

脳内ニコチン性アセチルコリン受容体結合能の
正常分布と喫煙及び禁煙の影響

(研究課題番号：15591268)

平成15年度～平成16年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))

研究成果報告書



平成17年3月

研究代表者 石津浩一

京都大学・医学研究科・助手

科研
004
802

は し が き

1. 研究組織

研究代表者：石津浩一（京都大学 医学研究科 助手）

研究分担者：飯田靖彦（群馬大学 医学部 助教授）

研究分担者：向 高弘（九州大学 薬学研究科 助教授）

2. 研究経費

交付決定額（配分額）

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成15年	1,400	0	1,400
平成16年	1,200	0	1,200
総計	2,600	0	2,600

3. 研究発表

(1) 学術誌等

1. Ueda M, Iida Y, Mukai T, Mamede M, Ishizu K, Ogawa M, Magata Y, Konishi J, Saji H. : 5-[¹²³I]Iodo-A-85380: assessment of pharmacological safety, radiation dosimetry and SPECT imaging of brain nicotinic receptors in healthy human subjects. Ann Nucl Med. 2004 Jun;18(4):337-44.
2. Mamede M, Ishizu K, Ueda M, Mukai T, Iida Y, Fukuyama H, Saga T, Saji H. : Quantification of human nicotinic acetylcholine receptors with ¹²³I-5IA SPECT. J Nucl Med. 2004 Sep;45(9):1458-70.
3. 石津浩一：アセチルコリン受容体イメージングと痴呆性疾患
Cognition and Dementia, 3: 29-34, 2004

(2) 口頭発表

1. Marcelo Mamede, Koichi Ishizu, et. al. Temporal changes of nicotinic acetylcholine receptors after cigarette withdrawal in smokers: a quantitative 5IA-SPECT study. 51th annual meeting of Society of Nuclear Medicine, June 19-23, 2004 Philadelphia U.S.A.

2. Koichi Ishizu, Marcelo Mamede, et. al. NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTORS BEFORE AND AFTER CIGARETTE WITHDRAWAL IN SMOKERS: QUANTITATIVE 5IA-SPECT STUDY. Neuroreceptor Mapping July 15-17, 2004 Vancouver, Canada

3. 小西 淳二、石津 浩一、Marcelo Mamede、他 脳内ニコチン作動性アセチルコリン受容体に対する喫煙の影響：5IA-SPECT による検討 喫煙科学財団研究報告会 2004年7月13日 東京

4. 石津 浩一、Marcelo Mamede、上田 真史、河嶋 秀和、佐賀 恒夫、佐治 秀雄、富樫 かおり:喫煙者における脳内ニコチン作動性アセチルコリン受容体イメージング：I-123 5IA SPECT による検討 第64回日本医学放射線学会総会 2005年4月7-10日

(3) 出版物

特になし

(4) 工業所有権の出願・取得状況

特になし

4. 研究成果の概要

はじめに

我々はこれまでに核医学的手法によりニコチンの脳循環代謝に対する影響を検討するとともに、神経受容体機能に関して新知見を得てきた。ニコチン作動性アセチルコリン (nACh) を介するニューラルネットワークの活動によると考えられる脳血流、糖代謝の変化やベンゾジアゼピンレセプターの結合能の変化など、ニコチンの神経受容体機能への影響が観察された。我々は人脳内のニコチン作動性アセチルコリン受容体 (nAChR) イメージングのために、ニコチン誘導体を用いた [¹²³I] 5-I-A-85380 (5IA) という SPECT 製剤を開発し、性能を評価してきた¹⁾。当該研究の初年度において健常者脳内局所 nAChR 密度を計測し、ニコチンの中枢神経系における作用部位を明らかにするとともに、5IA の分布容積を計測した。同様の検討を喫煙者に加え比較検討することで、喫煙による nAChR 分布への影響を観察することを当該年度における目的とした

ニコチン性アセチルコリン受容体は、剖検脳の検討などにより、健常者で視床から脳幹部に高い密度で存在し大脳皮質にも広く存在することが知られている。またアルツハイマー病などの神経変性疾患や精神分裂病などで nAChR 結合能の低下が指摘されており、各種脳神経疾患の鑑別診断、病期診断、治療効果判定など新しい病態診断法として期待される。このような神経疾患患者の多くが高齢者であること、一般的に脳内神経受容体は加齢により大きく変化するものがあることが知られている。これらにより、より高い精度を有する臨床診断法の開発には、神経受容体の加齢に伴う変化の観察が必要であり、将来の臨床応用において当検討の果たす役割は大きいと考えられた。

方法として、健常非喫煙者6名 (19.5±0.6 歳) と健常喫煙者 (27.3±2.8 歳) を対象とした。精神神経疾患の既往がないこと、睡眠薬などの薬物常用経験がないことを条件とした。平均 167MBq の 5IA を右肘静脈より1分間の定速静注により投与した。喫煙者においては 5IA 投与5時間前からの禁煙を指示し血中ニコチン濃度を下げた状態でデータ収集を行った。SPECT 撮影は Picker 社製 Prism3000 にファンビームコリメータを装着して行った。1分×120 回のダイナミック収集を 5IA 投与と同時に開始し、2分間のデータを加算後 2分×60 フレームの画像を再構成した。遅延像として投与後 3, 4, 5, 6 時間後を中点とした 20 分間の撮影を追加した。被験者の左肘動脈に動脈ラインを設置し多点での動脈血採血を行った。代謝物計測を行い脳組織への 5IA の動脈入力曲線を得た。3 時間以降は、投与後十分な時間が経過しているため動脈血濃度とほぼ差がないと思われる静脈血を採取し入力とした。再構成法は FBP 法を用い、Chang 法による吸収補正を行った。スキヤタ補正は行わなかった。投与直後の 20 分間、50-70 分、100-120 分のデータを加算しそれぞれの画像を

比較した。再構成画像上の左右前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、基底核、視床、脳幹、小脳に2センチ径の円形の関心領域を複数個設置し組織内時間濃度曲線を得た。nAChRの脳内密度の定量的指標として5IAの分布容積(DV)を、動脈入力曲線および脳内時間濃度曲線から2コンパートメントモデルによるカーブフィッティング法にて算出した。

研究成果

いずれの被験者に於いても5IA-SPECTの画質は良好で、時間経過とともに大脳皮質などと比べ視床と脳幹への集積が強くなった。この5IAの分布パターンは喫煙者と非喫煙者において大きな違いは認めなかった。大脳皮質などでは投与後30~50分にピークがありその後washoutにより低下する組織濃度曲線を示した。それに対し視床と脳幹部ではピークが遅くかつwashoutはゆっくりしたものであった。2コンパートメントモデル解析によるDV値はいずれの部位でも喫煙者は非喫煙者と比べ有意に減少していた。ちなみに喫煙者撮影時の血中ニコチン濃度は4.4ng/mlで血中コチニン濃度は283ng/mlであった。

考察

アセチルコリン神経受容体のひとつであるmAChRの場合、いくつかのレセプターイメージング製剤が試されてきた。これまでに¹²³I-4IQNB、¹¹C-TRB、¹¹C-NMPB、¹¹C-benztropine、¹¹C-scopolamine、¹⁸F-FP-TZTPなどの放射性薬剤がmAChRのイメージング製剤として開発されているが、いずれもアルツハイマー病では取込率の個体差が大きいことが報告されている。この理由としては、アルツハイマー病ではACh神経伝達系の低下に対して、M2サブタイプは低下、M1サブタイプはup-regulationして増加するとされるが、これらの薬剤のサブタイプ選択性が低いことが関与していると考えられている。

一方、nAChRは、ほ乳類の生体内では広く、末梢及び中枢神経系、神経筋接合部、副腎に分布する。神経系のnAChRは $\alpha 2 \sim \alpha 9$ と $\beta 2 \sim \beta 4$ のサブユニットがあり、いろいろな組み合わせが存在する。このような中で脳内にある最も数の多いのは $\alpha 4 \beta 2$ サブユニットであり、脳内の(-)nicotineの結合分布が $\alpha 4 \beta 2$ サブユニットの分布と一致することが示されている(14)。nAChR用イメージング製剤の開発も試みられてきた。これまで¹¹C-nicotine、¹⁸F-FPH、¹²³I-iodonicotineなどがあつた。今回、我々はニコチン様受容体を対象とした放射性薬剤の開発を計画し、A85380のピリジン環の5位にI-123を導入した5IA (¹²³I]5IA)を設計した。従来のトレーサと比べ、より高い受容体親和性を有し、特に脳内に多く存在する $\alpha 4 \beta 2$ サブタイプに選択的に結合することを目的とした。実際にニコチンの10数倍の親和性を示し、脳内への取込は $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン様受容体に結合する化合物によってのみ阻害されることも確認された。その集積量は

$\alpha 4 \beta 2$ ニコチン様受容体の密度と相関することが認められた。

[123 I]5IA投与早期には血流に応じた分布を示したが、その後視床に高い集積が認められた。かなり後期まで脳内のほとんどの部位に取り込みが認められることがわかった。これは受容体イメージングにおいて無採血の定量化が可能であるreference region法の利用が困難であることを示している。現状では定量的解析には動脈血採血が不可避と考えられた。脳内各所の取り込みの経時的変化を図2に示した。取り込みの高い視床ではピークが他の部位よりやや遅く投与後2時間くらいになっている。

脳の各部位および血中の時間-放射能曲線に基づいて、血液と脳との2コンパートメント2パラメータモデルによる速度論解析を行い、非線形最小二乗法により K_1 、 k_2 を算出すると、非常に良好なカーブフィットが得られた。また、得られた K_1 、 k_2 より受容体結合能の指標となるDV (mL/mL)を算出すると、前頭葉では 14.6 ± 2.5 、視床では 34.3 ± 6.9 となった。この値はLogan plotの場合ともよく一致した。以上のように、[123 I]5IAを用いてヒトの脳のnAChRイメージングができること、また、そのデータの解析によりnAChR結合能を求めることができることを見出した。つまり非侵襲的核医学イメージングによる脳内nAChRのインビボ機能検査用トレーサとして十分に実用的な性能を有することがわかった。

おわりに

今回の検討で、I-123 5IAによるnAChRsのイメージング技術とその定量化法が確立された。また、健常者データベースとして今後の臨床応用に重要な情報を得ることができた。今後は、nAChRsに対する喫煙と禁煙の知見を深めるとともに、核種神経系疾患とその影響、そして早期診断法の確立につなげていきたい。