

学位論文題名

Clinical Significance of Striatal DOPA Decarboxylase
Activity in Parkinson's Disease.

(パーキンソン病における線条体のドパ脱炭酸酵素活性の臨床的意義)

学位論文内容の要旨

緒言:パーキンソン病は黒質線条体におけるシナプス前のドパミンの欠乏によって引き起こされる。Positron Emission Tomography (PET)と L-dopa の類似体である 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa (FDOPA)を用いて(FDOPA/PET)、シナプス前のドパミンの機能状態を生体において評価することが可能であり、パーキンソン病の重症度の評価などに定量的な情報を得ることができる。

定量的な FDOPA/PET の解析方法として、これまでいろいろな方法が提唱されてきた。最も簡便な方法として、線条体と後頭葉の間のカウント比(Striato-occipital ratio, SOR)があり、他にグラフ解法によるドパミンの influx constant (K_1^M)の測定や、コンパートメント分析によるドパ脱炭酸酵素活性(DDC activity, k_3^P)の測定などが行われてきたが、どの方法が優れているかということに関しては一定の見解をみていない。FDOPA/PETのデータ分析にあたってはFDOPAの代謝産物であり、脳血液関門(BBB)を通過する 3-O-methyl-FDOPA (3OMFD)の分画をいかに取り扱うかが問題となってきた。

対象および方法:今回我々は 3OMFD を用いて、Dynamic PET study を行い(3OMFD/PET), 2 コンパートメント分析から BBB を通過する速度定数(K_1^M, k_2^M)を測定し、その平均値(population K_1^M, k_2^M)を FDOPA/PET の 6 コンパートメント分析にあてはめ、DDC activity ($k_3^P(\text{pop})$)を算出し、その臨床的意義について考察するとともに従来で算出されたパラメーターと比較した。

[Group A]パーキンソン病患者 5 名、正常者 3 名に 3OMFD/PET を行い、個々の症例の K_1^M, k_2^M を測定した。次いで FDOPA/PET を行い、個々の症例につき求められた K_1^M, k_2^M をあてはめ、 k_3^P を算出した。 K_1^M, k_2^M は個体差が小さいことから、これとは別に population K_1^M, k_2^M (0.0400, 0.0420)を用いて、 $k_3^P(\text{pop})$ を計算した。 k_3^P と $k_3^P(\text{pop})$ は $r=0.98$, $p<0.0001$ と強い相関を認めた。この事により、population K_1^M, k_2^M を用いることで FDOPA/PET のみのデータで DDC activity を計算できることが明らかになった。

[Group B]全く異なるパーキンソン病患者 11 名、正常者 6 名に FDOPA/PET study を行い、その kinetic data に対し、population K_1^M, k_2^M を適用し、 $k_3^P(\text{pop})$ を計算した。

Group A 及び B の対象に関して、これとは別に SOR、グラフ解法による $K_1^M, k_3^P(M2)$ [Kuwabara らによって提唱されたコンパートメント解析による DDC activity: biological

constraint として、 $q=K_1^M/K_1^D=2.3$ (K_1^D : ドパミンの BBB を通過する速度定数)、前頭葉と線条体で partition volume が等しい、を用いている]、 $k_3^D(M3)$ [血液中の 3OMFD 分画を全く無視し、単純化された 2 コンパートメントモデルを用いて算出された DDC activity] を計算し、各パラメーターの臨床的な有用性、つまり (1) 正常者とパーキンソン病との鑑別能力、(2) パーキンソン病の重症度との相関、につき比較検討した。

結果：(1) 正常者とパーキンソン病との鑑別能力：discriminant analysis に於いて K_1^{FD} と SOR は最も良く両者を鑑別した。 $k_3^D(pop)$ 、 $k_3^D(M2)$ はいずれも有意に両者を鑑別できたが、 $k_3^D(M3)$ は有意な鑑別はできなかった (順に $p=0.0001, 0.0001, 0.002, 0.004, 0.09$)。 (2) パーキンソン病の重症度との相関： $k_3^D(pop)$ 、 $k_3^D(M2)$ 、 K_1^{FD} はいずれもパーキンソン病患者の臨床的重症度 (UPDRS score: United Parkinson's disease rating score) と有意な相関を示した (順に $r=-0.66, p<0.006$; $r=-0.63, p<0.009$; $r=-0.62, p<0.01$)。しかし、 $k_3^D(M3)$ 、SOR との間には有意な相関が認められなかった。

考察：我々の study から求められた K_1^M, k_2^M の値は、最近測定された rhesus monkey や human での 3OMFD/PET study で測定された値と非常に似通っていた。これに対し、Kuwabara らの biological constraint ($q=K_1^M/K_1^D=2.3$) をもとにして計算された $K_1^M (=0.0759)$ とはかけはなれていた。さらにこの方法で求められた DDC activity ($k_3^D(M2)$) は、我々の計算した k_3^D の 2~4 倍の高値を示していた。理想的には k_3^D の計算にはそれぞれの対象にて独自に求められた K_1^M, k_2^M の値が使われるべきである。しかし、 K_1^M, k_2^M は偏差が小さく (それぞれ 36%, 30%)、各対象の値を使用して求められた k_3^D と population value から求められた $k_3^D(pop)$ は強く相関していた。このことより、population K_1^M, k_2^M の使用は DDC activity の算出に非常に有用な方法であることが明らかになった。

パーキンソン病患者の早期診断という観点からすると SOR 及び K_1^{FD} が最も優れたパラメーターであることが明らかになった。 $k_3^D(pop)$ および $k_3^D(M2)$ がこれらのパラメーターに劣っていた理由として、その内存する誤差が大きいことがあげられる。これに対しパーキンソン病患者の臨床的重症度の評価という側面からは、 K_1^{FD} 、 $k_3^D(pop)$ および $k_3^D(M2)$ は患者の臨床的重症度と有意に相関していた。しかし SOR との間には有意な相関を認めなかった。 $k_3^D(pop)$ が臨床的重症度と有意に相関はしているものの早期診断には SOR、 K_1^{FD} に比べて劣っている理由として、DDC activity はドパミン細胞の欠落にしたがって、upregulate されているためと思われた。 $k_3^D(M2)$ は誤った K_1^M, k_2^M の仮定にたっているにもかかわらず $k_3^D(pop)$ と同程度の診断能力をもっていた。しかし単純化されたモデルにて算出された $k_3^D(M3)$ では早期診断能力も臨床的重症度との有意な相関もなく、このモデルは臨床的に使用できないことが明らかになった。

結論：population K_1^M, k_2^M により、FDOPA/PET の data から信頼のおける DDC activity の算出が可能であった。しかし、DDC activity の計算は非常に複雑なことを考えると、従来行われてきたグラフ解法による K_1^{FD} が最も臨床的に優れたパラメーターであると思われた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 阿 部 弘
副 査 教 授 玉 木 長 良
副 査 教 授 田 代 邦 雄

学 位 論 文 題 名

Clinical Significance of Striatal DOPA Decarboxylase Activity in Parkinson's Disease.

(パーキンソン病における線条体のドパ脱炭酸酵素活性の臨床的意義)

パーキンソン病は黒質線条体におけるシナプス前のドパミンの欠乏によって引き起こされるが、Positron Emission Tomography (PET)と L-dopa の類似体である 6- ^{18}F fluoro-L-dopa (FDOPA)を用いて(FDOPA/PET)、シナプス前のドパミンの機能状態を生体において評価することが可能である。定量的な FDOPA/PET の解析方法として、線条体と後頭葉の間のカウント比 (Striato-occipital ratio, SOR)、グラフ解法によるドパミンの influx constant (K_i^{FD})、コンパートメント分析によるドパ脱炭酸酵素活性 (DDC activity, k_3^{D})の測定などが行われてきた。しかし、どの方法が優れているかということに関しては一定の見解をみていなかった。

FDOPA/PET の解析にあたっては FDOPA の代謝産物であり、脳血液関門(BBB)を通過する 3-O-methyl-FDOPA (3OMFD)の分画をいかに取り扱うかが問題である。3OMFD を用いて、Dynamic PET study を行い(3OMFD/PET)、2 コンパートメント分析から BBB を通過する速度定数($K_1^{\text{M}}, k_2^{\text{M}}$)を測定し、その平均値(population $K_1^{\text{M}}, k_2^{\text{M}}$)を FDOPA/PET のコンパートメント分析にあてはめ、DDC activity ($k_3^{\text{D}}(\text{pop})$)を算出し、その臨床的意義について考察するとともに従来の方法で算出されたパラメーターと比較した。

まず Group A のパーキンソン病患者 5 名、正常者 3 名に 3OMFD/PET を行い、個々の対象の $K_1^{\text{M}}, k_2^{\text{M}}$ を測定した。次いで FDOPA/PET を行い、各対象の $K_1^{\text{M}}, k_2^{\text{M}}$ をあてはめ、 k_3^{D} を算出した。さらに、 $K_1^{\text{M}}, k_2^{\text{M}}$ は個体差が小さいことから、population $K_1^{\text{M}}, k_2^{\text{M}}$ (0.0400, 0.0420)を用いて、 $k_3^{\text{D}}(\text{pop})$ を計算したところ、 k_3^{D} と $k_3^{\text{D}}(\text{pop})$ は非常に強い相関を認めた。以上より、population $K_1^{\text{M}}, k_2^{\text{M}}$ の使用は DDC activity の算出に有用な方法であることが明らかになった。

次に Group B として、別のパーキンソン病患者 11 名、正常者 6 名に FDOPA/PET study を行い、その kinetic data に対し、population $K_1^{\text{M}}, k_2^{\text{M}}$ を適用し、 $k_3^{\text{D}}(\text{pop})$ を計算した。さらに Group A 及び B の対象に関して、SOR、 K_i^{FD} 、 $k_3^{\text{D}}(\text{M2})$ [Kuwabara らによって提唱されたコンパートメント解析による DDC activity: biological constraint として、 $K_1^{\text{M}}/K_i^{\text{FD}}=2.3$ (K_i^{D} : ドパミンの BBB を通過する速度定数) などを用いている] を計算し、各パラメーターの臨床的な有用性につき比較検討した。

(1)正常者とパーキンソン病との鑑別能力： K_i^{FD} とSORは最も良く両者を鑑別した。 $k_3^D(pop)$, $k_3^D(M2)$ はいずれも有意に両者を鑑別できたが、 K_i^{FD} とSORに比べ劣っていた。(2)パーキンソン病の重症度との相関： $k_3^D(pop)$, $k_3^D(M2)$, K_i^{FD} はいずれもパーキンソン病患者の臨床的重症度(UPDRS score: United Parkinson's disease rating score)と有意な相関を示したが、SORと臨床的重症度の間には有意な相関が認められなかった。

population K_1^M , k_2^M により、FDOPA/PETのdataから信頼のおけるDDC activityの算出が可能であった。DDC activityの計算は非常に複雑なことを考えると、従来行われてきたグラフ解法による K_i^{FD} が最も臨床的に優れたパラメーターである。

公開発表において、玉木長良教授より、 k_3^D 測定値のばらつきの多い原因、他の postsynaptic receptor の評価との関連につき質問があった。ついで田代邦雄教授より各パラメーターの加齢による影響をどう評価するか、治療薬の評価をするのに妥当な方法であるか質問があった。さらに永島雅文講師から後頭葉を基準領域とすることの妥当性につき質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自らの研究に基づく経験や過去の論文の結果を引用し、豊富な知識に基づいて明解に回答した。

本研究により、3OMFDの動態が明らかになり、DDC activityの測定意義が明らかになった。今後本研究の成果はパーキンソン病の原因探究や治療効果判定のうえで、役立つものと期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、また研究者として誠実かつ熱心であり、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。