

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791352

研究課題名(和文) PETを用いたドーパミン、グルタミン酸神経伝達系の相互作用の研究

研究課題名(英文) PET measurements of interaction between glutamatergic and dopaminergic neurons

## 研究代表者

木村 泰之(Kimura, Yasuyuki)

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・主任研究員

研究者番号：20423171

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ドーパミンとグルタミン酸の二つの神経伝達系の相互作用に関与する代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ5密度のヒト生体内における高精度な測定法を確立するため、新規PETリガンドである<sup>11</sup>C-(E)ABP688の評価を、健常者に対し同日再現性試験として行った。その結果、<sup>11</sup>C-(E)ABP688の分布容積は精度よく推定され、受容体密度を反映した。しかし、午前に対して、午後の分布容積が約30%低下した。<sup>11</sup>C-(E)ABP688を用いた脳代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ5の測定は、再現性が十分ではないが、グルタミン酸神経伝達系の内因性的変動を反映している可能性もあり、さらなる検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：To establish a method to quantify density of metabotropic glutamate receptor subtype 5 in human brain, which is related to the interaction between glutamatergic and dopaminergic neurons, we evaluated a new PET ligand, <sup>11</sup>C-(E)ABP688, in healthy volunteers as a test-retest study in a same day. As results, distribution volume of <sup>11</sup>C-(E)ABP688 was well estimated, and its regional distribution was consistent with the know distribution of the receptor. However, its reproducibility was poor that 30% decrease in the distribution volume was observed in the afternoon compared to in the morning.

研究分野：脳神経核医学

キーワード：代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 ポジトロンエミッショントモグラフィー reproducibility

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) ドーパミンとグルタミン酸神経伝達系の相互作用

統合失調症などでみられる精神病症状にドーパミン系、グルタミン酸系の神経伝達異常が関わっており、この二つの神経伝達系が相互に作用している事が明らかになりつつある。ドーパミン系を促進する amphetamine、methamphetamine とグルタミン酸系の NMDA 受容体を阻害する ketamine、phencyclidine が精神病症状(陽性症状)を誘発し、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体阻害剤が抗精神病薬として有効である事より、ドーパミン系、グルタミン酸系とも精神病症状の病態に関わっていると考えられている(Seeman 1987)。また、グルタミン酸とドーパミンの相互作用から統合失調症をとらえる試みもなされ、精神病症状の病態にこの二つの神経伝達系の相互作用の異常が関わると考えられている(M. Carlsson & A. Carlsson 1990)。

この相互作用の実証として、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 の阻害薬(MPEP)の投与によって、methamphetamine 投与時に生じるドーパミン過剰状態が抑制される事がサルを用いて明らかになった(Tokunaga et al. 2009)。Methamphetamine はドーパミントランスポーターを遮断し、シナプス間隙のドーパミン濃度を上昇させる。したがって、ドーパミン系、グルタミン酸系の相互作用の一つとして、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 は、ドーパミントランスポーターの機能調整を介して、シナプス間隙のドーパミン量の調整を行う機能を有していると考えられる。

他にも代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 とドーパミントランスポーターが連携している可能性が様々な疾患で報告されている(Pellegrino et al. 2007; Page et al. 2001)。

### (2) 代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 のイメージング

代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 は、不安障害、感情障害、疼痛、統合失調症、自閉症などの病態生理との関連が報告されており、脳内分布密度をヒト生体内で測定する方法を開発する事は、これらの疾患の病態解明、診断法、治療法の開発に重要である。ヒト脳内の代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 を測定するための PET 用放射性薬剤として近年、<sup>11</sup>C-ABP688 (Ametamey et al. 2007)、<sup>18</sup>F-SP203 (Brown et al. 2008)、<sup>18</sup>F-FPEB の 3 種類が開発された。最も利用されているのが <sup>11</sup>C-ABP688 であるが、被験者間のばらつきが大きい点、測定の再現性が低い点が欠点であった(DeLorenzo et al. 2011)。このばらつきの原因として、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 への親和性の異なる異性体が存在し、

合成時にその混入比率が一定しない事が疑われている。そこで我々は、親和性の高い異性体がほぼ 100%である <sup>11</sup>C-(E)ABP688 の合成に成功した。<sup>11</sup>C-(E)ABP688 を用いる事で、ヒト脳内の代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 を精度よく測定できる事が期待できる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、ドーパミン、グルタミン酸の二つの神経伝達系の相互作用をヒト生体内で観察することである。そのためにヒトにおける代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 の分布密度の高精度な測定法を確立した。すなわち、親和性の低い異性体混入の無い純粋な <sup>11</sup>C-(E)ABP688 を用いて代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 5 の分布密度の測定信頼性の評価を行った。健常者において動脈採血と代謝物分析を含めた PET 検査を同日に2回行い、被験者間のばらつき、被験者内での測定再現性の評価を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

男性健常ボランティア4名(20歳以上50歳未満)を対象とし、精神神経疾患およびその他重篤な身体疾患に罹患していない事を医師による診察で確認した。

### (2) PET 検査

PET 装置(シーメンス社製 mCT flow)を使用した。まず、減弱補正のためにトランスミッションスキャンを約 10 分間行った。放射線医学総合研究所において合成された <sup>11</sup>C-(E)ABP688 を約 300 MBq 静脈より投与し、投与直後から約 120 分間の頭部ダイナミック撮像を行った。1フレームあたり15秒程度で撮像開始し、徐々に1フレームあたりのスキャン時間を延長した。PET 検査中に、投与した放射性薬剤の動脈血中放射能濃度測定および代謝物分析のための動脈血採血を行った。採血回数は約 40 回で、採血量は合計 110 mL 程度であった。採血試料中の放射能濃度の測定および放射性薬剤未変化体比率の測定を行い、血漿入力関数を求めた。

午前中に行われた1回目の PET 検査の後、午後に2回目の PET 検査を同様に行った。

### (3) 頭部 MRI 検査

PET 画像は解像度が低いため、解剖学的な情報を参照するために頭部 MRI 検査を行った。MRI 装置(シーメンス社製 Verio)を使用し、T1 強調および T2 強調を撮像した。

### (4) 画像解析

PET 画像に位置合わせた MRI 画像を参照し、<sup>11</sup>C-(E)ABP688 を用いた PET 画像上に関心領域を設定して脳局所時間放射能濃度曲線を得

た。この時間放射能濃度曲線および動脈血採血により得られた血液中放射性薬剤の時間放射能曲線にコンパートメントモデル解析を適用して分布容積を求め、死後脳を用いた報告と比較検討した。またその個人間変動および個人内変動から  $^{11}\text{C}$ -(E)ABP688 の分布容積の測定信頼性について検討した。

#### 4. 研究成果

$^{11}\text{C}$ -(E)ABP688 の脳移行性は良好で、早いピークと洗い出しを認めた(図1)。

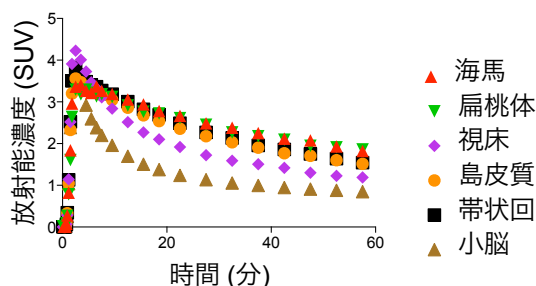


図1:  $^{11}\text{C}$ -(E)ABP688 投与後の時間放射能曲線

分布容積は2-tissue compartment modelを用いて精度よく推定され、代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ5の受容体密度を反映すると考えられた(表1)。

	分布容積 ( $\text{mL} \cdot \text{cm}^{-3}$ )
前頭葉皮質	$3.29 \pm 0.29$
頭頂葉皮質	$3.20 \pm 0.30$
後頭葉皮質	$3.36 \pm 0.33$
側頭葉外側皮質	$3.83 \pm 0.37$
側頭葉内側皮質	$3.63 \pm 0.31$
帯状回皮質	$3.76 \pm 0.37$
尾状核	$3.52 \pm 0.30$
被殻	$3.81 \pm 0.27$
視床	$2.78 \pm 0.19$
小脳	$2.05 \pm 0.26$

表1: 脳各領域における  $^{11}\text{C}$ -(E)ABP688 の分布容積

再現性については午前中に測定した分布容積に対して、午後の分布容積が約30%低下した(図2)。

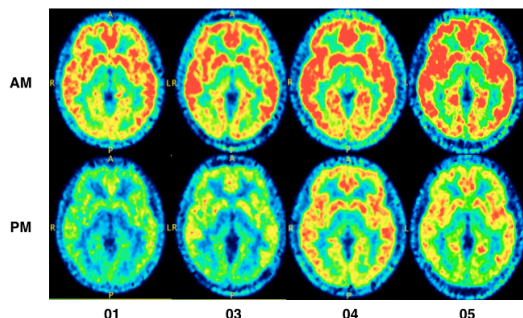


図2:  $^{11}\text{C}$ -(E)ABP688 の分布容積のパラメトリックイメージの午前と午後の変化

この低下の原因は測定上の問題である可能

性は低く、受容体密度かグルタミン酸濃度の日内変動の可能性が高いと考えられた。

またこの結果は、非活性異性体が混ざっている既存 PET リガンドである  $^{11}\text{C}$ -ABP688 における測定において、2回目の検査結果が1回目より高くなるという報告と相反するものであった(DeLorenzo et al. 2011)。

$^{11}\text{C}$ -(E)ABP688 を用いた脳内代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ5の測定は、再現性が十分でない可能性があるが、グルタミン酸神経伝達系の内因性の変動を反映している可能性もあり、さらなる検討が必要である。

#### <引用文献>

- Seeman, P., 1987. Synapse, 1(2), pp.133-152.
- Carlsson, M. & Carlsson, A., 1990. Trends in neurosciences, 13(7), pp.272-276.
- Tokunaga, M. et al., 2009. Journal of Neuroscience, 29(6), pp.1887-1896.
- Pellegrino, D. et al., 2007. Journal of nuclear medicine, 48(7), pp.1147-1153.
- Page, G. et al., 2001. Journal of Neurochemistry, 76(5), pp.1282-1290.
- Ametamey, S.M. et al., 2007. Journal of nuclear medicine, 48(2), pp.247-252.
- Brown, A.K. et al., 2008. Journal of nuclear medicine, 49(12), pp.2042-2048.
- DeLorenzo, C. et al., 2011. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 31(11), pp.2169-2180.

#### 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)

現在上記の日内変動の原因を究明するために、実験計画の変更を検討中であり、これまでのところ論文や学会発表は行っていない。

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：

権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

木村 泰之(Kimura, Yasuyuki)  
国立研究開発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  
主任研究員

研究者番号:20423171

### (2)研究分担者

( )

研究者番号：

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：