

認知症性疾患の 分子イメージング

Molecular Imaging of Dementia

浜松医科大学教授 脳神経外科学

難波 宏樹*

はじめに

アルツハイマー病 (AD) においては比較的早期より、脳内コリン系神経が選択的に脱落することが古くから知られていた。1978年Perryらはさまざまな重症度のAD大脳皮質におけるコリン系酵素活性を剖検にて測定し、アセチルコリン (ACh) の合成酵素であるコリンアセチル転移酵素と加水分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性が老人斑の数と逆比例することを報告した¹⁾。このことはこれらの酵素活性を分子イ

メージングできればADの早期診断や重症度診断が可能になるであろうことを示唆している。また現在利用されているADの治療薬はAChEの阻害剤であり、AChEの働きを抑制することによりAChの分解を遅れさせ、その間コリン系神経の伝達を促そうとするものである。AChEの分子イメージングはこのような薬剤が正しく作用し効果を示しているかどうかを知るためにも有用と考えられる。われわれはこれまで放射性のACh類似物質と positron emission tomography (PET) を用

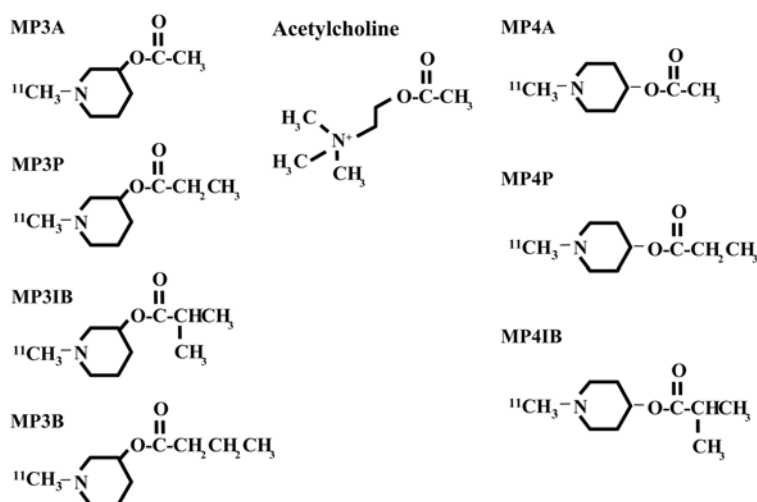


図1 N-[¹¹C]methylpiperidyl esters の分子構造。左はMP3シリーズ (MP3A: acetate, MP3P: propionate, MP3IB: isobutyrate, MP3B: butyrate)、右はMP4シリーズ (MP4A: acetate, MP4P: propionate, MP4IB: isobutyrate)。MP3Aが最も構造的にacetylcholine (中央) に似ている。

* Hiroki Namba, M.D.: Professor and Chairman, Department of Neurosurgery, Hamamatsu University School of Medicine.

いて、各種認知症性疾患における脳内AChE活性のin vivo測定を行ってきたので報告する。

脳内AChE活性のPET測定原理

ACh類似物質をPET用トレーサとして用いて脳内AChE活性をin vivoで測定するにはいくつかの工夫が必要になる。まず第一にAChは血液脳関門(BBB)を越えて脳内に入ることができないが、用いるトレーサはBBBを容易に通過するものでなければならない。N-メチルピペリジン環構造を配することにより脂溶性の高い化合物を得ることができ、この問題は解決された(MP化合物、図1)。第二にその加水分解物はPETなど体外検出器での測定中、充分長い時間、代謝部位に保持されなければならない。MP化合物はAChEにより加水分解をうけるとアルコール体になり脂溶性を失うため脳内に保持されることが判明した。MP化合物による脳内AChE活性の定量的測定では、血漿および脳内のトレーサの動きを3コンパートメントモデルに基づいて解析するが(図2)、この時トレーサには「加水分解速度定数 k_3 が洗い出し

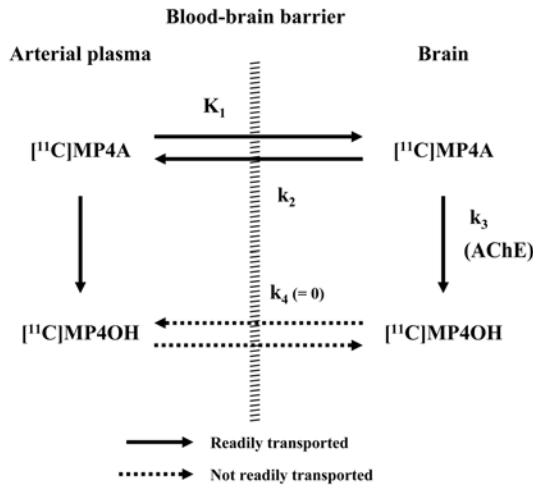


図2 $[^{11}\text{C}]\text{MP4A}$ を例にとったときの3コンパートメントモデル。脂溶性の $[^{11}\text{C}]\text{MP4A}$ は速やかに血液脳関門を通過し脳内に入り (K_1)、脳内に入った $[^{11}\text{C}]\text{MP4A}$ の一部は再び血漿中へ洗い出される (k_2)。残りは脳内AChEによって加水分解され (k_3)、その水溶性代謝物 $[^{11}\text{C}]\text{MP4OH}$ は脳内に保持される ($k_4=0$)。血漿中にもAChE活性があるが、血中でできた $[^{11}\text{C}]\text{MP4OH}$ も脳内には入らない。入力関数としては血漿中の $[^{11}\text{C}]\text{MP4A}$ のみによる放射能を算出しなければならない。 k_3 値は k_3/k_2 が0.5前後の時が精度良く求められる。

速度定数 k_2 に対し適切な大きさである」という第三の特徴が要求される。Irieらは図1のような7種類のMP化合物を合成し、適切な反応速度について検討した²⁾。In vivo実験はAChに最も構造の類似した $[^{14}\text{C}]\text{MP3A}$ と光学異性体がないため定量測定が容易と考えられる $[^{14}\text{C}]\text{MP4A}$ を用い、ラットにおける片側マイネルト核破壊モデルにて評価し、本トレーサの分布がin vivo AChE活性の分布を反映することを確認した^{3),4)}。ヒトにおけるPET研究には、定量測定が容易な $[^{11}\text{C}]\text{MP4A}$ を選択した。

$[^{11}\text{C}]\text{MP4A}$ とPETを用いた臨床研究

トランスミッションスキャンの後、555～740 MBqの $[^{11}\text{C}]\text{MP4A}$ を1分間で静注し、シーメンス社製のECAT EXACT47を用いてPET撮像を行った。撮像開始後15分間にわたり、計24の動脈サンプルを採取、血漿中の未変化体(MP4A)と代謝物(MP4OH)を分離し、入力関数を求めた。PET画像上に関心領域を設定して得られた脳内放射能の経時的推移と入力関数より、3コンパートメントモデルに基づいて、 K_1 , k_2 および k_3 値を非線形最小二乗法により算出した⁵⁾。24歳から89歳のさまざまな年齢の健常被験者23例を対象とした検討では K_1 値は加齢とともに低下し、この低下は脳血流測定の結果と良く一致していたが、 k_3 値は加齢による変化を全く認めなかった^{5),6)}。以上の結果より、認知症は加齢の延長線上にあるのではないことが示唆された。

これに対し、AD患者においては脳皮質全体において k_3 値の低下が認められた^{7),8)} (図3)。ADでは側頭頭頂葉においてグルコース代謝率や血流の低下を示し、感覚運動野や後頭葉ではあまり低下しないことが特徴とされるが、 k_3 値のパターンはこれとは異なっていた。このように k_3 値の低下が脳の機能をよく反映するグルコース代謝率や血流の低下領域より広がったことから、 $[^{11}\text{C}]\text{MP4A}$ -PETはより病態を反映した生化学的変化を捉えている可能性が考えられた。7例のADについて、平均2年おいて二回検査を行ったところ、病状の進行に伴い k_3 値のさらなる低下が認められ、また k_3 値の低下は簡易知能テストであるMinimal state examinationの成績とも相関した⁸⁾。現

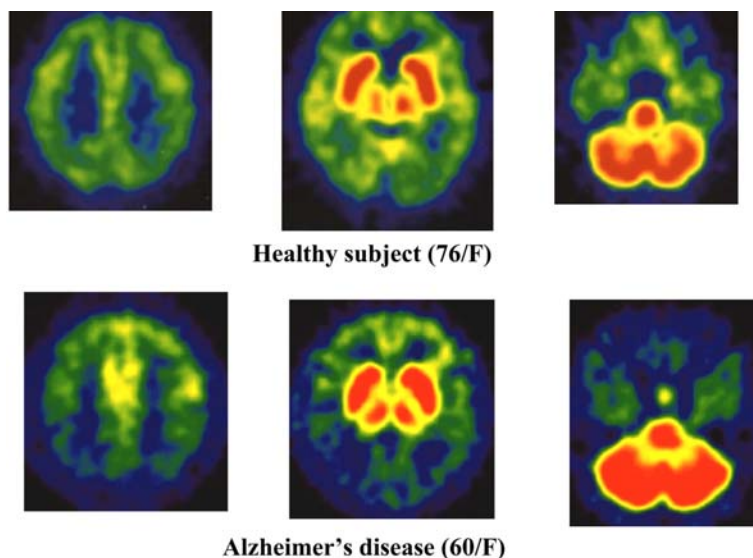


図3 $[^{11}\text{C}]\text{MP4A}$ 静脈内投与後 20 分から 40 分の間に収集された PET 画像。上段は健康者 (76 歳女性)、下段は 60 歳女性の AD 患者。線条体および小脳では集積が著しく高く画像では赤く見えるが、これらの部位では放射能の取り込みは飽和しており AChE 活性を充分反映していない。視床は中等度、大脳皮質は低い放射能取り込みであるが (黄色から緑)、AD の大脳皮質ではさらに低下していることがわかる。(Namba ら、2002 より)

在、本邦で臨床利用可能な唯一の AD 治療薬である塩酸ドネペジル (AChE 阻害剤) の AChE 活性抑制効果を知る目的で、ドネペジル服用前後に k_3 値を測定したところ 3~5 mg/day の常用量のドネペジルにて約 40% の大脳皮質の AChE 活性抑制効果が認められ、本法により薬剤による AChE 活性抑制効果の評価が可能であることが示された⁹⁾。

パーキンソン病 (PD) や進行性核上性麻痺 (PSP) においてもコリン系神経の関与が示唆されていることから、PD 15 例および PSP 10 例において $[^{11}\text{C}]\text{MP4A}$ -PET により k_3 値を測定した¹⁰⁾。同年齢の健康者に比し PD においては脳皮質の k_3 値が有意に低下しており、一方 PSP では脳皮質の低下は有意ではなかったが、視床において著しい k_3 値の低下が認められた。 k_3 値の視床/大脳皮質の比をとると PSP では全例 2.7 以下、PD および健康者では全例 2.7 以上であったことより、 $[^{11}\text{C}]\text{MP4A}$ -PET により臨床症状が類似し鑑別が必ずしも容易でない PD と PSP の鑑別診断が可能であることが示された。

おわりに

AChE 活性を測定するために代謝変換型トレーサをデザイン、合成し、さらに定量解析を含めた

臨床応用に至るまでのプロセスについて述べてきた。単に放射性物質を投与し画像を得るのみならず、体内でのトレーサの動態を解析し、画像に秘められた生化学的現象をとらえることが真の分子イメージングといえる。正確な入力関数の測定により少ない誤差で再現性良く定量値が得られる方法であるが、最大の難点は入力関数の算出が煩雑であることであろう。この欠点を解決すべく採血を必要としない k_3 値の算出法が開発されている¹¹⁾⁻¹³⁾。最近では非線形解析を線形解析にすることにより演算が高速化され、 k_3 値のパラメータ画像の作成も可能となっている¹⁴⁾。

文献

- 1) Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH: Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* 2: 1427-1429, 1978
- 2) Irie T, Fukushi K, Akimoto Y, Tamagami H, Nozaki T: Design and evaluation of radioactive acetylcholine analogs for mapping brain acetylcholinesterase (AChE) in vivo. *Nucl Med Biol* 21: 801-808, 1994

- 3) Namba H, Irie T, Fukushi K, Iyo M: In vivo measurement of acetylcholinesterase activity in the brain with a radioactive acetylcholine analog. *Brain Res* 667: 278-282, 1994
- 4) Irie T, Fukushi K, Namba H, Iyo M, Tamagami H, Nagatsuka S, Ikota N: Brain acetylcholinesterase activity: validation of a PET tracer in a rat model of Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 37: 649-655, 1996
- 5) Namba H, Iyo M, Fukushi K, Shinotoh H, Nagatsuka S, Suhara T, Sudo Y, Suzuki K, Irie T: Human cerebral acetylcholinesterase activity measured with PET: procedure, normal values and effect of age. *Eur J Nucl Med* 26: 135-143, 1999
- 6) Namba H, Iyo M, Shinotoh H, Nagatsuka S, Fukushi K, Irie T: Preserved acetylcholinesterase activity in aged cerebral cortex. *Lancet* 351: 881-882, 1998
- 7) Iyo M, Namba H, Fukushi K, Shinotoh H, Nagatsuka S, Suhara T, Sudo Y, Suzuki K, Irie T: Measurement of acetylcholinesterase by positron emission tomography in the brains of healthy controls and patients with Alzheimer's disease. *Lancet* 349: 1805-1809, 1997
- 8) Shinotoh H, Namba H, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Aotsuka A, Ota T, Tanada S, Irie T: Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease: a positron emission tomography study. *Ann. Neurol.* 48: 194-200, 2000
- 9) Shinotoh H, Aotsuka A, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Ota T, Tanada S, Irie T: Effect of donepezil on brain acetylcholinesterase activity in patients with AD measured with PET. *Neurology* 56: 408-410, 2001
- 10) Shinotoh H, Namba H, Yamaguchi M, Fukushi K, Nagatsuka S, Iyo M, Asahina M, Hattori T, Tanada S, Irie T: Positron emission tomographic measurement of acetylcholinesterase activity reveals differential loss of ascending cholinergic systems in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Ann. Neurol.* 46: 62-69, 1999
- 11) Tanaka N, Fukushi K, Shinotoh H, Nagatsuka S, Namba H, Iyo M, Aotsuka A, Ota T, Tanada S, Irie T: Positron emission tomographic measurement of brain acetylcholinesterase activity using N-[¹¹C]methylpiperidyn-4-yl acetate without arterial blood sampling: methodology of shape analysis and its diagnostic power of Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 21: 295-306, 2001
- 12) Nagatsuka S, Fukushi K, Shinotoh H, Namba H, Iyo M, Tanaka N, Aotsuka A, Ota T, Tanada S, Irie T: Kinetic analysis of [¹¹C]MP4A using a high-radioactivity brain region that represents an integrated input function for measurement of cerebral acetylcholinesterase activity without arterial blood sampling. (2001) *J Cereb Blood Flow Metab* 21: 1354-1366, 2001
- 13) Herholz K, Lercher M, Wienhard K, Bauer B, Lenz O, Heiss W-D: PET measurement of cerebral acetylcholinesterase activity without blood sampling. *Eur J Nucl Med* 28: 472-477, 2001
- 14) Namba H, Tanaka N, Matsuura H, Fukushi K, Shinotoh H, Nagatsuka S, Aotsuka A, Ota T, Tanada S, Irie T: Pixel-by-pixel mapping of acetylcholinesterase activity in human brain with [¹¹C]MP4A-PET. In *Brain Imaging Using PET*, eds by Senda M, Kimura Y, Herscovitch P, Academic Press, 2002, pp55-61

この論文は、平成18年6月10日(土) 第16回九州老年期痴呆研究会で発表された内容です。