

Title	神経変性疾患における脳内ニコチン性アセチルコリン受容体に関する研究
Author(s)	福山, 秀直
Citation	(2005)
Issue Date	2005-05
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/84667">http://hdl.handle.net/2433/84667</a>
Right	学術雑誌掲載論文の抜き刷り、出版社に著作権許諾が得られていないため未掲載。
Type	Research Paper
Textversion	publisher

神経変性疾患における脳内ニコチン性  
アセチルコリン受容体に関する研究

(研究課題番号 14370205)

平成 14 年度～平成 17 年度科学研究費補助金 (基盤研究(B)(2))

研究成果報告書



平成 17 年 5 月

研究代表者 福山秀直

(京都大学大学院医学研究科教授)

神経変性疾患における脳内ニコチン性  
アセチルコリン受容体に関する研究

(研究課題番号 14370205)

平成 14 年度～平成 17 年度科学研究費補助金 (基盤研究(B)(2))

研究成果報告書

平成 17 年 5 月

研究代表者 福山秀直

(京都大学大学院医学研究科教授)

はしがき

コリン作動性神経が、大脳皮質、基底核、視床や脳幹部などでさまざまな働きをしていることが、動物の組織化学的研究などで明らかにされている。また、ポジトロン CT (PET) を用いて、コリン作動性神経のマーカーであるアセチルコリンエステラーゼ活性の測定が行われてきた。さらに、アセチルコリン受容体のうちムスカリン性受容体に関して、これまで多くの研究が行われてきた。しかし、大規模な設備を必要とする PET は一般病院での施行は不可能であり、より簡便な SPECT 製剤の開発が望まれていた。我々は、アセチルコリン受容体のニコチン性受容体で、生体に無害な SPECT トレーサである(5-iodo-3-(2-(S)-azetidinylmethoxy)pyridine: 5-IA)の開発に成功した。本研究では、健常者を対象とし 5-IA SPECT によるニコチン性アセチルコリン受容体の定量測定法の確立およびその機能画像作成に成功した。また、脳変性疾患の代表であるアルツハイマー病およびパーキンソン病に適応しその病態に関する新しい知見を得た。

#### 研究組織

研究代表者 : 福山 秀直 (京都大学大学院医学研究科)  
研究分担者 : 橋川 一雄 (京都大学大学院医学研究科)  
研究分担者 : 佐治 英郎 (京都大学大学院薬学研究科)

交付決定額 (配分額) (金額単位: 千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 14 年度	8,500	0	8,500
平成 15 年度	3,700	0	3,700
平成 16 年度	3,700	0	3,700
総計	15,900	0	15,900

研究発表

(1) 学会誌等(\*は本報告書添付)

1. Saji H, et al., Evaluation of radioiodinated 5-iodo-3-(2(S)-azetidinyloxy) pyridine as a ligand for SPECT investigations of brain nicotinic acetylcholine receptors. *Ann Nucl Med* 16: 161-9, 2002.
2. \*福山秀直. 神経系の画像診断の進歩と展望 *日老医誌* 39:364-370, 2002.
3. 福山秀直. PETによる大脳基底核の科学活性と病態の計測 *脳* 21 5:11-14, 2002.
4. \*Sawamoto N, et al., Cognitive Slowing in Parkinson's Disease: A Behavioral Evaluation Independent of Motor Slowing. *J Neuroscience* 22:5198-5203, 2002/
4. \*Oyanagi C, et al. Comparison of Striatal Dopamine D2 Receptors in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy Patients Using [I-123] Iodobenzofuran Single-Photon Emission Computed Tomography. *J Neuroimaging* 12:316-324, 2002.
5. \*Tanaka M, et al., Regional cerebral blood flow abnormalities in patients with isolated memory impairment. *Journal of Neuroimaging* 12: 112-118, 2002.
5. \*Nagahama Y, et al., Cerebral correlates of progression rate of the cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 50:1-9, 2003.
6. \*Mamede M, Saji H, Fukuyama H, et al., Quantification of Human Nicotinic Acetylcholine Receptors with I-123 5IA SPECT. *J Nucl Med* 45: 1458-70, 2004.
7. \*Ueda M, Saji H, et al., 5-[I-123]Iodo-A-85380: assessment of pharmacological safety, radiation dosimetry and SPECT imaging of brain nicotinic receptors in healthy subjects. *Ann Nucl Med* 18: 337-44, 2004.
8. \*Iida Y, Saji H, et al., Evaluation of 5-(11)C-methyl-A-85380 as an imaging agents for PET investigations of brain nicotinic acetylcholine receptors. *J Nucl Med* 45: 878-84, 2004.
9. \*Fukuyama H. Functional brain imaging in Parkinson's disease - Overview. *J Neurol* 251[Suppl 7]: VII/1-VII-3, 2004.
10. \*福山秀直. 脳機能画像法による痴呆疾患の病態生理と治療評価 *脳循環代謝* 16: 180-187, 2004.
11. \*Ihara, et al., Decrease in Cortical Benzodiazepine Receptors in Symptomatic Patients With Leukoaraiosis: A Positron Emission Tomography Study. *Stroke* 35: 942-947, 2004.

(2) 口頭発表

学会発表

1. Evaluation of Nicotine Cholinergic Receptors in the Patients with Alzheimer Disease by SPECT. K.Hashikawa, H.Yoshida, H.Fukuyama, et al. Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, Los Angels, USA: June 15-19, 2002.
2. Nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease: 5IA-SPECT study. H.Yoshida, H.Fukuyama, et al. NeuroReceptor Mapping 2002, Oxford, UK: July 19-21, 2002.
3. M.Mamede, et al.: JNM abstract book supplement 43. 240P (2002).
4. 石津 浩一、他：核医学 39(3). 375 (2002).
5. K. Hashikawa, H. Fukuyama, et al.: Nicotinic acetylcholine receptors in the patients with Alzheimer Disease: 5IA-SPECT study. Brain03, 21st International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function. Calgary, Canada. June 29-July 3, 2003.
6. パーキンソン病におけるニコチン性アセチルコリン受容体結合能 - 5IA SPECT による検討 - 橋川一雄、石津浩一、福山秀直、佐治英郎、その他。第 43 回日本核医学会総会、京都、2003 年 11 月 4-6 日。
7. Nicotinic acetylcholine receptors in the patients with Parkinson's disease: 5IA SPECT study. Hashikawa K, Saji H, Fukuyama H, et al., Neuroreceptor Mapping 2004, July 15-18, Vancouver, Canada.
8. Mamede M, et al. Temporal changes of nicotinic acetylcholine receptors after cigarette withdrawal in smokers: a quantitative 5IA-SPECT study. 51st Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, June 19-23, 2004, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
9. Mamede M, et al., Quantification of human nicotinic acetylcholine receptors with 123I-5IA SPECT. J Nucl Med 45: 1458-70, 2004.

(3) 出版物

なし

(4) 研究成果による工業所有権の出願・所得状況

なし

## 研究成果

本研究補助金が授与された3年間の間に5IAを用いて、ニコチン性アセチルコリン受容体の定量測定法を確立し<sup>1)</sup>、ニコチン性アセチルコリン受容体結合能の機能画像の作成に成功した<sup>2)</sup>。また、喫煙がニコチン性アセチルコリン受容体結合能に及ぼす影響の検討し、喫煙に伴うニコチン負荷によるnAChR結合能変化をin vivoにて描出することに成功した<sup>3)</sup>。また、本法を脳変性疾患に応用することによって、ADおよびPDにおける脳全体におけるnAChR結合能の低下を認め<sup>4,5)</sup>、また、パーキンソン病の主症状のうち振戦優位症例に比較して無動の症例にてnAChRの低下を認めることを示した<sup>5)</sup>。

以上のように、本研究は5IA SPECTによるin vivoにおけるニコチン受容体の画像評価が可能であること、および脳変性疾患の代表であるアルツハイマー病やパーキンソン病の病態評価における5IA SPECTの有用性を示した。5IA SPECTによってニコチン受容体結合能のin vivoモニターが可能となり、これまで経験に頼って行われてきた薬物療法が、個々の病態に応じたより効率の良いオーダーメイド治療へ発展することが期待された。また、近年喫煙が肺ガンのみならず各種疾患の危険因子として認識され、禁煙運動が活発となってきた。in vivoにおける喫煙によるニコチン受容体結合能変化の描出を可能とする5IA SPECTの禁煙法の科学研究への応用が示唆された。(1)~(5)の研究の詳細については以下に述べる。また、5IA SPECTの研究はすべて京都大学医学部研究科の倫理委員会の承認を得て施行した。すべての被験者に本研究の意義および予期される不利益を文書によって説明し、文書による同意を得て行われた。

### 1) ニコチン性アセチルコリン受容体の測定法の確立

目的： 5IAの脳内動態を測定し、ニコチン性アセチルコリン受容体結合能の定量測定法の確立を目的とした。

方法： 若年健常者6名を対象とした。111~222 MBqの<sup>123</sup>I-5IAを静注し、投与2時間後までの連続した頭部のSPECTデータ収集および3、4、5、6時間後のSPECT撮像を行った。得られたSPECT再構成画像上の大脳皮質(前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉)、視床、基底核、小脳に直径2cmの円形の関心領域を設定し、各部位の時間-放射能曲線を求めた。同時に肘動脈より経時的採血を行い、薄層クロマトグラフィで代謝産物を省いた真の5IA濃度を求めた。これを入力関数とし、3-コンパートメントモデル(3C)、2-コンパートメントモデル(2C)に基づく速度論解析、Logan Plotによるグラフ解析の2方法について解析を行った。

結果： 脳の各部位において経時的に放射能の増加が認められたが、小脳では20~30分、

大脳皮質では 30~40 分、視床では 90~120 分でピークとなり、その後各部位共に放射能は徐々に低下した。3C では、約 1/5 の部位で良好な fitting が得られなかった。2C および Logan Plot では、どの部位でも安定した分布容積(DV)が得られ、両者で選ばれた DV はよく一致していた。2C で得られた DV は視床で  $34.3 \pm 6.9$  (ml/ml) と最も大きく、つづいて脳幹  $24.7 \pm 5.7$ 、小脳  $17.8 \pm 2.0$ 、基底核  $17.6 \pm 3.7$ 、大脳皮質 (前頭葉  $14.6 \pm 2.5$ 、頭頂葉  $14.2 \pm 2.3$ 、側頭葉  $14.6 \pm 2.4$ 、後頭葉  $13.2 \pm 2.6$ ) の順で低下した。この結果は、死後脳で測定されている nAChR 密度と良く相関していた。また、様々な撮像時間のデータを用いて DV を算出し、比較したところ、2C で算出した DV には比較的安定し、4 時間撮像と 6 時間撮像では高い相関を示した。大脳皮質に限れば、60 分間の短時間収集によって得られた DV と 6 時間収集によって得られた DV と良好な相関が得られた。

考察： 2C および Logan plot を用いて算出した DV の変動係数は、関心領域を設定した全ての部位において 10%以下と小さく、モデルの妥当性が示された。様々な撮像時間のデータを用いて解析を行った結果、変動係数は撮像時間の増加とともに小さくなったことから、6 時間撮像のデータから算出した分布容積が最も信頼性が高いと考えられた。得られた DV は剖検によって報告されている脳内の nAChR 密度と良く相関した。さらに、2C においては、関心領域を設定したほぼ全ての領域で 4 時間撮像と 6 時間撮像により算出した分布容積に高い相関が認められたことから、投与直後から 4 時間の撮像により、臨床診断的に実用可能な分布容積は算出可能であると考えられた。また、大脳皮質に限れば 60 分撮像 2C によって得られた DV と 6 時間撮像によって DV に良好な相関を認めた。以上の結果から、実用的には 4 時間収集を行い 2C モデルを用いて解析することによって nAChR の定量的評価が可能と考えられた。また、長時間の検査が困難な症例では大脳皮質の評価に限れた 60 分間程度の短時間収集でも評価可能であることが示唆された。

結論： 123I-5IA の連続 SPECT 収集データを 2-コンパートメントモデルあるいは Logan plot によって求めた分布容積によって、nAChR 結合能の指標とすることが出来ることを示した。

参考文献： Pimlott SL, Piggott M, Owens J, et al., Nicotine acetylcholine receptor distribution in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease, and vascular dementia: In vitro binding study using 5-[<sup>125</sup>I]-A-85380. Neuropsychopharmacology, 2003.

## 2) ニコチン性アセチルコリン受容体結合能の機能画像の作成についての研究

目的： nAChR の機能画像が作成されると従来の関心領域単位の解析ではなく、画像として視覚的評価が可能となる。また、SPM などの統計画像を用いた検討が可能となる。

方法： 喫煙歴のない健常ボランティア 5 名(男/女=1/4：年齢  $20.4 \pm 2.3$  才 (= mean  $\pm$  SD))を対象とした。約 165MBq の 5-IA の静脈注射と同時に、三検出器型 SPECT 装置による 2 時間の dynamic SPECT 収集、3、4、5、6 時間を中心とする 20 分間の dynamic



SPECT 収集を施行した。また、同時に肘動脈より経時的に約 30 点の動脈採血を施行した。大脳皮質、視床、脳幹、小脳に関心領域を設定し、放射能の時間変化を求めた。動脈血から TLC を用いて求めた代謝産物を除いた 5-IA の放射能を入力関数とし、2 コンパートメントモデルを用いてトレーサ分布容積  $DV_c$  を求めた。また、静注から 4 時間までのデータを使い Logan plot を用いて nAChR の結合能の画像 nAChR DV 画像を得た。この nAChR DV 画像において上記の関心領域の平均値( $DV_p$ )を求め、 $DV_c$  と比較した。

結果： 得られた画像は、視覚的に SPECT として十分 S/N を有すると判断された (Figure1)。

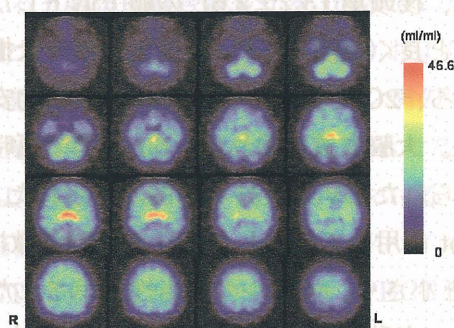


Figure1. nAChR機能画像の代表例

4 時間の収集を行った 5 名の  $DV_c$ (ml/ml)は、前頭葉  $13.4 \pm 0.4$ 、頭頂葉  $13.5 \pm 1.0$ 、側頭葉  $13.6 \pm 0.9$ 、後頭葉  $11.1 \pm 0.7$ 、基底核  $17.3 \pm 0.8$ 、視床  $28.7 \pm 2.1$ 、脳幹  $21.2 \pm 1.5$ 、小脳  $17.5 \pm 2.0$  で、視床でもっとも高く、脳幹、小脳および基底核、大脳皮質の順で低下し、大脳皮質では後頭葉が低値であった。また、 $DV_p$  はそれぞれ前頭葉  $13.1 \pm 0.6$ 、頭頂葉  $13.2 \pm 0.6$ 、側頭葉  $13.4 \pm 0.8$ 、後頭葉  $11.5 \pm 0.5$ 、基底核  $15.9 \pm 1.2$ 、視床  $27.5 \pm 2.3$ 、脳幹  $19.9 \pm 1.5$ 、小脳  $16.9 \pm 1.9$  で、 $DV_c$  に比較して脳幹および側頭葉で有意に低値であった ( $p < 0.05$ )。  $DV_p$  と  $DV_c$  の間に良好な相関関係 ( $DV_p = 0.907 * DV_c + 1.0$ ,  $R^2 = 0.965$ ) を認めた (Figure 2)。

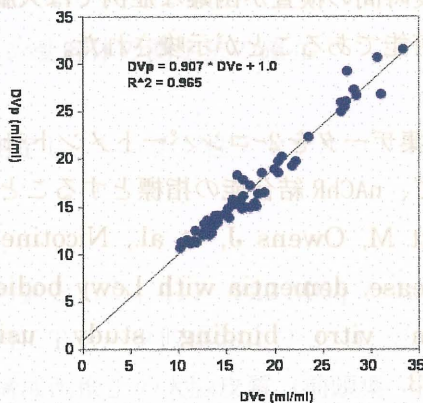


Figure2.  $DV_c$ と $DV_p$ の相関関係

考 察： Logan plot にて、nAChR 結合能の機能画像を求めることを試みた。Logan plot にて健常ボランティア 5 名全例で良好な nAChR DV 画像が得られた。この画像から求めた各領域の結合能の分布容積  $DV_p$  は、2-compartment model によって求めた分布容積  $DV_{2c}$  に比較して、後頭葉では高く、他の領域では低くなる傾向を認めた。この結果は、 $DV_c$  に比較して  $DV_p$  は高集積部位では過小評価となり、定収部位では過大評価となるシステムティックな誤差の存在が示唆された。しかし、実際の両者の相違は少なく、 $DV_p$  と  $DV_c$  の間に  $R^2 = 0.965$  の良好な相関関係を認めた。この結果は、Logan plot による nAChR 機能画像が nAChR 分布容積の定量画像として用いることができると考えられた。



結論： 静注より4時間までの5IA SPECT収集と動脈採血を行い、Logan plotを用いてnAchR結合能の定量的機能画像が得られることを示した。

### 3) 喫煙がニコチン性アセチルコリン受容体結合能に及ぼす影響の検討

喫煙によるニコチンの吸収によるnAchRの変化を測定することは、生理的なnAchR動態を知ることばかりか、近年話題となっている禁煙法の科学的検討、また、喫煙習慣を有する患者での検討などに有用である。そこで、健常者において喫煙がnAchR結合能に及ぼす影響について検討した。

方法： 1日20本以上の喫煙を3年間以上続けている若年健常者6名(男/女=5/1、26~32才( $28.0 \pm 3.3$ 才: mean  $\pm$  sd))を対象とした。各対象者に喫煙4時間後(喫煙中)と20日間の禁煙後(禁煙中)の2回の5-IA SPECT検査を行った。各検査は、約167MBqの5-IAの静脈注射と同時に三検出器型SPECT装置による120分間のdynamic SPECT収集、続いて、3、4、5および6時間を中心とする20分間のdynamic SPECT収集を行った。SPECT原画像からFBP法による再構成およびChang法による減衰補正を行いdynamic SPECT断層像を得た。大脳皮質(前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉)、基底核、視床、脳幹、小脳に関心領域を設定し、各領域の放射能時間変化を求めた。また、29点の採血によって得た動脈血からTLCを用いて求めた代謝産物を除いた5-IAの放射能を入力関数とし2-compartment modelを用いて分布容積(ml/ml)を求めた。

結果： 各関心領域の放射能は、すべての症例において禁煙中に比較して喫煙中で早期にピークとなり、その後早期に低値となった(図1)。

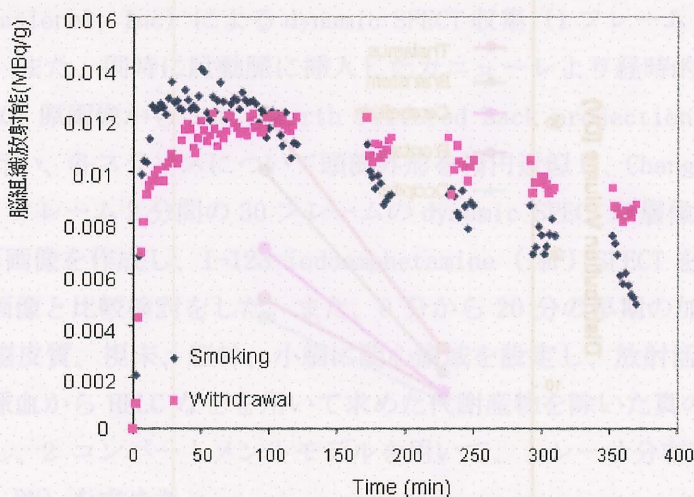


図1. 典型的な脳放射能時間曲線

喫煙中の分布容積  $DV_s$  は禁煙中の分布容積  $DV_w$  に比較して全症例のすべての領域で低値であった。平均の分布容積は、前頭葉  $DV_s$   $9.5 \pm 2.1$  ( $DV_w$   $16.6 \pm 2.5$ )、頭頂葉  $9.7 \pm 2.2$  ( $16.8 \pm 3.1$ )、側頭葉  $9.5 \pm 1.9$  ( $16.5 \pm 2.7$ )、後頭葉  $8.7 \pm 1.8$  ( $15.2 \pm 2.8$ )、基底核  $10.0 \pm 2.0$  ( $18.5 \pm 3.1$ )、視床  $12.8 \pm 3.3$  ( $30.8 \pm 4.4$ )、脳幹  $11.0 \pm 2.5$  ( $26.4 \pm 4.1$ )、小脳  $9.4 \pm 2.0$  ( $20.4 \pm 3.5$ )で、すべての領域で  $DV_w$  に比較して  $DV_s$  は有意に低値であった( $p < 0.01$ )。

喫煙経験の無い健常者を対象として求めた各領域の分布容積と比較して、 $DV_n$  は有意差を認めず、 $DV_s$  は有意に低値( $P < 0.05$ )であった(表1)。



	Volume of distribution (DV)		
	Non-Smoker <sup>1</sup>	Smoker(smoking)	Smoker(withdrawal)
Frontal	14.6 ± 2.5	9.5 ± 2.1	16.6 ± 2.5
Parietal	14.2 ± 2.3	9.7 ± 2.2	16.8 ± 3.1
Temporal	14.6 ± 2.4	9.5 ± 1.9	16.5 ± 2.7
Occipital	13.2 ± 2.6	8.7 ± 1.8	15.2 ± 2.8
B. Ganglia	17.6 ± 3.7	10.0 ± 2.0	18.5 ± 3.1
Thalamus	34.3 ± 6.9	12.8 ± 3.3	30.8 ± 4.4
Brainstem	24.7 ± 5.7	11.0 ± 2.5	26.4 ± 4.1
Cerebellum	17.8 ± 2.0	9.4 ± 2.0	20.4 ± 3.5

DV are given in ml/ml.

1. Mamede M, et al. J Nucl Med 45:1458-70,2004.

表1. 喫煙習慣を有しない被検者と喫煙者のnAchR分布容積の比較

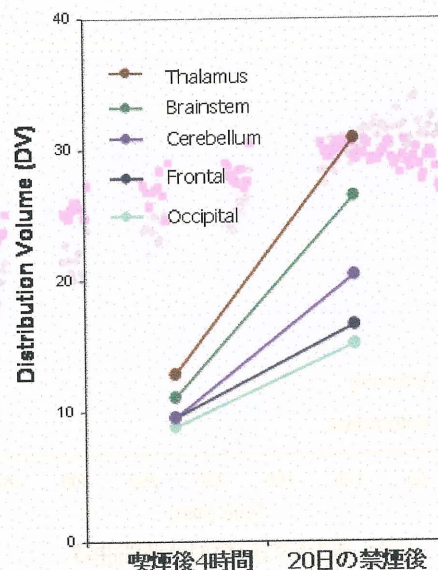


図2. 喫煙後4時間および20日の禁煙後のnAchRの分布容積の変化

考察：ニコチンの体内半減期を考慮すると喫煙4時間後のニコチン濃度は十分に低くnAchRのDVに影響しないと考えられる。これを考慮すると喫煙常習者におけるnAchRのDVが喫煙後4時間で禁煙20日後および非喫煙者に比較して低値であった理由として、(1) 喫煙によるニコチン濃度上昇によってnAchRのdown-regulationが存在した、あるいは、(2) 喫煙によるニコチンの代謝産物が受容体を占有していた、

2つの可能性が考えられた。両者の鑑別には、喫煙後のニコチンおよびその代謝産物濃度の測定やより詳細な nAChR 結合能の時間変化測定が必要であると考えられた。

結論： 5IA SPECT によって、in vivo において喫煙負荷によるニコチン受容体の変化の描出が可能であった。脳変性疾患の病態解析のみならず、禁煙法への科学的根拠を与えるなど今後の応用が期待された。

### 3) アルツハイマー病におけるニコチン性アセチルコリン受容体結合能に関する研究

目的： 認知機能低下にアセチルコリン作動性神経の関与が考えられているアルツハイマー病患者における 5IA 結合能を求めた。また、パーキンソン病患者について基礎的検討を行った。

方法： アルツハイマー病患者 8 名 (AD 群：男性 5 名、女性 3 名、年齢  $67.0 \pm 13.9$  歳) および喫煙歴のない健常者 6 名 (NV 群：男性 5 名、女性 1 名、年齢  $57.8 \pm 15.1$  歳) を対象とした。約 105MBq の 5-IA を静脈内投与直後より、三検出器型 SPECT 装置 (PRISM3000, Picker International, Inc) による dynamic SPECT 収集 (1 フレーム 2 分間 30 フレーム) を行った。また、同時に肘動脈に挿入したカニューレより経時的な動脈血採血を施行した。SPECT 原画像から Butterworth filtered back projection 法によって横断像の再構成を行い、各スライスについて頭部外形を楕円近似し、Chang 法を用いて減衰補正を行い、1 フレーム 2 分間の 30 フレームの dynamic SPECT 断層像を得た。40 分から 60 分の加算画像を作成し、I-123 iodoamphetamine (IMP) SPECT を用いて得られた各患者の血流画像と比較検討をした。また、0 分から 20 分の早期の加算画像を参照画像として、大脳皮質、視床、脳幹、小脳に関心領域を設定し、放射活性能の時間変化を求めた。動脈血から HPLC などを用いて求めた代謝産物を除いた真の 5-IA の放射能を入力関数とし、2 コンパートメントモデルを用いて、トレーサ分布容積 (volume of distribution, DV) を求めた。

結果：トレーサの集積はすべての群で視床でもっとも高く、脳幹、小脳、大脳皮質の順に高値であった。また、いずれの群においても大脳皮質内では頭頂葉後頭葉領域にて低い傾向を認めた。AD 群では NV 群に比較して大脳皮質の集積低下領域を認め、その範囲は IMP SPECT 画像における血流低下領域より広範であった。DV は、AD 群において NV 群に比較して、すべての大脳皮質領域において低値であった。さらに、小脳、視床、脳幹においても低下傾向を認めた。

考察： 病理学的にはアルツハイマー病患者の大脳皮質ではアセチルコリン受容体密

度の低下を認める。今回の研究における大脳皮質全般におよぶ DV の低下はこの病理学的所見と合致するものである。小脳や脳幹においても集積を認め、これらの領域にも特異的結合が存在する可能性が示唆された。この結果から小脳や脳幹を参照部位とする非侵襲的な解析モデルの適応は困難であると思われた。脳集積は 60 分付近でピークとなり定量測定にはより長時間の計測の必要性が示唆された。

結論： 5IA SPECT を用いてアルツハイマー病において nAChR 結合能低下の検出が可能であると考えられた。定量測定には、動脈採血が不可欠であり 90 分以上の収集時間が必要であった。

#### 4) パーキンソン病におけるニコチン性アセチルコリン受容体結合能に関する研究

目的： パーキンソン病は、黒質線状体のドパミン神経の脱落により振戦、無動、固縮および姿勢保持障害の運動障害が出現するとされている。このためパーキンソン病の治療はおもにドパミン神経機能の低下を補う薬物投与である。しかし、振戦を中心とする症状には抗コリン剤が用いられ、症状発現にはコリン神経の相対的亢進が関与すると考えられてきた。また、パーキンソン病では早期より認知機能障害が出現することが知られている。近年パーキンソン症候と痴呆を合併するレビイ小体病(DLB)の概念が確立しつつあり、DLB ではコリンエステラーゼ阻害剤が有効であることが分かってきた。このようにパーキンソン病の症状発現には、ドパミン神経ばかりでなく、アセチルコリン作動神経の機能も深く関与すると考えられる。剖検の報告でもパーキンソン病ではニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)の低下が報告されている。本研究では我々の開発した nAChR の SPECT 用リガンドである 5IA を用いて、パーキンソン病の振戦を主訴とする症例と無動を主訴とする症例の nAChR 結合能を比較検討した。

対象と方法： パーキンソン病患者 12 名 (平均年齢  $67.4 \pm 7.9$  才 : mean $\pm$ SD) を対象として、約 165 MBq の [I-123]-5IA を静注し、投与 1 時間 30 分後までの連続した頭部の 1 フレーム 1 分の SPECT データ収集を行った。続いて、静注後 2、3、4 時間中心の SPECT 撮像を行った。得られた SPECT 画像上に大脳皮質各領域、小脳および脳幹の 7 カ所に関心領域を設定し、各部位の時間放射能曲線を求めた。得られた時間放射能曲線と血液中の時間放射能曲線のデータから、ローガンプロットを用いて脳各部位の分布容積 DV を算出した。なお、血液からの [I-123]-5IA の入力関数は、血液中の放射能を経時的に採取し、TLC で分析することにより求めた。続いて、パーキンソン病患者の中から臨床的に認知機能障害を認めず振戦を主訴とし無動・固縮をほとんど認めない 5 症例 (T 群 :  $67.2 \pm 7.8$  才)、無動を主訴し振戦をほとんど認めない 5 症例 (A 群 :  $69.4 \pm 8.8$  才) を抽出し、その 5IA の DV を検討した。対照として、10 名の健常



者（平均年齢 37.3±19.4 才）に同様の検査を施行した。

結果：ローガンプロットによって求めた脳の各部位の DV は、PD 群の 5IA の分布容積 DV は、健常者(NC)の DV に比較して、視床、脳幹、基底核、前頭葉、頭頂葉にて有意な低下を認めた（図 1）。

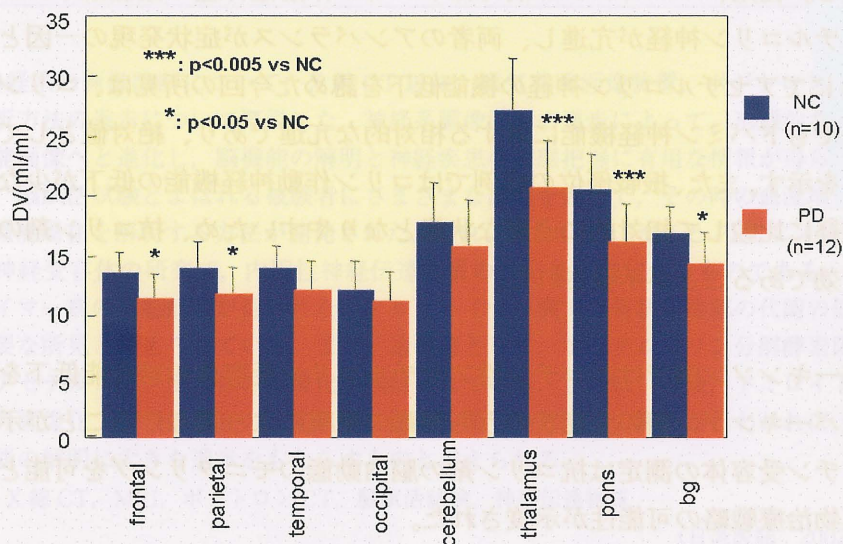


図1. PD群および健常者(NC)の5IA分布容積(DV)の比較

A 群では対照群に比較して、視床、脳幹に加えてすべての大脳皮質にて DV の有意な低下を認めた。T 群では視床での低下のみが有意であった（図 2）。

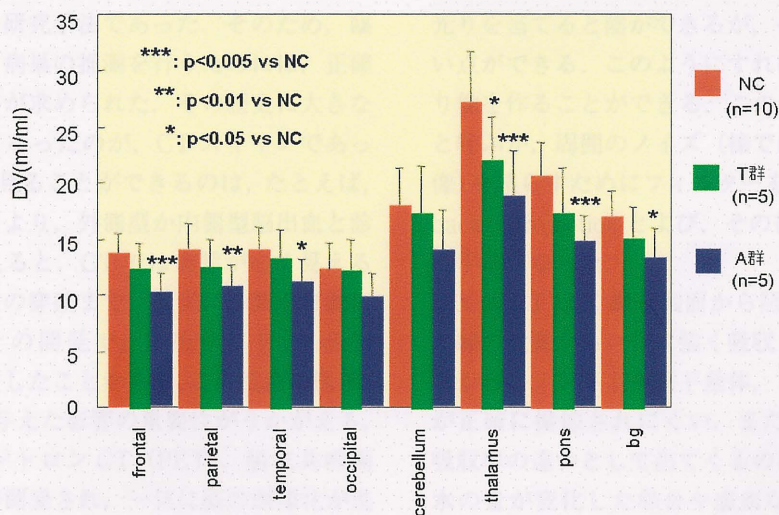


図2. T群、A群および健常者(NC)の5IA分布容積の比較

考察： T群とA群を合わせたパーキンソン病患者全体では、視床、脳幹および前頭葉におけるDVの低下を認めた。また、他の領域でも低下傾向を認めた。この結果は、これまでの剖検の報告と一致するものである。ニコチン性アセチルコリン受容体はおもに前シナプスに存在することから、DVの低下であることはニコチン神経機能低下を示すと考えられる。従来、パーキンソン病ではドパミン作動性神経の機能低下によって、相対的にアセチルコリン神経が亢進し、両者のアンバランスが症状発現の一因とされてきた。in vivoにてアセチルコリン神経の機能低下を認めた今回の所見は、コリン神経の亢進はあくまでもドパミン神経機能に対する相対的な亢進であり、絶対値としては低下していることを示す。また、振戦優位の症例ではコリン作動神経機能の低下が少ないため、ドパミン神経に比較して相対的に過剰な状態となりやすいため、抗コリン剤の投与が症状改善に有効であることが示唆された。

結論： パーキンソン病ではニコチン性アセチルコリン受容体の結合能低下を認めた。その低下はパーキンソン病の主症状のうち無動の発現により関与することが示唆された。また、ニコチン受容体の測定は抗コリン剤の脳内動態のモニタリングを可能とし、より客観的な薬物治療戦略の可能性が示唆された。