

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791229

研究課題名(和文) パーキンソン病に伴う高次脳機能障害臨界期と機能回復の生体脳分子イメージング

研究課題名(英文) In vivo molecular neuroimaging for motor or cognitive 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)：MPTP 反復投与パーキンソン病モデルサルを用いて運動障害および認知機能障害と PET による脳内ドーパミン(DA)系機能の関係について検討した。運動障害と DA 機能の関係をボクセル単位で相関解析したところ、一次運動野と密接な関係にある外側被殻において有意な正の相関を認め、線条体局所で生じた DA 神経変性脱落がその部位が関与する機能に選択的な異常をもたらすことを示唆する。

研究成果の概要(英文)：Repeated MPTP-treated monkeys were examined relationship between motor or cognitive function and dopaminergic function by PET. Motor activity was significantly correlated with dopamine transporter binding specifically in the ventrolateral putamen, which corresponds to the area receiving motor inputs from the primary motor cortex. These results suggested that specific functional deficits in PD models were caused by degeneration of dopaminergic terminals in the striatal subregion responsible for that function in a manner dependent on the degree of degeneration.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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

緩徐に進行するドーパミン(DA)神経の変性疾患として知られるパーキンソン病(PD)は、中脳・黒質 DA 神経が脱落していくことで特徴的な運動障害が現れる。また PD 患者では運動障害だけでなく認知機能障害や鬱症状、認知症といった多彩な症状を訴えることが知られている。DA 神経が脱落し、特に近年、PD 発症初期より認知機能障害があると注目されているが出現時期やその神経メカニズムの詳細はまだ明らかでない。

MPTP 反復投与サルは PD のモデルとして広

く用いられている。これまで PD モデルサルを使用して MPTP 反復投与に伴う行動解析と PET 測定による DA 神経シナプス機能の経時的変化について調べた(Nagai et al., 2007)。その結果、行動解析からは運動量が、PET 測定からは^[11C]PE2I による DAT 結合能の変化が DA 神経変性・脱落に対して最も感受性があることから運動障害出現前の診断、ハイリスク群での診断などに PET が有効である可能性を示してきた。言い換えれば、MPTP 反復投与サルは MPTP 投与前から運動障害発現後まで同一個体で経時的に様々な評価を行うこ

とができ、運動障害発現前後の認知機能障害や脳内 DA 機能評価ができると考えられた。

ヒト前頭葉と細胞構築学的によく一致するサル前頭前野主溝では作業記憶を担う神経細胞が存在しその活動は D_1 受容体を介して修飾される (Goldman-Rakic ら)。またサルの両側前頭連合野を破壊したとき作業記憶が障害される (Passingham, 1983)。PD 患者で障害される認知機能の 1 つが作業記憶であると言われており、MPTP 反復投与 PD モデルサルを用いて作業記憶を経時的に評価することで臨界期を同定でき、PET 測定により障害に関連した脳内 DA 神経系の変化が捉えられると考えた。

2. 研究の目的

サルに 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetra-hydropyridine (MPTP) を反復投与し、黒質線条体 DA 神経脱落度を $[^{11}C]PE2I$ を用いたポジトロン CT (PET) 計測による DA トランスポーター結合能 (DA 神経終末密度を反映) の定量と自発運動量でモニターし、高次認知機能 (作業記憶) への影響とその臨界期、高次脳機能障害の回復メカニズム (脳局在と機能分子制御) について PET 計測の解剖学的機能区分に準拠した関心脳領域定量性の reliability に基づき検索し、*in vivo* PET マーカーがパーキンソン病に伴う高次脳機能回復の生物学的マーカーとなる可能性を探る。

3. 研究の方法

<PD モデル作成>

サルに MPTP (0.5 mg/kg/day i. m.) を 2 日連続投与することを 1 セットとし 3~6 週ごとにセットを繰り返した。MPTP 投与開始前および各セット投与後に認知機能評価および PET 測定を実施した。

<運動量測定>

赤外線検出器を飼育ケージ前面に設置し、サルのケージ内での運動量を測定した。運動量は MPTP 投与前の 1 日平均カウント数を基準として比を求めた。

<認知機能評価>

MPTP 投与前にサルに作業記憶を評価するメールボックス課題 (4x3 不透明蓋付メールボックスをサルの前に設置し、メールボックス内に餌を隠し置き、サルにエサを取らせる。サルは自分がどの蓋を開けて餌を取ったか記憶することが要求される) を学習させた。空間性作業記憶が障害されると何度も同じ蓋を開けることになる。

<PET 測定>

MPTP 反復投与による DA 神経脱落程度につ

いて、 $[^{11}C]PE2I$ を用いた PET 計測による線条体 DAT 結合能を定量評価した。結合能は関心領域による定量とボクセル単位の定量を行った。

4. 研究成果

<線条体 DAT 結合能と運動量の相関>

カニクイザル 3 頭に対して MPTP を反復投与し、運動量と $[^{11}C]PE2I$ -PET の関心領域解析による線条体 DAT 結合能測定を行い、相関関係について解析した。その結果、線条体 DAT 結合能と運動量は有意に相関していた ($r=0.66$, $p=0.01$)。

またボクセル単位の相関解析を行ったところ、線条体全体で相関があったが、その中でも腹外側被殻において有意な相関が認められた。この部位は皮質の中でも特に一次運動野と連絡のある部位で、基底核の運動回路に属する。すなわち特定の部位における DA 機能脱落がその部位が属する回路の機能異常を引き起こしていると考えられた。

これまで MPTP 反復投与 PD モデルサルのボクセル単位の解析は運動障害発現後に行っており、線条体において機能と対応した部位における有意な相関を認めていなかった。今回、MPTP 投与前から同一個体で経時的に測定を繰り返すことでこのような結果を得ることができた。

このボクセル単位の相関解析は、運動量だけでなく定量可能な行動指標であれば応用可能であり、また PET で使用するトレーサーも DA 系だけでなく他の神経系のトレーサーを使用することもでき、より詳細で多角的な評価を行うことができるだろう。

<空間性作業記憶課題の結果>

ニホンザル 1 頭にメールボックス課題を実施したところ、MPTP 反復投与に伴う成績の変化が認められず、運動障害が発現されても成績に変化が認められなかった。

PD 患者では作業記憶以外にも遂行機能などの認知機能が障害されることが報告されている。今後は遂行機能など作業課題以外の課題についても検討を行っていきたい。

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)

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

(2) 研究分担者

()
研究者番号：

(3) 連携研究者
()
研究者番号：