

Figure 4. Effects of TNF- α or Leu-Ile on MOR-induced hyperlocomotion/sensitization before and after the development of sensitization. **(A)** Effect of TNF- α or Leu-Ile on MOR-induced hyperlocomotion and sensitization in wild-type mice. Mice were treated with TNF- α (1 and 4 μ g, IP) or Leu-Ile (1.5 and 15 μ mol/kg, IP) 1 hour before receiving the MOR (10 mg/kg, SC) injection. Values are means \pm SEM ($n = 8$). Locomotor activity was measured for 3 hours after the MOR treatment. Analysis of variance with repeated measures revealed significant differences in locomotor activity. * $p < .05$ versus vehicle/saline-treated mice. # $p < .05$ versus vehicle/MOR-treated mice on day 4. **(B)** Effect of TNF- α or Leu-Ile treatment after the development of MOR-induced sensitization in wild-type mice. Mice were treated with TNF- α (1 and 4 μ g, IP) or Leu-Ile (1.5 and 15 μ mol/kg, IP) without MOR for 5 days after the development of MOR-induced (10 mg/kg, SC, for 9 days) sensitization. Values are means \pm SEM ($n = 10$). Locomotor activity was measured for 3 hours after the MOR treatment. * $p < .05$ versus saline-treated mice. # $p < .05$ versus MOR-treated mice on day 4. $\$p < .05$ versus saline/vehicle/MOR-treated mice. * $p < .05$ versus MOR/vehicle/MOR-treated mice. TNF- α , tumor necrosis factor- α ; MOR, morphine; IP, intraperitoneal; SC, subcutaneous.

Leu-Ile (1.5 and 15 μ mol/kg, IP) were investigated after the development of MOR-induced (10 mg/kg) sensitization. The experimental schedule is described in Figure 1B. The repeated administration of MOR for 9 days again resulted in an enhancement of the locomotor-stimulating effect of MOR (sensitization) [$F(4,245) = 2.374, p < .05$, one-way ANOVA]. Sensitization was maintained on day 18, 5 days after withdrawal from MOR. To investigate the therapeutic effects of TNF- α and Leu-Ile, mice were treated with TNF- α (1 and 4 μ g, IP) or Leu-Ile (1.5 and 15 μ mol/kg, IP) for 5 days during the withdrawal period. Tumor necrosis factor- α (4 μ g, IP) or Leu-Ile (1.5 and 15 μ mol/kg, IP) inhibited MOR-induced (10 mg/kg) sensitization on day 18 [$F(5,54) = 12.221, p < .05$, one-way ANOVA] (Figure 4C). The results of TNF- α levels in the NAc after locomotor test are described in Figures 3C and 3D.

Effects of TNF- α or Leu-Ile on MOR-Induced Place Preference Before and After Its Development

The effects of TNF- α or Leu-Ile on the rewarding effects of MOR were examined in a place-conditioning paradigm, in which animals learn the association of an environment paired with drug exposure. Place conditioning is, therefore, considered a measure of the rewarding properties of drugs of abuse. The experimental schedule is described in Figure 1D. As shown in Figure 5A, MOR (10 mg/kg, SC) produced place preference in mice. When TNF- α (4 μ g, IP) or Leu-Ile (1.5 μ mol/kg, IP) was administered 1 hour

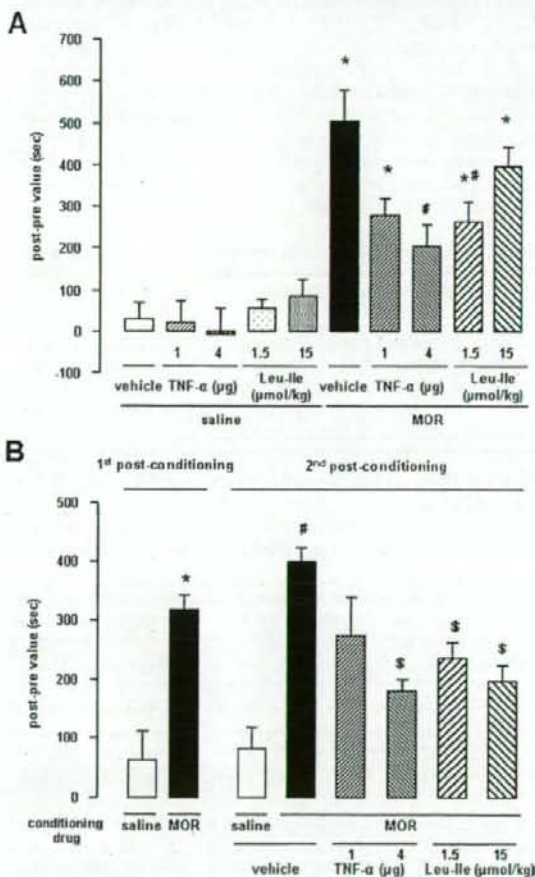


Figure 5. Effects of TNF- α or Leu-Ile on MOR-induced place preference before and after its development. **(A)** Effects of TNF- α or Leu-Ile on development of MOR-induced place preference in wild-type mice. Mice were treated with TNF- α (1 and 4 μ g, IP) or Leu-Ile (1.5 and 15 μ mol/kg, IP) 1 hour before MOR (10 mg/kg, SC) or saline during the conditioning. Values are means \pm SEM ($n = 13$). * $p < .05$ versus vehicle/saline-treated mice. # $p < .05$ versus vehicle/MOR-treated mice. **(B)** Effect of TNF- α or Leu-Ile treatment after the development of place preference induced by MOR in wild-type mice. Mice were treated with TNF- α (1 and 4 μ g, IP) or Leu-Ile (1.5 and 15 μ mol/kg, IP) without MOR for 5 days after withdrawal from MOR. Values are means \pm SEM ($n = 15$). * $p < .05$ versus saline-treated mice in first conditioning test. # $p < .05$ versus saline/vehicle-treated mice in second conditioning test. $\$p < .05$ versus MOR/vehicle-treated mice in second conditioning test. TNF- α , tumor necrosis factor- α ; MOR, morphine; IP, intraperitoneal; SC, subcutaneous.

before MOR, the development of MOR-induced place preference was significantly attenuated [$F(9,120) = 13.067, p < .05$, one-way ANOVA] (Figure 5A). Tumor necrosis factor- α (1 and 4 μg , IP) or Leu-Ile (1.5 and 15 $\mu\text{mol/kg}$, IP) itself failed to affect place preference in mice (second, third, fourth, and fifth columns in Figure 5A). We confirmed that Leu-Ile at the lower dose, 1.5 $\mu\text{mol/kg}$, which could inhibit the rewarding effects of MOR, increased TNF- α expression in combination with MOR in the conditioned place preference (CPP) paradigm. On the contrary, Leu-Ile at the higher dose, 15 $\mu\text{mol/kg}$, which could not inhibit the rewarding effects of MOR, failed to increase TNF- α expression in combination with MOR in the CPP paradigm [data not shown; $F(5,30) = 35.937$ for co-treatment with Leu-Ile and MOR in CPP paradigm].

To investigate the therapeutic effect of TNF- α or Leu-Ile, mice were administered TNF- α (1 and 4 μg , IP) or Leu-Ile (1.5 and 15 $\mu\text{mol/kg}$, IP) for 5 days without MOR treatment after the development of MOR-induced place preference. The experimental schedule is described in Figure 1E. In this experiment, the second postconditioning was carried out 5 days after the first postconditioning. Although MOR-induced (10 mg/kg) place preference was maintained for 5 days after the first postconditioning in wild-type mice, it was attenuated by the treatment with TNF- α (4 μg , IP) or Leu-Ile (1.5 and 15 $\mu\text{mol/kg}$, IP) for 5 days between the first and second postconditionings [$F(5,84) = 8.561, p < .05$, one-way ANOVA] (Figure 5C). We confirmed that Leu-Ile at doses of 1.5 and 15 $\mu\text{mol/kg}$, which could inhibit the rewarding effects of MOR, increased TNF- α expression after withdrawal from repeated MOR treatment in the CPP paradigm [data not shown; $F(3,20) = 60.346$ for Leu-Ile treatment during withdrawal from MOR in CPP paradigm].

Effects of TNF- α or Leu-Ile on the Rewarding Effects of MOR in TNF- α (-/-) Mice

The role of endogenous TNF- α in the rewarding effects of MOR was determined using TNF- α (-/-) mice. To confirm the involvement of TNF- α in the rewarding effects of MOR, the effect of Leu-Ile on the MOR-induced place preference was also examined in TNF- α (-/-) mice. The experimental schedule is described in Figure 1D. Although at a dose of 10 mg/kg MOR induced place preference in both wild-type and TNF- α (-/-) mice, at 3 mg/kg it failed to induce place preference in wild-type mice (Figures 6A and 6B). On the other hand, TNF- α (-/-) mice developed place preference even at the dose of 3 mg/kg [$F(7,56) = 9.711, p < .05$, one-way ANOVA] (Figure 6A). When TNF- α (4 μg , IP) was administered 1 hour before MOR, it inhibited MOR-induced place preference in TNF- α (-/-) mice [$F(11,84) = 5.730, p < .05$, one-way ANOVA] (Figure 6B). Leu-Ile (1.5 and 15 $\mu\text{mol/kg}$, IP) treatment 1 hour before MOR failed to inhibit the MOR-induced place preference in TNF- α (-/-) mice (Figure 6B).

Effects of TNF- α or Leu-Ile on MOR-Induced Increase in Extracellular DA Levels

The dopaminergic system is important not only for the rewarding effects but also for the locomotor-stimulating effects of MOR and METH (Nakajima et al 2004; Nagai et al 2004, 2005a, 2005b; Niwa et al, in press). To clarify the mechanisms of the inhibitory effects of TNF- α or Leu-Ile on MOR-induced rewarding effect and sensitization, the influence of TNF- α or Leu-Ile on the repeated or single MOR-induced increase in extracellular DA levels was examined in the NAC of mice, by using an in vivo microdialysis technique. Repeated and single MOR (10 mg/kg,

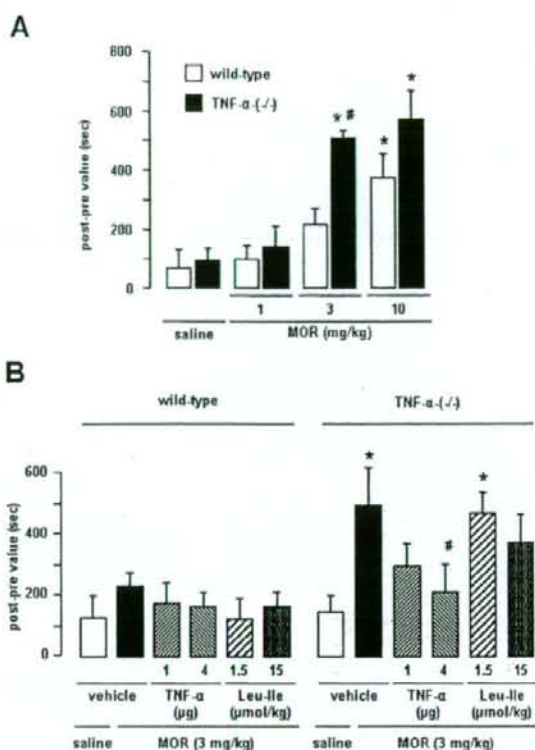


Figure 6. Effects of TNF- α or Leu-Ile on the rewarding effects of MOR in TNF- α (-/-) mice. (A) Morphine-induced place preference in wild-type and TNF- α (-/-) mice. Mice were treated with MOR (1, 3, and 10 mg/kg, SC) or saline during the conditioning. Values are means \pm SEM ($n = 8$). * $p < .05$ versus saline-treated wild-type mice. # $p < .05$ versus MOR-treated wild-type mice. (B) Effect of TNF- α or Leu-Ile treatment on MOR-induced place preference in wild-type and TNF- α (-/-) mice. Mice were treated with MOR (3 mg/kg, SC) or saline during the conditioning. Values are means \pm SEM ($n = 8$). * $p < .05$ versus vehicle/saline-treated TNF- α (-/-) mice. # $p < .05$ versus vehicle/MOR-treated TNF- α (-/-) mice. TNF- α , tumor necrosis factor- α ; MOR, morphine; SC, subcutaneous.

SC) treatment caused a marked increase in extracellular DA levels in the NAC on day 9 (repeated treatment) and day 1 (single treatment), respectively (Figures 7A and 7B). Peaks of extracellular DA levels in repeated and single treatments were 2.2-fold and 2.1-fold of the baseline, respectively. Treatment with TNF- α (1 and 4 μg , IP) or Leu-Ile (1.5 and 15 $\mu\text{mol/kg}$, IP) for 9 days significantly inhibited the repeated MOR-induced increase in extracellular DA levels [$F(4,23) = 5.118, p < .05$, repeated ANOVA] (Figure 7A). On the other hand, pretreatment with TNF- α (1 and 4 μg , IP) or Leu-Ile (1.5 and 15 $\mu\text{mol/kg}$, IP) 1 hour before the single MOR treatment failed to inhibit the increase in extracellular DA levels in mice (Figure 7B).

Effects of TNF- α or Leu-Ile on MOR-Induced Antinociceptive Effects and Withdrawal Symptoms

Tolerance refers to a situation where increasingly higher doses of a drug become necessary to elicit an equivalent physiological response. This behavioral manifestation is usually

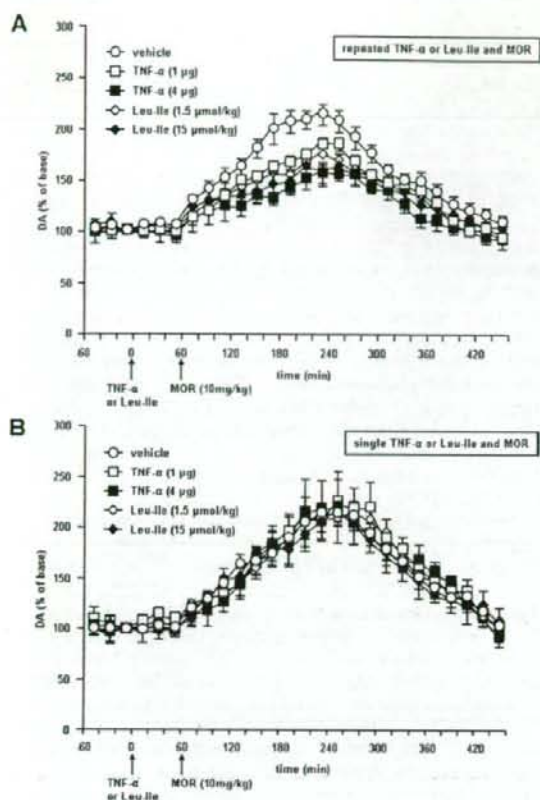


Figure 7. Effects of TNF- α or Leu-ile on MOR-induced increase in extracellular DA levels. **(A)** Effect of exogenous TNF- α or Leu-ile on the repeated MOR treatment-induced increase in extracellular DA levels. Mice were treated with TNF- α (1 and 4 μ g, IP) or Leu-ile (1.5 and 15 μ mol/kg, IP) 1 hour before MOR (10 mg/kg, SC) once a day for 9 days. Extracellular levels of DA were measured in the NAc by in vivo microdialysis. Basal extracellular DA levels were 3.1 ± 4 , 3.0 ± 4 , 2.8 ± 3 , 2.8 ± 4 , and 3.0 ± 5 pg/20 μ L for the vehicle/MOR-, TNF- α 1 μ g/MOR-, TNF- α 4 μ g/MOR-, Leu-ile 1.5 μ mol/MOR-, and Leu-ile 15 μ mol/MOR-treated mice, respectively. Values are means \pm SEM ($n = 5-7$). Analysis of variance with repeated measures revealed significant differences in extracellular DA levels. **(B)** Effect of exogenous TNF- α or Leu-ile on the single MOR treatment-induced increase in extracellular DA levels. Mice were treated with TNF- α (1 and 4 μ g, IP) or Leu-ile (1.5 and 15 μ mol/kg, IP) once 1 hour before MOR (10 mg/kg, SC). Extracellular levels of DA were measured in the NAc by in vivo microdialysis. Basal extracellular DA levels were 2.1 ± 4 , 1.9 ± 2 , 2.0 ± 2 , 1.9 ± 2 , and 1.8 ± 2 pg/20 μ L for the vehicle/MOR-, TNF- α 1 μ g/MOR-, TNF- α 4 μ g/MOR-, Leu-ile 1.5 μ mol/MOR-, and Leu-ile 15 μ mol/MOR-treated mice, respectively. Values are means \pm SEM ($n = 5-6$). Analysis of variance with repeated measures revealed no significant differences in extracellular DA levels. TNF- α , tumor necrosis factor- α ; MOR, morphine; DA, dopamine; IP, intraperitoneal; SC, subcutaneous; NAc, nucleus accumbens.

best exemplified when studying the antinociceptive or rewarding effects of MOR (Di Chiara and North 1992; Laakso et al 2002).

We examined the influence of TNF- α or Leu-ile on the antinociceptive effect of MOR in a hot plate test. As shown in Figure 8A, there was no difference in hot plate latency by co-administration of vehicle, TNF- α (1 and 4 μ g, IP), or Leu-ile (1.5 and 15 μ mol/kg, IP) with single and repeated MOR (10

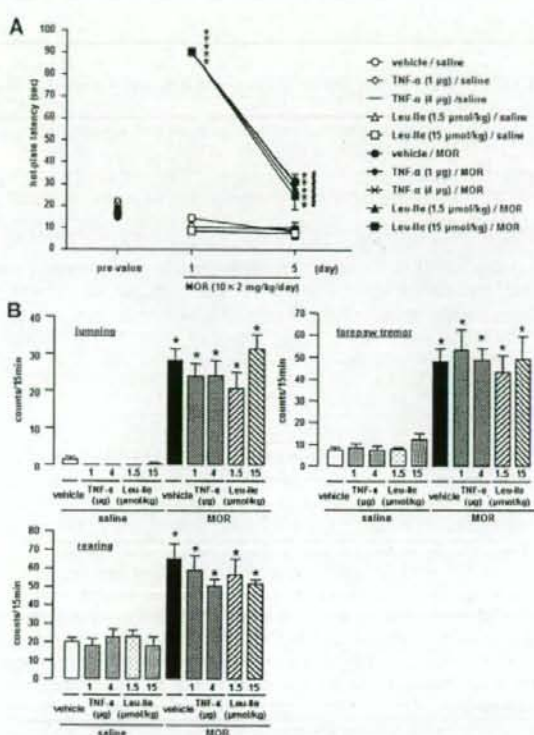


Figure 8. Effects of TNF- α or Leu-ile on the MOR-induced antinociceptive effects and symptoms of withdrawal. **(A)** Effects of TNF- α or Leu-ile on the antinociceptive effect and tolerance induced by repeated MOR treatment. Mice were treated with TNF- α (1 and 4 μ g, IP) or Leu-ile (1.5 and 15 μ mol/kg, IP) 1 hour before MOR (10 mg/kg, SC) twice a day for 5 days. The analgesic effect of MOR was determined 60 min after the first MOR treatment on day 1 and the second MOR treatment on day 5. Values are means \pm SEM ($n = 6-10$). * $p < .05$ versus vehicle/saline-treated mice on the first day. ** $p < .05$ versus vehicle/MOR-treated mice on the first day. **(B)** Effects of repeated co-administration of TNF- α or Leu-ile with MOR on naloxone-precipitated (NAL; 5 mg/kg, IP) withdrawal symptoms. Mice were treated with TNF- α (1 and 4 μ g, IP) or Leu-ile (1.5 and 15 μ mol/kg, IP) 1 hour before MOR (10 mg/kg, SC) twice a day for 5 days. On the sixth day, mice were treated with TNF- α (1 and 4 μ g, IP) or Leu-ile (1.5 and 15 μ mol/kg, IP) and NAL (5 mg/kg, IP) 1 hour before and 2 hours after MOR (10 mg/kg, SC) treatment, respectively. Immediately after the NAL treatment, NAL-precipitated MOR withdrawal symptoms (jumping, forepaw tremor, rearing) were enumerated manually for 15 min. Saline-precipitated MOR withdrawal symptoms: [jumping] $.00 \pm .00$ (vehicle/saline), $.00 \pm .00$ (TNF- α 1 μ g/saline), $.00 \pm .00$ (TNF- α 4 μ g/saline), $.00 \pm .00$ (Leu-ile 1.5 μ mol/saline), $.00 \pm .00$ (Leu-ile 15 μ mol/saline), $.10 \pm .00$ (vehicle/MOR), $.00 \pm .00$ (TNF- α 1 μ g/MOR), $.00 \pm .00$ (TNF- α 4 μ g/MOR), $.00 \pm .00$ (Leu-ile 1.5 μ mol/MOR), $.00 \pm .00$ (Leu-ile 15 μ mol/MOR); [forepaw tremor] 9.00 ± 1.28 (vehicle/saline), 10.00 ± 1.06 (TNF- α 1 μ g/saline), 12.83 ± 1.64 (TNF- α 4 μ g/saline), 9.70 ± 1.40 (Leu-ile 1.5 μ mol/saline), 13.81 ± 1.80 (Leu-ile 15 μ mol/saline), 14.60 ± 2.24 (vehicle/MOR), 12.67 ± 1.74 (TNF- α 1 μ g/MOR), 13.50 ± 2.32 (TNF- α 4 μ g/MOR), 13.60 ± 1.97 (Leu-ile 1.5 μ mol/MOR), 12.00 ± 2.63 (Leu-ile 15 μ mol/MOR); [rearing] 34.30 ± 2.38 (vehicle/saline), 29.33 ± 4.47 (TNF- α 1 μ g/saline), 30.00 ± 3.57 (TNF- α 4 μ g/saline), 28.60 ± 3.25 (Leu-ile 1.5 μ mol/saline), 32.17 ± 1.89 (Leu-ile 15 μ mol/saline), 42.60 ± 5.48 (vehicle/MOR), 38.50 ± 2.72 (TNF- α 1 μ g/MOR), 39.17 ± 3.27 (TNF- α 4 μ g/MOR), 38.40 ± 3.01 (Leu-ile 1.5 μ mol/MOR), 32.50 ± 2.79 (Leu-ile 15 μ mol/MOR). Values are means \pm SEM ($n = 6-10$). * $p < .05$ versus vehicle/saline-treated mice. TNF- α , tumor necrosis factor- α ; MOR, morphine; IP, intraperitoneal; SC, subcutaneous; NAL, naloxone.

mg/kg, SC). In addition, a tolerance in the analgesic effects of MOR to thermal stimuli was developed in all MOR-treated mice [$F(2,27) = 383.976$, $F(2,15) = 277.874$, $F(2,15) = 723.622$, $F(2,27) = 517.466$, $F(2,15) = 112.064$, $p < .05$, one-way ANOVA] (Figure 8A).

Finally, we investigated the effects of repeated co-administration of TNF- α or Leu-Ile with MOR on NAL-precipitated withdrawal. Withdrawal symptoms (jumping, forepaw tremor, rearing) after treatment with NAL (5mg/kg, IP) were shown in all repeated MOR-treated (10 \times 2 mg/kg/day for 5 days) mice [$F(9,66) = 22.846$, $F(9,66) = 13.938$, $F(9,66) = 10.676$, $p < .05$, one-way ANOVA]. There was no difference in the NAL-precipitated withdrawal syndrome by co-administration of vehicle, TNF- α (1 and 4 μ g/day for 5 days, IP), or Leu-Ile (1.5 and 15 μ mol/kg/day for 5 days, IP) with repeated MOR (10 mg/kg, SC) (Figure 8B).

Discussion

Drugs of abuse are able to elicit compulsive drug-seeking behaviors on repeated administration, which ultimately leads to the phenomenon of addiction (Laakso et al 2002). In terms of lost lives and productivity, drug addiction remains one of the most serious threats to the nation's public health (Nestler 2002).

Recently, we have demonstrated that TNF- α or Leu-Ile, which induces GDNF production via TNF- α synthesis, inhibits METH-induced dependence (Nakajima et al 2004; Niwa et al, in press). Morphine is a drug of abuse like METH, although they have opposite effects, acting as a psychosedative and psychostimulant, respectively. In the present study, to extend our findings, we examined the effects of TNF- α or Leu-Ile on the rewarding effect, the sensitization to the locomotor-stimulating effects, and the increase in extracellular DA levels induced by MOR.

Although single MOR treatment did not induce expression of TNF- α mRNA in any regions examined, repeated MOR treatment remarkably induced it in the NAc and CPu (Figure 2A). Moreover, we confirmed TNF- α protein was not increased after single treatment of MOR using immunostaining method (data not shown). We suggest that the induction of TNF- α by MOR requires repeated treatment. The MOR-induced increase in the expression of TNF- α mRNA in the NAc was completely inhibited by pretreatment with the DA D1 receptor antagonist SCH23390, the D2 receptor antagonist raclopride (Figure 2B), and the specific opioid receptor antagonist NAL (Figure 2C), suggesting that the activation of DA D1, D2, and opioid receptors is attributable to MOR-induced gene expression of TNF- α . It is likely that activation of DA transmission in neurons, where TNF- α specifically acts (Figure 3B), is necessary for MOR-induced TNF- α expression. The expression of TNF- α is induced through the activation of transcription factors such as activator protein-1 (AP-1) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) by the activation of JNK/p38 MAPK (Guha et al 2000; Rahman and MacNee 2000). Further, TNF- α acts on mitochondria to generate reactive oxygen species (ROS), which are involved in the activation of AP-1 and NF- κ B (Rahman and MacNee 2000). Changes in transcription factors may result in long-term changes in gene expression, thereby contributing to neuronal adaptations that underlie behavioral sensitization (Nestler 2001).

Tumor necrosis factor- α induces GDNF expression (Niwa et al, in press) and blocks METH-induced dependence (Nakajima et al 2004). Tumor necrosis factor- α or Leu-Ile treatment, both in combination with MOR and after withdrawal from repeated treatment with MOR, inhibited place preference and sensitization

to MOR (Figures 4 and 5). Therefore, we investigated whether Leu-Ile, which is a GDNF inducer, induces the expression of TNF- α . Leu-Ile increased TNF- α mRNA levels in the NAc (Figure 3A). Leu-Ile treatment, both in combination with MOR and after withdrawal from repeated treatment with MOR, also increased TNF- α levels (Figures 3B, 3C, and 3D) in the brain but not in the peripheral blood stream (Niwa et al, in press). Leu-Ile can penetrate the blood-brain barrier (BBB) and initiate the synthesis of GDNF in the brain (Nitta et al 2004). Therefore, we suggest that Leu-Ile penetrates the BBB and induces TNF- α expression only in the brain. Therefore, we suggest that Leu-Ile plays an inhibitory role in rewarding effects and sensitization induced by MOR via the induction of TNF- α expression.

Tumor necrosis factor- α (-/-) mice showed marked conditioned place preference at the low dose of MOR, which failed to establish place preference in wild-type mice (Figure 6A). Morphine-induced place preference in TNF- α (-/-) mice was significantly attenuated by the administration of TNF- α (Figure 6B). These results suggest that TNF- α acts to negate the rewarding effects of MOR.

From the point of view of pharmacotherapy, Leu-Ile would be better than TNF- α itself, since TNF- α damages the peripheral tissues by triggering the expression of other cytokines (Bluthe et al 1994). Tumor necrosis factor- α could be involved in the inhibitory effects of Leu-Ile on MOR-induced rewarding effects, since no effect of Leu-Ile was observed in the TNF- α (-/-) mice (Figure 6B). Our results showed that Leu-Ile, which induces GDNF production via TNF- α synthesis, inhibited MOR-induced place preference and sensitization not only during, but also after, their development (Figures 4 and 5), as in the case of METH (Niwa et al, in press). Glial cell line-derived neurotrophic factor levels in the NAc after the co-administration of Leu-Ile and MOR were much more increased compared with those in the vehicle/MOR-treated mice (Niwa et al 2006, unpublished observations). Glial cell line-derived neurotrophic factor could be involved in the inhibitory effects of Leu-Ile on MOR-induced rewarding effects, since no effect of Leu-Ile was observed in the GDNF heterozygous mice (Niwa et al 2006, unpublished observations). These results suggest that GDNF acts to negate the rewarding effects of MOR and are involved in the effects of Leu-Ile on rewarding effects. Glial cell line-derived neurotrophic factor blocks biochemical adaptations to the chronic use of cocaine or MOR, as well as the rewarding effects of cocaine (Messer et al 2000). Therefore, Leu-Ile may induce production of GDNF as a result of TNF- α expression to inhibit drug-induced rewarding effects and sensitization, although another pathway should be considered—that Leu-Ile upregulates GDNF expression by activating heat shock protein 90 (Hsp90)/Akt/cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate (cAMP) response element binding protein (CREB) signaling (Cen et al 2006).

Leu-Ile inhibited MOR-induced place preference (Figures 5A) in bell-shaped response curves. We confirmed that Leu-Ile at the lower dose, 1.5 μ mol/kg, which could inhibit the rewarding effects of MOR, increased TNF- α expression both in combination with MOR and after withdrawal from repeated MOR treatment in the CPP paradigm. On the contrary, Leu-Ile at the higher dose, 15 μ mol/kg, which could not inhibit the rewarding effects of MOR, failed to increase TNF- α expression in combination with MOR in the CPP paradigm (data not shown). These results suggest involvement of induction of TNF- α expression in inhibitory effect of Leu-Ile on the rewarding effects and sensitization of MOR.

There has been considerable progress in identifying the mechanisms that contribute to the long-lasting neural and behav-

ioral plasticity related to addiction, including drug-induced changes in gene transcription, in RNA and protein processing, and in synaptic structure (Nestler 2001). Although a single administration of TNF- α or Leu-Ile failed to inhibit the single treatment-induced hyperlocomotion, it inhibited the sensitization to hyperlocomotion induced by repeated treatment with MOR (Figures 4A and 4B). These results suggest that TNF- α or Leu-Ile has inhibitory effects on neuronal plasticity induced by repeated MOR treatment but not on hyperlocomotion or the increase in extracellular DA levels induced by single MOR treatment (Figure 7B). Several reports have suggested that TNF- α influences synaptic strength and transmission (Albensi and Mattson 2000; Beattie et al 2002). Further, the expression of TNF- α is induced through the activation of transcription factors such as AP-1 and NF- κ B (Guha et al 2000; Rahman and MacNee 2000). Our results have shown that Leu-Ile binds heat shock cognate protein (Hsc70) and triggers the phosphorylation of NF- κ B and CREB via a pathway involving Hsp90/Akt and induces GDNF expression (Cen et al 2006). We suggest that the induction of TNF- α and GDNF by Leu-Ile requires repeated treatment, and these molecules inhibit MOR-induced rewarding effects and sensitization.

The mesolimbic dopamine system projecting from the VTA to NAC is considered to play a major role in mediating the rewarding effects of electrical stimulation of the brain and drugs of abuse (Koob et al 1998). The VTA and NAC have been shown to be the key brain regions that underlie the actions of opioids (e.g., MOR) and psychostimulants (e.g., METH and cocaine) (Koob 1992). It is well recognized that the rewarding effects of opioids and psychomotor stimulants depend on the mesocorticolimbic dopamine system innervating the NAC (Koob et al 1998; Everitt and Wolf 2002; Mizoguchi et al 2004). It has been suggested that the enhancement of DA release in the NAC is an essential process related to the rewarding effects of MOR (Matthews and German 1984). Further, the NAC is involved in the locomotor-stimulating effect of MOR (Oliverio et al 1975; Brase et al 1977), which is regarded as a result of the increase in extracellular DA levels (Matthews and German 1984; Koob and Nestler 1997). We have recently demonstrated that the tissue plasminogen activator (tPA)-plasmin system participates in the rewarding and locomotor-stimulating effects induced not only by MOR but also by METH by triggering the release of dopamine in the NAC (Nagai et al 2004, 2005a, 2005b; Yamada et al 2005). Leu-Ile inhibited the sensitization of hyperlocomotion induced not only by MOR (Figures 4B and 4C) but also by METH (Niwa et al, in press), at least in part, through the action in the NAC, since it had inhibitory effects on the repeated MOR treatment-induced increase in extracellular DA levels (Figure 7A). Leu-Ile induces the expression of not only TNF- α (Figure 3A) but also GDNF (Niwa et al, in press). Tumor necrosis factor- α induced by Leu-Ile activates plasmalemmal and vesicular DA transporter (Nakajima et al 2004). Glial cell line-derived neurotrophic factor induced by Leu-Ile inhibits the drug-induced upregulation of tyrosine hydroxylase activity (Messer et al 2000). Thereby, TNF- α and GDNF induced by Leu-Ile attenuate the MOR-induced increase in extracellular DA levels (Figure 7A) and then inhibit MOR-induced rewarding effect and sensitization (Figures 4 and 5).

Chronic use of an opioid results in tolerance and dependence on the drug (Law et al 1982; Chavkin and Goldstein 1984; Puttfarcken et al 1988). Dependence is defined by a number of abnormal responses after the abrupt withdrawal of a drug (Johnson and Flemming 1989). Tumor necrosis factor- α or Leu-Ile has no effect on MOR-induced tolerance and physical dependence (Figure 8). Tumor necrosis factor- α or Leu-Ile

regulates dopaminergic neurons, at least in part, through action in the NAC, whereas the cortex is the terminal/intermediate area for noradrenergic neurons associated with drug addiction and plays a key role in NAL-precipitated MOR withdrawal (Terwilliger et al 1991). Therefore, the mechanism by which TNF- α or Leu-Ile inhibits MOR-induced rewarding effect and sensitization is different from that of the NAL-precipitated MOR withdrawal syndrome.

Our findings suggest that TNF- α inhibits MOR-induced rewarding effect and sensitization by attenuating the MOR-induced increase in extracellular DA levels, and Leu-Ile inhibits them via the induction of TNF- α expression. Leu-Ile could be a novel therapeutic agent for MOR-induced dependence.

This study was supported in part by a Grant-in-aid for Scientific Research and Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology, Target-Oriented Brain Science Research Program; by a Grant-in-aid for Scientific Research (B) and Young Scientists (A); by the 21st Century Center of Excellence Program "Integrated Molecular Medicine for Neuronal and Neoplastic Disorders" from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan; by a Grant-in-aid for Health Science Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices, and Comprehensive Research on Aging and Health from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan; by a Smoking Research Foundation Grant for Biomedical Research; by the Mochida Memorial Foundation for Medical and Pharmaceutical Research; by a grant from the Brain Research Center from 21st Century Frontier Research Program funded by the Ministry of Science and Technology, Republic of Korea; and by Japan Canada Joint Health Research Program.

We are grateful to Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. for the supply of recombinant human TNF- α .

- Albensi BC, Mattson MP (2000): Evidence for the involvement of TNF and NF- κ B in hippocampal synaptic plasticity. *Synapse* 35:151-159.
- Aloe L, Fiore M (1997): TNF- α expressed in the brain of transgenic mice lowers central tyrosine hydroxylase immunoreactivity and alters grooming behavior. *Neurosci Lett* 238:65-68.
- Beattie EC, Stellwagen D, Morishita W, Bresnahan JC, Ha BK, Von Zastrow M, et al (2002): Control of synaptic strength by glial TNF- α . *Science* 295:2282-2285.
- Bluthe RM, Pawlowski M, Suarez S, Parnet P, Pittman Q, Kelley KW, et al (1994): Synergy between tumor necrosis factor- α and interleukin-1 in the induction of sickness behavior in mice. *Psychoneuroendocrinology* 19:197-207.
- Bonci A, Williams JT (1997): Increased probability of GABA release during withdrawal from morphine. *J Neurosci* 17:796-803.
- Boudreau AC, Wolf ME (2005): Behavioral sensitization to cocaine is associated with increased AMPA receptor surface expression in the nucleus accumbens. *J Neurosci* 25:9144-9151.
- Brase DA, Loh HH, Way EL (1977): Comparison of the effects of morphine on locomotor activity, analgesia and primary and protracted physical dependence in six mouse strains. *J Pharmacol Exp Ther* 201:368-374.
- Cen X, Nitta A, Ohya S, Zhao Y, Ozawa N, Mouri A, et al (2006): An analogue of dipeptide-like structure of FK506 increases GDNF expression through CREB activated by Hsp90/Akt signaling pathway. *J Neurosci* 26:3335-3344.
- Chavkin C, Goldstein A (1984): Opioid receptor reserve in normal and morphine-tolerant guinea pig ileum myenteric plexus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 81:7253-7257.
- Di Chiara G, North RA (1992): Neurobiology of opioid abuse. *Trends Pharmacol Sci* 13:185-193.
- Everitt BJ, Wolf ME (2002): Psychomotor stimulant addiction: A neural systems perspective. *J Neurosci* 22:3312-3320.
- Franklin KBJ, Paxinos G (1997): *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*. San Diego: Academic press.

- Funada M, Suzuki T, Narita M, Misawa M, Nagase H (1993): Blockade of morphine reward through the activation of κ -opioid receptors in mice. *Neuropharmacology* 32:1315–1323.
- Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG (1996): Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 379:606–612.
- Guha M, Bai W, Nadler JL, Natarajan R (2000): Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced oxidant stress-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem* 275:17728–17739.
- Hamdy MM, Noda Y, Miyazaki M, Mamiya T, Nozaki A, Nitta A, et al (2004): Molecular mechanisms in dizocipine-induced attenuation of development of morphine dependence: An association with cortical Ca^{2+} /calmodulin-dependent signal cascade. *Behav Brain Res* 152:263–270.
- Heikkilä RE, Orlansky H, Cohen G (1975): Studies on the distinction between uptake inhibition and release of 3H -dopamine in rat brain tissue slices. *Biochem Pharmacol* 24:847–852.
- Itoh A, Shiotani T, Nakayama S, Mamiya T, Hasegawa T, Noda Y, et al (2000): Attenuation of the development of morphine dependence/tolerance by nifracetam: Involvement of adenosine 3'-5'-cyclic monophosphate system. *Behav Brain Res* 115:65–74.
- Johnson SM, Fleming WW (1989): Mechanisms of cellular adaptive sensitivity changes: Applications to opioid tolerance and dependence. *Pharmacol Rev* 41:435–488.
- Johnson SW, North RA (1992): Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci* 12:483–488.
- Kalivas PW, Stewart J (1991): Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sensitization of motor activity. *Brain Res Brain Res Rev* 16:223–244.
- Koob GF (1992): Drugs of abuse: Anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 13:177–184.
- Koob GF, Nestler EJ (1997): The neurobiology of drug addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9:482–497.
- Koob GF, Sanna PP, Bloom FE (1998): Neuroscience of addiction. *Neuron* 21:467–476.
- Kuwahara M, Sugimoto M, Tsuji S, Miyata S, Yoshida A (1999): Cytosolic calcium changes in a process of platelet adhesion and cohesion on a von Willebrand factor-coated surface under flow conditions. *Blood* 94:1149–1155.
- Laakso A, Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG (2002): Experimental genetic approaches to addiction. *Neuron* 36:213–228.
- Law PY, Hom DS, Loh HH (1982): Loss of opiate receptor activity in neuroblastoma X glioma NG108-15 hybrid cells after chronic opiate treatment. A multiple-step process. *Mol Pharmacol* 22:1–4.
- Maier SF, Watkins LR (1998): Cytokines for psychologists: Implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev* 105:83–107.
- Mamiya T, Noda Y, Ren X, Hamdy M, Furukawa S, Kameyama T, et al (2001): Involvement of cyclic AMP systems in morphine physical dependence in mice: Prevention of development of morphine dependence by rolipram, a phosphodiesterase 4 inhibitor. *Br J Pharmacol* 132:1111–1117.
- Matthews RT, German DC (1984): Electrophysiological evidence for excitation of rat ventral tegmental area dopamine neurons by morphine. *Neuroscience* 11:617–625.
- Messer CJ, Elsch AJ, Carlezon WA Jr, Whisler K, Shen L, Wolf DH, et al (2000): Role for GDNF in biochemical and behavioral adaptations to drugs of abuse. *Neuron* 26:247–257.
- Miyamoto Y, Yamada K, Nagai T, Mori H, Mishina M, Furukawa H, et al (2004): Behavioral adaptations to addictive drugs in mice lacking the NMDA receptor $\epsilon 1$ subunit. *Eur J Neurosci* 19:151–158.
- Mizoguchi H, Yamada K, Mizuno M, Mizuno T, Nitta A, Noda Y, et al (2004): Regulations of methamphetamine reward by extracellular signal-regulated kinase 1/2/ets-like gene-1 signaling pathway via the activation of dopamine receptors. *Mol Pharmacol* 65:1293–1301.
- Nagai T, Kamei H, Ito M, Hashimoto K, Takuma K, Nabeshima T, et al (2005a): Modification by the tissue plasminogen activator-plasmin system of morphine-induced dopamine release and hyperlocomotion, but not anti-nociceptive effect in mice. *J Neurochem* 93:1272–1279.
- Nagai T, Noda Y, Ishikawa K, Miyamoto Y, Yoshimura M, Ito M, et al (2005b): The role of tissue plasminogen activator in methamphetamine-related reward and sensitization. *J Neurochem* 92:660–667.
- Nagai T, Yamada K, Yoshimura M, Ishikawa K, Miyamoto Y, Hashimoto K, et al (2004): The tissue plasminogen activator-plasmin system participates in the rewarding effect of morphine by regulating dopamine release. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:3650–3655.
- Nakajima A, Yamada K, Nagai T, Uchiyama T, Miyamoto Y, Mamiya T, et al (2004): Role of tumor necrosis factor- α in methamphetamine-induced drug dependence and neurotoxicity. *J Neurosci* 24:2212–2225.
- Narita M, Funada M, Suzuki T (2001): Regulations of opioid dependence by opioid receptor types. *Pharmacol Ther* 89:1–15.
- Nestler EJ (2001): Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci* 2:119–128.
- Nestler EJ (2002): From neurobiology to treatment: Progress against addiction. *Nat Neurosci* 5:1076–1079.
- Nitta A, Nishioka H, Fukumitsu H, Furukawa Y, Sugiyama H, Shen L, et al (2004): Hydrophobic dipeptide Leu-Ile protects against neuronal death by inducing brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor synthesis. *J Neurosci Res* 78:250–258.
- Niwa M, Nitta A, Yamada Y, Nakajima A, Saito K, Seishima M, et al (in press): An inducer for glial cell line-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- α protects methamphetamine-induced reward and sensitization. *Biol Psychiatry*.
- Noda Y, Miyamoto Y, Mamiya T, Kamei H, Furukawa H, Nabeshima T (1998): Involvement of dopaminergic system in phencyclidine-induced place preference in mice pretreated with phencyclidine repeatedly. *J Pharmacol Exp Ther* 286:44–51.
- Oliverio A, Castellano C, Eleftheriou BE (1975): Morphine sensitivity and tolerance: A genetic investigation in the mouse. *Psychopharmacologia* 42:219–224.
- Puttfarcken PS, Werling LL, Cox BM (1988): Effects of chronic morphine exposure on opioid inhibition of adenylyl cyclase in 7315c cell membranes: A useful model for the study of tolerance at μ opioid receptors. *Mol Pharmacol* 33:520–527.
- Rahman I, MacNee W (2000): Regulation of redox glutathione levels and gene transcription in lung inflammation: Therapeutic approaches. *Free Radic Biol Med* 28:1405–1420.
- Ren X, Noda Y, Mamiya T, Nagai T, Nabeshima T (2004): A neuroactive steroid, dehydroepiandrosterone sulfate, prevents the development of morphine dependence and tolerance via c-fos expression linked to the extracellular signal-regulated protein kinase. *Behav Brain Res* 152:243–250.
- Robinson TE, Berridge KC (2000): The psychology and neurobiology of addiction: An incentive-sensitization view. *Addiction* 95(suppl 2):S91–S117.
- Seiden LS, Sabol KE, Ricaurte GA (1993): Amphetamine: Effects on catecholamine systems and behavior. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 33:639–677.
- Taniguchi T, Tanaka M, Ikeda A, Momotani E, Sekikawa K (1997): Failure of germinal center formation and impairment of response to endotoxin in tumor necrosis factor α deficient mice. *Lab Invest* 77:647–658.
- Terwilliger RZ, Belter-Johnson D, Sevarino KA, Crain SM, Nestler EJ (1991): A general role for adaptations in G-proteins and the cyclic AMP system in mediating the chronic actions of morphine and cocaine on neuronal function. *Brain Res* 548:100–110.
- Tsuji S, Sugimoto M, Miyata S, Kuwahara M, Kinoshita S, Yoshioka A (1999): Real-time analysis of mural thrombus formation in various platelet aggregation disorders: Distinct shear-dependent roles of platelet receptors and adhesive proteins under flow. *Blood* 94:968–975.
- Vassalli P (1992): The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol* 10:411–452.
- Vezina P, Stewart J (1984): Conditioning and place-specific sensitization of increases in activity induced by morphine in VTA. *Pharmacol Biochem Behav* 20:925–934.
- Wada R, Tiff CJ, Proia RL (2000): Microglial activation precedes acute neurodegeneration in Sandhoff disease and is suppressed by bone marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:10954–10959.
- Wise RA (1996): Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol* 6:243–251.
- Yamada K, Iida R, Miyamoto Y, Saito K, Sekikawa K, Sedishima M, et al (2000): Neurobehavioral alternations in mice with a targeted deletion of the tumor necrosis factor- α gene: Implication for emotional behavior. *J Neuroimmunol* 111:131–138.
- Yamada K, Nagai T, Nabeshima T (2005): Drug dependence, synaptic plasticity, and tissue plasminogen activator. *J Pharmacol Sci* 97:157–161.

日本臨牀 第65巻・第2号（平成19年2月号）別刷

特集：分子イメージング

パーキンソン病

新畑 豊 加藤隆司 伊藤健吾

パーキンソン病

新畑 豊¹ 加藤隆司² 伊藤健吾²

Molecular imaging in Parkinson's disease

¹Yutaka Arahata, ²Takashi Kato, ²Kengo Ito

¹Department of Neurology, ²Department of Brain Science and Molecular Imaging,
National Center for Geriatrics and Gerontology

Abstract

Molecular imaging techniques using PET or SPECT have provided major insights into not only objective diagnosis of Parkinson's disease (PD), but also understanding the pathophysiological process in the disease progression. At disease onset, a compensatory hyperactivity of dopa decarboxylase in the nigrostriatal and extrastriatal dopaminergic pathways and upregulation of postsynaptic D2 receptor have been demonstrated. In the advanced stage, an excessively earlier release of dopamine from the residual neurons has been shown, suggesting a relationship with motor complications. In terms of therapy of PD, functional images have provided some objective evidences for possible neuroprotective effect of dopamine agonists, survival of fetal dopaminergic tissue grafted into patient's putamen, an increase of dopamine release by BDNF focal infusion therapy, and functional modification by deep brain stimulation. *In vivo* imaging of gene expression under developing may be informative in the future gene therapy in PD.

Key words: Parkinson's disease, positron emission tomography, single photon emission computed tomography, molecular imaging

はじめに

パーキンソン病(PD)の臨床的検査所見としては、X線CT、MRIなどでとらえられる脳の形態には特異的な変化は乏しい。実際に臨床症状を引き起こしている背景にある神経伝達物質や受容体などの様々な生化学的、機能的変化は、従来は死後脳においてのみ解析可能な課題であった。しかしながら、PET、SPECTなどの核医学的手法を用いた分子イメージングにより、こ

れらの異常を生体において疾患の種々のステージでとらえることが可能となり、病態の解析や治療の評価が進められてきた。

本稿では、これらの核医学的手法を用いた脳機能イメージングによるPDに関する知見を紹介する。

1. PDの病態とドパミン神経の機能評価法

PDの臨床症状を引き起こす病態機序の中心

¹国立長寿医療センター神経内科 ²同長寿脳科学研究部

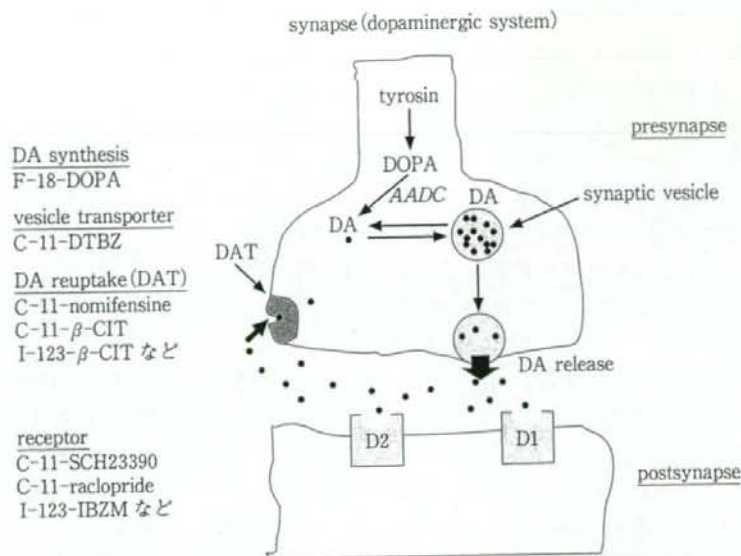


図1 ドパミン神経のシナプスの模式図と対応する標識薬剤

ドパミン(DA)の合成, 再取り込み, 受容体のそれぞれの機能を評価するPETおよびSPECT用の標識薬剤が開発されている。

となるのは, 中脳黒質のドパミン神経脱落によるドパミン神経系の伝達障害にある。ドパミン神経系の分子イメージングによる評価法としては, ドパミンを放出する黒質-線条体神経を中心とするドパミン神経終末シナプス前部機能の評価とシナプス後部のレセプターの評価に大別される。シナプス前部の評価としては ^{18}F -6-fluoro-dopa (FDOPA)を用いたPETが多くの研究に用いられているが, シナプス前部のドパミン再取り込み部位であるドパミントランスポーター(DAT)イメージングがPET, SPECTを用いて, また, シナプス小胞モノアミントランスポーター(VMAT2)のイメージングがPETを用いて行われており, それぞれの特徴が明らかとされてきた。

FDOPAは投与後, L-dopaと同様に脳血液関門を通過しドパミン神経に取り込まれ, 芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)により代謝を受け, ^{18}F -6-fluoro-dopamineに転換され, その神経終末に蓄積される。これを用いたPETによるFDOPAの取り込み率は神経終末密度そのものではなくAADCの活性を反映すると考えら

れている。AADCはモノアミン神経に共通にみられる酵素であり, ドパミン系以外にもノルエピネフリン, セロトニン活性を反映する可能性がある。一方, 細胞質で合成されたドパミンをはじめとするモノアミンはシナプス小胞に貯蔵されシナプス間隙への放出に備えられる。VMAT2を描出するリガンドである ^{11}C -dihydrotetrabenazine(DTBZ)は, ドパミン, ノルエピネフリン, セロトニン, ヒスタミン終末を反映し得るが, 線条体では95%以上がドパミン終末を反映する。シナプス間隙に放出されたドパミンはDATによりドパミン神経終末に再取り込みを受け, その伝達作用が終了する(図1)。

a. 早期PDにおけるドパミン系の代償機転

FDOPAは, 黒質線条体ドパミンニューロンの投射先である線条体部分に最も高い集積がみられる。PDでは黒質の外側より神経細胞脱落が始まるが, FDOPAを用いたPETではこの病理所見を反映し, 初期では被殻の後外側より取り込み低下がみられるようになり, 経過とともに線条体の前方に向け低下が進行する。Yahr I

度のヘミパーキンソニズムの症例でも無症状の側に対応する線条体を含めて両側に線条体でFDOPAの取り込み低下が明らかとなる¹⁾。早期のPDでは被殻のFDOPA取り込みの低下よりDATの低下が強くみられるが、進行期のPDでは両者の低下は同程度である²⁾。これはPD病初期において残存するドパミン神経のAADC活性すなわちドパミン合成の代償的亢進を示すものと考えられ、FDOPAはPD初期では神経変性を過小評価する可能性がある³⁾。臨床的な運動症状との相関はFDOPAがより高いが、残存神経終末密度の指標としては、DATがより正しく反映するものと考えられている³⁾。PD病初期においてAADC活性の亢進がみられることは黒質-線条体以外にも中脳-辺縁系ドパミン神経系にも生じ、セロトニン神経系が代償的に活動している可能性がある⁴⁾。更には、FDOPAと¹¹C-DTBZによるVMAT2、¹¹C-methylphenidateによるDATを同一患者で測定し比較した結果より、DATの低下はVMAT2の低下より強く、シナプス間隙でのドパミン濃度低下を代償するためDATは代償的に低下している可能性も指摘された。この結果より神経終末密度はVMAT2がDATより更に正確に反映する可能性がある⁵⁾。

一方、ドパミン神経節後部の変化としては、未治療のPDにおいては、D₂ receptorの結合能の代償的亢進が特に被殻においてみられることが、¹¹C-raclopride PETにおいて示される⁶⁾。これらのドパミン神経節前および後部の代償機転は早期あるいは未治療のPDにみられ、進行期では消失する。

b. 進行期のPDと運動合併症

進行期のPDにおける大きな問題点の一つとして、薬剤治療効果が不安定となりwearing-offやon-off現象、dyskinesiaなどの運動合併症の出現がある。進行期のPDにおいては、D₂ receptor結合能は正常化から低下する傾向がみられるが⁶⁾、これは病態の進行に伴う可能性とともに、治療薬の影響による減少である可能性がある。racloprideはreceptorとの親和性が低く解離が起りやすいため、この特性を利用し

て内因性ドパミンの放出を測定することが可能である。運動合併症をもつ患者ではL-dopa投与後1時間でのシナプスドパミン濃度上昇が合併症をもたない患者よりも高く、4時間後には両群で差がみられないことより、peak-dose dyskinesiaの発症にドパミンのより早期の過剰な放出が関係している可能性があることが示されている⁷⁾。

2. PDの治療効果の評価

a. ドパミンアゴニストの神経保護作用

L-dopaの長期投与による運動合併症誘発や実験レベルでの神経毒性などの観点より、ドパミンアゴニストでの治療開始が推奨されているが、臨床レベルで神経保護作用のエビデンスを提示するのは困難であった。このため、PET/SPECTによる2つの多施設共同臨床試験が行われた。REAL-PET study⁸⁾はロビニロールとL-dopa投与群を2年間追跡し、その比較を¹⁸F-FDOPAを用いて評価している。一方、CALM-PD/CIT study⁹⁾では同様にプラミベキソールとL-dopaの単独投与群の比較を46カ月追跡照査し、¹²³I-β-CITを用いたDATの評価が行われた。この2つの研究いずれにおいてもドパミンアゴニストを用いた群ではL-dopa投与群に比して有意にドパミン神経のシナプス前機能の低下が抑制されていることが示された。薬剤による画像所見への修飾を排除できないなどの問題点はあるが、PDの初期治療をドパミンアゴニストで開始する一定の根拠を示した意義のある結果である。

b. 脳深部刺激療法(DBS)

DBSは脳深部に留置した電極に電気刺激を送り疾病の治療を行う方法であるが、PDにおいては主に視床下核(STN)および淡蒼球内節(GPi)刺激法が行われている。DBSは進行期の薬剤治療が困難な症例にも特にoff期症状改善に効果を上げるが、その作用機序は十分にわかっていない。PDではPETを用いた脳賦活検査においてjoystickなどの運動課題遂行時にレンズ核、前部帯状回、補足運動野、前頭前野の脳血流上昇が正常者より少ないことが知られてい

るが¹⁰⁾, これらの脳賦活異常を DBS は抑制し, 正常者に近い賦活が得られるようになる¹¹⁾. DBS 刺激時, 刺激停止時の raclopride の D₂ receptor 占有率の差をみた検討より, DBS は直接的に内因性ドパミンの放出を促しているものではないことが明らかとされた¹²⁾.

c. 移植治療

ヒト胎児黒質細胞を PD 患者に移植する治療が欧米を中心に行われており, 症状改善効果が得られている. Cochen らは移植後の DAT と FDOPA の取り込みを調べ, DAT の変化はないが FDOPA の取り込みは改善がみられることを示し, 症状の改善はドパミン神経の再支配よりも AADC 活性などの機能的改善が貢献しているものと推察している¹³⁾. 移植後の FDOPA 取り込み改善は 20 カ月でプラトーに達するが, 臨床症状はそれを越えて改善し, 薬剤減量が可能となるとされる¹⁴⁾. Piccini らは移植後 10 年を経過した PD 患者において, グラフト側の被殻では正常の FDOPA 集積がみられ, メタンフェタミン投与前後の raclopride を用いた内因性ドパミンの放出能の評価ではグラフト側で正常化していることを示した¹⁵⁾.

d. 神経栄養因子による治療

GDNF (グリア細胞株由来神経栄養因子) はドパミン神経系に対し強い効果をもつ神経栄養因子で, マウスや霊長類における PD モデルにおいてドパミン神経の保護, 再生が示されている. Gill らは 5 例の PD 患者の被殻背側にカテーテル埋め込み GDNF を持続注入することにより,

臨床症状の改善を確認するとともに, FDOPA の取り込みが改善することを示した¹⁶⁾, これを受け, 多施設共同での二重盲検試験が 34 人の中-高度 PD 患者に対し行われた. GDNF 持続注入開始 6 カ月後に UPDRS の運動スコアの改善は 10% でプラセボ群の 4.5% に対して有意ではなかったが, FDOPA の Ki は被殻後部で 23.1% の上昇があり, プラセボ群の -8.8% に対し有意な改善がみられた¹⁷⁾.

おわりに

このように PET/SPECT によるドパミン神経機能をはじめとする脳機能の評価は, PD の病態解明とともに, 新しい治療薬, 治療法が開発される場合にヒトでの臨床応用の根拠ともなるべき客観的なエビデンスを提供でき, 今後このような利用がより盛んになると思われる. 移植医療における移植組織の入手の困難さから, PD においてもドパミン合成に必要な酵素遺伝子や神経栄養因子の遺伝子導入などの遺伝子治療が期待される. その場合には導入された遺伝子の発現を *in vivo* で確認することが求められるが, 治療のための遺伝子導入と同時にこの発現確認のためのレポーター遺伝子を導入し, これにより発現する酵素あるいは受容体を PET/SPECT で画像化することで治療のための遺伝子の発現を確認することが可能である¹⁸⁾. まだ動物実験の段階ではあるが, 今後の発展が期待される.

■ 文 献

- 1) Ito K, et al: Statistical parametric mapping with ¹⁸F-dopa PET shows bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66: 754-758, 1999.
- 2) Ribeiro MJ, et al: Dopaminergic function and dopamine transporter binding assessed with positron emission tomography in Parkinson disease. *Arch Neurol* 59: 580-586, 2002.
- 3) Thobois S, et al: PET and SPECT functional imaging studies in Parkinsonian syndromes: From the lesion to its consequences. *Neuroimage* 23: 1-16, 2004.
- 4) Whone AL, et al: Plasticity of the nigropallidal pathway in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 53: 206-213, 2003.
- 5) Lee CS, et al: In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 47: 493-503, 2000.

- 6) Dentresangle C, et al: Striatal D2 dopamine receptor status in Parkinson's disease: An ^{18}F -dopa and ^{11}C -Raclopride PET study. *Mov Disord* **14**: 1025-1030, 1999.
- 7) de la Fuente-Fernandez R, et al: Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain* **127**: 2747-2754, 2004.
- 8) Whone AL, et al: Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* **54**: 93-101, 2003.
- 9) Parkinson Study Group: Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* **287**: 1653-1661, 2002.
- 10) Playford ED, et al: Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: A positron emission tomography study. *Ann Neurol* **32**: 151-161, 1992.
- 11) Strafella AP, et al: Cerebral blood flow changes induced by subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* **60**: 1039-1042, 2003.
- 12) Strafella AP, et al: Subthalamic deep brain stimulation does not induce striatal dopamine release in Parkinson's disease. *Neuroreport* **14**: 1287-1289, 2003.
- 13) Cochen V, et al: Transplantation in Parkinson's disease: PET changes correlate with the amount of grafted tissue. *Mov Disord* **18**: 928-932, 2003.
- 14) Brooks DJ: Positron emission tomography imaging of transplant function. *NeuroRx* **1**: 482-491, 2004.
- 15) Piccini P, et al: Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient. *Nat Neurosci* **2**: 1137-1140, 1999.
- 16) Gill SS, et al: Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat Med* **9**: 589-595, 2003.
- 17) Lang AE, et al: Randomized controlled trial of intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor infusion in Parkinson disease. *Ann Neurol* **59**: 459-466, 2006.
- 18) Phelps ME: Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci USA* **97**: 9226-9233, 2000.

多系統萎縮症
PET・SPECT・生理学的検査

新畑 豊 加知輝彦

CLINICAL NEUROSCIENCE 別冊

Vol. 24 No. 9 2006年9月1日発行

中外医学社

PET・SPECT・生理学的検査

新畑 豊 加知 輝彦

■ はじめに

多系統萎縮症(MSA)はパーキンソニズムを主徴とする線条体黒質変性症(SND)、小脳失調を主徴とするオリブ橋小脳萎縮(OPCA)、および自律神経不全症を主徴とするShy-Drager症候群(SDS)の三者を包括した疾患概念である。

これらは発病当初には症状の差がみられるが、オリゴデンドログリア細胞内に α synuclein陽性の細胞内封入体(GCI)がみられることが共通し、病理学的には単一の疾患であることが明らかにされ、MSAと称されるようになった。現在では、SND typeはMSA-P、OPCA typeはMSA-Cと呼ばれることもあり、本稿ではこれに従った¹⁾。

あらはた ゆたか 国立長寿医療センター/神経内科
先端医療部第2アルツハイマー型認知症科医長
かち てるひこ 国立長寿医療センター副院長/神経内科

PET・SPECTとは

PET(positron emission tomography), SPECT(single photon emission computed tomography)は微量の放射性同位元素(RI)で標識した薬剤を生体に投与し、放射能の分布を断層画像として表示する方法である。投与薬剤により、脳血流量、糖・酸素などのエネルギー代謝、各種神経伝達物質およびそのレセプター量などの測定が可能で、MRIやCTなどの主に脳の形態学的変化をみる画像診断法に対して、脳機能画像といい換えることができる。PETでは用いられる陽電子放出核種は半減期が短く、2~110分程度であるため、SPECTで用いられる¹²³Iや^{99m}Tc(各々半減期13時間、6時間)で標識された薬剤のように製薬会社から輸送して使用することは困難で、原則的には各施設における薬剤合成が必要である。PETは分解能や定量性、可能となる

PET・SPECTで用いられる主な放射性薬剤

測定できる脳機能	PET用薬剤	SPECT用薬剤
脳血流	¹⁵ O-H ₂ O, ¹⁵ O-CO ₂	¹²³ I-IMP, ^{99m} Tc-HMPAO, ^{99m} Tc-ECD, ¹³³ Xe
脳酸代謝	¹⁶ O-O ₂	
脳糖代謝	¹⁸ F-fluorodeoxyglucose	
ドバミン代謝	¹⁸ F-fluorodopa	
ドバミントランスポーター	¹¹ C-nomifensine, ¹¹ C- β -CFT	¹²³ I- β -CIT, ¹²³ I-FP-CIT
ドバミン D ₁ 受容体	¹¹ C-SCH 23390	
ドバミン D ₂ 受容体	¹¹ C-raclopride, ¹¹ C-methylspiperone	¹²³ I-IBZM
ベンゾジアゼピン受容体	¹¹ C-flumazenil	¹²³ I-iomazenil
ムスカリン性アセチルコリン受容体	¹¹ C-dexetimide, ¹¹ C-NMPB	
ニコチン性アセチルコリン受容体	¹¹ C-nicotine	¹²³ I-5 IA
アセチルコリントランスポーター		¹²³ I-IBVM
アセチルコリンエステラーゼ活性	¹¹ C-MP 4 A	
オピオイド μ 受容体	¹¹ C-carfentanil	
セロトニン 5-HT ₂ 受容体	¹¹ C-ketanserin, ¹⁸ F-setoperone	
ヒスタミン H ₁ 受容体	¹¹ C-doxepin, ¹¹ C-pyramilamine	

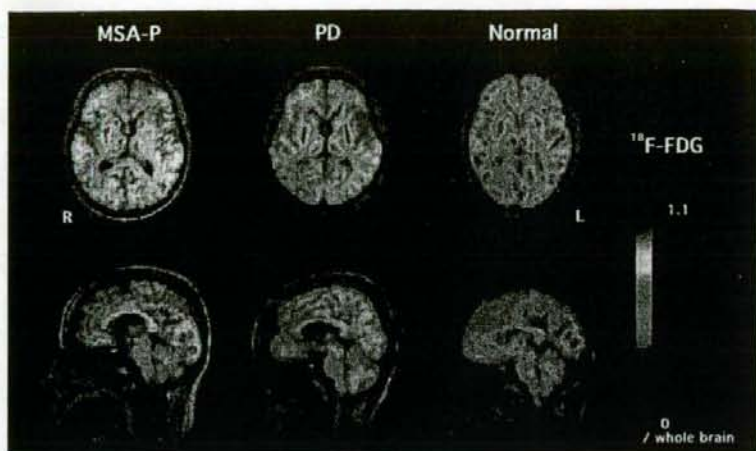


図1 ^{18}F -FDG PETによる脳ブドウ糖代謝画像

発症2年, Hoehn & Yahr 3度相当, 右優位の固縮をもつMSA-P, 発症5年, Hoehn & Yahr 3度パーキンソン病(PD), 正常者のFDG PET画像(カウントは対全脳平均値)をMRIとの重ね合わせで表示した。MSA-Pでは左被殻後半部, 小脳虫部の糖代謝低下が示されている。PDでは相対的に線条体の取り込みが高い。

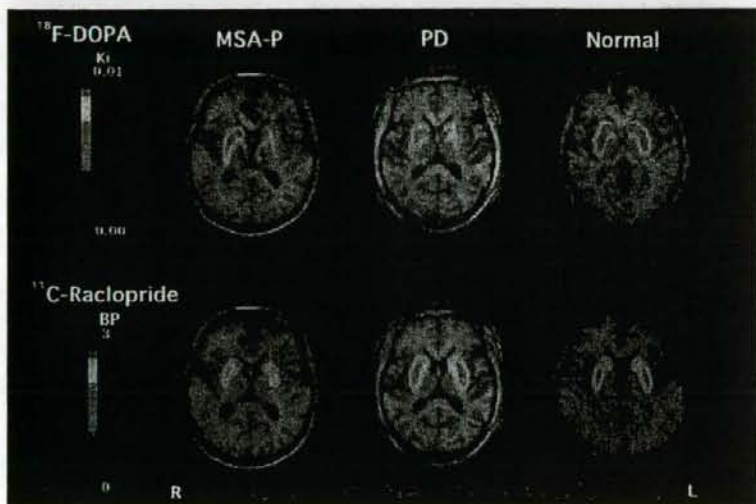


図2 ^{18}F -DOPAおよび ^{11}C -raclopride PETによるドパミン神経系の変化

MSA-P(図1と同一症例), Hoehn & Yahr 2度, 右優位のパーキンソニズムをもつ薬剤未治療のパーキンソン病(PD), 正常例の ^{18}F -DOPA PETによるドパミン神経終末への取り込み率(Ki値)(上段), および ^{11}C -raclopride PETによる D_2 受容体結合能(BP値)(下段)のイメージングをMRIとの重ね合わせで示す。MSA-Pでは左に優位な両側の被殻後半部に強い ^{18}F -DOPAのKi値低下がみられ, D_2 受容体結合能は左優位に両側の線条体全般での低下がみられる。PDでは ^{18}F -DOPAのKi値低下はMSAと同様だが, D_2 受容体結合能は左被殻優位に正常の最大1.5倍程度への亢進がみられる。

脳機能測定の豊富さ, 低被曝などの点でSPECTに優る。神経変性疾患に対しての脳PET検査は現在のところ保険適用となっていない。一方, 脳のSPECT検査は表に示した4種の脳血流測定用の製剤が保険適用となっており, 2004年より, 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング製剤として, ^{123}I -iomazenilが外科治療を考慮したてんかんの診断目的としての保険適用が認められた。

各PET施設において, 最も広く用いられているのは, ^{18}F -fluorodeoxyglucose(FDG)による脳ブドウ糖代謝測定である。ブドウ糖は脳の最大のエネルギー源であり, PETにおける脳局所ブドウ糖代謝率測定は, その部位における神経細胞のシナプスの活動を反映する。通常の状態では

脳ブドウ糖代謝は脳血流とほぼ平行しているため, SPECTによる脳血流の測定はPETによる脳血流, ブドウ糖代謝測定とほぼ等価の意味をもち, 脳の活動状態を画像化して試しているものといえる換えることができる。しかしながら, SPECT用脳血流測定製剤は各々のトレーサーにより脳内局所分布は正常でも違いがあり, 散乱線補正・吸収補正などの画像収集や再構成の条件によっても得られる画像は異なる。画像の解釈や解析にあたっては, 異なるトレーサーや撮像条件で得られた画像を一元的には比較できないことは理解しておく必要がある。

■ 脳ブドウ糖代謝・血流量

¹⁸F-FDG による脳ブドウ糖代謝測定 PET では、MSA ではその病理学的変性部位を反映し、線条体、小脳虫部、小脳半球に取り込み低下がみられる。また、前頭葉皮質にも取り込み低下がみられることが指摘されている²⁾。MSA-P の病理学的変性は主に黒質と被殻にあり、被殻では後背外側ほど病変が強い。この所見を反映し被殻の特に後半部においてブドウ糖代謝の低下がみられる³⁾。これらの FDG-PET にみられる所見は脳血流 SPECT においても同様である。Perani ら⁴⁾は線条体の低下はパーキンソニズムと、小脳の低下は小脳失調の程度と、視床と前頭頭頂葉のブドウ糖代謝の低下は自律神経症状の程度と平行すると報告している。MRI での小脳萎縮程度よりブドウ糖代謝の低下程度が臨床的な運動失調の重症度を反映しやすい⁵⁾。一方、Taniwaki ら⁶⁾の報告では、脳幹の FDG 取り込み低下は自律神経障害の程度と平行するとされる。他疾患との鑑別としては、パーキンソン病(PD)では、線条体の集積は正常もしくは皮質の取り込み低下に比し相対的に亢進してみられる点が参考になる。また、PD では後頭葉を中心とした大脳皮質の血流、代謝低下がみられ、特に臨床的に鑑別が問題となる自律神経不全症を伴う PD では広汎な皮質の糖代謝低下がみられやすい⁷⁾。PD では小脳の血流、代謝は保たれ、進行期にはむしろ基底核とともに取り込みが亢進してみられることが多い⁸⁾。皮質性小脳萎縮症 cortical cerebellar atrophy(CCA)との鑑別の点では、CCA では脳幹の血流・代謝が保たれるが、MSA-C では症状が軽度の時期より小脳のみならず脳幹の血流低下がみられやすい^{9,10)}。進行性核上性麻痺(PSP)の脳血流、糖代謝は、内側面寄りの前頭葉、中脳での低下がみられやすく、また、MSA のように被殻後半部の選択的な取り込み低下を呈することはない¹¹⁻¹³⁾。

■ ドパミン神経系

¹⁸F-6-fluorodopa(¹⁸F-DOPA)は投与後、L-DOPA と同様に脳血液関門を通過しドパミン神経に取り込まれ、アミノ酸脱炭酸酵素により代謝を受け、¹⁸F-6-fluorodopamine に転換されその神経終末に蓄積される。これを用いた PET はドパミン神経のシナプス前機能を反映した画像が得られる。また、ドパミントランスポーター(DAT)イメージング

はシナプス前部のドパミン再取り込み部位への結合を画像化し、同様にドパミン神経のシナプス前機能の評価が可能である。MSA の黒質病変は PD と同様に緻密帯の外側寄りのメラニン含有細胞脱落が強い¹⁴⁾。このため、ドパミン神経シナプス前部機能を反映する PET・SPECT では、被殻の後背外側に強い取り込み低下がみられる¹⁵⁾。この所見は PD でも同様であるため、両疾患の鑑別の目的にはドパミン神経シナプス前部機能検査は有用ではない。MSA-C では、パーキンソニズムが臨床的に明らかでなくても、黒質-線条体神経脱落が存在しうるため¹⁶⁾、ドパミン神経シナプス前部機能検査においてその機能低下が示され¹⁷⁾、CCA との鑑別となる。PSP の¹⁸F-DOPA や DAT の PET・SPECT では、尾状核を含んだ線条体全般に比較的均一な低下がみられやすい^{18,19)}。

一方、ドパミン系のシナプス後機能の評価としてはドパミン D₁ および D₂ 受容体イメージングが実用化されている。MSA では線条体そのものの神経細胞の障害があるため、¹¹C-raclopride PET をはじめとするドパミン受容体イメージングで、線条体での取り込み低下がみられる。未投薬の PD では、ドパミン受容体の代償的活性亢進がみられることが多く、シナプス後機能を反映する D₂ レセプター PET では、正常もしくは臨床症状優位側の反対側被殻での取り込みの上昇がみられる点が、MSA との鑑別に役立つ^{20,21)}。

■ MSA の生理学的検査

MSA の通常の脳波(EEG)検査には、特異的所見はなく積極的診断としての意義は乏しい²²⁾。しかしながら、PD においては後頭部の徐波化がみられやすいとされ、鑑別の参考所見にはなる²³⁾。また、通常の EEG 所見とは別に、MSA では、睡眠障害が高率で、睡眠の断片化や REM 睡眠行動障害がみられ、これらの異常の程度は運動障害の重症度に伴って増悪する²³⁾。

Kodama ら²⁴⁾は聴性脳幹反応(ABR)の I-III, III-V 頂点間潜時の延長や III 波、V 波の相対的な波高の減少などの異常が MSA の 50% においてみられることを報告している。Abele ら²⁵⁾は、ABR の異常の割合は MSA-P では 25% であるが、MSA-C では 50% とより高率にみられ、逆に、視覚誘発電位(VEP)の異常は MSA-P に多く、感覚誘発電位

(SEP)の障害は両者ともに30~40%と同程度であったとしている。一方、Abbruzzeseら²⁶⁾の報告ではSEPの異常はみられないとしている。これらはMSAにおける脳幹を含めた広汎なシステムの障害を反映している可能性を推察させるが、その機序を説明する病理学的背景は十分に明らかではない。

磁気刺激による運動誘発電位(MEP)に関しては、明らかな異常を認めないとする報告²⁵⁾から、40%程度に中枢伝導時間の遅延がみられるとする報告もあり²⁷⁾、結果は様々である。各々の検討においてMSA患者の錐体路症状の出現と中枢伝導時間の異常は一致しないようである。MEPの

異常が髄鞘をもつ太い線維の障害を反映し、臨床的な錐体路症状の出現をもたらす、さらに細い神経線維の障害を必ずしも反映していない可能性がある²⁸⁾。

以上のようにMSAにおける電気生理学的異常は種々報告されているが、病期、検討症例数、異常の判断基準の差などの問題もあり結論が十分に一致しない。近年の画像診断技術の発展は目覚ましく、機能的画像診断法やMRIなどで得られる知見と、これらの電気生理学的手法を統合した検討が、MSAの臨床病態のさらなる解明につながる可能性がある。

文 献

- 1) Gilman S, Low P, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Clin Auton Res*. 1998; 8: 359-62.
- 2) De Volder, Francart J, Laterre C, et al. Decreased glucose utilization in the striatum and frontal lobe in probable striatonigral degeneration. *Ann Neurol*. 1989; 26: 239-47.
- 3) Kume A, Shiratori M, Takahashi A, et al. Hemi-parkinsonism in multiple system atrophy: a PET and MRI study. *J Neurol Sci*. 1992; 110: 37-45.
- 4) Perani D, Bressi S, Testa D, et al. Clinical/metabolic correlations in multiple system atrophy. A fludeoxyglucose F18 positron emission tomographic study. *Arch Neurol*. 1995; 52: 179-85.
- 5) Rosenthal G, Gilman S, Koeppe R, et al. Motor dysfunction in olivopontocerebellar atrophy is related to cerebral metabolic rate studied with positron emission tomography. *Ann Neurol*. 1988; 24: 414-9.
- 6) Taniwaki T, Nakagawa M, Yamada T, et al. Cerebral metabolic changes in early multiple system atrophy: a PET study. *J Neurol Sci*. 2002; 200: 79-84.
- 7) Arahata Y, Hirayama M, Ieda T, et al. Parieto-occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease with autonomic failure. *J Neurol Sci*. 1999; 163: 119-26.
- 8) Imon Y, Matsuda H, Ogawa M, et al. SPECT image analysis using statistical parametric mapping in patients with Parkinson's disease. *J Nucl Med*. 1999; 40: 1583-9.
- 9) 渡邊裕文, 杉原 浩, 堀内正浩, 他. 腎髄小脳変性症の画像解析"Statistical Parametric Mapping (SPM), easy Zscore imaging system (eZIS)を用いて". *核医学*. 2005; 42: 107-13.
- 10) 濱口浩敏, 菊田典生, 保坂加代, 他. オリブ核小脳萎縮症および皮質小脳萎縮症におけるMRIと3D-SSPの比較. *臨床神経*. 2004; 44: 263-7.
- 11) Goffinet A, De Volder AG, Gillain C, et al. Positron tomography demonstrates frontal lobe hypometabolism in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*. 1989; 25: 131-9.
- 12) Juh R, Kim J, Moon D, et al. Different metabolic patterns analysis of parkinsonism on the 18 F-FDG PET. *Eur J Rad*. 2004; 51: 223-33.
- 13) Eckert T, Barnes A, Dhawan V, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage*. 2005; 26: 912-21.
- 14) Fearnley JM, Lees AJ. Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. *Brain*. 1990; 113: 1823-42.
- 15) Antonini A, Benti R, De Notaris R, et al. ¹²³I-Ioflupane/SPECT binding to striatal dopamine transporter (DAT) uptake in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Neuro Sci*. 2003; 24: 149-50.
- 16) Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, et al. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain*. 2004; 127: 2657-71.
- 17) Rinne JO, Burn DJ, Mathias CJ, et al. Positron emission tomography studies on the dopaminergic system and striatal opioid binding in the olivopontocerebellar atrophy variant of multiple system atrophy. *Ann Neurol*. 1995; 37: 568-73.
- 18) Ilgin N, Zubieta J, Reich SG, et al. PET imaging of the dopamine transporter in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Neurology*. 1999; 52: 1221-6.
- 19) Thobois S, Jahanshahi M, Pinto S, et al. PET and SPECT functional imaging studies in parkinsonian syndromes: from the lesion to its consequences. *Neuroimage*. 2004; 23: 1-16.
- 20) 百瀬敏光, 佐々木康人. Parkinson病および類似疾患におけるドーパミンD₂受容体測定-¹¹C-NMSP-PET. *日本臨牀*. 1997; 55: 227-32.
- 21) Antonini A, Leenders KL, Vontobel P, et al. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain*. 1997; 120: 2187-95.
- 22) Quinn N. Multiple system atrophy—the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; Suppl: 78-89.
- 23) Petit D, Gagnon JF, Fantini ML, et al. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J Psychosom Res*. 2004; 56: 487-96.
- 24) Kodama Y, Ieda T, Hirayama M, et al. Auditory brainstem responses in patients with autonomic failure with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst*. 1999; 77: 184-9.
- 25) Abe M, Schulz JB, Burk K, et al. Evoked potentials in multiple system atrophy (MSA). *Acta Neurol Scand*. 2000; 101: 111-5.
- 26) Abbruzzese G, Marchese R, Trompetto C. Sensory and motor evoked potentials in multiple system atrophy: a comparative study with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1997; 12: 315-21.
- 27) Cruz Martinez A, Arpa J, Alonso M, et al. Transcranial magnetic stimulation in multiple system and late onset cerebellar atrophies. *Acta Neurol Scand*. 1995; 92: 218-24.
- 28) Sobue G, Terao S, Kachi T, et al. Somatic motor efferents in multiple system atrophy with autonomic failure: a clinicopathological study. *J Neurol Sci*. 1992; 112: 113-25.

Medical Practice

2006 vol. 23 no. 7 別冊

早期診断の進歩とその活用法
FDG-PET を用いた早期診断

伊藤健吾・加藤隆司・新畑 豊・鷺見幸彦

東京 文光堂 本郷

早期診断の進歩とその活用法 FDG-PETを用いた早期診断

伊藤健吾・加藤隆司・新畑 豊*・鷺見幸彦*

国立長寿医療センター研究所長寿脳科学研究部・*国立長寿医療センター病院神経内科/いとう・けんご かとう・たかし
あらはた・ゆたか わしみ・ゆきひこ

はじめに●

アルツハイマー病 Alzheimer's disease (AD) は物忘れなど記憶障害に関連する自覚症状あるいは周囲からの指摘があって医療機関を訪れ、診断されるのが一般的である。ADの診断の基本はNINCDS-ADRDA, DSM-IVなどの臨床診断基準に基づく診断であるが、病初期においては臨床診断基準を満たさない場合もある。特に物忘れのみを主訴とする軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) の段階ではADへの進展を予測することは困難である。画像診断、髄液中の τ など生物学的マーカー、神経心理検査などによる早期診断が検討されているが、臨床的に確立されている訳ではない。

このような状況で単光子放出型断層撮影 single photon emission computed tomography (SPECT)/陽電子放出型断層撮影 positron emission tomography (PET) や磁気共鳴画像 magnetic resonance imaging (MRI) など脳画像に対する期待は特に大きい。本稿ではこの中でも特に高い診断能が期待されている ^{18}F フルオロデオキシグルコース ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) を用いたPET (FDG-PET) によるADの早期診断について現況と将来展望を紹介する。

わが国におけるPET検査の概況●

PETはSPECTと名前が似ているが、ともに核医学検査の領域に包含される。PETとSPECTの最も大きな違いは用いられる放射性同位元素の違いである。PETでは用いられる放射性同位元素(陽電子放出核種)は半減期が非常に短く、2分からせいぜい110分であるため、SPECTで用いられる ^{123}I や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で標識された放射性薬剤(^{123}I -IMPや $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDなど)のように放射性医薬品として薬剤を工場から病院まで輸送して使用

することは困難で、病院内に陽電子放出核種で標識された薬剤を作るための設備(小型サイクロロンと自動合成装置)と人員が必要になる。しかし、最も汎用されている半減期の比較的長い(110分) ^{18}F で標識された ^{18}F -FDGについては放射性医薬品の工場から近隣の病院(自動車で2時間程度の輸送距離まで)へ配送するシステムが整備され、厚生労働省の認可も受けて、平成17年9月から、サイクロロンなどFDGの製造設備に高額の初期投資をしなくてもPETカメラのみの設置で検査が行える状況になった。日本では平成14年のFDG-PETの保険適用前後からPET施設が急増したが、今後PET検査を行う施設がさらに増えていくことは間違いない。PET施設の一覧を載せている日本アイソトープ協会のホームページ(<http://pet.jrias.or.jp/index.cfm/28,367,95.html>)では平成18年4月27日現在、サイクロロンを備えてFDGを自施設で製造しているPET施設として99、専ら配送されるFDGを用いて検査している施設として15、計114の施設がリストに載っている。

PETがSPECTに比べてすぐれている理由をあげると、① ^{11}C 、 ^{18}F などの陽電子放出核種で標識された薬剤は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ や ^{123}I などで標識されたSPECT用の放射性薬剤に比べて多種類の生体機能(脳でいえば、脳血流、酸素代謝、糖代謝、神経伝達機能など)をより直接的に反映した画像を得ることができる、②PETの画像はSPECTに比べて分解能、定量性ともにすぐれる、③陽電子放出核種は半減期が短いので被験者の被曝を相対的に低く抑えることができる、などである。

現在日本では、FDG-PETの大部分は癌の診断あるいはスクリーニングに用いられているが、認知症とくにADの診断におけるPETの有用性についてもすでに多くの報告がある。なお、FDG-

- FDG-PET による AD の診断については、日本ではまだ健康保険の適用が認められていない。
- FDG-PET による AD の典型的な所見は側頭頭頂連合野および楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下である。
- 楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下は、早期診断の指標と考えられている。

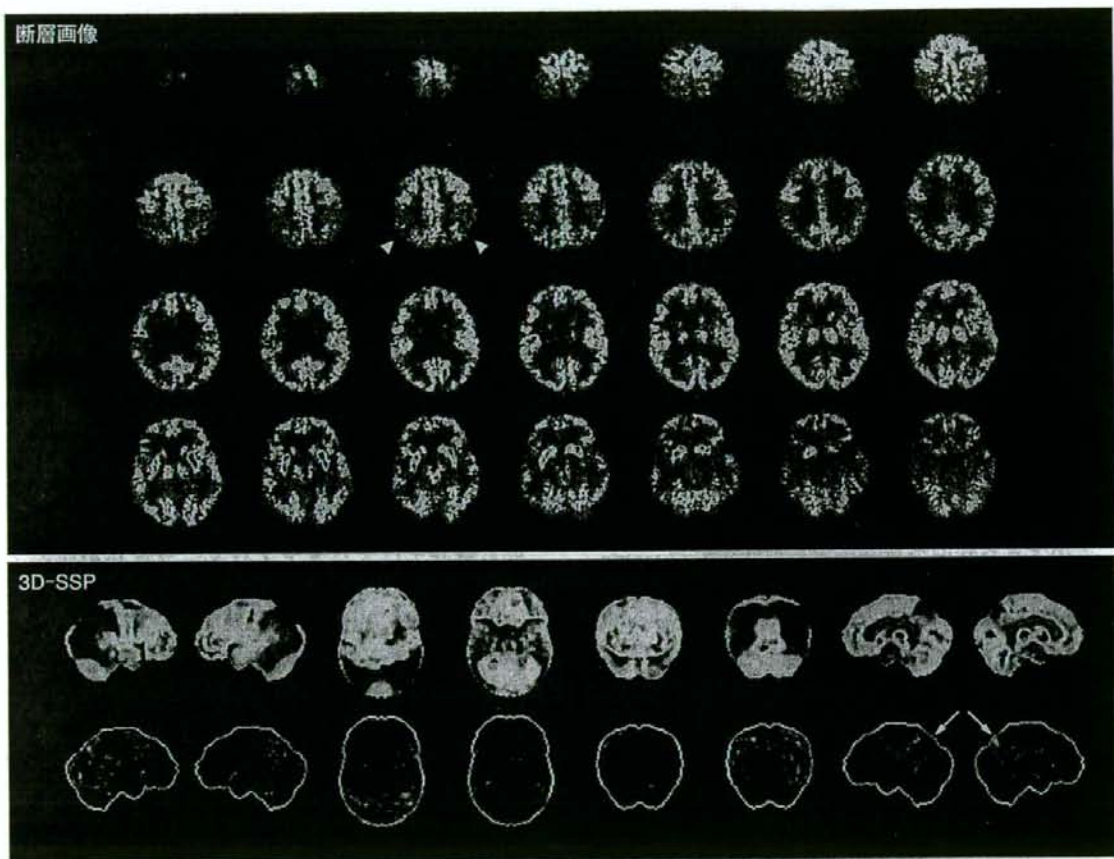


図1 ADの典型例

FDG-PETの断層画像では両側頭頂葉でのグルコース代謝の低下(矢頭)は容易に認識できるが、脳の内側に位置する楔前部から後部帯状回での変化はわかりにくい。しかし、下段の3D-SSP表示ではその部位での変化が明瞭となる(矢印)。

PETによるADの診断については、日本では健康保険の適用がまだ認められておらず、今後の保険適用が期待されている段階であることをお断りしておく。

FDG-PETによるADの診断●

FDG-PETによるアルツハイマー病の典型的な所見は大脳皮質のうち側頭頭頂連合野および楔前

部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下である。進行した時期になると前頭葉の代謝の低下が明らかとなっていく。特に楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下は、早期診断の指標と考えられている。楔前部から後部帯状回にかけての領域はPETの断層画像表示の目視による評価では脳の内側であるため認識しにくい部分であるが、近年開発されたSPM (statistical parametric