

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 6月17日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23791469

研究課題名(和文) パーキンソン病モデルを用いた遂行機能障害の生体脳分子イメージング

研究課題名(英文) In vivo molecular neuroimaging for executive dysfunction in non-human primate model of Parkinson's disease

研究代表者

永井 裕司 (NAGAI YUJI)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員

研究者番号：20415409

研究成果の概要(和文)：1頭のサルに対してMPTPの投与を開始したところMPTP累積投与量1.0mg/kgにおいて運動機能が著しく障害され自発的に運動することが困難になった。ここで線条体DAT結合能を計測したところ、MPTP投与前の約5%まで低下していたため、運動機能障害の原因と考えられた。このような運動機能が著しく障害された個体が得られたため遂行機能障害の検出が困難となったが、MPTPに対する感受性について事前評価をする必要性や低用量反復投与によるPDモデル作成について検討する必要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：A monkey was developed very severe motor dysfunction after treatment of MPTP (1 mg/kg). In this state, dopamine transporter binding in the striatum measured by PET was reduced to about 5% of MPTP pretreatment level. Although it became difficult to assess the executive function, it was suggested the need to make a prior assessment of individual sensitivity to MPTP or consider the development of PD model using repetitive treatment of lower doses of MPTP.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：核医学(PETを含む)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病(PD)患者の神経心理検査に関する報告からPDの認知機能障害の本質は遂行機能障害で病初期から認められることがあるといわれている。遂行機能には多くのコンポーネントが含まれるが、PDでは特に注意セット変換や課題切り替えというコンポーネントに障害があると考えられている(Downes et al., 1989; Owen et al., 1992)。PD患者のPET研究において、病初期の前頭眼窩皮質D₁受容体結合能が低下する(Ouchi et al., 1999)、またD₂受容体結合能は病初期には健常者と差はないが、進行すると背外側前

頭前野、前部帯状回、視床内側で低下する(Kaasinen et al., 2000)、などの報告がある。これらの結果から線条体外D₁/D₂受容体と遂行機能障害との関係が示唆されるが、その関係を明らかにした報告はない。また運動症状に先行して障害される遂行機能コンポーネントが明らかになると早期発見やQOL向上につながると期待されるが、それについて研究するには将来PDになる可能性のある被験者(例えばPD関連遺伝子を持つ者)を追跡調査する必要がある、現実的には不可能である。

サル類 PD モデルはドーパミン(DA)神経毒である MPTP の反復投与で作成でき、運動症状や病理学的特徴が類似しているため世界的に広く使用されている。このモデルを用いると運動症状が出現する前から遂行機能評価や PET 測定を経時的に行うことができる。一方 MPTP 反復投与 PD モデルサルにおける遂行機能障害についての報告(Decamp et al., 2004; Pessiglione et al., 2003)はいくつかあるが、障害されるコンポーネントはまだはっきりしていない。MPTP による DA 神経変性は線条体において背外尾側から始まり、解剖学的に前頭眼野、補足眼野、前部帯状回、背外側前頭前野と繊維連絡があることから、これらの部位が担うコンポーネントを評価する課題を用いることで運動症状に先行して障害されるコンポーネントが同定できると考えられる。

PD の早期発見や治療に結びつけるためには、遂行機能障害が認められた時点で運動症状、特に PD の診断で重要な振戦の出現までどれくらいの猶予があるのか評価できることが重要である。研究代表者は、MPTP 反復投与サルで振戦が出現するまでの線条体 DA 神経脱落度の経時的変化を最も反映する PET トレーサが何か検討した。その結果、 $[^{11}\text{C}]$ PE2I による線条体 DA トランスポーター(DAT)密度評価が線条体 DA 神経脱落度の変化を最も敏感に反映することを示し、DAT 結合能が MPTP 投与前の約 15%以下になったとき振戦が発現したことを報告した(Nagai et al., 2007)。これは遂行機能障害を認めた時点で DAT 密度評価によって振戦の出現時期が予測できること示唆する。

PET は $[^{11}\text{C}]$ PE2I だけでなく他のトレーサを用いることで遂行機能と脳内分子動態の関係を理解するための強力なツールとなるが、これまでのサル PET 研究では、例えば前頭葉を細かく分けず 1 つの部位とするなど、大きな関心領域を設定して解析されてきたため関連部位の同定が難しかった。研究代表者は、サル MR 形態画像上に機能局在に準拠した関心領域を設定し解析する方法を確立し、健常サル脳内 DA 受容体の空間的分布について定量評価したところ、サル死後脳研究や健常人 PET 研究とよく一致した(Nagai et al., 日本核医学会 2009)。この方法を用いるとサル PD モデルにおいて遂行機能障害関連部位を同定でき、将来的に PD 患者と直接比較することも可能になると考えられる。

以上のことから、MPTP 反復投与 PD モデルサルに遂行機能評価課題を経時的に行うことで、運動症状に先行して障害される遂行機能コンポーネントを同定でき、さらに PET を組み合わせることで運動症状出現時期の予測や遂行機能障害に関与する分子メカニズムが明らかになるのではないかと考え、今回の提案に至った。

2. 研究の目的

サルに黒質線条体 DA 神経を選択的に変性・脱落させる神経毒 MPTP を反復投与して PD モデルを作成する過程において、振戦発現前にどのような遂行機能コンポーネントが障害されるのか同定し、DA 神経終末評価用トレーサである $[^{11}\text{C}]$ PE2I または $[^{18}\text{F}]$ FEtPE2I を用いた PET 測定による DA 神経脱落度から振戦出現時期を予測し、さらに DA 受容体 PET 測定を行うことで遂行機能障害に関与する DA 受容体の変化について検討する。

3. 研究の方法

<行動評価>

＝遂行機能(注意セット変換課題)＝
ある法則にしたがって line または shape またはその両者からなる 1 対の図形が提示され、法則に合致した図形を選択すると一定量の報酬が得られる課題で、難易度が 5 段階あり、6 回連続正解すると次の段階へ進む。段階が進むと図形が変わったり、正解の図形が逆転したりして難易度が上がる。この課題を 1 日 100 分または最終段階クリアまで実施し、到達段階や各段階でクリアに要した試行数、時間などを算出する。MPTP 投与前に 2 か月以上訓練し、MPTP 投与前の 1 週間分を Control とした。

遂行機能障害が特異的なものであるか検証するため、以下の運動機能および情動(特に動機)に関する課題も行うこととした。

＝運動機能(Reaching 課題)＝

レバーに触れるとタッチパネルモニターに赤い四角が表示される。1~2 秒間レバーに触れ続けると赤が緑に変わる。緑が変わってから 5 秒以内に四角に触れると一定量の報酬がもらえる。この課題を 1 日約 100 分実施し、反応潜時や動作時間などについて中央値や四分位数などを算出する。2 か月以上の訓練

後の MPTP 投与前の 1 週間分を Control とした。

＝情動機能＝

南本ら (2009) が開発した動機づけを定量評価する課題を用いた。この課題はレバーに触れると白黒の縞模様の中に赤い四角が表示される。0.5～1.5 秒間レバーに触れ続けると赤が緑に変わる。緑に変わってから 1 秒以内にレバーを放すと報酬がもらえる。報酬の量は白黒の縞模様の数によって変化する。この課題を 1 日約 100 分実施し、反応潜時や誤答率などを算出する。2 か月以上訓練し MPTP 投与前の 1 週間分を Control とした。

<PET 測定>

MPTP の反復投与によるドーパミン神経脱落程度は ^{18}F FEtPE2I を用いた PET 計測による線条体 DAT 結合能で評価した。また遂行機能障害に関与する脳内 DA 受容体の変化については ^{11}C SCH23390 (D_1 受容体) と ^{11}C FLB457 (D_2 受容体) を用いた PET 計測による各脳部位の結合能で評価した。

PET 測定のタイミングは ^{18}F FEtPE2I は MPTP 投与を実施したら必ず測定し、 ^{11}C SCH23390 および ^{11}C FLB457 は ^{18}F FEtPE2I の結合能が 50%以下になった時、振戦が発現した時および各行動実験において変化が認められた時とした。

<PD モデル作成>

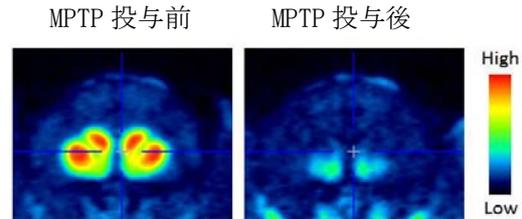
サルに MPTP (0.5 mg/kg i.m./day) を 2 日連続投与することを 1 セットとし、振戦が認められるまで繰り返すこととした。

以上の実験について、MPTP 投与前の Control データが揃った後は、MPTP 投与 (1 週間)、行動評価 (3 週間)、PET 測定 (1～2 週間) の順に繰り返すこととした。

4. 研究成果

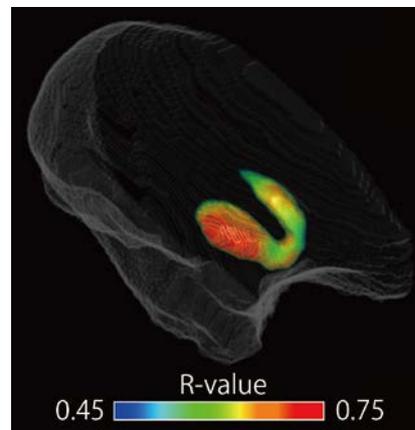
1 頭のサルに対して MPTP 投与前の十分な行動評価に関するデータが取得できたため、MPTP の投与を開始したところ 1 セット目 (MPTP 累積投与量 1.0 mg/kg) において運動機能が著しく障害され自発的に運動することが困難になった。ここで ^{18}F FEtPE2I による PET 測定で線条体 DAT 結合能を計測したところ、

MPTP 投与前の約 5%まで低下していたため、運動機能障害の原因と考えられた (下図)。



このような運動機能が著しく障害された個体が得られたため遂行機能障害の検出が困難となったが、今後実験を進める場合 MPTP に対する感受性について事前評価をする必要性やより低用量の MPTP の反復投与で PD モデル作成について検討する必要性が示唆された。

一方、これまでの自験データを用いて MPTP 反復投与 PD モデルサルの飼育ケージ内運動量と PET による線条体 DAT 密度の経時的変化について解析したところ、運動皮質と密接に関係する外腹側被殻において有意な相関を認めた (下図) ことから、遂行機能障害に関わる脳部位を PET 測定で同定できる可能性が示唆された。



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)

[雑誌論文] (計 1 件)

1. Yuji Nagai, Takafumi Minamimoto, Kiyoshi Ando, Shigeru Obayashi, Hiroshi Ito, Nobuhiko Ito, Tetsuya Suhara., Correlation between decreased motor activity and dopaminergic degeneration in the ventrolateral putamen in monkeys

receiving repeated MPTP administrations:
A positron emission tomography study,
Neuroscience research, 査読有, 73 卷, 2012,
61-67.
DOI : 10.1016/j.neures.2012.02.007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永井 裕司 (NAGAI YUJI)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イ
メージング研究センター・研究員

研究者番号 : 20415409