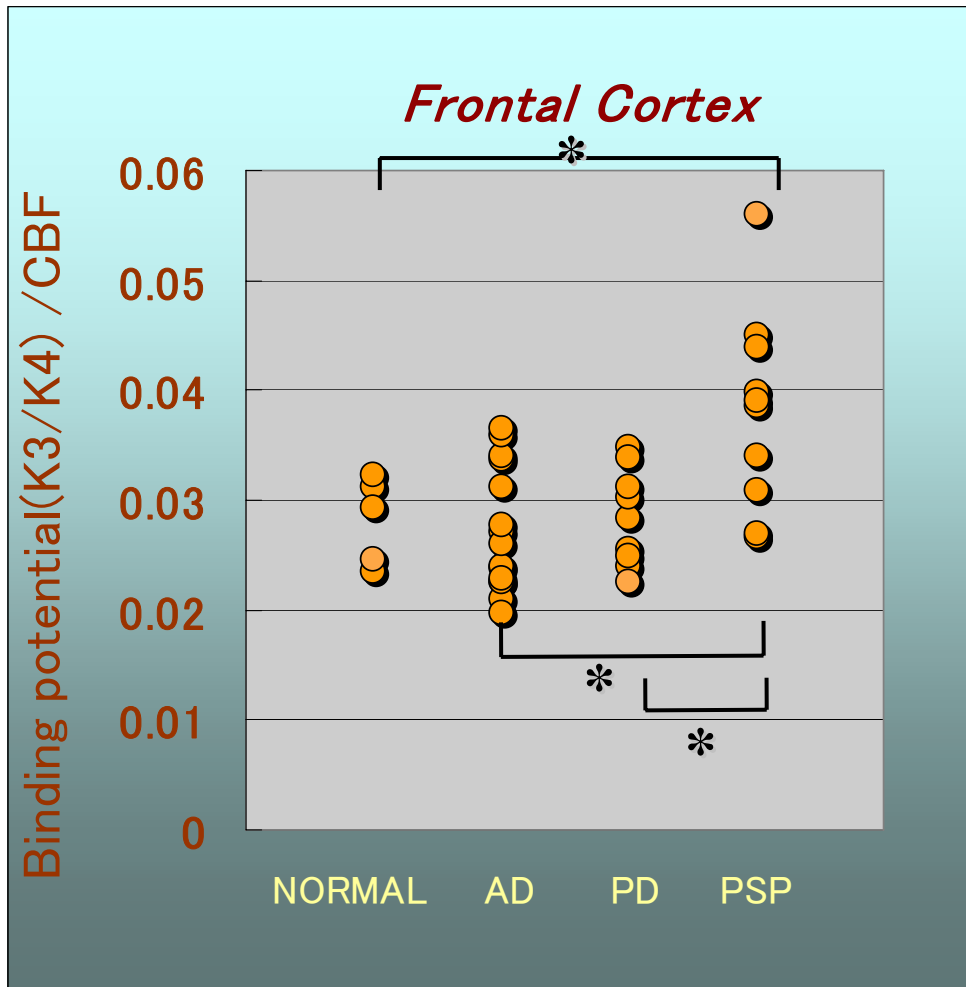


図6 前頭葉皮質でのBPと線条体での局所脳血流の比
*:p<0.05, compared with PSP by ANOVA

Regional cerebral blood flow and binding potentials of striatal dopamine D-2 receptors and cortical serotonin-S2 (5HT₂) receptors in progressive supranuclear palsy, Alzheimer's and Parkinson's diseases: a positron emission tomography study with H₂¹⁵O and ¹¹C-N-methylspiperone

Hisashi Yonezawa¹⁾, Satoshi Takahashi¹⁾, Masako Kudo¹⁾, Satoko Obara¹⁾
Toshihide Shibata¹⁾, Yasuo Terayama¹⁾
Toshiaki Sasaki²⁾, Kazunori Terasaki²⁾ and Koichiro Sera²⁾

¹⁾ Department of Neurology , Iwate Medical University
19-1, Uchimaru, Morioka 020-8505, Japan

²⁾ Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58, Tomegamori, Takizawa 020-0173, Japan

Abstract

[Purpose] Regional cerebral blood flow and binding potential of striatal dopamine D2 and cortical S2 receptors are examined and are compared on the progressive supranuclear palsy, Alzheimer's and Parkinson's diseases in double tracer of H₂¹⁵O and ¹¹C-NMSP.

[Subjects and Methods] Subjects were 17 patients with probable Alzheimer disease (AD) (4 males and 13 females; 73 ± 6 years old, mean ± SD), the diagnosis of AD was made according to the criteria of NINCDS-ADRDA, and 10 progressive supranuclear palsy (4 males and 6 females; 69 ± 8 years old), and 10 Parkinson's diseases (3 males and 7 females; 66 ± 9 years old). rCBF, in all cerebral cortex were determined with the bolus injection of H₂¹⁵O, and binding potential of Dopamine D2 and Serotonin S2 receptors were determined with ¹¹C-NMSP by PET study. We analyzed the data using a three compartment model and determined binding potentials calculated from rate constant K3 and K4.

[Results] In the Alzheimer disease, binding potential (K3) significantly lowered in caudate nucleus and putamen. In the meantime, there was no the significant lowering on binding potential in PSP. The regional cerebral blood flow of PSP was significantly lowered as well as reporting ever since, in striatum. In the Alzheimer disease, the lowering of regional cerebral blood flow of striatum was slight.

When the ratio of BP (k3/k4) and regional cerebral blood flow was calculated, it was unexpectedly normally kept in PSP, but it was proven to significantly lower in the Alzheimer disease. Though binding potential of Serotonin S2 receptor in the frontal cortex was no significance in comparison with the normal on PSP, in the Alzheimer disease, there was the obvious lowering. In PSP, rCBF was lowered for the contrariety, and in the DAT, rCBF was normal.

[Conclusion] The dissociation of rCBF and binding potential in frontal cortex is an interesting problem. It is necessary that number of normal and dementia are examined by increasing in future.