

ポジトロン断層法による錐体外路
系疾患におけるカテコールアミン
作動性神経活性に関する研究

(研究課題番号 H10-脳-009)

平成11年度厚生科学研究費補助金(脳科学研究事業)

研究成果報告書

平成12年3月

研究代表者 伊藤健吾

(国立療養所中部病院長寿医療研究センター生体機能研究部部長)

ポジトロン断層法による錐体外路系疾患におけるカテコールアミン作動性
神経活性に関する研究

主任研究者 伊藤健吾 国立療養所中部病院長寿医療研究センター部長

錐体外路系疾患におけるカテコールアミン作動性神経活性をポジトロン断層法 (PET) を用いて評価し、詳細な病態解析を行うために以下の検討を行った。1) パーキンソン病において線条体ドーパミン神経機能- ^{18}F -FDOPA の取り込み率 (Ki 値) と皮質糖代謝機能 (^{18}F -FDG PET) との関連を解析した。その結果、尾状核の FDOPA 取込み率の低下は頭頂葉の糖代謝低下に相関し、前部帯状回の FDOPA 取込み率の低下は前部帯状回および前頭葉の糖代謝低下に相関していた。2) 新たに中脳領域のドーパミン神経機能の病態の画像化を FDOPA PET を用いて試みた。痴呆を伴うパーキンソン病 (PDD) では Ki 値の低下の範囲が痴呆を伴わないパーキンソン病 (PD) に比べより広く黒質の内側に広がっており、加えて第四脳室底部にも低下が見られた。3) FDOPA の Ki 値と運動機能障害度、各種認知機能検査成績との関連性につき検討した。線条体 Ki 値の低下は筋強剛、動作緩慢の重症度と強く関連しており、認知機能障害は尾状核の Ki 値の低下とより強く関連していた。4) 同様に ^{123}I -IMP SPECT により局所脳血流を測定し、その変化と関連する因子について検討したところ、パーキンソン病では前頭葉、前帯状回の血流低下は罹病期間と、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、後部帯状回の血流低下は認知機能障害の程度とそれぞれ密接な関連のあることが示された。5) ドーパミンの認知機能に果たす役割について明らかにするために、パーキンソン病における知覚-運動スキル学習について検討し、スキル学習に前頭前野が深く関与していることが明らかになった。これらの結果は、パーキンソン病においてはドーパミン系の機能障害部位と大脳皮質機能障害部位およびそれに起因する脳高次機能障害との間に密接な関係が存在する可能性を示すとともに、認知機能障害の発現に黒質内側部から腹側被蓋野にかけてのドーパミン神経の機能障害が関与していることを強く示唆している。6) 進行期のパーキンソン病におけるノルアドレナリン神経機能障害の重要性に鑑み、ノルアドレナリン作動性神経機能評価を行うために計画した新規ノルアドレナリン受容体測定剤の開発については α -ノルアドレナリン受容体測定剤として期待される ^{18}F 標識 1-N-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]-4-(2-pyrimidinyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (FPPT), 1-N-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]-4-(2-pyrimidinyl)piperidine (FPPP) および D4-ドーパミン受容体測定剤である NRA0045 の合成を検討し、1-halogeno-4'- ^{18}F fluorobutyrophenone を経る間接法により、FPPT, FPPP, NRA0045 をそれぞれ、26.1, 3.3, 28.5%の収率で合成することに成功した。

分担研究者

簇野健太郎 国立療養所中部病院長寿医療研究
センター室長

加知輝彦 国立療養所中部病院医長

丸山哲弘 鹿教湯病院医長

A. 研究目的

本研究の目的はポジトロン断層法 (PET) より錐体外路系疾患とくにパーキンソン病におけるカテコールアミン作動性神経活性の画像解析を行い、その機能障害を明らかにするとともに、疾患に伴って生じる運動機能障害、脳高次機能障害との関連を脳内メカニズムの観点から検討することである。この様な検討により、錐体外路系疾患の病態を詳細に明らかにして診断精度の向上、治療法の選択、治療効果の評価に寄与することを目的としている。

B. 研究方法

上記の目的を達成するために1) パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質機能障害の関連に関する検討、2) パーキンソン病における画像解析と神経学的評価の関連に関する研究、3) パーキンソン病における知覚-運動スキル学習に関する研究、4) 脳内ノルアドレナリン (NA) 作動性神経活性測定のための新規放射性薬剤の開発を引き続き行った。

具体的には各分担研究者が以下のような検討を行った。

1) パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質機能障害の関連に関する検討 (伊藤)

FDOPA PET と FDG PET をほぼ同時期に実施したパーキンソン病 34 例 (mean age 65 ± 8; Hoehn-Yahr scale I~V) を対象とした。知的機能の指標として実施された MMSE の得点は 17~30 点 (平均 ± SD; 25.0 ± 4.9 点) であった。

FDOPA PET は FDOPA 取り込み率 (Ki 値) を全脳にわたり voxel by voxel で算出し、Ki 画像を得た。MRI との重ねあわせ画像上において解剖学的位置を正確に求め、円形関心領域 (ROI) を被殻、尾状核、前部帯状回に設定した。一方、FDG PET 画像は SPM96 を用いて基準脳と同一形態に解剖学的標準化を実施した。FDOPA PET より得られた被殻、尾状核、前部帯状回の 3 領域の左右平均値を covariate として SPM96 を用いて FDG PET との相関部位を検討した。

別に FDOPA PET による中脳領域でのドーパミン神経機能の画像化を行った。前記患者群から痴呆を伴わないパーキンソン病 (PD) 10 例と痴呆を伴ったパーキンソン病 (PDD) 10 例を抽出し、年齢の一致した正常群 10 例とともに対象とした。Multiple-volume projection (MVP) 法という画像表示/処理法を考案し、解剖学的に標準化された FDOPA PET Ki 画像を大脳、小脳、基底核、脳幹などの各構造毎に投影した画像を作成した。

2) パーキンソン病における画像解析と神経学的評価の相関に関する研究 (加知)

FDOPA PET により、パーキンソン病患者 28 名 (mean age 64 ± 9.8) の線条体における FDOPA 取り込み率 (Ki 値) を測定し、運動機能障害度 (UPDRS motor examination score)、各種認知機能検査成績 (Mini Mental State Examination, レーブン色彩マトリックステスト、コース立方体組合せテスト、Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised, ベントン視覚記銘検査) との関連性につき検討した。

また、¹²³I-IMP SPECT によりパーキンソン病患者 44 例 (mean age 65 ± 8.2; Hoehn-Yahr scale I~V) の脳血流を autoradiography (ARG) 法により測定した。得られた脳血流定量画像上で関心領域を設定し、各部位の局所脳血流量を算出した。そして局所脳血流変化と密接に関連する因子について、重回帰分析とステップワイズ回帰分析を用い検討した。

3) パーキンソン病における知覚-運動スキル学習に関する研究 (丸山)

対象は、DSM-IV の痴呆診断基準で痴呆と診断されないパーキンソン病患者群 20 例 (mean age 68.3 ± 8.4) と年齢, 教育年数をマッチさせた正常対照群 10 例である。パーキンソン病患者群は早期群 (Hoehn-Yahr scale I 期と II 期) 10 例, 進行期群 (III 期と IV 期) 10 例の 2 群に分けた。実験手順は知覚-運動スキル学習課題として追跡回転板学習課題を行い, 関連検査として全般的知能検査 (MMSE), 短期記憶課題 (聴覚スパン, 視覚スパン), セット変換機能検査 (Wisconsin card sorting test), 推論検査 (Raven colored progressive matrices), 問題解決課題 (Tower of London task), 注意課題 (simple reaction time), 抑うつ評価検査 (Zung Self-rating depression scale) を施行した。統計学的処理は, 3 群間の比較にはノンパラメトリック検定である Kruskal-Wallis 検定, 2 群間の比較にはノンパラメトリック検定である Mann-Whitney 検定, 相関分析にはノンパラメトリック検定である Spearman の順位相関を用いた。

4) 脳内ノルアドレナリン (NA) 作動性神経活性測定のための新規放射性薬剤の開発 (篠野)

α_1 -受容体結合能を有する 1-N-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]-4-(2-pyrimidinyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (FPPT) と, 1-N-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]-4-(2-pyridinyl)piperidine (FPPP) および D4-ドーパミン結合能を有する (R)-(+)-2-amino-4-(4-fluorophenyl)-5-[1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]pyrrolidin-3-yl]thiazole (NRA0045) フッ素-18 標識を間接法により検討した。

(倫理面への配慮)

PET 検査その他は当該施設倫理委員会の承認の下, 実施された。検査前に, 全ての対象者及びその家族に対し, 口頭と書面で検査の目的と内容の説明を行い, 書面にて同意を得た。

C. 研究結果

1) パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質機能障害の関連に関する検討

尾状核の FDOPA Ki 値は, 後部帯状回, 頭頂葉から側頭葉後部の糖代謝との間に正相関が検出された (図 1)。相関の程度は, 後部帯状回より頭頂葉内側面に最も強かった。

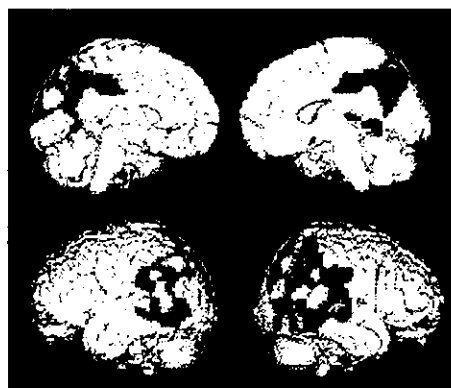


図 1. 尾状核の FDOPA Ki value と FDG-PET の相関部位 ($Z > 2.05$, corrected $p < 0.05$)

一方, 前部帯状回の FDOPA Ki 値は, 両側前部帯状回より中前頭回を中心とする前頭葉皮質領域の糖代謝との間に正相関が検出された (図 2)。

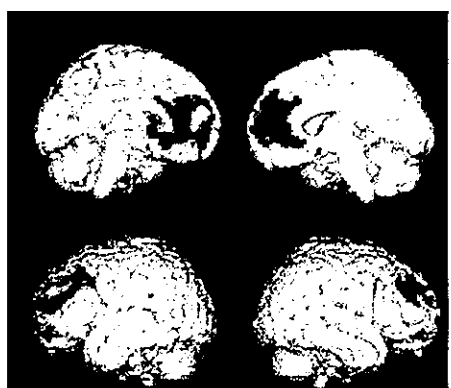


図 2. 前部帯状回の FDOPA Ki value と FDG-PET の相関部位 ($Z > 2.5$, corrected $p < 0.05$)

これに対し, 被殻の FDOPA Ki 値との間に正相関の見られる部, 及び, 尾状核, 被殻, 前部帯状回

の FDOPA Ki 値と逆相関の見られる部は検出されなかった。

中脳領域でのドーパミン神経機能の画像化に関しては痴呆を伴うパーキンソン病 (PDD) では Ki 値の低下の範囲が痴呆を伴わないパーキンソン病 (PD) に比べより広く黒質の内側に広がっていた。

2) パーキンソン病における画像解析と神経学的評価の相関に関する研究

パーキンソン病患者における FDOPA PET と神経学的評価の相関の解析では運動機能障害のうち、筋強剛と動作緩慢が FDOPA Ki 値とそれぞれ強く相関していたが、振戦と Ki 値との間には有意な相関関係はなかった。一方、認知機能検査では RCPM, Kohs 立方体テスト, WAIS-R (PIQ のみ) と尾状核の Ki 値との間に有意な相関関係を認めた。

¹²³I-IMP SPECT による脳血流評価ではパーキンソン病群と健常成人群との群間比較により、パーキンソン病では、脳全体にわたって血流量は低下していた。なかでも前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉一次視覚野、視覚連合野、後部帯状回といった大半の大脳皮質において 10% 以上の有意な低下を認めた。脳血流低下の要因について重回帰分析法とステップワイズ回帰分析法を用いて検討した。パーキンソン病では各脳部位によって局所血流変化に影響する要因が異なっており、前頭葉、前帯状回の血流低下は罹病期間と、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、後帯状回の血流低下は認知機能障害の程度とそれぞれ密接な関連のあることが示された。

3) パーキンソン病における知覚-運動スキル学習に関する研究

進行期群ではスキル学習が成立しなかった。一方早期群はスキルを習熟し、同じ運動学習なら翌日もその手続きを保持していたが、回転方向が逆になる新しい運動学習では習熟した手続き知識を転移する能力が低下した。また、パーキンソン病

群において学習効率と前頭葉機能検査であるセット変換機能検査 (WCST)、問題解決課題 (TOLT)、推論検査 (Raven CPM) との相関を認めた。

4) 脳内ノルアドレナリン (NA) 作動性神経活性測定のための新規放射性薬剤の開発

合成を試みた 3 種の薬剤の内 [¹⁸F]FPPT および [¹⁸F]NRA-0045 は実用的な放射化学的収率 (それぞれ 26.1、28.5%) で合成できたが、[¹⁸F]FPPT の収率は 3.3% に留まった。標識剤としては 4-bromo-4'-[¹⁸F]fluoro-butyrophenone が、反応溶媒としては DMF が有効であることが見いだされた。

D. 考察

今年度の研究のうち PET の画像解析を中心とした研究の特徴はパーキンソン病におけるドーパミン神経機能障害とパーキンソン病で特徴的に見られる脳高次機能の障害の間に介在する脳内病態をドーパミン神経機能評価 (FDOPA-PET)、大脳皮質機能評価 (FDG-PET/IMP SPECT)、認知機能検査を駆使することにより、明らかにしようとした点である。

パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質機能障害の関連に関する検討では尾状核の Ki 値低下は、頭頂-側頭連合野の低下に関連している可能性が示唆された。これは、臨床的には、種々の失行、失認、構成能力障害などの高次脳機能の障害に関連している可能性が類推される。また、前部帯状回の Ki 値の低下は黒質内側および腹側被蓋野を起始とする中脳-辺縁-皮質投射系ドーパミン神経の障害を反映するものと考えられるが、これは、前部帯状回、前頭葉の機能低下に関連している可能性が示唆された。前部帯状回が障害を受けた場合の臨床症状として、社会的行動異常、注意力の散漫、認知機能の変動、記憶障害、自律神経機能障害等が生じやすいといわれている。新たに試みた FDOPA PET による中脳領域のドーパミン神経機能の病態の

画像化の所見も上記を裏付けるように認知機能障害の強いPDDではKi値の低下の範囲がPDに比べより広く黒質の内側に広がっていた。

一方、パーキンソン病における画像解析と神経学的評価の相関に関する研究ではRCPM, Kohs立方体テスト, WAIS-R (PIQのみ)は尾状核のKi値と相関関係を認めた。尾状核へ投射するドーパミン神経線維は運動機能だけでなく、認知機能とも密接な関連があるとされているが、今回の結果はこの仮説を裏付けするものと考えられる。また、SPECTによる血流の評価では、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、後帯状回の血流低下は認知機能障害とより強い関連のあることが示された。以上の結果は上述のパーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質機能障害の関連に関する検討の結果を補強するものと考えられる。

パーキンソン病における知覚-運動スキル学習に関する研究では神経心理学的な手法によりパーキンソン病における脳高次機能障害を検討した。パーキンソン病群において学習効率と前頭葉機能検査であるWCST, TOLT, Raven CPMとの相関を認めたことから、パーキンソン病におけるスキル学習に前頭前野が関与していることが推察された。この部位はPETによる解析で大脳皮質機能の低下が指摘されている部位に一致しており、興味深い。

脳内ノルアドレナリン (NA) 作動性神経活性測定のための新規放射性薬剤の開発では、合成を試みた3種の薬剤の内 α 1-ノルアドレナリン受容体結合能を有する [18 F]FPPT および D4-ドーパミン結合能を有する [18 F]NRA-0045は実用的な放射化学的収率で合成できた。現在、動物実験により体内分布を検討中である。

E. 結論

パーキンソン病に特徴的な脳高次機能障害の脳内機序をドーパミン神経機能評価 (FDOPA PET), 大脳皮質機能評価 (FDG PET/IMP

SPECT), 認知機能検査を駆使することにより検討した。その結果、パーキンソン病においてはドーパミン系の機能障害部位と大脳皮質機能障害部位に密接な関係が存在する可能性とともに、認知機能障害の発現に黒質内側部から腹側被蓋野にかけてのドーパミン神経の機能障害が関与していることが強く示唆された。また、脳内ノルアドレナリン (NA) 作動性神経活性測定のための新規放射性薬剤の開発では、 α 1-ノルアドレナリン受容体結合能を有する [18 F]FPPT の実用的な合成法の開発に成功した。

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
分担研究報告書

パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と
大脳皮質機能障害の関連に関する検討

主任研究者 伊藤健吾 国立療養所中部病院長寿医療研究センター部長

ドーパミン系神経には黒質一線条体系神経に加え前部帯状回などに投射する中脳-辺縁・皮質投射系が知られている。我々の現在までの PET による検討では、痴呆をもつパーキンソン病では前部帯状回の ^{18}F -FDOPA の集積低下が示されている。引き続き、パーキンソン病の病態生理を PET により明らかにするため、以下の検討を行った。1) パーキンソン病において ^{18}F -FDOPA の脳への取り込み率 (Ki 値) と皮質糖代謝機能 (^{18}F -FDG PET) との関連を解析した。その結果、尾状核の FDOPA 取り込み率の低下は頭頂葉の糖代謝低下に相関し、前部帯状回の FDOPA 取り込み率の低下は前部帯状回および前頭葉の糖代謝低下に相関していた。2) 新たに中脳領域のドーパミン神経機能の病態の画像化を FDOPA PET を用いて試みた。痴呆を伴うパーキンソン病 (PDD) では Ki 値の低下の範囲が痴呆を伴わないパーキンソン病 (PD) に比べより広く黒質の内側に広がっており、加えて第四脳室底部にも低下が見られた。これらの結果は、パーキンソン病においてドーパミン系の機能障害部位と大脳皮質機能障害部位に密接な関係が存在する可能性を示すとともに、認知機能障害の発現に黒質内側部から腹側被蓋野にかけてのドーパミン神経の機能障害が関与していることを強く示唆している。

A. 研究目的

パーキンソン病では種々の認知障害、痴呆の合併が知られており^{1,2)}、また、ポジトロン CT (PET)、SPECT 等の脳機能画像診断法においては、種々の程度の大脳皮質のブドウ糖代謝、血流低下が引き起こされることが知られている³⁻⁵⁾。一方、パーキンソン病の症状の中核である運動障害の原因は、中脳黒質緻密部を起始とする黒質一線条体系ドーパミン神経細胞の脱落にあることは広く知られているが、ドーパミン系神経には黒質一線条体系神経に加え、腹側被蓋野を起始として前頭葉、前部帯状回、内嗅領、扁桃周囲皮質などに投射する中脳-辺縁・皮質投射系の存在が知られている。我々は以前より、生体においてドーパミン神経終末を描出する方法である ^{18}F -fluoro-dopa (FDOPA)

を用いたポジトロン CT を使い、パーキンソン病をはじめとする神経変性疾患の病態評価に取り組んできた⁶⁾。我々の現在までの検討では、レビー小体型痴呆ないし痴呆をもつパーキンソン病では前部帯状回の FDOPA の集積低下が示されており²³⁾、パーキンソン病では、黒質一線条体系ドーパミン神経系のみならず、中脳-辺縁・皮質投射系ドーパミン神経系の障害が存在することが示されている。しかしながら、パーキンソン病の本態ともいえるドーパミン系の障害と、大脳皮質機能障害の関連についての検討は未だ乏しく明らかにされていない。今回我々はこれらの関係を明らかにするため、ドーパミン神経系の障害程度を反映する FDOPA PET によるドーパミン取り込み率 (Ki 値) と大脳皮質の脳機能の指標と考えられ

る¹⁸F-FDG PETによるブドウ糖代謝分布の相関を全脳を3次元的に解析する事が可能な Statistical Parametric Mapping (SPM)を用いて解析した。

さらに新たに黒質を含む中脳領域でのドーパミン神経機能の異常をFDOPA PETを用いて画像化する方法を開発し、パーキンソン病の病態との関連を検討した。

B. 研究方法

(対象)

FDOPA PETとFDG PETをほぼ同時期に実施したパーキンソン病34例を対象とした。対象患者の年齢は49～84歳(平均±SD; 65±8歳)でパーキンソン病の運動症状の優位側は右優位19例、左優位15例、重症度はHoehn-Yahr scaleでI～V度の例が含まれている。知的機能の指標として実施されたMMSEの得点は17～30点(平均±SD; 25.0±4.9点)であった。

FDOPA PETによる中脳領域でのドーパミン神経機能の画像化に関してはこれらの症例から痴呆を伴わないパーキンソン病(PD)10例と痴呆を伴ったパーキンソン病(PDD)10例を年齢の一致した正常群10例とともに対象とした。

(方法)

すべての対象者よりPET検査と同時期に頭部MRI-T1強調3D画像を得た。ポジトロンCT装置はシーメンス社製ECAT EXACT HR47を用いた。FDOPA PETは¹⁸F-fluoro-dopa静脈注射後94分までの25フレームを収集した。得られたダイナミックイメージファイルより、小脳を入力関数として、パトラックプロット法を用いてFDOPA取り込み率(Ki値)を全脳にわたり算出し、Ki画像を得た。同時に得られた12～25フレームの加算画像を用いて、AC-PC基準面にほぼ並行に再構成されたMRIとの重ねあわせを行い、この際得られた変換パラメータを用いて、Ki画像とMRIを重ね合わせた。このMRIとの重ねあわせ画像上にお

いて解剖学的位置を正確に求め、直径10.8mmの円形関心領域(ROI)を被殻、尾状核、前部帯状回に各々3スライスにわたり設定し、これら3領域のKi値を得た。

一方、FDG-PETは、FDG静脈注射後36分より60分の3フレームの加算画像を作成し、検討に用いた。FDG-PET画像はSPM96を用いて基準脳と同一形態に解剖学的標準化を実施した後、統計計算に用いるため10mm幅のスージングを実施した。疾患による局所変化を描出する目的で、全脳の上部20%のカウンターの平均値を求め、この数字で標準化した画像ファイルを作成しSPM上の統計計算に用いた。FDOPA-PETより得られた被殻、尾状核、前部帯状回の3領域の左右平均値をcovariateとしてSPM96を用いてFDG-PETとの相関部位を検討した。

中脳領域でのドーパミン神経機能の画像化についてはMultiple-volume projection (MVP)法という画像表示/処理法を考案した。MVP法では解剖学的標準化されたFDOPA PET Ki画像を大脳、小脳、基底核、脳幹などの各構造毎に投影画像を作成した。

(倫理面への配慮)

PET検査は当施設倫理委員会の承認の下、実施された。PET検査前に、全ての対象者及びその家族に対し、口頭と書面で検査の目的と内容の説明を行い、書面にて同意を得た。

C. 研究結果

尾状核のFDOPA Ki値は、後部帯状回、頭頂葉から側頭葉後部の糖代謝との間に正相関が検出された。相関の程度は、後部帯状回より頭頂葉内側面に最も強く、high threshold $Z=2.5$, extend threshold corrected $p=0.05$ の条件下では右側のみの頭頂一側頭部が検出されるが、 $Z=2.05$, corrected $p=0.05$ では、ほぼ両側頭頂一側頭部が対称性に検出された(図1)。

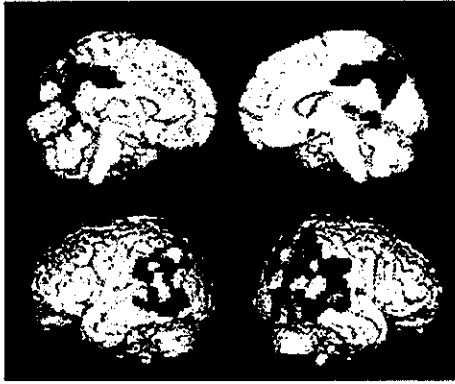


図1. 尾状核の FDOPA Ki value と FDG-PET の
相関部位 ($Z > 2.05$, corrected $p < 0.05$)

一方、前部帯状回の FDOPA Ki 値は、両側前部帯状回より中前頭回を中心とする前頭葉皮質領域の糖代謝の間に正相関が検出された ($Z = 2.5$, corrected $p = 0.05$) (図2)。

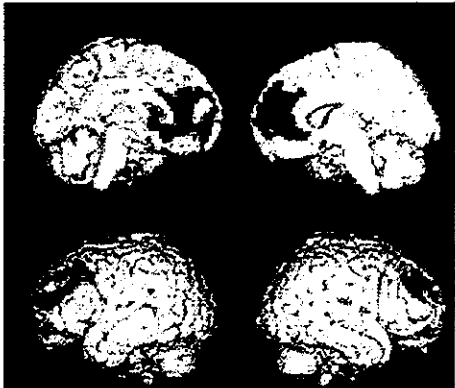


図2. 前部帯状回の FDOPA Ki value と FDG-PET の相関部位 ($Z > 2.5$, corrected $p < 0.05$)

被殻の FDOPA Ki 値との間に正相関の見られる部、及び、尾状核、被殻、前部帯状回の FDOPA Ki 値と逆相関の見られる部は、high threshold $Z=2$ の条件下で検出されなかった。

中脳領域でのドーパミン神経機能の画像化に関しては痴呆を伴うパーキンソン病 (PDD) では Ki 値の低下の範囲が痴呆を伴わないパーキンソン病 (PD) に比べより広く黒質の内側に広がっており、加えて第四脳室底部にも低下が見られた (図3)。

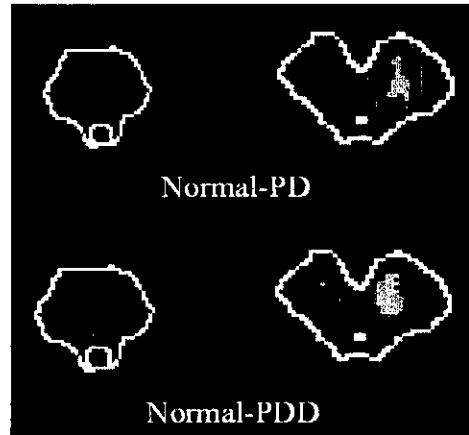


図3. PD および PDD における脳幹部での FDOPA の取り込み (Ki 値) の低下部位. Multiple-volume projection (MVP)法による表示.

D. 考察

今回の検討は、MMSE 得点で痴呆症スクリーニングのカットオフ得点とされる 23 点を下回る例を含めた種々の程度の認知機能障害を持つパーキンソン病例を対象としている。パーキンソン病における痴呆の成因としては、大脳皮質に多数のレビー小体が出現する diffuse Lewy body disease^{7,8)}、あるいはアルツハイマー病変の合併^{9, 10)}、アセチルコリン神経系の起始部に相当する Meynert 神経核の脱落^{11,12)}などが指摘されている。しかしながら、これらの病理学的所見を持たず、臨床的には明かな痴呆症状を呈するパーキンソン病が存在することも知られており¹³⁾、黒質内側および腹側被蓋野のドーパミン神経脱落の関連が指摘されている^{14,15)}。一方、近年 PET を用いた検討として、進行期の PD では尾状核の FDOPA Ki 値と知的機能障害が相関することが報告されている¹⁶⁾。FDOPA-PET における尾状核の Ki 値低下は黒質緻密部の内側の細胞に由来する黒質-線条体系ニューロンの障害を反映するものと考えられるが、今回の検討ではこれは、頭頂-側頭連合野の低下に関連している可能性が示唆された。これは、臨床的には、種々の失行、失認、構成能力障害などの高次脳機能の障害に関連している可能性が類推される。また、同様に尾状核の Ki 値とともにブ

ドウ糖代謝の低下が示された後部帯状回は、近年、アルツハイマー病患者において、最も早期にブドウ糖代謝低下が出現する部として注目されており¹⁷⁾、この部の相関が検出された点は、痴呆症との関連において興味深い所見である。一方、前部帯状回のFDOPA-PETにおけるKi値の低下は黒質内側および腹側被蓋野を起始とする中脳-辺縁-皮質投射系ドーパミン神経の障害を反映するものと考えられるが、これは、前部帯状回、前頭葉の機能低下に関連している可能性が示唆された。前部帯状回はレビー小体型の痴呆症において病理学的変化が起こりやすい部として知られるが¹⁸⁻²⁰⁾、前部帯状回が障害を受けた場合の臨床症状として、社会的行動異常、注意力の散漫、認知機能の変動、記憶障害、自律神経機能障害等が生じやすいといわれている²¹⁾。これらの症状は、レビー小体型の痴呆症にみられやすいとされ^{18,22)}、痴呆を伴うパーキンソン病においてもしばしば見られる所見である。今回の結果は統計学的検討結果であり、直接的な神経回路網を証明するものではない。パーキンソン病の進行とともにドーパミン神経の変性部位が広がり、これに同期するように大脳皮質の糖代謝低下が、別の原因により起こっている可能性を否定できるものではない。しかしながら、尾状核、前部帯状回に投射するドーパミン神経の障害は、各々全く異なる大脳部位の糖代謝低下と相関が見られた点と、新たに試みたFDOPA PETによる中脳領域のドーパミン神経機能の病態の画像化により、PDとPDDの間で中脳におけるドーパミン神経の障害のパターンが異なっており、PDDの痴呆症状の病態生理に関与している可能性が示されたことから、ドーパミン神経系の障害が何らかの形で大脳皮質機能低下に関連していることを強く示唆する所見と考えられる。

このほか中脳領域のドーパミン神経機能の病態の画像化ではPDDにおいて第四脳室底部にもKi値の低下が見られたが、青斑核に一致しており、

ノルアドレナリン系の機能障害を反映している可能性があり、今後検討すべき所見である。

E. 結論

パーキンソン病では、ドーパミン系神経の障害部位により、異なる部位の大脳皮質機能の低下が引き起され、とくに認知機能障害の発現には黒質内側部から腹側被蓋野にかけてのドーパミン神経の機能障害とそれに対応する大脳皮質機能の低下が関与していることが画像所見から示唆された。

F. 共同研究者

国立療養所中部病院長寿医療研究センター生体機能研究部

新畑 豊, 加藤隆司, 斎藤敦子, 簇野健太郎, 川角保広

国立療養所中部病院神経内科

加知輝彦, 阿部祐士, 山田孝子

G. 引用文献

1. Dubois B, Pillon B: Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 244:2-8, 1997.
2. Hughes AJ, et al.: A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 50:140-8, 1993.
3. Arahata Y, et al.: Parieto-occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease with autonomic failure. *Journal of the Neurological Sciences* 163:119-26, 1999.
4. Bohnen NI, et al.: Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurology* 52:541-6, 1999.
5. Peppard RF, et al.: Cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without dementia. *Arch Neurol* 49:1262-8, 1992.
6. Ito K, et al.: Statistical parametric mapping with 18F-dopa PET shows bilaterally reduced striatal and

nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 66:754-8, 1999.

7. Kosaka K, et al.: Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree—a new disease? *Clin Neuropathol* 3:185-92, 1984.

8. Kosaka K: Dementia and neuropathology in Lewy body disease. *Advances in Neurology* 60:456-63, 1993.

9. Boller F, et al.: Parkinson disease, dementia, and Alzheimer disease: clinicopathological correlations. *Annals of Neurology* 7:329-35, 1980.

10. Hakim AM, Mathieson G: Dementia in Parkinson disease: a neuropathologic study. *Neurology* 29:1209-14, 1979.

11. Gaspar P, Gray F: Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathologica* 64:43-52, 1984.

12. Whitehouse PJ, et al.: Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Annals of Neurology* 13:243-8, 1983.

13. Schapiro MB, et al.: Reductions in parietal and temporal cerebral metabolic rates for glucose are not specific for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:859-64, 1993.

14. Rinne JO, et al.: Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Annals of Neurology* 26:47-50, 1989.

15. Torack RM, Morris JC: The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Archives of Neurology* 45:497-501, 1988.

16. Holthoff-Detto VA, et al.: Functional effects of striatal dysfunction in Parkinson disease. *Archives of Neurology* 54:145-50, 1997.

17. Minoshima S, et al.: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Annals of Neurology* 42:85-94, 1997.

18. McKeith LG, et al.: Consensus guidelines for the

clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47:1113-24, 1996.

19. Pellise A, et al.: Abnormal, ubiquitinated cortical neurites in patients with diffuse Lewy body disease. *Neuroscience Letters* 206:85-8, 1996.

20. Reyes E, et al.: Atypical diffuse Lewy body disease with neuritic abnormalities. *Clinical Neuropathology* 12:330-4, 1993.

21. Devinsky O, et al.: Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118:279-306, 1995.

22. Kuzuhara S, Yoshimura M: Clinical and neuropathological aspects of diffuse Lewy body disease in the elderly. *Adv Neurol* 60:464-9, 1993.

23. 伊藤健吾: ポジトロン断層法による錐体外路系疾患におけるカテコールアミン作動性神経活性に関する研究—FDOPA PETと解剖学的標準化法によるカテコールアミン作動性神経の解析—。平成10年度厚生省科学研究補助金(脳科学事業)研究成果報告書 :6-11, 1999.

H. 研究発表

1. 論文発表

1) Ito K, PK Morrish, JS Rakshi, Uema T, Ashburner J, DL Bailey, KJ Friston, DJ Brooks : Statistical Parametric Mapping with F-18-dopa PET demonstrates bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease. *JNNP* 66:754-758, 1999

2) Arahata Y, Hirayama M, Ieda T, Koike Y, Kato T, Tadokoro M, Ikeda M, Ito K, Sobue G Parieto-Occipital Glucose Hypometabolism in Parkinson's Disease with Autonomic Failure, *Journal of the Neurological Sciences* 163, 119-126, 1999

3) Kim Y, Kim JW, Ito K, Lim HS, Cheong HK, Kim JY, Shin YC, Kim KS, Moon Y. Idiopathic Parkinsonism with superimposed manganese exposure:

Utility of positron emission tomography. Neurotoxicology 20: 249-252, 1999

4) Kim Y, Kim JW, Ito K, Hisanaga N, Cheong HK, Kim KS, Moon Y. Positron emission tomography (PET) in differentiating manganism from idiopathic Parkinsonism. J Occup Health 41: 91-94, 1999

5) Rakshi JS, Uema T, Ito K, Bailey DL, Morrish PK, Ashburner J, Dagher A, Jenkins IH, Friston KJ, Brooks DJ. Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease. A 3D [¹⁸F]dopa-PET study. Brain 122:1637-1650, 1999

2. 総説

1) 伊藤健吾 神経伝達物質の PET, SPECT による検査 Annual Review 2000 神経 中外医学社 52-60, 2000

3. 学会発表

1) 永野敦子, 加藤隆司, 伊藤健吾, 石垣武男 パーキンソン病及びレヴィ小体型痴呆の病態解析 - FDOPA PET による検討 - 第 58 回日本医学放射線学会総会; 1999.4.6-8 東京

2) Nagano AS, Ito K, Kato T, Arahata Y, Nakamura A, Hatano K, Kachi T, Abe Y, Kawasumi Y, Horibe K, Yamada T, Ishigaki T: The MRI-aided spatial normalization of FDOPA Ki image enable us to distinguish the DLB from PD on images 46th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, June 6-10, U.S.A

3) Arahata Y, Ieda T, Hirayama M, Niimi Y, Koike Y, Kato T, Tadokoro M, Ito K, Sobue G: Clinical Features of Autonomic Failure with Parkinson's Disease (2) - Manifestation of Positron Emission Tomography - 1st European Federation of Autonomic Societies Meeting (EAFS), July 1-3, 1999 Bologna, Italy

4) Arahata Y, Nagano A, Kato T, Ito K, Abe Y, Kachi T, Sobue G: ¹⁸F-Fluorodopa PET Studies in Parkinson's Disease with and without Dementia. 8th

International Congress on Parkinson's Disease, July 24-28, 1999 Vancouver, Canada

5) 新畑 豊, 永野敦子, 伊藤健吾, 加藤隆司, 旗野健太郎阿部祐士, 祖父江元: 痴呆を伴うパーキンソン病と伴わないパーキンソン病の PET による脳ドーパミン神経系機能の検討 第 39 回日本核医学会総会; 1999.10.5-7 秋田

6) 加藤隆司, 伊藤健吾, 齋藤敦子, 新畑 豊, 中村昭範, 阿部祐二, 旗野健太郎, 寄山陽二郎, 鈴木満, 川角保広, 田島稔久. :Multi-volume Projection 法による脳 PET 画像の診断法の初歩的検討 第 39 回日本核医学会総会 1999.10.5-7. 秋田市.

7) 河津省司, 牧野直樹, 齋藤敦子, 加藤隆司, 新畑 豊, 中村昭範, 川角保広, 旗野健太郎, 伊藤健吾, 石垣武男 : PET による脳内ドーパミン神経機能の解析 ¹⁸F-DOPA ratio image による解析の試み - 日本核医学会第 50 回中部地方会, 2000.2.6, 愛知県長久手町

8) 齋藤敦子, 加藤隆司, 新畑 豊, 鈴木 満, 中村昭範, 川角保広, 旗野健太郎, 伊藤健吾, 河津省司: ¹⁸F-DOPA addimage と MRI の co-regisitation に関する検討 - 数値ファントムによる精度評価の試み - 日本核医学会第 50 回中部地方会, 2000.2.6, 愛知県長久手町

9) 新畑 豊, 伊藤健吾, 加藤隆司, 齋藤敦子, 中村昭範, 川角保広, 旗野健太郎, 加知輝彦, 阿部祐士, 山田孝子: パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質機能障害の関連についての検討. 第 18 回東海脳循環代謝研究会, 2000.2.18, 名古屋

I. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
分担研究報告書

ポジトロン断層法によるカテコールアミン作動性神経活性測定法の開発に関する研究

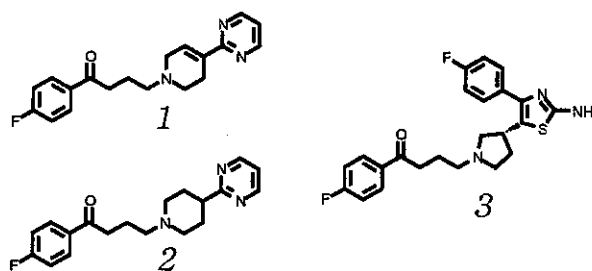
分担研究者 簇野健太郎 国立長寿医療研究センター生体機能研究部機能評価研究室長

研究要旨 何れもブチロフェノン骨核を有するカテコールアミン受容体測定リガンドのフッ素-18標識を行った。 α 1-ノルアドレナリン受容体結合能を有するFPPT、FPPPおよびD4-ドーパミン結合能を有するNRA0045の、 ^{18}F -を出発物質とする間接法および直接法による合成を試みた。合成を試みた3種の薬剤の内 ^{18}F FPPTおよび ^{18}F NRA-0045は実用的な放射化学的収率（それぞれ26.1、28.5%）で合成できた。標識剤としては4-bromo-4'- ^{18}F fluoro-butyrophenoneが、反応溶媒としてはDMFが有効であることが見いだされた。

A. 研究目的

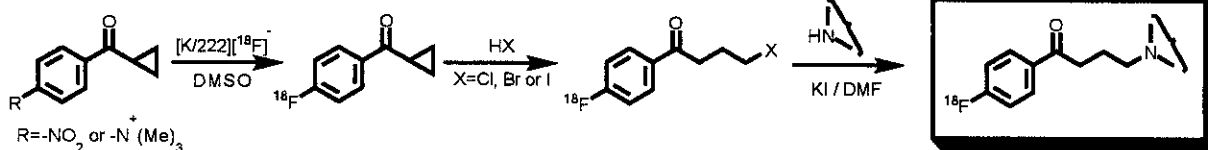
当研究部ではこれまでフッ素-18標識3-(3,4-dihydroxy-6-fluorophenyl)-L-alanine (FDOPA)によるドーパミン代謝回転系のイメージングを行ってきたが、錐体外路疾患におけるカテコールアミン受容体の動態についても興味を持たれる。本研究事業の一環としてドーパミン受容体、ノルアドレナリン作動性神経活性の測定も併せて行うこととした。本年は、昨年引き続きカテコールアミン受容体測定リガンドの開発を行った。何れもブチロフェノン骨核を有する2種の α 1-ノルアドレナリン受容体リガンド、およびD4-ドーパミン受容体リガンドの合成を行った。これまで、スピペロンに代表されるブチロフェノン系薬剤のフッ素-18標識合成については盛んに研究されてきたが、本研究はこうした成果の改良と実用化を目指した。

α 1-受容体結合能を有する1-N-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]-4-(2-pyrimidinyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (FPPT, 1) および 1-N-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]-4-(2-

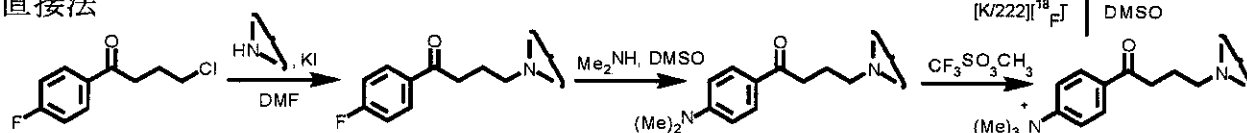


pyridinyl)piperidine (FPPP, 2) (ラット大脳膜標本への ^3H プラゾシンの結合に対するFPPT、FPPPの IC_{50} はそれぞれ6.79、18.5nM) およびD4-ドーパミン結合能を有する(R)-(+)-2-amino-4-(4-fluorophenyl)-5-[1-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]pyrrolidin-3-yl]thiazole (NRA0045, 3) (クローンされたヒトD4.4受容体への ^3H スピペロン結合に対する K_i が0.55nM)のフッ素-18標識を試みた。図1に示すように間接法および直接法による合成を試みた。間接法は第1段階であるフッ素化の収率が良好である利点があるが、操作が煩雑で時間がかかる欠点がある。直接法は標識原料の合成が必要であり、フッ素化の収率が条件によって変動する欠点を有している

間接法



直接法



が、操作は簡便で現実的である。本年は間接法による合成、直接法に向けての原料合成を検討した。

B. プチロフェノン化合物の間接法による合成

B-1. 4-halo-4'-[¹⁸F]fluorobutyrophenoneの合成

¹⁸O濃縮水(Enrichment Technologies Ltd., Rehovot, Israel)に対しサイクロトロン(CYPRIS HM-18, 住友重機械工業、新居浜)によってプロトン照射を行い、得られた¹⁸Fフッ化物イオンを陰イオン交換樹脂 (AG 1-X8, Bio-Rad, Hercules, USA) に捕集した。これを0.7M K₂CO₃あるいは0.7M K₂C₂O₄によって溶出した。ここに10mgのKryptofix222 (27μmol, Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Germany)を加え、窒素気流下90℃に加熱し乾燥した。冷却後10mgのcyclopropyl-p-nitrophenylketone (ABX, Dresden, Germany)を0.3mLの無水メチルスルホキシド (Aldrich, Milwaukee, USA)に溶解して加えた。反応液を150℃で10分間加熱攪拌した。

冷却後、反応液に1mLのメタノールを加え、ここにそれぞれ1mLの35%塩酸 (ナカライテスク、京都)、47%臭化水素酸 (片山化学、大阪)の何れかを加えた。反応液を110℃で3分間加熱攪拌した。冷却後ここに6mLの蒸留水を加え、全溶液をSEPPAK t-C18 plusカラム (Waters-Millipore, Milford, USA)にアプライした。カラムを水洗した後、成績体をn-ヘキサンで溶出した。

反応液を薄層クマトグラフィ (Kieselgel 60 F254, Merck KGaA, Darmstadt, Germany, 5%MeOH/CH₂Cl₂で展開)で分析したところ、塩化物が単一成績体であったのに対し、臭素化反応液には副生物が認められた。4-ハロゲン化4'-[¹⁸F]fluorobutyrophenoneの放射化学的収率は以下の通りであった。また、¹⁸Fフッ化物イオンの回収にK₂C₂O₄を用いる方法によるハロゲン化反応の再現性が向上が認められた。

塩化物 37.6±13.3%
臭化物 30.4±5.6%

B-2. カテコールアミン受容体リガンドの標識

合成

B-1で得られた4-ハロゲン化4'-[¹⁸F]fluorobutyrophenoneのn-ヘキサン溶液をMgSO₄カラムを通じて乾燥した。ここにKI(10mg), K₂CO₃ (6mg), 原料アミン (4mg, pyrimidinyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (HA-101)および2-pyridinylpiperidine (HA-102)はサントリー株式会社より提供、(R)-(+)-2-amino-4-(4-fluorophenyl)-5-pyrrolidin-3-yl-thiazoleは大正製薬より提供いただいた)の無水DMF (Aldrich, Milwaukee, USA)懸濁液を加えた。窒素気流によってn-ヘキサンを留去しながら、110℃で30分反応させた。冷却後、蒸留水を加えHPLCによって分析した。分析条件は以下の通りである。

	溶離液	流速
FPPT	0.1MHCOONH ₄ :MeOH (65:35)	2mL/min
FPPP	0.1MHCOONH ₄ :MeOH (75:25)	2mL/min
NRA0045	0.05MKH ₂ PO ₄ (pH3):MeOH (65:35)	2mL/min

ポンプ LC-10AS (島津製作所、京都)、カラム Capcellpak UG120 (4.6ID X 150mm, 資生堂、東京)、放射線検出器 RLC-700 (アロカ、東京)

各薬剤の放射化学的収率を以下にまとめる。

表1

薬剤	溶媒	標識試薬	収率
[¹⁸ F]FPPT	DMF	chloride	17.3%
	DMSO	chloride	5.2%
	DMF	bromide	26.1%
[¹⁸ F]FPPP	DMSO	bromide	0.5%
	DMF	chloride	2.4%
	DMSO	chloride	3.3%
	DMF	bromide	Trace
[¹⁸ F]NRA0045	DMSO	bromide	No Reaction
	DMF	chloride	1.5%
	DMF	bromide	28.5%

この結果より4-bromo-4'-[^{18}F]fluorobutyrophenoneは明らかに塩化物より反応性が高いことがわかる。FPPPの合成時に反応性が劣っているのOH⁻イオンによる求核置換が競合するためであり、HA-102のような反応の遅い求核種に対しては、より安定な塩化物を用いた反応が有利であると考えられる。また、一般に求核置換を高めるとされるDMSOを用いた反応がDMFに比べ低収率であったのもこのOH⁻イオンの競合によって説明できる。

収率の良好であったFPPTおよびNRA-0045はHPLCによって精製した。

C. 直接法原料の合成

General

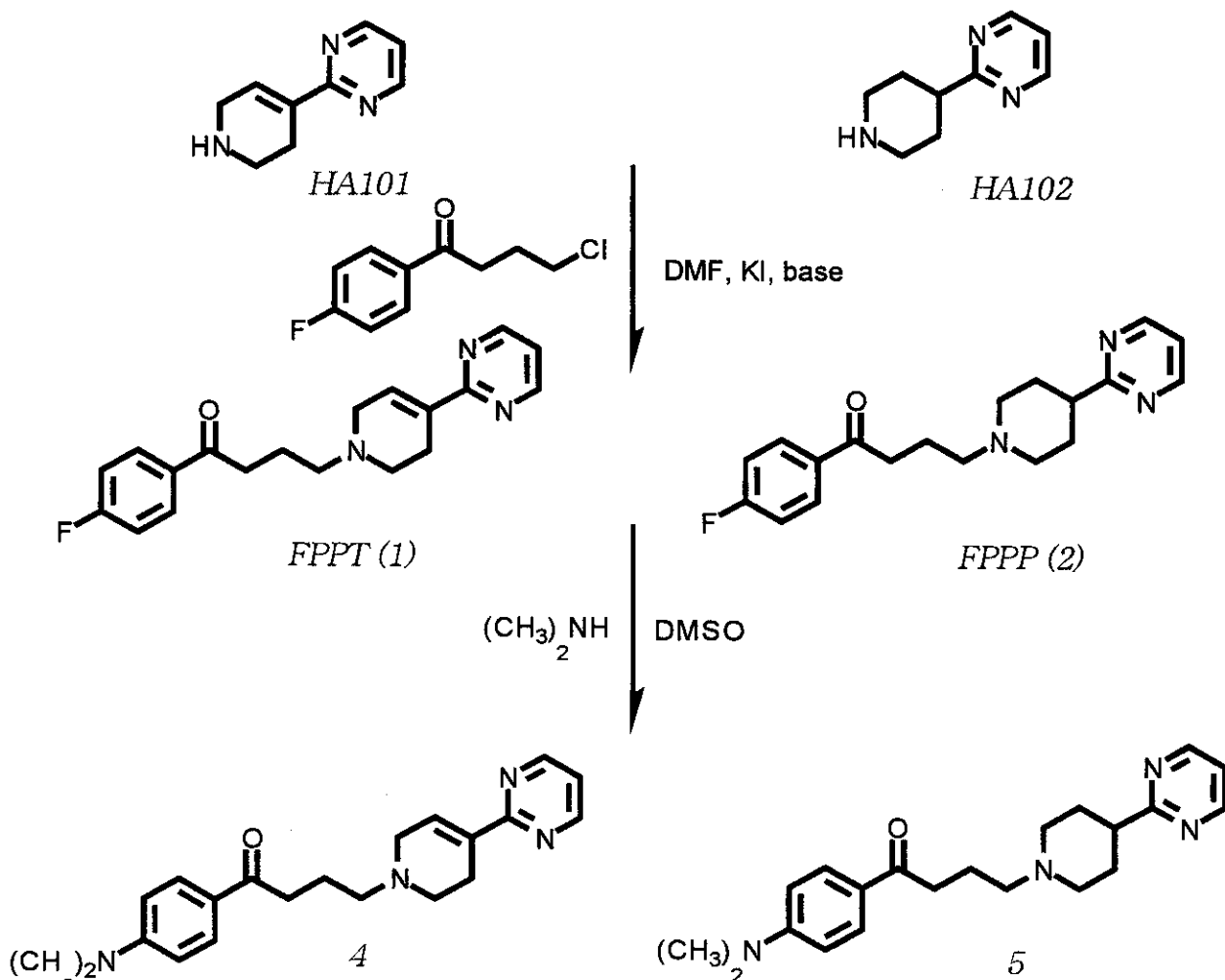
HA101、HA102はサントリー株式会社より供与

いただいた。NRA0045、(R)-(+)-2-amino-4-(4-fluorophenyl)-5-[1-[4-(4-nitrophenyl)-4-oxobutyl]pyrrolidin-3-yl]thiazoleは大正製薬株式会社より供与いただいた。核磁気共鳴スペクトルはEX-90A (日本電子) によって測定し、化学シフト (δ) はtetramethylsilaneに対するppm値で表した。マススペクトルはQP-5000 (島津製作所) で測定した。カラムクロマトグラフィはワコーゲルC-200 (和光純薬) を担体として用いた。無水メチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルホルムアミド (DMF) はアルドリッチ社 (Milwaukee, WI, USA) より購入した。試薬は精製しないで用いた。

FPPT

100mgのHA-101塩酸塩を(0.51mmol) をfree

図 2



baseに導き良く乾燥した。これをDMF (4mL) に溶解し、KI (250mg, 1.2mmol)、Et₃N (0.17mL, 1.2mmol)を加えた。この溶液に4-chloro-4'-fluorobutyrophenoneを加え、80℃で5時間加熱還流した。反応液を冷却後クロロホルムで抽出し、有機層を水洗後Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を留去した後残渣をカラムクロマトグラフィに付した。成績体は1%MeOH/CH₂Cl₂にて溶出された。yellowsh powder 97mg (60%)

NMR δ (CDCl₃) 1.26-1.30 (br, 2H), 2.34-2.50(m, 2H), 3.12-3.57 (m, 8H), 3.95-4.07 (br, 1H), 7.04-8.74 (m, 7H)
Mass m/z 326 (M⁺+H)

1-N-[3-(4-N,N-dimethylamino-benzoyl)propyl]-4-(2-pyrimidinyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (4)

FPPT 61mg (0.19mmol) をDMSO (2mL) に溶解し、封管 (ハイパーグlastー、耐圧ガラス工業)

静置した。氷冷下(CH₃)₂NH (1.36g, 31mmol, Aldrich, Milwaukee, WI, USA) を加え密栓した。この溶液を室温で10日間攪拌した。冷却して開封した後、室温下攪拌することによって過剰の(CH₃)₂NHを除いた後、DMSOを減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィに付した。成績体は1~5%MeOH/CH₂Cl₂にて溶出された。yellowsh powder 75mg (Quant.)

NMR δ (CDCl₃+CD₃OD) 1.26-1.30 (br, 2H), 2.19-2.46(m, 2H), 3.07-3.40 (m, 14H), 3.97-4.13 (br, 1H), 6.71-8.75 (m, 7H)
Mass m/z 351 (M⁺+H)

FPPT

100mgのHA-102 (0.61mmol) をDMF (2mL) に溶解し、NaI (110mg, 0.73mmol)、K₂CO₃ (203mg, 1.47mmol)を加えた。この溶液に4-chloro-4'-fluorobutyrophenone (122μmol, 0.73mmol)を加え、80℃で3時間加熱攪拌した。反応液を冷却後クロロホルムで抽出し、有機層を水洗後Na₂SO₄で乾燥した。溶媒を留去した後残

渣をカラムクロマトグラフィに付した。成績体は2~6%MeOH/CH₂Cl₂にて溶出された。yellowsh powder 90mg (46%)

NMR δ (CDCl₃) 1.81-2.64(m, 11H), 2.72-3.20(m, 4H), 6.85-8.72 (m, 7H)
Mass m/z 328 (M⁺+H)

1-N-[3-(4-N,N-dimethylamino-benzoyl)propyl]-4-(2-pyridinyl)piperidine (5)

FPPP 90mg (0.27mmol) を5の場合と同様に室温にて(CH₃)₂NHと7日間反応させた。カラムクロマトグラフィより (4~6%MeOH/CH₂Cl₂にて溶出) 60.6mg (63%) の精製された成績体 (Colorless powder) が得られた。61mg (63%)

NMR δ (CDCl₃) 1.91-3.15 (m, 15H), 3.05(s, 6H), 6.60-8.71 (m, 7H)
Mass m/z 353 (M⁺+H)

D. 結論

合成を試みた3種の薬剤の内^[18F]FPPTおよび^[18F]NRA-0045は実用的な収率 (それぞれ26.1、28.5%) で合成できた。標識剤としては4-bromo-4'-^[18F]fluorobutyrophenoneが、反応溶媒としてはDMFが有効であることが見いだされた。今後直接法による合成を試みるとともに、成績体のカテコールアミン受容体リガンドとしての有効性を動物実験によって明らかにしていく。

直接法原料の合成は、非放射性標品であるFPPT、FPPPのフッ素基をジメチルアミノ基に置き換えることに成功した。これをmethyltrifluoromethanesulfonateによってメチル化することにより、標識合成原料が得られる。

E. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

Suzuki M, Hatano K, Sakiyama Y, Kawsumi Y, Kato T, Ito K Age-related decrease in striatal dopamine D1 and D2 receptor binding in Fischer 344 rats revealed by positron emission

tomography. 13th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, St. Louis, June 27 - July 1, U.S.A.

鈴木 満、簇野健太郎、寄山陽二郎、川角保広、加藤隆司、伊藤健吾 「老化に伴うラット線条体ドーパミンD1、D2受容体の結合変化のPETによる検討（その1）」 第39回日本核医学会総会;1999.10.5-7, 秋田

簇野健太郎、鈴木 満、加藤隆司、寄山陽二郎、川角保広、伊藤健吾 「老化に伴うラット線条体ドーパミンD1、D2受容体の結合変化のPETによる検討（その2）」 第39回日本核医学会総会;1999.10.5-7, 秋田

F. 知的所有権の所得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生科学研究費補助金（脳科学研究事業）
分担研究報告書

錐体外路系疾患診断および神経学的評価に関する研究
分担研究者 加知 輝彦（国立療養所中部病院神経内科医長）

各種脳機能画像を用いて、パーキンソン病の病態を解明することを目的とする。
 ^{18}F -FDOPA PET により、パーキンソン病患者 32 名の線条体における ^{18}F -FDOPA 取込み率を測定し、運動機能障害度（UPDRS motor examination score）、各種認知機能検査成績（Mini Mental State Examination, レーブン色彩マトリックステスト, コース立方体組合せテスト, Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised）との関連性につき検討した。線条体 ^{18}F -FDOPA 取込み率の低下は運動機能のなかでも筋強剛、動作緩慢の重症度と強く関連しており、認知機能障害は線条体のなかでも尾状核の ^{18}F -FDOPA 取込み率の低下とより強く関連していることがわかった。次に、パーキンソン病患者 44 名に ^{123}I -IMP SPECT ARG 法により局所脳血流を測定し、その局所脳血流変化と密接に関連する因子について、重回帰分析とステップワイズ重回帰分析を用い検討した。パーキンソン病では各脳部位によって局所血流変化に影響する要因が異なっており、前頭葉、前帯状回の血流低下は罹病期間と、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、後帯状回の血流低下は認知機能障害の程度とそれぞれ密接な関連のあることが示された。

A. 研究目的

各種脳機能画像を用いて、パーキンソン病の病態を解明することを目的とする。今回は、 ^{18}F -FDOPA PET と ^{123}I -IMP 脳血流 SPECT を施行し、それぞれの結果と臨床症候との関連性について検討する。

B. 研究方法

^{18}F -FDOPA PET

対象はパーキンソン病患者32例で、年齢は 64±9.8歳、男性10名、女性22名。罹病期間は3年～16年。PETスキャンは ECAT EXACT HR (Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA) を用いた。スキャンは carbidopa 100mg を経口投与した1時間後に、 ^{18}F -FDOPA(80～180MBq) を30秒間かけて静注し、その直後から、25フレーム（1分間×4回、2分間

×3回、3分間×3回、5分間×15回）計94分間、撮像した。また、MRI は Visart 1.5 T (Toshiba, Tokyo, Japan)をもちい、field echo法 (TR 20msec, TE 7msec)でスライス厚1.5mm, スライス間隙 0mm の矢状断像をえた。

SUN work station (Sun Microsystems, Silicon Valley, CA, USA) 上で、 ^{18}F -FDOPA 静注後25分から94分までの撮影画像から、 ^{18}F -FDOPA 取り込み率 (Ki 値) を Patlak and Blasberg のグラフ解析法をもちい算出した。Ki 画像における線条体の解剖学的位置をより正確に把握するために、水平断に切り直した MR 画像との重ね合わせをおこなった。重ね合わせ画像の中の連続した3スライス上で、両側尾状核、両側被殻に関心領域をそれぞれ設定し、Ki 値を測定した。

臨床症候の項目としては、UPDRS motor

examination score (n = 32), Mini Mental State Examination (MMSE) (n = 32), レーブン色彩マトリックステスト (RCPM) (n = 32), コース立方体組合せテスト (Kohs) (n = 16), WAIS-R (n = 12) を用いた。パーキンソン病患者における ^{18}F -FDOPA の線条体集積分布と運動機能障害度、各種認知機能障害との相関を検討した。

^{123}I -IMP SPECT

対象はパーキンソン病患者 44 例で、年齢は 65 ± 8.2 歳、男性 19 名、女性 25 名である。罹病期間は 2 年～22 年。Hoehn and Yahr stage は stage I が 6 名、stage II が 7 名、stage III が 18 名、stage IV が 16 名、stage V が 1 名。UPDRS の motor examination score は 5 点～56 点。MMSE の平均値は 25.8 点 ± 4.2 (14～30)。

健常成人 17 例 (69.6 ± 10.2 歳、男性 7 名、女性 9 名) を比較対照とした。SPECT 装置は東芝製 GCA 7200A を用い、128 × 128 マトリックスで撮影した。 ^{123}I -IMP 222 MBq を静注し、その 10 分後に動脈採血を行い、15 分後から 30 分間、安静仰臥位、閉眼の状態に撮像した。得られた脳血流定量画像上で小脳半球、橋、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉一次視覚野、視覚連合野、後帯状回、前帯状回、線条体、視床に関心領域を設定し、各部位の局所脳血流量を算出した。

(倫理面への配慮)

事前に被験者の方々へ研究内容の説明を十分にを行い、同意を得た上で検査を施行した。

C. 研究結果

^{18}F -FDOPA PET

対象患者の UPDRS motor examination score の

平均値は 34.6 ± 15.2 (7～56) であった。MMSE の平均値は 24.9 ± 4.9 (14～30)、RCPM の平均値は 23.3 ± 7.6 (8～35)、Kohs の平均値は 67.1 ± 22.6 (38～107)、WAIS-R Total IQ の平均値は 89.7 ± 18.8 (64～110)、WAIS-R VIQ の平均値は 94.3 ± 18.8 (69～113)、WAIS-R PIQ の平均値は 85.6 ± 18.2 (52～114) であった。

パーキンソン病患者における ^{18}F -FDOPA の線条体集積分布と運動機能障害度、各種認知機能障害との相関関係を図 1 に示す。UPDRS motor examination の合計値は尾状核、被殻前部、被殻後部の全領域における Ki 値と相関関係を認めた。運動機能障害の詳細を検討すると、筋強剛と動作緩慢は Ki 値とそれぞれ強く相関していたが、振戦と Ki 値との間には有意な相関関係はなかった。MMSE は全領域の Ki 値と相関関係を認めたが、RCPM、Kohs 立方体テスト、WAIS-R (PIQのみ) は尾状核の Ki 値とのみ相関関係を認めた。

図 1. 各種臨床症候と線条体 ^{18}F -FDOPA Ki 値との相関関係

	尾状核	被殻	被殻 (前部)	被殻 (後部)
UPDRS				
motor score				
Total	0.618**	0.607**	0.582**	0.615**
Rigidity	0.512*	0.449*	0.476*	0.391*
Bradykinesia	0.474*	0.428*	0.447*	0.382*
Tremor	-	-	-	-
MMSE	0.631**	0.573**	0.615**	0.484**
RCPM	0.432*	-	-	-
Kohs	0.561*	-	-	-
WAIS-R(IQ)	-	-	-	-
WAIS-R(VIQ)	-	-	-	-
WAIS-R(PIQ)	0.618*	-	-	-

(数値は相関係数 * p < 0.05, ** p < 0.005)

¹²³I-IMP SPECT

パーキンソン病群と健常成人群との群間比較を行うと、パーキンソン病では、脳全体にわたって血流量は低下しており、なかでも前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉一次視覚野、視覚連合野、後帯状回といった大半の脳皮質において10%以上の有意な低下を認めた。なお、各脳部位の脳血流量は左右の平均値を用いた。(図2)。

図2. パーキンソン病群と健常成人群の局所脳血流量

	PD	NC	%Reduction
小脳半球	30.2±4.1	32.5±4.3	7.4*
橋	27.8±5.1	29.0±3.7	2.9
前頭葉	26.2±4.0	30.0±4.9	12.5**
側頭葉	24.0±3.4	28.5±3.8	15.8**
頭頂葉	24.0±4.2	28.4±4.1	15.4**
後頭葉一次視覚野	29.5±4.8	33.8±5.3	12.7**
視覚連合野	20.7±3.3	25.7±3.5	19.3**
後帯状回	32.5±5.9	36.1±6.1	10.0*
前帯状回	29.1±4.8	30.6±7.2	5.0
線条体	32.2±4.8	34.9±5.4	7.7
視床	35.9±6.7	37.4±6.2	4.0
	(ml/100g/min)		

PD: パーキンソン病, NC: 健常成人.

%Reduction = (NC-PD)/NC × 100%

* p<0.05 ; ** p<0.005.

どんな要因が脳血流変化をもたらすのか、また、脳局所部位によってその要因は異なるのか、といった疑問に対して、重回帰分析法とステップワイズ重回帰分析法を用いて検討した。目的変数として上記各部位の脳血流量を、説明変数として、年齢、罹病期間、運動機能障害の指標である UPDRS motor

score, 認知機能障害の代表としてMMSEを用いた。

まず、重回帰分析を施行した結果、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉において、年齢、罹病期間、UPDRS motor score, MMSE を説明変数として用いた場合、有意にその部位の脳血流変化と相関することが示された。そして、それらすべての領域において脳血流変化はMMSE のスコアに密接に関連していることがわかった。さらに興味深いことに側頭葉、頭頂葉、後頭葉ではMMSE スコアに最も強く相関していたが、前頭葉だけは罹病期間との間で最も強い相関が認められた(図3)。

図3. 重回帰分析.

(有意な相関がみられた脳部位のみ表示)

前頭葉

重相関係数	R ² 値	p 値
0.511	0.261	0.017
	回帰係数	p 値
年齢	0.098	0.174
罹病期間	-0.324	0.022
UPDRS motor	0.030	0.947
MMSE	0.315	0.037

側頭葉

重相関係数	R ² 値	p 値
0.584	0.341	0.002
	回帰係数	p 値
年齢	0.116	0.044
罹病期間	-0.222	0.042
UPDRS motor	0.046	0.246
MMSE	0.402	0.001