

学 位 論 文 題 名

Dopamine transporter imaging with
[^{18}F] FPCIT and PET([^{18}F] FPCIT を用いたドーパミントランスポーターのPETによる画像化)

学位論文内容の要旨

【目的】ドーパミントランスポーターはドーパミン神経終末部に存在し、シナプス間隙に放出されたドーパミンの再取込みを行う事により神経伝達機能を調節している。

Positron Emission Tomography (PET) によるドーパミントランスポーターの定量化は加齢に伴う神経伝達機能の変化、精神神経疾患、パーキンソン病の診断などに有用である。以前より[^{11}C]で標識したコカインの誘導体がリガンドとして開発されてきたが、生体内での代謝が定量解析に不適當であった。この中でFPCIT ((N-3-Fluoropropyl-2- β -Carboxymethoxy-3- β -(4-Iodophenyl) Nortropane)) はボラスによる静注後2、3時間で平衡状態に達するためPETにおけるトレーサーとして適している。我々は、半減期が比較的長く比放射能の高いリガンドが作成可能である[^{18}F]をFPCITに標識する事に成功したが、今回ヒトにおけるPETでの定量を目的に、血液及び脳内での薬物動態、定量解析法について検討を行った。また臨床的有用性を評価するため正常人における加齢効果、パーキンソン病の診断能力についても検討を行った。

【方法】[^{18}F] FPCITを正常人7名、パーキンソン病患者10名に平均4.4mCi 静注したdynamic PET studyを行った。連続的動脈血採血を行い血漿中の未変化体[^{18}F] FPCIT (Plasma input function) をHPLC (high performance liquid chromatography) を用いて測定した。尾状核、被殻、視床、中脳、後頭葉、小脳における経時的局所放射能 (time activity curve =TAC) を測定した。plasma input function とTAC からa) 関心領域 (尾状核、被殻、視床、中脳) とドーパミントランスポーターが存在しない対照領域とされる後頭葉の間のカウント比 (ratio method)、b) グラフ解析法、c) コンパートメント解析法を用いて定量可能かを検討した。(4)(3)により得られたパラメーターを用い、正常人に加齢による有意な変化があるかを検討した。また、Hoehn and Yahr I ~ III の軽症のパーキンソン病の鑑別診断能と臨床的重症度との相関を検討した。

【結果】(1) 経時的血漿 HPLC は2つのピークのみ示し、未変化体[^{18}F] FPCIT と極性をもつ代謝産物であった。従って脳局所放射能は未変化体FPCIT を直接反映していると考えられる。未変化FPCIT は投与25分後23%であり、血中からの減衰は非常に速かった。

(2) [^{18}F] FPCIT は基底核に高い集積を示しドーパミントランスポーターに高い親和性を持つ事が示された。(3) [^{18}F] FPCIT の血液動態からコンパートメント解析法や ratio method は不適當と思われた。グラフ解析法は Logan plot を用いた。(縦軸に integral ROI (t') / ROI (T)、横軸に integral Cp (t') / ROI (T) をプロットして得られる傾きが (distribution volume = DV) 後頭葉に不可逆性の特異的結合がないと仮定することにより、関心領域の40分以降の plasma integral は後頭葉の直線を延長して求めることが出来る。大脳基底核の logan plot は静注5分後より100分間直線を示した。このことはトレーサーの結合は可逆性であり、特異的結合は脳血液関門移行後極めて速やかに起こる事を示す。また、logan plot によりトレーサーが平衡に達しなくても特異的結合量を表すDVを算出できる事が判った。

さらに、40分以降の plasma input function の測定が可能であった6例における washout constant の平均値 (k_2') を用い基底核と後頭葉のDVの比 (DVR) を plasma input function を用いず算出した。これと plasma input function を使って求めたDVRとの相関は高く ($r=0.98$, $p<0.0001$)、動脈血採血を省略できる事が示唆された。(4) 正常人において加齢に伴い有意なドーパミントランスポーター結合量の低下を認め ($r>0.85$, $p<0.01$)、10年間で尾状核で7.7%、被殻で6.4%の低下が算出された。

(5) DVRで表されるドーパミントランスポーター結合量はすべてのパーキンソン病患者を正常人から鑑別した ($p<0.0001$)。パーキンソンの症状を発現させるドーパミントランスポーター結合量の低下は尾状核で81%、被殻で58%と算出された。また、DVRは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 ($r=-0.66$, $p<0.05$)。

【結語】 [^{18}F] FPCIT / PET はドーパミントランスポーターに高い親和性を持ち線状体の抽出は良好であった。トレーサーとしては可逆性に結合し脳内移行後速やかに特異的結合が起こると考えられる。現時点では定量法として動脈血採血を要しないグラフ解析法で求めた distribution volume ratio が適当と思われた。正常人においてFPCIT 結合量は加齢に伴い減少していた。またパーキンソン病患者における著明な低下と正常人との高い鑑別能が示された。これらの所見は従来用いられてきたシナプス前ドーパミン神経のマーカーであるFDOPAを上回るもので、今後認知機能の研究やパーキンソン病を始めとする movement disorder の診断を中心に臨床に用いられていくものと思われる。

学位論文審査の要旨

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

学 位 論 文 題 名

Dopamine transporter imaging with [^{18}F] FPCIT and PET

([^{18}F] FPCIT を用いたドーパミントランスポーターのPET による画像化)

Positron Emission Tomography (PET) によるドーパミントランスポーターのイメージングによりドーパミンシナプス前神経のin vivo での定量が可能である。本研究に先立ち、我々はFPCIT ((N-3-Fluoropropyl-2- β -Carboxymethoxy-3- β -(4-Iodophenyl) Nortropane)) を [^{18}F] で標識する事に成功した。本研究では、新しいトレーサーである [^{18}F] FPCIT の定量解析について検討を行った。さらに正常人における加齢効果、パーキンソン病の診断能力についても検討を行った。

正常人7名、パーキンソン病患者10名を対象とした。100分間の連続的撮像を行い、経時的局所放射能を測定した。動脈血採血を行い、血漿中の [^{18}F] 標識物をHPLC を用いて測定した。また、正常人において加齢によるトレーサー結合量の有意な変化があるかを検討した。さらに、軽症パーキンソン病の鑑別診断能、及び臨床的重症度とトレーサー結合量との相関について検討した。

結果 (1) 血漿 HPLC は、未変化 [^{18}F] FPCIT と極性をもつ1種類の代謝産物のみを示した。未変化FPCIT の割合は投与後急速に減少した。(2) [^{18}F] FPCIT は基底核に高い集積を示した。(3) トレーサー結合量の定量に関し、 [^{18}F] FPCIT の血液、脳動態は、コンパートメント解析法や平衡解析法の適用に不適當であった。そこでLogan plot を用い、後頭葉に特異的結合がないと仮定することにより、40分以降の plasma integral を後頭葉の直線を延長して求めた。大脳基底核のLogan plot は静注5分後より100分間直線を示した。これはトレーサーの結合は可逆性であり、特異的結合は脳血液関門を移行した後に速やかに起こる事を示す。Logan plot によりトレーサーが平衡に達しなくても特異的結合量を表すdistribution volume (DV) を算出できた。さらに、40分以降の血液入力関数を測定できた6例におけるwashout constant の平均値 (k_2') を用い基底核と後頭葉とのDVの比 (DVR) を血液入力関数を用いず直接算出した。これと入力関数を使って求めたDVRとの相関は高く ($r=0.98$)、動脈血採血を省略できる事が示唆された。(4) 正常人において、加齢に伴い有意なドーパミントランスポーター結合量の低下を認め ($r>0.85$ 、

$p < 0.01$)、10年間で6-7%の低下と算出された。

(5) ドーパミントランスポーター結合量は、すべてのパーキンソン病患者で正常人と比較し低下していた ($p < 0.0001$)。パーキンソン症状を呈するのに必要なドーパミントランスポーター結合量の低下は、同年齢の正常人と比較し58%と算出された。また、ドーパミントランスポーター結合量はパーキンソン病患者の臨床的重症度を反映するUPDRS score (United Parkinson's disease Rating Score) と有意な相関を示した ($r = -0.66$, $p < 0.05$)。

[^{18}F] FPCIT はドーパミントランスポーターに高い親和性を持つため、線状体のコントラストは非常に良好であった。定量法として、グラフ解析法 (Logan plot) で求めた distribution volume ratio の測定が適当と思われた。正常人において、ドーパミントランスポーター結合量は加齢に伴い減少していた。またパーキンソン病患者におけるドーパミントランスポーター結合量の著明な低下が示された。これらの所見は、従来用いられてきたシナプス前ドーパミン神経に結合するトレーサーであるFDOPAの性質を上回るものであった。

公開發表において、玉木長良教授より、定量法に関する質問、SPECTと比較してPETの利点と問題点について質問があった。ついで田代邦雄教授より、加齢現象の程度について、PETで測定された数値の妥当性、及び発症前診断の可能性についての質問があった。さらに阿部教授から、l-dopa製剤のPET画像に対する影響について質問があった。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、明確に回答した。

本研究により、PETにおいてもドーパミントランスポーターを定量することが可能となり、正常人における加齢現象の画像化や、パーキンソン病患者における早期診断の可能性が明確に示された。今後本研究の成果は、人間の加齢に伴った認知、行動機能の低下のメカニズムの解明や、パーキンソン病の早期診断に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。