

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 12 日現在

機関番号：81404
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21591585
 研究課題名（和文） パーキンソン病線条体セロトニン神経終末の PET を用いた検討
 研究課題名（英文） Striatal serotonergic terminals in Parkinson's disease: a PET study
 研究代表者
 前田 哲也（MAEDA TETSUYA）
 秋田県立脳血管研究センター（研究局）・神経内科学研究部・主任研究員
 研究者番号：70359496

研究成果の概要（和文）：パーキンソン病のジスキネジアにはセロトニンニューロンが関与するとされる。黒質線条体系ドパミンニューロン消失後の線条体には serotonergic hyperinnervation が生じることが動物実験で知られているがヒトでは不明である。本研究の目的はパーキンソン病線条体セロトニン神経終末の分布を調べることである。PET を用いて脳ブドウ糖代謝を測定し臨床的に評価、セロトニントランスポーターのリガンドを合成し測定を行なう。

研究成果の概要（英文）：Striatal serotonergic terminals play an important role in the onset of dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (PD). Striatal serotonergic hyperinnervation (SSH) is familiar in the parkinsonian model rats, but not in PD patients. The aim of this study is to clarify the SSH in PD patients. We investigated glucose metabolism in patients with PD and completed the PET setting, while we could synthesize a serotonin transporter ligand and arrange the approval for use in PD patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

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

我々はパーキンソン病モデルラットでは黒質線条体系ドパミンニューロン消失後の線条体に縫線核線条体系セロトニンニューロンによる serotonergic hyperinnervation が起こり（Maeda et al. Neurosci Lett 2003;343:17-20）、L-DOPA を全身投与した

際に線条体セロトニン神経終末にドパミンがセロトニンと共存することを報告した（Maeda et al. Brain Res 2005;1046:230-3）。また同モデルラットにさらにセロトニンニューロン破壊を加えた二重病変モデルを作成して L-DOPA を全身投与した場合、セロトニン病変のないラットに比して線条体のド

パミン放出が約 20%に減少したことを報告した (Tanaka et al. *NeuroReport* 1999;10:631-4)。これらの結果からパーキンソン病モデルラットでは黒質線条体系ドパミンニューロン消失後の線条体では、縫線核線条体系セロトニンニューロンが代償性に L-DOPA をドパミンに合成・放出していると考えられた。

1980 年代以降、パーキンソン病脳におけるドパミン合成にセロトニンニューロンは無関係であると結論されたかのように (Melamed et al. *Nature* 1980;283:772-4)、全く顧みられることがなかった。我々は前述のとおりパーキンソン病モデルラットを対象とした基礎研究から、独自にパーキンソン病線条体におけるドパミン合成にセロトニンニューロンが重要な役割を果たしていることを証明してきた。2007 年になり、特に運動合併症に対するセロトニンニューロンの関与が注目され報告が相次いだ (Carta, et al. *Brain* 2007;130:1819-33, Ba et al. *Brain Res* 2007;1127:177-84, Breyse, et al. *J Neurosci* 2007; 27:5849-56, Carlsson, et al. *J Neurosci* 2007;27:8011-22, Muñoz, et al. 2008 *Brain* 2008;131:3380-94, Carlsson, et al. *Brain* 2009;132:319-35)。しかし剖検を含め、ヒトパーキンソン病線条体におけるセロトニンニューロンの検討は行われておらず、それを明らかにすることは非常に重要であると思われる。

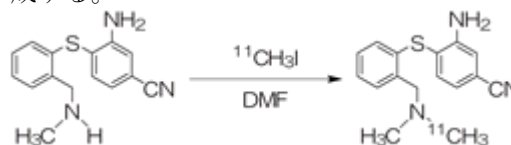
2. 研究の目的

パーキンソン病患者の線条体セロトニン神経終末を PET により生体のままで可視化するために、セロトニントランスポーターのリガンドを合成する。次にパーキンソン病患者を重症度ごとあるいは運動合併症の有無、さらには非運動症状として代表的な認知機能障害や気分障害、易疲労性などと定量的に比較検討する。

3. 研究の方法

セロトニントランスポーターのリガンドである C-11-DASB (Houle, et al. *Eur J Nuc Med* 2000;27:1719-22, Wilson, et al. *J Label Compd Radiopharm* 1999;42:1277-88) の合成を当センターにて安定して行なう体制を構築する。JSW 社製ベビーサイクロトロン (JSW-BC168) を用い、

C-11-CO₂ ガスを製造、GE 社製ヨウ化メチル生成装置 (MeI MicroLab) を用い、C-11-ヨウ化メチルに変換後、自動合成装置 (JSW-メチル化合成装置) により C-11-DASB を合成する。



合成した C-11-DASB について短寿命放射性薬剤安全管理委員会の承認を得る。当センター倫理委員会の承認を得てパーキンソン病患者における C-11-DASB 分布を調べ serotonergic hyperinnervation について検討する。得られた結果を臨床重症度 (unified PD rating scale, Hoehn-Yahr staging)、認知機能 (minimal state examination, revised Hasegawa's dementia scale, frontal assessment battery, trail making test)、気分障害 (Beck's depression inventory second version, Apathy scale, Snaith-Hamilton Pleasure scale)、Parkinson's disease fatigue scale などと統計学的に検討する。また同時にパーキンソン病患者脳ブドウ糖代謝を測定し PET 研究プロトコルを構築する。得られた結果はセロトニントランスポーター PET の結果に加えて前述の臨床項目との関係について検討し、ジスキネジアのみならず非運動症状、特に認知機能との関連をも検討する。

4. 研究成果

(1) C-11-DASB の合成 : 研究開始当初からマニュアルでの合成を行ない短寿命放射性薬剤安全管理委員会への申請準備を行なった。しかし承認を得るには自動合成装置により、安全かつ安定的な合成が必須であろうとの事前の指摘を受けた。自動合成装置の導入は本研究費に含まれていなかったため、2011 年度当センター研究予算として申請し、導入予定となり、結果的に装置搬入まで時間ロスとなった。また大震災による物的被害の影響も相俟って自動合成装置の調整、合成開始に幾分時間を要した。2012 年になり自動合成装置を用いて、安全かつ安定的 (臨床に必要な総放射線量、比放射能) な合成が可能な状態となり短寿命放射性薬剤安全管理委員会への申請準備を開始した。すでに準備を整え申請可能な状況である。2012 年度は同委員

会の承認が得られ、また倫理委員会の承認が得られる見込みである。

(2) パーキンソン病患者の PET プロトコル作成 : C-11-DASB を用いた PET のプロトコルを策定するため、FDG を用いてパーキンソン病患者の脳ブドウ糖代謝測定を行った。患者の臨床的背景をはじめ、前述の重症度や認知機能、非運動症状などを調査し、認知機能正常 (PD-NC) 群、軽度認知機能障害 (PD-MCI) 群、認知症 (PDD) 群の 3 群間で脳ブドウ糖代謝を比較検討した。本検討により、まずパーキンソン病患者の PET 研究プロトコルを策定することができた。加えて、パーキンソン病患者では PD-NC 群と比較して、PD-MCI 群および PDD 群では既に両側前頭葉の脳ブドウ糖代謝が低下していることが明らかとなった。プレリミナリーな結果であるため、今後は別研究として、症例数を増やし検証研究を行なう方針である。

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前田哲也、長田乾、脳血管障害の PET ~ misery perfusion と luxury perfusion、*Medical Rehabilitation* 2011 増刊、査読無、132 巻、2011 年、71-78

②長田乾、高野大樹、山崎貴史、正木久嗣、前田哲也、小松広美、渡邊真由美、脳の画像診断 : 機能的病巣と形態的画像、高次脳機能研究、査読無、30 巻、2010 年、367-377

③前田哲也、長田乾、中枢神経伝達物質イメージング剤 Neuroimaging tracers in the central nervous system、*日本臨床*、査読無、67 巻増刊号、2009 年、233-239

④前田哲也、長田乾、PET と SPECT による機能的病巣診断 Diagnosis of functional loss using with PET or SPECT、*神経内科*、査読無、71 巻、2009 年、295-307

[学会発表] (計 5 件)

①Tetsuya Maeda, Ken Nagata, Mitsutoshi Yamamoto, Susceptibility-Weighted Imaging of the Striatum in Multiple System Atrophy Compared to Parkinson's Disease、*World Parkinson Congress 2010*、2010 年 9 月 28-10

月 1 日 (火-金)、Glasgow

②Tetsuya Maeda, Junko Yoshida, Kazuhiro Kudo, Ken Nagata, Mitsutoshi Yamamoto, Systemic L-DOPA deplete the striatal serotonin release in rats with nigro-striatal dopaminergic denervation、14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders、2010 年 6 月 13-17 日 (日-木)、Buenos Aires

③前田哲也、豊嶋英仁、長田乾、木下俊文、佐藤雄一、山崎貴史、高野大樹、Susceptibility-weighted imaging による多系統萎縮症線条体病変の検討、第 51 回日本神経学会総会、2010 年 5 月 20-22 日 (木-土)、東京

④前田哲也、吉田純子、工藤和彦、長田乾、パーキンソン病モデルラット線条体におけるセロトニン放出、第 50 回日本神経学会、2009 年 5 月 21-23 日 (木-土)、仙台市

⑤工藤和彦、山口博司、茨木正信、中村和浩、松原佳亮、木下俊文、前田哲也、高橋和弘、セロトニントランスポーターイメージング剤 [11C]DASB の合成条件検討、第 50 回日本核医学会学術総会、2010 年 11 月 11 日 (木) ~ 13 日 (土)、さいたま市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前田哲也 (MAEDA TETSUYA)
秋田脳研・神経内科・主任研究員
研究者番号 : 70359496

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :

(4) 研究協力者

工藤和彦 (KUDO KAZUHIKO)
秋田脳研・放射線医学研究部・研究員
研究者番号 : 70462471

山口博司 (YAMAGUCHI HIROSHI)
秋田脳研・放射線医学研究部・研究員
研究者番号：00450841

茨木正信 (IBARAKI MASANOBU)
秋田脳研・放射線医学研究部・研究員
研究者番号：40360359

中村和浩 (NAKAMURA KAZUHIRO)
秋田脳研・放射線医学研究部・研究員
研究者番号：10312638

松原佳亮 (MATSUBARA KEISUKE)
秋田脳研・放射線医学研究部・研究員
研究者番号：40588430

木下俊文 (KINOSHITA TOSHIFUMI)
秋田脳研・放射線医学研究部・部長
研究者番号：70314599