

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461862

研究課題名(和文) PETおよびMRIによる脳内神経伝達機能の相互作用の画像医学的解明

研究課題名(英文) Interaction of neurotransmission functions measured by PET and MRI

研究代表者

伊藤 浩 (Ito, Hiroshi)

福島県立医科大学・ふくしま国際医療科学センター・教授

研究者番号：20360357

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：PETによりモノアミン作動性神経系の前シナプスおよび後シナプスの神経伝達機能を、MRIによりモノアミン作動性神経細胞のニューロメラニンの分布密度を測定し、個人間の変動における神経伝達機能の相互関係を検討した。黒質におけるニューロメラニン分布密度指標とドーパミン生成能およびドーパミントランスポーター結合との間には関連がないことが示唆された。一方、ドーパミンD2レセプター結合能の間には正の相関がみられ、フィードバックによるドーパミン作動性神経の神経活動の抑制との関連が示唆された。また、青斑核のニューロメラニンの分布密度指標とノルエピネフリントランスポーター結合能の間にも関連がなかった。

研究成果の概要(英文)：The central monoaminergic system is of major importance in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. The normal database of dopaminergic neurotransmission functions in the midbrain, consisting of neuromelanin, dopamine synthesis, dopamine transporters and dopamine D2 receptors, was constructed using magnetic resonance (MR) imaging and positron emission tomography (PET). The normal database of norepinephrinergic neurotransmission functions in the locus ceruleus, consisting of neuromelanin and norepinephrine transporters was also constructed. Neuromelanin accumulation was not correlated with dopamine synthesis capacity and dopamine transporter binding in variation for young healthy subjects. On the other hand, a positive correlation between dopamine D2 receptor binding and neuromelanin accumulation was observed, indicating a feedback mechanism by dopaminergic autoreceptors. Neuromelanin accumulation was not correlated with norepinephrine transporter binding.

研究分野：放射線診断学、核医学

キーワード：PET MRI 脳 ドーパミン ノルエピネフリン ニューロメラニン

### 1. 研究開始当初の背景

ドーパミンやセロトニン、ノルエピネフリンといったモノアミン類は、脳内における重要な神経伝達物質であり、統合失調症やうつ病などの精神疾患や、パーキンソン病などの神経変性疾患の病態に深く関与している。これらのモノアミン作動性神経系の神経伝達機能は前シナプス機能と後シナプス機能に大別され、PET により前シナプス機能として神経伝達物質生成能や神経伝達物質再取り込み部位(トランスポーター)が、後シナプス機能としてサブタイプ別のレセプターを測定することができる。我々は PET を用いて、これらの神経伝達機能の正常データベースの構築<sup>1)</sup>や精神・神経疾患における神経伝達機能異常の評価と病態解明<sup>2)</sup>を行ってきた。一方、モノアミン作動性神経系の前シナプス機能と後シナプス機能との間には健常人においては相補的な関係があることも我々は見出しており<sup>3)</sup>、精神・神経疾患における神経伝達機能の異常を、前シナプス機能と後シナプス機能のバランスの異常という観点から評価する必要性も出てきた。

また、MRI を用いてドーパミン系やノルエピネフリン系などのモノアミン作動性神経系の局在と機能を測定する手法も近年報告され、ドーパミン系神経細胞が存在する黒質や、ノルエピネフリン系神経細胞が存在する青斑核におけるニューロメラニンの分布密度の評価がなされている。この手法で測定されるニューロメラニンの分布密度を神経細胞における神経伝達機能の指標として、統合失調症やうつ病、パーキンソン病におけるモノアミン作動性神経系機能の評価も試みられており、PET による前シナプス機能及び後シナプス機能の測定と組み合わせることにより、モノアミン作動性神経系の神経伝達機能のバランスの評価という観点からより総合的に画像医学的な病態評価ができる可能性が浮かび上がった。

### 2. 研究の目的

本研究では、同一被験者を対象に、PET によりモノアミン作動性神経系の前シナプスおよび後シナプスの神経伝達機能を、MRI によりモノアミン作動性神経細胞のニューロメラニンの分布密度を測定する。これらのパラメータを相互に比較し、個人間の変動における神経伝達機能の相互関係を明らかにする。これにより、統合失調症やうつ病、パーキンソン病などの病態をモノアミン作動性神経系における各種の神経伝達機能のバランスの異常という観点から解析する際の、神経伝達機能の相互作用についての基盤的データベースを構築する。

### 3. 研究の方法

(1) ドーパミン作動性神経系の前シナプス機能であるドーパミン生成能、ドーパミントランスポーター結合能と黒質のニューロメ

ラニン分布密度の相互関係を明らかにするべく、健常者を対象に PET 検査と MRI 検査を行った。20 才代の健常者 11 名を対象に、トレーサーとして<sup>[11C]DOPA</sup>、<sup>[18F]FEPE2I</sup> を用いてそれぞれ 89 分間および 90 分間のダイナミック PET 測定を行った。関心領域をトレーサーの特異的結合のみられない参照部位(後頭葉、小脳)に設定し、得られた時間放射能濃度曲線からコンパートメントモデル解析によりドーパミン生成能、ドーパミントランスポーター結合能を画素毎に計算した。MRI 検査では、T1 強調画像、T2 強調画像の撮像に引き続きニューロメラニン強調画像を撮像し、上小脳脚交差部を参照領域としてニューロメラニンの分布密度指標を画素毎に計算した。得られた PET および MRI のパラメトリック画像を解剖学的に標準化しデータベース化した。

(2) ドーパミン作動性神経系の後シナプス機能であるドーパミン D<sub>2</sub> レセプター結合能と黒質のニューロメラニン分布密度の相互関係を明らかにするべく、健常者を対象に PET 検査と MRI 検査を行った。21-39 才の健常者 10 名を対象に、トレーサーとして<sup>[11C]FLB457</sup> を用いて 90 分間のダイナミック PET 測定を行った。関心領域をトレーサーの特異的結合のみられない参照部位(小脳)に設定し、得られた時間放射能濃度曲線からコンパートメントモデル解析によりドーパミン D<sub>2</sub> レセプター結合能を画素毎に計算した。MRI 検査では、T1 強調画像、T2 強調画像の撮像に引き続きニューロメラニン強調画像を撮像し、上小脳脚交差部を参照領域としてニューロメラニンの分布密度指標を画素毎に計算した。得られた PET および MRI のパラメトリック画像を解剖学的に標準化しデータベース化した。

(3) 青斑核のノルエピネフリン作動性神経細胞にはニューロメラニン色素が沈着しているが、ノルエピネフリン作動性神経系の前シナプス機能であるノルエピネフリントランスポーター結合能と青斑核のニューロメラニン分布密度の相互関係を明らかにするべく、健常者を対象に PET 検査と MRI 検査を行った。21-76 才の健常者 27 名を対象に、トレーサーとして<sup>[18F]FMeNER-D2</sup> を用いてダイナミック PET 測定を行った。青斑核、視床、海馬におけるトレーサー静注後 120-180 分の時間放射能曲線の曲線下面積を求め、参照部位である尾状核頭の曲線下面積で除してノルエピネフリントランスポーター結合能を計算した。MRI 検査では、T1 強調画像、T2 強調画像の撮像に引き続きニューロメラニン強調画像を撮像し、上小脳脚交差部を参照領域として青斑核におけるニューロメラニンの分布密度指標を計算した。

#### 4. 研究成果

(1) 構築した画像データベースにより、ニューロメラニンの解剖学的分布とドーパミン生成能およびドーパミントランスポーターの分布との間には違いがあることが明らかとなった。ニューロメラニンはドーパミンおよびその前駆物質である DOPA の貯蔵に関連する指標であるが、黒質におけるニューロメラニン分布密度指標とドーパミン生成能との間には有意な相関はみられなかった。また、黒質におけるドーパミントランスポーターはドーパミンを神経細胞内に輸送する役割を有するが、黒質におけるニューロメラニン分布密度指標とドーパミントランスポーター結合能との間にも有意な相関はみられなかった。健常者における個人間の変動においては、黒質におけるニューロメラニン分布密度指標とドーパミン生成能およびドーパミントランスポーター結合との間には関連がないことが示唆された。

(2) 構築した画像データベースにより、ニューロメラニンの解剖学的分布とドーパミン D<sub>2</sub> レセプターの分布との間には違いがあることが明らかとなった。黒質におけるニューロメラニンの分布密度指標とドーパミン D<sub>2</sub> レセプター結合能の間には有意ではない中程度の正の相関がみられた。ニューロメラニンの分布密度指標とドーパミン D<sub>2</sub> レセプター結合能の相関の理由の一つとして、黒質におけるドーパミン作動性神経の神経細胞数の個人差が考えられた。また、ニューロメラニンはドーパミンおよびその前駆物質である DOPA の貯蔵に関連する指標であるが、ドーパミン D<sub>2</sub> レセプターの発現量が多いほどフィードバックによるドーパミン作動性神経の神経活動の抑制が強く、細胞内のドーパミン量が過剰になりニューロメラニン濃度が高くなっている可能性も考えられた。

(3) 青斑核のニューロメラニンの分布密度指標と青斑核、視床、海馬のノルエピネフリントランスポーター結合能との間には有意な相関はみられなかった。また、青斑核におけるノルエピネフリントランスポーター結合能には加齢による有意な低下がみられたが、ニューロメラニンの分布密度指標には有意な加齢変化はみられなかった。青斑核のニューロメラニンの分布密度指標はノルエピネフリントランスポーター結合能と同様にノルエピネフリン作動性神経系の前シナプス機能を反映する指標と予想されたが、両者は独立した指標であると考えられた。

#### <引用文献>

1. Ito H, et al. Normal database of dopaminergic neurotransmission system in human brain measured by positron emission tomography. *Neuroimage* 2008; 39: 555-565.
2. Nozaki S, Ito H, et al. Regional

dopamine synthesis in patients with schizophrenia using L-[<sup>11</sup>C]DOPA PET. *Schizophr Res* 2009; 108: 78-84.

3. Ito H, et al. Relation between presynaptic and postsynaptic dopaminergic functions measured by positron emission tomography: implication of dopaminergic tone. *J Neurosci* 2011; 31: 7886-7890.

#### 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12件)

1. Kimura Y, Ichise M, Ito H, Shimada H, Ikoma Y, Seki C, Takano H, Kitamura S, Shinotoh H, Kawamura K, Zhang MR, Sahara N, Suhara T, Higuchi M. PET Quantification of Tau Pathology in Human Brain with <sup>11</sup>C-PBB3. *J Nucl Med* 2015; 56: 1359-1365. 査読有

DOI: 10.2967/jnumed.115.160127

2. Ikoma Y, Sasaki T, Kimura Y, Seki C, Okubo Y, Suhara T, Ito H. Evaluation of semi-quantitative method for quantification of dopamine transporter in human PET study with <sup>18</sup>F-FE-PE2I. *Ann Nucl Med* 2015; 29: 697-708. 査読有

DOI: 10.1007/s12149-015-0993-3

3. Takuwa H, Maeda J, Ikoma Y, Tokunaga M, Wakizaka H, Uchida S, Kanno I, Taniguchi J, Ito H, Higuchi M. [<sup>11</sup>C]Raclopride binding in the striatum of minimally restrained and free-walking awake mice in a positron emission tomography study. *Synapse* 2015; 69: 600-606. 査読有

DOI: 10.1002/syn.21864

4. 伊藤 浩, 村上丈伸, 石井士朗. 実臨床における PET/CT, SPECT/CT の意義と今後の展開. 神経変性疾患における最新動向. 神経内科領域における PET/CT, SPECT/CT の有用性. パーキンソン病におけるドーパミントランスポーターイメージング. *INNERVISION* 2015; 30: 19-21. 査読無

5. Suzuki M, Ito H, Kodaka F, Takano H, Kimura Y, Fujiwara H, Sasaki T, Takahata K, Nogami T, Nagashima T, Nengaki N, Kawamura K, Zhang MR, Varrone A, Hallidin C, Okubo Y, Suhara T. Reproducibility of PET measurement for presynaptic dopaminergic functions using L-[<sup>11</sup>C]DOPA and [<sup>18</sup>F]FE-PE2I in humans. *Nucl Med Commun* 2014; 35: 231-237. 査読有

DOI: 10.1097/MNM.0000000000000052

6. Matsubara K, Ikoma Y, Okada M, Ibaraki M, Suhara T, Kinoshita T, Ito H. Influence of O-methylated metabolite penetrating the blood-brain barrier to estimation of dopamine synthesis capacity in human L-[<sup>11</sup>C]DOPA PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34: 268-274. 査読有  
DOI: 10.1038/jcbfm.2013.187

7. Takano H, Arakawa R, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Fujiwara H, Kimura Y, Kodaka F, Takahata K, Shimada H, Murakami Y, Tateno A, Yamada M, Ito H, Kawamura K, Zhang MR, Takahashi H, Kato M, Okubo Y, Suhara T. Norepinephrine transporter occupancy by nortriptyline in patients with depression: a positron emission tomography study with (S,S)-[<sup>18</sup>F]FMeNER-D2. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 553-560. 査読有  
DOI: 10.1017/S1461145713001521

8. Ito H, Shimada H, Shinotoh H, Takano H, Sasaki T, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Takahata K, Seki C, Kodaka F, Eguchi Y, Fujiwara H, Kimura Y, Hirano S, Ikoma Y, Higuchi M, Kawamura K, Fukumura T, Böö EL, Farde L, Suhara T. Quantitative Analysis of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using PET and the Radiotracer <sup>11</sup>C-AZD2184. *J Nucl Med* 2014; 55: 932-938. 査読有  
DOI: 10.2967/jnumed.113.133793

9. Takahashi H, Fujie S, Camerer C, Arakawa R, Takano H, Kodaka F, Matsui H, Ideno T, Okubo S, Takemura K, Yamada M, Eguchi Y, Murai T, Okubo Y, Kato M, Ito H, Suhara T. Norepinephrine in the brain is associated with aversion to financial loss. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 3-4. 査読有  
DOI: 10.1038/mp.2012.7

10. Kodaka F, Ito H, Kimura Y, Fujie S, Takano H, Fujiwara H, Sasaki T, Nakayama K, Hallidin C, Farde L, Suhara T. Test-retest reproducibility of dopamine D<sub>2/3</sub> receptor binding in human brain measured by PET with [<sup>11</sup>C]MNPA and [<sup>11</sup>C]raclopride. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 574-579. 査読有  
DOI: 10.1007/s00259-012-2312-8

11. Nogami T, Takano H, Arakawa R, Ichimiya T, Fujiwara H, Kimura Y, Kodaka F, Sasaki T, Takahata K, Suzuki M, Nagashima T, Mori T, Shimada H, Fukuda H, Sekine M, Tateno A, Takahashi H, Ito H,

Okubo Y, Suhara T. Occupancy of serotonin and norepinephrine transporter by milnacipran in patients with major depressive disorder: a positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C]DASB and (S,S)-[<sup>18</sup>F]FMeNER-D2. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 937-943. 査読有  
DOI: 10.1017/S1461145712001009

12. Sato K, Fukushi K, Shinotoh H, Shimada H, Hirano S, Tanaka N, Suhara T, Irie T, Ito H. Noninvasive k3 estimation method for slow dissociation PET ligands: application to [<sup>11</sup>C]Pittsburgh compound B. *EJNMMI Res* 2013; 3: 76-76. 査読有  
DOI: 10.1186/2191-219X-3-76

〔学会発表〕(計6件)

1. Ito H, Shimada H, Ikoma Y, Shinotoh H, Kimura Y, Ichise M, Suhara T, Higuchi M. Quantitative analysis of tau pathology in human brain using PET with [C-11]PBB3. SNMMI 2015 Annual Meeting, Baltimore, MD, USA, 2015年6月6-10日.

2. 伊藤 浩、生駒洋子、関 千江、木村泰之、川口拓之、田桑弘之、山谷泰賀、須原哲也、菅野 巖. グラフプロット法による脳レセプター測定用PETトレーサーの動態特性の視覚的評価. 第55回日本核医学会学術総会. 東京都新宿区、2015年11月5-7日.

3. Ito H, Ikoma Y, Seki C, Kimura Y, Kawaguchi H, Takuwa H, Tajima Y, Yamaya T, Suhara T, Kanno I. Visual evaluation of kinetic characteristics using a new graphic plot analysis in PET neuroreceptor imaging. The 10th International Symposium on Functional Neuroreceptor Mapping of the Living Brain (NRM2014), Egmond aan Zee, The Netherlands, 2014年5月21-24日.

4. 伊藤 浩、島田 斉、生駒洋子、関千江、木村泰之、高野晴成、篠遠 仁、張 明栄、須原哲也、樋口真人. [C-11]PBB3による脳内タウ病変の定量測定. 第54回日本核医学会学術総会、大阪市、2014年11月6-8日.

5. 伊藤 浩. 核医学1 神経伝達機能イメージングの臨床への展開. 第72回日本医学放射線学会総会、横浜市、2013年4月11-14日.

6. Ito H, Ibaraki M, Takuwa H, Kawaguchi H, Masamoto K, Ikoma Y, Seki C, Kanno I. Changes in effective diffusivity for oxygen in the capillary bed during neural activation and deactivation measured by PET. The Society of Nuclear

Medicine 60th Annual Meeting, Vancouver,  
Canada, 2013年6月8-12日.

〔図書〕(計1件)

1. 伊藤 浩. 脳画像でみる精神疾患.  
新興医学出版社, 2013, 247(136-147).

〔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://www.fmu.ac.jp/home/acrc/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 浩 (ITO Hiroshi)

福島県立医科大学・ふくしま国際医療科学  
センター・教授

研究者番号: 20360357

(2) 研究分担者

高野晴成 (TAKANO Harumasa)

放射線医学総合研究所・分子イメージング  
研究センター・室長

研究者番号: 30348792