

図1 ドーパミンシステムを標的としたPET用放射性トレーサ

である。近年、さらにこうしたトレーサ法としての特徴を最大限に引き出すための高感度、高分解能化を目指したPET装置の開発も進んでいる。神経伝達機能を評価するために求められる放射性化合物の要件として、①受容体、トランスポーターなど標的となる分子構造への高い結合親和性、高い特異性、高い選択性、②脳内で代謝が無視できること、③BBB透過性が高いこと、④受容体やトランスポーターなど標的分子構造との結合が律速段階となること、⑤比放射能が高いこと、などがあげられる。特に⑤は結合対象となるレセプターやトランスポーターの濃度がfmol-pmol/g脳組織のオーダーで、極めて低いため、投与される化合物の物質量は極力少なく抑える必要がある。そのためには少ない物質量を高い放射能で短時間に標識する技術が要求される。図1に、ドーパミンシステムを標的とした代表的なPET用放射性トレーサを示した。

B. 定量評価法

病気の進行速度や薬剤の効果判定などにPETやSPECTを用いる場合は、定量的評価が必要である。そのためには、まず適切なコンパートメントモデルを設定し、合成能や取り込み能、受容体結合能などに対応する生理学的なパラメータ(速度定数など)を数学的に算出する。解析法はどのような放射性リガンドを用いるかによって異なるが、一般的には、3コンパートメント4パラメータの数学的モデルに基づいて解析する。解析は採血を伴わず、できるだけ簡便に行えるよう、非特異的結合部位などを参照部位とした簡便法が提案され実用化されている。もっとも多く用いられている方法は、ほぼ平衡状態に達した時点での特異的結合部位と非特異的結合部位におけるカウント比を算出する方法である。I-123 β-CITやFP-CITによる定量指標の算出法³⁾として利用されている。また、測定時間内に平衡状態が実現しない場合などでは投与直後から連続して動態撮像を

行い、血液中の未代謝産物や非特異的結合部位における放射能を入力関数として最小二乗法やグラフプロット法などを用いて速度定数や結合能(Bmax/Kd)、分布容積比(DVR: distribution volume ratio)などを算出する⁴⁾。F-18 DOPAなど測定時間中トレーサがターゲットとなる部位に取り込まれて、逆方向への戻りがほとんど無視できる状況ではパトラックプロット法⁵⁾などによる取り込み定数(Influx rate constant)の算出が行われる。C-11 NMSPによる線条体のドーパミンD₂受容体結合能を測定する場合にも親和性が非常に高いため、計測中の特異的結合からの解離を考慮しなくてよいために(K₄=0とみなせる)、PatlakPlot法による解析が可能である。

一方、C-11 racloprideでは、線条体D₂受容体への親和性がNMSPほど高くなく、PET計測中に特異的結合からの解離がみられるため(K₄を無視できない)、Logan Plotを用いた解析⁶⁾を行う。本来は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)などを用いて、血中未変化体の濃度を測定して動脈血液中濃度C_aを求めるが、実際の計測では、特異的結合の少ない部位(NMSPやracloprideでは小脳などの時間放射能曲線を入力曲線として用いて簡便な結合指標を算出する方法⁷⁾が用いられる。

C. パーキンソン病における神経伝達機能イメージング

パーキンソン病(PD)の診断においては、中核的障害である黒質線条体系ドーパミン作動性ニューロンの機能評価がもっとも重要である。評価法には、線条体における節前機能としてドーパミンの生合成をみる方法とドーパミントランスポーターをみる方法がある。また、節後機能としてドーパミン受容体を評価する方法がある。こうした神経伝達機能の評価には節前と節後の双方の

機能評価を行うことが重要である。ドーパミンの生合成をみるには一般にF-18 fluorodopaを用い、トランスポーターをみるにはC-11 β-CIT、C-11 CFTなどtropane系薬剤を用いたPETを施行する。また、ドーパミントランスポーターの画像化は、上述したように、SPECT用製剤であるI-123 β-CITやI-123 FP-CITでも可能である。PDでは発病初期から、線条体における節前機能の①両側性の低下、②被殻後方優位の低下、③症状側と反対側優位の低下、④経過とともに進行性に低下するという特徴がある⁸⁾。また、C-11 NMSPまたはC-11 racloprideを用いたD₂受容体測定では受容体の低下はみられないかup-regulationを反映して軽度増加している。多系統萎縮症(MSA)で被殻後背側主体にD₂受容体の著明な低下がみられることと対照的である。こうしたD₂受容体に関する情報は、節前機能同様、I-123 IBZM、I-123 IBFなどのSPECT製剤でも評価可能である。認知症を伴う例では、大脳皮質に血流、糖代謝の低下をみることも多く、疾患ごとに低下パターンに特徴があり、脳血流SPECT、FDG-PETが鑑別診断に役立つが、ドーパミントランスポーターのイメージングは、アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症の鑑別に有用性が高いことが報告されている⁹⁻¹¹⁾。

D. F-18 6-L-fluorodopa(FDOPA)/PET

FDOPAは節前機能である、黒質線条体系DA神経終末機能の指標であり、dopaの神経終末への取り込み、dopa decarboxylase活性およびdopa貯蔵顆粒の保持能力を反映している。FDOPAの取り込み能の指標であるinflux constants(K_i)は、その後の死後脳との比較から黒質における細胞密度を反映していると報告されている¹²⁾。PDのモデルである、MPTPを用いたサルの実験からも、

Kiは線条体のdopamineレベル, dopamine decarboxylase, tyrosin hydroxylase活性および黒質細胞数と相関があることが示されている。PDでは、発病初期からFDOPAの取り込みの低下がみられ、通常、病変の強い上下肢とは反対側の線条体の低下が著明である。発病当初から両側性であり、被殻後方の低下がより強いことが特徴である。このことは、症状が一側に局限している時期から、すでに症状のない側に対応する線条体の低下がみられることを意味している。正常例での加齢による変化がほとんどみられないのに対し、PD患者群では年間約12%の被殻でのKiの低下がみられるとされている。さらに、この変化をもとに、PD患者に対し、dopamine agonistであるropiniroleとL-dopaで治療した群で2年間にわたる経過観察の後に、治療前後でFDOPA/PETを施行し、Ki値の変化を検討した結果、ropinirole投与群の方が13%の低下に対し、L-dopa投与群では20%の低下が観察され、ropiniroleの方が神経変性過程の進行が少ないのではないかと指摘がされている¹³⁾。

E. ドーパミントランスポーター (DAT)

ドーパミン神経終末の機能はI-123 β -CIT (2 beta-carboxy-methoxy-3 beta-4-iodophenyl-tropane) またはI-123 FP-CITというトレーサを投与し、ドーパミントランスポーターを測定することにより評価することもできる。I-123 β -CITは、コカイン類似体であり、シナプス前機能を評価するトレーサである。初期の片側性のPD患者に対し、I-123 β -CITで検査を施行したところ、症状と反対側で53%、症状と同側で38%の低下が正常群と比較してみられたと報告されている¹⁴⁾。また、このトレーサを用いた、PDの進行にもなう変化は年間約11%の低下であった(正常では0.8%)¹⁵⁾。FDOPAと比較して、 β -CITは

黒質の変性をより反映していると考えられている。FDOPAは黒質の変性も当然反映されているが、主としてdopa decarboxylaseの活性を反映していると考えられている。実際に、C-11 β -CITを用い、PETでFDOPAと比較したところ、FDOPAの線条体での低下に比し、CITの低下がより高度であったと報告されている¹⁶⁾。このことは、黒質における変性の後、神経終末では残った神経終末におけるdopa decarboxylaseの代償性の代謝亢進がおきていることが示唆される。また、DATは代償性という観点からはdown-regulationされているのではないかと指摘もある。I-123 β -CIT以外にもDAT評価のための放射性薬剤の開発がすすめられている。I-123 β -CITは線条体における集積が平衡状態に達するまで約20時間かかるのに対し、新しく開発されたI-123 FP-CIT(N- ω -fluoropropyl-2 β -carboxymethoxy-3 β -(4-iodophenyl) tropane)は約3時間で平衡に達するため、短時間で検査が施行できる利点がある。また、ほぼ同様の時間で評価ができるTc-99m標識のTRODAT-1も開発され臨床応用されている¹⁷⁾。FP-CITやTRODATでは、近年、うつ病における線条体のDAT結合能やSSRIなど治療薬の影響などが調べられている。大うつ病患者で、Tc-99m TRODATを用いて線条体(被殻)におけるDATの上昇が報告されている¹⁸⁾。また、SSRIであるparoxetineの投与により、FP-CITの中脳への集積(セロトニントランスポーターを反映)は大幅に低下するのに対し、線条体のbinding ratio(線条体/後頭葉比)は増加(約10%)することが報告されている¹⁹⁾。FP-CITは β -CITと比較し、SERTへの親和性は低く、DATに対する選択性はより高いが、中脳のみでなく大脳皮質に存在するSERTへの結合も無視できない。実際にSSRI投与により、線条体/小脳比に変化はなく、前述の線条体/後頭葉の増加は、後頭葉皮質の集積低下によりもたらされた

可能性があり、SSRI投与時の定量指標の算出には注意を要すると思われる。このような β -CITおよびFP-CITよりさらにDATへの選択性の高い放射性リガンドの開発も進められている^{20,21)}。

I-123 標識N-(3-iodoprop-2E-enyl)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-methyl-phenyl) nortropane (I-123 PE2I)は、DATにより選択性の高い放射性トレーサとして開発されたもので、ラット脳を用いた実験から、SERT-to-DAT ratio (Ki値の比)が、I-123 FP-CITで2.8に対し、I-123 PE-2Iでは29.4と約10倍高い選択性を有していることが示されており、同一被験者による比較では、FP-CITに比し、大脳皮質の集積が低く、線条体および視床への集積は、SSRIの投与で影響を受けないことが報告されている²²⁾。

F. セロトニントランスポーター (SERT)

セロトニン系の異常はうつ病をはじめさまざまな精神神経疾患で想定されており、細胞膜型セロトニントランスポーター (SERT) は、SSRIの主たる作用部位であり、SERTの画像化が望まれていた。I-123 β -CITはセロトニンおよびドーパミン双方に親和性があり、セロトニン系のみが高い選択性を有する放射性リガンドではない。I-123 ADAM (2-([2-([dimethylamino]methyl)phenyl]thio)-5-[I-123]iodophenylamine)は、ラットの大脳皮質の解離定数[Kd]=0.15 \pm 0.03nmol/LとSERTに高い親和性を有し、ドーパミンやノルアドレナリンのトランスポーターに比し、1000倍以上高い選択性を有している²³⁾。I-123 ADAMはSERTに選択性の高いSPECT用放射性リガンドで、ダイナミック撮像から得られた結果から、投与4~6時間後のターゲット部位と小脳との比がSERTへの結合を反映するとされている²³⁾。I-123 ADAMを用いた大うつ病の患者群では、健康群に比し、中脳、左右側頭葉内側、左右線条体

においてSERT結合能(DVR)が低下していることが報告されている²⁴⁾。

G. 小胞型モノアミントランスポーター (VMAT2) のイメージング

神経系における化学伝達では、神経伝達物質をシナプス小胞へ蓄積し、濃縮した後、前シナプスからシナプス間隙に開口放出し、後シナプスにある受容体に結合することにより情報を伝達している。神経伝達物質の分泌小胞への蓄積を司る分子構造は、小胞型神経伝達物質トランスポーターであり、そのうち小胞型モノアミントランスポーターは、SLC18ファミリーに属し、ドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリンなどのモノアミン系神経伝達物質のシナプス小胞への蓄積(パッケージング)を担っている。大部分は、神経細胞軸索終末に存在するが、一部神経細胞体にも存在する。Tetrabenazineおよびその代謝産物であるDihydrotrabenazine (DTBZ) は、Vesicular monoamine transporter (VMAT) 2の特異的な阻害剤であり、これらの放射性リガンドを用いて脳内VMAT2濃度を測定することが可能である。1990年代、ポジトロン放出核種であるC-11標識DTBZが開発され、ヒトでのin vivoにおける脳内VMAT2濃度測定が可能となり、PDをはじめさまざまな精神神経疾患に臨床応用され、線条体におけるドーパミン作動性神経終末の機能評価が行われてきた。ドーパミン神経の神経終末機能を評価する別のトレーサとして、主としてdopa decarboxylase活性を反映するF-18 FDOPA、細胞膜型ドーパミントランスポーターの濃度を反映するC-11 CFT、I-123 FP-CITなどがあるが、これらのドーパミンシナプス前機能を評価するトレーサと比較し、ドーパミン系に変化を及ぼす薬剤に対する反応性や、神経変性にもなう代償性変化が少ないとされている²⁵⁾。PDにおいては、

VMAT2への結合指標として血漿中のDTBZの時間放射能曲線からDV〔分布容積〕値を算出し、健常コントロール群に比し、尾状核(-43%)、被殻(-61%)とも低下しており、被殻では健常者とのオーバーラップがなかったことが報告されている²⁶⁾。また、健常群では、年間平均0.77%の割合で、DV値が低下することも報告されている。C-11 DTBZはVMAT2評価用のトレーサとして有用ではあるが、C-11の半減期が20分と短いため、施設内にon-siteサイクロトロンと製造用ホットセルおよび厳格な品質管理体制がないと利用できないため、F-18 FDG PET同様、デリバリーが可能なF-18(半減期110分)標識のトレーサが望まれていた。近年VMAT2への高い選択性と高い親和性をもつF-18標識のtetrabenazine誘導体である、F-18(+)-fluoropropylidihydro-tetrabenazine(F-18 AV-133)が開発され、PDでの知見が得られている。VMAT2の機能評価には、90分間程度のダイナミックデータ収集が必要となり、通常VMAT2のほとんど存在しない領域の時間放射能曲線を入力関数としてLogan graphical plotを用いて、結合能(BP)または分布容積比(DVR)を算出する。既に、剖検例の正常脳においては、VMAT2蛋白の分布を調べたところ、VMAT2蛋白の豊富な線条体に比し、小脳皮質および大脳皮質では、1/100程度しか存在しないことから、基準部位として小脳皮質、後頭葉いずれを用いても、妥当であることが示されている²⁷⁾。AV-133を用いたPD患者のVMAT2測定では、後頭葉を入力関数としたBP値は、健常群に比し、被殻後方で81%、被殻前方で70%、尾状核で48%、さらに中脳においても48%低下していることが示されている²⁸⁾。こうしたPETによるVMAT2測定は、黒質線条体ドーパミン作動性神経の変性を発症前から捕えられることを示唆しており、経時的な変性の進展や、根本治療薬の評価法として将来的に利用できる可能性がある

る。また、AV-133は、アルツハイマー病とレビー小体型認知症の鑑別に役立つと考えられる²⁹⁾。一般的に、F-18標識化合物では、できるだけ簡便な定量指標を用いることが望まれる。そうした観点から、AV-133によるPET検査では、基準部として後頭葉皮質を用い、適切な時間における標的部位〔線条体〕との放射能カウント比(SUVr)を指標として用いることが検討されている。PDと健常者を区別するSUVrとして投与後90分から100分が適切な撮像タイミングであると報告されている²⁸⁾。

H. 内因性神経伝達物質放出量の測定

脳血流量変化を指標とした脳賦活試験では、電気的活動の増加が血流および糖代謝の増加を伴うという原理に基づき、ある領域の活動性の変化を観察している。この際、血流量の変化を規定しているのは、もっともエネルギー消費を伴うシナプス活動の総和(EPSPもIPSPも含めて)である。fMRIやO-15H₂O PETを用いた賦活試験では、神経活動の変化にどの神経伝達物質がどの程度関与していたのかを知ることはできない。放射性リガンドを用いた神経伝達受容体測定はこうした点を解明できる可能性がある。

内因性神経伝達物質放出量測定は、受容体に対する親和性があまり強くない(解離定数が比較的大きい)放射性リガンドを選択して、コントロール時と負荷時の2回のPET計測を行う。負荷時には、ある特定の部位において負荷により内因性の神経伝達物質の放出が増加し、それがシナプス後膜の受容体と結合し、体内に投与された放射性リガンドとの間で競合が起こることが想定されている。放射性リガンドのコントロール時の受容体結合能と負荷時の結合能の差が負荷に関与した内因性の神経伝達物質の量に対応するという考え方があり(図2)。これまでは、抗精神薬などの受容

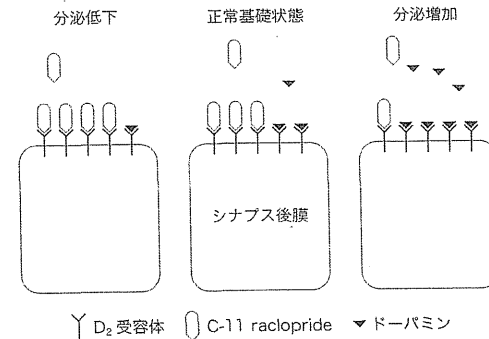


図2 神経伝達物質放出量の変化と放射性リガンドとの競合

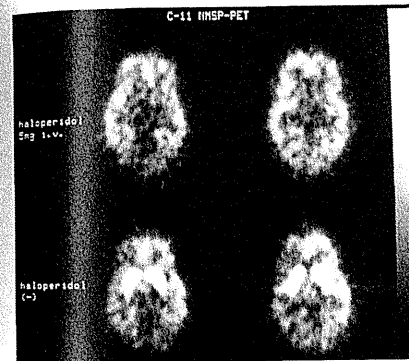


図3 Haloperidol投与のC-11 NMSP-PETへの影響

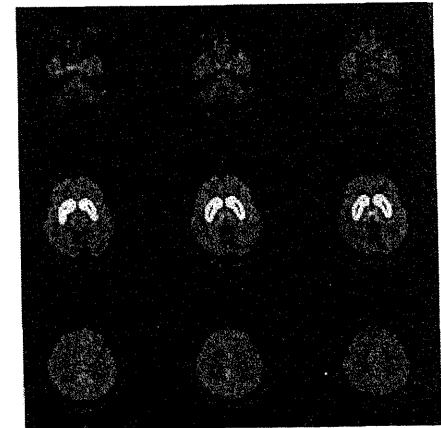


図4 C-11 raclopride DVR images (健常例)

体結合占有率の測定などに用いられてきた考え方を発展させたものである。図3にハロペリドール投与時と非投与時のC-11 NMSP-PET D₂受容体画像を呈示する。ハロペリドールの投与により、C-11 NMSPの線条体への結合が阻害されていることがわかる。C-11 NMSPはブチロフェノン系の抗精神薬であるスピベロン系をC-11標識した放射性リガンドでD₂受容体に対する親和性の高い拮抗薬でもある。現在は薬物に対する反応だけでなく、精神作業時の生理的変化も計測対象となり

つつあるが、C-11 NMSPは、受容体への高い親和性のために線条体D₂like受容体における内因性放出量の測定には向きでない。一方、C-11 racloprideはbenzamide系化合物で、C-11 NMSPと比較し、D₂受容体への親和性は低く(H-3 NMSP: K_d 0.2nM vs. H-3 raclopride: K_d 3.9nM)²⁾ シナプス間隙に放出されたドーパミンと受容体において競合阻害が起こると推測され、負荷時とコントロール時の2回の測定を行い、特

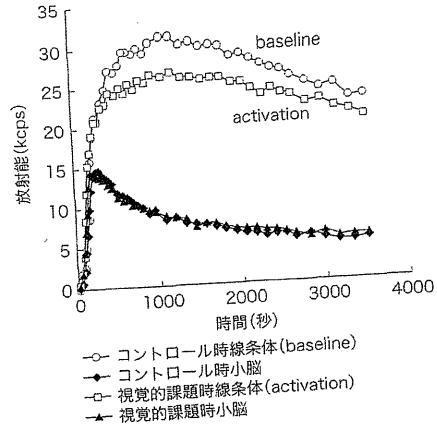


図5 健康成人のRAC時間放射能曲線

異的結合部位における結合能 (BP) または分布容積比 (DVR) の差から内因性神経伝達物質放出量の計測を行う。図4はC-11 raclopride DVR画像である。線条体に高い集積 (特異的集積) を認める。C-11 racloprideを用いた視覚的精神作業課題負荷時の内因性神経伝達物質放出量の測定の実験を図5に示す。特異的結合部位である線条体と非特異的結合部位である小脳における時間放射能曲線を課題遂行時とコントロール条件時と比較表示した。課題遂行中は、特異的結合部位である線条体の放射能は、課題を遂行していないときに比し低いことがわかる。一方、ドーパミン受容体のほとんど存在しない小脳では両者に差がみられない。このことは、課題遂行時に内因性のドーパミンが放出され、放射性リガンドである raclopride と競合し、放射能が低下したものと考えることができる。両者の受容体結合能を Logan plot法^{6,7)} から算出し、その差を算出することから内因性ドーパミン放出量の指標を得ることができる。

1. 報酬系とドーパミン伝達機能イメージング

これまでのドーパミン神経伝達系に関する研究は、主として黒質線条体系の主な投射先である背側線条体 (尾状核, 被殻) をターゲットとしてきた。脳内ドーパミン系には上述した①黒質線条体 DA系その他、②中脳腹側被蓋野から腹側線条体 (側坐核など) に投射する中脳辺縁 DA系、③中脳腹側被蓋野から前頭前野など大脳皮質に投射する中脳皮質 DA系、および④視床下部の弓状核に細胞群が存在する結節漏斗 DA系がある。①はPDの主病変であり、②は情動行動を誘発、促進する神経回路の鍵となる構造であり、③は、不快なストレスや不安、快の情動回路と関連し、④は下垂体前葉ホルモンであるプロラクチン (PRL) の分泌を制御する機能をもち、ホルモン制御を介して体内臓器の活動を調整する働きがある。④については正常下垂体および下垂体腫瘍におけるドーパミン受容体のイメージングが報告されている³⁰⁾。図6にプロラクチノーマにおける、プロモクリプチン (ドーパミンアゴニスト) 投与前後のC-11 NMSP-PET画像を提示した。プロモクリプチン投与により、プロラクチノーマにおけるD2受容体結合能が低下していることが示されている。②③は、情動系の障害、薬物依存、精神神経疾患との関連性が深く、近年もっとも注目されるシステムである。これまでは、腹側線条体は、背側線条体に比し、構造も小さく、境界も不明瞭なことから、独立した領域として評価されることが少なかった。近年、PET装置の高分解能化と高感度化が進み、MRIなどとの融合画像が簡単に入手できるようになったことから、正確な位置の同定が容易になり、PETの解析対象となった³¹⁾ (図7)。

PD患者では、衝動制御障害 (impulse control disorders: ICDs) が注目されており、PD患者の6.1%、ドーパミンアゴニスト服用者の13.7%にみ

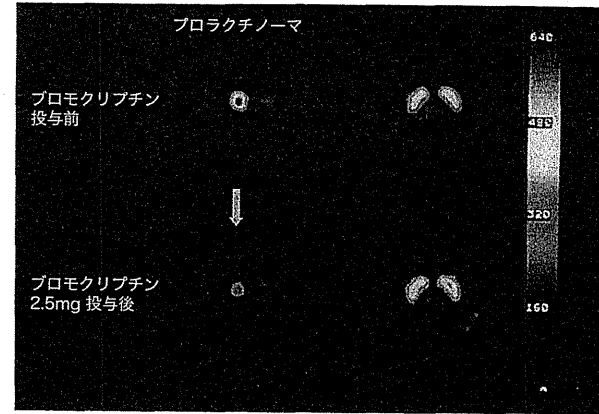


図6 下垂体腫瘍プロラクチノーマにおけるドーパミンアゴニストのD2受容体結合への影響

れるとの報告³²⁾がある。これらの症状のひとつに病的賭博 (pathological gambling) があり、これはPD患者における発現頻度は2.6~8.0%、DAアゴニスト使用者の7.2% (一般人口の有病率は1%) と高率に発現するとの報告³³⁾もあり、社会的な問題となっている。他に、むちゃ食い (binge/compulsive eating)、買いあさり (excessive shopping)、性欲亢進 (hypersexuality)、L-ドーパミン/依存/乱用などがあり、これらのICD関連症候は、脳内報酬系を形成する中脳被蓋腹側線条体ドーパミン回路の過活動、側坐核に分布するD2/D3受容体の過剰刺激との関連が想定されている。早期PD患者では腹側線条体と中脳水道周辺灰白質でのFDOPA利用が亢進していることが報告³⁴⁾されており、PCDsとの関連が注目される。また、実際に視覚的に提示されたカードを用いたギャンブル課題を遂行中に、C-11 racloprideによるPETスキャンを施行し、PDにおける病的賭博 (PG) 患者群とコントロール群におけるギャンブル課題と中立課題遂行時のドーパミンD2/D3受容体結合能 (BP) の変化を比較した研究が行われている^{35,36)}。PG群では中立課題時のBP

がコントロール群と比較し低値であり、かつPG群では両側腹側線条体においてギャンブル課題時にBPは有意に低下 (13.9%) し、その低下程度はコントロール群に比し大きいことが示されている³⁵⁾。このことは、病的賭博患者群では、ギャンブル課題遂行中は、腹側線条体におけるDAの放出量がコントロール群より大きいことを示唆しており、依存形成のメカニズムを考える上で注目すべき研究である。

むすび

神経伝達機能イメージングは、神経伝達物質の合成、シナプス小胞への取り込み、受容体への結合、再取り込み、代謝分解など、神経系の化学的伝達における様々な過程を画像化する技術である。シナプスにおいて極少量の物質で画像化できるような高い親和性を有する化合物と高感度な測定技術が要求される。現在までに、ドーパミン作動性神経系に関する放射性化合物の開発と研究がもっとも進み、PDにおけるドーパミントランスポーターの低下は、極めて臨床的有用性が高いことから、I-123標識のtropane系の放射性医薬品

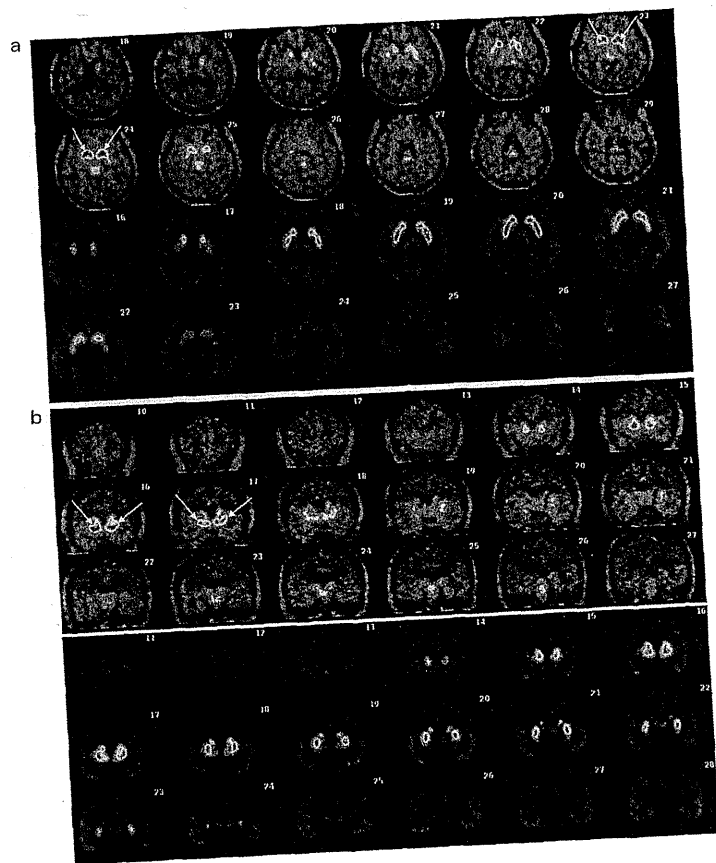


図7 パーキンソン病 男性
 左上肢の動かしづらさ、振戦で発症。うつ病（双極II型）でfollowされていたが、PD発症後、うつは軽快
 a: FDOPA-PETで背側線条体の高度低下を認めるものの、腹側線条体（VST）の集積はよく保たれている。C-11 NMSPでは線条体のD2受容体は保たれている。
 b: Coronal画像で、VSTのFDOPA集積が保たれていることが確認される。

がSPECT用診断薬として広く臨床に利用されている。日本国内でも数年以内の薬事承認に向け準備が進められている。セロトニン系もトランスポーターを中心に研究が進んでいる。これらの放射性リガンドは、主に特定の神経作動性ニューロンの変性マーカーとして重要であると考えられて

いるが、今後は、内因性神経伝達物質・薬剤との相互作用、薬理的な負荷に対する変動のみでなく、生理学的、精神的、心理学的負荷に対する、内因性神経伝達物質放出量の測定およびそれに伴う化学的脳内ネットワークバランスの変化などをより詳細に研究する手段として期待されている。

また、これまで、ドーパミン、セロトニン系³⁷⁾と比較し開発が進んでいない、ノルアドレナリン系、グルタミン酸やGABAなどのアミノ酸系、オピオイド系やペプチド系における神経伝達機能のイメージング³⁸⁾も、さらなる親和性と選択性の高い放射性リガンドの開発と、より高感度なPET装置の開発により加速されるものと思われる。

文献

- 1) Wagner HN, Burns HD, Dannals RF, et al. Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science*. 1983; 221: 1264-6.
- 2) Hall H, Wedel I, Halldin C, et al. Comparison of the in vitro receptor binding properties of N-[3H]methylspiperone and [3H]raclopride to rat and human brain membranes. *J Neurochem*. 1990; 55: 2048-57.
- 3) Laruell M, Wallace E, Seibyl JP, et al. Graphical, kinetic and equilibrium analyses of in [1-123] beta-CIT binding to dopamine transporters in healthy human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994; 14: 982-94.
- 4) Innis RB, Cunningham VJ, Delforge J, et al. Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007; 27: 1533-9.
- 5) Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple time uptake data. *Generalisations*. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1985; 5: 584-90.
- 6) Logan J, Fowler JS, Volkow ND, et al. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-11C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1990; 10: 740-7.
- 7) Logan J, Fowler JS, Volkow ND, et al. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996; 16: 834-40.
- 8) Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. An [F-18]dopa PET and clinical study of the rapid progression in Parkinson's disease. *Brain*. 1996; 119: 585-91.
- 9) Walker Z, Cummings JL. [123I]N-omega-fluoropropyl-2-beta-carbomethoxy-3-beta-(4-iodophenyl)nortropane single-photon emission computed tomography brain imaging in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Dement*. 2012; 8: 74-83.
- 10) Walker Z, Jaros E, Walker RW, et al. Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 1176-81.
- 11) McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al; DLB Study Group. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 305-13.
- 12) Snow BJ, Tooyama I, McGeer EG, et al. Human positron tomographic [F-18]fluorodopa studies correlate with dopamine cell counts and levels. *Ann Neurol*. 1993; 34: 324-30.
- 13) Brooks DJ. Imaging end points for monitoring neuroprotection in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003; 53 Suppl 3: S110-9.
- 14) Merek K, Seibyl JP, Zoghbi SS, et al. [I-123] beta-CIT SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemiparkinsons disease. *Neurology*. 1996; 46: 231-7.
- 15) Merek K, Innis R, van Dyck C, et al. [I-123]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology*. 2001; 57: 2089-94.
- 16) Lee CS, Sainji A, Sossi V, et al. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2000; 47: 493-503.
- 17) Kung MP, Stevenson DA, Plossi K, et al. [Tc-99m]TRODAT-1: a novel technetium-99m complex as a dopamine transporter imaging agent. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 372-80.
- 18) Amsterdam JD, Newberg AB, Soeller I, et al. Greater striatal dopamine transporter density may be associated with major depressive episode. *J Affect Disord*. 2012; 141: 425-31.
- 19) Booij J, de Jong J, de Bruin K, et al. Quantification of striatal dopamine transporters with

- 123I-FP-CIT SPECT is influenced by the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine: a double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy control subjects. *J Nucl Med.* 2007; 48: 359-66.
- 20) Varrone A, Tóth M, Steiger C, et al. Kinetic analysis and quantification of the dopamine transporter in the nonhuman primate brain with ¹¹C-PE2I and ¹⁸F-FE-PE2I. *J Nucl Med.* 2011; 52: 132-9.
- 21) Ziebell M, Andersen BB, Thomsen G, et al. Predictive value of dopamine transporter SPECT imaging with [¹²³I]PE2I in patients with subtle parkinsonian symptoms. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 39: 242-50.
- 22) Ziebell M, Holm-Hansen S, Thomsen G, et al. Serotonin transporters in dopamine transporter imaging: a head-to-head comparison of dopamine transporter SPECT radioligands ¹²³I-FP-CIT and ¹²³I-PE2I. *J Nucl Med.* 2010; 51: 1885-91.
- 23) Catafau AM, Pérez V, Penengo MM, et al. SPECT of serotonin transporters using ¹²³I-ADAM: optimal imaging time after bolus injection and long-term test-retest in healthy volunteers. *J Nucl Med.* 2005; 46: 1301-9.
- 24) Newberg AB, Amsterdam JD, Wintering N, et al. Low brain serotonin transporter binding in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2012; 202: 161-7.
- 25) Boileau I, Rusjan P, Houle S, et al. Increased vesicular monoamine transporter binding during early abstinence in human methamphetamine users: is VMAT2 a stable dopamine neuron biomarker? *J Neurosci.* 2008; 28: 9850-6.
- 26) Frey KA, Koeppe RA, Kilbourn MR, et al. Presynaptic monoaminergic vesicles in Parkinson's disease and normal aging. *Ann Neurol.* 1996; 40: 873-84.
- 27) Tong J, Boileau I, Furukawa Y, et al. Distribution of vesicular monoamine transporter 2 protein in human brain: implications for brain imaging studies. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011; 31: 2065-75.
- 28) Okamura N, Villemagne VL, Drago J, et al. In vivo measurement of vesicular monoamine transporter type 2 density in Parkinson disease with (18)F-AV-133. *J Nucl Med.* 2010; 51: 223-8.
- 29) Villemagne VL, Okamura N, Pejoska S, et al. In vivo assessment of vesicular monoamine transporter type 2 in dementia with lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011; 68: 905-12.
- 30) Momose T, Teramoto A, Nishikawa J, et al. [Clinical application of ¹¹C-NMSP to the patients with pituitary adenoma other than prolactinoma]. *Kaku Igaku.* 1993; 30: 627-35.
- 31) Mawlawi O, Martinez D, Slifstein M, et al. Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography: I. Accuracy and precision of D(2) receptor parameter measurements in ventral striatum. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21: 1034-57.
- 32) Voon V, Hassan K, Zurovski M, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology.* 2006; 67: 1254-7.
- 33) Voon V, Hassan K, Zurovski M, et al. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology.* 2006; 66: 1750-2.
- 34) Kumakura Y, Danielsen EH, Gjedde A, et al. Elevated [(18)F]FDOPA utilization in the periaqueductal gray and medial nucleus accumbens of patients with early Parkinson's disease. *Neuroimage.* 2010; 49: 2933-9.
- 35) Steeves TD, Miyasaki J, Zurovski M, et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [¹¹C] raclopride PET study. *Brain.* 2009; 132(Pt 5): 1376-85.
- 36) Joutsa J, Johansson J, Niemelä S, et al. Mesolimbic dopamine release is linked to symptom severity in pathological gambling. *Neuroimage.* 2012; 60: 1992-9.
- 37) Paterson LM, Tyacke RJ, Nutt DJ, et al. Measuring endogenous 5-HT release by emission tomography: promises and pitfalls. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010; 30: 1682-706.
- 38) Colasanti A, Searle GE, Long CJ, et al. Endogenous opioid release in the human brain reward system induced by acute amphetamine administration. *Biol Psychiatry.* 2012; 72: 371-7.

□ II. 本年の動向

1) LOTUS による神経回路形成機構

横浜市立大学医学群生体システム医科学系生命医科学部門 栗原 裕司
同 准教授 竹居光太郎

key words LOTUS, Nogo receptor, antagonist, lateral olfactory tract formation, neural regeneration

要 旨

終脳器官培養系に光照射分子不活性化法を導入した機能的スクリーニング法により、嗅覚2次投射路である嗅索 (lateral olfactory tract: LOT) の神経束形成に関わる新規分子を発見し、LOT usher substance (LOTUS) と命名した。LOTUS の結合分子としてNogo受容体-1 (Nogo receptor-1: NgR1) を同定した。NgR1とは、ミエリン膜上に存在するNogoなどの神経再生阻害因子群に共通した受容体であり、リガンド結合が神経突起伸長を抑制することから、NgR1は神経再生を妨害する主要因として考えられている。LOTUSはNogoのNgR1への結合およびNogoによる神経突起伸長抑制作用を強く阻害することが判明した。LOTUSのNgR1に対する拮抗作用がLOTの神経束形成を担うことが明らかとなり、今までにない新しい神経回路形成機構が見出された。

動 向

神経系の発生過程において、神経幹細胞から分化した神経細胞は適切な位置へ移動し、自身の軸索を伸長させる。軸索の伸長方向の決定は、伸長する軸索先端に存在する成長円錐と呼ばれる特殊構造体が担っている。成長円錐が細胞外の環境

因子 (ガイダンス分子) を受容して標的細胞を正確に見出すことによって、各々の神経細胞は適切な相手と特異的にシナプスを形成することが可能となる。その結果、機能的な神経回路が極めて精巧に構築される。しかしながら、神経回路形成に関わる分子機構は不明な点が多い。筆者らは、独自に開発した機能的スクリーニング法を用いて神経回路形成に関わる新規分子lateral olfactory tract usher substance (LOTUS) を同定した。本稿では、LOTUSを介した神経回路形成における分子機構について概説する。

A. LOT形成に関わる新規分子LOTUSの同定

神経回路形成に関わる新たな分子を探索するために、筆者らは2種類の手法を組み合わせたスクリーニング法を独自に開発した。一つ目は、マウス嗅球から終脳 (大脳) 表層を伸長する軸索である嗅索 (lateral olfactory tract: LOT) を、終脳半球を丸ごと培養する器官培養系である。終脳器官培養系においてLOTの形成が再現可能なこと¹⁾から、器官培養時に施した実験操作によるLOT形成への影響を評価することができる。も

- 11) Senoo, E., Ogai, Y., Haraguchi, A. et al.: Reliability and validity of the Japanese version of the Addiction Severity Index (ASI-J). Japanese Journal of Studies on Alcohol and Drug Dependence, 41 : 368-379, 2006.
- 12) Skinner, H.A.: The drug abuse screening test. Addict. Behav., 7 : 363-371, 1982.
- 13) Sullivan, J.T., Sykora, K., Schneiderman, J. et al.: Assessment of alcohol withdrawal: the revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale (CIWA-Ar). Br. J. Addict., 84 : 1353-1357, 1989.
- 14) 鈴木健二, 武田綾, 村上優ほか: 薬物乱用のハ

リスグループへの介入に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 (医薬安全総合研究事業) 「薬物依存・中毒者の予防, 医療およびアフターケアのモデル化に関する研究 (主任研究者: 村上優)」平成14年度研究報告書, p.177-189, 2003.

- 15) Tatsuzawa, Y., Yoshimasu, H., Moriyama, Y. et al.: Validation study of the Japanese version of the Obsessive-Compulsive Drinking Scale. Psychiatry Clin. Neurosci., 56 : 91-95, 2002.
- 16) 和田清: 医師用症状評価尺度—アルコール依存・薬物依存—. 臨床精神医学, 25 (増刊号): 48-52, 1996.

第1部 総論

4) 物質使用障害とアディクションの生物学

1. 物質使用障害の生物学

百瀬 敏光*

I. 物質使用障害の脳内メカニズム

アルコールや大麻, ヘロイン, コカイン, MD-MA, ニコチン, 有機溶剤, トランキライザーなどの薬物は, 依存を形成する代表的な物質である。これらの物質に共通しているのは依存症者にある種の快感や高揚感をもたらす点である。これらの快感を生み出す共通の基盤は, 脳内報酬系の賦活によってもたらされると考えられる。

物質使用障害のメカニズムすなわち生物学的基盤を解き明かす端緒となった重要な実験のひとつに Olds と Milner らが行った自己電気刺激実験がある⁷⁾。彼らは, ラットの脳内のある部位に電極を埋め込み, 限られた空間の中を自由に動けるようにし, 室内のレバーを踏むと短時間電気刺激を受けられるようにした。ラットは最初, 箱の中を自由に歩き回っていたが, レバーを偶然に踏むと間もなく, レバーを繰り返し押すようになった。時には, 飲水や食事を摂らず, 衰弱するまでレバーを押し続けた。この実験において, 電気刺激は, レバーを押すという習性を「強化」する「報酬」になっており, このように「強化」を効率よく引き起こす部位を, 刺激電極を与える位置を移動させて検討したところ, 中脳腹側被蓋野に細胞体があり, 内側前脳束を中心に扁桃体, 側坐核, 大

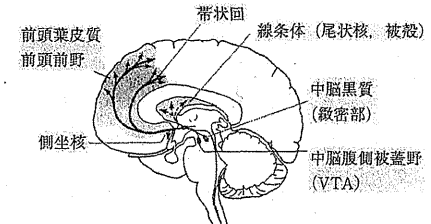


図1 中脳から側坐核, 大脳皮質, 線条体へ投射するドーパミン作動性神経系 (文献1のp.571, Figure 2より引用)

脳皮質前頭前野に投射するドーパミン作動性神経線維に沿った部位であることが確認された (図1)。その後, アンフェタミンやコカイン, ヘロインなどの薬物を脳内へ直接微量注入する方法によって依存を形成する薬物が脳のどの部位に作用しているか, また, 分子薬理学的手法により, それらの標的分子が何であるかが解明され, これら嗜癖薬物の多くが, 直接ないし間接的に腹側被蓋野 (A10) から側坐核へ至るドーパミン神経系に作用していることが明らかとなった⁸⁾ (図2)。

表1に, 主な嗜癖薬物の標的作用部位を示した。嗜癖薬物はきわめて強い快情動を起こし, 強い報酬効果を持つが, 快情動を引き起こす中心的役割を果たしているのが, 上記ドーパミンシステムと考えられている。嗜癖薬物の繰り返し使用により, 依存が形成, 強化されることから, 依存の形成には, 中脳辺縁系ドーパミンシステムを直接ないし間接的に制御する神経伝達, シナプスの可塑性の変化が重要と考えられる。嗜癖薬物は, はじめは気晴らし程度の気持ちで始めても, 再び同様の快感を得たいという欲求が生じ, さらなる快感を得

*東京大学大学院医学系研究科生体物理学専攻核医学分科

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1)

Momose, M.D., Ph.D.: Department of Nuclear Medicine, Radiology and Biomedical Engineering, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Honjo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033 Japan.

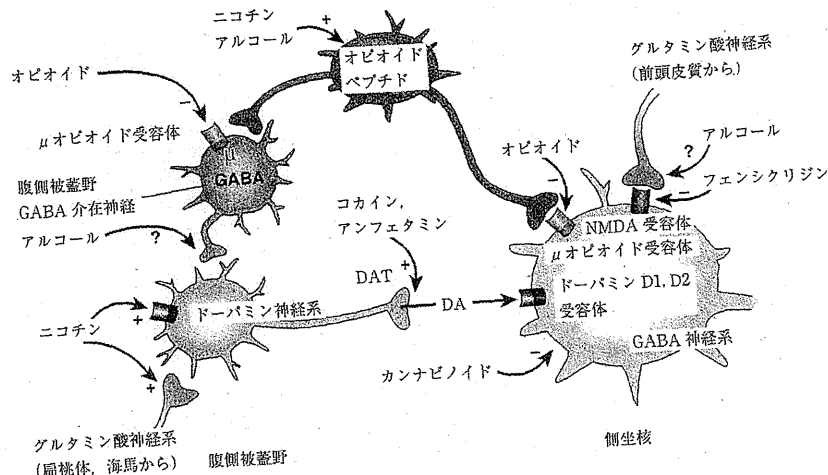


図2 依存性薬物の標的分子 (文献1のp.573, Figure 4より引用)

薬物	作用部位
エチルアルコール	NMDA受容体 (間接的拮抗薬), GABA _A 受容体 (間接的作動薬)
コカイン	モノアミン (特にドーパミン) トランスポーター (再取り込み遮断)
メタンフェタミン	ドーパミン放出促進 (DATとVMAT)
マリファナ	CB1カンナビノイド受容体 (作動薬)
ニコチン	ニコチン様アセチルコリン受容体 (作動薬)
ヘロイン	μとδオピオイド受容体 (作動薬)
ベンゾジアゼピン	GABA _A 受容体 (間接的作動薬)

ようとする。こうした行動の強化は、薬物使用の慢性化と習慣形成の土台となるが、依存は、慢性に依存性薬物を使用している期間には完成されず、ある一定の休薬期間を経て完成する。薬物依存形成は、依存開始期、依存移行期、依存完成期という各々遺伝子発現や蛋白発現など分子レベルの異なる段階を経て形成されると考えられている⁹⁾(図3)。嗜癖の過程は、中脳辺縁系ドーパミン作動

性システムにおけるドーパミン放出により細胞内シグナル伝達に変化を生じさせることから始まり、これらのニューロンの投射を受ける他の脳領域に長期的な変化を引き起こすことと深く関係している。中脳腹側被蓋野 (VTA) から前頭前野、扁桃体へのドーパミン系の投射、扁桃体から前頭前野や側坐核へ投射するグルタミン酸系システムの変化が特に重要となる。薬物嗜癖者は、薬物を長期間断した後も時に薬物に対する強い渴望を生じ、再発を繰り返す。こうした行動には、腹側被蓋野におけるグルタミン酸受容体の変化が関与していることが示唆されている。嗜癖薬物の単独投与後、中脳腹側被蓋野 (VTA) のドーパミン作動性ニューロン上の興奮性シナプス強度が増加することも見出されている。この変化はドーパミンニューロンのシナプス後膜における AMPA 受容体の量が增加することに起因すると考えられている¹⁾。また、嗜好性薬物の一回の投与で、2週間摂取し続けるシナプスの強化は5日間持続し、2週間摂取し続ければVTAでの変化は永続性的のものとなることも示唆されている。健康者は行動結果を予測して

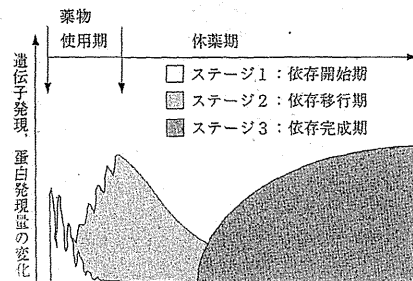


図3 薬物依存形成の3段階 (文献3のp.1407, Figure 4より引用)

次の行動を決定 (目的指向性行動) し、予期せぬ不利益が生じた場合は、行動の修正を行うことができる。しかし、薬物嗜癖者は、薬物のもたらす快感を経験した後、繰り返し薬物を入手し、体内に摂取しようとする。やがてこうした行動は習慣化し、健康を害したり、職業や家族、社会的地位を失うことを理解している、その衝動を抑えることは困難となる。こうした行動の習慣化には、腹側線条体で始まった変化が、背側線条体へ及ぶことが関係していると考えられている。

II. PETによる神経画像研究の動向

薬物を中心とした物質使用障害の生物学的基盤に関する研究は、主に小動物を用いた自己電気刺激および薬物の自己投与と実験により進められてきた。しかしながらヒトにおいては、特定の薬物や物質に対する反復摂取の後に精神依存性を形成するか否かは、依存形成薬物への反応性、薬物依存に陥る脆弱性に個人差があり、遺伝的、環境的要因が大きく関与すると考えられる。ヒトにおける依存性形成のメカニズムを解明するためには、ヒトを対象とした脳機能画像研究が重要な意味を持つ。中でも、positron emission tomography (PET) は、薬物そのものまたは薬物の標的分子である特定の受容体に結合する物質を放射性核種で標識し、投与をすることで、薬物の体内動態、神経受容体等を画像化し定量評価できる手法であり⁹⁾、

ヒトにおける依存に関わる神経系の物質的背景を解き明かす手がかりが得られる。嗜癖薬物のなかで、もっとも研究が進んでいるのは、コカインやメタンフェタミンなどの中枢神経刺激薬である。コカインは、モノアミントランスポーター (DAT) に結合して再取り込みを阻害し、シナプス間隙に放出されたモノアミンの濃度を増加させることにより効果を及ぼす。ポジロン放出核種である C-11 で標識されたコカインを用いた占有率計測により、DAT の約 50% 程度が占有されると精神的な高揚感を感じることが報告されている⁹⁾。また、ドーパミン D2 受容体リガンドである C-11 raclopride を用いて、線条体におけるドーパミン結合能および間接的に内因性ドーパミン遊離量を推定することが可能である⁹⁾。C-11 raclopride を用いた PET 計測により、コカイン依存症患者における線条体におけるドーパミン D2 受容体結合能が、健康者に比較し低下していることが示されている。また、methylphenidate を投与した際の受容体結合能の変化が、健康者と比較し乏しく、ドーパミン遊離がコカイン依存者で慢性的に低下していることが推定されている¹⁰⁾。一方、メタンフェタミンは、細胞膜モノアミントランスポーターに取り込まれる際にモノアミンを放出するとともに、シナプス小胞における小胞性モノアミントランスポーター (vesicular monoamine transporter: VMAT) にも作用し、シナプス小胞内のモノアミンを細胞質内へ放出する作用を持つ。C-11 raclopride を用いたドーパミン D2 受容体測定により、メタンフェタミン依存者でも、線条体におけるドーパミン D2 受容体結合能が低下していることが示されている¹¹⁾。このようなドーパミン D2 受容体結合能の低下は、中枢神経刺激薬への依存症患者だけでなく、アルコールやオピオイドの一種であるヘロイン依存者においても共通して認められる所見である⁹⁾。

III. 治療への展望

現在、ヒトにおける依存症の研究は、主として薬物やアルコールなどの物質使用障害を対象として、中脳腹側被蓋野から側坐核、前頭前野へ投射

するドーパミン神経系を中心に、扁桃核、前頭前野、腹側淡蒼球、視床など、脳内報酬系とそれをとりまく神経回路を物質およびネットワーク制御の観点から解析が進められている。これらの研究の多くは、PETおよび機能的MRI (fMRI) などの神経機能画像に負うところが大きい。病的賭博や買い物依存、インターネット依存など物質を伴わない依存においても、物質依存と共通した脳内メカニズムが働いていることが示唆されている⁸⁾。依存の生物学的基盤の研究は、最終的には依存の薬物治療につなげていくことである。すでにヘロイン嗜癖に対するμオピオイド受容体の部分作動薬であるbuprenorphineや、アルコール依存症に対するnaltrexoneなどが試みられており、今後の依存症治療に新たな展望を開くと期待される。

文 献

- 1) Hyman, S.E., Malenka, R.C. and Nestler, E.J.: Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu. Rev. Neurosci.*, 29: 565-598, 2006
- 2) Jupp, B. and Dalley, J.W.: Behavioral endophenotypes of drug addiction: Etiological insights from neuroimaging studies. *Neuropharmacology*, 2013. (Epub ahead of print)
- 3) Kalivas, P.W. and Volkow, N.D.: The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am. J. Psychiatry*, 162: 1403-1413, 2005.
- 4) Mamelik, M., Bellone, C., Brown, M.T. et al.: Cocaine inverts rules for synaptic plasticity of

glutamate transmission in the ventral tegmental area. *Nature Neurosci.*, 14: 414-416, 2011.

- 5) Martinez, D., Saccone, P.A., Liu, F. et al.: Deficits in dopamine D(2) receptors and presynaptic dopamine in heroin dependence: commonalities and differences with other types of addiction. *Biol. Psychiatry*, 71: 192-198, 2012.
- 6) 百瀬敏光: 神経伝達機能イメージング. 鈴木則弘, 祖父江元, 荒木信夫ほか編: *Annual Review 2013 神経*. 中外医学社, 東京, p.50-62, 2013.
- 7) Olds, J. and Milner, P.: Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 47: 419-427, 1954.
- 8) Steeves, T.D.L., Miyasaki, J., Zurowski, M. et al.: Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [¹¹C] raclopride PET study. *Brain*, 132: 1376-1385, 2009.
- 9) Volkow, N.D., Wang, G.L., Fischman, M.W. et al.: Relationship between subjective effects of cocaine and dopamine transporter occupancy. *Nature*, 386: 827-830, 1997.
- 10) Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S. et al.: Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*, 386: 830-833, 1997.
- 11) Volkow, N.D., Chang, L., Wang, G.L. et al.: Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: associated with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am. J. Psychiatry*, 158: 2015-2021, 2001.

第I部 総論

4) 物質使用障害とアディクションの生物学

2. 中毒性精神病の生物学

曾良 一郎* 岡崎 賢志* 笹田 徹*

I. はじめに

依存性薬物の中で幻覚・妄想状態を伴う精神病はmethamphetamineなどの中枢刺激薬、phen-cyclidine (PCP) などの薬物によって引き起こされる。精神疾患における幻覚・妄想症状はドーパミン受容体拮抗薬による効果があることから、ドーパミン神経伝達が重要な役割を果たしていると考えられる。統合失調症における幻覚・妄想に類似した症状を示す覚せい剤精神病においても、ドーパミン神経伝達の賦活による神経可塑的变化が病態として考えられている。統合失調症類似の精神病状を示すPCPはNMDA受容体拮抗薬であることから、薬剤中毒性精神病の病態にアミノ酸神経伝達に関わっていると考えられる。大麻の主成分であるカンナビノイドは感覚変容を引き起こすだけではなく、統合失調症を誘発するリスクを有する。本稿では依存性薬物の標的分子と薬剤中毒性精神病の病態における神経伝達の機序を概説する。

II. 依存性薬物の標的分子

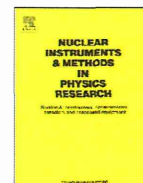
依存性薬物の標的分子の同定が遺伝子クローニングを用いた分子薬理学的手法により行われてきた。Methamphetamineはモノアミントランスポ

ーター、PCPはグルタミン酸受容体、大麻はカンナビノイド受容体を標的分子とすることが明らかとなった¹⁴⁾。

Methamphetamineは反復使用により統合失調症類似の幻覚・妄想を伴う精神病症状が出現する。中枢刺激薬の多くはモノアミントランスポーターに結合して再取り込みを阻害し、シナプス間隙に放出されたモノアミンの濃度を増加させることにより効果を及ぼす。モノアミントランスポーターは、神経終末から放出されたモノアミンであるドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニンを素早く神経終末に再取り込みし、神経伝達を終了させる。細胞膜モノアミントランスポーターは、神経終末の細胞膜に存在し、Na⁺/Cl⁻依存的にモノアミンを神経終末内に取り込む膜蛋白質で、アミノ酸トランスポーターなどとともにSLC6 (solute carrier 6) と呼ばれる遺伝子ファミリーを形成している⁵⁾。Methamphetamineは細胞膜モノアミントランスポーターに取り込まれる際にモノアミンを放出するとともに、シナプス小胞のモノアミントランスポーターにも作用し、シナプス小胞内のモノアミンの細胞質内への放出を促進する二つの作用機序を持つ。シナプス小胞モノアミントランスポーター (VMAT) は、DA, NE, 5-HT, ヒスタミンすべてを基質とする単一の蛋白質で、神経終末内のシナプス小胞膜に存在し、シナプス小胞アセチルコリントランスポーター (VACht) とともにSLC18 (solute carrier 18) と呼ばれる遺伝子ファミリーを形成している⁵⁾。

PCPは健康人に投与すると、統合失調症類似の陽性・陰性症状や認知機能障害の精神症状を示す¹⁷⁾。これら統合失調症類似の精神症状を示すPCPは非競合的N-methyl-D-aspartate (NMDA)

*神戸大学大学院医学研究科精神医学分野
〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1)
Ichiro Soga, M.D., Ph.D., Satoshi Okazaki, M.D., Toru Sasada, M.D.: Department of Psychiatry, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1, Kusunoki-machi, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo, 650-0017 Japan.



Development of a prototype of time-over-threshold based small animal PET scanner

K. Shimazoe^{a,*}, H. Takahashi^a, K. Kamada^{b,1}, A. Yoshikawa^b, K. Kumagai^b, J. Kataoka^c, S. Itoh^d, H. Sato^d, Y. Usuki^d^a Department of Nuclear Engineering and Management, The University of Tokyo, Bunkyo-Ku, Tokyo 113-8656, Japan^b Tohoku University, Sendai, Japan^c Waseda University, Tokyo, Japan^d Furukawa Corporation, Tsukuba, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 October 2013

Received in revised form

1 April 2014

Accepted 5 April 2014

Available online 15 April 2014

Keywords:

Time over threshold

Avalanche photodiode

Positron emission tomography

ABSTRACT

A time-over-threshold (ToT)-based positron emission tomography (TODPET) scanner was designed and fabricated. The PET scanner consisted of eight block detectors, each of which is composed of a 12×12 array of $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$ Pr:LuAG crystals individually coupled with a 12×12 UV-enhanced avalanche photodiode (APD) array. The APDs were individually read out using a custom-designed time-over-threshold application-specific integrated circuit (ASIC) and field-programmable gate array (FPGA) readout system. The PET scanner has an energy resolution of 10% and a time resolution of 4.2 ns. A spatial resolution of 1.17 mm (FWHM) was demonstrated in the initial results.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction and background

Positron emission tomography (PET) is a very effective tool for analyzing the distribution of target molecules and plays an important role in small animal molecular imaging. In biological research, precise imaging of radio-labeled tracers is necessary in revealing the functions of biological systems. Therefore, many types of PET scanners have been designed and developed. It is possible that the theoretical limits of spatial resolution for such scanners may soon be reached [1–11]. On the basis of studies that have indicated that their use may enhance spatial resolution, scanners have been designed to use individual readouts [12–14]. However, introduction of an individual readout system will necessitate the use of power-consuming hardware such as analog-to-digital converters (ADCs) as well as a time-to-digital converter (TDC) for each channel. To overcome this problem, several time-based methods and modules have been designed and investigated [15–19]. In this paper, the design and implementation of a time-over-threshold (ToT)-based PET system are summarized. This process involved building a compact digital animal PET

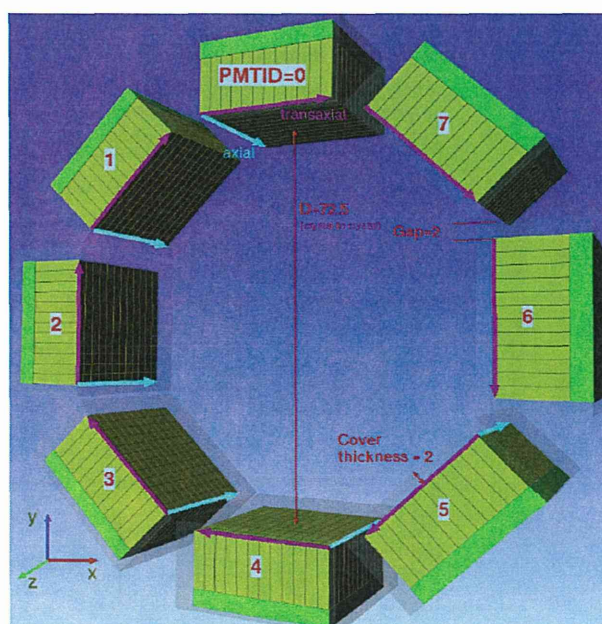


Fig. 1. Geometry of the designed TODPET ring.

* Corresponding author. Tel./fax: +81 358416974.

E-mail address: shimazoe@it-club.jp (K. Shimazoe).¹ Present address: Furukawa Corporation, Tsukuba, Japan.