

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 14 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591287

研究課題名(和文)PETを用いたアデノシン受容体とパーキンソン病の不随意運動の関係についての研究

研究課題名(英文)A PET study for relation of adenosine receptors with involuntary movements in Parkinson's disease

研究代表者

三品 雅洋(Mishina, Masahiro)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70322518

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：アデノシンA1受容体(A1R)はドパミンD1受容体と、アデノシンA2A受容体(A2AR)はドパミンD2受容体と相反する作用を持つ。本研究では、未治療パーキンソン病(dPD)の安静時振戦と固縮に対する線条体ドパミントランスポータ(DAT)・ドパミンD2受容体(D2R)・A1R・A2ARの関与につき、<sup>11</sup>C-CFT・<sup>11</sup>C-RAC・<sup>11</sup>C-MPDX・<sup>11</sup>C-TMSX PETを用いて検討した。その結果、dPDの安静時振戦と固縮の重症度は、被殻後部でのDATの低下が関与していたが、A1R・A2AR・D2R密度は有意な関連を見いだせなかった。複数の神経系の代償が存在するため、一定の傾向が示されなかった。

研究成果の概要(英文)：At the dopaminergic synapse, the adenosine A1 receptors (A1Rs) negatively interact with the dopamine D1 receptor (D1R) in direct pathway neurons and the adenosine A2A receptors (A2ARs) in indirect pathway neurons. The A1R is also found presynaptically, where it is involved in regulation of the dopaminergic system. In addition, the A2AR negatively interacts with the dopamine D2 receptor (D2R) in indirect pathway neurons. The aim of this study was to investigate relationship of striatal density of A1Rs, A2ARs, dopamine transporters (DATs) and D2Rs in resting tremor and rigidity in Parkinson's disease (PD) using positron emission tomography (PET). PET demonstrated significant correlation between the subscores and the density of DATs in the posterior putamen, but not the density of A1Rs, A2ARs and D2Rs. Our study suggested that tremor at rest and rigidity was involved in reduction of DAT in posterior putamen, but not showed the significant relationship with the density of A2AR and D2R.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

 キーワード：パーキンソン病 安静時振戦 固縮 アデノシンA1受容体 アデノシンA2A受容体 ドパミンD2受容体  
ドパミントランスポータ PET

1. 研究開始当初の背景

アデノシン A<sub>1</sub> 受容体は、大脳全体に存在し、大脳基底各回路の直接路においてはドパミン D<sub>1</sub> 受容体と相反する作用があり、間接路においてはアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体を抑制するとともに、直接路・間接路のドパミンシナプス前機能を調節する。一方、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体は、ドパミンが豊富な線条体に多く存在し、間接路においてドパミン D<sub>2</sub> 受容体と相反する作用がある。したがって、ドパミンが欠乏するパーキンソン病においてはアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体を抑制するとパーキンソニズムが軽減し、2013 年にはアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体拮抗薬が抗パーキンソン病薬として本邦で使用できるようになった。

私たちは <sup>11</sup>C-MPDX PET を用いてヒトの脳内アデノシン A<sub>1</sub> 受容体密度を、<sup>11</sup>C-TMSX PET を用いてアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体密度を画像化することを実現した。

未治療パーキンソン病では、線条体のアデノシン A<sub>1</sub> および A<sub>2A</sub> 受容体密度は健常者と有意差がなかったが、抗パーキンソン病薬によるジスキネジアを有するパーキンソン病患者では有意に被殻のアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体密度が増加していた。これは過去の剖検脳・動物での研究や、私たちの研究の後に発表された別なりガンドを使用した PET 研究の結果と一致した。未治療パーキンソン病のパーキンソニズムの左右差に着目すると、重症側は軽症側と比べて被殻アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体密度は有意に少なかった。すなわち、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体と相反する作用を持つアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の密度は、パーキンソニズムの左右差を軽減する方向で変化していた。未治療パーキンソン病患者が抗パーキンソン病薬投与を開始すると、被殻アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体密度は有意に増加した。治療開始によりアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の代償が軽減されたと推察する。また、アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体がジスキネジア発現前に増加し始めることを、初めて明らかにした。

2. 研究の目的

<sup>11</sup>C-CFT・<sup>11</sup>C-RAC・<sup>11</sup>C-MPDX・<sup>11</sup>C-TMSX PET を用いて、未治療パーキンソン病における安静時振戦と固縮に対する線条体ドパミントランスポーター・ドパミン D<sub>2</sub> 受容体・アデノシン A<sub>1</sub> および A<sub>2A</sub> 受容体密度の関与を検討した。

3. 研究の方法

未治療パーキンソン病患者 19 例。

PET 装置は東京都健康長寿医療センター研究所に設置されている SET-2400W (島津製作所製) を用いた。

患者のうち 10 例において、<sup>68</sup>Ga/<sup>68</sup>Ge 線源を用いたトランスマッションスキャンの後、700MBq の <sup>11</sup>C-MPDX 静注後無採血 60 分のダイナミックスキャンで行った。小脳を参照領域とした Logan 法を用いて尾

状核頭部・被殻前部および後部の MPDX 結合能 (DVR) を計算した。

9 例に <sup>68</sup>Ga/<sup>68</sup>Ge 線源を用いたトランスマッションスキャンの後、<sup>11</sup>C-TMSX PET は無採血 60 分のダイナミックスキャンで行い、大脳皮質を参照領域とした Logan 法を用いて DVR を計算した。<sup>11</sup>C-TMSX の光学異性体を防止するため、その合成や PET スキャンなどの過程は薄暗くした部屋で行った。また、その 9 例で、<sup>11</sup>C-CFT PET・<sup>11</sup>C-RAC PET はスタティックスキャンで行い、尾状核頭部・被殻前部および後部の CFT・RAC 集積係数 (URI) = (関心領域-小脳) / 小脳を算出した。

それぞれのパラメータは回帰分析を行い、p 値が 0.05 以下を有意とした。

4. 研究成果

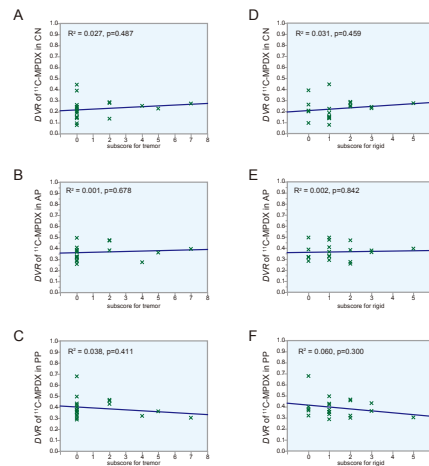


図 1 MPDX 結合能と振戦・固縮スコアの相関

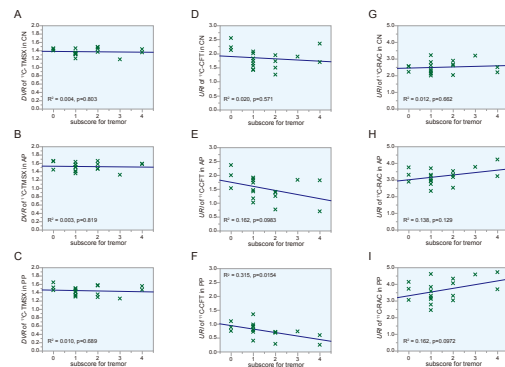


図 2 TMSX 結合能・CFT・RAC 集積と振戦スコア

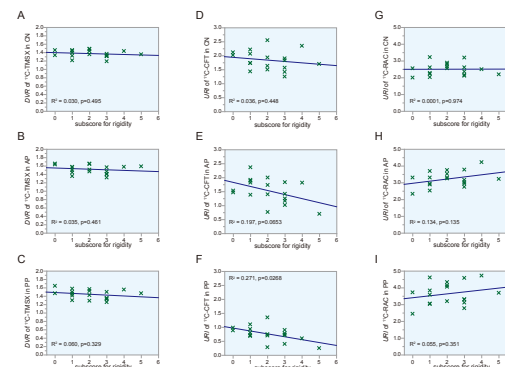


図 3 TMSX 結合能・CFT・RAC 集積と固縮スコア

被殻後部における CFT の *URI* は安静時振戦・固縮ともに有意な負の相関があった (図 2F・3F) が、MPDX (図 1)・TMSX の *DVR* と RAC の *URI* (図 2・3) は相関がなかった。

未治療パーキンソン病の安静時振戦と固縮の重症度は、被殻後部でのドパミントランスポータの低下が関与していたが、ドパミン  $D_2$  受容体、アデノシン  $A_1$  および  $A_{2A}$  受容体は有意な関連を見いだせなかった。被殻のアデノシン  $A_{2A}$  受容体とドパミン  $D_2$  受容体、シグマ  $_1$  受容体分布は非対称なドパミン減少を是正する方向で代償している。複数の神経系の代償が存在し、その関与の程度に個体差があるため、一定の傾向が示されなかったのかもしれない

#### 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)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① 三品雅洋 : 特集 脳神経・頭頸部 update2013、神経疾患における大脳基底核 PET イメージング。臨床放射線, Vol 58, No 10, 1319-1324, 2013
- ② 三品雅洋 : 特集 4 PET による神経・精神疾患の分子イメージング、パーキンソン病の分子イメージング。PET Journal No 22 (summer) , 44-46, 2013
- ③ Mishina M, Kimura Y, Naganawa M, Ishii K, Oda K, Sakata M, Toyohara J, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K: Differential effects of age on human striatal adenosine  $A_1$  and  $A_{2A}$  receptors. Synapse, 66(9) 832-839, 2012
- ④ Mishina M, Ishii K, Suzuki M, Kitamura S, Ishibashi K, Sakata M, Oda K, Hamamoto M, Kominami S, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K. Striatal Distribution of Dopamine Transporters and Dopamine  $D_2$  Receptors at Different Stages of Parkinson's Disease—A CFT and RAC PET Study. The Neuroradiology Journal 24(2), 235-241, April 2011
- ⑤ Mishina M, Ishiwata K, Naganawa M, Kimura Y, Kitamura S, Suzuki M, Hashimoto M, Ishibashi K, Oda K, Sakata M, Hamamoto M, Kobayashi S, Katayama Y, Ishii K: Adenosine  $A_{2A}$  Receptors Measured with  $[^{11}C]$ TMSX PET in the Striata of Parkinson's Disease Patients. PLoS One 6:e17338; 1-8, 2011.

[学会発表] (計 6 件)

- ① 三品雅洋、石井賢二、鈴木正彦、橋本昌也、木村裕一、長縄美香、坂田宗之、織田圭一、豊原潤、片山泰朗、石渡喜一: パーキンソン病の振戦・固縮とドパミントランスポータ・ドパミン  $D_2$  受容体・アデノシン  $A_{2A}$  受容体の関係。第 53 回日本核医学会学術総会、2013 年 11 月 8 日~10 日、福岡
- ② Mishina M, Ishii K, Suzuki M, Nagayama H, Kitamura S, Hashimoto M, Naganawa M, Kimura Y, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Katayama Y, Ishiwata K: Relation of striatal density of adenosine  $A_{2A}$  receptors, dopamine transporter and dopamine  $D_2$  receptor with tremor at rest and rigidity in Parkinson's disease. The 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, June 16 - 20, 2013, Sydney
- ③ 三品雅洋、石渡喜一、石井賢二、木村裕一、鈴木正彦、橋本昌也、坂田宗之、織田圭一、豊原潤、北村伸、片山泰朗: 未治療パーキンソン病における被殻アデノシン  $A_1$  受容体密度。第 54 回日本神経学会総会、2013 年 5 月 29 日~6 月 1 日、東京
- ④ 三品雅洋、鈴木正彦、石井賢二、北村伸、長縄美香、木村裕一、橋本昌也、坂田宗之、織田圭一、豊原潤、小林士郎、片山泰朗、石渡喜一: ジスキネジアを呈するパーキンソン病における被殻アデノシン  $A_{2A}$  受容体密度- $[^{11}C]$ TMSX PET を用いた検討。第 24 回日本脳循環代謝学会総会、2012 年 11 月 8 日~9 日、広島
- ⑤ 三品雅洋、石井賢二、鈴木正彦、北村伸、橋本昌也、木村裕一、坂田宗之、織田圭一、豊原潤、片山泰朗、石渡喜一:  $[^{11}C]$ MPDX PET を用いた未治療パーキンソン病における被殻アデノシン  $A_1$  受容体結合能。第 52 回日本核医学会学術総会、2012 年 10 月 11 日~13 日、札幌
- ⑥ Mishina M, Ishii K, Suzuki M, Kitamura S, Hashimoto M, Kimura Y, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K: Evaluation of putaminal adenosine  $A_1$  receptors in drug naïve Parkinson's disease measured with  $[^{11}C]$ MPDX PET. The 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, June 17 - 21, 2012, Dublin

[図書] (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://plaza.umin.ac.jp/~mishina/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

三品 雅洋 (MISHINA MASAHIRO)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70322518

### (2) 研究分担者

鈴木 正彦 (SUZUKI MASAHIKO)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20266638

### (3) 連携研究者

石渡 喜一 (ISHIWATA KIICHI)

東京都健康長寿医療センター・研究所・  
研究部長

研究者番号：50143037

石井 賢二 (ISHII KENJI)

東京都健康長寿医療センター・研究所・  
研究副部長

研究者番号：10231135