

氏 名	おお いし なお や 大 石 直 也
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 3210 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学位論文題目	Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease with $^{123}\text{I}$ -5IA SPECT ( $^{123}\text{I}$ -5IA SPECT を用いた、パーキンソン病におけるニコチン性アセチルコリン受容体分布の測定) (主 査)
論文調査委員	教 授 高 橋 良 輔 教 授 金 子 武 嗣 教 授 林 拓 二

### 論 文 内 容 の 要 旨

【背景】パーキンソン病 (PD) は、ドパミン神経系の障害以外にも、アセチルコリン神経系の異常をきたすことが知られており、これまで死後脳の研究から、脳内ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) 密度の低下が示されている。nAChR は種々のサブユニットからなり、脳内で主要な  $\alpha_4\beta_2$  サブユニットは、種々の神経伝達物質の放出調整に関わり、記憶などの認知機能のみならず、線条体におけるドパミン放出の調節にも関与するなど、PD においても認知・運動機能の両面で重要な役割を担っていると推測されている。これまで、脳内 nAChR の生体イメージングに対していくつかのトレーサが開発されてきたが、選択性や毒性の問題から臨床応用が困難であった。近年、 $\alpha_4\beta_2$  選択性を有する nAChR の生体イメージングに適切なトレーサとして 5- $^{123}\text{I}$ -iodo-3-(2 (S) -azetidylmethoxy) pyridine ( $^{123}\text{I}$ -5IA) が見出され、健常者における脳内分布が報告されるなど、臨床応用が現実的となった。しかし、本研究開始以前にはパーキンソン病患者を含め、健常者以外での臨床応用に関する報告はなかった。

【目的】本研究の主目的は、 $^{123}\text{I}$ -5IA SPECT を用いた生体イメージング手法を用いることにより、PD 患者における脳内 nAChR 分布を定量的に測定し、健常者と比較することで、PD 患者における nAChR の分布異常を検討することである。また、併せて PD 患者の臨床所見や薬物療法と nAChR 分布の関連性も検討した。

【方法】対象は、認知症を伴わない PD 患者 10 名および年齢を一致させた健常者 10 名である。 $^{123}\text{I}$ -5IA SPECT を施行し、撮像とともに経時的に動脈血採血を行うことで、定量的に nAChR の分布容積 (DV) を測定した。視床・線条体・脳幹・小脳・前頭葉・側頭葉・頭頂葉・後頭葉に関心領域 (volume of interest; VOI) をとり、両群の比較を行い、また各ボクセルレベルでの比較を Statistical Parametric Mapping (SPM) の手法を用いて行った。さらに、PD 群においては臨床所見や薬物療法との相関解析も併せて行った。

【結果】VOI 解析上、PD 群は、健常群に比し全関心領域において 15~25% の DV 低下がみられ、特に脳幹・前頭葉において統計学的に有意な低下であった。これは SPM 解析でも同様の結果であった。さらに、PD 群における臨床所見との検討では、年齢・罹病期間・PD における運動機能を反映する UPDRS part III スコア・抗パーキンソン病薬服用期間・L-dopa 服用量、と DV 値に有意な相関部位は存在しなかったが、ドパミン作動薬服用量と側頭葉・頭頂葉・後頭葉・小脳の DV に有意な負の相関を認めた。この負相関は、年齢による調整を行うと、後部帯状回や楔前部などで有意であった。

【結論】生体イメージング手法により、PD 患者において、特に脳幹・前頭葉での有意な nAChR 分布容積低下がみられることが示された。また、ドパミン作動薬服用量と頭頂葉を中心とする nAChR 分布容積の間に負の相関がみられ、これは、ドパミン作動薬が L-dopa に比して精神症状を惹起しやすいことなどから、ドパミン作動薬が特に大脳皮質領域における nAChR に負の調節作用をもたらしている可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

パーキンソン病 (PD) は、ドパミン神経系以外にも、アセチルコリン神経系の異常をきたすことが知られている。剖検脳の研究から、PD における脳内ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) 密度の低下が示唆されているものの、これまで生体での報告はなかった。本研究は、近年見出された nAChR に選択性の高いトレーサーである 5-<sup>123</sup>I-iodo-3-(2 (S)-azetidinylmethoxy) pyridine (<sup>123</sup>I-5IA) と single-photon emission computed tomography (SPECT) を用いた生体イメージング手法により、PD 患者における脳内 nAChR 分布を定量測定し、健常者との比較検討を行うことで、PD におけるアセチルコリン神経系の異常を明らかにした。認知症を伴わない PD 患者および年齢を一致させた健常者に対して <sup>123</sup>I-5IA SPECT を施行し、nAChR の分布容積 (DV) を定量測定したところ、PD 群は、健常群に比し全脳領域において 15~25% の DV 低下がみられ、特に脳幹・前頭葉において統計学的に有意な低下を認めた。以上の結果により、認知症を伴わない PD においてもアセチルコリン神経系の異常は特に脳幹・前頭葉で有意であると結論した。

以上の研究は、パーキンソン病の病態の一部を明らかにし、臨床神経学の発展に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものとして認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 1 月 29 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。