

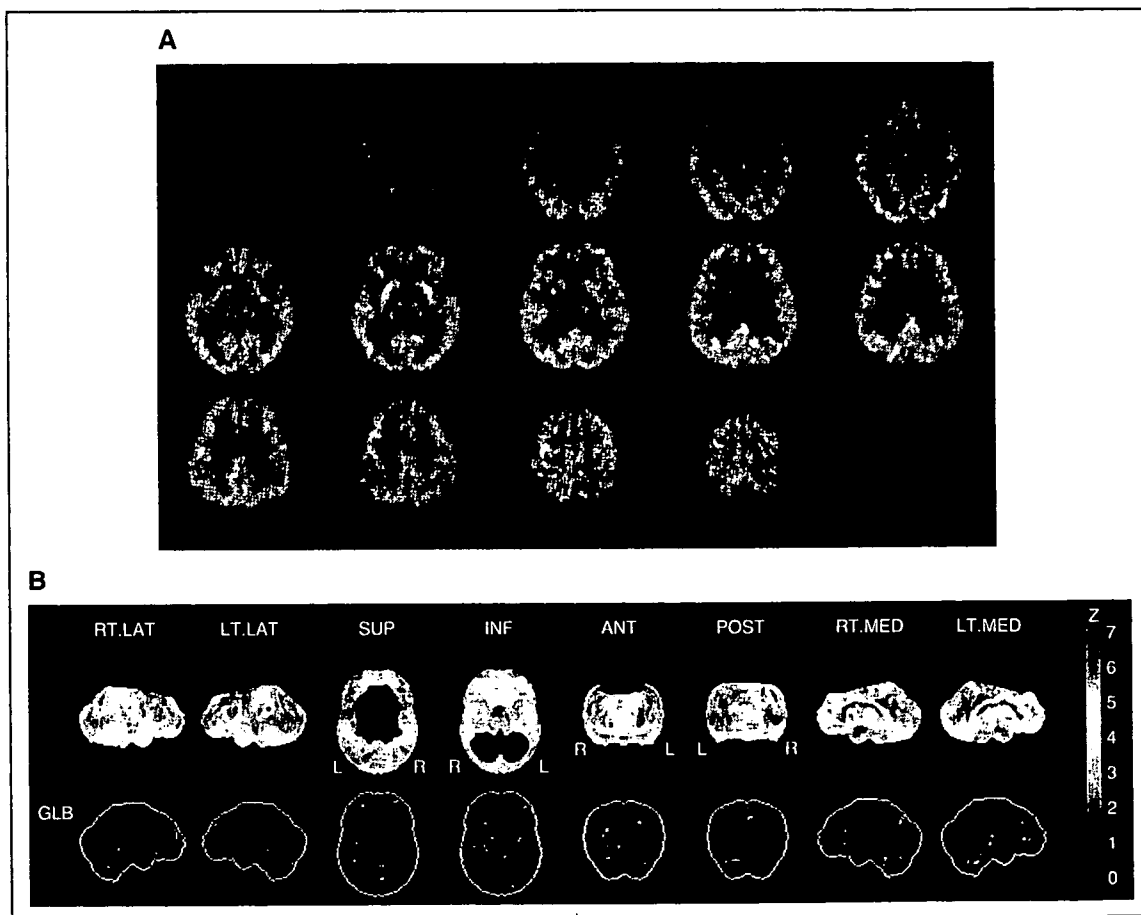
見は SPECT でも見出せることがわかり、以後 AD の診断においてその役割が強調されてきた。画像統計解析の精度はその方法論のうえで解剖学的標準化の精度に大きく依存するので、萎縮が強い症例においてはこの解剖学的標準化が正確にできなくなる可能性が高い。しかし、早期 AD であればそれほど萎縮が強いわけではないので、

十分臨床使用できる。

現在この画像統計解析を用いた診断補助が国内において SPECT を有する一般病院にまで広く行われている。これらの手法がここまで普及するようになったのは製薬会社によりパソコン上で作動するソフトをフリーで配布したことによるところが大きい。

2000年以降脳代謝・血流画像の画像

統計解析を早期 AD の診断に応用することの有用性が表 1 に示すごとく多く報告されている。使用した薬剤、解析方法、対照群の認知障害の程度、年齢、施設の臨床診断能によりある程度の差はあるが、早期 AD 診断において感度、特異度とも非常に有用な 70~90 数パーセントが得られている<sup>3)-9)</sup>。



**図 1** <sup>18</sup>F-FDG-PET により認められるアルツハイマー病患者脳における糖代謝低下(巻頭グラビアページ参照)  
 A : <sup>18</sup>F-FDG-PET 横断像にて明らかに両側頭頂連合野の糖代謝低下がみられる。  
 B : 3D-SSP による Z スコアマップでも頭頂連合野以外にも後部帯状回など AD で低下しやすい部位に有意な糖代謝低下がみられる。  
 73歳、女性。健康ボランティアとして応募し、<sup>18</sup>F-FDG-PET 検査を受ける。MMSE スコア30点。2年後物忘れを主訴に来院、3年後 NINCDS-ADRDA の診断基準を満たし、probable AD と診断された。MMSE スコア25点。

## PET 対 SPECT

本テーマの早期 AD 診断において脳代謝・血液画像の有用性を述べたが、その中でも脳代謝と血液画像を比較すればどうなるか。脳血流 = SPECT, 脳代謝 = PET の図式が臨床におけるルーチン検査として成り立つ。PET は SPECT に比較して分解能に優れ(空間分解能を表す半値幅は PET : 3 ~ 5 mm, SPECT : 5 ~ 8 mm), 放射能感度は PET は SPECT の 10 ~ 20 倍高い。また吸収補正も正確にできるという優位性がある。病態生理の面からみても、脳梗塞では最初血流障害が生じた後に代謝障害が生じるが、AD のような変性性疾患の機能障害のステップとして、代謝低下に伴い血流低下が引き続いて起こるものと考えられている。すなわち、AD の障害部位では血流低下よりも代謝低下の度合いのほうが強いいため、糖代謝を測定できる PET のほうが有利となる<sup>10)</sup>。

## 軽度認知障害をターゲットへ

いまや脳代謝・血液画像は単なる AD の早期診断にとどまることなく、軽度認知障害(mild cognitive impairment ; MCI)において AD にコンバートするか否かを判定することに重きが置かれるようになってきている<sup>11)</sup>。

本邦では<sup>123</sup>I-IMP-SPECT を使用した「MCI を対象としたアルツハイマー型認知症の早期診断に関する研究 (Japan Cooperative SPECT Study on Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function ; J-COSMIC)」や<sup>18</sup>F-FDG-PET を使用した「MCI を

対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 (Study on Diagnosis of Early Alzheimer's Disease-Japan ; SEAD-Japan)」が現在実施されている。数年以内にこれらの研究成果が発表され、脳代謝・血液画像の MCI における有用性に関するエビデンスが確立されるであろう。

図 1 に認知症発症以前に<sup>18</sup>F-FDG-PET により AD 発症が予想された自験例を提示する。健常ボランティアとして応募してきた 73 歳女性で、<sup>18</sup>F-FDG-PET 検査を施行したところ両側頭頂連合野の糖代謝低下がみられた(図 1A)。3D-SSP による Zスコアマップでは頭頂連合野以外にも後部帯状回など AD で低下しやすい部位に有意な糖代謝低下がみられた(図 1B)。この時点での MMSE (mini-mental state examination) スコアは 30 点満点であったが、近い将来 AD にコンバートするのではないかと予想された。2 年後物忘れを家族より指摘され当院受診したが、AD と断定できず、その 1 年後には NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) 診断基準の probable AD の診断基準を満たし、AD と診断された。

## おわりに

脳代謝・血液画像の歴史はアミロイドイメージングと比較して比べものにならないほど大きな差がある。現時点では AD の早期診断において圧倒的エビデンスを有する脳代謝・血液画像

に軍配が上がるが、近い将来、脳代謝・血液画像で培われた画像統計解析法などの手法を応用しアミロイドイメージングが次世代の AD 早期診断法となる可能性が大いにあること<sup>12)</sup>を踏まえて終わりたい。

## 文 献

- 1) Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE : Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* 344 : 895, 1994
- 2) Ishii K, Sasaki M, Yamaji S, et al : Demonstration of decreased posterior cingulate perfusion in mild Alzheimer's disease by means of H<sub>2</sub><sup>15</sup>O positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 24 670-673, 1997
- 3) Ishii K, Kono AK, Sasaki H, et al : Fully automatic diagnostic system for early-and late-onset mild Alzheimer's disease using FDG PET and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33 : 575-583, 2006
- 4) Kawachi T, Ishii K, Sakamoto S, et al : Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33 : 801-809, 2006
- 5) Mosconi L, Tsui WH, De Santi S, et al : Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD ; Automated FDG-PET image analysis. *Neurology* 64 : 1860-1867, 2005
- 6) Imabayashi E, Matsuda H, Asada T, et al : Superiority of 3-dimensional stereotactic surface projection analysis over visual inspection in discrimination of patients with very early Alzheimer's disease from controls using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 45 : 1450-1457, 2004
- 7) Honda N, Machida K, Matsumoto T, et al : Three-dimensional stereotactic surface projection of brain per-

- fusion SPECT improves diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 17 : 641-648, 2003
- 8) Herholz K, Salmon E, Perani D, et al : Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 17 : 302-316, 2002
- 9) Ishii K, Sasaki M, Matsui M, et al : A diagnostic method for suspected Alzheimer's disease using H<sub>2</sub><sup>15</sup>O positron emission tomography perfusion Z score. *Neuroradiology* 42 : 787-794, 2000
- 10) Ishii K, Minoshima S : PET is better than perfusion SPECT for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32 : 1463-1466, 2005
- 11) Drzezga A, Grimmer T, Riemschneider M, et al : Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and <sup>18</sup>F-FDG PET. *J Nucl Med* 46 : 1625-1632, 2005
- 12) Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, et al : Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [<sup>11</sup>C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology*, 2006 Sep 13 (Epub ahead of print)

## ブドウ糖代謝とアミロイドイメージング アルツハイマー病診断における意義 — 両論文に関するコメント —

京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター教授 福山秀直

社会的要請によって、アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)の補助診断法がバイオマーカーを含めて必要になってきたことは、否定しがたいことである。早期診断に始まり、進行の度合いの評価、治療方法的確な評価法として、これまでの神経心理学的な診断だけでは十分ではないため、米国国立衛生研究所(National Institutes of Health; NIH)が Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative(ADNI)として、MRI、PET などによる正常高齢者、軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)、AD の画像診断法の評価を始めたことは意義のあることで、日本でも早急にこのような研究が全日本的規模で行われることが要請されるものである。

Fluorodeoxyglucose(FDG)を用いた PET や SPECT による脳血流製剤で、AD の画像診断が行われてきており、加えて、最近では海馬ないし海馬傍回の萎縮を MRI で測定できるような簡易ソフトウェアが広く使われている。これらのデータの集積は、病理学的な検索で知り得た知見を十分説明しうるものである。特に、FDG-PET は、F-18の半減期が長いこともあり、商業ベースで供給されている FDG を用いれば実施に困難はない。したがって、SPECT や PET による診断が、多数例、多施設研究で有用であることが明らかになれば、健診などでの認知症のスクリーニングにも有用であると思われる。

一方、AD がアミロイド蛋白を構成成分とする老人斑と異常なタウ蛋白によって構成される神経原線維変化により病理学的に定義された疾患である以上、正確な診断には、それらを脳内に証明すること(definite AD)、つまり脳の生検が必要で、臨床診断では、probable AD、possible AD でしかない。すなわち、生検に代わる非侵襲的画像診断が必要欠くべからざるものである。現在、世界中で、アミロイド蛋白をターゲットとした PET 用のリガンドの開発が、しのぎを削っている。比較的、広く用いられているピッツバーグコンパウンド B(PIB)は、大脳白質や前頭葉にやや異常な集積があるようにも見えるが、最も安定したトレーサーとして用いられている。また、日本でも、東北大学で BF227 が作られ、臨床治験が始まっている。正常老化によって蓄積するアミロイドやアミロイドアンギオパシーなどの鑑別など、実際の臨床に応用するまでには、多くの超えなければならない問題が残されている。しかし、病因に迫る画像診断がもうすぐ手の届くところまできていることも事実である。

このような現状を考慮すると、スクリーニングと確定診断の2面から考える必要があるように思われる。FDG-PET などはスクリーニングで、アミロイドイメージングは、正確な認知症の診断にということが、現状では、最も妥当な判断ではないかと考える。ADをはじめとする認知症の治療法に根本治療がない以上、アミロイドイメージングを画像診断のトップに置くことは、現状ではやや問題があるのではなからうか。ただ、これからの数年の間の分子プローブの開発次第では、大きなパラダイムシフトが起こる可能性も否定はできない。

＜シンポジウム 7—5＞ 認知症「治療を展望した Alzheimer 病の早期診断—MCI から  
初期 Alzheimer 病へ」

アミロイドイメージング

石井 賢二

臨床神経学 第47巻 第11号 別刷

(2007年11月1日発行)

＜シンポジウム 7—5＞ 認知症「治療を展望した Alzheimer 病の早期診断—MCI から  
初期 Alzheimer 病へ」

アミロイドイメージング

石井 賢二

(臨床神経, 47 : 915—917, 2007)

Key words : アルツハイマー病, アミロイド, PET, 早期診断, サロゲートマーカ

アミロイドイメージングの概要

アミロイド仮説を軸としてアルツハイマー病 (AD) の病態理解と診断・治療法研究が進められている中, PET によるアミロイドイメージングは病態の進展を特異的に感度良くとらえることのできるサロゲートマーカの切り札として期待されている。この数年で非侵襲的に  $\beta$  アミロイドの沈着を定量的に画像化できる放射性プローブが UCLA<sup>1)</sup> やピッツバーグ大学<sup>2)</sup>, トロント大学・ペンシルバニア大学<sup>3)4)</sup> により相次いで実用化された。これらは, アミロイド親和性のある物質として従来から組織染色に利用されていたコンゴレッドやチオフラビンを出発点とする類似化合物から,  $\beta$  アミロイドに対す

る特異的結合性を有し, かつ血液-脳関門を容易に通過する物質をクリーニングすることで開発された (Fig. 1)。集積の特異性や画質の点ではピッツバーグ大学の開発した Pittsburgh Compound-B (PIB) が現在の所もっとも有望視され, 2007 年 5 月現在では国内の 3 施設 (放医研, 大阪市大, 都老人研) をふくむ世界の十数施設で臨床評価が進行中である。またわが国では BF 研究所で開発されたプローブ (BF コンパウンド) の臨床が東北大学を中心に始まった<sup>5)</sup>。MRI や optical imaging による老人斑の画像化も試みられているが, 実用化にはまだしばらく時間がかかりそうである。

本講演では, 現在もっとも普及しエビデンスが豊富な PIB について自験例を提示しつつ, アミロイドイメージングの診断, 病態理解におよぼすインパクトについて論じる。

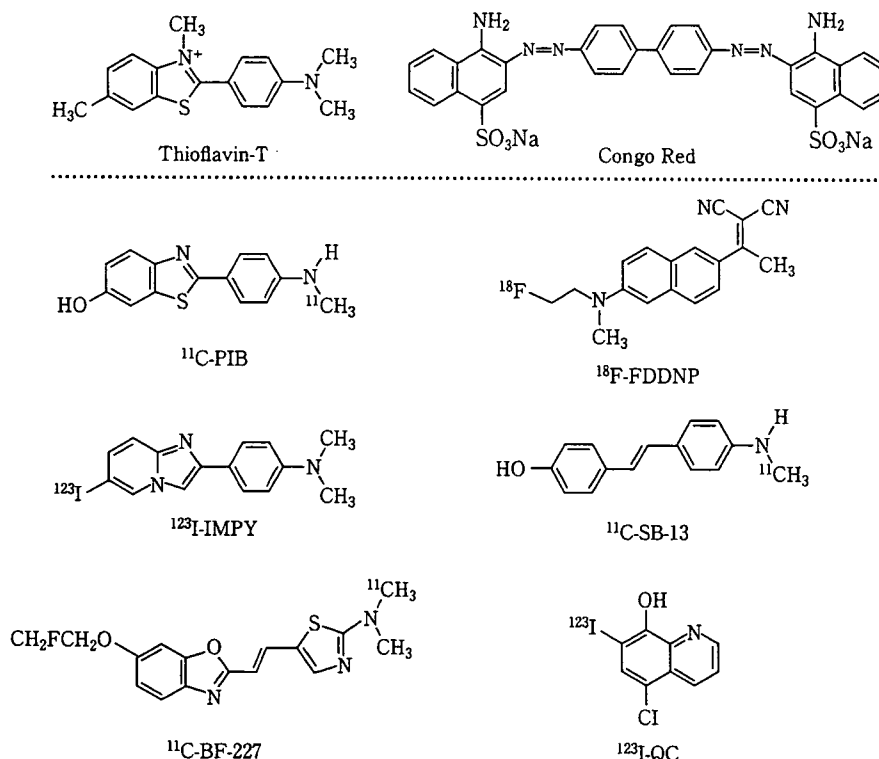


Fig. 1 臨床使用が報告された PET または SPECT 用アミロイドプローブ  
大別して Congo-red 類似化合物と thioflavin-T 類似化合物の系統がある。

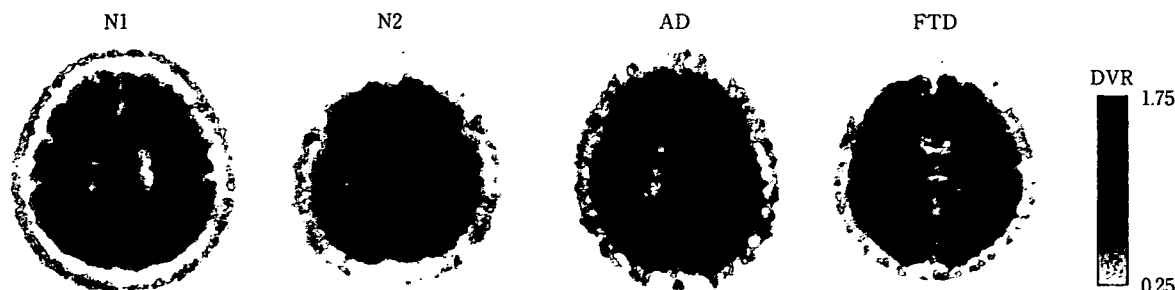


Fig. 2 PIB-PET の自験例

N1 (78歳男性), N2 (85歳女性) は認知機能正常者. AD (77歳男性) はアルツハイマー病, FTD (62歳男性) は前頭側頭型認知症と臨床診断されている症例. ADでは前頭葉, 楔前部, 頭頂葉に高度なPIB集積があり, N2も同様のパターンの集積がある. FTDではPIB集積はみとめられなかった. N2は発症前診断されたADなのかどうか, 今後の検討が必要である.

### AD 進展のサロゲートマーカとして

PIB-PETにより生きた脳におけるアミロイド蓄積がいつおこり, どのように進展するかについてのダイナミックなイメージがしだいに明らかになりつつある. 軽度認知障害(MCI)におけるPIB集積パターンはADと同等か正常かのほぼ2極に分かれることを, ピッツバーグ大グループが最初に報告して注目を集めた<sup>6)</sup>. ADに移行するMCIにおいては, アミロイド集積はすでにほぼプラトーに達しており, その後認知機能低下, 血流代謝低下, 脳萎縮が進行していくことを支持するデータがつぎつぎと出されている. MCIにおけるPIB-PET陽性率はどの報告でも60%程度で, これはMCIからADにconvertすると予想されている比率とほぼ一致する.

それでは, アミロイドの蓄積はいつから始まるのか. ワシントン大学(セントルイス)グループは, 健常者41例に対しPIB-PETを施行し, うち4例でアルツハイマー病患者と同等のPIB集積をみとめた. これらのPIB陽性健常者では髄液 $A\beta_{42}$ が低下していた<sup>7)</sup>. ピッツバーグ大学のグループも, 健常群の中にPIB集積をみとめ, 2年の経過で集積が増加し, なお認知機能は正常である被験者が存在すると報告している. メルボルン大学のグループも, 健常者の中でPIB集積があり, フォロー中にMCIに移行した症例を報告している<sup>8)</sup>. われわれもpre-MCI(CDR:0, MMSE:30)というべき状態で, 高度なPIB集積をみとめFDGは正常所見の症例を経験し, 追跡している(Fig.2). これらは今後の経過観察がなお必要であるが, PIBによるADの発症前診断の可能性を示す有力なデータであり, 現在開発が進められているセクレターゼ阻害剤, アミロイド凝集阻害剤, アミロイドワクチンなどによる根本的治療との兼ね合いで, 治療対象者の選択や, 治療開始時期をどのように設定するのが望ましいか, 今後その根拠となる前方視的データ蓄積が必要となる. 北米でスタートしたAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)は診断法や治療法を開発する上で基礎となるデータであるADの自然経過を明らかにしようとする試みであり, わが国でも今年

度から多施設による症例の蓄積が始められようとしている.

AD患者脳において明らかになったPIB集積のパターンは, 前頭葉や後部帯状回がもっとも高く, 線条体にも高い集積があるなど, 従来の病理学的知見から推定され, 常識として受け容れられていたADにおける老人斑の分布・進展モデルとはややことなる. この差異に注目することは病態の理解に非常に重要な示唆を与えてくれるであろう. PIB撮影例で病理との対比をおこなった報告はまだきわめて少数であり, 症例の蓄積が必要である.

### 非AD疾患の診断と病態理解への適用

PET用アミロイドイメージング製剤としてPIBに先行したFDDNPが神経原線維変化(NFT)やプリオンアミロイドにも集積して特異性がないのに対し, FTDやCJD症例ではPIB集積はみられないことが報告されている. 一方, レビー小体型認知症(DLB)では6~8割の症例でPIBの集積がみとめられている. ADとDLBともに, 脳へのPIB集積は髄液中の $A\beta_{42}$ 濃度と逆相関の関係がみられること, in vitroの検討ではPIBはアルファシヌクレインやレビー小体に集積しないことから, DLBにおけるPIB集積は $\beta$ アミロイドの蓄積を反映していると考えられている. 更に, やはり $\beta$ アミロイドの集積であるアミロイドアンギオパチーにも, 程度や分布はADとややことなるもののPIBが集積することが報告されている. したがって, PIB集積はアルツハイマー病に特異的な画像診断法というよりは, 脳組織における $\beta$ アミロイド蓄積を評価するツールであると理解すべきであろう<sup>9)</sup>.

このような理解に基づくと, アミロイドイメージングはアルツハイマー病の進展評価だけでなく, 非アルツハイマー型認知症疾患の診断や病態理解にも大きなインパクトを与えることを述べておきたい. 嗜銀顆粒性認知症や神経原線維変化優位性認知症などの老年者タウオパチーと呼ばれる一群の疾患は, 臨床診断基準が確立されていないが, 高齢者認知症の背景疾患としてアルツハイマー病に匹敵する頻度があることが連続剖検から確かめられている. われわれの検討でも, MCI

やアルツハイマー病うたがいととして臨床的に評価されている症例の中に、比較的進行が緩徐な健忘症状を呈し、深部側頭葉の高度な萎縮と代謝低下はあるが PIB の集積がない症例が存在し、老年者タウオパチーに相当する症例と考えている。臨床的な特徴の抽出と病理との対応症例の蓄積が重要な課題である。

### おわりに

アミロイドイメージングの登場により、AD の早期診断から治療にいたる戦略が具体性を持って想定できるようになった。アミロイド蓄積の時期やその速度、発症との関連、診断の感度特異性など、その裏付けとなるデータが、今後 ADNI などのプロジェクトを通してえられてゆくと期待される。アミロイド  $\beta$  だけでなく、タウやアルファシヌクレインの蓄積を画像化するプローブの実用化も待たれる。認知症のない社会の実現にむけ、今後の研究の発展が期待される。

### 文 献

- 1) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, et al: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 24—35
- 2) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306—319
- 3) Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S, et al: In-vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [ $^{11}\text{C}$ ] SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 584—595
- 4) Newberg AB, Wintering NA, Plossl K, et al: Safety, biodistribution, and dosimetry of  $^{123}\text{I}$ -IMPY: a novel amyloid plaque-imaging agent for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2006; 47: 748—754
- 5) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, et al: 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl] ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 2007; 48: 553—561
- 6) Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, et al: Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25: 1528—1547
- 7) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al: [ $^{11}\text{C}$ ] PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 446—452
- 8) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007; 68: 1718—1725
- 9) Lockhart A, Lamb JR, Osredkar T, et al: PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta ( $\text{A}\beta$ ) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain* 2007; 130: 2607—2615

### Abstract

#### Amyloid imaging

Kenji Ishii, M.D.

Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Amyloid imaging has recently emerged as a non-invasive neuroimaging technique to visualize the accumulation of amyloid-beta in living brain. Several modalities such as PET, SPECT, MRI, and optical imaging has been adopted for this purpose, the nuclear medicine technique of PET firstly put it to practical use because of its high sensitivity. Among many radioligand tracers proposed, Pittsburgh Compound-B (PIB) has successfully spread over the world as a standard amyloid imaging probe. Several lines of evidence from PIB-PET study have suggest that the accumulation of amyloid beta start during the preclinical stage of Alzheimer's disease (AD) and reaches plateau phase before or during the MCI stage. Therefore, the amyloid imaging may be useful as a biomarker of AD, not only for the very early specific diagnosis, but also for the monitoring the therapeutic effect with agents that reduce the accumulation of amyloid-beta in the brains of AD. The amyloid imaging technique is also useful to differentiate non-AD type degenerative disorders such as argiophilic grain dementia and neurofibrillary tangle dominant dementia, which are cumulatively called as tauopathies. In order to evaluate its diagnostic power, and pathophysiological significance of accumulation, further prospective study and pathology-PET comparison are essential.

(*Clin Neurol*, 47: 915—917, 2007)

**Key words:** Alzheimer's disease, amyloid, PET, early diagnosis, surrogate marker



<シンポジウム 2—5>神経伝達機能イメージング：Cutting Edge

アデノシン受容体—ドパミンとの関連—

三品 雅洋 石井 賢二 石渡 喜一

臨床神経学 第47巻 第11号 別刷

(2007年11月1日発行)

<シンポジウム 2—5>神経伝達機能イメージング : Cutting Edge

アデノシン受容体—ドパミンとの関連—

三品 雅洋<sup>1)2)</sup> 石井 賢二<sup>2)</sup> 石渡 喜一<sup>2)</sup>

(臨床神経, 47 : 835—837, 2007)

Key words : アデノシン A<sub>2A</sub>受容体, ポジトロンCT, アデノシン A<sub>1</sub>受容体, ドパミン, パーキンソン病

1. アデノシン A<sub>2A</sub>受容体

アデノシンは生体のほとんどの細胞が産生するプリン代謝物である。アデノシン 3リン酸を介して細胞のエネルギー代謝に関与し、細胞外に出たアデノシンは細胞表面の受容体を介して細胞機能の制御・調節する。アデノシンの受容体は現在のところ、A<sub>1</sub>・A<sub>2A</sub>・A<sub>2B</sub>・A<sub>3</sub>受容体が同定されている。その生理作用として、血小板凝集の抑制、血管拡張、レニン・アンギオテンシン産生の抑制などが知られている。睡眠作用もあり、caffeine 摂取により睡眠が抑制されるのは、アデノシン A<sub>2A</sub>受容体がブロックされるためである<sup>1)</sup>。

アデノシン A<sub>2A</sub>受容体は脳基底核のようなドパミンが豊富な領域に多く存在し、アデノシン A<sub>2A</sub>受容体はセカンドメッセンジャー以降に対しドパミン D<sub>2</sub>受容体と相反する作用がある。選択性の低いアデノシン A<sub>2A</sub>受容体拮抗剤である caffeine をふくむコーヒー・紅茶の嗜好はパーキンソン病のリスクを軽減する。最近選択性の高いアデノシン A<sub>2A</sub>受容体拮抗剤として Istradefylline (IST, KW-6002) が開発され、パーキンソン病に対して L-DOPA と同等の効果があり、ジスキネジアも減少したと報告されている<sup>2)</sup>。

剖検脳での検討では、脳基底核のアデノシン A<sub>2A</sub>受容体分布は、パーキンソン病では健常者と同等、ハンチントン病では低下していたと報告されている<sup>3)</sup>。別の研究では、L-DOPA 投与によるジスキネジアがあるパーキンソン病で被殻のアデ

ノシン A<sub>2A</sub>受容体分布が増加していたと報告され、線条体淡蒼球路の神経細胞におけるアデノシン A<sub>2A</sub>受容体の増加が、パーキンソン病の長期の L-DOPA 療法によるジスキネジア発現に関連していることを示唆された<sup>4)</sup>。

2. [<sup>11</sup>C]TMSX PET

パーキンソン病とアデノシン A<sub>2A</sub>受容体の関係は注目を集めているが、これまでは基礎実験と剖検脳の研究にかぎられていた。しかし Ishiwata らにより、アデノシン A<sub>2A</sub>受容体の PET リガンド、[7-methyl-<sup>11</sup>C]-(E)-8-(3,4,5-trimethoxystyryl)-1,3,7-trimethylxanthine ([<sup>11</sup>C]TMSX) が世界に先駆け開発され<sup>5)</sup>、ヒト生存脳でのアデノシン A<sub>2A</sub>受容体の検査が可能となった<sup>6)</sup>。健常者でのアデノシン A<sub>2A</sub>受容体の結合能は、被殻で高く、ついで尾状核・視床・小脳に分布していた (Fig. 1)<sup>7)</sup>。当初 [<sup>11</sup>C]TMSX PET の動態解析には動脈血採血が必須であったが、Naganawa らが脳のダイナミックスキャンデータから血中放射濃度変化 (pTAC) を算出する手法を開発し、検査が簡便化された<sup>8)</sup>。

3. 未治療パーキンソン病におけるアデノシン A<sub>2A</sub>受容体

アデノシン A<sub>2A</sub>受容体リガンド [<sup>11</sup>C]TMSX および [<sup>11</sup>C]CFT・[<sup>11</sup>C]RAC PET をもちいて、パーキンソン病における

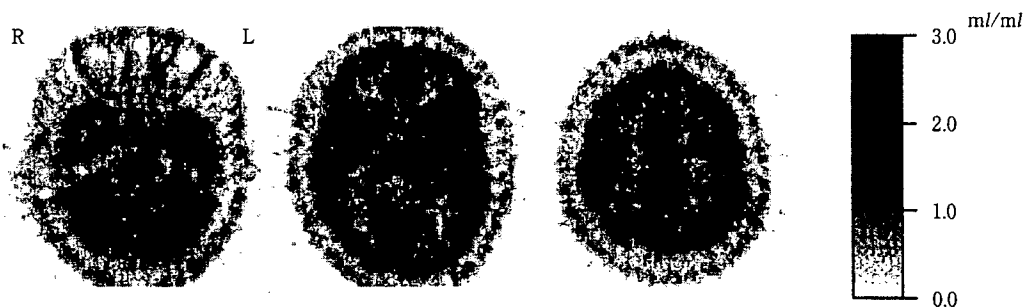


Fig. 1 健常者の [<sup>11</sup>C] TMSX PET 総分布容積画像。この画像は [<sup>11</sup>C] TMSX の非特異結合がふくまれる。健常者でのアデノシン A<sub>2A</sub>受容体分布は、被殻で高く、ついで尾状核・視床・小脳、大脳皮質は低い。

<sup>1)</sup>日本医科大学千葉北総病院脳神経センター [〒270-1694 千葉県印旛郡印旛村鎌苅 1715]

<sup>2)</sup>東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設 (受付日 : 2007 年 5 月 16 日)

アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体とドパミントランスポーター・ドパミン D<sub>2</sub> 受容体の関係について検討した。未治療パーキンソン病患者 7 例において, [<sup>11</sup>C]CFT・[<sup>11</sup>C]RAC PET をおこない, 初期診断を確認した。700MBq の [<sup>11</sup>C]TMSX を静注後 60 分間のダイナミックスキャンを無採血でおこなった。アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体結合能は, 重症側で軽症側より有意に低下していた<sup>9)</sup>。パーキンソン病初期はドパミン分泌低下に左右差があるが, ドパミン D<sub>2</sub> 受容体はその代償としてやや増加する。パーキンソン病の被殻では, ドパミン分泌低下の左右差にともないアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体分布も低下することが明らかになった。

#### 4. 今後の研究

上記未治療のパーキンソン病 7 例は PET 検査後抗パーキンソン病薬が投与されている。今後治療後の変化について検討予定である。

剖検脳や MPTP サルの実験から, ジスキネジアを呈するパーキンソン病例でアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体分布が増加している可能性が高い<sup>4)</sup>。もしかすると, [<sup>11</sup>C]TMSX PET によって, ジスキネジア発現が予想できるかもしれない。

前述のように, アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体が睡眠と関連があることが知られている。非麦角系ドパミンアゴニストの睡眠発作については, ドパミンの鎮静作用と考察されているが, アデノシンに対する反応が過敏になっている可能性も考えられる。

他のパーキンソニズム疾患では, シナプス前機能に加え後機能も低下しており, アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体分布はパーキンソン病とはことなる可能性が高い。

著者らは, [<sup>11</sup>C]MPDX PET によるアデノシン A<sub>1</sub> 受容体サブタイプの臨床研究も [<sup>11</sup>C]TMSX PET に先立って開始しているが<sup>10)</sup>, アデノシン受容体の研究はまだ始まったばかりである。海外の施設も別なりガンドでアデノシン受容体の画像化に成功していることから, 今後全世界から様々なデータが報告されるであろう。私たちがその一端を担えるよう努力して行く所存である。

#### 文 献

- 1) Huang ZL, Qu WM, Eguchi N, et al: Adenosine A<sub>2A</sub>, but not A<sub>1</sub>, receptors mediate the arousal effect of caffeine. *Nat Neurosci* 2005; 8: 858—859
- 2) Bara-Jimenez W, Sherzai A, Dimitrova T, et al: Adenosine A<sub>2A</sub> receptor antagonist treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61: 293—296
- 3) Martinez-Mir MI, Probst A, Palacios JM: Adenosine A<sub>2</sub> receptors: selective localization in the human basal ganglia and alterations with disease. *Neuroscience* 1991; 42: 697—706
- 4) Calon F, Dridi M, Hornykiewicz O, et al: Increased adenosine A<sub>2A</sub> receptors in the brain of Parkinson's disease patients with dyskinesias. *Brain* 2004; 127: 1075—1084
- 5) Ishiwata K, Noguchi J, Wakabayashi S, et al: <sup>11</sup>C-labeled KF18446: a potential central nervous system adenosine A<sub>2A</sub> receptor ligand. *J Nucl Med* 2000; 41: 345—354
- 6) Ishiwata K, Mishina M, Kimura Y, et al: First visualization of adenosine A<sub>2A</sub> receptors in the human brain by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C]TMSX. *Synapse* 2005; 55: 133—136
- 7) Mishina M, Ishiwata K, Kimura Y, et al: Evaluation of distribution of adenosine A<sub>2A</sub> receptors in normal human brain measured with [<sup>11</sup>C]TMSX PET. *Synapse* 2007; 61: 778—784
- 8) Naganawa M, Kimura Y, Mishina M, et al: Quantification of adenosine A<sub>2A</sub> receptors in the human brain using [<sup>11</sup>C]TMSX and positron emission tomography. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2007; 34: 679—687
- 9) Mishina M, Ishii K, Kitamura S, et al: Relationship between dopamine D<sub>2</sub> and adenosine A<sub>2A</sub> receptors in drug naive Parkinson's disease using TMSX PET. *Movement Disorders* 2006; 21: S622
- 10) Fukumitsu N, Ishii K, Kimura Y, et al: Adenosine A<sub>1</sub> receptor mapping of the human brain by PET with 8-dicyclopropylmethyl-1-<sup>11</sup>C-methyl-3-propylxanthine. *J Nucl Med* 2005; 46: 32—37

## Abstract

## Adenosine receptor—relation to dopaminergic system—

Masahiro Mishina, M.D.<sup>1)2)</sup>, Kenji Ishii, M.D.<sup>2)</sup> and Kiichi Ishiwata, Ph.D.<sup>2)</sup><sup>1)</sup>Neurological Institute, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital<sup>2)</sup>Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Adenosine is produced by conversion of intra- and extracellular adenine nucleotides, and plays a role as an endogenous modulator of synaptic functions in the central nervous system. The adenosine  $A_{2A}$  receptors ( $A_{2A}R$ ) are enriched in dopamine-rich areas of the brain, such as the basal ganglia, and are thought to interact with dopamine  $D_2$  receptor ( $D_2R$ ) negatively. Selective  $A_{2A}R$  antagonists have attracted attention as the treatment of Parkinson's disease (PD). Little information was available about the receptor in the living human brain until quite recently. However, we developed a PET ligand, [7-methyl- $^{11}C$ ]-(*E*)-8-(3,4,5-trimethoxystyryl)-1,3,7-trimethylxanthine ( $^{11}C$  TMSX), for mapping the  $A_{2A}R$ . We reported that the binding potential (BP) of  $^{11}C$  TMSX in normal human brain was the largest in the putamen, and was small in the cerebral cortex. Next, we investigated the relationship between  $A_{2A}R$  in the drug naive PD. We found that the BP of  $^{11}C$  TMSX was significantly lower on the more affected side than the less affected side of the putamen in PD patients. Release of dopamine is reduced asymmetrically in the putamen of early PD, and  $D_2R$  are up-regulated as compensation for the decrease of dopamine. Our data showed that reaction of the  $A_{2A}R$  was opposite to the  $D_2R$ .

(Clin Neurol, 47: 835—837, 2007)

**Key words:** adenosine  $A_{2A}$  receptor, positron emission tomography, adenosine  $A_1$  receptor, dopamine, Parkinson's disease