

機関番号：32666
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20591033
 研究課題名(和文) PETによるアデノシン受容体のドパミン調節機構と抗パーキンソン病薬副作用の関係
 研究課題名(英文) Relationship between side effects of antiparkinsonian agents and dopaminergic regulatory mechanism of adenosine receptors measured with PET
 研究代表者
 三品 雅洋(MISHINA MASAHIRO)
 日本医科大学・医学部・講師
 研究者番号：70322518

研究成果の概要(和文)：

アデノシン A_{2A} 受容体はドパミン D₂ 受容体と相反する作用がある。私たちは ¹¹C-TMSX PET によりヒトでのアデノシン A_{2A} 受容体画像化を実現した。本研究では、抗パーキンソン病薬の副作用の一つ、ジスキネジアとアデノシン A_{2A} 受容体分布の関係を調べた。パーキンソン病では症状の左右差の緩和にアデノシン A_{2A} 受容体が関与するが、抗パーキンソン病薬投与により増加し、ジスキネジア例でさらに増加していることがわかった。

研究成果の概要(英文)：

Adenosine A_{2A} receptors (A_{2A}Rs) are thought to interact negatively with the dopamine D₂ receptor (D₂R). We developed PET ligands for mapping adenosine receptors, and we successfully visualized A_{2A}Rs with ¹¹C-TMSX. In this study, we investigated A_{2A}Rs in the striata of drug-naïve PD patients and PD patients with dyskinesia using ¹¹C-TMSX PET. Our study demonstrated that the A_{2A}Rs in the putamen were increased in the PD patients with dyskinesia, and also suggested that the A_{2A}Rs in the putamen compensate for the asymmetrical decrease of dopamine in drug-naïve PD patients and that antiparkinsonian therapy increases the A_{2A}Rs in the putamen. The A_{2A}Rs may play an important role in regulation of parkinsonism in PD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：神経機能画像学・パーキンソン病・PET・アデノシン受容体

1. 研究開始当初の背景

アデノシン A_{2A} 受容体は、セカンドメッセンジャー以降に対し、ドパミン D₂ 受容体と相反する作用があり、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬が新しい抗パーキンソン病薬として注

目を集めている。剖検脳や MPTP サルの検討では、ジスキネジア例でアデノシン A_{2A} 受容体の増加が報告されている。これまでのパーキンソン病のアデノシン受容体の研究は、動物モデルか長期治療後の剖検脳の検討に限ら

れていた。私たちは、PET を用いて脳内のアデノシン A_{2A} 受容体を測定することに成功した。この手法をパーキンソン病に応用、未治療のパーキンソン病では症状の左右差の緩和にアデノシン A_{2A} 受容体が関与し、抗パーキンソン病薬投与により増加することがわかった。

2. 研究の目的

本研究では、ジスキネジアを伴うパーキンソン病におけるアデノシン A_{2A} 受容体分布を調べ、抗パーキンソン病薬の副作用の病態を解明する。

3. 研究の方法

対象は健常者 6 例・未治療パーキンソン病患者 9 例・治療後ジスキネジアを有する患者 7 例において、¹¹C-TMSX PET を実施した。グラフ解析法により動態解析を行い、被殻および尾状核のアデノシン A_{2A} 受容体分布を算出した。

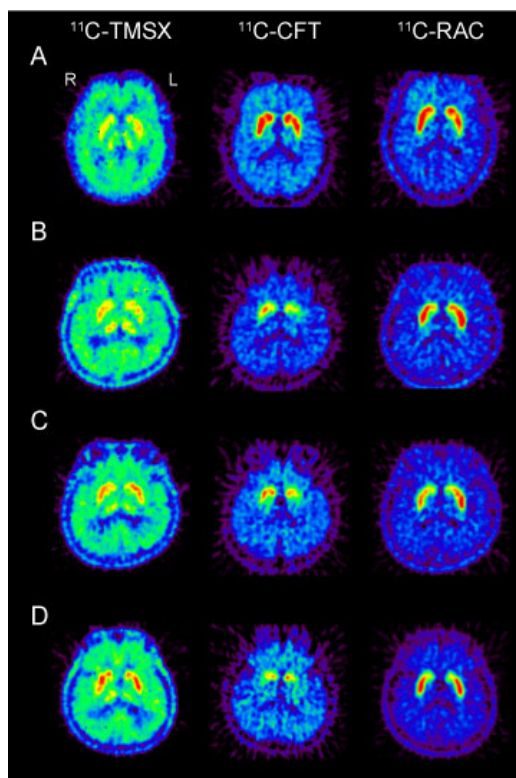
初期診断をより確実にするため [¹¹C]CFT および [¹¹C]RAC PET を施行、被殻のドーパミン・トランスポータが低下、ドーパミン D₂ 受容体分布が増加しているパーキンソン病パターンであることを確認した。また、後に抗パーキンソン病薬を投与し効果があることを確認、1 年以上の経過観察でパーキンソン病の診断が変わらないことも確認した。このうち 7 例については、抗パーキンソン病薬治療開始 12.9~20.8 ヶ月後に再検査を実施した。

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。⁶⁸Ga/⁶⁸Ge 線源を用いたトランスミッションスキヤンの後、700MBq の ¹¹C-TMSX を静注後 60 分間のダイナミックスキヤンを採血なしで行った。¹¹C-TMSX の光学異性体を防止するため、その合成や PET スキヤンなどの過程は薄暗くした部屋で行った。グラフ解析法により ¹¹C-TMSX の分布容積を算出した。

4. 研究成果

健常者 (右図 A) と未治療パーキンソン病 (B) では被殻アデノシン A_{2A} 受容体分布に有意差を認めなかったが、ジスキネジア例 (D) では健常者に比べ有意に増加していることがわかった。

これまでの研究で、未治療パーキンソン病で被殻アデノシン A_{2A} 受容体は軽症側より重症側で低下、抗パーキンソン病薬投与で増加 (C) するが、ジスキネジア例ではさらに増加することがわかった。



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 4 件)

- ① 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 [¹¹C]TMSX PET in the Striata of Parkinson's Disease Patients. PLoS One 6:e17338; 1-8, 2011.
- ② Naganawa M, Kimura Y, Yano J, Mishina M, Yanagisawa M, Ishii K, Oda K, Ishiwata K: Robust estimation of the arterial input function for Logan plots using an intersectional searching algorithm and clustering in positron emission tomography for neuroreceptor imaging. Neuroimage 40(1): 26-34, 2008
- ③ 三品雅洋: 特集 2 脳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 10 (summer), 34-35, 2010
- ④ Mishina M: Positron Emission Tomography for Brain Research. J Nippon Med Sch 75(2) 68-76, 2008

[学会発表] (計 12 件)

- ① Mishina M, Kimura Y, Ishii K, Sakata M, Oda K, Kobayashi S, Katayama Y and Ishiwata K. Aging effect on adenosine A₁ receptors in human putamen — A MPDX PET study—. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 6-10, 2010, Barcelona
- ② 三品雅洋, 石井賢二, 木村裕一, 坂田宗之, 織田圭一, 小林士郎, 片山泰朗, 石渡喜一: 被殻アデノシンA₁受容体分布の加齢変化-[¹¹C]MPDX PETを用いた検討-. 第 51 回日本神経学会総会、2010 年 5 月 20 日 ~22 日、東京
- ③ Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Naganawa M, Kimura Y, Hashimoto M, Suzuki M, Ishibashi K, Oda K, Sakata M, Hamamoto M, Kim K, Kobayashi S, Katayama Y, and Ishiwata K. Comparison of putaminal adenosine A_{2A} receptors in de novo Parkinson's disease with in normals – A TMSX PET study –. The 39th Annual Meeting of the Society For Neuroscience 2009.10.17-21, Chicago
- ④ Naganawa M, Mishina M, Sakata M, Oda K, Ishii K, Ishiwata K, Kimura Y: Simplified quantification of adenosine A_{2A} receptor with [¹¹C]TMSX and graphical analyses. The XXIVth International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism and the IXth International Conference on Quantification of Brain Function with PET, June 29-July 3 2009, Chicago
- ⑤ Kimura Y, Naganawa M, Mishina M, Sakata M, Oda K, Ishii K, Ishiwata K: Simplified quantification of adenosine A₁ receptors with [¹¹C]MPDX and graphical analysis. The XXIVth International Symposium on Cerebral Blood Flow and Metabolism and the IXth International Conference on Quantification of Brain Function with PET, June 29-July 3 2009, Chicago
- ⑥ Mishina M, Ishiwata K, Ishii K, Naganawa M, Kimura Y, Sakata M, Oda K, Suzuki M, Kobayashi S, and Katayama Y: Aging effect on adenosine A_{2A} receptors in putamen —A ¹¹C-TMSX PET study—. The Movement Disorder Society's 13th International Congress of

Parkinson's Disease and Movement Disorders, June 7 - 11, 2009, Paris

- ⑦ 三品雅洋, 石渡喜一, 石井賢二, 小林士郎, 片山泰朗: 被殻アデノシンA_{2A}受容体分布の加齢変化。第 20 回日本脳循環代謝学会総会、2008 年 11 月 6 日 ~7 日、東京
- ⑧ 三品雅洋, 石渡喜一, 石井賢二, 北村伸, 濱本真, 小林士郎, 片山泰朗: 未治療パーキンソン病における抗パーキンソン病薬投与後の被殻アデノシンA_{2A}受容体分布の変化。第 20 回日本脳循環代謝学会総会、2008 年 11 月 6 日 ~7 日、東京
- ⑨ 三品雅洋, 石井賢二, 北村伸, 木村裕一, 長縄美香, 橋本昌也, 織田圭一, 鈴木正彦, 小林士郎, 片山泰朗, 石渡喜一: パーキンソン病における抗パーキンソン病薬投与後のアデノシンA_{2A}受容体分布の変化。第 48 回日本核医学会学術総会、2008 年 10 月 24 日 ~26 日、千葉
- ⑩ 三品雅洋, 石井賢二, 北村伸, 木村裕一, 長縄美香, 織田圭一, 橋本昌也, 鈴木正彦, 濱本真, 小林士郎, 片山泰朗, 石渡喜一: 未治療パーキンソン病における被殻アデノシンA_{2A}受容体分布と抗パーキンソン病薬投与後の変化。Movement Disorder Society, Japan 第 2 回MDSJ学術集会、2008 年 10 月 3 日、京都
- ⑪ Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Kimura Y, Naganawa M, Hashimoto M, Suzuki M, Oda K, Hamamoto M, Kobayashi S, Katayama Y, and Ishiwata K: Variations in adenosine A_{2A} receptors following anti-parkinsonian therapy in drug naïve Parkinson's disease using ¹¹C-TMSX PET. The Movement Disorder Society's 12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, June 22 - 26, 2008, Chicago
- ⑫ 三品雅洋, 石渡喜一, 石井賢二, 北村伸, 木村裕一, 長縄美香, 織田圭一, 橋本昌也, 鈴木正彦, 濱本真, 小林士郎, 片山泰朗: 未治療パーキンソン病におけるアデノシンA_{2A}受容体の治療開始後の変化。第 49 回日本神経学会総会、2008 年 5 月 15 日 ~17 日、横浜

[図書] (計 1 件)

- ① 三品雅洋: パーキンソン病。米倉義晴、伊藤正敏、窪田和雄、佐治英郎、玉木長良、

中川恵一、畑澤 順、間賀田泰寛、渡辺恭良、寺田弘司編集、臨床医とコメディカルのための最新クリニカル PET、2010、pp184~187、先端医療技術研究所、東京

[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・講師

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・講師

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

橋本 昌也 (HASHIMOTO MASAYA)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：80366260