

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2008

課題番号：20790839

研究課題名 (和文) PET を用いた精神疾患におけるドーパミン機能解明に向けた受容体密度の迅速測定

研究課題名 (英文) Development of shortened PET measurement method for investigation of the dopamine function in psychiatric disorders

研究代表者

生駒 洋子 (IKOMA YOKO)

奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科・特任助教

研究者番号：60339687

研究成果の概要：

1回のPET検査で複数回の放射性薬剤を投与する複数回投与法を用い、短時間で簡便にドーパミンD<sub>2</sub>受容体密度を測定する新しい手法を開発した。50分間隔で3回[<sup>11</sup>C]racloprideを投与する測定プロトコルを確立し、シミュレーションによって受容体密度の推定精度を評価した結果、推定値は真値に比べやや過大評価されたものの、推定値と真値は良い相関を示した。また、本手法を用いたサルのPET検査においても、得られた受容体密度は従来法による値と類似しており、本手法の妥当性が確認された。本手法により、150分のPET検査でドーパミンD<sub>2</sub>受容体密度を測定することが可能となった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
年度			
総計	1,700,000	510,000	2,210,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：PET, ドーパミン, 受容体, 結合能, [<sup>11</sup>C]raclopride, 複数回投与法

## 1. 研究開始当初の背景

ドーパミン作動性神経系は、統合失調症、パーキンソン病、薬物依存症など多くの精神神経疾患に関連すると考えられている。その中でも、抗精神病薬のドーパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用と臨床力価がよく相関すること、統合失調症患者の死後脳研究において線条体で

D<sub>2</sub>受容体数の増加が報告されたことなどから、統合失調症の病態とドーパミンD<sub>2</sub>受容体との関連が注目されてきた。

PETは、脳神経受容体、トランスポーターなどの脳神経伝達機能を生体において定量的に画像化することができ、ドーパミンD<sub>2</sub>受容体のアンタゴニストである放射性リガ

ンド $^{[14C]}$ raclopride を用いた PET イメージングは、ドーパミン機能評価、精神神経疾患の病態解明に向けた有用な手段として期待されている。しかし、通常の1回のPET検査では、 $^{[14C]}$ raclopride の受容体への結合量を求めることはできても、受容体密度そのものを定量することはできない。そこで、モル数を変えて放射性リガンドを複数回投与し、受容体へのリガンド結合量の変化をPETで測定することにより、受容体密度そのものを体外計測するといった考えが提案され、生体におけるドーパミン  $D_2$  受容体密度の定量も試みられている。この場合、比放射能を変えた $^{[14C]}$ raclopride を複数回投与し、コンパートメントモデル解析あるいはグラフプロットにより受容体密度を算出する。しかし、コンパートメントモデル解析法は動脈採血、代謝分析を必要とするため測定が煩雑で被検者への負担も大きく、また非線形最小二乗法でモデルパラメータを推定するため、計算が複雑で推定精度も悪い。一方のグラフプロット法は、数学的にシンプルな方法で受容体密度を算出できるという利点がある反面、1回のPET撮像に1時間以上かかるうえ、比放射能を変えた2回目のPET撮像は1回目の $^{[14C]}$ raclopride の放射能の十分な減衰を待たなければならないため、検査時間が長くなる。また、2回の撮像間で被検者の生理条件が異なる可能性も高い。そのため、PETによる受容体計測を臨床疾患研究に応用するには、簡便で精度の高い脳内受容体密度の測定法の開発が必要である。

我々はこれまで、1回のPET検査で2種類の放射性薬剤を投与し、血流や酸素代謝、糖代謝といった脳機能を短時間で定量する手法を開発してきた。そこで、これらの手法を受容体計測に応用し、1回の検査で比放射能を変えた $^{[14C]}$ raclopride を複数回投与してドーパミン  $D_2$  受容体結合の変化を簡易な方法で定量することができれば、受容体密度を短時間、高精度で測定することが可能になり、臨床疾患研究への応用が広がると考えた。

## 2. 研究の目的

従来の受容体密度測定法は、測定・解析手法が煩雑で確立されていないことから、臨床疾患研究への応用は限られていた。そこで、1回のPET検査で複数回の薬剤投与を行う複数回投与法を用い、測定時間の短縮、簡略化を実現する新しい生体の受容体密度測定法を開発し、精神神経疾患におけるドーパミン機能評価に役立てることを目的とした。本研究では、特に $^{[14C]}$ raclopride を用いたサルのドーパミン  $D_2$  受容体密度の測定において、3回連続投与による測定プロトコルを確立し、シミュレーションおよび実測データを用いて提案手法の妥当性を評価した。

## 3. 研究の方法

### (1) 受容体密度定量法の確立

通常の $^{[14C]}$ raclopride 単回投与において受容体結合能 (BP) の推定に用いられている simplified reference tissue model (SRTM) を複数回投与に拡張し、連続投与で変化するBPを投与時ごとに推定する新しい解析モデル multiple injection simplified reference tissue model (MI-SRTM) を構築した。また、受容体密度の算出に広く用いられている平衡グラフプロット法を応用し、MI-SRTMにより得られたBPの変化と測定された対象領域、参照領域の時間放射能曲線 (TAC) から受容体密度を定量する multiple injection graphical analysis (MI-GA) を確立した。

### (2) 測定プロトコルの確立

実測データのノイズ、受容体結合の変化を模擬したコンピュータシミュレーションを行い、raclopride の投与モル数、投与間隔などの測定条件を変えた場合のBPの変化を調べ、3回連続投与法のPET測定プロトコルを確立した。

### (3) シミュレーションによる提案手法の評価

本研究で確立された測定プロトコルを用い、様々な受容体密度を想定したシミュレー

ション TAC を作成した。これらの TAC に対し、MI-GA 法によって受容体密度を推定し、推定値と真値を比較した。

#### (4) サルの PET 測定

[<sup>11</sup>C]raclopride の 3 回連続投与プロトコルを用いてサルの PET 検査を行い、MI-GA 法によってドーパミン D<sub>2</sub> 受容体密度を測定し、従来法と比較した。

### 4. 研究成果

#### (1) 測定プロトコルの確立

シミュレーションにより、raclopride の投与モル数と SRTM による BP 推定値の関係を調べたところ、投与モル数が増加するにつれ BP 値は減少したが、40nmol/kg を超えると変化量が小さくなり、MI-GA 法の条件を満たさなくなることが分かった。この結果を基に、MI-GA 法が成立する範囲で BP 推定値が高、中、低となるように、3 回の raclopride 投与モル数を 1.5nmol/kg、10nmol/kg、30nmol/kg とした。また、スキャン時間と BP 推定精度の関係を調べたところ、スキャン時間が 50 分以上であれば、標準偏差 5%以下で BP を推定できることが分かった。これより、50 分間隔で 3 回 [<sup>11</sup>C]raclopride を投与するプロトコルを確立した。

#### (2) シミュレーションによる提案手法の評価

シミュレーションによって受容体密度の推定値と真値との関係を調べたところ、推定値は真値に比べやや過大評価されたものの、両者は良い相関を示し、本手法により受容体密度が推定できることが分かった。

#### (3) サルの PET 測定

サルの線条体および小脳における測定 TAC を図 1 に示す。ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体密度が高い線条体では、raclopride の投与モル数を増やすにつれ BP 値が低下した。MI-GA 法による解析の結果、健常サルにおける線条体の受容体密度は約 32pmol/mL となり、*in vitro* ある

いは従来法による PET 測定値と類似していた。

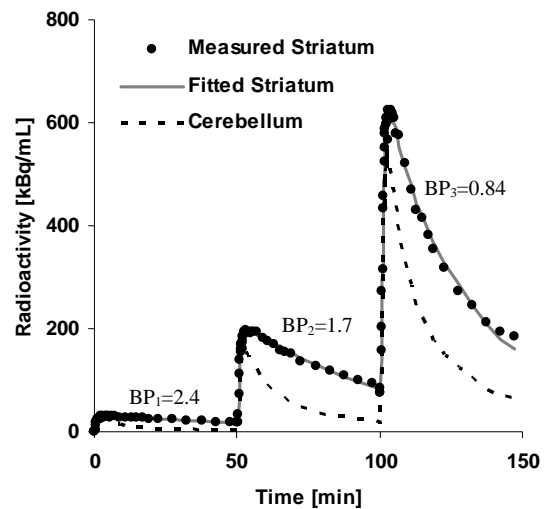


図 1 [<sup>11</sup>C]raclopride 3 回連続投与によるサル PET 検査の測定時間放射能曲線

本手法により、これまで数日かかることもあったサルのドーパミン D<sub>2</sub> 受容体密度の測定を 150 分で行うことが可能となった。今後は、ヒトにおける受容体密度測定を対象に、測定プロトコルの最適化を行いたい。ヒトの PET 受容体密度測定において検査時間の短縮が実現すれば、臨床応用の可能性が広がり、精神神経疾患におけるドーパミン機能の評価、さらには疾患の病態解明、治療評価に役立つものと期待される。

本研究の成果は、Neuroreceptor Mapping 2008 および第 48 回日本核医学会で発表された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 2 件)

① 生駒洋子, 渡部浩司, 林拓也, 湊小太郎, 飯田秀博 ([<sup>11</sup>C]raclopride 複数回投与による PET を用いた受容体結合能変化の短時間測定) 第 48 回日本核医学会, 2008. 10. 26, 千葉

② Ikoma Y, Watabe H, Hayashi T, Iida H (Quantitative assessment of changes in binding potential with reference tissue

model and multiple injection of  
[<sup>11</sup>C]raclopride) Neuroreceptor Mapping  
2008, 2008.07.18, Pittsburgh, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

生駒 洋子 (IKOMA YOKO)

奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科・特任助教

研究者番号：60339687

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：