

アデノシン A_{2A}受容体とドパミントランスポーター・ドパミン D₂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、^[11C]CFT・^[11C]RAC PET をおこない、初期診断を確認した。700MBq の^[11C]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_{2A}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⁹⁾。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 D₂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_{2A}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_{2A}受容体分布が増加している可能性が高い⁹⁾。もしかすると、^[11C]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_{2A}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。

他のパーキンソンニズム疾患では、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_{2A}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、^[11C]MPDX PET によるアデノシン A₁受容体サブタイプの臨床研究も^[11C]TMSX PET に先立って開始しているが¹⁰⁾、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_{2A}, but not A₁, 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_{2A} receptor antagonist treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 61: 293—296
- 3) Martinez-Mir MI, Probst A, Palacios JM: Adenosine A₂ 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_{2A} 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: ¹¹C-labeled KF18446: a potential central nervous system adenosine A_{2A} receptor ligand. *J Nucl Med* 2000; 41: 345—354
- 6) Ishiwata K, Mishina M, Kimura Y, et al: First visualization of adenosine A_{2A} receptors in the human brain by positron emission tomography with ^[11C]TMSX. *Synapse* 2005; 55: 133—136
- 7) Mishina M, Ishiwata K, Kimura Y, et al: Evaluation of distribution of adenosine A_{2A} receptors in normal human brain measured with ^[11C]TMSX PET. *Synapse* 2007; 61: 778—784
- 8) Naganawa M, Kimura Y, Mishina M, et al: Quantification of adenosine A_{2A} receptors in the human brain using ^[11C]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 D₂ and adenosine A_{2A} 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 A₁ receptor mapping of the human brain by PET with 8-dicyclopropylmethyl-1-¹¹C-methyl-3-propylxanthine. *J Nucl Med* 2005; 46: 32—37

Abstract**Adenosine receptor—relation to dopaminergic system—**

Masahiro Mishina, M.D.¹⁾²⁾, Kenji Ishii, M.D.²⁾ and Kiichi Ishiwata, Ph.D.²⁾

¹⁾Neurological Institute, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

²⁾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-¹¹C]-(E)-8-(3,4,5-trimethoxystyryl)-1,3,7-trimethylxanthine (¹¹C TMSX), for mapping the $A_{2A}R$. We reported that the binding potential (BP) of [¹¹C]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 [¹¹C]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