

NIRS-M-83

放射線医学総合研究所



890000175

放医研シンポジウムシリーズ No. 22

ポジトロン核医学の将来展望 —方法の開発から応用研究に向けて—

館野之男／山崎統四郎／福田 寛 編

放射線医学総合研究所

放医研シンポジウムシリーズ No.22

ポジトロン核医学の将来展望 —方法の開発から応用研究に向けて—

館野之男／山崎統四郎／福田 寛・編

Present Status of PET Study in Japan

Proceedings of the 22th NIRS Symposium
held at Chiba, September 6–7, 1990

Edited by
YUKIO TATENO / TOSHIRO YAMASAKI
HIROSHI FUKUDA

March, 1992
National Institute of Radiological Sciences
Chiba, Japan

序 文

昭和44年から始まり今年で22回目を迎える放医研シンポジウムは、同じく18回目を迎える放医研環境セミナーと並んで、今では放医研の大事な年中行事となっている。このシンポジウムで取り上げられるテーマは、放医研がその使命として取り組んでいる研究課題が中心になっているが、何せ間口の広い研究所なので基礎医学・生物学の話題、臨床関係の話題、等々様々であり、例えば移植免疫とか加齢の生物学とか染色体研究の新しい展開などと並んで医療のための画像工学とか、癌の集学的治療とかが取り上げられたりしている。

今年は臨床関係からということで「ポジトロン核医学の将来展望」を取り上げた。臨床施設内のサイクロトロンで生産したアイソトープの利用については放医研は日本で最初に取り組んだこともあって、研究のための環境整備をすることから始めてきた。放医研での最初の臨床例は昭和51年2月25日にN-13アンモニア注腸法による肝門脈検査であった。

51年3月27日には、研究全体の方向性やら倫理的な問題を議論するための組織として「短寿命及び陽電子RIの医学利用に関する研究委員会」が発足した。これには所外の人が多数委員として加わっている。またこの仕事を順調に進めるためのもう一つの柱である「サイクロトロン製造放射薬剤品質管理基準」は、昭和52年6月、上記の委員会でも議論した上で、その第1版が発効した。

放医研にポジトロンCT装置が完成したのは昭和54年のことである。その装置を用いた最初の検査は、昭和54年の11月20日に行った。これはもちろん日本で最初の臨床であったと同時に、この装置は空間分解能6.5mmを達成して当時の世界の水準を大きく抜いたものとなった。この装置の成功を跳躍台にして、昭和55年からは全身用多層断層型ポジトロンCT装置の開発が行われ、57年には全身の撮影が可能な多層断層型の装置が完成した。また放医研がニューロ・レセプターの描記に初めて成功したのは、昭和59年10月17日、RO15-1788を用いたベンゾジアゼピン系の研究である。これはドーパミン系を描記した世界最初の研究に約1年遅れはしたが、ベンゾジアゼピン系の研究としては世界のトップを切ったものの一つとなった。

さて、今年の放医研シンポジウムは、野崎先生を中心として長い歴史を持っているPETサマーセミナーと共催ということにした。放医研シンポジウムは毎年12月初旬に開かれていたが、PETサマーセミナーの方は夏と決まっていたので、今回だけは特別に9月初旬の開催ということにした。開催日が移ったことでは事務局に多大の負担をかけることになった。今回は第1日目、2日目は放医研シンポジウムのスタイルで行うが、2日目の夜と3日目の午前中は、PETサマーセミナーの伝統に立ち返って、成東の民宿に合宿して、自由な討論を行うことにしている。また最終日の午後はテニスなどもできるように用意してある。皆さんの活発な活動を期待している。

放射線医学総合研究所
臨床研究部長 館野 之男

目 次

序文	館野 之男	v
I 方法論の開発		
1 高比放射能標識リガンドの合成	鈴木 和年	3
2 トレーサーの分子設計と評価	入江 俊章	11
3 PET装置と画像再構成法	村山 秀雄	17
4 PETデータ解析：H ₂ ¹⁵ O静注オートラジオグラフィ法の刺激負荷測定法への応用	菅野 巖	30
5 動物用PETへの期待	田中 啓治	38
パネル・ディスカッション：PETによるレセプター研究		
1 脳科学からみたレセプター研究	渡辺 恭良	45
2 精神医学からみた受容体研究	藤原 豊	47
3 レセプターのインビボ測定	井上 修	55
4 インビボ測定での定量化	伊藤 高司	61
5 PETによるレセプター研究の現状	山崎統四郎	68
II 臨床応用，循環器と腫瘍		
1 N-13アンモニアによる局所心筋血流測定	氷見 寿治	81
2 ポジトロンCTによる心筋エネルギー代謝の現況と問題点	玉木長良他	94
3 ポジトロンCTによるがん診断のポテンシャル	福田 寛他	102
4 ポジトロン断層によるがん診断，治療効果判定	窪田和雄他	110
III 臨床応用他，脳		
1 H ₂ ¹⁵ O-PETによる脳機能測定の実際	百瀬敏光他	125
2 脳血管障害	宍戸 文男	131
3 パーキンソン病と線条体黒質変性症におけるドパミン受容体	篠遠 仁	138
4 精神医学研究におけるPETによるレセプター測定	須原 哲也	148
5 [¹⁸ F]-フルオロドーパを用いた線条体ドパミン代謝測定	桑原康雄他	154
6 ポジトロンCTによる細胞内情報伝達系測定法の開発と高次脳機能イメージング	今堀良夫他	164

座長一覧	ix
執筆者一覧	xi
第22回放医研シンポジウム「ポジトロン核医学の将来展望」プログラム	177
第22回放医研シンポジウム実行委員会名簿	178

座長一覧

(担当セッション順)

- 田中 栄一 (放射線医学総合研究所)
I 方法論の開発
- 色田 幹雄 (放射線医学総合研究所)
I 方法論の開発
- 小川 紀雄 (岡山大学)
パネルディスカッション：PETによるレセプター研究
- 舘野 之男 (放射線医学総合研究所)
パネルディスカッション：PETによるレセプター研究
- 佐々木康人 (東京大学)
II 臨床応用，循環器と腫瘍
- 佐久間貞行 (名古屋大学)
II 臨床応用，循環器と腫瘍
- 高須 俊明 (日本大学)
III 臨床応用他，脳
- 佐藤 甫夫 (千葉大学)
III 臨床応用他，脳

List of chair-persons

(Sessional Order)

Tanaka, Eiichi (National Institute of Radiological Sciences)

The 1st Session

Shikita, Mikio (National Institute of Radiological Sciences)

The 1st Session

Ogawa, Norio (National Institute of Radiological Sciences)

Panel Discussion

Tateno, Yukio (National Institute of Radiological Sciences)

Panel Discussion

Sasaki, Yasuhito (Tokyo University)

The 2nd Session

Sakuma, Sadayuki (Nagoya University)

The 2nd Session

Takasu, Toshiaki (Nihon University)

The 3rd Session

Sato, Hatsuo (Chiba University)

The 3rd Session

執筆者一覧

(五十音順, 所属は1990年9月7日現在)

- 伊藤 高司 (日本医科大学)
井上 修 (放射線医学総合研究所)
今堀 良夫 (京都府立医科大学)
入江 俊章 (放射線医学総合研究所)
菅野 巖 (秋田県脳血管研究センター)
窪田 和夫 (東北大学)
桑原 康夫 (九州大学)
宍戸 文男 (秋田県脳血管研究センター)
篠遠 仁 (千葉大学)
鈴木 和年 (放射線医学総合研究所)
須原 哲也 (放射線医学総合研究所)
田中 啓治 (理化学研究所)
玉木 長良 (京都大学)
氷見 寿治 (千葉大学)
福田 寛 (東北大学)
藤原 豊 (岡山大学)
村山 秀雄 (放射線医学総合研究所)
百瀬 敏光 (東京大学)
山崎統四郎 (放射線医学総合研究所)
渡辺 恭良 (大阪バイオサイエンス研究所)

List of Contributors

(Alphabetical Order)

- Fujiwara, Yutaka** (Okayama University)
Fukuda, Hiroshi(Tohoku University)
Himi, Toshiharu(Chiba University)
Imabori, Yoshio(Kyoto Metropolitan Medical School)
Inoue, Osamu(National Institute of Radiological Sciences)
Irie, Toshiaki(National Institute of Radiological Sciences)
Ito, Takashi(Nihon Medical School)
Kanno, Iwao(Institute of Brain and Blood Vessels-Akita)
Kuwabara, Yasuo(Kyushu University)
Kubota, Kazuo(Tohoku University)
Momose, Toshimitsu(Tokyo University)
Murayama, Hideo(National Institute of Radiological Sciences)
Shinoto, Hitoshi(Chiba University)
Shishido, Fumio(Institute of Blood Vessels-Akita)
Suhara, Tetsuya(National Institute of Radiological Sciences)
Suzuki, Kazutoshi(National Institute of Radiological Sciences)
Tamaki, Nagayoshi(Kyoto University)
Tanaka, Keiji(The RIKEN Institute)
Watanabe, Yasuyoshi(Osaka Bioscience Institute)
Yamasaki, Toshiro(National Institute of Radiological Sciences)

I 方法論の開発

1 高比放射能標識リガンドの合成

鈴木 和年

2 トレーサーの分子設計と評価

入江 俊章

3 PET装置と画像再構成法

村山 秀雄

4 PETデータ解析： $H_2^{15}O$ 静注オートラジ オグラフィ法の刺激負荷測定法への応用

菅野 巖

5 動物用PETへの期待

田中 啓治

1 高比放射能標識リガンドの合成

鈴木 和年*

Production of radio-ligands with high specific activity

Kazutoshi Suzuki

Section of Cyclotron, National Institute of Radiological sciences
9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi, 260 Japan

Abstract

High specific activity radio-ligands labelled with short-lived positron emitters such as ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O and ^{18}F are very important for in vivo receptor studies, but difficult to be synthesized. Following subjects to achieve high specific activity are discussed briefly in the text, i.e., 1) automatization, 2) procedure, 3) problems caused by high specific activity, 4) isotopic enrichment to achieve higher specific activity.

1 緒 言

近年、in vivoでの脳機能解明のため、ポジトロン標識リガンドを用いた脳内レセプタの分布やその結合特性の測定、酵素活性の測定などが広く行われるようになってきた¹⁾。そこでは、短半減期核種 ^{11}C (半減期20分)や ^{18}F (半減期110分)を標識したリガンドがその中心的な役割を演じている。レセプタ研究用の標識リガンドにおいては、対象となるレセプタの存在量が極めて微量であることと(通常pmol/mgタンパク以下)、リガンド自体の薬理効果が無視できないことから、非常に高い比放射能で薬剤を合成する技術が要求される。

短半減期核種の場合、表1に示すように、理論的な比放射能は非常に高いにもかかわらず、

* 放射線医学総合研究所技術部サイクロトン管理課

Table.1 Theoretical and Practically Attainable Specific Activity

Nuclides	Half-life	Theoretical Val.GBq/ μ mol	Practical Val.GBq/ μ mol
^3H	12.33y	1.1	—
^{11}C	20.4 m	340,000	185 11,000 ¹⁾
^{13}N	10.0 m	700,000	7
^{15}O	122 s	3,400,000	—
^{18}F	109.7 m	63,000	5,200 ²⁾ 560

1) Achieved by Isotopic Enrichment.

2) Value for $^{18}\text{F}^-$

実際に達成されているのは理論的な値よりも2～3桁以上低い比放射能である。これは、実際の製造に当っては、試薬調製、照射、標識合成などの各段階で非放射性同位体の混入が避けられず、同位体希釈が起るためである。短半減期核種の場合、その理論的な比放射能が極めて高いため、極微量の安定同位体の混入により比放射能が劇的に下がってしまう。例えば、1 GBqの ^{11}C の場合、1 μg の炭素の混入で比放射能は340000から一挙に12GBq/ μmol にまで低下する。これが ^{14}C であれば、1 mgの炭素が混入したとしても比放射能は0.0023から0.0019GBq/ μmol になるだけである。

従って、短半減期核種で標識した高比放射能リガンドの合成では、製造過程での同位体希釈を減らすための技術開発が最も重要である。理論的な比放射能に限りなく近づけるためには、製造過程に同位体濃縮工程を入れることが有効であろう。また、高比放射能リガンドの製造は、必然的に超微量物質の取扱いを意味する。すなわち、合成、分析などの段階で、目的物の全量が μg 、場合によっては数十ngの物質を扱わねばならない。mgやgレベルでは簡単にできた合成が、このような低濃度領域では意外に困難なこともある。さらに、一度は高純度で生産したトレーサの純度が時間と共に低下するような現象も起る場合がある。

本報では、高比放射能リガンドの製造法と、高比放射能ゆえに生ずる問題点などについて報告する。

2 自動合成装置

短半減期の高比放射能リガンドの製造において、作業者の放射線被曝、環境への放射線もれ、迅速大量合成、高比放射能化などの観点から、自動合成装置の開発は必要不可欠である。図1に、半減期20分の ^{11}C 標識放射薬剤製造用自動合成装置の1例を示す。この装置は、高純度窒素ガスに14MeVのプロトンを照射することにより、 ^{11}C を製造した後、連続的に $^{11}\text{CO}_2 \rightarrow ^{11}\text{CH}_3\text{OH} \rightarrow ^{11}\text{CH}_3\text{I} \rightarrow ^{11}\text{C}$ 標識化合物に変換し、さらに、高速液体クロマトグラフによる分離精製までを自動的に行うことのできる装置であり、コンピュータによる自動制御が可能である²⁾。この装置を

用いて、最近の7年間で放医研において製造され、PET診断などに利用された ^{11}C 標識放射薬剤を表2に示す。この装置以外にも ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F で標識した種々の放射薬剤製造用の装置が開発され、その内の幾つかは市販もされている。しかし、in vivoでのレセプタ研究に利用できる、高い比放射能を有する放射薬剤を製造できる装置は稀である。

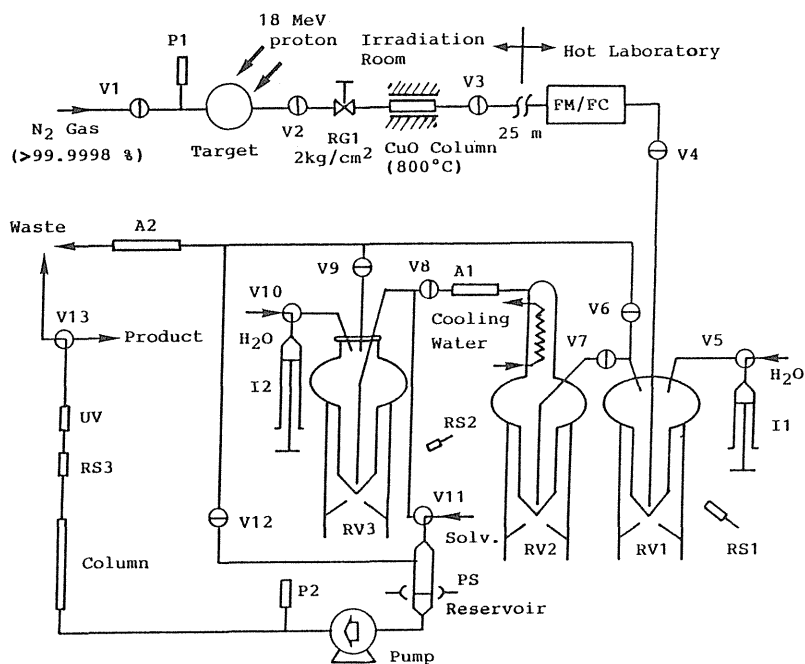
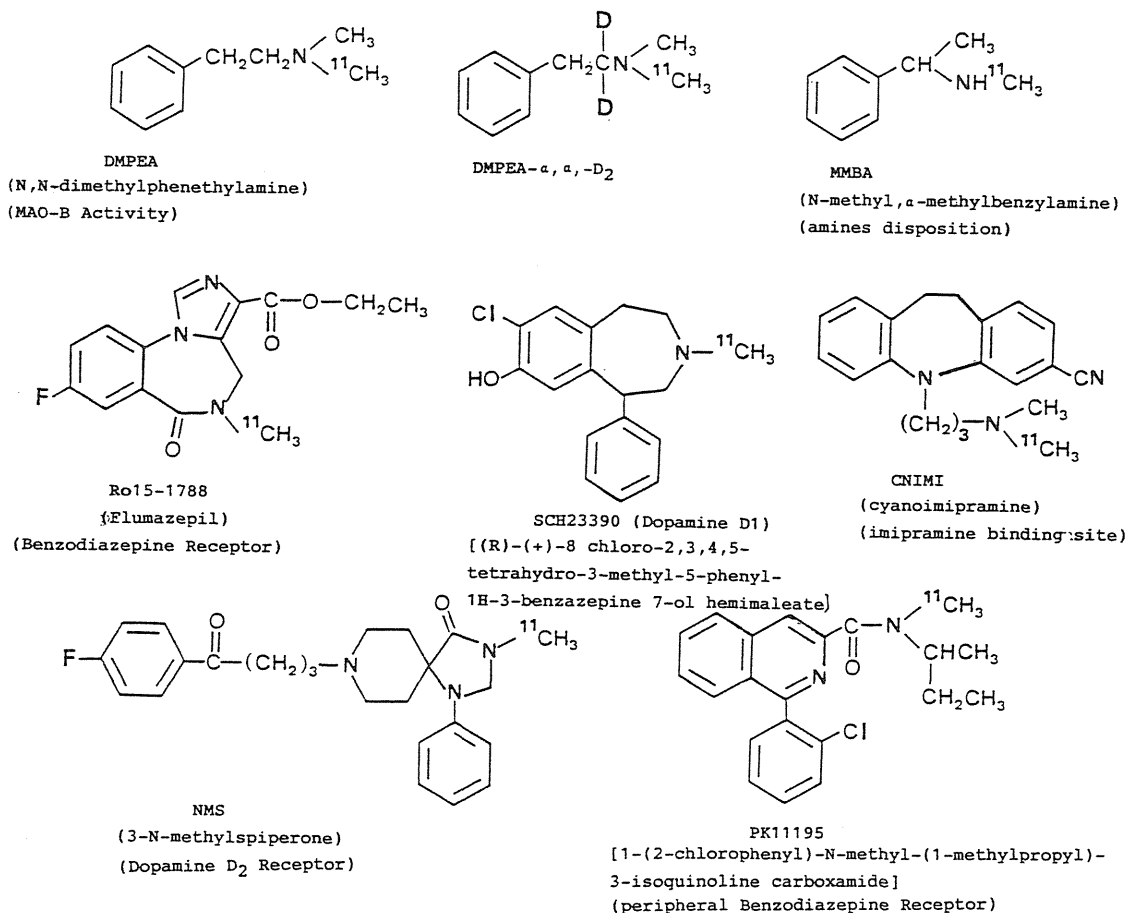


Fig.1 Schematic diagram of the apparatus for the automatic production of ^{11}C -Ro 15-1788.

V1-V13 : electric valves, RV1-RV3 : reaction vessels connected to standardized attachments with cooling, heating and temperature measuring devices (-15°C - 200°C), P1 and P2 : pressure transducers, RG1 : pressure regulator, FM/FC : flow sensor/controller, I1 and I2 : syringes for water injection, RS1-RS3 : radioactivity sensors, PS : photosensor, UV : detector for u.v. absorption, A1 : absorber (Askalite/ P_2O_5), A2 : absorber (Molecular Sieve 5A).

上例の ^{11}C 標識放射薬剤の場合、その反応中間体の $^{11}\text{CO}_2$ の段階で、環境中に多量に存在する非放射性炭酸ガスが合成経路内に混入することにより同位体希釈が起り、最終製品の比放射能を低下させるため($37\text{GBq}/\mu\text{mol}$ の比放射能を有する ^{11}C 標識化合物 370MBq は、 0.8ml の空気の混入で比放射能は半分に低下する)、高比放射能 ^{11}C 標識化合物を合成するためには非放射性炭素の混入を極力減らす必要がある。そのため、図1の合成装置では、1)ターゲット物質として純度99.9999%の超高純度窒素ガスの使用、2)有機物の放射線分解対策としてメタルシール方式を採用、3)製造ラインの内容積最小化、4)事前の製造ライン乾燥と不活性ガス置換、5)不活性ガス雰囲気下における試薬類の調製と保存、等を行うことにより非放射性炭素の混入を減

Table 2 ¹¹C-labelled Radiopharmaceuticals Produced at NIRS.



らし、最終製剤の形で¹¹C標識放射薬剤(Ro15-1788, SCH23390, メチルスピペロン, シアノイミプラミンなど)が30~200GBq/ μ molの比放射能で、2.5~13GBq製造可能であった。これは、反応前駆体の¹¹CH₃Iに換算すれば約400GBq/ μ molの比放射能に相当し、³H標識体と比べても約100倍高い比放射能が達成されたことを意味する。しかしながら、この結果を¹¹Cの理論的な比放射能と比較した場合、なお1000倍程度の非放射性炭素で同位体希釈されていることを意味し、製造工程の管理をさらに厳密に行ったり、同位体濃縮等を行えば更に高い比放射能レベルに到達する余地のあることを示している。このような事情は¹³N, ¹⁸F等の短半減期核種標識体の場合にもほぼ共通している。

3 高比放射能放射薬剤製造上の問題点

高比放射能化を達成するためには前述したように、大量の放射性核種をより少ない非放射性元素の存在下で製造・標識・分離精製しなければならないが、これに伴い種々の問題が派生する。

第1に、対象とする物質量が ng から μg と極めて少ないため、使用する試薬類の純度が極めて高いことが要求される。例えば、 $^{11}CH_3I$ を用いたアミン類のメチル化反応において $0.5ml$ 程度のDMFが反応溶媒としてよく用いられるが、中には不純物としてジメチルアミン等がしばしば混入している。反応基質の反応性にもよるが、数ppmのジメチルアミンの混入(μg)がこの反応に大きな影響を及ぼすことは十分に考えられる。これが、 $^{14}CH_3I$ (比放射能 $0.0023GBq/\mu mol$)によるメチル化反応であれば、ヨードメチルとしての量が $200GBq/\mu mol$ の比放射能を有する $^{11}CH_3I$ に比べ10万倍程度多いため、この程度の不純物の混入は無視できる。

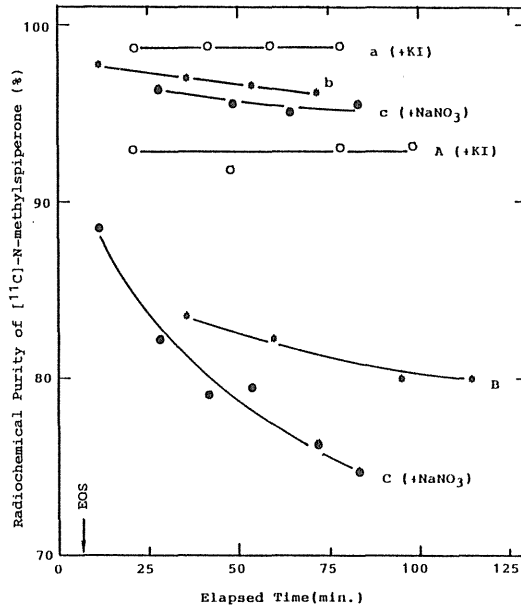


Fig.2 Radiochemical purity of ^{11}C -NMS vs. elapsed time from the end of purification by HPLC.

sample a-c : prepared by adding respective substances in 1 ml HPLC eluates containing 0.4 GBq of ^{11}C -NMS (at the end of purification). sample A-C : prepared by evaporating the solvent of ^{11}C -NMS fraction (residue of ^{11}C -NMS used in the preparation of above a-c), dissolving it in saline, filtrating the solution through 0.22 μm filter and then adding respective substances in the filtrates (0.3 GBq of ^{11}C -NMS in 1 ml saline solutions at EOS). a and A : containing 10 mg KI, b and B : no additives, c and C : containing 10 mg $NaNO_3$, specific activity : 35 $GBq/\mu mol$ at EOS.

第2に、比放射能が高く放射能濃度も高い場合、化合物の種類によっては放射線分解が問題になる場合がある。現在まで、 $[^{18}\text{F}]\text{-N-メチルスピペロン}^3)$ と $3\text{-N-}[^{11}\text{C}]\text{メチルスピペロン}^4)$ 等の生理食塩水溶液について、時間の経過と共に放射化学純度が数十パーセント低下することが報告されている。図2にラジカルスクベンジャー等の存在下における $3\text{-N-}[^{11}\text{C}]\text{メチルスピペロン}$ の放射化学純度低下の様子を示した。この結果や生成不純物の分子量の測定結果などより、放射化学純度の低下は水の放射線分解で生成したOHラジカルとメチルスピペロンとの反応の結果生じたものと推定された。このような放射化学純度の低下は比放射能が高くなるにしたがって顕著になることが推定されるので、高い放射化学純度を有する $3\text{-N-}[^{11}\text{C}]\text{メチルスピペロン}$ を製造し、かつ保存するためには、分離・調剤などの過程においてOHラジカルに対し、スクベンジ能力を有するアルコールやKIのような化合物を加えることが必要であることが

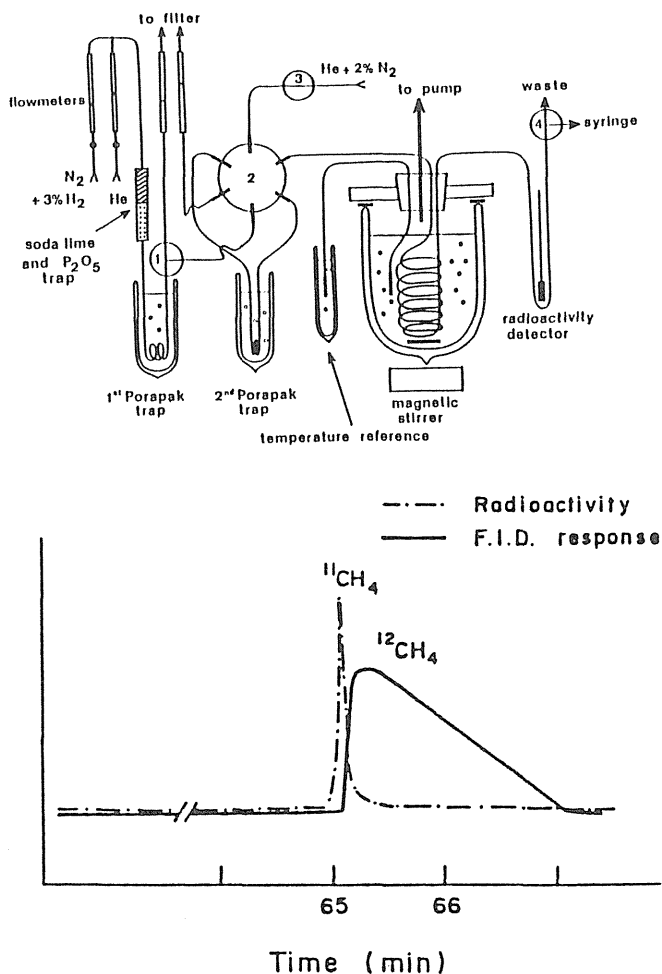


Fig.3 Isotopic Separation of $^{11}\text{CH}_4$ from $^{12}\text{CH}_4$ (Berger, 1983).

推測された。

以上の他にも高比放射能化にともなう問題点が2～3観察されている。

4 更に高い比放射能を達成するための試みと問題点

比放射能は、同位体希釈されにくい反応前駆体の利用や合成時間の短縮、高電流照射等により、更に向上させることが可能と思われるが、ここでは同位体濃縮による試みについて述べる。

図3に示すように、Berger等⁵⁾は極低温下(-208°C)におけるキャピラリガスクロマトグラフ法(カラム:Chrompack内径0.25mm,長さ200m。キャリアガス:2.5%N₂+He)により¹¹CH₄の同位体濃縮を行い、約65分で11,000GBq/μmolという極めて高い比放射能を達成することに成功した。この時の残された課題は、濃縮時間の短縮による¹¹Cの減衰ロスの防止と、同位体希釈なしに¹¹CH₄をより反応性に富んだ中間体へ誘導するための方法の開発などであった。

レーザーによる同位体の濃縮は高出力の炭酸ガスレーザーなどを用い、²Hや¹³Cなどの安定同位体の濃縮に対し行われてきたが⁶⁾、¹¹Cや¹³Nなどの短半減期核種に対してはその試みは現在までなされていない。しかし、自動合成装置とレーザー濃縮用照射セルとのオンライン接続と制御を可能とし、また適当な作業物質を見つけることができればこれらの短半減期核種の濃縮も充分可能と思われる。

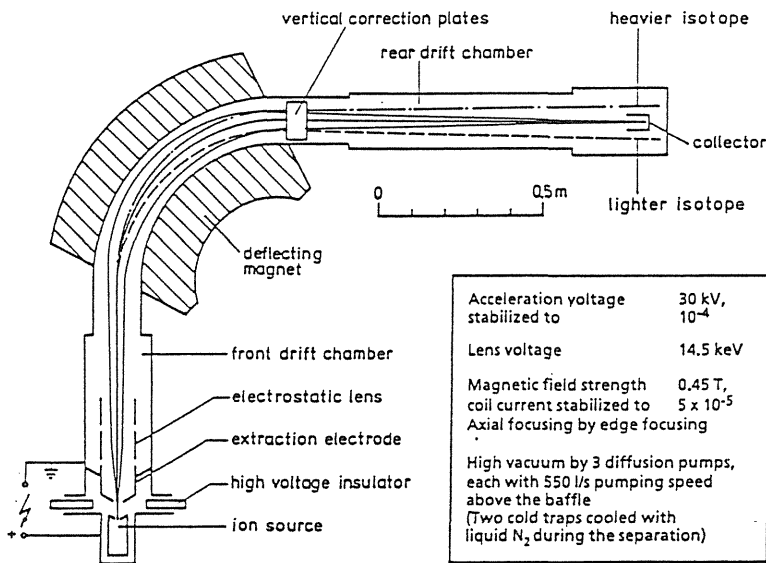


Fig.4 Principles of the set-up and operation of the rubidium isotope separator (horizontal section). For the "heavier isotope", and the "lighter isotope" only the central lines are drawn.

A. Hanser (1989)

Hanser⁷⁾は図4に示すように電磁的な方法で⁸¹Rb(半減期4.6時間)を85%以上の効率で他のRb同位体(^{82m}Rb, ⁸³Rb, ⁸⁴Rb)から分離することに成功した。

以上の方法を高比放射能標識リガンドの合成に利用するためには、1)濃縮時間の短縮、2)濃縮装置の小型化、3)自動合成装置などとのオンライン接続、3)濃縮した核種の同位体希釈なしの回収と有用な反応中間体への誘導、など解決しなければならない共通の問題点があるが⁸⁾、対象と目的を限ればその実用化は充分可能と思われる。

参考文献

- 1) Shinotoh, H., Iyo, M., Yamada, T. et al. : Detection of Benzodiazepine Receptor Occupancy in the Human Brain by Positron Emission Tomography. *Psychopharmacology*, **99**, 202-207, 1989.
- 2) Suzuki, K., Inoue, O., Hashimoto, K., Yamasaki, T. Kuchiki, M. and Tamate, K. : Computer Controlled Large Scale Production of High Specific Activity C-11-Ro15-1788 for PET Studies of Benzodiazepine Receptor. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **36**, 971-976, 1985.
- 3) MacGregor, R.R., Schlyer, D.J., Fowler, J.S. Wolf, A.P. and Shiue, C-Y. : Fluorine-18-N-methylspiroperidol ; Radiolytic Decomposition as a Consequence of High Specific Activity and High Dose Levels. *J. Nucl. Med.*, **28**, 60, 1987.
- 4) Suzuki, K., Inoue, O., Tamate, K. and Mikado, F. : Production of 3-N- [11C] methylspiperone with High Specific Activity and High Radiochemical Purity for PET Study -Suppression of its Radiolysis-. , *Appl. Radiat. Isot.*, **41**, 593-599, 1990.
- 5) Berger, G., Maziere, M., Knipper, R., Prenant, C. and Comar, D. : Separation of Isotopic Methanes by Capillary Gas Chromatography. Application to the Improvement of ¹¹CH₄ Specific Radioactivity., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **34**, 1525-1530, 1983.
- 6) 荒井重義, 石川洋一, 大山俊之: 赤外多光子分解とその同位体分離への応用。レーザー研究, **13**, 707-721, 1985.
- 7) Hanser A. : Routine Production of High Purity ⁸¹Rb by means of Electromagnetic Isotope Separation., *Appl. Radiat. Isot.*, **40**, 309-314, 1989.

2 トレーサーの分子設計と評価*

入江 俊章*

Design and evaluation of in vivo radiopharmaceuticals

Toshiaki Irie

National Institute of Radiological Sciences
9-1, Anagawa 4 chome, Chiba-shi, 260 Japan

Abstract

Two important problems in developing in vivo radiopharmaceuticals, that is, molecular design of tracer and methods of evaluation of its usefulness are described, especially those tracers that are applied to measurement of brain biofunctions. First we characterized the model of tracers trapped in target tissue, which model gives us possibilities to detect blood flow or abilities related with tracer-trapping process in the brain by using tracers freely-diffusible to blood-brain-barrier. Based on this aspect, the molecular design and experimental evaluation of a tracer being tried to measure acetylcholinesterase activity in brain using mice and rats are described for an example to detect biofunctions related with a trapping-process.

1 はじめに

インビボ・トレーサー核医学は、生体内に放射性のトレーサーを投与し、その分布、動態を主として外部測定することで生体の生化学的、生理化学的機能の情報を得、その結果をもとに疾患の診断等に利用するものである。したがって、このような方法論全体の中でトレーサー

*放射線医学総合研究所

(radiopharmaceuticals)のもつ役割はきわめて重要であり、トレーサーデザインの必要性も生じる。

PET技術(ポジトロン核種とポジトロンCT)が確立するまでの核医学(ガンマ核種とガンマカメラ)におけるトレーサーデザインは、臓器への選択的移行性の点に主眼が置かれ、臓器の生化学的な考察が充分になされたとはいえない。PET技術の出現は、その優れた定量測定性と、より広範なトレーサーの選択性、デザインの可能性とにより、生体の生理的、生化学的機能の測定をより直接指向した方法論の開発に向かわせている。このような指向は、PETからSPECTにも浸透しつつある。そこで、このような状況におけるトレーサーのデザインと評価の基本的な概念と、進行中の一つの具体例を紹介する。

2 分子設計と評価の基本概念

基本概念を図1に示す。トレーサーの分子設計においては、まず、測定しようとする生体の機能(どの臓器の、どのような機能か)を設定するとともに、その測定原理あるいは機序を想定することが極めて重要と思われる。すなわち、この原理、機序の中にトレーサー分子が持つべき性質が規定されていることによる。ここで初めて、さまざまな生化学的知見、過去の実験データやアイデアをもとにして具体的なトレーサー分子(標識核種、標識位置等を含む分子構造)が決定される。ついで、トレーサーが合成され、これを用いた動物でのインビボ分布、動態あるいはインビトロでの評価、検証の実験がなされる。そうしてさらに必要なmodificationが目的の達成に向けて繰り返されることになる。

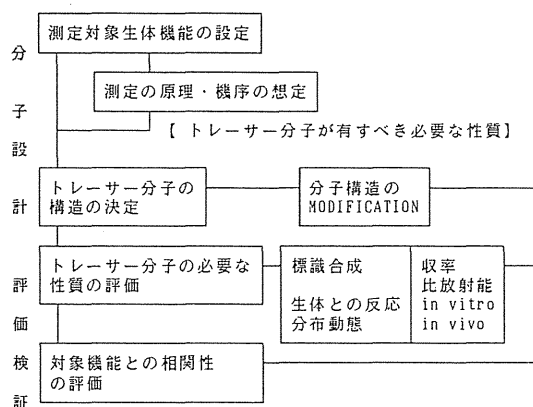


Fig.1 トレーサー分子のデザインと評価

3 組織捕捉型トレーサー原理の特徴と応用

図2は、標的組織での放射能の捕捉が起きることを測定の原理とするタイプのトレーサーについて、その要点をモデル化したものである。インビボ・トレーサーの多くは、このようなモデルによってその測定原理や機序を考えることができる。この測定原理の特徴は、血流を介し

て運ばれたトレーサーがターゲット組織内で捕捉(trap)されることであり、その様態(分布、動態の測定)から、組織内にトレーサーが入り込む過程(Kin)あるいはトレーサーが捕捉される過程(Ktrap)に直接関与する因子(生化学的あるいは生理的)についての機能を知ることが³できることになる。図3にはそれらの具体的な生体機能や因子を示した。組織への移行過程には、膜輸送や血液流量、一方捕捉の過程には、組織成分との結合、代謝、あるいは非酵素的な化学反応やpH環境の変化の結果等が関与因子として考えられる。

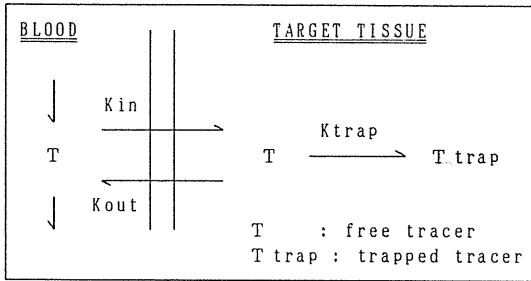


Fig.2 Model for tracers trapped in target tissue.

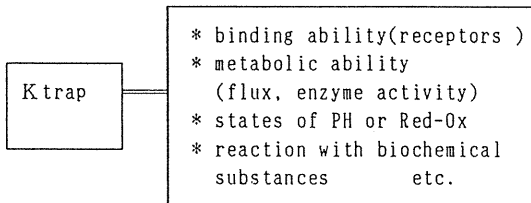
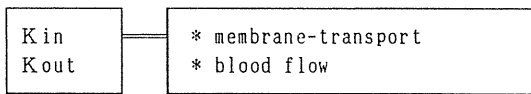


Fig.3 Bio-functions related with K in, K out and K trap in the model of trapping type tracers.

いま、上述のような測定原理を、臓器を脳に特定し、かつ組織(脳)への移行過程が拡散(diffusion)によるもの限定したトレーサーについて考えてみる。このような場合、トレーサーが脳組織に入り込む過程は、測定原理から脳血流量に依存することになり、一方、捕捉の過程は、脳組織の捕捉の能力に依存することになる。しかし、いずれの機能が測定できるのか、あるいは測定し易いのかは相対的な速度や対象とする生体のもつ捕捉機序の変動等にもよる。例えば、脳血流量を測定するには、K trapがK inにたいして十分に大きい(K trap > K in)ほど理想的であり、捕捉に関与する脳機能を測定するには、K trapとK inが適度のバランス(K trap ≤ K in)であることが必要になる。

^{99m}Tc-HMPAOや¹²³IMP(図4)^{1,2)}は、いずれも汎用性の高いシングルホトン核種で標識した脳血流量測定用トレーサーとして開発された化合物であり、現在広く臨床利用がされているものである。これらは、いずれも上記の組織(脳)での捕捉を測定原理とするトレーサーの実例と考えることができる。脳局所血流量の測定を目的とした、トレーサーの中性化によるBBBに対

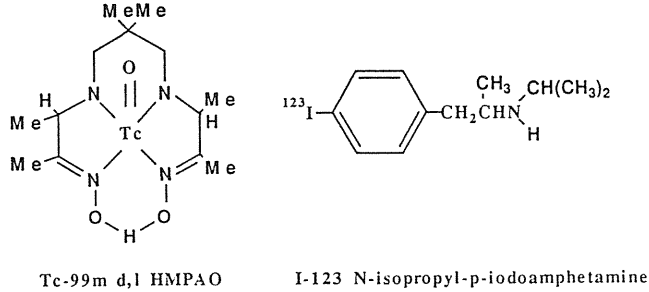


Fig.4 Radiotracers for measurement of blood flow in brain.

する透過性の増大と脳組織でのtrapping効率の増大をはかるデザインと検索の中から生み出されたものである。しかし、前者は、K trap/K in比をさらに高めること、後者は、捕捉の機序の解明等の改良や評価研究が継続されている。

4 組織捕捉型原理による酵素活性測定トレーサーのデザインと評価

その特徴や具体例について述べてきた同じ原理を用いて、今度は捕捉の過程に関与する生体機能の測定のトレーサー、ここでは脳内のアセチルコリンエステラーゼ(AchE)の酵素活性測定を目的にして現在進行中のトレーサーのデザインと評価について紹介する。

4-1 アセチルコリンエステラーゼについて

アセチルコリンエステラーゼは、コリン神経伝達物質であるアセチルコリン(Ach)の加水分解を行う酵素で、コリン神経終末に高く分布しており、脳内でもコリン神経のマーカであるアセチルコリン合成酵素(CAT)やアセチルコリン(Ach)量からみたコリン神経の分布とほぼ一致している。コリン神経と老人性痴呆症であるAlzheimer病との関連性は、1964年のPopeらによる死後脳の生化学的分析の報告³⁾ではじめてなされた。以後多数の研究の結果、現在ではAlzheimerはコリン神経系の顕著な障害を呈することが定説となっており、特に大脳皮質、海馬でのCAT、AchEの大きな低下が患者死後脳で示されている⁴⁾。しかし、この病気の原因や治療法はいまだ不明である。そこで、人の脳内のAchE活性が生きのまま測定できるようになれば、このような患者の鑑別や、理解に役立つものと思われる。

4-2 トレーサー原理、機序とデザイン

図5は、脳内のAchE活性測定の原理、機序を想定したもので、このなかに目的を達成するためのトレーサーが有すべき必要条件が与えられている。第一には、トレーサーは自由に脳-血液関門(BBB)を通過できることが必要である。ついで、脳内でのトレーサーの酵素による化学変換が、AchEに特異性が高いことが必要となる。また、酵素により加水分解代謝を受けて生成した代謝物が脳組織内に捕捉されるため、および血液中の代謝物が脳組織内に移行しないためには、

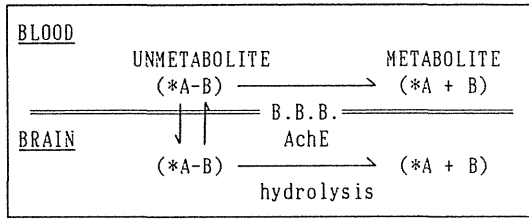
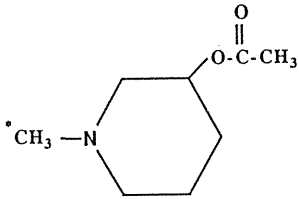


Fig.5 Principle and mechanism of a metabolically trapped tracer to measure acetylcholinesterase activity in brain.



3-acetoxy-1-methylpiperidine (MP3A)

Fig.6 Molecular structure designed for detection of acetylcholinesterase in brain.

代謝物のBBBに対する透過性が低いこと等の性質が要求される。

以上のような性質を, AchEの基質特異性や, BBBの物質透過性に関する種々の知見等を基にして, 図6に示すようなトレーサー分子をプロトタイプとして具体化した。本トレーサー分子(MP3A)はN-メチルの炭素が放射性炭素で標識されたいわゆるアセチルコリンの人工類似体であり, 想定される酵素による放射性的代謝物は, エステルの加水分解で生成するアルコール体(MP3OH)となる。

標識反応は, 放射性的のヨウ化メチルを用いるone-stepでの反応が可能であり, サイクロトロンで生産されるポジトロン核種C-11による標識に汎用されている反応と同じである。尚, 以下に述べるトレーサーの評価の実験には長寿命放射性炭素C-14による標識トレーサーを合成し, 使用した。

4-3 動物実験によるトレーサーの評価

まず, トレーサー(MP3A)の脳内分布動態を知るため, マウスにトレーサーを静注後, 1, 5, 15, 30, 60分での脳組織(線条体, 大脳皮質, 小脳)のuptakeを求めた。ついで, トレーサーの脳内での化学形の分析を行った。その結果, トレーサーは投与後1分で10% dose/g tissue前後の高いuptakeを示し, その後ゆっくり(半減期約45分)脳から排せつされた。脳内の化学形は代謝物と想定されるMP3OHが, 投与後早い時点ですでに95%以上であった。さらに, 代謝物と想定されるMP3OHを直接マウスに静注して, その脳組織でのuptakeを見た結果, ゆっくりと脳に移行し, 投与後約15分でピークに達するが, uptakeは1% dose/g tissue以下と低い値であった。以上の結果を整理すると, トレーサー(MP3A)は投与後速やかにかつ高い移行率で脳組織へ移行し, そこで化学変換を受けMP3OHとなる。脳内で生成したMP3OHは, その後ゆっくり脳組織から排せつされてゆく, 一方, 脳以外で生じたMP3OHの脳組織への移行量は, 相対的に

は小さい。

つぎに、脳内での化学変換に関する実験的評価を行った。生体には、エステル加水分解の機能を持つ多種の酵素が存在する。したがって個々の酵素に対する酵素化学的な性質(V_{max} , K_m)をすべて求めることは不可能であり、また、脳内での個々の酵素活性量が必要となり、非現実的である。むしろ脳内でのトレーサーの酵素的加水分解におけるAChEの寄与率を知ることが重要である。そこで、インビトロでマウス脳組織ホモジネートを用い、AChEの特異阻害剤(BW284c51)を用いて分解速度を測定し、脳内におけるトレーサーのAChEによる反応率を推定し、これをここでは酵素特異性として表現している。結果は90%以上の高い特異性を持っていることが示された。

以上のインビボおよびインビトロでの実験を通して、トレーサーが持つべき必要な性質がおおよそ明らかになった。トレーサーは十分に高いBBB透過性を持ち、脳組織へ移行し、組織内で酵素化学的変換を受けて代謝物を生じる。この酵素化学的変換におけるAChEの特異性は非常に高い。一方、代謝物の脳組織での捕捉は十分におきるが、不完全なものであり、さらに改良のためのデザインを要する。

トレーサー分布動態と測定目的とする脳内のAChE活性との相関を、マウスの活性の異なる三つの部位(線条体、大脳皮質、小脳)でのトレーサー投与一定時間後の放射能uptakeとAChE活性の測定値から見ると、uptakeと酵素活性の順序に一致が見られた。さらに、ラットを用い、大脳皮質に投射しているコリン神経系の起始核を片側破壊して、大脳皮質の片側のAChE活性を低下させたモデル動物でのトレーサーuptakeの左右差をみる実験から、定性的にトレーサーuptakeと酵素活性とが相関することが実証された。

参考文献

- 1) Neirinckx, R.D., Canning, L.R., Piper, I.M. et al. : Technetium-99m d, I-HM-PAO : A new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J. Nucl. Med.*, **28**, 191-202, 1987.
- 2) Winchell, H.S., Baldwin, R.M. and Lin, T.H. : Development of I-123-labeled amines for brain studies : Localization of I-123 iodophenylalkylamines in rat brain. *J. Nucl. Med.*, **21**, 940-946, 1980.
- 3) Pope, A., Hess, H.H. and Lewin, E. : Microchemical pathology of the cerebral cortex in pre-senile dementias. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, **89**, 15-16, 1964.
- 4) Terry, R.D. and Davies, P. : Dementia of the Alzheimer type. *Ann. Rev. Neurosci.*, **3**, 77-95, 1980.

3 PET装置と画像再構成法

村山 秀雄*

Positron Emission Computed Tomographs and Their Image Reconstruction
Methods

Hideo Murayama

Div. of Physics, National Institute of Radiological Sciences
9-1, Anagawa 4 chome, Chiba-shi, 260 Japan

Abstract

This paper reviews recent major activities on instrumentation and methodology of PET. The performance of the PET instrumentation can be expressed by four physical characteristics, 1) spatial resolution, 2) coincidence resolving time, 3) energy resolution, and 4) detection efficiency. The physical and technical aspects of PET systems are briefly discussed along with these characteristics.

Toward high resolution PET the recent trend has been to design multiple rings of densely packed detector arrays with scintillators. In order to satisfy the sampling requirement in reconstruction, continuous detector units has been developed. Iterative image reconstruction algorithms have received considerable attention for improvement of both the sampling requirement and image quality toward the stationary PET. Better resolving time improves the maximum true coincidence rate, which is also increased with more detectors placed in coincidence with each other. It suggests that volume PET is promising for enhancement of detection efficiency. The scattered coincidence event rate may be reduced by using detectors with better energy resolution. The use of interplane septa, however, takes over

* 放射線医学総合研究所

improvement of energy resolution in 2D PET. Energy resolution becomes an important factor for image quality under the condition of septa removal such as volume PET. Toward full utilization of emitting photons, 3D reconstruction incorporating oblique rays has been studied, and volume reconstruction algorithms have been developed. Practical volume PET systems impose heavy burden not only to detector sets and coincidence circuits, but also to computers in the memory requirements and the data processing.

In conclusion, there have been many ingenious methods in development of PET instrumentation, which are based on unique capability of PET. They will be expected to overcome technical limitations, and to approach the fundamental limits.

1 はじめに

PET装置は既に市販品が利用されており、実用段階にある。しかし、現状の装置の性能はまだ改善の余地が多く残されており、本来PETが備えている潜在能力を十分引出しているとは言えない。

近年、PET装置の性能を飛躍的に向上させようとする新しい方法論がいくつか提案されており、検討に値するものが多い。それはハードウェアのみならずソフトウェアにも見受けられ、PET画像の画質を決定する上で基本となる画像再構成法そのものが、新しい方法論によって生まれ変わろうとしている。

PET装置に要求される諸性能のうちで基本となるのは、解像力、時間分解能、エネルギー分解能、および検出効率である。本シンポジウムでは、これらの基本性能をキーワードにして、PETの装置および画像再構成法に関する研究開発の現状と将来展望について述べる。

2 解像力

2.1 物理的境界

PETの臨床応用が進むにつれて、装置の高解像力化が要求されてきた。しかし、PET装置にはポジトロン消滅事象に起因する2つの因子により、空間分解能の限界が存在する(図1参照)。

第一の原因は、核から放出されたポジトロンが体内でエネルギー損失をし、電子と結合するまでに動く距離(飛程)である。核種により飛程の平均値は異なるため、解像力劣化に対するこの因子の寄与は、核種に依存する。第二の原因は、一对の消滅放射線が互いに反対方向へ飛び去るときの角度揺動である。これは飛程の場合と異なり核種には依存しないが、検出器間距離に依存し、検出器リング径が大きい程分解能は劣化する。

図2は、解像力の限界を検出器リング半径の関数として示したグラフである¹⁾。ポジトロン

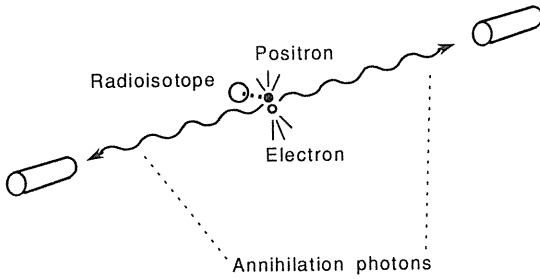


Fig.1 Schematic diagram of the principle of annihilation coincidence detection.

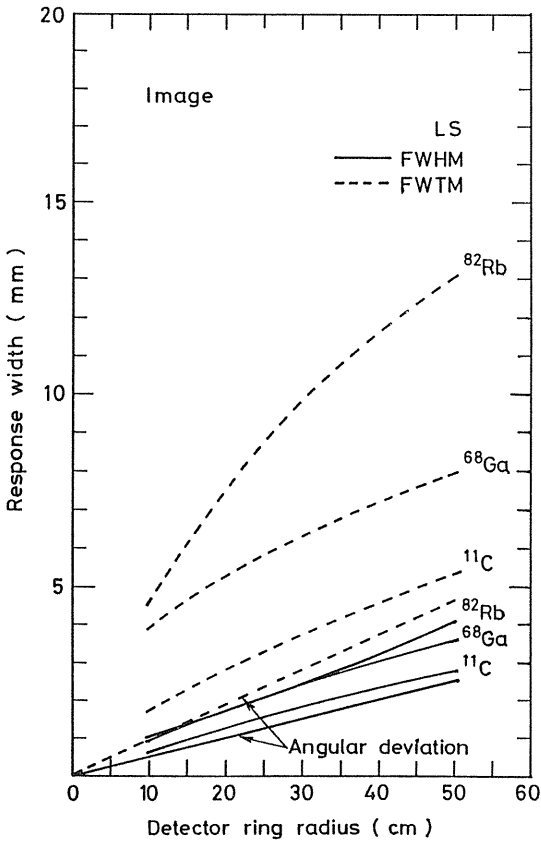


Fig.2 Full widths at half maximum and at tenth maximum of the line source response in image as a function of detector ring radius.

飛程がなければ図の一番下の直線となり、解像力は検出器リング半径に比例する。実際には飛程の影響により解像力はさらに劣化する。たとえば、ポジトロンの最大エネルギーが約1 MeVの¹¹Cでは、半径20cmの検出器リングに対して半値幅(FWHM)1.2mm程度が解像力の限界であり、約3 MeVの⁸²Rbでは1.8mm程度となる。

2.2 サンプリング

PET画像の解像力を向上させるには、高い空間分解能をもつ検出器素子を用いることが必要であるが、それだけでは不十分である。画像再構成の土台となる投影に関して、十分細かなサ

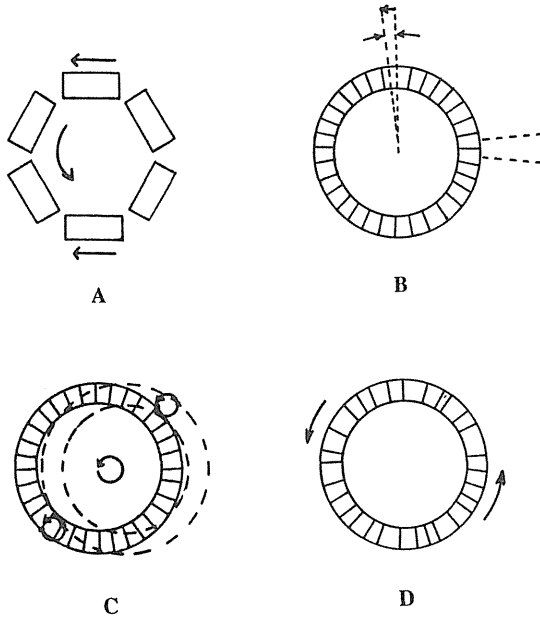


Fig.3 Diagram of various configurations of scanning motion used in PET systems for sampling requirement.

ンプリングをとる必要がある。従来は、何らかの方法で検出器リングを走査することによりこの問題を解消していた²⁾。

図3には、走査法の代表例として、平行回転走査方式(A)、半角回転走査方式(B)、ウォブリング方式(C)、連続回転方式(D)を示した。検出器リングを2つの半円に分離して、これらを二枚貝のように動かすクラムシェル方式、もしくは二分割方式も考案されており、走査の簡素化をはかっている。

検出器リングの走査は、動態測定のような時間的変化の激しい測定を困難にする。そのため、静止したままでサンプリングの条件を満たす方法が検討されている。1つはハード的に解決しようとするもので、検出器にガンマカメラのような連続型検出器を用いる方法^{3,4)}である。この方法は、高計数率特性を損なうおそれがある。もう1つはソフト的な方法で、あらかじめ検出器素子をリング上に非対称な配列をしておき、画像再構成に逐次近似型アルゴリズムを用いる⁵⁾。

現在では多層リング型PET装置が普及し、3次元PET画像を容易に得られるようになってきた。この場合に問題となるのは、体軸方向の空間分解能および感度の一様性である。いわゆるパーシャルボリューム効果を避けるには、体軸方向の走査を行う必要がある。従って、スライス面でウォブリング等の走査をする方式では走査が二重となるために、動態測定用としては一層不利となる。少なくともスライス面での走査を行わない方式が望ましく、逐次近似型アルゴリズムの実用化が期待される。

2.3 逐次近似型画像再構成法

逐次近似型アルゴリズムでは、まず、推定した画像から推定投影データを計算で作成し、これを測定投影データと比較する。次に、その差を何らかの方法で評価し、推定画像の修正を行う。以上の操作を反復することにより、推定画像を真の画像に近づけようとする。逐次近似型の画像再構成法は、上述したサンプリングの問題に留まらず、画質向上をはかる方法として最近注目されつつある。すなわち解析的な重畳積分法やフーリエ変換法と異なり、種々の先見的情報を加えられることや、不完全な測定投影データの組からでも画像が再構成できることなどがその利点である。

特に、期待値最大化アルゴリズム(EM)法⁶⁾は、収束性が数学的に証明されており、逐次近似画像の総和が自動的に測定投影データの総和に等しくなることや、いずれの画素値も負値にならないことが保証されている。しかも、投影データがポアソン分布に従うという放射線計測の条件にも適合しているのでPETへの実用化が大いに期待される。しかし、EM法の収束は遅く、15回以上の逐次近似回数を必要とするため、収束を加速するための改善法がいくつか考案されている。フィルタ型逐次近似再構成アルゴリズム(FIRA)法⁷⁾はその一つであり、逐次近似回数2～4で十分良好な再構成画像が得られる。

一方、計算機の記憶容量の効率的利用をはかるため、像空間逐次近似アルゴリズム(ISRA)法⁸⁾が提案されている。この方法は、測定投影データの逆投影画像を基準にしており、推定投影データの逆投影によって作成された推定逆投影画像と比較する点に特徴がある。乗算式同時逐次近似(MSIRT)法⁹⁾もその一種である。3次元投影データの場合は、その格納番地が像空間の大きさよりはるかに大きくなるので、後述する3次元PETにおいてはISRA法が有利になるものと

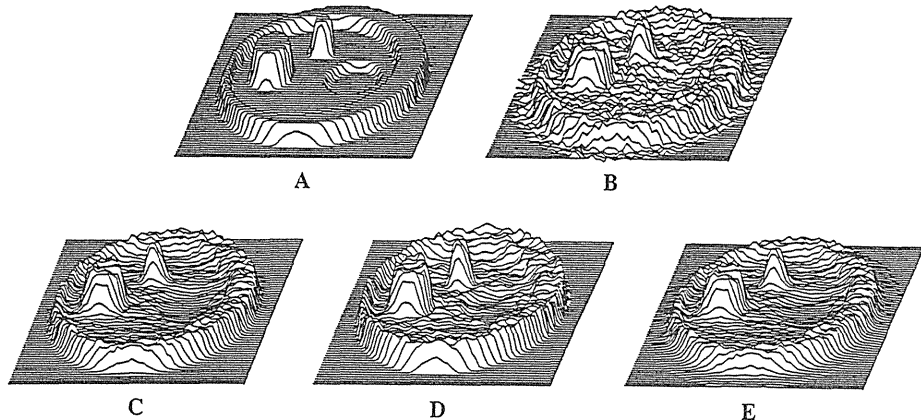


Fig.4 Original image of the 2D phantom in (A) and the reconstructed image by using the Shepp-Logan convolution method for noisy data set with the total count of 1×10^6 in (B); reconstructed images by using the EM of $n=20$ in (C), the FIRA of $n=4$ in (D), and the MSIRT of $n=20$ in (E) for noisy data set with the total count of 1×10^6 .

期待されている¹⁰⁾。

図4に、計算機シミュレーションによって各方法の再構成画像を比較した例を示す⁹⁾。図のAはシミュレーションに使用した数学的ファントムである。投影データは統計雑音を含み、全計数値は約 1×10^6 とした。この投影データに対し、重畳積分法、EM法($n=20$)、FIRA法($n=4$)、MSIRT法($n=20$)をそれぞれ適用して得た画像が、B、C、DおよびEである。 n は逐次近似回数を意味する。逐次近似型画像再構成法は、重畳積分法に比べて再構成画像の統計雑音が抑制されており、画質の向上が見られる。特に、EM法はコールド領域内での雑音を抑える効果の大きいことが認められる。

逐次近似型アルゴリズムの欠点は、計算時間が長いことである。しかし、最近の計算機技術の進歩を取入れることにより、実用的な逐次近似画像再構成専用装置を作る研究も進められつつある¹¹⁾。

2.4 検出器ユニット

PET装置用の検出器ユニットの例を図5に示す¹²⁾⁻²⁰⁾。良好な解像力と高い感度を達成するために、小型のシンチレータを稠密に配列する工夫が必要とされる。シンチレータと光学結合させる光電子増倍管の小型化には限界があるため、複数個の光電子増倍管にそれよりも数の多い小型シンチレータを組み合わせ、検出器ユニットとするのが一般的となってきた。シンチレータの判別は、光電子増倍管の出力パルスを波高弁別するなどの何らかの工夫がなされている。こうした検出器ユニットの進歩により、これまでに報告された最高の解像力は半値幅で2.6mmである²¹⁾。

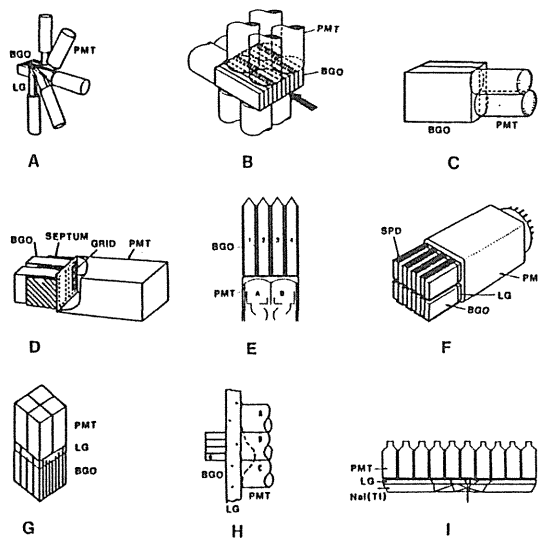


Fig.5 Representative types of coding schemes of detector units for PET systems.

PET装置用として、特殊な光電子増倍管が開発されるようになってきた。たとえば、1本で4本分の役目をする光電子増倍管が開発された²²⁾。この光電子増倍管は、6 mm幅の小型シンチレータを4つ稠密配列することが可能であり、高い検出効率をもつ検出器ユニットが構成できる。その検出器ユニットを用いた頭部用PET装置は、現在放射線医学総合研究所で性能を評価しているところであり、空間分解能はスライス面で半値幅3.5mm、体軸方向で5.7mmを得ている²³⁾。

PET装置の高解像力化を妨げるもう1つの問題点は、コンプトン散乱による隣接シンチレータへの漏れ込みと、消滅放射線の斜め入射による解像力の劣化、および検出効率の低下である。この問題を回避するためにシンチレータ表面にマスクをつける方式が提案されている²⁴⁾。

3 時間分解能

PET装置では同時計数測定に基づき、一对の消滅放射線がそれぞれ検出される。その検出時刻の差(TOF情報)を十分な精度で測定できれば、画像再構成の演算を行うことなくRI分布像が得られる。しかし、現実にはBaF₂シンチレーション検出器でも0.3nsより良好な時間分解能は得難く、5 cm程度の空間分解能しか期待できない。

一般的にTOF型PETとは、通常のCT画像再構成法にTOF情報を加えることにより、画像のS/N比の向上をめざす装置のことである²⁵⁾。通常のPET装置では逆投影の際の重み付けが一定なのに対し、TOF型PETではTOF情報を用いた重み付けがなされる。そのため、時間分解能に反比例して見かけ上の感度が増加し、画質が向上する。ただし、この増感度は線源分布の領域が小さければ効力を発揮せず、一様線源が広く分布する場合に効果がある²⁶⁾。

良好な時間分解能がもたらすもう1つの利点は、偶発同時計数の軽減である。 τ を時間分解能、 R_s を装置のシングル計数率とすれば、偶発同時計数率 R_A は、

$$R_A = 2 \tau R_s^2 \quad (1)$$

で表わされる。一方、真の同時計数率 R_T は、

$$R_T = k R_s \quad (2)$$

ここで、比例定数 k は同時計数のために見込まれる立体角に依存する。 R_A と R_T が等しくなる時を真の同時計数率の最大値 R_{\max} と定義すれば、

$$R_{\max} = k^2 / 2 \tau \quad (3)$$

上式より、時間分解能 τ が小さいほど真の同時計数の比率が増し、画質の改善をはかれる。一般に、BGOシンチレータでは時間分解能が5 ns程度であり、さらに良い時間分解能をほしいところである。ただし、1 ns以下になると通常の画像再構成法では線源の位置による飛行時間差のために検出率を損なうおそれがある。(3)式からすれば、 τ を小さくする方法以外に k を大きくする方式も考えられる。これは、 k の二乗の因子のため効果が大きく、後述する3次元(ボリューム)PETの有用性を裏付けている。

4 エネルギー分解能

検出器出力の波高分布の成分は図6に示すように、2つに大別される。図の実線は、511keVの消滅放射線がシンチレータに入射して検出された場合に相当し、511keVのフォトピークとコンプトン効果による低エネルギーのスペクトル分布が見られる。波線は、511keV以下の散乱線が検出された場合に相当する。従って、散乱線を除去するには波高弁別が必要であり、そのエネルギーしきい値を高くすることが望ましい。

フォトピークのみを計数するには、良好なエネルギー分解能が必要である。現状のPET装置では、検出器リング間にスライスシールドを挿入することにより、散乱線の除去を行うことが一般的である。これは、見かけ上エネルギー分解能を向上したことと同じ効果をもつ²⁷⁾。

真の同時計数率 R_T に対する散乱線同時計数率 R_s の比 S は、近似的に次式で表わされる。

$$S = R_s / R_T = f / X \quad (4)$$

ここに、 X はスライスシールドの長さであり、 f はエネルギーしきい値に依存する比例定数である。

2次元PET装置では、スライスシールドの利用により、エネルギー分解能の優劣をさほど問題とする必要がない状況にある。しかるに、後述する3次元(ボリューム)PETのようにスライスシールドを除去する場合には、エネルギー分解能の特性が画質の優劣に大きな影響をもたらすであろう。

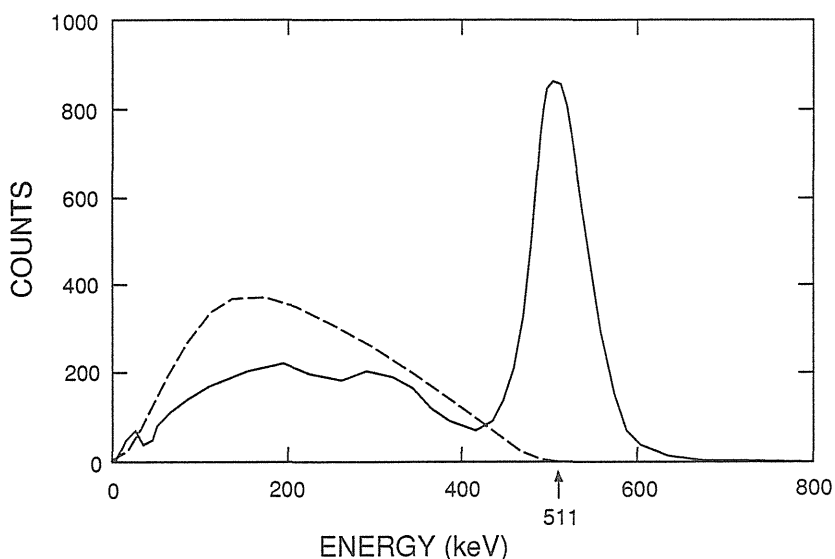


Fig.6 Energy spectrum of 511 keV primary radiation (solid line) and typical scattered secondary radiation spectrum from the patient (dashed line).

5 検出効率

5.1 シンチレータ

検出効率を向上させるには、まず検出素子の選定が重要となる。511keVの光子を効率的に吸収するために、原子番号の大きい原子からなるシンチレータが望ましい。表1は、NaI(Tl)、BGO、BaF₂の3つのシンチレータを基本特性別に比較したものである。同じ3cmの厚さでもBGOは94%の検出率をもち、最も感度が高い。

Table.1 Properties of scintillator used in PET

	NaI(Tl)	BGO	BaF ₂
Atomic number	53, 11	83, 32, 8	56, 9
Density (g/cm ³)	3.7	7.1	4.9
Decay time (ns)	230	300	0.8 620
Resolving time (ns)	1.0	2.5	0.3
Light output (relative)	100	15	6
Energy resolution (%)	7	15	13
Attenuation coefficient (511 keV, cm ⁻¹)	0.34	0.92	0.47
Detection efficiency (3 cm thick crystal, %)	64	94	76

PET用の新しいシンチレータを見つける試みが³、米国で始められた²⁸⁾。放射光施設を利用した系統的な探査法により、多くの試料が検定されつつある。その中から炭酸鉛(PbCO₃)の結晶が有望なシンチレータとして報告された。この結晶は、BGOと同程度のエネルギー分解能をもち、時間分解能が優れている。しかし、天然にしかその結晶は存在せず、現在の技術では人工結晶化が難しいという問題がある。

5.2 ボリュームPET

検出効率を上げるもう1つの方法は、放出される消滅放射線を3次元的に検出することである(図7参照)。この方式を3次元(ボリューム)PETと呼ぶ。従来のPETでは、2次元がその基礎であるために、体内から放出される消滅放射線の95%以上を無駄に逃していた。ボリュームPETでは、2次元PETに対して検出効率を10倍以上にすることが原理的には可能である。

ボリュームPETにおいては冗長な測定データが得られるために、解析的な方法にのみ限定しても画像再構成アルゴリズムは唯一ではなく、幾つもの可能なアルゴリズムが存在し得る²⁹⁾。これらのアルゴリズムは、計算手順の違いによって2つに大別できる³⁰⁾。1つは2次元投影データに2次元補正フィルタを乗じてから3次元像空間に逆投影する方法(FILBK)であり、もう一つ

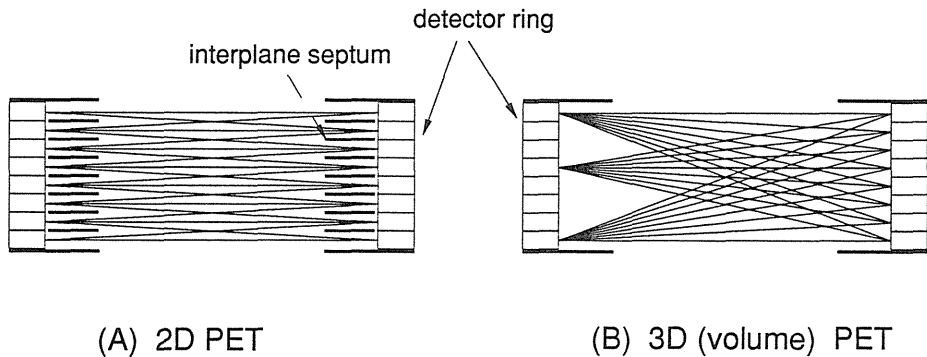


Fig.7 Diagram of coincidence lines ; (A) 2D PET with septa in, and (B) 3D PET with septa removed.

は投影データを逆投影してこれに3次元補正フィルタを乗じる方法(BKFIL)である。BKFIL法では、フィルタ補正が簡単なので計算時間の上では有利である。FILBK法はより広範囲なアルゴリズムを含む点に特徴がある。

現実のボリュームPET装置では、被検体の導入路を確保するために 4π の全立体角を測定範囲とすることはできない。このような場合のボリュームPET用画像再構成アルゴリズムも提案されている^{31)~33)}。これらの方法では全視野を測定立体角に応じていくつかの小領域に分ける。小領域ごとに3次元画像再構成を行うと同時に、それらの画像を何らかの形で合成し、視野中心部に近い程高い感度をもつ3次元画像を作成する。従来の多層型PET装置のスライスシールドを除去し、上記のアルゴリズムを適用する試みも行われており³⁴⁾、いわば2次元と3次元の中間的PET装置とみなすことができる。

ボリュームPETでは、投影データが膨大となる傾向にあり、画像再構成のための計算時間が従来のミニコンピュータでは長くかかり過ぎる³⁰⁾。このため、同時計数回路の開発のみならず、超高速のスーパーコンピュータに匹敵するワークステーションが必要となる。特に、ISRA法のようにボリュームPETに有利な逐次近似型画像再構成法を利用するには、専用の高速演算器を開発する必要がある¹⁰⁾。

さらに、スライスシールドの除去により、真の同時計数のみならず散乱同時計数や偶発同時計数が増大するため、計数率特性の向上のみならず、これらの補正を考慮しなければならず、克服すべき難関は多い。

6 まとめ

PETの装置および画像再構成法に関する新しい方法論のいくつかを紹介した。逐次近似型アルゴリズム、PET用検出器ユニット、PET用シンチレータ、ボリュームPETと3次元画像再構成アルゴリズム等の提案に対しては性能を向上させるための新たな研究の方向づけを見出せる。とくに、ボリュームPETは、従来の2次元PETでは目立たなかった種々の難しい問題が包まれ

てはいるものの、飛躍的な性能向上が期待できる。

以上に述べた新しい方法論に共通しているのは、他分野の単なる手法の転用ではなく、PET特有の問題から出発しており、PET独自の方法論として提案されているという点である。従来の2次元PETでは、原理的にX線CTの方法論の転用もしくは加工を施す面が多く見受けられた。そのため、本来PETの持つ潜在能力を犠牲にしてシステムが構成される場合が多く、そのシステムの上では装置の飛躍的向上が期待しにくい面があった。

新しい方法論の実現をはかるには、従前のシステムおよび技術では不十分なことが多い。PET画像の質の向上を望むのであれば、PETの基本に視点をすえたシステムの見直しを行い、スーパーコンピュータなどの最新の技術を積極的に導入する必要がある。それと同時に、従来よりも幅広い専門分野の人の協力が不可避である。

ボリュームPETの開発については一部に慎重論もあるが、欧米では既にボリュームPETの開発に向けて、幾つかの研究グループが活発な基礎研究を続けている。その成果に基づいて、現在の2次元PETを改良し、2次元と3次元の中間的PET装置を試みる動きもある。日本においても、今や新しい研究ネットワークを構築し、十分な基礎研究を展開しながら、ボリュームPETの実現化をねらった研究開発体制が発足すべき時期であろう。市販のPET装置の性能も、このような研究開発の刺激の中で向上がはかられていくものと期待される。

参考文献

- 1) 野原功全, 富谷武浩, 山本幹男, 村山秀雄, 田中栄一: ポジトロンCTの空間分解能の限界. *Med. Imag. Tech.*, **3**, 81-86, 1985.
- 2) Muehlllehner, G., and Karp, J.S.: Positron emission tomography imaging-Technical considerations. *Seminars in Nucl. Med.*, **16**, 35-50, 1986.
- 3) Yamamoto, S., Miura, S., Iida, H., and Kanno, I.: A BGO detector unit for a stationary high resolution positron emission tomograph. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **10**, 851-855, 1986.
- 4) Muehlllehner, G., Karp, J.S., Mankoff, D.A., Beerbohm, D., and Ordonez, C.E.: Design and performance of a new positron tomography. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-**35**, 670-674, 1988.
- 5) Tanaka, E., Nohara, N., Tomitani, T., Yamamoto, M., and Murayama, H.: Stationary positron emission tomography and its image reconstruction. *IEEE Trans. Med. Imaging*, MI-**5**, 199-206, 1986.
- 6) Shepp, L.A., and Vardi, Y.: Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans. Med. Imaging*, MI-**1**, 113-122, 1982.
- 7) Tanaka, E.: A fast reconstruction algorithm for stationary positron emission tomography based on a modified EM algorithm. *IEEE Trans. Med. Imaging*, MI-**6**, 98-105, 1987.
- 8) Daube-Witherspoon M.E., and Muehlllehner G.: An iterative image space reconstruction algorithm suitable for volume ECT. *IEEE Trans. Med. Imaging*, MI-**5**, 61-66, 1986.

- 9) Murayama, H., Tanaka, E., and Nohara, N. : Comparative studies on various iterative image reconstruction algorithms for emission tomography. *Med. Imag. Tech.*, **7**, 315-333, 1989.
- 10) Danbe-Witherspoon M.E., and Muehlllehner G., : Treatment of axial data in three dimensional PET. *J. Nucl. Med.*, **28**, 1717-1724, 1987.
- 11) Jones, W.F., Byars L.G., and Casey M.E. : Positron emission tomographic images and expectation maximization : A VLSI architecture for multiple iterations per second. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-**35**, 620-624, 1988.
- 12) Derenzo, S.E., Budinger, T.F., and Heusman, R.H. : Imaging properties of a positron tomograph with 280 BGO crystals. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-**28**, 81-89, 1981.
- 13) Drenzo, S.E., Huesman, R.H., Cahson, J.L., Geyer, A., Uber, D., Vuletich, T., and Budinger, T. F. : Initial results from the Donner 600 crystal positron tomograph. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-**34**, 321-325, 1987.
- 14) Hoffman, E.J., Phelps, M.E., Huang, S.C., Collard, P.E., Bidaut, L.M., Schwab, R.L., and Ricci, A.R. : Dynamic, gated and high resolution imaging with the ECAT 3. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-**33**, 452-455, 1986.
- 15) Murayama, H., Tanaka, E., Nohara, N., Tomitani, T., Yamamoto, M., and Hayashi, T. : Twin BGO detectors for high resolution positron emission tomography. *Nucl. Instr. Meth.*, **221**, 633-640, 1984.
- 16) Roney, J.M., and Thompson, C.J. : Detector identification with four BGO crystals on a dual PMT. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-**31**, 1022-1027, 1984.
- 17) Dorenzo, S.E., Budinger, T.F., and Heusman, R.H. : Detectors for high resolution dynamic positron tomography, in Greitz, T., Ingvar, D.H., and Widen, L.(eds) ; "The Metabolism of the Human Brain Studied with Positron Emission Tomography.", New York, Raven Press, 21-31, 1985.
- 18) Nutt, R., Casey, M., and Carroll, L.R. : A multicrystal two dimensional BGO detector system for positron emission tomography. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-**33**, 460-463, 1986.
- 19) Burnham, C.A., Kaufman, D., Chesler, D., Stearns, C.W., Wolfson, D.R., and Brownell, G.L. : Cylindrical PET detector design. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-**35**, 675-679, 1988.
- 20) Muehlllehner, G., and Karp, J.S. : A positron camera using position-sensitive detectors ; PEN-PET. *J. Nucl. Med.*, **27**, 90-98, 1986.
- 21) Derenzo, S.E., Huesman, R.H., Cahoon, J.L., Geyer, A.B., Moses, W.W., Vber, D.C., Vuletich, T., and Budinger T.F. : A positron tomograph with 600 BGO crystals and 2.6mm resolution. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-**35**, 659-664, 1988.
- 22) Hayashi, T. : New photomultiplier tubes for medical imaging. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-**36**, 1078-1083, 1989.

- 23) Yamashita, T., Uchida, H., Okada, H., et al : Development of a high resolution PET. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-37, 594-599, 1990.
- 24) Cho, Z.H., Juh, S.C., Friedenber, R.M., Bunney, W., Buchsbaum, M., and Wong, E. : A new approach to very high resolution mini-brain PET using a small number of large detectors. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-37, 842-851, 1990.
- 25) Ter-Pogossian M.M., Mullani N.A., Ficke D.C., Markham J., and Snyder D.L. : Photon time-of-flight-assisted positron emission tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 5, 227-239, 1981.
- 26) Tomitani, T. : Image reconstruction and noise evaluation in photon time-of-flight assisted positron emission tomography. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-28, 4582-4589, 1981.
- 27) Mankoff, D., and Muehllehner, G. : Performance of positron imaging systems as a function of energy threshold and shielding depth. *IEEE Trans. Med. Imaging*, MI-3, 18-24, 1984.
- 28) Moses, W.W., and Derenzo, S.E. : Lead carbonate, a new fast, heavy scintillator. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-37, 96-100, 1990.
- 29) Defrise, M., Townsend, D.W., and Clack, R. : Three-dimensional imaging reconstruction from complete projections. *Phys. Med. Biol.*, 34, 573-587, 1989.
- 30) Murayama, H., and Nohara, N. : A computational feasibility study of three-dimensional positron emission tomography in nuclear medicine, in JAERI(ed) ; "Proceedings of the first international conference on supercomputing in nuclear applications (SNA '90), March 12-16, 1990, Mito, Japan", Nucl. Energy Data Center, 404-409, 1990.
- 31) Cho, Z.H., Ra, J.B., and Hilal, S.K. : True three-dimensional reconstruction (TTR)-Application of algorithm toward full utilization of oblique rays. *IEEE Trans. Med. Imaging*, MI-2, 6-18, 1983.
- 32) Rogers, J.G., Harrop, R., and Kinahan, P.E. : The theory of three-dimensional image reconstruction for PET. *IEEE Trans. Med. Imaging*, MI-6, 239-243, 1987.
- 33) Defrise, M., Kuijk, S., and Deconinck, F. : A new three-dimensional reconstruction method for positron cameras using plane detectors. *Phys. Med. Biol.*, 33, 43-51, 1988.
- 34) Townsend, D.W., Spinks, T., Jones, T., Geissbuhler, A., Defrise, M., Gilardi, M.C., and Heather, J. : Three dimensional reconstruction of PET data from a multi-ring camera. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, NS-36, 1056-1065, 1989.

とである¹⁾。本文では神経心理学の測定法として最近とくに注目されているH₂¹⁵Oを用いた刺激負荷測定法について、H₂¹⁵O静注脳血流量測定法の信号/雑音(S/N)比を最大にするための測定法の最適化や複数の被験者にわたるデータの解析に不可欠な解剖学的構造の基準化などを中心に述べる。

1 H₂¹⁵O脳血流量測定法の原理

H₂¹⁵Oはほぼ拡散性トレーサと考えられる。動脈より脳へ供給されると局所脳血流量に応じて脳組織に拡散し洗い出される。動脈血中H₂¹⁵O濃度をCa(t)とすると、局所脳組織内H₂¹⁵O濃度Ci(t)は次式で表される。

$$Ci(t) = Ca(t) * f \cdot \exp(-f/p \cdot t)$$

ここに、fは局所脳血流量、pは分配定数、*は重畳積分を示す。最も簡便で広く用いられているH₂¹⁵Oオートラジオグラフィ法は、収集時間に応じてPET装置で得られるCi(t)の時間積分画像より局所脳血流量画像を求める方法である。すなわち、連続的に測定されるCa(t)から上式にしたがって計算したfに対応するCi(t)積分値テーブルが得られる。このノモグラフからテーブル参照法で画素毎の脳血流量が求められる²⁾。分配恒数pはトレーサの血液に対する脳組織の溶解度を示す定数であり、拡散性トレーサによる定量的脳血流量測定では重要な定数となり、本来、白質と灰白質では異なると考えられる。しかし、オートラジオグラフィ法をはじめほとんどの脳血流量測定法では全脳にわたり一定値(H₂¹⁵Oでは0.8から1.0)に固定して計算される。

2 刺激負荷測定への応用

神経心理学における機能局在は従来電気生理学的手法で研究されてきた。しかし、電極を用いる方法は侵襲が大きく、脳波に基づく方法は位置情報の精度が不十分であった。一方、いろいろな刺激負荷に対する局所機能の変化がエネルギー代謝と相関しているとすれば、それによって機能局在の観察が可能になる。脳ではエネルギー代謝と脳血流量と相関するとされており、短時間の繰り返し測定が可能でしかも三次元的に分解能も優れているPETによるH₂¹⁵Oオートラジオグラフィ法が最近盛んに用いられている³⁻⁵⁾。

機能局在の研究のためには、局所脳血流量の相対的な変化だけがわかれば良く、血流量の絶対値は不要になり、このため方法論的にいくつかの簡便化が計られる。全脳平均脳血流量は全被験者にわたって50ml/100ml/minであり、しかも刺激負荷は全脳血流量を変化させないとの仮定の下で、基準化した脳血流量が計算される。従って、PET測定の最も基本的な性質である絶対値としての定量性は本測定法では必要とされない。しかし、一方、本方法では脳血流量のわずかな変化を捉えるため、統計雑音などの画像ノイズの低減が最大の課題となる。画像ノイズと関わるのは統計誤差などのデータ収集時に決まる因子と、画像引き算の時に必要な平滑化などのデータ解析時に決まる因子があり、それぞれについて検討する必要がある。

さらに、神経心理学的測定では、ある刺激負荷のひとりの被験者に対する1回の測定だけで

は統計学的に有意な測定は得られないため同じ負荷を繰り返し測定しS/N比の向上を計る。さらにその負荷を複数の被験者にわたって繰り返すことにより、より普遍的な機能局在として記述することが可能になる。従って、このためには個人間の解剖学的な差異を補正するための基準化のプロセスが必要になる。そのための方法が既にいくつか提案されている。

3 脳血流量のS/N比の最適化の検討

このように刺激負荷測定における脳血流量の測定では、絶対値としての定量性の向上よりはS/N比や形態情報を重視した相対的な定量性の向上が至上課題となる。S/N比は平均値/標準偏差として定義できる。例えば、S/N比がa倍になることはその物理的統計誤差から換算して、 a^2 回の測定に相当することになる。従って、このことは同じS/N比であれば測定回数を $1/a^2$ に減らせることを意味する。

1) 最適データ収集時間

はじめに、PETが $C_i(t)$ をスキャンする収集時間の立場から検討する。収集時間が長くなるほど、 $C_i(t)$ 積分値の統計誤差の変動率が減少するが⁵、一方では $C_i(t)$ 積分値と f との関係の非直線性が増大し、 $C_i(t)$ 積分値に含まれるその統計変動が脳血流量に換算される際に拡大されることになる。収集時間と脳血流量のS/N比の関係をシミュレーションで検討した(図1)。実際の被験者の測定でこの関係を確認した。被験者にホワイトノイズを聞かせた安静状態で20分間隔で

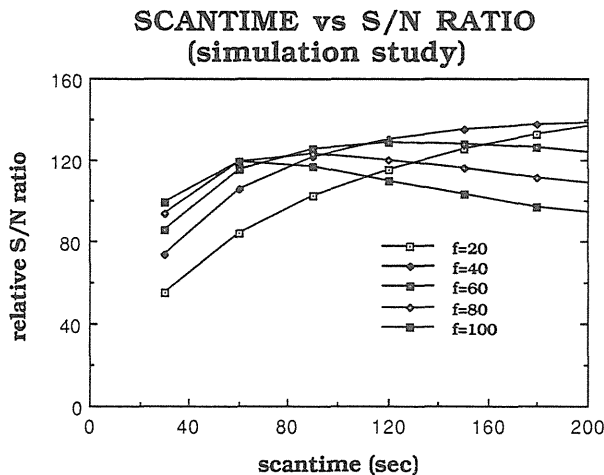


Fig.1 Relationship between accumulation scantime and signal-to-noise (S/N) ratio in $H_2^{15}O$ autoradiography method evaluated in simulation. As increasing cerebral blood flow, the scantime at which highest S/N ratio was obtained became shorter. Along the CBF level of the gray matter, the scantime between 90-120 sec gave the highest S/N ratio.

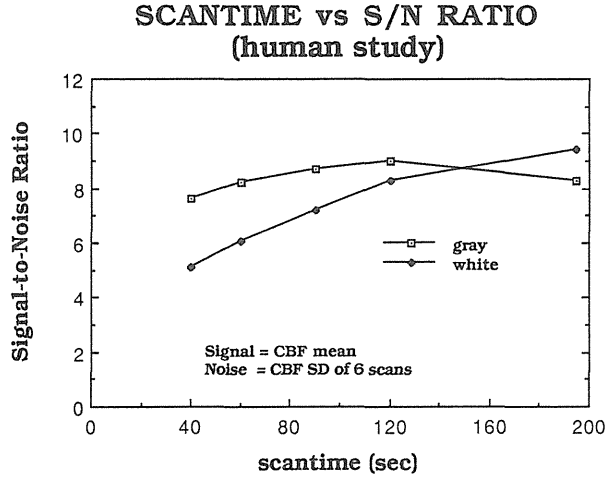


Fig.2 Relationship between accumulation scantime and signal-to-noise (S/N) ratio in H₂¹⁵O autoradiography method evaluated in normal subject who was repeated 6 times H₂¹⁵O autoradiography method during at rest listening to white-noise. As increasing the scantime, S/N ratio of the white matter was monotonously increased, but that of gray matter showed peak at 120 sec.

H₂¹⁵O瞬時静注ダイナミック測定を6回繰り返し測定した。これより、40、60、90、120、150、180秒の積分画像を作りそれぞれの標準偏差画像を作り、S/N比を評価した(図2)。その結果、白質領域は収集時間と共にS/N比が向上したのに対して、灰白質領域は120秒で最大のS/N比を示し、シミュレーションと良く一致した。

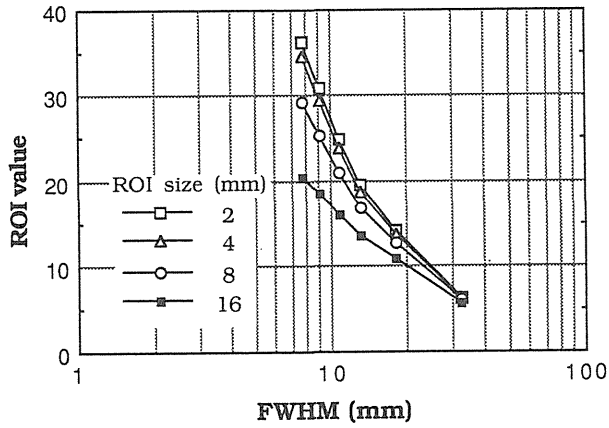
2) 最適平滑フィルター

さらに、神経心理学的負荷測定では異なる刺激状態の脳血流量間の引き算画像で評価することになりS/N比の劣化を最小にするため画像の平滑化(スムージング)が必要になる。画像平滑化は部分容積効果による信号成分の減少をもたらすが同時により急速な雑音成分の減少に寄与し、S/N比が向上することが経験的に分かっており刺激負荷測定では広く用いられている。

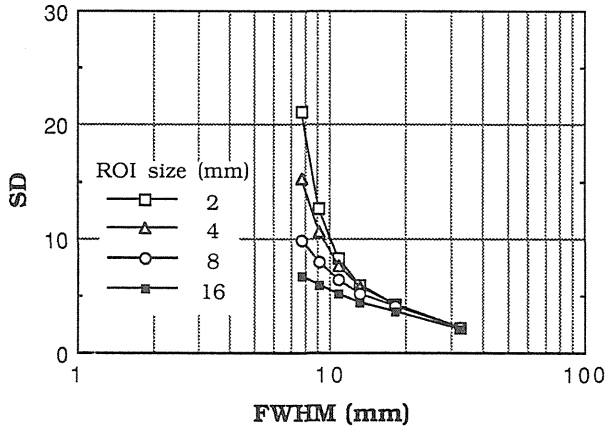
ここでは、刺激負荷測定で信号成分(生理学的因子)と雑音成分(物理的因子)は独立であると仮定して次の実験系を構成した。すなわち、点線源画像の関心領域の画素値を信号成分とし、一様ファントム画像の画像間統計誤差を雑音成分とし、それぞれを半値幅の異なる平滑化フィルターで画像再構成してその比を相対的S/N比として評価した(図3)。半値幅12mm程度で最大のS/N比を示すことが示された。

さらに刺激負荷測定により即した統計学的な評価をするためのファントム実験を試みた。複数の小円筒を含む20cm円筒に半減期の異なる⁶⁸Ga(T_{1/2}=68分)と¹⁸F(T_{1/2}=118分)を封入し一

FWHM vs ROI Value of Point Source



FWHM vs SD in Uniform Pool



FWHM vs S/N Ratio

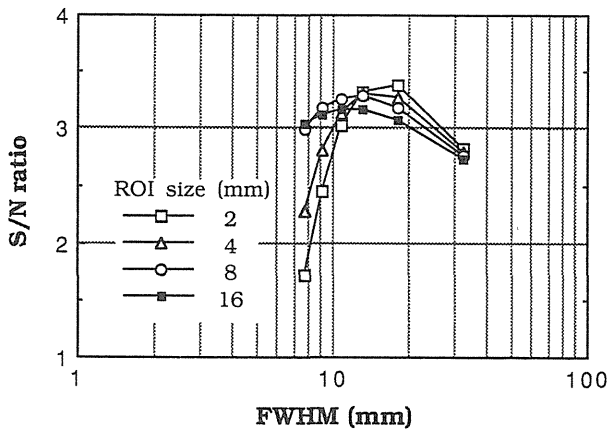


Fig.3

Signal-to-noise (S/N) ratio as a function of image resolution evaluated by experiments independently with signal and noise. Signal and noise were evaluated by scan of point source(a) and by multiple scans of uniform pool(b), respectively. Finally the S/N ratio (c) was evaluated as a ratio between them.

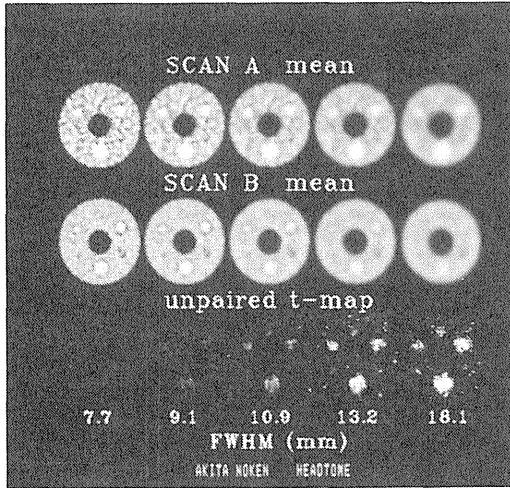


Fig.4 Statistical t-value obtained from properly designed experiments. Using a cylinder phantom containing small cylinder rooms with 6-36 mm diameter and filled with ¹⁸F and ⁶⁸Ga solutions, 20 scans were performed twice one hour difference (top and middle lines), each corresponding to rest and stimulation state. From the two sets of scans unpaired t-map was calculated (bottom line). Image resolution was varied from 8mm to 18mm in full-width at half-maximum.

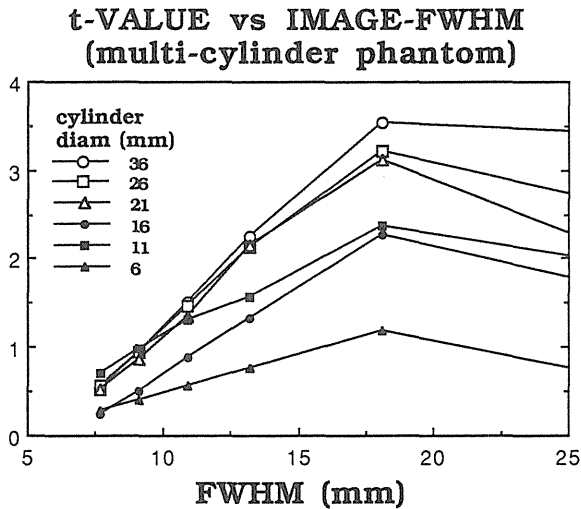


Fig.5 Statistical t-value as a function of image resolution evaluated from experiments of Fig.4. The t-value was increased even when full-width at half-maximum exceeded the diameter of the small circular spot.

定時間間隔の前後で測定することで刺激負荷測定における刺激負荷状態とコントロール状態におけると同等の統計学的t値が計算できる(図4)。この実験では刺激変化部位に相当する各小円筒でも半値幅の上昇と共に統計学的t値が上昇することが示された。しかも、半値幅が小円筒径を越えてもt値の上昇が見られた(図5)。

4 解剖学的基準化

神経心理学的な刺激負荷測定では1つの刺激負荷課題に対して多数の被験者によるデータを加算平均することが統計学的に有意なデータを得るために不可欠である。このために通常、個々のPET画像を3次元的に変形し、解剖学的な構造を基準化することが必要になる。変形には直線的な変形^{5,6)}と非線形的な変形がある^{7,8)}。

広く使われている解剖学的基準脳にTalairachのアトラス⁹⁾があり、ほとんどのPETセンターにおける基準アトラスとなりつつあると言える。このTalairachアトラスへの合わせ込み法は、はじめにMRI、CT、あるいはX線像等の形態学的画像情報をもとに前交連後交連(AC-PC)線を設定する。このAC-PC線を基準にTalairachアトラスと合致するようにMRI、CT像からx、y方向寸法を、また、X線側画像をもとにAC-PC線から頭頂までのz方向寸法を拡大縮小して一致させる方法がとられる。続いて、AC-PC線と平行な断面でTalairachアトラスに一致したPET断面として再構成する(図6)。AC-PC線の設定法にはMRIによる方法もあるが、PETとMRIを同一座標上で測定することが必要になる。さらに、PETの情報だけをもとにAC-PC線の設定とスケールリングを行う方法も提案されている。

Talairachのアトラスはフランス人の脳に基づいておりわれわれ日本人の脳のPET画像をこれに添って基準化し一致させるのは困難である。これは脳の構造が人種間で異なるためと考えられ、特に前頭葉や側頭葉などの周辺部の不一致が目立つ。13人の安静時脳血流量のTalairachアトラスへの基準化より得られた被験者間の標準偏差は灰白質・白質ではほぼ同様であるが、輪郭の脳周辺部で非常に高くなっている。

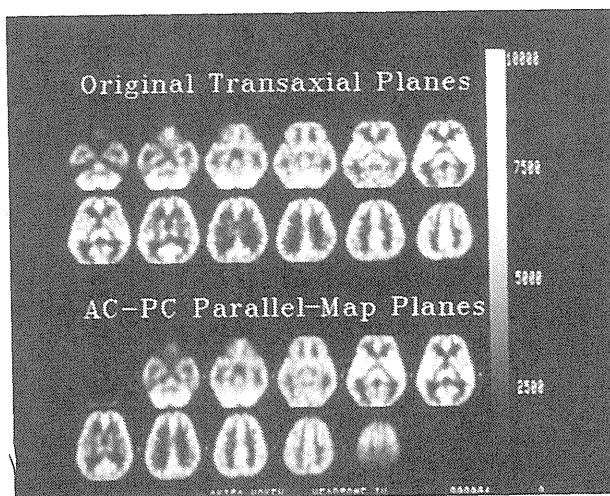


Fig.6
Original PET images, reconstructed PET images parallel to AC-PC plane after standardization to Talairach atlas.

一方、脳の形の個人差は非常に大きく、上述の線形変換だけである基準脳に合わせ込むことは本来無理がある、との立場から非線形変換を行って基準脳に合わせ込む方法も開発されている。1つはカロリンスカグループが開発している方法⁸⁾で、CT像やMRI像を基準にして自分達の有する基準脳に合わせ込むための非線形変形のパラメータ群を設定しそれをPET像の変形に用いる方法である。

最後に

PETのデータ解析のうち神経心理学の測定法として最近脚光を浴びているH₂¹⁵Oオートラジオグラフィ法に焦点を合わせて述べた。今後ますます増加する測定に対して、物理的に生理学的により精度が高く、しかもより簡便な測定法への改良が重要になる。

参考文献

- 1) 菅野巖, 村上松太郎, 三浦修一, 他: ポジトロン核医学システムの設計と運営. 核医学, **119-127**, 1984.
- 2) Kanno, I., Iida, H., Miura, S., et al.: A system for cerebral blood flow measurement using an H₂¹⁵O autoradiographic method and positron emission tomography. *J. Cereb. Blood. Flow Metab.*, **7**: 143-153, 1987.
- 3) Fox, P.T., Mintun, M.A., Raichle, M.E., et al.: Mapping human visual cortex with positron emission tomography. *Nature*, **323**, 806-809, 1986.
- 4) Patersen, S.E., Fox, P.T., Posner, M.I., et al.: Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, **331**, 583-589, 1988.
- 5) Fox, P.T., Perlmutter, J.S., Raichle, M.E.: A stereotactic method of anatomical localization for positron emission tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **9**, 141-154, 1985.
- 6) Friston, K.J., Passingham, R. E., Nutt, J.G., et al.: Localization of PET images: direct fitting of the intercommisural (AC-PC) line. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **9**, 690-695, 1989.
- 7) Pelizzari, C.A., Chen, G.T.Y., Spelbring, D.R., et al.: Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **13**, 20-26, 1989.
- 8) Bohm, C., Greitz, T., Blomqvist, G., et al.: Applications of a computerized adjustable brain atlas in positron emission tomography. *Acta. Radiol.*, **369** (suppl), 449-452, 1986.
- 9) Talairach, J., Tournoux, P.: Co-Planar Stereotactic Atlas of the Human Brain. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1988.

5 動物用PETへの期待

田中 啓治*

Looking Forward to a PET Scanner Designed for Non-human Primates

Keiji Tanaka

The RIKEN Institute

2-1, Hirosawa, Wako-shi, 351-01 Japan

Abstract

The cerebral cortex of non-human primates has been divided, mainly by anatomical techniques, into an enormous number of areas. We are looking forward to a PET scanner designed for non-human primates, with a hope to determine active brain regions when the animal does various cognitive tasks. This measurement with PET can be combined with single cell recordings and anatomical tracer studies in non-human primates. Another big hope is to detect a change of active regions as the learning advances.

日本中のいろいろな研究機関で動物用PETを使った研究がスタートしようとしているが、研究の方向は様々である。筆者らはPETを使った局所脳活動度の測定に興味を持っている。いろいろな行動課題を遂行中の動物で局所脳活動度の分布を調べ、脳の中での機能局在を知ろうという目論見である。

従来、機能局在の研究の最大の手段は破壊行動実験であった。動物をいくつかの行動課題を遂行するように訓練しておき、脳の特定の部位を破壊することによってその課題遂行がどの程度傷害されるかを観察する。しかし解剖学の進歩にともなってサルの大脳はたくさんの領野に

* 理化学研究所

区切られるようになり、破壊行動実験だけではだんだん歯がたたなくなってきた。例えば筆者の専門である視覚関連領野について言えば、以前は17野、18野、19野それに頭頂連合野とか側頭連合野に区切られた程度であったのが、現在では20個以上の領野が数えられるようになってきた。

領野の間の解剖学的結合は複雑で、一つの領野が破壊されても並列に存在するその他の領野によってその機能が短期間に補償されてしまう可能性が出てきた。例えば視覚前野の中のMT野と呼ばれる領野には刺激の運動方向に選択的に反応する細胞が多数存在することが分かっている。MT野はパターンの運動方向の分析に関わる領野であろうと考えられてきた。Newsomeら(1988)はサルにドットパターンの動きの方向を弁別する行動課題を覚えさせた後、微小電極法で同定したMT野にイボテン酸を注入して細胞体を破壊し、運動方向の識別能力の低下を調べた。破壊の翌日にはサルの運動方向識別能力は著しく低下していた。ところが、1週間もするとサルの識別能力は手術前のレベルに戻ってしまった。伝統的な破壊行動実験では手術後1週間に観察される傷害は手術の一般的な影響として問題にしない。補償作用と手術の一般的な影響との間で破壊行動実験は難しいところへ来ている。特定の行動課題の処理に動員される脳の領域の決定を、PETによる局所脳活動度の測定に期待する理由である。

局所脳活動度の分布から機能局在を研究する方法はこれまでもヒトを被験体にして、例えばRaichleらのグループによって(ただし局所脳血流量で局所脳活動度を置き換えて)かなり行われてきている。しかし人を被験体にした場合と動物を被験体にした場合では、研究の方向と行動課題の設計が違ってくると思われる。人では微小電極法による細胞レベルでの観察はもちろんのこと、詳細な解剖学的検索も出来ない。動物ではこのような侵襲的な計測法との組合せを活かして研究が進んで行くであろう。PETによる活動度の測定を行う間に被験体に行わせる行動課題の設計も、人と動物では随分と違ってくだらう。

動物で局所脳活動度の測定を行うときのもうひとつの利点は、同一個体で繰り返し測定を行うことが出来る点にある。人では違った被験者の間で苦労して行っている個体間平均を行わずに、雑音を消した良い画像を得ることが期待される。また例えば学習による効果など時間を追っての活動度の分布の変化を調べることが出来る。Raichleらは名詞を与えて関連する動詞を発音される行動課題における熟練の効果を見いだしているが(第2回非侵襲脳機能局在研究会)、これは重複しない熟練した被験者群と熟練していない被験者群の間の比較であって、統計的有意性を出すためにはたくさんの被験者を使わなければならない。同一の個体での時間変化を観察できるメリットは大きい。

もちろん動物を訓練するには莫大な時間を必要とするし、動物が行動課題を実験者の意図と違った思わぬやり方で解決している可能性がある。良い結果が得られる前には、人を被験体とする場合と全く違ったたくさんの試行錯誤が要求されるであろう。

PETに対する筆者らのもう一つの期待は、動物での結果をヒトの脳の理解に役立てる際の手段である。われわれは、動物を使って実験をしているからといって、決して動物の脳の理解で

満足するものではない。最終目標は、ヒトの脳の理解にある。動物の脳で得られた原理がヒトの脳でも成立することを期待している。例えば、サルを使った実験で、大脳皮質の視覚領域がたくさんの領野に分かれ、領野の間の機能分化の様子が次第に明らかになりつつある。サルで明らかになりつつあるこの機能分化の原理がヒトの脳にどこまで通用するのだろうか。

ヒトの脳での機能分化の研究は、これまで、脳内出血などで脳の一部が傷害された患者さんをいろいろな課題で調べることで、進められてきた。X線CTに加えてMRIを使って傷害部位が正確に同定されるようになって、この方法での研究は現在またたくさんの情報をもたらしつつある。しかし、脳の一部が傷害された患者の研究は、多くは傷害部位が広いこと、患者さんごとに傷害部位が異なること、また動物の場合と同じ様に、傷害部位の機能が他の領域により保証される可能性があることなどから、領野の位置の同定と機能分化を調べる研究方法としては限界がある。これを補うものとして、最近、PETによる局所脳活動度の測定を用いた方法が使われるようになってきた。大脳皮質視覚領域の機能分化について行われた二つの研究を紹介する。

サルの視覚前野の領野の中で、V4野という領野には、色に選択的に反応する細胞が多数存在する(Zeki, 1973, 1978, 1980, 1983)。V4野での色に選択的に反応する細胞の比率は第一次視覚野に比べて特に多くないという報告(Schein, Marrocco and deMonasterio, 1982)もあったが、最近行われた定量的な測定(Schein & Desimone, 1990)では、単色光刺激で調べたとき、V4野の細胞の72%が50nm以下の半値幅で特定の波長にチューンした反応を示した。ただ白色光刺激に対してもある程度反応する細胞が多く、色選択的である細胞の比率は定義の仕方に大きく依存することを示唆した。

Lueckら(Lueck et al., 1989)はPETを用いて、被験者にモンドリアン模様と呼ばれるいろいろな色の短冊を組み合わせたパターンを見せた状態での局所脳血流量と、色のついた短冊を各々の色と等輝度の灰色の短冊で置き換えた色なしのパターンを見せた状態での局所脳血流量の差を調べた。鮮やかな色が付いたモンドリアン模様を見ている状態では、色なしのパターンを見ている状態に比べて、両半球の後頭葉内側の舌状回と紡錘回で局所脳血流量の上昇がみられた。この領域は鳥矩溝の壁に位置する第一次視覚野の腹側に隣接する。サルのV4野の色に選択的な細胞は、色なしのパターンには反応しないが、モンドリアンパターンの適当な色の短冊が受容野に位置するとよく反応する(Zeki, 1980)。そこで、Lueckらは、舌状回と紡錘回に位置するこの領域は色に選択的に反応する細胞が多数存在する領域であり、サルのV4野に対応する領域であろうと考えた。

Corbettaら(Corbetta et al., 1990)は、異なったサブモダリティーに対する選択的注意を用いて、各サブモダリティーの情報が処理される領域を特定しようとした。サルの脳では、下側頭葉皮質の細胞の刺激に対する反応が刺激の形の弁別をサルに課すると増強されること(Richomond and Sato, 1982)、MST野の細胞の運動刺激に対する反応がサルに動きの方向の変化を検出することを課すると増強されること(Andersen et al., 1990)が示されている。Corbetta

らは、いくつかのほぼ正方形をした図形が一定の方向に動いていくような刺激を400ミリ秒ずつ、200ミリ秒の間を開けて2回呈示し、2回の呈示の間で、図形の縦横比、色、動きのスピードをほんの少し変化させて、その変化を検出する課題を被験者に課した。変化する試行と変化しない試行を混ぜて呈示し、被験者は変化したか、しなかったかを答える。第一の条件では、予め検出すべき変化が縦横比、色、スピードのどれであるかを特定する。第二の条件では、変化する図形特徴が試行毎に異なり、予め予想できない。第一の条件での局所脳血流量の測定値から第二の条件での局所脳血流量を差し引いて、次のような結果が得られた。色に対する注意ではLeuckらの結果に対応する内側の舌状回、それから外側の外側後頭回に両側に局所脳血流量の上昇がみられた。縦横比に対する注意では、左半球の舌状回、もっと前方へ行って、右半球の紡錘回、海馬傍回、それから外側では両半球の上側頭溝の一部に局所脳血流量の上昇がみられた。スピードに対する注意では、左半球外側の下頭頂小葉の一部に局所脳血流量の上昇がみられた。注意による刺激に対する反応の増強という間接的な方法で得た結果だけに、解釈には注意を要するが、第一次視覚野以外の視覚領域では、情報がサブモダリティーごとに異なった領域で処理されている可能性を示す。

ヒトでは、微小電極による細胞活動の記録を行うことはありえないし、今のところは、詳細な解剖学的研究も出来ない。固定した後の脳に注入しても、軸索に沿って移動する染料が開発されたが、まだせいぜい数ミリの移動が限界である(Burkhalter & Bernardo, 1989)。ヒトの脳理解には、PETあるいは脳磁計などの非侵襲計測法の発展が期待される。

参考文献

- 1) Andersen, R., Graziano, M. and Snowden, R. : Translation invariance and attentional modulation of MST cells. *Soc. Neurosci. Abstr.* **16**, 7, 1990.
- 2) Burkhalter, A. & Bernardo, K.L. : Organization of corticocortical connections in human visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**, 1071-1075, 1989.
- 3) Corbetta, M., Miezin, F.M., Dobneyer, S., Shulman, G.L. & Petersen, S.E. : *Science* **248**, 1556-1559, 1990. Lueck, C.J., Zeki, S., Friston, K.J., Deiber, M.-P.
- 4) Cope, P., Cunningham, V.J., Lammertsma, A.A., Kennar d.C. & Frackowiak, R.S.J. : The colour centre in the cerebral cortex of man. *Nature* **340**, 386-389, 1989.
- 5) Fox, P.T. & Raichle, M.E. : Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**, 1140-1144, 1986.
- 6) Newsome, W. & Pare, E.B. : A selective impairment of motion perception following lesions of the middle temporal visual area (MT). *J. Neurosci.* **8**, 2201-2211, 1988.
- 7) Schein, S.J., Marrocco, R.T. & de Monasterio, F.M. : Is there a high concentration of color-selective cells in area V4 of monkey visual cortex? *J. Neurop hysiol.* **47**, 193-213, 1982.

- 8) Schein, S.J. & Desimone, R. : Spectral properties of V4 neurons in the macaque. *J. Neurosci.* **10**, 3369-3389, 1990.
- 9) Zeki, S.M. : Colour coding in rhesus monkey prestriate cortex. *Brain Res.* **53**, 422-427, 1073.
- 10) Zeki, S.M. : Functional specialization in the visual cortex of the rhesus monkey. *Nature* **274**, 423-428, 1978.
- 11) Zeki, S. : The representation of colours in the cerebral cortex. *Nature* **284**, 412-418, 1980.
- 12) Zeki, S. : The distribution of wavelength and orientation selective cells in different areas of monkey visual cortex. *Proc. R. Soc. Lond.* **B217**, 449-470, 1983.

パネル・ディスカッション
PETによるレセプター研究

- 1 脳科学からみたレセプター研究
渡辺 恭良
- 2 精神医学からみた受容体研究
藤原 豊
- 3 レセプターのインビボ測定
井上 修
- 4 インビボ測定での定量化
伊藤 高司
- 5 PETによるレセプター研究の現状
山崎統四郎

1 脳科学からみたレセプター研究

渡辺 恭良*

脳神経科学研究領域における最近の進歩の一つとして、種々の神経伝達物質やホルモンに対するレセプターの構造解析が進み、一方で細胞内情報伝達に関わる分子機構が解明されてきた。それに伴い、レセプターを介する情報伝達における様々な調節機構にも焦点が絞られ、各階層における調節様式が高次の脳機能の発現と密接に関連することが考えられている。

ポジトロンエミッショントモグラフィー(PET)を用いた研究では、脳局所のエネルギー代謝とそれに複雑に絡み合う脳局所血流量の測定より特定の脳機能に関わる神経活動部位を決定する研究が当初の成功を収め、また、高親和性かつ低非特異的結合のレセプターアンタゴニストを用いたレセプターの定量的解析がなされてきた。このほか、モノアミン酸化酵素活性などの酵素活性や酵素量および種々の物質の輸送・代謝に関する研究が進んできた。

このような基礎的研究の進展のもとで、実際に脳機能に関わる特定分子の動向を無侵襲的に検討していく上で推進すべき研究の方向性について、若干の考察を加え、現在我々が行っている研究について触れたい。

レセプターの動態に関し、神経科学分野で特に目指す研究は、①その結合部位がpostsynapticかpresynapticかどちらかに存在するか、②レセプターに結合する神経伝達物質などのリガンドの遊離量をどのように決定して行くか、③神経伝達物質・活性物質遊離量によるpostsynaptic・presynapticレセプター結合部位数の変化、④presynapticレセプターによる神経伝達物質遊離調節の動態、⑤in vivoの異種レセプター間のcross talkの機構、⑥脳機能と対応した神経活動部位におけるレセプターの瞬時・短期・長期の変化、⑦病態時のこれら①～⑥の変化、などであろう。

実質的には、in vitroでのレセプターや細胞内情報伝達物質の様々な角度からの解析結果とin vivoでの解析結果を比較検討し、双方の実験系間でのやりとりから、より生体脳での真実に近い変化を抽出していくこととなる。この中間段階に位置する研究としては、脳マイクロダイアリシス法による侵襲的in vivo神経伝達物質遊離検定法などがあり、PETとの組合せにより、遊離

*大阪バイオサイエンス研究所

量の検定を行いながら、レセプター結合能を把握することが可能であろう。もちろん、ヒトでは、特殊な手術例以外ではマイクロダイアリス法を導入することは困難であり、最近我々が、L- [¹⁴C] DOPAを用いて得た結果を中心にドーパミン遊離速度の無侵襲的測定について抄述する。

一方、正常の発達過程や病態モデル動物およびストレス下の動物におけるレセプター動態の解析には、PETの空間分解能の限界から、サルを用いた研究が中心になると考えられ、無麻酔下でのサルのPET実験に必要な固定器具・方法、必要な施設について検討を行ったのでその結果を紹介する。

レセプター間のcross talkは、ことに精神神経疾患の症状解釈・治療に重要な要素となりうるので、PETを用いた様々なアプローチが不可欠であると考えられる。このような検定の際にレセプターアゴニストで真のレセプターリガンドと同程度の親和性を持つものを標識して用いることが肝要である。

最終的な目標として、高次脳機能とこれらの化学情報系の関連を探るための方法論であるが、現在のPETカメラは、複雑なタスクや感覚刺激を与えるには不都合であり、このための新しいデザインのものが必要となる。

2 精神医学からみた受容体研究

藤 原 豊*

Receptor studies in biological psychiatry

Yutaka Fujiwara

Department of Neuropsychiatry, Okayama University Medical School
Shikata-cho 2-5-1, Okayama 700 Japan

Abstract

Recent advances in the pharmacological treatment of endogenous psychosis have led to the development of biological studies in psychiatry. Studies on neurotransmitter receptors were reviewed in order to apply positron-emission tomograph (PET) for biological psychiatry. The dopamine (DA) hypothesis for schizophrenia was advanced on the basis of the observed effects of neuroleptics and methamphetamine, and DA(D₂) receptor supersensitivity measured by PET and receptor binding in the schizophrenic brain. The clinical potencies of neuroleptics for schizophrenia were correlated with their abilities to inhibit the D₂ receptor, and not other receptors. The clinical features of each neuroleptic were characterized according to differences in their affinities for receptors such as those for DA, serotonin and noradrenaline. The σ receptor, one of the opiate receptor subtypes, was expected to be a site of antipsychotic action. However, the potency of drugs action on it was not correlated with clinical efficacy. Haloperidol binds with high affinity to the σ receptor, which may mediate acute dystonia, an extrapyramidal side effect of neuroleptics. Behavioral and neurochemical changes induced by

* 岡山大学医学部

methamphetamine treatment were studied as an animal model of schizophrenia, and both a decrease of D_2 receptor density and an increase of DA release were detected. The monoamine hypothesis for manic-depressive psychosis was advanced on the basis of the effect of reserpine, monoamine oxidase inhibitor and antidepressants. [3H] Clonidine binding sites were increased in platelet membranes of depressive patients, whereas [3H] imipramine binding sites were decreased. This change was correlated with the severity of depression. The $GABA_A$ receptor is the target site for the action of anxiolytics and antiepileptics such as benzodiazepines and barbiturates. Excitatory amino acid receptors play important roles in memory and convulsion. Recent developments in molecular biology techniques have revealed the structure of receptor proteins, which are classified into two receptor families, the G-protein coupled type (D_2) and the ion-channel type ($GABA_A$). In the future, the relation between psychosis and receptor abnormalities, which may be detectable by PET in the living body, is expected to be revealed at the gene level.

1 はじめに

精神医学における生物学的研究は、薬物療法の進歩にともない、近年、急速に発展してきている。ここでは、精神分裂病、躁うつ病などの疾患における神経科学的研究を概観し、そのなかで特に、精神医学からみて興味ある神経伝達物質受容体の研究を述べ、PETのこの方面への応用の一助としたい。

2 精神分裂病

精神分裂病は主として思春期に発病し、特徴的な幻覚・妄想、思考障害、自我障害などを主徴とし、多くは慢性的に経過する原因不明の精神病である。分裂病の病態を考える場合、表1に示したように2つの症候群に分ける試みがある。このうち、I型のような幻覚・妄想といった陽性症状を主とする分裂病の病態として、ドパミン(DA)仮説が提唱されている。つまり、①分裂病に有効な抗精神病薬の主な薬理作用がDA受容体(DA受容体には D_1 と D_2 の2つのサブタイプがあり、この場合は D_2)を遮断すること、②DA作動薬のメタンフェタミンが分裂病に類似した精神病症状を引き起こすこと、③脳内DAニューロンの一部は本能行動や情動に関与する部位に投射していること、さらに、④分裂病の死後脳やPETの研究で脳内 D_2 受容体の増加が報告されたこと^{35,8)}、この仮説を裏づける根拠となっている。しかし、 D_2 受容体での変化は、抗精神病薬を慢性投与して D_2 受容体を遮断していると、受容体が代償的に増加することから、薬物の影響ではないかとの反論もある。抗精神病薬の D_2 遮断作用の力価は、分裂病治療で臨床的に用いる際の力価とよく相関するが他の受容体にはこの相関がない。しかし、抗精神病薬には

Table.1 Two syndromes in schizophrenia

	Type I	Type II
Characteristic symptoms	hallucinations, delusions, thought disorder(positive symptoms)	affective flattening, poverty of speech, loss of drive (negative symptoms='the defect state')
Type of illness in which most commonly seen	acute schizophrenia	chronic schizophrenia
Response to neuroleptics	good	poor
Outcome	reversible	? irreversible
Intellectual impairment	absent	sometimes present
Postulated pathology	increased DA receptors	? cell loss and structural changes in the brain

(Crow et al. 1980)

Table.2 Possible relationship between symptoms of schizophrenia and neurotransmitters

Group1.	anxiety, restlessness, delusional mood, psychomotor excitation	noradrenergic
Group2.	hallucination, delusion, formal thought disorder, stereotyped behavior	dopaminergic
Group3.	autism, poor rapport, affective flattening	serotonergic (?)

(Otsuki, 1977)

D₂以外にもD₁, セロトニン(5-HT), ノルアドレナリン(NA)などの受容体遮断作用があり, それぞれの薬物によって受容体遮断力価の特性が異なる。これは, それぞれの薬物における臨床効果の特性の違いと関連していると考えられ, 分裂病治療の際の薬物選択をより合理的に行う上での参考になる⁶⁾。表2に各伝達物質が関与していると思われる分裂病の精神身体症状を示す。実際には受容体結合実験の手法を用いて, 患者が服用している薬物の各々の受容体に対する血中力価を測定するとともに, 臨床症状の変化をとらえることで薬物の特性を知ろうとする試みがなされている。将来, PETによって, 患者の脳内受容体における薬物の遮断の程度が観察できれば, さらに直接的な薬物特性の検討も可能であると思われる。

最近, 代表的な抗精神病薬のひとつであるハロペリドールのもう一つの作用部位として, σ (シグマ)受容体が注目されている。この受容体は以前から, 脳内に存在するオピオイドの受容体のサブタイプのひとつとして分類され, その機能は制吐, 鎮咳作用を媒介していると考えられていた。ところが, ハロペリドールが高親和性にこの受容体に結合することから, 抗精神病作用の発現部位ではないかと期待されている。しかし, 教室の岡子ら⁹⁾の研究ではD₂と異なり, σ への抗精神病薬の力価は臨床での力価と相関しないことが判明した(表3)。一方, ラットの脳

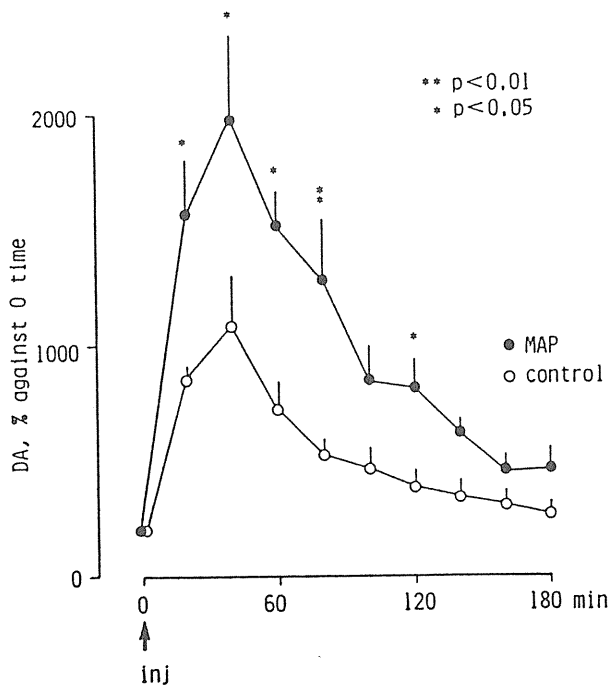
表3 Potencies of various antipsychotics in inhibiting specific [³H] haloperidol and (+)-[³H] 3-PPP binding to rat brain membranes

DRUG	[³ H] haloperidol (+)-[³ H] 3-PPP	
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
Bromperidol	4	6
Haloperidol	4	4
YM-09151-2	7	27
Reduced-haloperidol	15	15
Perphenazine	68	ND
Fluphenazine	78	ND
Timiperone	110	82
Penfluridol	120	64
Y-516	120	79
Pimozide	170	390
Propericiazine	190	170
Chlorpromazine	240	ND
Clocapramine	350	ND
Carpipramine	400	ND
Zotepine	1270	>1000
Thioridazine	1050	ND
Levomepromazine	2720	ND
(-)-Sulpiride	>20000	>1000

内でこのσ受容体が比較的多い赤核にσ受容体作動薬を微量注入してやると、臨床的に抗精神病薬の副作用として時にみられる急性ジストニアと類似した首を捻ったような姿勢をとることが知られている。しかも、ハロペリドールをはじめとしてこの受容体に親和性の高い薬物は、臨床的に急性ジストニアを起こしやすい薬物でもある。そこで、現在ではこの受容体は、抗精神病薬の副作用である不随意運動との関連が推測されている。今後、この受容体をラベルするトレーサーが開発され、PETでの研究が進むことを期待したい。

次に、動物モデルを使った分裂病の研究をとりあげる。分裂病のDA仮説の説明のところでも述べたが、メタンフェタミンなどの覚醒剤を使用すると、妄想型の分裂病に類似した幻覚、妄想状態を来すようになる。しかも症状が似ているだけでなく、経過のうえでも類似した点がある。つまり、覚醒剤を何度も繰り返して使用すると幻覚、妄想がより起こりやすくなり、より少量でも同じような体験が得られ、時には心理的なストレスだけでも覚醒剤使用時と似た体験をすることがあるといわれている³⁾。このように、再発しやすさや、心理的ストレスがその再発の契機となることが多いこと、その際の症状は以前の症状と類似することなど分裂病と覚醒剤精神病には共通点が多い。一方、ラットに覚醒剤を投与してやると、ケージの中を歩き回ったり(多動)首を振って臭いを嗅ぐような動作を繰り返す(常同行動)異常行動がみられるが、反復して覚醒剤を投与してやると、ますますこの行動が強くなるようになる。そこでこの行動を指標にして、覚醒剤による幻覚妄想状態、さらに分裂病の病態を調べようとする試みがなされ、

覚醒剤の逆耐性現象として脳内DA系を中心に研究が進められている。受容体レベルでは、線条体のD₂受容体の減少が報告されているが、これは、DA放出の過剰による代償性的変化と考えられている³⁾。最近、生きたラットの脳内へ微細な管を差込み、脳内各部の細胞外液を透析膜を通して採集する方法(脳内透析法)が開発され、この液を高速液体クロマトグラフィーなどで測定することによって、シナプスで放出された物質やその代謝産物の濃度を知ることが可能になった。そこで、覚醒剤の逆耐性現象についても調べられ、覚醒剤を同じラットに反復投与して行くと、初回投与で放出されたDAの量に比較して、放出される量が徐々に増加することが判明した(図1)⁴⁾。しかし、このDA放出過剰の機序については不明で、前シナプス側での自己受容体やDAの取り込み部位、さらにD₁受容体との相互作用などが調べられており、今後、脳内透析法とPETとを組み合わせた研究も出てくるものと思われる。



(Kazahaya et al. 1989)

Fig.1 Effect of methamphetamine (4 mg/kg, ip) on dopamine levels in striatal dialysates from rats pretreated with methamphetamine (4 mg/kg/day, 14 days, n=5) and from saline-treated control rats (n=5). The data are expressed as percentages (mean±SEM) of the mean of 3 successive values immediately before drug administration.

3 躁うつ病

躁うつ病は感情と欲動の障害を主徴とする原因不明の精神病で、精神分裂病と並んで二大内因性精神病と呼ばれてきた。躁うつ病は、経過の上で各病相の間の寛解期にはほぼ正常な状態に回復するのが特徴で、分裂病が増悪期が過ぎても完全には寛解しないことが多いとは異なる。この疾患は、病相の種類によって、一般に躁病相とうつ病相のある双極型と一方の病相だけの単極型に分けられる。

躁うつ病の病態として、従来からモノアミン仮説が唱えられている。これは、躁うつ病者では5-HTが欠乏し、NAが減少するとうつに、増加すると躁になるというものである。この根拠としては、①三環系抗うつ剤が5-HTやNAの前シナプスへの再取り込みを阻害すること、②抗うつ効果のあるモノアミン酸化酵素阻害剤がこれらアミンの分解を阻止すること、③逆に脳内モノアミンを枯渇させるレセルピンによってうつ状態が起こること、④自殺者の脳で5-HTが低値を示したという報告やNAの代謝産物MHPGがうつで低値、躁で高値であったとの報告があることなどが挙げられる。そこで、このことから想像されることは、シナプス間隙でのモノアミン濃度を上げることが抗うつ効果を生むのではないかということである。さらに、最近の四環系抗うつ剤には、 α_2 (NA受容体のサブタイプでシナプス前に存在しNAの放出に抑制的に働く)受容体を遮断し、NAの放出を促進させると考えられているものもある。しかし、抗うつ剤のモノアミン再取り込み阻害作用は急性の効果であるのに対し、臨床における抗うつ効果の出現には2-3週間という時間を要することから、この点に疑問も投げかけられている。一方、動物への抗うつ剤の慢性投与で、5-HT₂(5-HT受容体のサブタイプ)や β (NA受容体のサブタイプ)受容体が徐々に減少することが判明し、むしろこの受容体での変化が、抗うつ効果と関係しているとの考えもある。

現在までのところ、躁うつ病に関しては分裂病ほどに死後脳やPETでの研究が盛んではない。ヒトでの受容体の研究としては、末梢におけるシナプスモデルと考えられている血小板に α_2 や抗うつ剤の結合部位が存在することから、これをうつ病で調べたものがある。それによると、うつ病では、抗うつ剤の結合部位は減少し、 α_2 受容体数は増加するようである。しかも、

表4 Platelet ³H-clonidine(CLO) and ³H-imipramine(IMP) binding in depressed patients and normal controls

	Depressed patients	Controls
³ H-CLO	<i>n</i> = 14	<i>n</i> = 14
Bmax(fmol/mg protein)	48.40 ± 16.98	35.72 ± 9.66
Kd(nM)	9.32 ± 2.52	7.21 ± 2.32
³ H-IMP	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 16
Bmax(fmol/mg protein)	544.88 ± 70.17	633.84 ± 177.54
Kd(nM)	0.839 ± 1.215	0.728 ± 0.199

(Takeda et al. 1989)

教室のTakedaら⁷⁾は、³H-clonidineでラベルした血小板の α_2 受容体数の増加は、うつ病の重症度と相関することを見出している(表4)。これは、数少ないうつ病の生物学的マーカーとなり得るものであり、脳内での α_2 受容体についてもPETなどで検討されるべきであろう。

3 その他の疾患

内因性精神病とともに精神科領域で取り扱うことの多い疾患に神経症やてんかんがある。このうち神経症の治療に用いる抗不安薬や睡眠導入剤のベンゾジアゼピン系薬剤と抗てんかん剤のバルビツレート系薬剤などは、GABA_A(GABA受容体のサブタイプでベンゾジアゼピン受容体と複合体を形成している)に働くと考えられている。また、最近、記憶や痙攣との関連で注目されている受容体に興奮性アミノ酸受容体(少なくともN-methyl-D-aspartate, quisqualate, kainateの各サブタイプに分類されている)がある。この2つの受容体は、グアニヌクレオチド結合蛋白(G蛋白)と共役しているモノアミンなどの受容体とは異なり、ニコチンアセチルコリン受容体のようにそれ自体がイオンチャンネルを構成していることが判明している。今後、これらのタイプの受容体をラベルするトレーサーが開発されPETでの研究が可能となれば、精神神経症状とこれらの受容体との関係がさらに詳細に検討できると思われる。

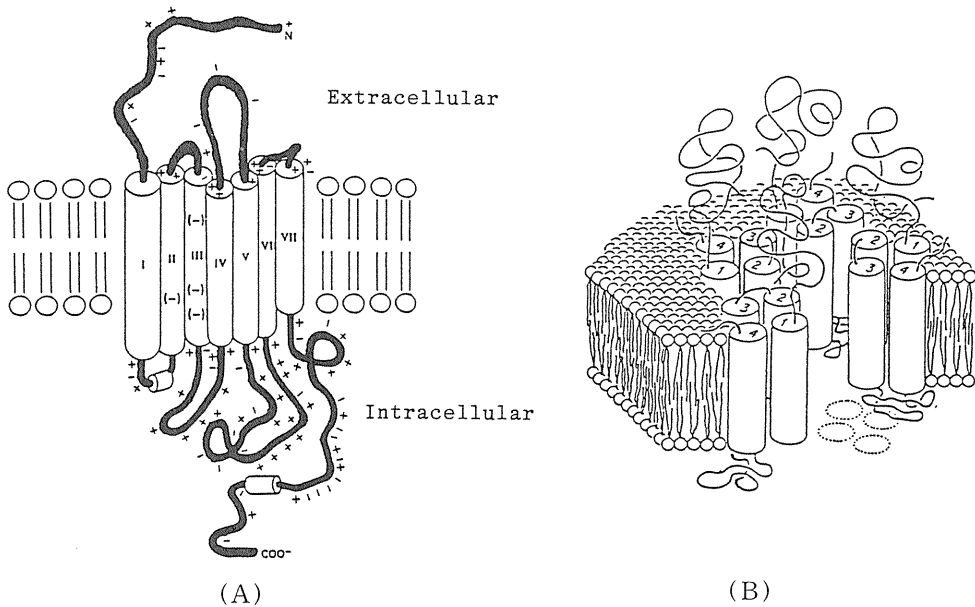


Fig.2 Models for the transmembrane structures of the G-protein coupled receptor (A) and the ion-channel linked receptor (B) with respect to the lipid bilayer.

4 今後の展望

近年の分子生物学的研究手法の進歩によって、神経伝達物質の受容体遺伝子が次々とクロー

ニングされ、その分子構造が解明されつつある²⁾。つまり、モノアミン受容体のようにG蛋白に共役している受容体群はすべてN末端を細胞外にC末端を細胞内に7つの膜を通過する部分を持つ構造をしているポリペプチドである(図2A)。一方、GABA_Aや興奮性アミノ酸の受容体群はすべて細胞外に両端を出し、4つの膜を通過する部分を持つポリペプチドのサブユニットがいくつか集まってイオンチャンネルを構成している(図2B)。これらの一次構造から、さらに立体的な分子構造を推測し、リガンドの結合する部位や二次メッセンジャーとの関連部位が明らかにされつつある。また、遺伝子の塩基配列を利用して、組織内での受容体mRNAの測定が可能になり、遺伝子発現の部位と程度が示されてきている²⁾。いずれ将来は、これら受容体の異常と精神疾患の病態との関係が遺伝子レベルで理解されることも可能と思われる。

5 ま と め

精神分裂病と躁うつ病の病態について想定されている仮説を挙げ、各々の根拠となる現象や主に受容体についての最近の研究を概説した。精神疾患の生物学的研究には倫理的な問題が絡み、困難なことが多いが、生体での研究が可能なPETのこの方面への応用は、将来、重要な位置を占めるものと思われる。

参考文献

- 1) Crow, T.J. : Molecular pathology of schizophrenia : more than one disease process? *Br. Med. J.*, **280**, 66-68, 1980.
- 2) 藤原 豊 : G蛋白結合型受容体の分子生物学的研究。神経精神薬理, **12**, 305-322, 1990.
- 3) 柏原健一, 藤原 豊 : 覚醒剤精神病。新脳のレセプター, 小川紀雄編著, P501-P511.
- 4) Kazahaya, Y., Akimoto, K., and Otsuki, S. : Subchronic methamphetamine treatment enhances methamphetamine or cocaine-induced dopamine efflux in vivo. *Biol. Psychiatry*, **25**, 191-199, 1989.
- 5) Lee T., Seeman P., Tourtellotte W.W., et al. : Binding of ³H-neuroleptics and ³H-apomorphine in schizophrenic brains. *Nature*, **274**, 897-900, 1978.
- 6) 大月三郎 : 合理的薬物選択法の発展。精神医学, **19**, 662-663, 1977.
- 7) Takeda, T., Harada, T., and Otsuki, S. : Platelet ³H-clonidine and ³H-imipramine binding and plasma cortisol level in depression. *Biol. Psychiatry*, **26**, 52-60, 1989.
- 8) Wong, D.F., Wagner, H.N.Jr., Tune, L.E., et al. : Positron emission tomography reveals elevated D₂ dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science*, **234**, 1558-1563, 1986.
- 9) 関子義文, 原田俊樹, 奥村一哉他 : σ (シグマ)受容体の結合特性と各種抗精神病薬の作用。精神医学, **33**, 125-131, 1991.

3 レセプターのインビボ測定

井上 修*

はじめに

1970年代に入り、それまで概念上の存在であった麻薬レセプターや、抗不安薬の作用部位であるベンゾジアゼピンレセプターの存在が実証され、以後中枢神経系における神経伝達物質や調節物質のレセプターに関する研究は飛躍的に進んだ。このようなレセプター研究の進展をもたらしたものの1つに高比放射能でラベルされた各種リガンドの開発が挙げられる。レセプターの分布やその結合特性、あるいはリガンドの選択性やレセプターとの親和性の検討等の研究は、その多くが組織ホモジネートやスライスを用いたインビトロの系で示されてきた。また各種の³H-標識リガンドをマウスやラット等の小動物に投与し、その脳内分布を通じていわゆるインビボの系でのレセプター結合に関する研究も1970年代の半ば以降において始められている。いくつかの報告においては、レセプター結合に関して、インビトロの系とインビボの系との間に大きな差異が存在することが明らかにされているが、その機序については不明なままである。この点については、PETやレセプター測定を行う上でも大きな問題となるものと考えられるので、後に詳しく述べることにする。

一方、³Hは周知のように弱い β -線しか放出せず、その放射能の測定には試料の後処理や液体シンチレーションカウンターによる測定を必要とする等、制約が多い。これに対して¹¹Cや¹⁸F等の陽電子放出核種は物質に対する透過力が大きいいため体外計測が可能で、これらの核種でラベルされたリガンドの脳内動態を解析することにより、動物やヒトの脳内における各種レセプターの結合特性を直接生きたまま計測する事が可能になってきた。既に1970年代には私のComar等は抗分裂病薬であるクロルプロマジンや抗不安薬であるフルトニラゼパムの¹¹C-標識合成を試み、イスやサルにおける体内分布の測定を行う等先駆的な仕事を報告している。1983年にWagner等により¹¹C-N-メチルスピペロンを用いたヒト脳のドーパミンD₂レセプターのPETによる画像化が報告されて以来¹⁾、現在までに多くの標識リガンドの開発とその臨床応用

* 放射線医学総合研究所

とが進められてきている。PETは現在のところ、ヒト脳の内部を非侵襲的に生化学的に検索し得る唯一の方法論であることから、血流や代謝情報の他にレセプター測定 of 進展に大きな期待がかけられている。一方において、サイクロトロンやPETカメラ等高価な機器を必要とし、かつ広範囲の専門家の結集が必要なことから、限られた施設においてしか測定できないこと、被検者が倫理的、社会的面からも制約されること、一般的には薬理学的に作用が出現しないいわゆるトレーサレベルでのリガンド濃度においてしか測定できない等の制約も多く、研究の進展はそれ程速くない。またPETで得られた測定値の定量解析や、得られた各パラメータの意味付けについても今後に残された問題点は多い。今回は脳機能解明という極めて大きな領域にPETによるレセプター測定がどのような寄与ができるか、またそのためにはどのような基礎的研究が必要であるかという点を念頭におきつつ、インビボのレセプター測定について現状を述べることにする。

レセプタ研究におけるPETの位置付け

前述したようにこれまでの中枢神経系における各種レセプターの研究は、主に組織ホモジネートやスライスを用いて膨大な知見の蓄積が行われてきた。一方、PETによるレセプター測定は主に生きたままのヒト脳をその測定対象としており、図1に示すようにその間には大きな隔たりが存在する。組織ホモジネートと組織スライスとの間においてもレセプタ結合の解離が見られる。例えば、 ^3H -モルフィンや ^3H ナロキソンとオピオイドレセプタとの結合実験に関して、組織ホモジネートを用いた系では見られない、正の協同作用(Cooperativity)がスライス系で出現する。この現象は情報伝達の制御という観点からみても非常に興味ある現象であり、今後の

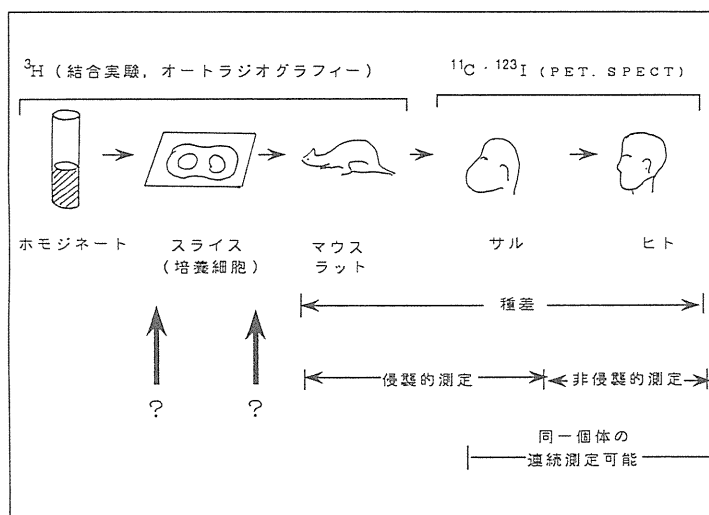


Fig.1

詳細な検討が必要である。更に組織スライスとインタクトな全動物を用いた系との間にもレセプター結合に大きな解離が生じる場合がある。Ebersole等は ^3H -LSDの結合が、スライスを用いたインビトロのオートラジオグラフィーでは、大脳皮質と共に海馬においても非常に強い特異結合を認めるのに対し、インビボのオートラジオグラフィーでは、海馬において著名な結合の低下がみられることを報告している。同様にInsel等は幼若ラットを母親ラットから分離したときに見られる不安反応時において、幼若ラット脳における ^3H -Ro15-1788と中枢ベンゾジアゼピンレセプターとのインビボ結合が、大脳皮質、海馬において著明に減少するのに対し、スライスを用いたインビトロのオートラジオグラフィーでは有意差が見られないことを報告している⁴⁾。これらの現象は少なくともインビボ系におけるリガンド-レセプター結合の様子は、インビトロの系とは大きな差異があること、およびレセプター結合の機能的変化についてはむしろインビボ系の方がより生理的条件下での状態を反映する可能性が大きいと示唆している。従ってPETによる臨床研究においても、このようなレセプター結合の差異を充分念頭ににおいた上での結果の解釈が重要になるものと思われ、そのためにはインビボ系でのレセプター結合の特性を充分に明らかにする事が必要である。マウスやラット等の小動物脳においては、 ^3H -標識リガンドを用いて、このようなインビトロとインビボ系との間の差異に関する基礎検討は充分可能である。これに対して、サル等の高等動物脳については、實際上 ^3H -標識リガンドの使用は不可能である。脳はいろいろな意味において種差が最も大きい臓器の1つであり、ヒト脳の高次機能や情報伝達系を明らかにしていく上で、霊長類を用いた基礎実験は重要な位置を占めるものと思われる。動物倫理を充分考慮した上で、各種の薬物投与下、また種々のタスクを負荷したサル脳におけるレセプター結合の様子を探ることは非常に興味深い。またある種の疾患モデル系やあるいは発達-加齢の過程等において、長期にわたる経時的な変化を測定することも有意義であろう。このようにPETを用いた外部計測法の特徴の1つは、同一個体を測定対象として、短期および長期間にわたる変化を連続的に観察できることが挙げられ、この特徴を生かした研究計画を作ることが重要である。一方ヒトを直接測定を対象とした場合は、倫理面からもまた安全性の確保といった面からもより厳しい制約が課せられる。しかしながら、中枢神経系における多くの疾患については、その原因や病態像に関しては殆ど未解明の状態にあり、その多くは適切な疾患モデルをも欠しているのが現状である。従ってこれら疾患における各種レセプターの測定結果を蓄積していくことは将来の適切な治療法の開発にもつながることが期待されている。また言語機能その他ヒト固有の高次機能の解明の上にもヒトを対象としたPET測定は大きな役割を果たすものと思われる。

以上レセプター測定におけるPETの位置付けについて概説してみたが、要約するとインビボでの測定という特徴と、ヒトで測定できるという大きな利点をいかに生かしていくかが、今後の研究の進展を測る上で重要であるということになる。

インビボでのレセプタ結合の定量化

これまで主に組織ホモジネート，あるいは組織スライスを用いたレセプタの結合実験の多くはリガンドとレセプタ結合の親和性(KD)，レセプタの密度(Bmax)，あるいはレセプタの局在分布等の指標を求めたものであった。これらの指標は非平衡状態下でのリガンド-レセプタ結合の解析に用いることはできない。すなわち，インビボの系では，組織内の遊離型リガンド濃度を長時間にわたって，一定濃度に保つことは事実上不可能であり，どうしても非平衡下での速度論的アプローチが必要とされる。また通常のインビトロの系で用いられるように，リガンド濃度を広範囲にわたって任意に変化させることは薬理作用の発現という点からみて困難な場合が多い。そこで一般には図2に示すようなコンパートメントモデルを用いて，トレーサ量での標識のリガンドの動態解析することが行われている。このコンパートメントモデル解析で得られる指標は，レセプタ分画への結合速度定数(K3)，およびレセプター分画からの解離速度定数(K4)である。K3, K4は現在の所，以下の式に示すようにそれぞれインビボの系における2分子結合速度定数(Kon)，レセプタ密度(Bmax)，および解離速度定数(Koff)を反映しているものと考えられている。

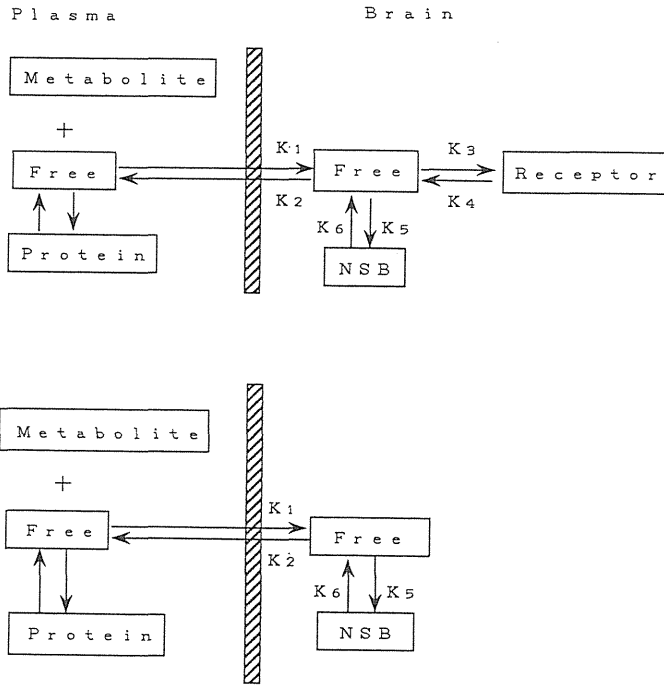


Fig.1

$$K_3 = K_{on} \cdot B_{max} \dots\dots\dots (1)$$

$$K_4 = K_{off} \dots\dots\dots (2)$$

従って、 K_3 を K_4 で割った値は

$$K_3/K_4 = K_{on}/K_{off} \cdot B_{max} = B_{max}/K_D \dots\dots\dots (3)$$

で表される。ここで重要なのは(3)式で表されている B_{max} 、 K_D 共にインビボ系での値であるという点である。Chugani等は 3H -スピペロンのラット線条体におけるドーパミン D_2 レセプタとの結合はレセルピン処理により、脳内のカテコールアミンを涸渇させると著明に低下し、黒質の電気刺激で増加することを報告している⁵⁾。我々も 3H -SCH23390、 3H -N-メチルスピペロンのマウス線条体におけるドーパミン D_1 、 D_2 レセプタとのインビボ結合には、レセルピンにより用量依存的に減少し、d-アンフェタミンの投与によりこの減少が回復することを認めている⁶⁾。すなわち、ドーパミンレセプタのインビボ結合には、脳内のカラコールアミン、中でもドーパミン自体が大きな影響を与えていることが判った。この時、インビトロの系で測定した K_D 、 B_{max} にはレセルピン処理によっても変化が認められないことからインビボでの K_D 、 B_{max} いづれかが³、ドーパミンにより変化することが推定される。インビボ系での飽和実験の結果によると、 K_D 換言すれば K_{on} 、 K_{off} が変化していることが強く示唆された。要約するとPETで得られた測定値には、通常の平衡状態で定義される K_D 、 B_{max} 以外の要素として、何らかの速度因子が存在しており、かつその因子はドーパミン等により変動することを示唆している。従ってPETで得られたレセプタ活性の変化を意味付けるには、例えば、結合動態の異なる2種類のリガンド(^{11}C -N-メチルスピペロンと ^{11}C -ラクロプライド等)を用いた複合的アプローチが必要になるものと考えられる。

インビボの特性を生かしたPET測定

先に述べたインビボにおけるレセプタ結合の律速因子の本態を明らかにし、その機能的意義を探ることは大変重要な課題であるが非常に困難な研究課題であることも事実である。そこで、PET測定におけるインビボの特性を生かした他のアプローチを追求することも重要であろう。1つの方法として、トランスシナプティックな神経系の相互作用を見ることから考えられる。既に1979年Phelham等は 3H -QNBのラット線条体における集積が³、モルフィンやd-アンフェタミンの投与により著明に増加することを報告している⁷⁾。この増加は、アトロピンを前処置としてムスカリン性アセチルコリンレセプターを予め飽和させたラットでは認められないことから、レセプターとの特異結合の増加であることが強く示唆される。モルフィンまたはd-アンフェタミンによる 3H -QNBの増加は、それぞれナロキソン、またはハロペリドールを前処置することによって阻害されることから、オピオイドレセプタおよびドーパミンレセプタとの結合を介した作用であることが判る。6-ヒドロキシドーパミンで黒質-線条体のドーパミンニューロンを破壊したラットでは、d-アンフェタミンによる 3H -QNBの増加は認められないが、モルフィンによる増加は依然として出現することから、それぞれ別個の神経回路網を通じた作用で

あることが判る。このようにインビボでのリガンド-レセプタ結合を指標として、神経系の相互作用を探ることは、PETの特性を生かす有力なアプローチの1つであると考えられる。

他のアプローチとしてレセプタ結合のダイナミックな変動過程をとらえることが挙げられる。すなわち薬物その他の負荷をかけると、脳の内部では種々のダイナミックな変化が生じているものと考えられ、レセプタ結合についてもその例外ではないと考えられる。このような研究の遂行に際しては、

(1) 適当な負荷系の開発

(2) ダイナミックレンジに適したリガンド-レセプター系の選択

(3) 非定常モデルによる変動過程の定量法の確立

の3点が重要であると考えられ、現在検討中である。

おわりに

PETによるレセプタ測定について、筆者の見解を述べてみたが、その可能性を生かすに際しては、多くの解決すべき問題点が残されている。基本的な方法論を確立した上で、一歩ずつ着実に研究を推進していくことが重要であるとともに、標識リガンドの開発状況も多様化した現状においては、RI生産を含めた効率的なPETシステムの再構築が必要であると思われる。

参考文献

- 1) Wagner, H.N. et al.: Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* **221** : 1264-1266, 1983.
- 2) Davis, M.E. et al.: Opiate receptor : Cooperativity of binding observed in brain slices. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **74** : 5764-5766, 1977.
- 3) Ebersole, B.J. et al.: Difference in d- [³H] lysergic acid diethylamide binding in mouse cortex and hippocampus in vivo and in vitro revealed by radioautography and rapid filtration studies. *J. Pharm. Exp. Ther.* **229** : 865-871, 1984.
- 4) Insel, T.R. : Decreased in vivo binding to brain benzodiazepine receptors during social isolation. *Psychopharmacol* **97** : 142-144, 1989.
- 5) Chugani D.C. et al.: In vivo [³H] spiperone binding : Evidence for accumulation in corpus striatum by agonist-mediated receptor internalization. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **8** : 291-303, 1988.
- 6) Inoue, O. et al.: Reserpine induced reduction in in vivo binding of SCH 23390 and N-methyl-spiperone and its reversal by d-amphetamine. *Eur. J. Pharmacol.* in press.
- 7) Phelham, R.W. and Munsat T.L. : Identification of direct competition for, and indirect influences on, striatal muscarinic cholinergic receptors in vivo [³H] quinuclidinyl benzilate binding in rat. *Brain Res.* **171** : 473-480, 1979.

4 インビボ測定での定量化

伊藤 高司*

Takashi Ito

Nippon Medical School

9-297, Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa-ken, 211 Japan

はじめに

従来ポジトロンCTによる計測は、酸素消費率、血流分布、グルコース代謝率などの定量解析が行われてきた。これらの定量解析では、ポジトロンCTによる計測以前にも、他の方法により定量化する対象と脳内の生理的活動との関連が検証されており、多くの報告がなされていた。この場合ポジトロンCTを用いる最大の利点は、従来、容易には行えなかったヒトに対する観測、検証が容易になったことである。

近年、中枢神経受容体マッピングトレーサー開発の急速な進展に伴い、多くの中枢神経受容体をポジトロンCTにより観測することが可能となり、脳機能解明において多大の期待が寄せられている。

受容体に関する、これまでのインビトロにおける研究では、オートラジオグラフィーにより受容体の2次元的分布が、またRRA法により受容体の密度 B_{\max} とリガンドと受容体との解離定数 K_d が求められている。

RRA法での定量解析は、Schatchard plot法に代表されるように、(1)結合反応が平衡に達しており、(2)受容体に相互作用がなく、(3)リガンドと受容体とはhomo-eneousであり、(4)

* 日本医科大学

遊離型リガンド濃度が正確に測定され、(5)非特異的結合が正しく確認されていること、等が必要条件である。これらの条件は、すべてイン ビボの系では実現を確認することが不可能であり、また投与するリガンドによっては、薬理作用の影響も無視出来ないことが予測される。従って、イン ビトロの方法で必要とされる条件はイン ビボでは厳密な意味では実現出来ない。本来イン ビボでの研究は、イン ビボで観測される事象について行われるものであり、イン ビトロにおいて計測される量と生理的状态で観測される現象との関連を求めるべきである。

2. イン ビボにおける定量解析

イン ビボのトレーサー法による定量計測は、主に、投与後の生体内トレーサー集積動態を観測し、トレーサーの動態解析により合理的な仮定に基づいた動態モデルを定めることにより行われている。

一般に静脈内に投与されたトレーサーは、心肺を経由後、動脈血により脳へ運ばれる。血液プラズマ中の蛋白等と結合していないトレーサーは脳血管障壁を通過後、脳内に拡散分布し目的の受容体へ達し特異的結合を行う他、脳中の諸蛋白などと非特異的な結合をされると考えられる。

従って、一般には中枢神経受容体マッピングトレーサーの動態モデルは、簡単には図1の様な比較的な3つのコンパートメントから構成されると考えられている。各コンパートメント間のトレーサーの移動はコンパートメント内のトレーサー濃度に比例すると考えられるので、以下の様なトレーサー動態に関する基本式を得る。

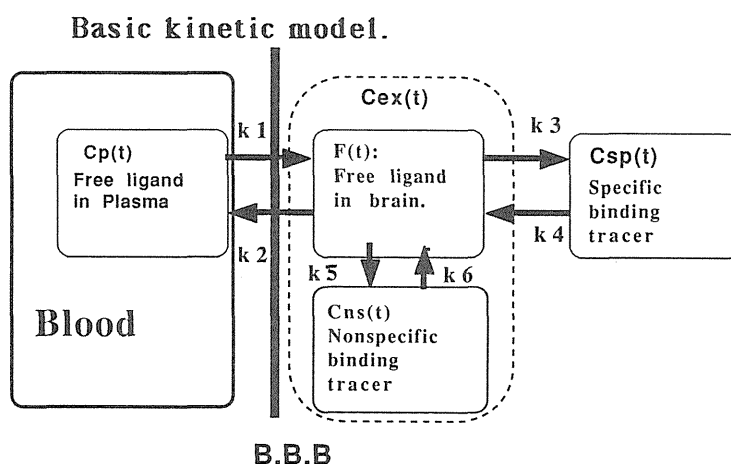


Fig.1 Basic kinetic model for receptor mapping tracer.

基本動態モデル

$$dF/dt = k_1 * C_p - k_2 * F - k_3 * C_{sp} + k_4 * C_{sp} - k_5 * F + k_6 * C_{ns} \quad (1)$$

$$dC_{ns}/dt = k_5 * F - k_6 * C_{ns} \quad (2)$$

$$dC_{sp}/dt = k_3 * F - k_4 * C_{sp} \quad (3)$$

ここで

C_p : プラズマ中のトレーサー濃度,

F : 脳中の非結合トレーサー濃度,

C_{ns} : 特異的結合トレーサー濃度,

C_{sp} : 特異的結合トレーサー濃度,

のコンパートメントである。

k_1, k_2 は血液中から脳内への通過性のパラメータであり, 血流とリガンドのBBB通過性に関連していると考えられる。

k_3, k_4 は特異的結合に関連した移行速度であり, k_5, k_6 は非特異的結合の移行速度係数である。

通常, 脳内の非特異的結合 C_{ns} は, 特異的結合 C_{sp} と比べ速やかに脳中の非結合トレーサー濃度 F と平衡に達することが期待できるので, 非特異的結合の移行係数 k_5, k_6 は k_1, k_2, k_3, k_4 に対して充分大きいと見做せ, この2つのコンパートメントは, 単一のコンパートメント C_{ex} として取り扱うことが可能となる。

このとき, 先の式は

$$dC_{ex}/dt = k_1 * C_p - k_2 * C_{ex} - k_3 * C_{sp} + k_4 * C_{sp} \quad (4)$$

$$dC_{sp}/dt = k_3 * C_{ex} - k_4 * C_{sp} \quad (5)$$

と単純化される。

k_3 は単位時間あたりのトレーサーと受容体との結合する可能性を示す指標と考えられ, 受容体が飽和している状態では0であり, 最大になるのは, 全ての受容体がトレーサーと結合する可能性がある場合である。従って, k_3 はトレーサーと受容体の親和性 k_{on} と $(B_{max} - C_{sp})$ の積に比例すると考えられる。また k_4 はトレーサーと受容体の離れやすさの指標である k_{off} に比例すると考えられる。

B_{max} に対して投与リガンドの特異的結合 C_{sp} が微量であれば, トレーサー動態観測時間中 $(B_{max} - C_{sp}) * K_{on}$ は, ほぼ一定と考えられ, k_3 をはじめとする各移行係数は, プラズマ中の非結合トレーサーの時間放射能曲線を入力関数として, 組織中のトレーサー集積の時間変化に対して線形な最小二乗法により, 定数として推定することが可能である。

計測時間中に, リガンドが大量に投与され C_{sp} が受容体密度 B_{max} に対して無視出来ない量に達すると k_3 は変動し, トレーサー動態の解析は非線形な問題となる。この非線形問題が解ければ, B_{max} についての情報も得られることになり, 幾つかの試みも知られているが, この条件を実現することは薬理効果の問題を含めて多くの困難があろう。

また, 投与トレーサーが脳内で代謝変化を受ける場合, 脳内のRI濃度は代謝産物のコンパー

トメントを持ち、この動態モデルを適応することは不適當となる。

2.1 定常な動態モデルによる定量解析

ヒトに対するポジトロンCT計測においてプラズマ中の非結合トレーサー濃度と脳中のトレーサー濃度の時間変動が観測されれば、定常なモデルによる動態解析が可能となる。しかしながら、現在ポジトロン標識トレーサーとして利用されているリガンドで、この条件を満たす物は少ない。多くは、プラズマ中の未変化体の抽出が困難であったり、または脳中で代謝変化を受け、RI集積として観測される数値から直接的にリガンドの集積を推定出来ないことが多い。11C-Ro151788は、プラズマ中の非結合トレーサー濃度が比較的容易に計測できる例の一つであり、放射線医学総合研究所で定量解析が試みられている。

2.2 参照法によるドーパミン受容体計測

血液中のリガンド濃度の計測が不可能な場合、対象部位と非特異的結合の動態がほぼ同一で、特異的結合が存在しない部位を参照領域とし、対象部位の非特異的結合の動態を代用する方法が取られる。現在、ドーパミン受容体に関して、この参照法を用いた動態解析が多用されている。(図2)

ポジトロン標識ドーパミン受容体マッピングトレーサーは、D₂受容体については11C-NMSPや11C-Racloprideが、D₁受容体については11C-SCH23390等が主に用いられているが、これらのリガンドでは、ドーパミン受容体の存在しない小脳のRI動態が線条体内の非特異的結合の動態とほぼ同一であると推測されるので、線条体内の特異的結合コンパートメントへの入力を小脳の動態で代用することが許されている。この仮定には、小脳と線条体での k_1 、 k_2 が同一であり、 k_1 、 k_2 に対して k_3 、 k_4 が小さいことが必要である。

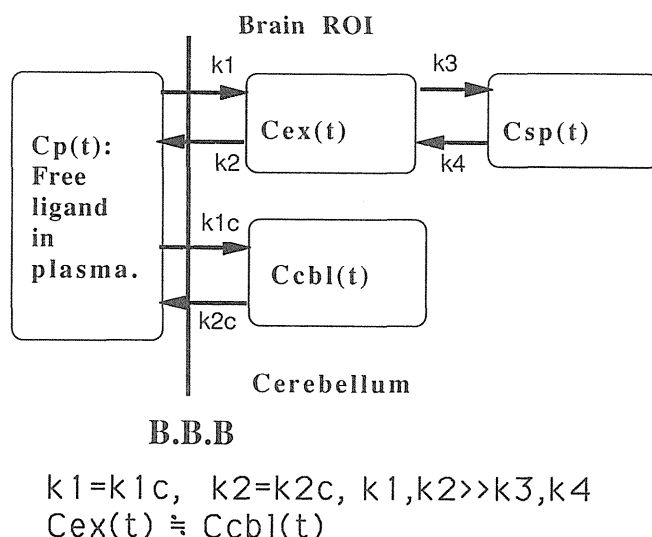


Fig.2 Schema of reference method.

参照法モデル

小脳の時間放射能曲線 $C_{cbe}(t)$ が線条体の特異的結合以外の要素 $C_{ex}(t)$ とほぼ等しく $C_{cbe}(t) \doteq C_{cbe}(t)$ とおければ、線条体の特異結合は線条体の全放射能と小脳の放射能との差として推測され、その動態は小脳を入力として解析可能となる。

(1) 11C-NMSPによる D_2 計測

11C-NMSPの場合 k_4 がほぼ0と置けるので時刻 T における線条体での特異的結合 $C_{sp}(T)$ は

$$C_{sp}(T) = k_3 \int_0^T C_{ex}(t) dt \quad (6)$$

であるので、線条体でのトレーサー濃度 $C(t)$ と小脳のトレーサー濃度 $C_{cb1}(t)$ の比の時間経過は

$$C(T)/C_{cb1}(T) = 1 + k_3 \int_0^T C_{ex}(t) dt / C_{cb1}(T) \quad (7)$$

となり小脳のトレーサー濃度 $C_{cb1}(t)$ は線条体の $C_{ex}(t)$ とほぼ同一と見なし、所謂正規化時刻として小脳の集積積分値と小脳の集積値との比をX軸にとりY軸に線条体と小脳のトレーサー集積比をプロットすると切片がほぼ1の直線が得られ、その傾きより k_3 を求めることができる。

(2) 11C-SCH23390による D_1 計測

k_4 は、0と仮定出来ないことから k_3 , k_4 双方を求めなければならない。モデルから特異的結合 $C_{sp}(t)$ は $C_{ex}(t)$ の畳み込み積分により $C_{sp}(t) = k_3 * C_{ex}(t) \odot \exp(-k_4 t)$ と示される。先と同様に小脳のトレーサー集積 $C_{cb1}(t)$ が $C_{ex}(t)$ の代わりに用いることができるので、従って簡単な最小自乗法により移行係 k_3 , k_4 を容易に推定できる。

以上が一般的な方法であるが、これらの方法は従来の動物実験に支えられた幾つかの仮定に頼っているものであり、時間分解能、空間分解能の向上したPETによる計測においても完全な方法であるとは、断定できない面がある。例えば線条体もしくは小脳の何らかの疾患により k_1 , k_2 に差異が生じた場合、ここに述べた方法は採用できないことになり、臨床的研究に適用する際の問題となっている。

2.3 直接法による11C-Racloprideを用いた D_2 定量計測

Fradeらは11C-Racloprideを用いた D_2 受容体の計測において連続採血とTLCによる分析により入力関数を求め、直接的な3コンパートメントの動態解析を行っている。このとき、高いSpecific Acti-vityのトレーサーと低いSpecific Acti-vityのトレーサーを用いScatchrd Plotを行い、ヒトの B_{max} , K_d , k_{on} , k_{off} を求める試みを行っている。

また、参照法の簡便な方法として特異的結合の時間放射能曲線の変曲点から結合能 k_3/k_4 を求める方法を用い、直接的なコンパートメント解析の結果と比較を行っている。この方法は $C_{sp}(t)$ の変曲点では

$$dC_{sp}(t)/dt = k_3 F - k_4 C_{sp} = 0 \quad (8)$$

よりこの時の F と C_{sp} との比

$$C_{sp}/F = k_3/k_4$$

は

$$= (B_{max} - B)/K_d \quad (9)$$

となり、Scatchrd Plotに用い、 B_{\max} と K_d に関して求めることができ、当然のことながら動態解析により求めた値とほぼ同一であった。

3. 動的な生体反応の計測可能性

動的変動するコンパートメントの解析

以上に述べた定量計測は、トレーサー動態の観測時間中、対象が定常状態にありコンパートメントが変動しないことが要求される。

しかしながら、マウスなどの動物については、強制水泳等の各種の刺激負荷により受容体とトレーサーの結合が変動することがすでに幾つか報告されている。この変動は短期的な変動であり、インピットで計測される B_{\max} 、 K_d の変動によるものとは考えられず、計測時の生体のなんらかの反応を反映していると考えられるべきである。

この変動を解析することにより神経系の機能に関して B_{\max} 、 K_d 以外の情報が得られる可能性が考えられる。

従って、生体に対する種々の物理的、薬物的な負荷による反応を投与したトレーサー動態の特性を検出できる解析が必要とされる。

特に、中枢神経系の特質である、刺激に対する比較的急速な反応をトレーサー動態上で観測、検出できるならば、トレーサー法の新しい可能性を示すことができよう。

この例として、強制水泳後のマウス脳内のRo15-1788動態変動に関して、強制水泳後の脳内の復帰過程を考慮した非線形トレーサー動態モデルと、このモデルを用いた解析例を紹介する。

強制水泳直後マウスに投与した3H-Ro15-1788は、明らかにコントロールと異なった時間放射能曲線を描くことが報告されている(井上)。この違いは、強制水泳後充分な時間の経過と共に減少し、消滅する。従って、この間コンパートメントの移行速度は強制水泳後の時間経過に従い変動しており、時間の関数であると考えられる。移行速度が時刻によって変動するとき、脳内の特異的結合コンパートメント $C_{sp}(t)$ と非結合トレーサー濃度 $C_{ns}(t)$ との間でのトレーサーの移動は次の式により

$$dC_{sp}(t)/dt = k_3(T)C_{ns}(t) - k_4(T)C_{sp}(T) \quad (10)$$

T : 強制水泳後経過時間

t : トレーサー投与後経過時間

$k_3(T)$ 、 $k_4(T)$: 時刻 T における移行速度

と示せる。

強制水泳後の復帰過程において、強制水泳の影響は強制水泳直後において最大であり以降、時間の経過に伴って、その影響は単調に減少していくと考えられることから、単純な近似として $k_3(T)$ 、 $k_4(T)$ を指数関数とし、

$$k_3(T) = k_{30} * \{1 - r_3 \exp(-\tau_3 T)\} \quad (11)$$

$$k_4(T) = k_{40} * \{1 - r_4 \exp(-\tau_4 T)\} \quad (12)$$

と想定し、最小二乗法で各々をさだめることを行った。

その結果、マウスの強制水泳後30分間の変動より、各々求めたところ

$$k_3(T) = 4.95 * \{ 1 - 0.8504 * \exp(0.0885 T) \} \quad (13)$$

$$k_4(T) = 0.235 * \{ 1 + 0.0794 * \exp(0.0489 T) \} \quad (14)$$

を得ることができた。

PETの本来の可能性として、トレーサー分布の計測以外に、生体内のトレーサー動態計測における時間分解能の向上が挙げられてきた。血流に関する以外に、この時間分解能の向上を生かした計測系は未だ確立していない。このように、コンパートメントの移行係数が時間変動するモデルでも、その時間変動を推定することが可能であった。これは、多くの仮定を想定した上での解析例であるが、PET計測上、種々の負荷による移行係数の変動も推定できる可能性を示し、新しい観点からの解析法の可能性を示すものとする。

4. 結 語

現在までのインビボでの受容体結合能の計測では、薬物負荷、加齢、その他刺激負荷など多くの状況でその変度が見られる(図3)。今後、このような生体の脳内の反応系を解明することがPETを用いた研究の大きなテーマとなることを願っている。

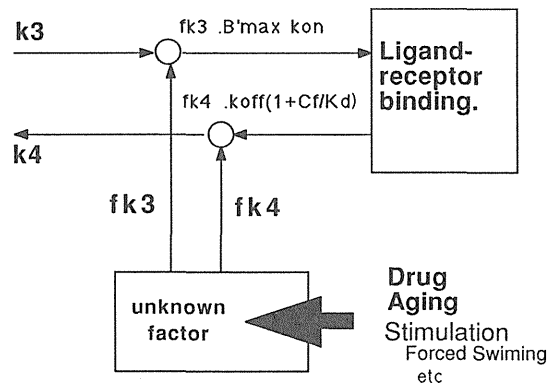


Fig.3 Schema of non steady kinetic model.

非定常トレーサー動態モデル

5 PETによるレセプター研究の現状

山崎 統四郎*

Present Status of Receptor Study Using PET

Toshiro Yamasaki

National Institute of Radiological Sciences
4-9, Anagawa 1-chome, Chiba, 260 Japan

Abstract

Initially, PET studies focused on the regional organ perfusion and energy metabolism. But the recent upsurge in interest in PET studies seems to be due to success in the noninvasive measurement of regional neuroreceptor binding in the brain.

Using PET scanner and ligands labeled with positron emitters, many kinds of neuroreceptor such as dopamine D1, D2, serotonin 5H-2, opioid, benzodiazepine, muscarinic cholinergic receptors have been possible to measure.

Since 1984, benzodiazepine receptor binding in the living human brain have been studied using ^{11}C labeled Ro15-1788 in our institute. In 1987, in addition to benzodiazepine receptor studies, we started dopamine D2 receptor and antidepressant binding site studies using ^{11}C labeled N-methylspiperone and cyanoimipramine respectively. And now dopamine D1 receptor studies using ^{11}C -SCH 23390 are being carried on in addition to the above.

In this presentation, a couple of data gotten in our institute with regard to aging effect on receptor binding, and typical PET receptor study data from other

* 放射線医学総合研究所

institutes were shown. Besides these usual tracer studies, examples of saturation and displacement studies were shown, which results showed a specificity of these receptor studies.

The most conspicuous feature of PET receptor study is to be an in-vivo receptor technic. And receptor measurement is one of the most important modalities in brain science, psychiatry, psychopharmacology and so on. Receptor study should be done not only in vitro but also in vivo. And discrepancies between in-vitro and in-vivo data might be the most important phenomenon in clarification of some pathogenesis.

1. はじめに

生体臓器を対象としたレセプター測定は一般にポジトロンCT(PET)によって行われる。将来的にはSPECTを用いた測定も可能となろうが、本稿では脳を中心としたPETによるレセプター測定のための標識リガンドの開発とその応用研究の現状を述べる。

従来PETを使ったとしても生体でのレセプターの測定が不可能であった理由は、レセプターへの親和性の大きいリガンドに、短時間(3半減期以内、 ^{11}C では20-60分程度)でポジトロン放出RIを標識することの難しさと、mgタンパク当りpmolオーダーの神経レセプターを測定対象とするために、極めて高い比放射能(20GBq/ μmol 前後)を持つ標識リガンドの合成が要求されることから、その技術開発にかなりの年月を要したためである¹⁾。また非特異結合の割合が少ないリガンドであることが要求されるし、脳内レセプターを測定の対象とする場合には血液脳関門を通過しやすい標識リガンドである必要がある。

2. トレーサ開発の現状

1 ドーパミン

従来から神経伝達物質や薬剤のレセプター測定のために種々の標識リガンドが開発されてきたが²⁾、ヒト生体脳で実際にレセプターが測定できるようになったのは、1983年のWagner H.N. Jrらによる ^{11}C -N-メチルスピペロン(NMSP)の開発とこれを用いたドーパミンD2レセプターの測定以降である²⁾。スピペロンはブチロフェノン系の抗分裂病薬であるが³⁾、同系統のものとしては、その後 ^{18}F -N-メチルスピロペリドール、 ^{18}F -フルオロエチルスピペロン等も開発され、D2レセプターの測定に用いられている。またスウェーデン・カロリンスカ研究所のFarde, L.らによりベンザマイド系の ^{11}C 標識リガンド・ラクロプライドが1985年に開発され³⁾、人体に應用されている。 ^{11}C -ラクロプライドはヒト生体脳で速やかに尾状核と被殻とに結合し、その結合には可逆性を有するなどの利点を持っている。D1レセプターについては、D1拮抗剤である ^{11}C -SCH23390が開発され利用されている(ミシガン大学、ジョンスホプキンス大学、カロリンスカ研究所、放医研)⁴⁾。またドーパミンを始めとするモノアミンの再吸収部位の測定が行われてい

るが、これは ^{11}C -ノミフェンシンや ^{11}C -コカインを用いたものですでにヒトにも応用されている⁵⁾。 ^{18}F をラベルしたものとしては ^{18}F -GBR131119が報告されており⁶⁾、いずれは臨床にも応用されよう。

2 セロトニン

セロトニン・レセプター(5 HT₂)に関しては ^{11}C 標識Br-LSD(ジョンズホプキンス大学)、 ^{11}C 標識ケタンセリン(フレデリックジョリオ研究所)などが開発されており、すでに脳や心筋での臨床研究が行われている。 ^{18}F 標識リガンドとしては、 ^{18}F -セテペロンが報告され、人体応用もなされている⁷⁾。

3 アセチルコリン

脳内のムスカリン様アセチルコリンレセプターの測定に関しては、従来からの ^{11}C 標識デキセチマイド、 ^{11}C 標識スコポラミンなどに加えて ^{11}C -トロパニールベンジレートや ^{11}C -N-メチル・ピペリジールベンジレートが開発されて、一部人体への応用も始められている。

ニコチン様アセチルコリンレセプターについても、 ^{11}C 標識ニコチンが開発されていたが、1988年に入りその臨床利用がなされた(カロリンスカ研究所)。

4 ベンゾジアゼピン

ベンゾジアゼピンレセプターには中枢性のものと末梢性のものがあるが、前者の測定を目的としたものとして、フレデリックジョリオ研究所のComar, D.らにより開発された ^{11}C -Ro15-1788が注目される。筆者らも1984年にその標識合成に成功し、その応用研究を行ってきた^{8,9)}。



Fig.1 Sequential healthy human brain PET images at basal ganglia level using ^{11}C -Ro15-1788. Left image was recorded during 0-5 minutes post tracer injection, and right one was taken during 15-20 minutes post tracer injection.

Table 1 Positron emitter labelled ligands for receptor study.

Dopaminergic	
Dopamine D1 :	^{11}C -SCH23390
Dopamine D2 :	^{11}C -N-Methylspiperone
	^{11}C -Raclopride
	^{11}C -YMO9151-2
	^{18}F -Haloperidol
	^{18}F -Fluoroethyl Spiperone
	^{18}F -Flouroraclopride
	^{76}Br -Bromoperidol
	^{76}Br -Bromospiperone
Serotonergic	
Serotonine 5HT2 :	^{11}C -Ketanserin
	^{11}C -Methyl-LSD
	^{18}F -Ritanserin
	^{18}F -Setoperone
Adrenergic	
	^{11}C -Propranolol
Monoamine re-uptake site	
	^{11}C -Nomifensine
	^{11}C -Cocaine
	^{18}F -GBR 13119
Cholinergic	
Muscarinic :	^{11}C -Dexetimide
	^{11}C -Tropanyl benzylate
	^{11}C -N-Methyl-4-piperidyl benzylate
	^{11}C -Scopolamine
Nicotinic :	^{11}C -Nicotine
Benzodiazepine	
Central type :	^{11}C -Ro15-1788
	^{11}C -Suriclone
	^{11}C -Ro15-4513
Peripheral type :	^{11}C -PK11195
Opioid	
mu type :	^{11}C -Carfentanil
	^{18}F -Cyclofoxy
mu, delta, kappa type :	^{11}C -Diprenorphine
Others	
Histamine H1	
Calcium channel	
Glutamate receptor channels (NMDA)	
Clozapine binding sites	
Cyanoimipramine binding site	
etc.	

図1は正常ボランティアでのベンゾジアゼピンレセプターの脳内分布図(基底核レベル)であるが、左に示す0-5分のイメージでは一部血流の影響も加わり中心灰白質が描出されている。右は15-20分のイメージで、レセプター分布を示すものと考えられる。R₀15-1788はアンタゴニストであるが、アゴニストとしては¹¹C-スリクロンが用いられている(ジョンズホプキンス大学)。

5 オピオイド

オピオイドレセプターについては、1984年ジョンズホプキンス大学のFrost J.J.らがその映像化に成功している。彼らはオピオイドのアゴニストであるカーフェンタニルに¹¹Cを標識して用いた¹⁰⁾。このほかアンタゴニストでは¹¹C標識ディプレノルフィンが使用されている。¹⁸F標識のものとしては、¹⁸F-サイクロフォキシマーが報告され、やはり人体応用がなされている。

6 その他

その他のものとして、向精神薬にポジトロンエミッターを標識し、その脳内での特異的な分布をみるものなどがあるが、これに該当するものとして、¹¹C-クロザピン(ウプサラ大)¹¹⁾や¹¹C-シアノイミプラミン(放医研)¹²⁾が開発されている。¹¹C-クロザピンは単一のレセプターへの選択性は劣るが、その特異的な分布は興味深く、薬理効果との兼ね合いからも、有益な情報が得られよう。

以上代表的な標識リガンドの開発の歴史と現状を述べてきたが、その他の主なものも含めると、表1に示す様なものが報告されている。この中のかかりのものが、ヒトへも応用されており、今後の研究成果が期待されている。

3. In-Vivoでの測定の意義と応用

生体臓器を対象として、レセプターなどの測定が可能となったことは、従来から培われてきた薬理的なデータ、なかんずくIn-Vitroのデータを、ヒト生体脳を対象としたIn-Vivoでの研究に発展せしめてくれるものである。

以下現在得られている代表的な研究成果を述べ、将来の可能性を示す。

1 加齢によるレセプター結合の変化

ドーパミンD₂レセプター結合の加齢による変化はジョンズホプキンス大学のWong D.F.らによりすでに報告されているが、筆者らも¹¹C-NMSPの線条体ドーパミンD₂レセプターへの結合が加齢と共に減少することを示した¹³⁾。図2は年齢の異なる2例の健常者における、¹¹C-NMSP静注後の脳および血中での放射能曲線を示したものである。年齢による線条体への集積率の違いが明瞭である。図3には健常者の9スライスレベルでの脳横断面(¹¹C-NMSP静注60-90分後)を示すが、基底核レベルで線条体への著明な放射能集積が認められる。図4は11例の健

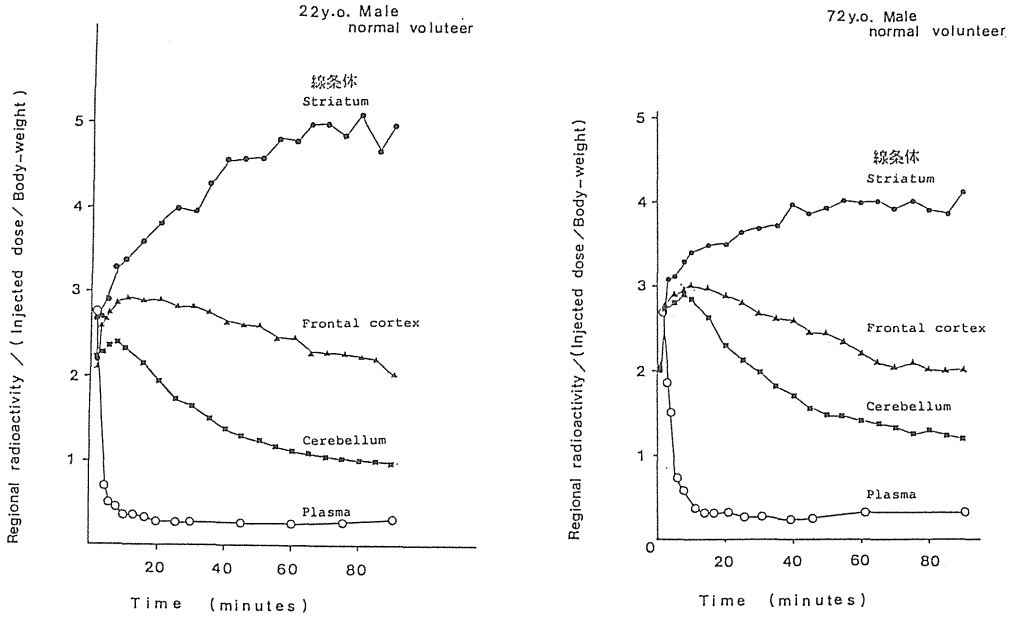


Fig.2 Time activity curves in two different aged healthy volunteers. Radioactivity of plasma (○) and uptake of ^{11}C -N-methylspiperone in striatum (●), frontal cortex (▲), cerebellum (■) against the time are shown. Note the difference between two subjects.

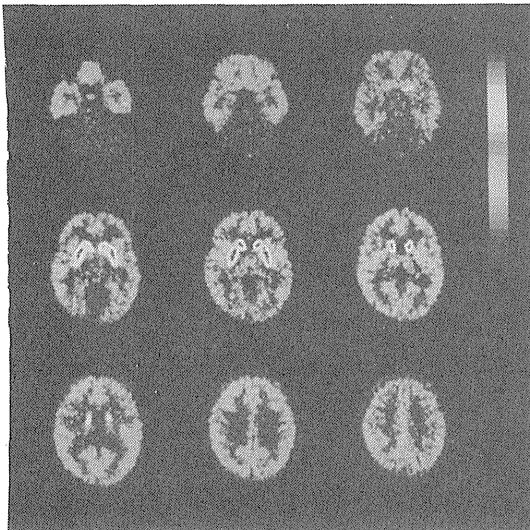


Fig.3 PET brain images in a healthy volunteer using ^{11}C -N-methylspiperone and a high resolution PET scanner.

常者における線条体のドーパミンD₂へのNMSPの結合速度定数(K_3)を示すが³, 加齢によるその低下が明瞭である。結合速度定数は、小脳にNMSPの特異結合部位が存在しないことを前提として、小脳の放射能動態を入力関数として算出した等価時間に対する線条体/小脳の放射能比の

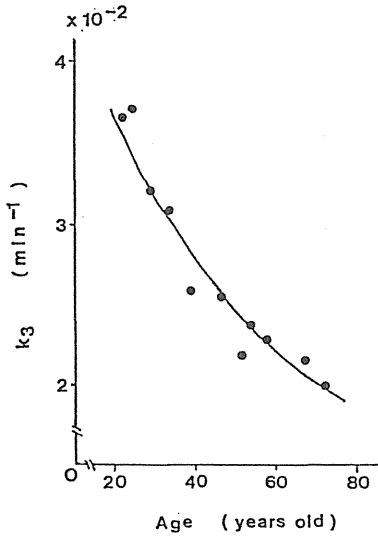


Fig.4 The association rate constant K_3 in healthy volunteers.

K_3 was calculated from the radioactivity ratio of striatum to cerebellum and the equivalent time. The K_3 value exponentially decreased depending on aging. That is, $\log(K_3)$ linearly declined with age ($y = -0.012 \times -3.08$, $r = -0.95$).

傾きから、算出した。

2 パーキンソン病におけるドーパミンD2レセプターの測定

PETによるパーキンソン病症例での線条体のドーパミンD2レセプターの測定はすでにいくつかの施設でなされているが、その結果は必ずしも一定ではない。しかし軽症例では線条体のD2レセプターは増加傾向を示し、病気の進展と共に正常化ないし軽度の減少傾向を示すようである。これらの結果はパーキンソン病の初期にドーパミンD2レセプターにup-regulationが働き、徐々にdown-regulationの状態へ移行するとする考え方に一致している。またHemi-Parkinson病症例でのPETデータでは、線条体のD2レセプター密度に左右差が認められなかったとする報告が多い。

3 てんかん症例における脳内レセプターの測定

¹¹C-カーフェンタニルはオピオイド μ レセプターに高い親和性を有するリガンドであるが、ジョンズホプキンス大学のグループは、これを側頭葉てんかん症例に応用した。すなわち片側側頭葉に焦点を持つ複雑部分発作例でのPET測定で、オピオイド μ レセプターがその焦点部位に増加していることを示している¹⁴⁾。

また¹¹C-Ro15-1788を用いた研究がSavic I.らによりなされているが、抗てんかん薬服用中の症例を対象としてベンゾジアゼピンレセプターの測定を行っている。焦点側と対例での比較でBmaxに有意差が認められ、しかも焦点側で低下を示したという¹⁵⁾。

4 精神分裂病症例等におけるドーパミンD2レセプター測定

精神分裂病は本来症候群と考えるべきものであり、そのすべてを同一の病因で説明すること

はできないが、抗精神病薬がドーパミンD2レセプターの遮断によりその効果を発現すること、および分裂病剖検脳でのドーパミンD2レセプターの数が増加しているという報告から、一部の精神分裂病では、ドーパミンないしそのレセプターの異常に基づくという仮説が出されている¹⁶⁾。このような背景からジョンスホプキンス大学の Wong, D.F.らは1986年に分裂病症例での¹¹C-NMSPを用いた脳基底核のD2レセプター密度のPETによる測定結果を発表した。これによると、分裂病群では、そのレセプター密度が正常対象群に比べて2-3倍増加していたという¹⁷⁾。また、彼らは精神病像を伴った感情障害例でも、分裂病群と同様の傾向を示したとも報告している。一方、カロリンスカ研究所のFarde, L.らの¹¹C-ラクロプライドによる報告では本疾患と正常者群との間にはレセプター密度に関する限り、差を認めないという¹⁸⁾。また彼らは¹¹C-N-メチルスピペロンを使い、Wong, D.F.らの方法に準じて、その追試を行っているが、分裂病群との間に差を認めなかったという。

5 薬物濃度モニタリングへの応用

治療時の薬剤濃度のモニタリングは血漿中の薬物濃度と臨床効果という関係で論じられている。しかし、血漿中濃度が同じでも、臨床効果は異なる可能性があり、レセプターへの結合を直接的に測定することがより望ましい。PETを用いることにより脳内レセプター結合の占拠率の測定は容易であり、その報告はすでになされている^{9,19)}。またこれを用いた血漿中濃度との相関も論じられている^{20,21,22)}。今後この方面への応用は大いに期待される。

4 キャリヤ負荷実験による特異性の証明

In-Vivoでレセプターを測定する場合、組織内レセプター密度はmgタンパク当たりpmolオーダーであるから、使用するトレーサ量(物質質量)は、これに対応する量でなければならない。すなわちトレーサの比放射能は十分に高い必要がある。例えばトレーサと同一の化合物で、非放射性的な物質を大量にキャリヤとして、同時に投与した場合には、放射性トレーサのレセプターとの特異的結合は阻害される。例えば図5, 6に示すように、¹¹C-Ro15-1788を投与して、これが脳内のベンゾジアゼピンレセプターに結合している時点で、非放射性的のRo15-1788を大量に静注した場合には、トレーサ量の放射性物質の結合は阻害され、結合部位から放射性トレーサが放出され、脳内の放射能は急速に減衰する。これをdisplacement studyという。同様にトレーサを静注する前に、キャリヤ(大量の非放射性的Ro15-1788)を内服させた場合にも放射性トレーサはレセプターにほとんど結合せず、PETイメージ上レセプターは描出されない。これはsaturation studyといわれる。以上のように、キャリヤを負荷した時に、その影響が認められる場合は、このポジトロントレーサ法による測定結果が特異的变化を捉えていることを示すものである。

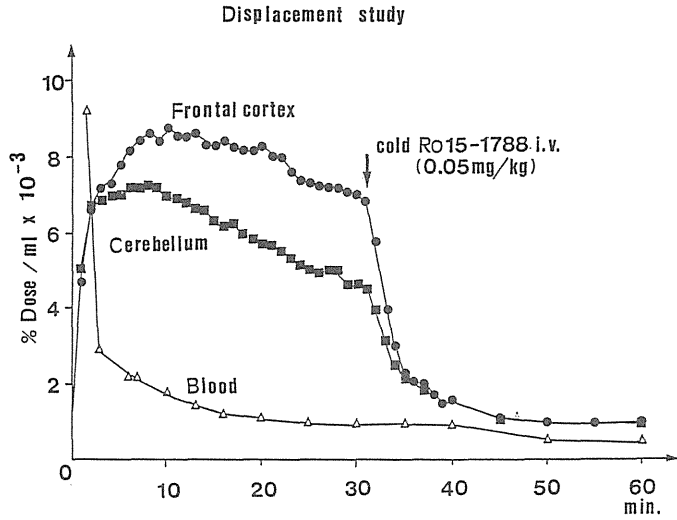


Fig.5 Displacement study (1).
Radioactivity (¹¹C-Ro15-1788) in the brain is washed out immediately after the carrier injection.

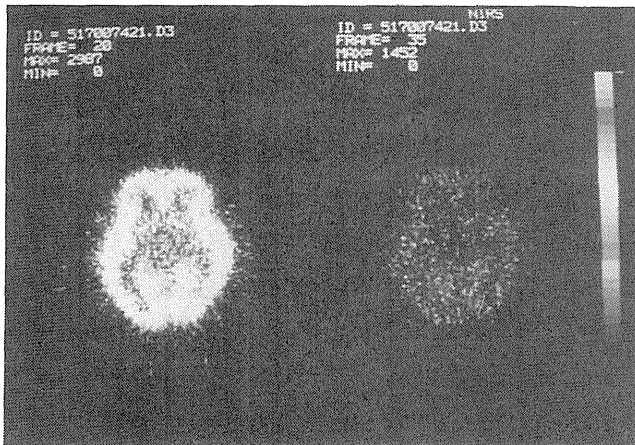


Fig.6 Displacement study (2).
Sequential PET images using ¹¹C-Ro15-1788 before and after the carrier injection. The image after the carrier injection shows no specific binding.

5 おわりに

PET測定の意義とその応用面での可能性は、測定に際して使用するトレーサによって異なる。脳に関していえば、一般に局所の血流やエネルギー代謝の測定が行われているが、最近では脳本来の機能である神経情報伝達に直接係わるものとして、レセプターその他、神経伝達物質や酵素活性の測定も始められている。特に生きた人間を対象としたPETによる脳内のレセプタ

一と神経伝達物質の測定は、脳を「こころ」との関連のもとに捉えるうえで、最も有効な手段となろう。これからの発展が大いに期待される。

参考文献

- 1) K. Suzuki, O. Inoue, K. Hashimoto, et al.: *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **36**, 971-976 (1985)
- 2) H. N. Wagner, Jr., H. D. Burns, R. F. Dannals, et al.: *Science* **221**, 1264-1266 (1983)
- 3) L. Farde, E. Ehrin, L. Eriksson et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **82**, 3863-3867 (1985)
- 4) L. Farde, C. Halldin, S. Stone-Elander, et al.: *Psychopharmacology* **92**, 278-284 (1987)
- 5) J. Tedroff, S-M. Aquilonius, P. Hartvig, et al.: *Acta Neurol Scand.*, **77**, 192-201 (1988)
- 6) M. R. Kilbourn, J. E. Carey, R. A. Koeppe, et al.: *Nucl. Med. Biol.*, **16**, 569-576 (1989)
Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B
- 7) J. Blin, G. Sette, M. Fiorelli, et al.: *J. Neurochem.*, **54**, 1744-1754 (1990)
- 8) H. Shinotoh, T. Yamasaki, O. Inoue, et al.: *J. Nucl. Med.* **27**, 1593-1599 (1986)
- 9) H. Shinotoh, M. Iyo, T. Yamada, et al.: *Psychopharmacology*, **99**, 202-207 (1989)
- 10) J. J. Frost, H. N. Wagner, Jr., R. Dannals, et al.: *J Comput Assist Tomogr.*, **9**, 231-236 (1985)
- 11) T. Lundberg, L. H. Lindström, P. Hartvig, et al.: *Psychopharmacology*, **99**, 8-12 (1989)
- 12) K. Hashimoto, O. Inoue, K. Suzuki, et al.: *Nucl. Med. Biol., Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B*, **14**, 587-592 (1987)
- 13) 伊豫雅臣, 山崎統四郎, 福田寛他: 核医学, **26**, 213-219 (1989)
- 14) J. J. Frost, H. S. Mayberg, R. S. Fisher, et al.: *Ann Neurology*, **23**, 231-237 (1988)
- 15) I. Savic, A. Persson, P. Roland, et al.: *The Lancet, October 15*, 863-866 (1988)
- 16) P. Seeman: *Synapse*, **1**, 133-152 (1987)
- 17) D. F. Wong, H. N. Wagner, Jr., L. Tune, et al.: *Science*, **234**, 1558-1563 (1986)
- 18) L. Farde, F-A, Wiesel, H. Hall, et al.: *Arch Gen Psychiatry*, **44**, 671-672 (1987)
- 19) L. Farde, F.-A. Wiesel, P. Jansson, et al.: *Psychopharmacology*, **94**, 1-7 (1988)
- 20) A. Wolkin, J. D. Brodie, F. Barouche, et al.: *Arch Gen Psychiatry*, **46**, 483-484 (1989)
- 21) M. Smith, A. P. Wolf, J. D. Brodie, et al.: *Biol Psychiatry*, **23**, 653-663 (1988)
- 22) M. Iyo, T. Itoh, T. Yamasaki, et al.: "Antipsychotics D-2 receptor occupancy and plasma concentration". *Biol Psychiatry*, in press.

II 臨床応用，循環器と腫瘍

1 N-13アンモニアによる局所心筋血流測定

氷見 寿治

2 ポジトロンCTによる心筋エネルギー代謝の現況と問題点

玉木長良他

3 ポジトロンCTによるがん診断のポテンシャル

福田 寛他

4 ポジトロン断層によるがん診断，治療効果判定

窪田和雄他

1 N-13アンモニアによる局所心筋血流測定

氷見 寿治*

ASSESSMENT OF REGIONAL MYOCARDIAL BLOOD FLOW WITH N-13
AMMONIA PET.

Toshiharu Himi
Third Department of Internal Medicine,
Chiba University Medical School

Abstract

Regional myocardial blood flow (RMBF) has been assessed with O-15 water, O-15 CO₂ and N-13 ammonia in Japan, and O-15 water has been used most commonly for quantitative measurement of RMBF with Iida's method. Though myocardial image quality with N-13 ammonia is superior to that with O-15 water or that with O-15 CO₂, RMBF was not assessed quantitatively with N-13 ammonia. We have attempted to assess RMBF non-invasively with N-13 ammonia and dynamic PET. Yoshida et. al applied the first-pass flow model to N-13 ammonia dynamic PET for measurement of RMBF. We could measure RMBF of the patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and could assess effects of vaso-dilating agents on RMBF non-invasively with this method. But this method does not take account of cross-contamination of recorded counts between myocardium and surrounding tissues, and hence we have applied factor analysis to dynamic PET for correction of that. It was suggested that cross-contamination in normal cases could be corrected by the factor analysis and there were few cross-contamination in the patients with HCM.

* 千葉大学

はじめに

現在日本における3大死因のひとつは心臓病であり、成人の心臓病の多くは冠動脈に病変のある虚血性心疾患である。そのため、これと関係の深い心筋血流の研究は循環器領域における重要なテーマの一つとなっている。

ポジトロンCTによる心筋血流の研究はO-15CO₂、O-15水、N-13アンモニア、Rb-82、Cu-PTSM等をトレーサーとして行われており、現在日本においてはそれらのうちO-15CO₂、O-15水、N-13アンモニアが用いられている。

各トレーサーによる画像

脳のPET検査でよく用いられるO-15CO₂ガス持続吸入法によって得られた健常例の画像をFig.1に示す。右上がO-15CO₂ガス吸入時の画像、左上がO-15COガスによる血液プール像、下がCO₂画像から血液プール像を減算して得られた心筋灌流画像である。この方法は肺からトレーサーが入るため画質が悪くなるとされ、ひろくは用いられていなかったが、実際にはここで示されているように十分に実用になる画質と思われる。

この方法においては投与されたトレーサーがまず左心房、左心室と左心系に入り、そして全身を循環した後に右心房、右心室の右心系にはいるためCO₂ガス像では右心系と左心系の血液プール間にトレーサーの濃度差ができる特徴がある。この特徴を利用してシャント性心疾患の検出や、心不全の評価等心筋血流以外の情報を得ることが可能である。

O-15水を静注して得られた画像をFig.2に示す。右上がO-15水を静注後1分後から90秒間の加算画像、左上がO-15COガスによる血液プール像、下がO-15水の画像から、血液プール像を減算した心筋灌流画像である。O-15水を用いた心筋血流に関する報告は数多くなされ、日本においては秋田脳研の飯田の方法による血流量定量法がよく用いられている^{1,2)}。

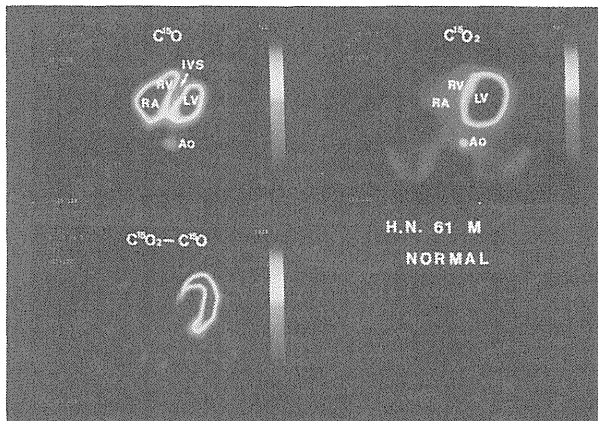


Fig.1 Images of a normal subject obtained with O-15 CO₂ and PET.

Upper left : The image was obtained after labeling of red blood cells with inhalation of O-15 CO.

Upper right : The image was obtained with continuous inhalation of O-15 CO₂. Lower : The image was obtained after subtraction of vascular pool activity from the CO₂ image.

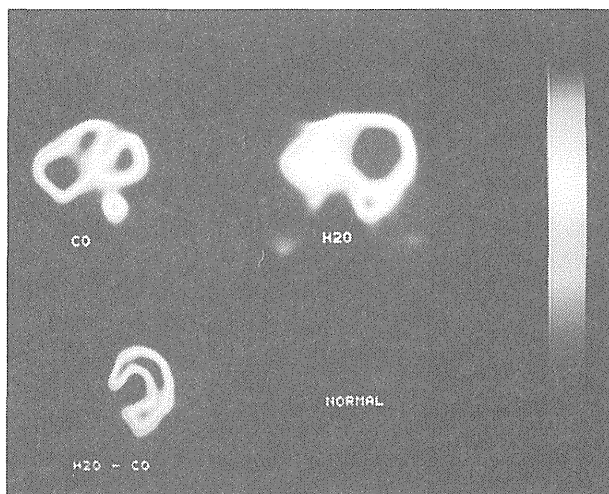


Fig.2 Images of a normal subject obtained with O-15 H₂O and PET.
Upper left : The image was obtained after labeling of red blood cells with inhalation of O-15 CO.
Upper right : The image was obtained after injection of O-15 H₂O. Lower : The image was obtained after subtraction of vascular pool activity from the water image.

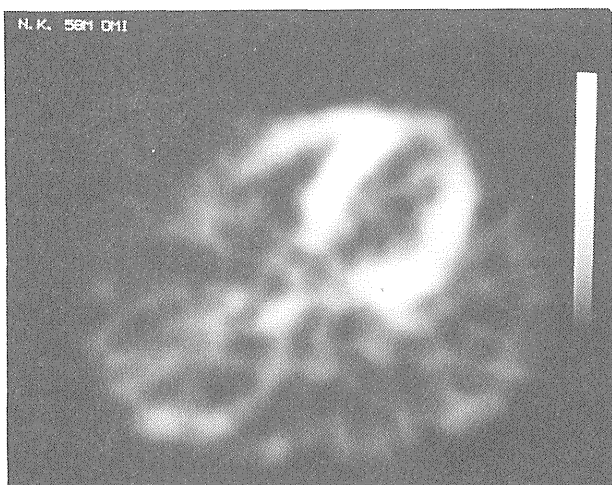


Fig.3 A midventricular image of a patient with anterior myocardial infarction obtained with N-13 NH₃ and PET.

N-13アンモニアの静注約5分後に得られた前壁梗塞例の画像をFig.3に示す。N-13アンモニアは心筋血流トレーサーとして比較的心筋への取り込み率が高く、投与後数分で心筋の放射能濃度が血液や肺等より十分に高い高画質の画像が得られる利点があり、N-13アンモニアを用いた心筋血流測定に関しても数々の報告がなされている^{3,4)}。

First-pass flow modelについて

我々は以前よりN-13アンモニアをトレーサーとし、first-pass flow modelを応用した方法により局所心筋血流量を評価してきた。この方法の原法はβプローブによるものであるが、それをダイナミックPETに応用したものである^{5,6)}。この方法では、トレーサー静注直後より1フレーム5.5秒連続20回のダイナミックデータ収集をおこない画像を作成した。なお、ここで装置の性能が許せば1フレームをより短時間とするのがさらに望ましい。

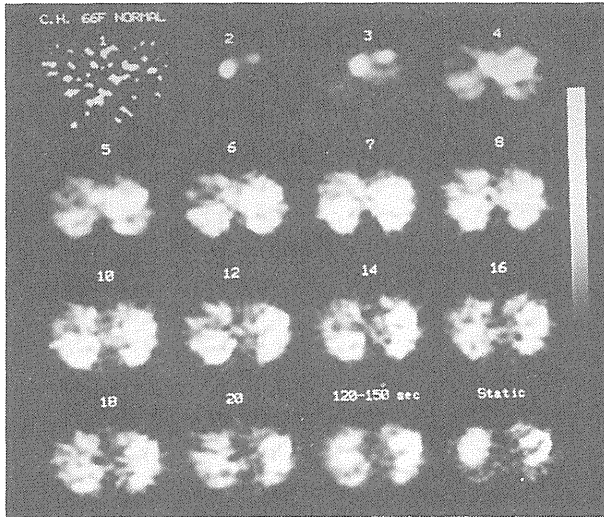


Fig.4 Serial PET images at mid-ventricular level in a normal subject obtained with bolus injection of N-13 NH₃. 5.5 second sampling time permits visualization of the initial passage of the tracer through the heart.

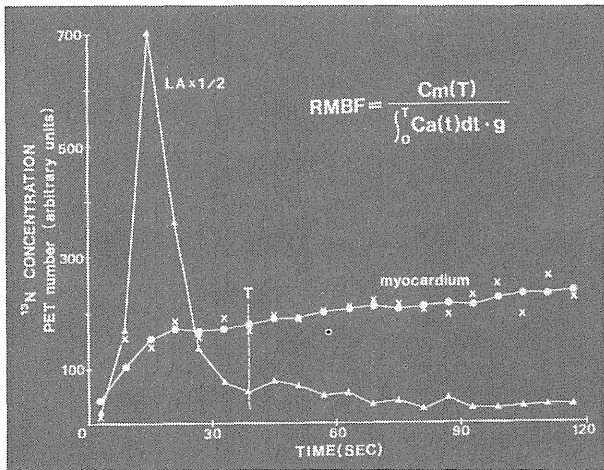


Fig.5 Myocardial and left atrial time-activity curves obtained from a patient with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) after bolus injection of N-13 NH₃. LA : left atrium, RMBF : regional myocardial blood flow, Cm(T) : activity in the myocardium at time T, Ca(t) : activity in the arterial blood at time t, g : myocardial density (1.05 g/ml)

Fig.4にそのようにして得られた健常例の画像を示す。トレーサーが右心系、左心系と流れていき、肺野、心筋、血液プール等のカウントがほぼ等しくなった後に肺、血液プールからトレーサーが洗い出され、心筋に集積する様子が見られる。

続いて心筋および血液プールに関心領域を設定してそれぞれのtime-activity curveを作成する。Fig.5に肥大型心筋症(HCM)の1症例における心筋および血液プールのtime-activity curveを示す。このとき血液プールとして心筋による影響を受けにくい左心房を利用した。そしてそれらのカーブから図右上に示した式を用いて、マイクロスフェア法と類似の方法で局所心筋血流量を算出する。

この方法の利点はトレーサー静注後1分以内の早期の画像を利用するために、アンモニアが酵素反応によってグルタミンプールに固定された時点を利用するよりもアンモニアの心筋への取り込み率が高いこと。同じく早期の画像を利用するためにアンモニアの代謝産物の影響を受

けにくいこと。画像上のデータのみから計算されるため採血が不要なこと等である。

しかし、現在のPET装置の空間分解能が心筋壁厚に対して十分ではなく、また心臓の動きの影響を受けるために得られたPET画像では心筋組織と周囲の組織の間で放射能濃度の混じり合いがおこるが、この方法ではそのことに対する補正がされていないという弱点がある。このため心筋壁の厚さが約10mm前後の一般的な症例において局所心筋血流量を定量的に求めるのはこの方法では困難である。そこで、我々はこの方法をHCMのような著しく心筋壁の厚い症例における局所心筋血流量絶対値の算出や、各種負荷試験における局所心筋血流量の変化の評価に用いた。

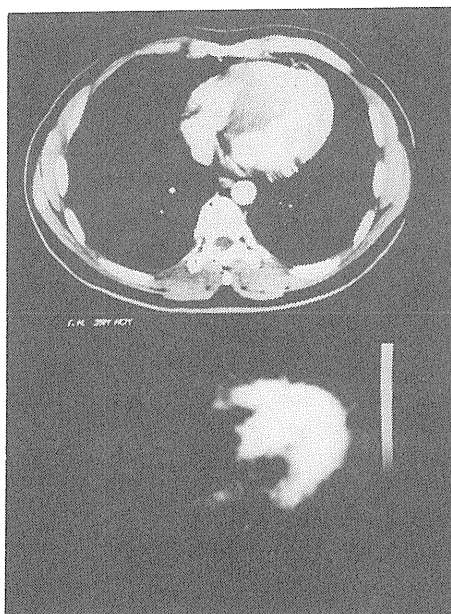


Fig.6 X-CT(upper) and N-13 NH₃ PET (lower) images of a patient with HCM.

Fig.6は検討に用いたHCMの1症例のX線CT像とPET像を示したものである。このような症例では心筋壁の厚さがPET装置の半値幅の2倍以上あるため、心筋内に関心領域を設定した場合、部分容積効果による心筋放射能濃度の過小評価はほとんど無視できる。

このような症例を用いて共同研究者の吉田がHCM患者の心筋の中隔、前壁、側壁の局所心筋血流量を測定した結果をTable.1に示す⁶⁾。

これらの症例の心筋血流量の平均値は、中隔55.9ml/min/100g、前壁64.1ml/min/100g、側壁68ml/min/100gと肥大の程度の強い中隔領域で血流量の低下する傾向が認められた。

Fig.7は前下行枝に狭窄のある狭心症例の安静時画像と、冠動脈拡張薬であるジピリダモール静注後の画像を示したものである。ジピリダモール投与後の画像では中隔から前壁にかけてトレーサの低集積領域が明瞭に出現している。このように負荷試験を行うことにより安静時の画像だけでは得られない情報が得られる^{7,8)}。

Fig.8は健常、肥大型心筋症(HCM)、虚血性心疾患の症例にジピリダモールを体重1kg当たり

Table 1 Regional myocardial blood flow measured from 13 patients with HCM.
(from Ref. No.6)

Patient no.	Age(yr)/sex	BP	HR	mMBF	RMBF		
					Septum	Anterior	Lateral
1	51/M	126/80	60	49.5	44.9	50.7	50.0
2	56/M	138/84	60	51.7	49.0	56.9	52.5
3	62/M	160/80	68	65.2	59.2	62.3	73.4
4	40/M	138/92	66	47.8	48.4	46.0	49.9
5	36/M	122/70	72	73.6	71.6	76.9	79.0
6	43/F	130/84	54	64.6	63.7	64.6	63.3
7	66/M	108/70	52	70.9	68.0	69.5	75.5
8	32/M	102/54	64	69.9	42.9	73.7	80.1
9	35/F	104/60	62	58.2	42.8	61.0	70.6
10	45/M	120/82	64	56.1	51.6	61.7	64.4
11	45/M	136/78	66	68.8	66.0	69.8	73.1
12	26/F	96/56	50	65.9	50.1	66.7	72.2
13	64/F	164/90	68	76.5	68.0	73.4	80.6
Mean				63.0	55.9*	64.1**	68.0
±SD				9.4	10.5	9.1	11.1

BP=blood pressure (mmHg); HR=heart rate (/min); MBF=myocardial blood flow (ml/min per 100g); RMBF=regional myocardial blood flow; mMBF=mean myocardial blood flow.

* P<.01 compared to anterior and lateral flow values.

** P<.05 compared to lateral flow values.

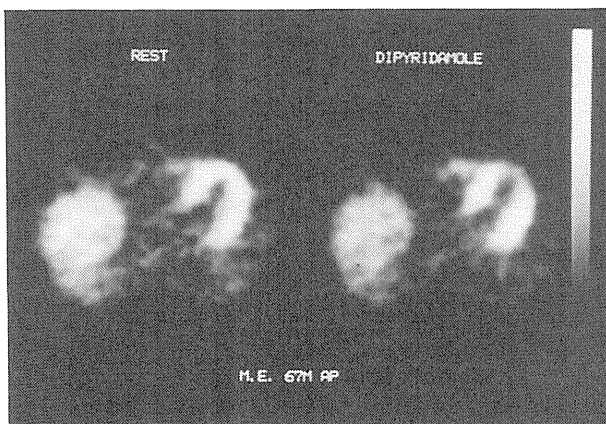


Fig.7 Midventricular images obtained with N-13 NH₃ at rest (left) and after dipyridamole infusion (right) from a patient with angina pectoris.

DIPYRIDAMOLE

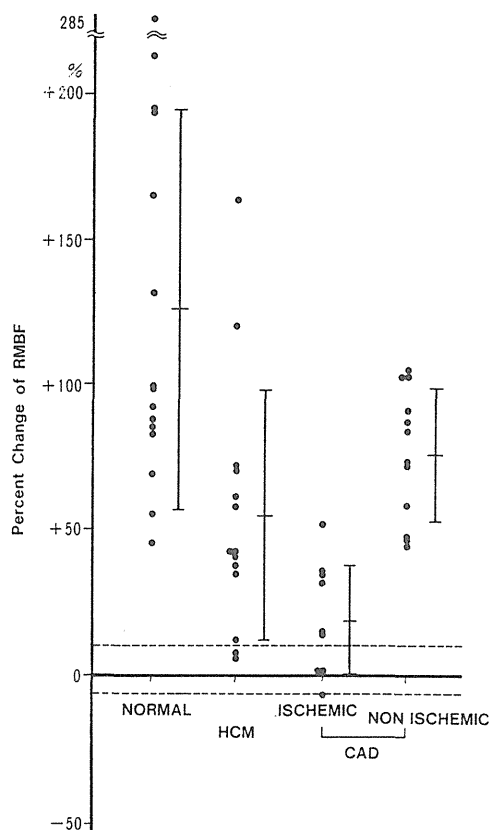


Fig.8 Percent changes of regional myocardial blood flow caused by dipyridamole infusion measured with PET and the first-pass flow model.
CAD : coronary artery disease

0.56mg静注した際の局所心筋血流量の変化率をFirst-pass flow modelを用いて求め、グラフにしたものである。この図では各症例の左心室心筋の中隔、前壁、側壁の3つの領域の変化率を、それぞれ1つの点で示してある。虚血性心疾患のうち冠動脈造影にて冠動脈に有意の狭窄のある部位の下流側の領域をischemic、有意の狭窄のない部位をnon-ischemicとした。健常、および虚血性心疾患のnon-ischemic領域では、平均値で約2倍に血流が増加しているのに対しHCM、虚血性心疾患のischemic領域における血流の増加が悪く、その部分で冠血流予備能が低下しているのがわかる。このことを虚血性心疾患などの冠予備能の評価に用いることにより、疾病の重症度や治療効果の判定に応用できると考えられる。

Fig.9は陳旧性心筋梗塞例の安静時の画像と、狭心症発作等の時に用いられるニトログリセリンを一錠(0.3mg)舌下させた後の画像である。ニトログリセリン投与後の画像において前壁から側壁領域の放射能濃度が安静時よりも上昇しているように見える。

ニトログリセリン一錠を舌下投与した際の局所心筋血流量の変化率をFig.10に示した。HCM、健常例では血流量はほとんど変化しなかったが虚血性心疾患群では平均10数%血流量が増加した。ジピリダモール投与と比較すると、同じ冠動脈拡張作用のある薬でも心筋血流に及ぼす影

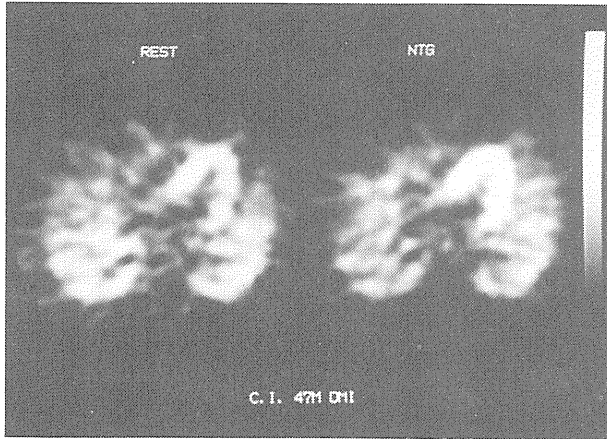


Fig.9 Midventricular images with N-13 NH₃ at rest (left) and after nitroglycerin (NTG) administration (right) from a patient with myocardial infarction.

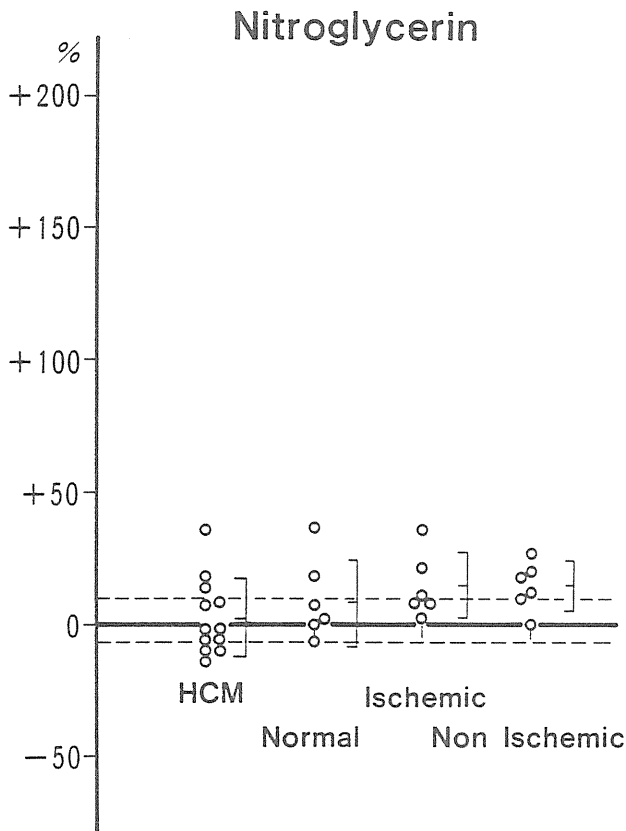


Fig.10 Percent changes of regional myocardial blood flow caused by NTG administration measured with PET and the first-pass flow model.

響はかなり異なっていることがわかる。

因子解析法による局所心筋血流量絶対値算出の試み

心筋血流量を定量化しようとする、前述のように心筋組織に対してPET装置の空間分解能

が相対的に低いこと、および心臓の動きのために心筋組織のactivityと周囲の組織のactivityの混じり合いが起り、このことが障害となる。アンモニアをトレーサーとした場合には心筋と周囲組織の混じり合いを補正する方法として、エコー法などで心筋壁厚を計測して補正する方法、心筋壁の部分の放射能濃度にガウス関数を当てはめて壁厚を算出して補正する方法、コンパートメント解析に混じり合いのパラメーターを組み込む方法等の報告があるが³、これらの補正法にも長所短所があり、一概にどれが最も優れているとは言えない^{9,10,11}。

我々はこの問題に対して因子解析法を用いた補正方法を考案し臨床例に応用した^{12,13}。ダイナミックPETにこの方法を用いることにより混じり合いを補正した真の心筋time-activity curveや、真の左室血液プールtime-activity curveを求めることができる。

対象は健常5例、肥大型心筋症3例。それぞれの症例の左心室中央部のスライスの中隔、前壁、側壁の3つの領域を対象としたが、肥大型心筋症ではそれらのうち壁厚が半値幅の2倍以上の部分のみを対象とした。

データ收拾の方法は前記のfirst-pass flow modelを用いたときと同じく、トレーサー静注後5.5秒20回の連続データ收拾を行い128×128ピクセル、半値幅約13mmの画像を作成し、それを用いた。

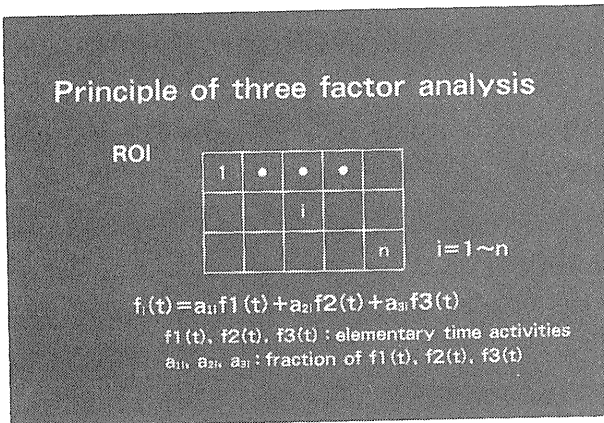


Fig.11 Principle of the three factor analysis.

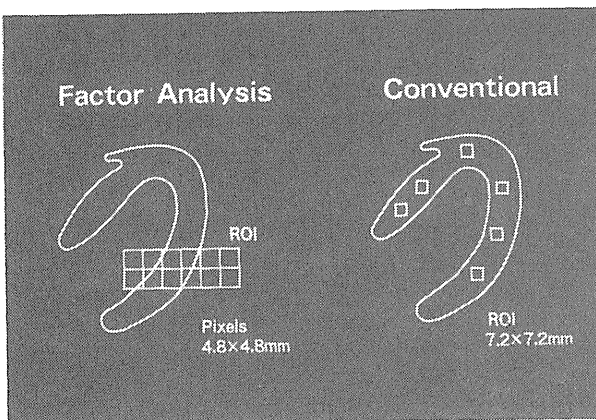


Fig.12 Regions of interest placed for the factor analysis (left) and for the conventional first-pass flow model (right).

3 因子による因子解析法の原理をFig11に示す。ここで、関心領域内の*i*というピクセルのtime-activity, f_i はそれを構成する f_1, f_2, f_3 という因子のtime-activityにそれぞれの含有率 a_{1i}, a_{2i}, a_{3i} を掛け合わせたものの和になる。例を挙げて言えば心室中隔にあるピクセルは心筋組織60%, 右室血液プール20%, 左室血液プール20%の成分からできている等ということである。

Fig12は因子解析法を用いたときと、従来の方法を用いたときの関心領域の取り方を比較したものである。左が因子解析法を用いた場合、右が従来の方法の場合を示す。因子解析法では今回は3因子法を用いたので左室腔、心筋、肺、あるいは右室腔、心筋、左室腔といったように3個の因子が入るように関心領域を設定した。このように設定した関心領域に対して遠藤らの方法による因子解析を施行した。

健常例の側壁に心筋の関心領域を設定した場合の心筋および左室血液プールのtime-activity curveを従来の方法と因子解析を用いた場合で比較したものをFig13に示す。心筋のカーブを比較すると因子解析を行ってない方のカーブは、はじめの部分に左室血液の影響によるピークがみられ、後半の部分では血液プールや肺の低いactivityと混じり合うため因子解析有りのカーブより低い値をとっている。HCM例の側壁に心筋の関心領域を設定して、同様にtime-activity curveを比較したものをFig14に示す。血液プールのカーブを比較すると因子解析無しの左室血液プールのカーブは心筋の混じり込みのために因子解析有りのカーブと比較してピークが低く、後半の時相では高い値を示している。

Fig15に、これらの因子解析を行ったカーブを用いてのfirst-pass flow model、および従来の方法によるfirst-pass flow modelから算出された局所心筋血流量を比較して示す。健常例においては因子解析を使用した場合は、使用しなかった場合と比較して約17%高い90ml/min/100gの値が得られ、従来安静時の局所心筋血流量とされている値とほぼ一致した。これは部分容積効果など周囲との混じり合いが補正されたためと考えられる。一方、HCMでは因子解析法を用

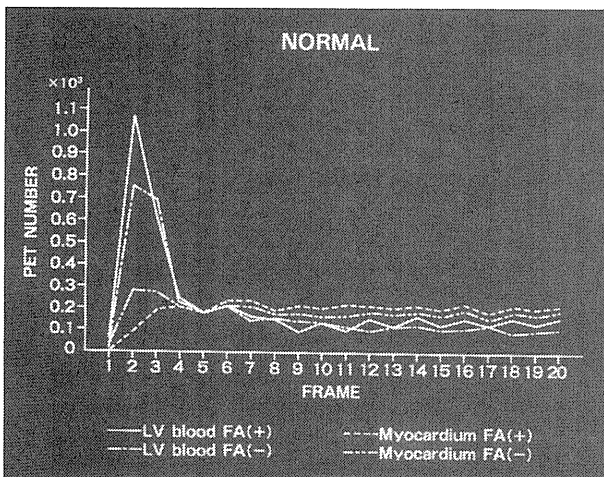


Fig.13 Time-activity curves of left ventricle and myocardium obtained with and without the factor analysis from a normal subject.

FA(+): time-activity curve generated from a ROI with the factor analysis, FA(-): time-activity curve generated from a ROI without the factor analysis.

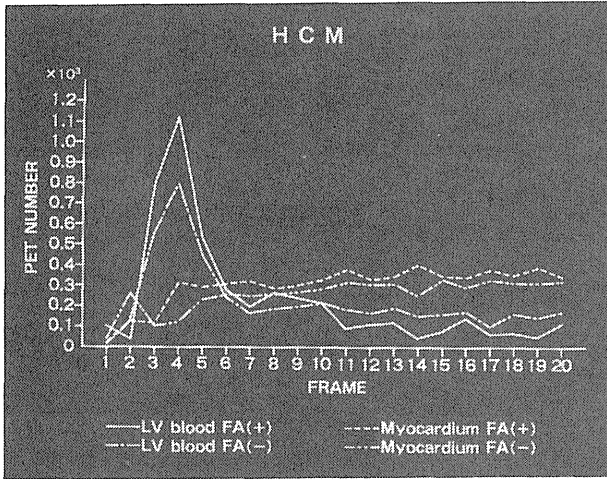


Fig.14 Time activity curves of left ventricle and myocardium obtained with and without the factor analysis from a patient with HCM.

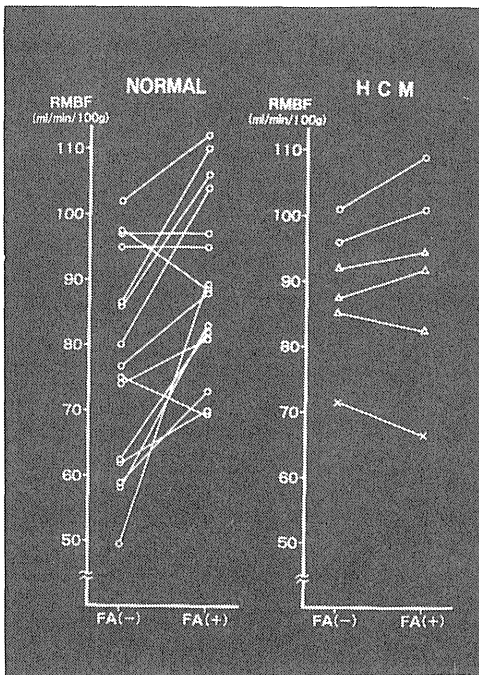


Fig.15 Comparison of regional myocardial blood flow calculated with and without the factor analysis.
 FA(-) : calculated without the factor analysis.
 FA(+) : calculated with the factor analysis.

いて求めた局所心筋血流量が89ml/min/100g, 因子解析法を用いないで求めた局所心筋血流量が91ml/min/100gと大きな違いは認められなかった。これは、今回のHCM症例は装置の半値幅に対して十分に心筋壁が厚い症例を用いたため、部分容積効果が従来の方法でも無視することができ、どちらの方法でもほぼ同じ値となったと考えられる。このように、N-13アンモニアPETに因子解析法を用いることは局所心筋血流量を非観血的に定量的に評価するのに有用と思われた。

おわりに

現在心臓のPET研究においては、心筋血流のみならず心筋代謝についての研究も盛んに行われているが³、心筋血流の変化によって心筋代謝の状態が大きく変化することはよく知られており、心筋代謝について検討する場合に心筋血流量を常に把握しておく必要がある。

さらに、今後も各種のトレーサーによって心筋に関するいろいろな情報が得られるようになると予想されるが³、心筋血流についての情報はそれらと対比する上で常に必要とされていくものと思われる。

参考文献

- 1) Iida H, Kanno I, Takahashi A, et al.: Measurement of absolute myocardial blood flow with $H_2^{15}O$ and dynamic positron emission tomography. *Circulation* **78** : 104-115, 1988.
- 2) Bergmann SR, Fox KAA, Rand AL, et al.: Quantification of regional myocardial blood flow in vivo with $H_2^{15}O$. *Circulation* **70** : 724-733, 1984.
- 3) Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, et al. N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation* **63** : 1259-72, 1981.
- 4) Wisenberg G, Schelbert HR, Hoffman EJ, et al. In vivo quantification of regional myocardial blood flow by positron-emission computed tomography. *Circulation* **63** : 1248-58, 1981.
- 5) Mullani NA, Gould KL : First-pass measurements of regional blood flow with external detectors. *J. Nucl. Med.* **24** : 577-581, 1983.
- 6) Yoshida K, Endo M, Himi T, et al. Measurement of regional myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy : application of the first-pass flow model using ^{13}N ammonia and PET. *Am. J. Physiol. Imag.* **4** : 97-104, 1989.
- 7) Schelbert HR, Wisenberg G, Phelps ME, et al. Noninvasive assessment of coronary stenosis with myocardial perfusion imaging during pharmacologic vasodilatation : VI. Detection of coronary artery disease in human beings with intravenous nitrogen-13 ammonia and positron computed tomography. *Am. J. Cardiol.* **49** : 1197-1207, 1982.
- 8) 氷見寿治, 遠藤真広, 加賀谷秋彦, 他. ポジトロンCTによる局所心筋血流量の測定—ジピリダモール負荷についての検討—. *核医学* **25** : 451-454, 1988.
- 9) Ratib O, Schelbert HR, Bidaut J, Krivokapich J, Phelps ME. Automated quantitative analysis of cardiac positron emission tomography (PET) studies (Abstr). *J. Nucl. Med.* **29** : 867, 1988.
- 10) Endo M, Yoshida K, Iinuma T. et al. Noninvasive quantification of regional myocardial blood flow and ammonia extraction fraction using nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *Annals Nucl. Med.* **1** : 1-6, 1987.
- 11) Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, et al. Noninvasive quantification of regional blood

flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *J. Am. Coll Cardiol* **15** : 1032-42, 1990.

- 12) Endo M, Yoshida K, Inuma T, et al. Correction of activity cross-contamination between myocardium and cardiac cavity in quantitative PET using factor analysis (Abstr). *J. Nucl. Med.* **29** : 866, 1988.
- 13) Himi T, Endo M, Nakagawa K, et al. Quantitative assessment of regional myocardial blood flow using N-13 ammonia PET and factor analysis (Abstr). *J. Nucl. Med.* **31** : 804, 1990.

FDG uptake index as a fraction of injected dose (% dose/100g tissue). This index correlated well with myocardial metabolic rate of glucose by Phelps method in the fasting condition, although the correlation was not well in the postprandial condition. This simple quantification of FDG uptake seems to be valuable for an accurate identification of ischemic myocardium, particularly in fasting condition.

Dynamic PET study after C-11 palmitate injection has been used for estimate of fatty acid utilization. The first component of the washout from the myocardium is considered as rate of beta-oxidation. However, the washout of this tracer seems to be strikingly different between the fasting and postprandial conditions. To evaluate tissue abnormalities in respect of derangement of energy metabolism, analysis of oxygen metabolism using C-11 acetate or O-15 oxygen may be needed in the near future which is not dependent on plasma substrate levels.

Key words : positron emission tomography

myocardium

F-18 deoxyglucose

C-11 palmitate

1 はじめに

ポジトロンCT(PET)は、生体内の生理的、生化学的現象をin vivoでとらえられることができ、かつ適切なモデルによりその現象を定量的に解析することも可能である。循環器領域においては、脳、腫瘍と共にPETが役立てられている主要な領域のひとつである。

循環器領域でのPET検査は、心筋血流の解析と共に心筋エネルギー代謝の評価、さらにはレセプターなどの解析が中心に進められている。ここではPETによる心筋エネルギー代謝解析の手法とその問題点について述べてみたい。

2 心筋エネルギー代謝

心筋のエネルギー源は遊離脂肪酸の β 酸化とブドウ糖の解糖系が主である。酸素の供給の十分な健常心筋では空腹時にその約60%以上を脂肪酸の β 酸化に依存している。酸素供給の低下した虚血心筋では解糖系に移行する。虚血の程度が著しくなるほど、解糖系の中でも嫌気性糖系の占める割合が大きくなる。この状態が長く続くとはや代謝の営まれない心筋壊死の状態となる^{1,2)}。一方食後血糖が高く、インスリン値も高い状態では、健常心筋においても脂肪酸の β 酸化は抑制され、好気性糖代謝が主となる。このようにPETにより心筋エネルギー代謝の基質の利用率を解析することにより、病的心筋の状態を詳細に検討することができる。ただし被験者の食事の状況によっても、エネルギー基質が容易に変わりうることも知る必要がある。

3 PETによる糖代謝の解析

糖代謝の計測に最もよく用いられるのがF-18 fluorodeoxyglucose(FDG)である。心筋ではN-13アンモニアまたはO-15水による心筋血流検査と併用することにより評価している。定性的には血流が正常な領域は健常心筋、血流が低下し糖代謝の亢進した虚血心筋、血流と糖代謝ともに低下した梗塞心筋の3つに区別することが可能である³⁻⁵⁾。

図1に前壁梗塞側のN-13アンモニアによる安静時、運動負荷時血流分布像と、FDGによる糖代謝像を示す。負荷により虚血の誘発された領域に一致して糖代謝の亢進がみられ、エネルギー代謝の観点からも虚血心筋の存在することが示唆される。このような糖代謝の検討は、虚血巣を陽性描出させる目的で安静空腹時に検査を施行している。しかしこの検査を食後血糖やインスリン値の高い時期に施行すると全く異なったパターンを示す。

図2に下壁梗塞側の血流像と空腹時および食事摂取後の糖代謝像を示す。血流の低下した側後壁の糖代謝は、空腹時には亢進するのに対し、食事摂取後には低下して見える。すなわち前者では虚血心筋、後者では梗塞心筋と判定されてしまうことが考えられる。これは健常心筋が血糖やインスリンの値により、FDG集積を抑制したり逆に亢進させたりしているためであり、このような定性的判定法では、空腹時検査には虚血心筋を過大評価し、逆に食事摂取後には過少評価する可能性が示唆され、いずれにせよその判定には十分注意する必要がある。とりわけ空腹時検査で健常心筋のFDGの集積が抑制される場合、わずかなFDG集積を過大評価する危険性が高く、FDGの心筋への集積の何らかの定量的評価が必要と考えられる。また空腹時には健

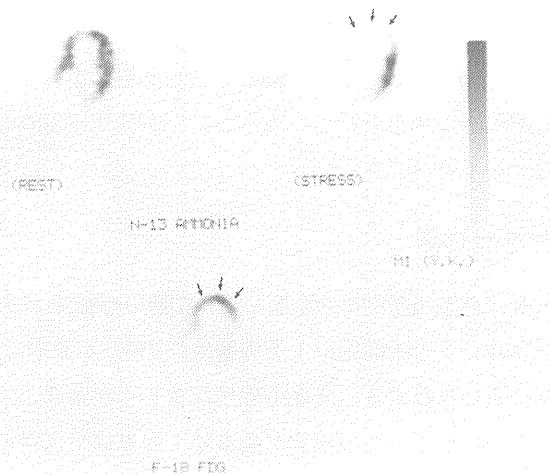


Fig.1 One representative slice of resting (top left) and stress (top right) N-13 ammonia perfusion and FDG glucose utilization (bottom) images of a patient with anterior wall myocardial infarction. Note stress induced ischemia corresponding to the enhanced FDG uptake in anterior wall (arrows).

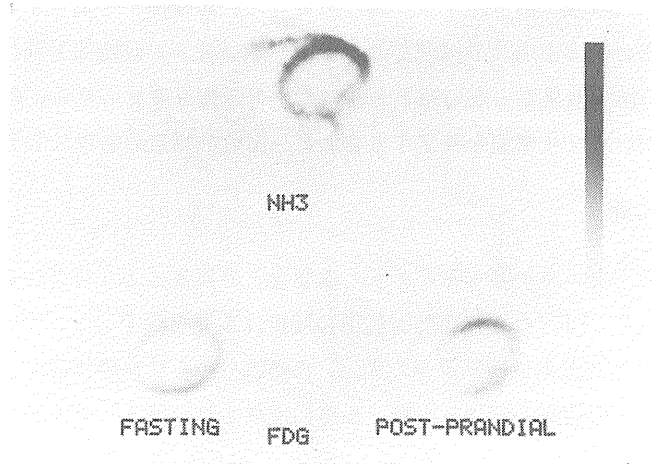


Fig.2 N-13 ammonia perfusion image (top) and FDG glucose utilization images on fasting (bottom left) and on postprandial (bottom right) conditions. An increased FDG uptake with mismatch with perfusion is noted in fasting condition, which is not well shown on the postprandial condition.

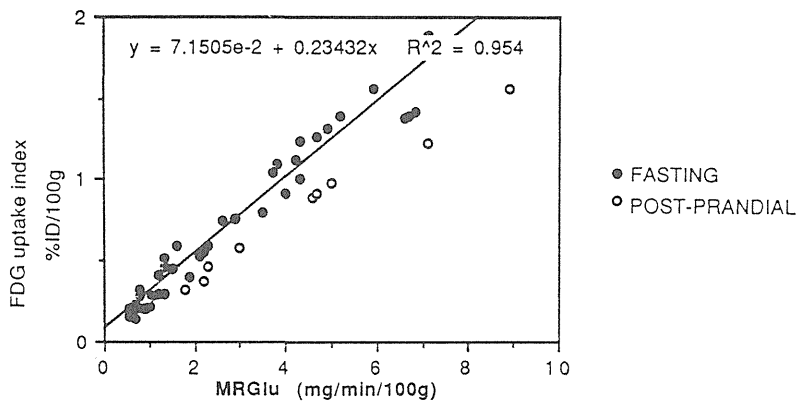


Fig.3 Correlation of FDG uptake index with myocardial metabolic rate of glucose.

常心筋へのFDGの集積が不均一となるとの指摘もあり⁶⁾、何らかの正常値の決定も必要と考えられる。

FDGを用いた糖代謝の解析には種々の方法があるが⁷⁻¹⁰⁾、ここでは採血なしに一回のemission scanのみからFDG集積の定量化を試みた。すなわち投与量(mCi)に対する心筋局所のFDG集積を算出した。その際あらかじめファントムを用いてキューリメータとPETカウンタとの関係をcalibration factorとして算出しておいた。得られたFDG uptake indexとphelp法⁸⁾により算出された心筋局所のブドウ糖消費量(MRGlu)との間には、空腹時検査の場合には $\gamma=0.97$ の高い相関が得られた(図3)。これに食事摂取後の成績を加えてみると明らかに回帰直線よりずれており、食事摂取量後にはこの指標は用いられないことが示唆された¹¹⁾。これは絶食時には血中

からの消失が比較的緩慢であり、かつ一定であること。血糖値が一定などの優利な条件であるためと考えられる。食事摂取後の検討では、血糖やインスリンが時間と共に大きく変動すると共に、血中からの消失も早く一定の値をとりにくい可能性も考えられる。今後このようなFDG集積の簡便法を用いて、正常値を決定すると共に、虚血の判定の参考にしていく予定である¹¹⁾。

4 脂肪酸代謝

脂肪酸が心筋の主なエネルギー源であり、虚血などの異常により容易にその利用が障害されることを考慮すると、PETによる脂肪酸代謝の解析は重要な鍵をもつはずである。図4に脂肪酸代謝経路とPET用の放射性医薬品を示す。C-11標識パルミチン酸は最もよく用いられている物質であるが、血中の遊離脂肪酸と同様、心筋に摂取された後、一部貯蔵型の脂質プールにはいるが、残りはミトコンドリア内にはいり、 β 酸化を受けて、アセチルCoAとなる。さらにTCA回路で酸化されて多くのATPを産生する。C-11オクタノールは炭素鎖の短い脂肪酸で、 β 酸化の経路に直接はいる。さらにC-11酢酸はアセチルCoAとなってTCA回路にはいるため、TCA回路の活性ひいては酸素代謝を直接計測することのできる物質である¹²⁾。

図5は健常人にC-11パルミチン酸投与後の2分ごとの動態画像を示す。投与6分以内に左室心筋が描出され、その後酸化を受けて心筋から洗い出されてゆくのがわかる。一般にC-11パルミチン酸の心筋からの洗い出しは二相性を示し、その早期の洗い出しが β 酸化を反映するとされる¹³⁾。そこで同じ健常人に食事摂取の後に再検したところ、心筋への摂取が低下し、その洗い出しも著明に遅延することが示された(図6)。このように食事摂取後は解糖系が主になるため、脂肪酸の β 酸化が抑制されることがPET検査にて示されたわけである。

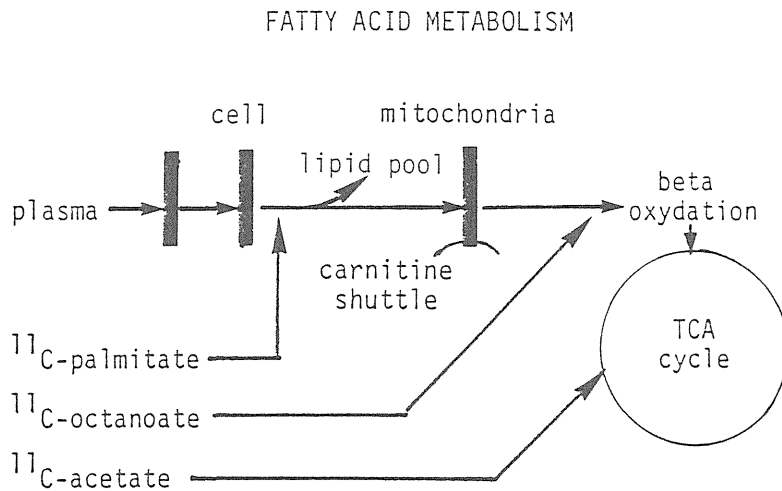


Fig.4 Metabolic pathway of fatty acids in the myocardium and appropriate PET tracers.

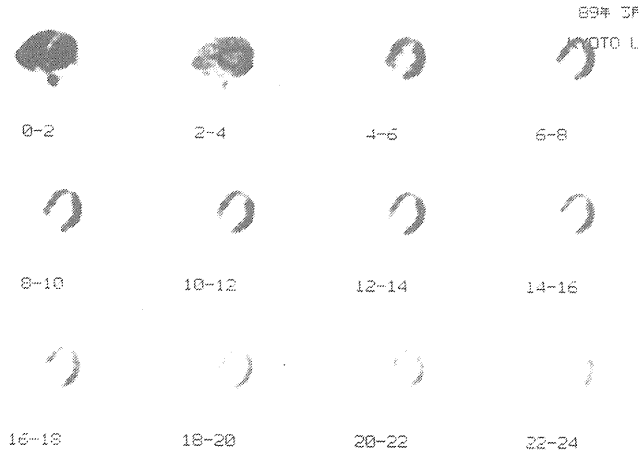


Fig.5 Serial PET images of a normal volunteer after injection of C-11 palmitate.

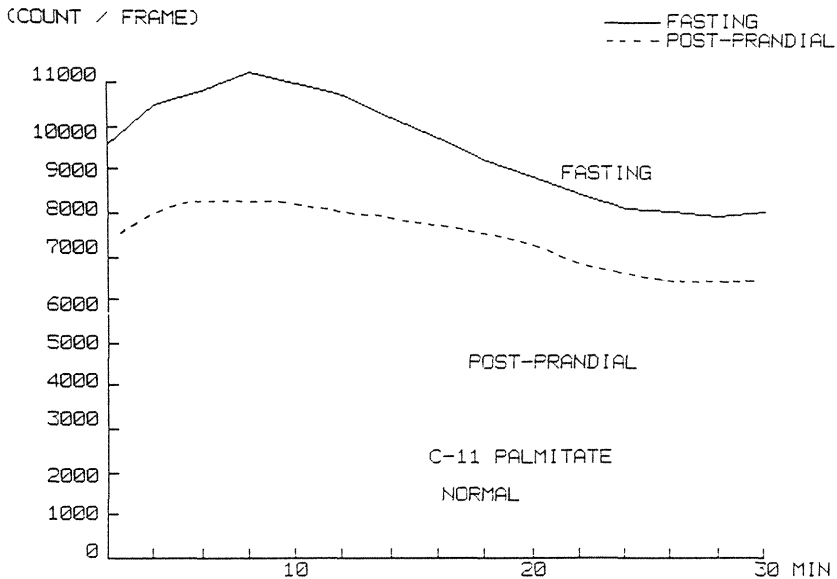


Fig.6 Clearance of C-11 palmitate in the normal myocardium in fasting condition and postprandial condition.

C-11パルミチン酸による脂肪酸代謝の定量的測定にはいくつかの問題点が指摘されている。ひとつは図4に示したようにその代謝経路が複雑であり、適切なコンパートメントモデルの作成が困難な点である。またback diffusionも少なくなく、洗い出しの解析にも問題が残されている。さらには図6にも示したように、食事の有無により脂肪酸代謝が大きく変化することも解釈上問題となる。この点でエネルギー基質の影響をあまり受けにくいC-11酢酸などによる酸素代謝の解析が、病的心筋の病態を評価する上でより役立つ可能性がある¹⁴⁾。

5 おわりに

PETによる心筋エネルギー代謝解析の紹介と共に現状の問題点を述べた。心筋がエネルギー源として糖と脂肪酸の両者をたくみに使い分けている点は脳や他の臓器と大きく異なる点である。脂肪酸から糖代謝への移行が生理的状況なのか、それとも病的現象なのかを正しく理解することが、PETの所見を解釈する上で極めて重要と考えられる。

参考文献

- 1) Neely JR, Rovetto MJ, Oram JF : Myocardial utilization of carbohydrate and lipids. *Prog Cardiovasc Dis* **15** : 289-329, 1972.
- 2) Liedtke AJ : Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. *Prog Cardiovasc Dis* **23** : 321-336, 1981.
- 3) Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME, et al : Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography, ^{18}F -labelled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation* **67** : 766, 1983.
- 4) Tillisch JH, Brunken R, Marshall RC, et al.: Prediction of cardiac wall motion abnormalities predicted by using positron tomography. *N. Engl. J. Med.* **314** : 884-888, 1986.
- 5) Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, et al.: Relation of left ventricular perfusion and wall motion with metabolic activity in persistent defects on thallium-201 tomography in healed myocardial infarction. *Am J. Cardiol.* **62** : 202-208, 1988.
- 6) Gropler RJ, Ree KJ, Moerlein SM et al.: Regional variation in myocardial accumulation of F-18 fluorodeoxyglucose in fasted normal subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* **15** : 80A, 1990 (abstr)
- 7) Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al.: The (^{14}C)-deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization : Theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J. Neurochem.* **28** : 897-916, 1977.
- 8) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (^{18}F)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose : validation of method. *Ann. Neurol.* 1979 ; **6** : 371-388.
- 9) Ratib O, Phelps ME, Huang SC, et al.: Positron tomography with deoxyglucose for estimating local myocardial glucose metabolism. *J. Nucl. Med.* **23** : 577-586, 1982.
- 10) Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1983 ; **3** : 1-7.
- 11) Tamaki N, Yonekura Y, Kawamoto M, et al.: Simple quantification of regional myocardial uptake of fluorine-18-deoxyglucose in the fasting condition. *J. Nucl. Med.* **32** : 2152-2157, 1991.

- 12) Brown MA, Marshall DR, Sobel BE, et al.: Delineation of myocardial oxygen utilization with carbon-11 labeled acetate. *Circulation* **76** : 687-696, 1987.
- 13) Schon HR, Schelbert HR, Najafi A, et al.: C-11 Labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron computed tomography : I. Kinetics of C-11 palmitic acid in normal myocardium. *Am. Heart J.* **103** : 532-547, 1982.
- 14) Buxton DB, Nienaber CA, Luxen A, et al.: Noninvasive quantitation of regional myocardial oxygen consumption in vivo with $[1-^{11}\text{C}]$ acetate and dynamic positron emission tomography. *Circulation* **79** : 134-142, 1989.

well differentiated spontaneous hepatoma of C3H mice was as high as that in the normal liver. While those in poorly differentiated hepatoma and other tumors were very low compared to the liver. That means the C3H hepatoma maintained high activity of galactose metabolism even after malignant transformation. Clical PET study also showed very high uptake in the hepatocellular carcinoma which is derived from hepatocells but very low in the metastatic liver tumors which are derived from other cells.

These informations obtained by this approach are not always connected with tumor viability but indicate the degree of differentiation in the tumor and will be useful for the biological characterization of the tumors.

1. はじめに

がんは限りない増殖能を持つという点では一度分化した正常組織が脱分化(先祖帰り)したものと考えることができる。したがって、がんが悪性化すればするほど増殖が旺盛になり、発生母地の分化形質は失われていく。しかし、一方では、がんを分化の異常・停滞としてとらえる考え方がある。すなわち、幹細胞から機能細胞へ分化する過程のなんらかの遺伝子発現の異常により、細胞の増殖停止・分化がおこらずに無限の増殖能を獲得したものとする考え方である。したがって、あるがんの分化度、形質発現の程度は発生母地細胞の分化度によって規定されていることになる。白血病にはいくつかのタイプが知られているが、これらは正常血球細胞分化の過程のいくつかの未分化な芽細胞と対応することが知られている。

このようにがんは脱分化と分化の停滞という、一見あい反する現象を合わせもっていることになる。

そこで、がんを攻めるには、この両面からのアプローチが必要である。すなわち、1)増殖能はどれだけか、2)発生母細胞の違いによる特異的分化形質をどれだけ残しているかという2つの観点である(表1)¹⁾。前者については、Warburg以来、多くの研究者により移植肝癌の増殖速度(悪性度)と解糖能(グルコース代謝)が相関することが明らかにされている。ポジトロンCTを用いる研究では、糖代謝の指標としてグルコースの類似体である¹⁸F-FDGを用いることができる。また、糖以外にもアミノ酸、核酸代謝もがんの悪性度と相関することが知られており、ポジトロン標識化合物としてはそれぞれ¹¹C-メチオニン、¹¹C-チミジンあるいは¹⁸F-フルオロデオキシウリジンなどを用いることができる(表1)。

がんの増殖能と関係するこれらの化合物を用いれば、悪性度の診断、治療法の選択および治療効果の判定など、がんの治療を適切に行うために不可欠な情報が得られると考えられる(表2)。この分野の詳細については次章で窪田らにより述べられる。

一方、後者のがん細胞で発現している特異的形質を評価するためには、1)特異的代謝酵素の基質、2)特異的受容体の結合物質(リガンド)、3)膜抗原に対するモノクローナル抗体、ある

表1 ポジトロンCTによるがん診断

1. 非特異的代謝活性 (増殖能) を指標とするもの	
エネルギー代謝	- ¹⁸ F-フルオロデオキシグルコース
アミノ酸代謝	- ¹¹ C-メチオニン
核酸代謝	- ¹¹ C-チミジン
2. 特異的分化形質を指標とするもの	
臓器特異的代謝	- ¹⁸ F-フルオロデオキシガラクトース (肝ガラクトース代謝, 肝癌の診断)
特異的受容体	- ¹¹ C-ラクロプライド (ドパミン受容体, 下垂体腫瘍)
モノクロナル抗体	-現状では適当な標識抗体なし
細胞分化の情報伝達系, がん遺伝子関連物質など -今後の問題	

表2 ポジトロンCTによるがん診断の臨床的ポテンシャル

1. がんの検出 (imaging, detection)
2. 悪性度判定 (grading)
3. 感受性の判定 (predictive assay)
4. 治療効果判定 (therapeutic effectiveness)
5. 予後の推定 (prediction of prognosis)

いは最近の分子生物学の発展により注目を集めている, 細胞の増殖と分化に関係するがん遺伝子関連物質などを用いる必要がある(表1)。特異的代謝を利用するものでは例えば, シングルホトン標識化合物では放射性ヨードによる甲状腺がんの診断, ¹²³I-MIBGによる副腎褐色細胞腫の診断, ¹²³I-IMPによる悪性黒色腫, 肺燕麦細胞がんの診断などがある。ポジトロン標識化合物では¹⁸F-フルオロデオキシガラクトース(¹⁸F-FDGal)による肝がんの診断がある。特異的受容体を利用するものでは, 脳のグリア細胞に存在する末梢性ベンゾジアゼピン受容体と特異的に結合する¹¹C-PK11195による脳膠腫の診断, ドーパミン受容体のリガンドによる下垂体腫瘍の診断がある。

これらの化合物による情報は必ずしもがんの増殖能, 悪性度と対応している訳ではないが, ある特定のがんの診断およびそのがんのcharacterizationに意味がある。

以上の2つの異なった生化学的情報を組み合わせることにより, がん組織の悪性度(viability)と分化度(形質発現の程度)の診断法を確立することが, ポジトロンCTによるがん診断の最終的な目標と考えられる。本章においては後者の観点から具体的なデータを示しながら解説することにする。

2. ^{18}F -フルオロデオキシガラクトース(^{18}F -FDGal)による肝がんの診断

2.1 ^{18}F -FDGalの開発

ガラクトースは主として肝臓において、ガラクトキナーゼによるリン酸化を第一ステップとするガラクトース代謝系で代謝され、アミノ糖の形で細胞膜の成分として利用されたり、あるいはグルコースに変換されてエネルギー源となる(図1)。このことから、ガラクトース代謝能あるいは除去能は肝の重要な機能の1つと考えられている。一方、 ^{18}F -FDGalはガラクトースの2の位置のOHが ^{18}F で置換された化合物である²⁾。いままでに行った研究により、 ^{18}F -FDGalは肝にきわめて高いとりこみを示ししかもガラクトースと競合的に肝に取り込まれるが³⁾ガラクトースとは異なり第2段階目の代謝を受けた後は代謝が進行せずに組織内にメタボリックトラップされることが明らかとなった⁴⁾(図1)。したがってグルコース代謝における ^{18}F -FDGと同様に ^{18}F -FDGalの集積はガラクトース代謝を反映することになる。またガラクトース代謝系の酵素は肝に圧倒的に多いことから ^{18}F -FDGalは肝に特異的なトレーサと考えることができる。

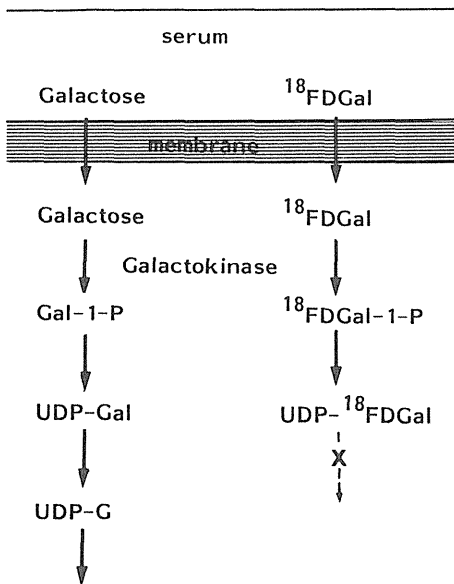


Fig.1 Metabolism of D-galactose and ^{18}F -FDGal-D-galactose is metabolized and used for a component of glycoproteins, or changed to glucose. While ^{18}F -FDGal is trapped in the tissue after the second step of metabolic the pathway.

2.2 担がん動物における ^{18}F -FDGalの体内分布

図2はラットの未分化肝がん(AH109A)を移植したラットの ^{18}F -FDGalとりこみを示したものである。肝へのとりこみが極めて高く、腎のとりこみがこれに次いでいる。筋肉、脳へのとりこみは低い。一方、AH109A肝がんは、肝、腎に比べて低い値であるが、時間とともに増大して120分後では、 1.4% dose/g⁵⁾を示した。

図3は肝がんおよび肝がん以外の実験腫瘍に対する ^{18}F -FDGalの集積を示したものである。C3Hマウスの自然発生肝がんへのとりこみは他のがんに比べて著しく高く、正常肝のとりこみの70-90%であった。このがんはC3Hマウスを一年以上飼育していると高率に(50-70%)自然

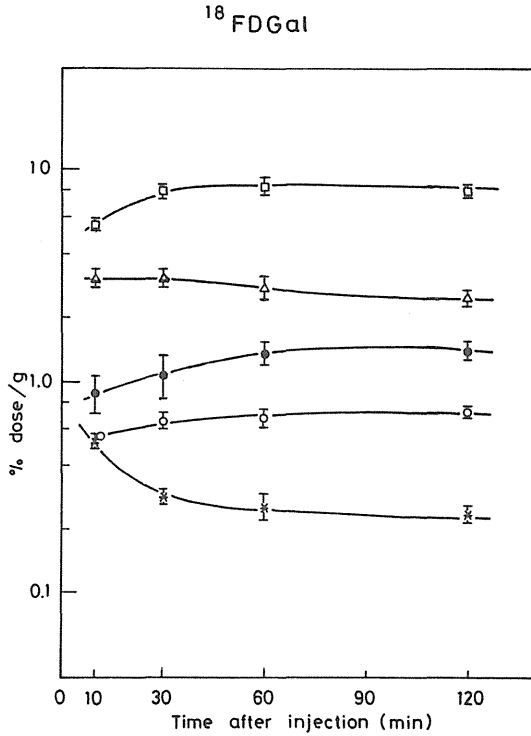


Fig.2 Biodistribution of $^{18}\text{F}\text{-FDGal}$ in undifferentiated hepatoma (AH109 A) bearing. The uptake in the normal liver was very high with relatively low uptake in the tumor.

$^{18}\text{F}\text{DGal}$ Uptake in Experimental Tumors at 60min after Injection

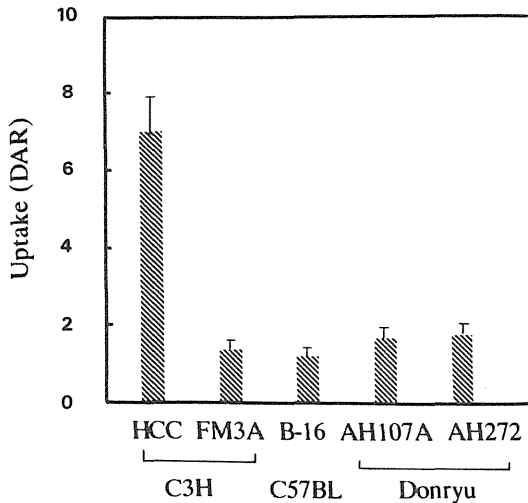


Fig.3 $^{18}\text{F}\text{-FDGal}$ uptake in various experimental tumor. The uptake in spontaneous hepatoma of C3H mice (HCC) was very high and almost as high as that in the normal liver. On the other hand, those in undifferentiated hepatomas (AH109A, AH272) was low. (B-16: mouse melanoma, FM3A: mouse mammary carcinoma)

発生するもので、組織学的にはヒトのエドモンドソン I 型に相当する高分化型肝がんであることが知られている。一方、未分化型のラット AH109A 肝がんへのとりこみはそれ程高くなく、B-16 メラノーマや FM3A 乳がんなどの肝がん以外のがんとは大差はない。以上により、 ^{18}F -

FDGalは正常肝および分化型の肝がんを高集積を示すことが示された。

2.3 ^{18}F -FDGalの代謝

次に ^{18}F -FDGalが肝および腫瘍内でどのように代謝されるか検討するための代謝物の分析を行った。 ^{18}F FDGalを静注して一定時間後、ラットを屠殺して組織を取り出してホモジナイズして、その遠心上清のうち酸可溶画分に含まれる ^{18}F 放射能を高速液体クロマトグラムで分析した。その結果、C3Hの高分化型肝がんでは正常肝と同様に ^{18}F -FDGalは細胞にとりこまれてリン酸化され、 ^{18}F -FDGal-1-Pとなり、次いでウリジル化されてUDP- ^{18}F -FDGalとなって組織にトラップされることがわかった。一方、ラットの未分化型肝がんではリン酸化はある程度進行するものの、ウリジル化はほとんど進行せず60分後の主要な代謝物は ^{18}F -FDGal-1-pであった⁵⁾。

以上の基礎的研究により高分化型の肝がんは、正常肝よりやや低いものの、ガラクトース代謝能をかなり保持していること、未分化肝がんではがん化の過程で肝細胞の持つガラクトース代謝能をかなり失っている可能性が示唆される。また肝がん以外のがんではもともと発生母地のガラクトース代謝能が低いのでがん化しても活性は低いと考えられる。

2.4 ^{18}F -FDGalによる肝がんの診断

図4は、肝細胞がんの眼窩転移例の ^{18}F -FDGalによるポジトロンCT像を示したものである。X線CT上、右眼窩に腫瘍が認められるがこの部分に一致して ^{18}F -FDGalの極めて高いとりこみが見られた⁶⁾。

原発性肝がんおよび転移性肝がんの症例の ^{18}F -FDGal静注50分後のとりこみの値を検討したところ、原発性肝がんではとりこみは極めて高く、症例によってバラツキはあるものの正常肝の50-80%であった。一方、転移性肝がんの場合はとりこみは極めて低く、肝細胞がんと明瞭に区別された^{6,7,8,9)}。これは、ガラクトキナーゼを多量に持つ肝細胞由来の肝細胞がんとは、この酵素をほとんど持っていない他の組織由来の転移性肝がんの酵素学的背景を表していると考え

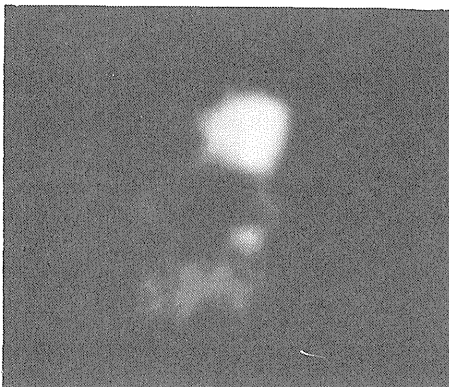


Fig.4 PET image of the orbital metastasis from hepato cellular carcinoma. Very high uptake was observed in the right orbit (an arrow). The uptake in the left orbit and the cerebellum was very low.

られる。したがって¹⁸F-FDGalによるポジトロンCT診断により、肝細胞癌とそれ以外の癌を容易に鑑別することが可能と考えられる。

3. まとめ

本章では、¹⁸F-FDGalによる肝がんの診断を例として、ある特定のがんの分化形質を指標とするポジトロンCTによるがん診断の可能性について論じた。この種の研究は適当な標識化合物が開発されていないこともあり、世界的に見てもそれほど進展していないのが現状である。しかし、臓器特異性のあるトレーサの開発とその臓器由来のがんの診断は、がんの生物学的characterizationの点で極めて重要である。近い将来、生体病理診断とも言える分野が開けることを期待する。

謝辞

本研究の一部は厚生省がん研究助成金久田班(I-40)および文部省がん特別研究 I 館野班の援助を受けた。本論文の一部は東北大学サイクロترونラジオアイソトープセンター、石渡喜一博士、井戸達雄教授はじめ教室の諸先生、東北大学抗酸菌病研究所放射線医学部門の諸先生、薬理学部門、多田雅夫博士および琉球大学放射線科、山口慶一郎博士との共同研究の成果である。

参考文献

- 1) 福田寛, 館野之男: ポジトロン核医学: 最近の動向。日本臨床, 48(6), 1337-1343, 1990.
- 2) Tada M., Matsuzawa T., Yamaguchi K., et al.: Synthesis of ¹⁸F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-galactopyranose using acetyl hypofluorite procedure. *Carbohydr. Res.*, **161**, 314-317, 1987.
- 3) Fukuda H., Matsuzawa T., Tada M., et al.: 2-deoxy-2- [¹⁸F] fluoro-D-galactose: A new tracer for the measurement of galactose metabolism in the liver by positron emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med.*, **11**, 444-448, 1986.
- 4) Ishiwata, K., Ido, T., Imahori, Y., et al.: Accumulation of 2-deoxy-2- [¹⁸F] fluoro-D-galactose in the liver by phosphate and uridylylate trapping. *Nucl. Med. Biol.*, **15**, 271-276, 1988.
- 5) Ishiwata K., Yamaguchi K., Kameyama M., et al.: 2-Deoxy-2- [¹⁸F] fluoro-D-galactose as an in vivo tracer for imaging galactose metabolism in tumors with positron emission tomography. *Nucl. Med. Biol.*, **16**, 247-254, 1989.
- 6) 福田寛, 山口慶一郎, 松澤大樹他: 新しいポジトロン標識肝診断薬剤-2-デオキシ-2- [¹⁸F] フルオロ-D-ガラクトース。第二報: 正常肝のポジトロンイメージング。核医学, 24, 871-874, 1987.
- 6) Fukuda H., Yamaguchi K., Matsuzawa T., et al.: Imaging of hepatoma with 2-deoxy-2- [¹⁸F] fluoro-D-galactose by positron emission tomography. Proceedings of the International

Symposium on Current and Future Aspects of Cancer diagnosis with positron emission tomography (PET-85), (Sendai, Japan), 24-27, 1985.

- 7) Yamaguchi K., Fukuda H., Matsuzawa T., et al.: Differential diagnosis between hepatocellular carcinoma and metastatic liver tumor using 2-deoxy-2-(^{18}F)fluoro-D-galactose with positron emission tomography. *CYRIC Annual Report* 1986, 303-311, 1987.
- 8) Fukuda, H., Yamaguchi, K., Matsuzawa, T., et al.: Imaging of hepatocellular carcinoma with 2-deoxy-2- [^{18}F] fluoro-D-galactose by PET(abstr). *J. Nucl. Med.*, **28**, 706, 1987.
- 9) Fukuda, H., Yamaguchi, K., Matsuzawa, T., et al.: Imaging of hepatoma with ^{18}F -deoxy-fluorogalactose using PET. *Tumor Diagnostik & Therapie*, **9**, 171, 1988.

PET using metabolic tracers is useful for the evaluation of biological properties of individual tumor non-invasively.

1. PETによる癌診断のアプローチ

1-A 背景

癌の病態は、未分化、とめどなき増殖、そして転移などに要約される。その背後にある生化学的現象の研究は古くは1930年代にWarburgが癌における呼吸の低下と解糖の亢進を提唱したのに始まる。以降、癌の生化学的特徴を捉えようとする膨大な研究の蓄積が行われた。1960年以降のMorrisらによる増殖速度の様々に異なる一連の肝癌モデルの開発。これを用いてWeberらにより解糖系、プリン・ピリミジン代謝系の酵素活性が増殖速度に相関することなどが示されると共に、代謝の差は、癌と正常を分ける本質的な違いではなく、むしろ連続的に変化している現象であることが理解された。また60年代末～70年代初めにかけてSV40などの癌ウイルスを使った悪性転換細胞の研究が行われ、悪性化細胞で糖、アミノ酸、アミノ糖の膜輸送が亢進することが畑中、Isselbacherらにより示された¹⁾。ポジトロン断層による癌診断に应用されているのはこの辺までの代謝研究の成果で、以降癌ウイルスの研究から癌遺伝子の発見、さらに癌抑制遺伝子と近年の分子生物学領域の発展はまだ診断に应用されるまでに至っていない。

1-B 糖代謝薬剤

糖代謝の亢進という癌の生化学的特性の応用として、糖代謝阻害剤による治療が研究され、この中で2-deoxy-D-glucoseが³⁾はじめて登場する。そして¹⁸Fでの標識が¹⁹⁷⁸年に井戸により開発され、実験腫瘍への¹⁸F-fluorodeoxyglucose(¹⁸FDG)の集積と癌診断への応用が¹⁹⁸⁰年にP. Somにより発表された²⁾。臨床応用は脳腫瘍がDi Chiroらにより³⁾、転移性肝癌がYonekuraらにより⁴⁾共に¹⁹⁸²年に報告されたのが最初である。以降、最もポピュラーなPET薬剤として¹⁸FDGは腫瘍診断についてさまざまな臨床研究が行われている。

1-C アミノ酸代謝薬剤

アミノ酸薬剤は⁷⁵Se-Selenomethionineが¹⁹⁶²年にSingle photon断層診断薬として開発された。腫瘍診断も60年代後半より70年頃まで試みられたが、半減期が長く投与量が²⁵⁰μCi程度であることや、臓器の重なりなどのため良好な画像は得られず放棄されるに至った。1976年、Comarが¹¹C-L-methionine(¹¹CMet)を開発し、脾のPET診断がSyrotaらにより行われた。しかし慢性脾炎も脾癌もともに正常脾よりも¹¹CMetの集積は低く、両者の鑑別はできなかった⁵⁾。¹¹CMetによる脳腫瘍の診断がBergstroemらにより、肺癌の診断がKubotaらにより共に¹⁹⁸³年に発表され、腫瘍は明瞭に描出された⁶⁾。

アミノ酸薬剤は当初脾診断からはじまり、後に癌アミノ酸代謝診断^{7,8)}として、肺癌、脳腫瘍を中心に研究が展開されている。

1-D 核酸代謝薬剤

^3H チミジンの腫瘍集積は増殖速度に比例し、DNA合成の指標として細胞動態の研究に60年代から使用され、 ^{11}C チミジンも1972年に開発された。しかし合成上の問題点から臨床応用は遅れ、1988年に初めて非ホジキンリンパ腫の臨床研究がMartiatらにより発表された⁹⁾。 ^{18}F -fluoro-odeoxy-uridineは東北大の石渡、阿部らが開発した薬剤で、主として脳腫瘍の診断に用いられてきた¹⁰⁾。

2. PETによる癌診断の現況

70年代末から80年代前半にかけての先駆的研究により、代謝トレーサーによる癌診断が実証された。そして以降の研究はPETによりどのような癌のどのような情報が検出できるかという臨床からのアプローチと、新しい薬剤により新しい情報を検出しようという薬学、生物学からのアプローチが加わり、多彩な研究が発展した。80年代後半以降PETセンターが増え、ドイツ・ハイデルベルグのドイツ癌研究センター、ヒューストンのテキサス大MDアンダーソン病院、ノックスビルのテネシー大学など病院直結で大勢の患者の検査を行うPETセンターが登場した。米国核医学会総会では1989年に初めてPET Oncologyと名付けたSessionが登場し、1990年にはPET Oncologyの演題数は48と爆発的な増加を示した。ヨーロッパでは1988年より毎年PET Oncologyのシンポジウムがハイデルベルグとロンドンで交互に開かれ、1990年ハイデルベルグのシンポジウムには30数題の演題が発表された。これらの学会で ^{18}F FDGによる癌の診断は、皮膚の黒色腫、脳腫瘍、眼窩腫瘍、頭頸部、甲状腺、肺、乳腺、肋膜中皮腫、肝、脾、腎、食道、胃、直腸、骨、軟部組織など全身ほとんどの臓器についての臨床応用が報告された。

もはや何でも癌をPETで撮ってみる時代ではなく、いかにしてPETでなければ得られない情報を癌の臨床に役立ててゆくかが問われる時代になってきた。以下ではPETによる癌診断の特徴について述べる。

3. 質的診断

CTスキャン、MRIは解剖学的な臓器の構造の変化を詳細に描出することができるが、その病変がいかなる性状のものかという質的診断には無力である。PETはまさに質的診断においてその特徴を最大限に発揮するといえる。

3-A 良・悪性の鑑別診断

肺癌の早期診断のために集団検診が普及するにつれ、発見した異常陰影をどのようにして診断するかが問題となる。CTスキャンによる肺結節影の鑑別診断については1985年から1986年にかけて、アメリカから3つの大規模な研究が報告された。腫瘍のCTナンバーを精密に測定したり、辺縁の性質を分類評価したり、さまざまな試みが行われた。結局信頼できるのは、腫瘍に石灰化があれば良性と判定する良い指標となることだけで、石灰化がない時CTでは判定できない。しかも一方では石灰化を伴う肺癌が報告されている。その結果全体のSpecificityは6割程度



Fig.1 Case 1. a : Chest CT scan shows a peripheral, right lung nodule (arrow-head). b : A PET scan 30 min after the injection of 18 mCi of ^{11}C -Met shows radiopharmaceutical uptake by the nodular lesion (arrowhead). Arrow points to sternum.

であった。窪田らはPETで肺結節影の良・悪性の鑑別を試みた。はじめに代表的な症例を示す¹¹⁾。

症例1. 69歳男性。外来通院中たまたま撮影した胸部X線写真にてCoin lesion発見。CTでは1.5×2 cmの結節影で石灰化なし(図1-a)。気管支鏡下ブラッシングによる細胞診ではClass III。しかし、糖尿病・高血圧・心筋梗塞の病歴があり、最近も狭心症発作をおこしておりhigh-riskのため反復検査はためらわれた。 ^{11}C メチオニンによるPETでは腫瘍に一致した高いRIの集積がみられ、悪性腫瘍が強く疑われた(図1-b)。PET検査の後、経皮針生検にて、扁

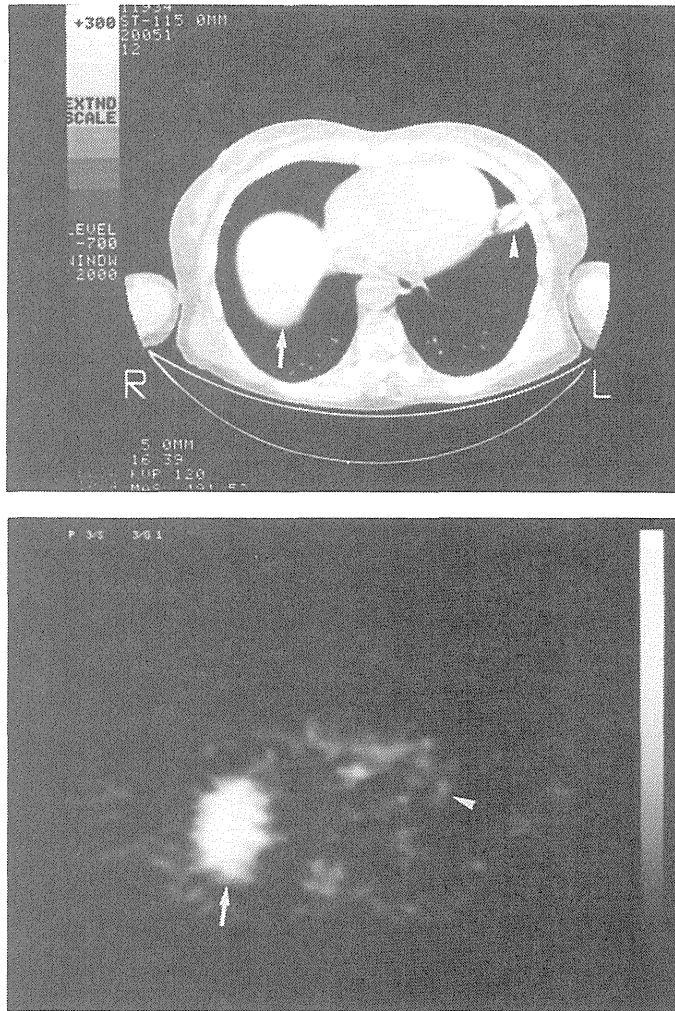


Fig.2 Case 2. a : Chest CT scan shows a nodule of 1.5×1.5cm in the left cardiophrenic angle (arrowhead). b : A PET scan 30 min after the injection of 11 mCi of ¹¹C-Met shows low uptake by the lesion (arrowhead). Arrow points to liver.

平上皮癌が証明された。心機能評価に問題があり放射線治療が行われた。

症例 2. 63歳女性。町の集団検診で異常影発見。前年のX線写真では見られず、新しく出現した陰影で要精査となった。CTでは1.5×1.5cmの結節影で石灰化なし(図 2 - a)。喀痰細胞診, 気管支鏡下ブラッシングでは, 2回ともclass I。しかしツ反, 喀痰・胃液培養, 細菌検査でも異常なく結核を疑う所見なし。どこまで検査すべきか論議された。¹¹CメチオニンによるPETでは腫瘍のRI集積は縦隔の正常構造と変わらず特異的な集積はみられないため良性と考えた(図 2 - b)。診断確定のため開胸生検が行われ肉芽腫であると判明した。結核菌は証明されなかった。

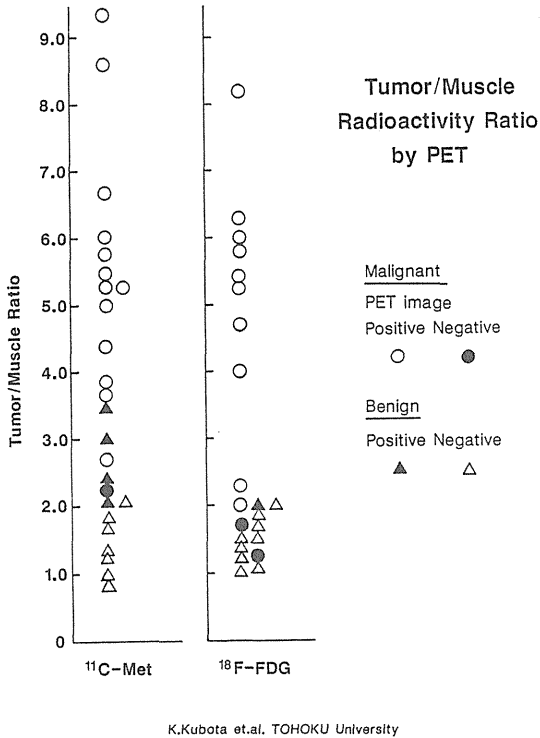


Fig.3 Distribution of tumor/muscle ratio with PET using FDG (right) and MET (left). Circles represent malignant pathology. Triangles represent benign pathology. Open symbols are true diagnosis and closed symbols are false diagnosis with PET.

このようにして, Prospective studyを46例に行った¹²⁾。肺結節影の鑑別診断のため紹介された患者で, 診断が確定せず未治療の者にPETを施行した。紹介された順に, あらかじめ決まっている¹⁸F-FDGまたは¹¹C-Metのマシントimeを割り当てた。PET施行後に, 腫瘍へのRIの集積を腫瘍/筋肉のカウント比または投与量と体重により補正した。Differential uptake ratioにより評価し, 良性か悪性かを判定した。その後, 気管支鏡, 生検, 手術などによる病理診断が出るのを待ち, PETによる診断が正しいかどうか比較し, 正診率を求めた。図3にその結果を示す。メチオニン, FDGいずれのトレーサーを使用しても, 悪性腫瘍への集積は明らかに高く, かつ広い範囲に分布し, 良性では低いことが明らかである。腫瘍/筋肉比で示すとメチオニンで悪性腫瘍は, 5.3 ± 2.0 (n=14), 良性 1.9 ± 0.9 (n=10), $P < 0.001$ で有意差あり。FDGでは悪性 4.4 ± 2.2 (n=12), 良性 1.5 ± 0.3 (n=10) となりこれも $P < 0.001$ で有意差あり。メチオニンの正診率は79% (19/24), FDGの正診率は86% (19/22), 両者に有意差はなく, 全体での正診率は83% (38/46) だった。この値は現在の画像診断の中では非常に高い値であり, ポジトロン断層の良・悪性鑑別診断への有用性を明確に示している。

3-B 悪性度の診断

悪性度という概念が重大な意味を持つのは脳腫瘍である。たとえばGrade I~II, 悪性度の低いgliomaの手術後の5年生存率は50~60%, 一方Grade III, IVと悪性度が高い場合は手術に

放射線治療，制癌剤と加えても5年生存率は10%以下と大変予後が悪い。しかも両者の鑑別はCT, MRIでは困難である。PETによる臨床研究はNIHのDi Chiroらのグループにより¹⁸F¹⁸FDGを使用して行われた。Grade I, IIの糖代謝率は 3.8 ± 1.8 (mg/100g/min), Grade IIIは 5.4 ± 2.7 , Grade IVは 7.3 ± 3.6 となり明らかに悪性度が高いほど糖代謝は亢進している¹³⁾。しかしそれぞれの重なりも大きい。そしてPatronasらによれば予後を左右する因子として，病理学的なGradeよりも糖代謝の程度の方が重要であると言う¹⁴⁾。脳腫瘍のアミノ酸代謝は，Moskwinら，Schoberら，Bustanyらヨーロッパのグループ，また東北大，亀山らが報告し，いずれも¹¹Cメチオニンの腫瘍集積は病理学的な悪性度と良い相関を示している。我々は肺癌について¹¹Cメチオニンの集積と組織型の相関を調べ，大細胞癌への¹¹Cメチオニン集積が扁平上皮癌よりも有意に高いことを藤原が報告した(図4)¹⁵⁾。症例不足で他の組織型については不明であったが³⁾，肺癌の増殖速度を調べた研究などによれば臨床的に大細胞癌の方が扁平上皮癌より増殖が速く，より悪性と考えられPETの結果と一致している。また¹¹Cメチオニン集積の高い例ほど生存期間が短く，肺癌の予後と¹¹Cメチオニンの集積は強い相関を示した¹⁶⁾。

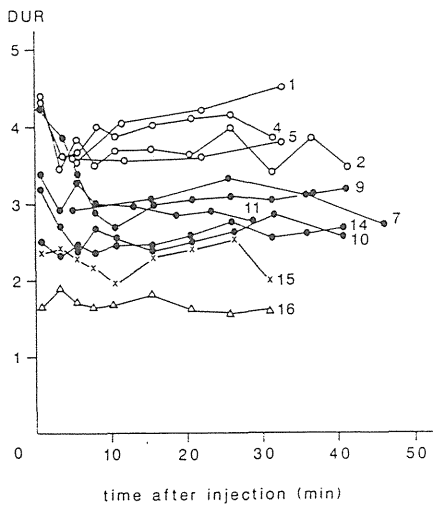


TABLE
Relationship Between [¹¹C]Methionine Uptake (DUR) and Histologic Type of Primary Lung Cancer

Histologic type	DUR (mean \pm s.d.)
Large cell carcinoma	3.98 ± 0.27 (five cases) ¹
Squamous cell carcinoma	2.92 ± 0.30 (nine cases) ²
Small cell carcinoma	2.00 (1 case)
Adenocarcinoma	1.63 (1 case)

¹p < 0.01 (Mann-Whitney test).

FIGURE

Time-activity curves of primary lung cancers using [¹¹C] methionine. (○) Large cell carcinoma; (●) Squamous cell carcinoma; (x) Small cell carcinoma; (Δ) Adenocarcinoma. In Case 6 and Case 7, the sequential emission scans of tumor were not performed. Case 3, Case 6, Case 8, Case 12, and Case 13 were omitted because they were too crowded. The definition of DUR was shown in the text.

Fujiwara T., Matsuzawa T., Kubota K. et al
J Nucl Med 30:33-37, 1989

Fig.4 Relationship between ¹¹C Met uptake and histologic type of primary lung cancer.

3-C 転移の診断

遠隔転移があれば，多くの場合，手術の適応外となる。領域リンパ節転移の診断は手術時のリンパ節郭清や放射線治療の対象を決定し癌の進展を防ぐために重要である。しかし，転移の診断についての組織的なPETによる臨床研究はあまり行われていない。動物実験でも転移リンパ節への¹⁸F¹⁸FDGの集積が示され，臨床でも肺癌の縦隔リンパ節転移¹⁰⁾や乳癌で少数例が報告され，十分な可能性を有している。現在日常臨床では，骨シンチグラフィが骨転移の全身検索

に最も有用な方法として頻用されている。ところがPETでは限られた断面しか撮影できないため、全身の検査はできない。CTのスカウトビューに相当する平面スキューンは可能であるがそれでも体の半分を撮影するのがやっとである。フィンランドのMinnらは高エネルギー用コリメーターを使い、ガンマカメラによる ^{18}F FDG全身スキューンを乳癌患者に行い、転移リンパ節を良く診断できたと報告した¹⁷⁾。しかし臓器の重なりや、高エネルギーのため散乱線の影響が強く、解像力はPETにも、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤による全身スキューンにも劣る。UCLAからPETを改造し、平面スキューンで全身を撮影する試みが報告され、時間がかかるものの良好な画像が得られている。将来、全身を同時に撮影できるような全身PETが開発されることにより、全身の病巣検索や、全身の薬剤動態の研究が容易になると期待される。

4. 治療効果判定

4-A 現在の問題点

放射線あるいは化学療法中の患者の腫瘍の効果判定には時に困難を伴うことがある。治療しても全く腫瘍の大きさは変化なく、無効であったと思っていたところ、2-3ヶ月経て腫瘍が縮小したというような例もある。腫瘍の体積は、細胞分裂による増殖と、死細胞が失われ排除されてゆくCell lossのバランスにより決定される。浴槽に貯った水を腫瘍に例えると、水が注がれている蛇口を確実に止めることが、増殖を止める有効な治療に相当する。違いは排水口の大きさである。排水口が大きい時は、蛇口を止めれば直ちに水はなくなる。つまりCell lossの大きな腫瘍では治療後直ちに腫瘍は縮小する。排水口が小さい時は、蛇口を止めてもいつまでたっても水は残っている。治療は成功したのに腫瘍は無くならない事態が起きる。このような腫瘍の細胞動態は、10年以上前に明らかになったことだが¹⁸⁾、いまだ臨床上では考慮されていない。1979年、WHOは腫瘍体積の縮小を基本とした治療効果判定法を発表し、現在の日本癌治療学会の効果判定基準もこれに準じている。腫瘍体積として計測されるものには、上述の細胞動態学的な中身の問題だけでなく、治療の二次的な反応、繊維化なども含まれ大きな問題となる。誤った効果判定は過大な治療による副作用だけでなく、最適な治療を選択できず、治療に失敗することにつながる。癌の病態生理、細胞動態を反映した新しい治療効果判定法がPETに期待できると考えられる。

4-B PETによる治療効果判定

窪田らは ^{11}C メチオニンの腫瘍集積が放射線治療の効果をどのように反映するかを基礎実験で調べた。ラット大腿皮下に移植した腫瘍にコバルト 60γ 線を20Gy 1回照射し、腫瘍体積と、定量病理組織学的手法により計測した壊死と腫瘍への ^{11}C メチオニンの集積がどのように変化するかを比較した。その結果、腫瘍は照射後一旦大きくなり、その後ゆっくり縮小し、10日後に照射前の半分に縮小した。腫瘍の壊死は徐々に拡大し、3日後に全体の半分に拡大した。 ^{11}C メチオニンの腫瘍集積は12時間後に照射前の半分に減少した。つまり治療後早期に ^{11}C メチオニ

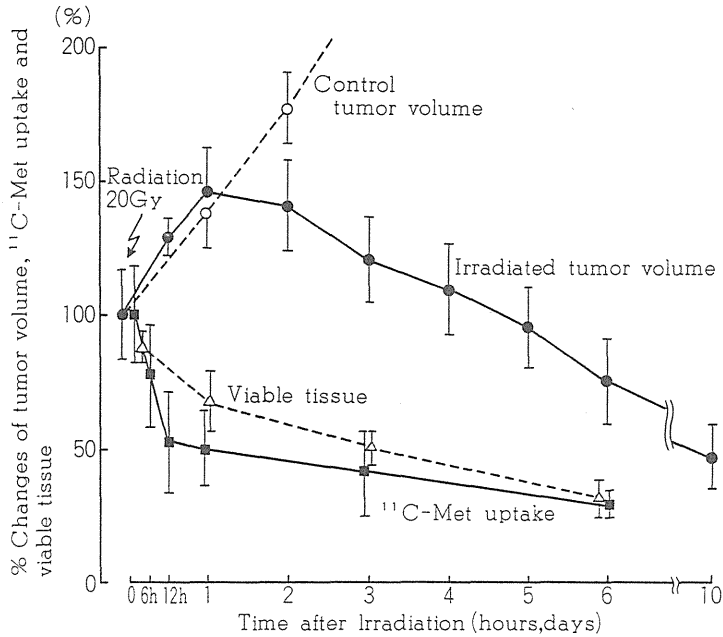


Fig.5 Comparison of the tumor volume, viable tissue by micro-morphometry (whole tumor minus necrosis) and ¹¹C-Met tumor uptake after 20 Gy irradiation.

ンの集積変化があらわれ、次に細胞の変性、壊死が見られ、最後に腫瘍体積が変化することがわかり、ポジトロン断層で治療効果の早期判定が可能であると考えた(図5)¹⁹⁾。臨床研究は現在進行中であるが、予備的にはCTでほとんど体積に変化はなく、¹¹CメチオニンのPETでのみ、治療効果の評価と再発の早期診断が可能であった例もあり、基礎実験と同様な所見が認められている。

¹⁸FDGによる治療効果判定は基礎実験が阿部らにより報告され²⁰⁾、放射線感受性の高い腫瘍では腫瘍の縮小に先行して¹⁸FDGの集積が低下し、抵抗性の腫瘍では腫瘍の体積も¹⁸FDGの集積も変化しなかった。¹⁸FDGによる治療効果判定は頭頸部癌、肝癌、肺癌などで報告され、多くは臨床経過、CTなどと¹⁸FDGの腫瘍集積の変化は一致した。しかし一致しない症例では何が起きているのか不明であり、まだ未解決の点が少なくない。

¹⁸FDGと¹¹Cメチオニンの比較では、¹¹Cメチオニンの方が治療後に早期に反応するという所見が基礎実験では得られている²¹⁾。

4-C 手術後瘢痕と再発の鑑別

手術後の瘢痕組織と再発巣の鑑別診断は直腸癌の経過管理上重要な問題であり、CT、MRIなどでも診断困難なことがある。¹⁸FDGによるPET臨床研究がStraussらにより報告された。¹⁸FDGは再発巣に高い集積を示し、瘢痕組織は血流のため最初はやや高いが投与後時間が経つにつれて低下し、40分前後からは筋肉など軟部組織と同一となり、明瞭に鑑別診断ができた²²⁾。

4-D 放射線壊死と再発の鑑別

脳腫瘍の放射線治療の副作用として、脳組織の壊死がおきることがある。CT, MRI上は腫瘍の再発と鑑別が困難であり重要な問題である。 ^{18}F FDGとPETによる鑑別診断が各地から報告され、壊死では糖代謝が低下し、再発では亢進し、両者の鑑別ができることがわかり、PETの良い適応と考えられる²³⁾。

5. 今後の展望

5-A 基礎から臨床へ

実験室で研究された事を臨床に応用する際に、PETは最も有力な手段のひとつである。たとえば ^{18}F フルオロエストラジオールによる乳癌のエストロゲンレセプターのin vivo画像診断²⁴⁾、細胞膜の代謝を標的にした ^{18}F 標識グルコサミン²⁵⁾、フコース²⁶⁾などin vitroの成果を反映する新しい標識薬剤の開発により新しい診断情報が得られることが期待される。PETによる全身スキャン法も腫瘍診断のために今後期待される技術である。

5-B PETからSPECTへ

PETセンターの普及、利用の拡大が今後の発展の鍵であることはまちがいない。しかし、PETで得られた成果を広く一般臨床に生かすためには、PETで有用であった薬剤のSingle-photon標識の開発、SPECTへの応用が重要である。たとえば開発が進められている糖代謝のトレーサー、最近西ドイツから脳腫瘍の臨床研究が報告されたアミノ酸輸送のトレーサー、 ^{125}I -Iodo- α -methyl tyrosine²⁷⁾など今後の研究の発展と実用化が期待される。

参考文献

- 1) 太田邦夫, 山本 正, 杉村 隆, 菅野晴夫編; 癌の科学1. 癌の生物学, 125-142, 164-166, 南江堂, 1980.
- 2) Som P., Atkins H. L., Bandyopadhyay D. et al.: A fluorinated glucose analog 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F18) : Nontoxic tracer for rapid tumor detection. *J. Nucl. Med.*, **21**, 670-675, 1980.
- 3) Di Chiro G., DeLaPaz R. L., Brooks R. A. et al.: Glucose utilization of cerebral gliomas measured by ^{18}F -fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Neurology*, **32**, 1323-1329, 1982.
- 4) Yonekura Y., Benua R. S., Brill A. B. et al.: Increased accumulation of 2-deoxy-2- [^{18}F] fluoro-D-glucose in liver metastasis from colon carcinoma. *J. Nucl. Med.*, **23**, 1133-1137, 1982.
- 5) Syrota A., Duquesnoy N., Paraf A. et al.: The role of positron emission tomography on the detection of pancreatic disease. *Radiology*, **143**, 249-253, 1982.

- 6) Kubota K., Ito M., Fukuda H. et al.: Cancer diagnosis with positron computed tomography and carbon-11-labeled L-methionine. *Lancet*, **2**, 1192, 1983.
- 7) Kubota K., Yamada K., Fukuda H. et al.: Tumor detection with carbon-11-labeled amino acids. *Eur. J. Nucl. Med.*, **9**, 136-140, 1984.
- 8) Kubota K., Matsuzawa T., Ito M. et al.: Lung tumor imaging by positron emission tomography using C-11-L-Methionine. *J. Nucl. Med.*, **26**, 37-42, 1985.
- 9) Martiat Ph., Ferrant A., Labar D. et al.: In vivo measurement of carbon-11 thymidine uptake in Non-Hodgkin's Lymphoma using positron emission tomography. *J. Nucl. Med.*, **29**, 1633-1637, 1988.
- 10) Ishiwata K., Ido T., Abe Y. et al.: Studies on ¹⁸F-labeled pyrimidines III. Biochemical investigation of ¹⁸F-labeled pyrimidines and comparison with ³H-deoxy thymidine in tumor-bearing rats and mice. *Eur. J. Nucl. Med.*, **10**, 39-44, 1985.
- 11) Kubota K., Matsuzawa T., Fujiwara T. et al.: Differential diagnosis of solitary pulmonary nodules with positron emission tomography using [¹¹C] L-methionine. *J. Comput. Assist tomogr.*, **12**, 794-796, 1988.
- 12) Kubota K., Matsuzawa T., Fujiwara T. et al.: Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography : A prospective study. *J. Nucl. Med.*, **31**, 1927-1933, 1990.
- 13) Di Chiro G. : Positron emission tomography using [¹⁸F] fluorodeoxyglucose in brain tumors : a powerful diagnostic and prognostic tool. *Invest. Radiol.*, **22**, 360-371, 1987.
- 14) Patronas N. J., Di Chiro G., Kufta C. et al.: Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography. *J. Neurosurg.*, **62**, 816-822, 1985.
- 15) Fujiwara T., Matsuzawa T., Kubota K. et al.: Relationship between histologic type of primary lung cancer and carbon-11-L-methionine uptake with positron emission tomography. *J. Nucl. Med.*, **30**, 33-37, 1989.
- 16) Fujiwara T. : Letters to the editor. *J. Nucl. Med.*, **30**, 1421-1422, 1989.
- 17) Minn H. and Soini I. : [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose scintigraphy in diagnosis and follow up of treatment in advanced breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med.*, **15**, 61-66, 1989.
- 18) Steel G. G. : Growth kinetics of tumours. Oxford. Clarendon Press., 1977.
- 19) Kubota K., Matsuzawa T., Takahashi T. et al.: Rapid and sensitive response of carbon-11-L-methionine tumor uptake to irradiation. *J. Nucl. Med.*, **30**, 2012-2016, 1989.
- 20) Abe Y., Matsuzawa T., Fujiwara T. et al.: Assessment of radiotherapeutic effects on experimental tumors using ¹⁸F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Eur. J. Nucl. Med.*, **12**, 325-328, 1986.
- 21) Kubota K., Ishiwata K., Kubota R., et al: Tracer feasibility of monitoring tumor radiotherapy: A quadruple tracer study. *J. Nucl. Med.*, **32**, 2118-2123, 1991.
- 22) Strauss L. G., Clorius J. H., Schlag P. et al.: Recurrence of colorectal tumors : PET evaluation.

Radiology, **170**, 329-332, 1989.

- 23) Di Chiro G., Oldfield E., Wright D. C. et al.: Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intra arterial chemotherapy for brain tumors : PET and neuropathologic studies. *AJR*, **150**, 189-197, 1988.
- 24) Mintun M. A., Welch M. J., Siegel B. A. et al.: Breast cancer : PET imaging of estrogen receptors. *Radiology*, **169**, 45-48, 1988.
- 25) Fujiwara T., Kubota K., Sato T. et al.: N- [¹⁸F] Fluoroacetyl-D-Glucosamine : a potential agent for cancer diagnosis. *J. Nucl. Med.*, **31**, 1654-1658, 1990.
- 26) Ishiwata K., Tomura M., Ido T. et al.: 6- [¹⁸F] Fluoro-L-fucose : A possible tracer for assessing the glycoconjugates synthesis in tumors with positron emission tomography. *J. Nucl. Med.*, **31**, 1997-2003, 1990.
- 27) Langer K. J., Coenen HH., Roosen N., et al: SPECT studies of brain tumors with L-3-(¹²³I) Iodo- α -methyl tyrosine. *J. Nucl. Med.*, **31**, 281-286, 1990.

III 臨床応用他, 脳

- 1 $H_2^{15}O$ -PETによる脳機能測定の実際
百瀬敏光他
- 2 脳血管障害
宍戸 文男
- 3 パーキンソン病と線条体黒質変性症に
おけるドーパミン受容体
篠遠 仁
- 4 精神医学研究におけるPETによる
レセプター測定
須原 哲也
- 5 $[^{18}F]$ -フルオロドーパを用いた
線条体ドーパミン代謝測定
桑原康雄他
- 6 ポジトロンCTによる細胞内情報伝達系
測定法の開発と高次脳機能イメージング
今堀良夫他

1 H₂¹⁵O-PETによる脳機能測定の実際

百瀬 敏光*/佐々木 康人*

Functional Brain Studies with H₂¹⁵O-PET

Strategies and problems for approaching to higher brain functions with H₂¹⁵O-PET

Toshimitsu Momose, Yasuhito Sasaki

Department of Radiology,

University of Tokyo 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

Abstract

Positron emission tomography (PET) with intravenous injection of H₂¹⁵O allows us to obtain regional cerebral blood flow (rCBF) images repeatedly within a short period of time. Since the increase of electrical activity in a specific brain region is followed by the abrupt increase of rCBF, the technique with H₂¹⁵O-PET is suitable for functional stimulation-activation studies. In general, the images are analyzed by making a subtraction image (activation minus baseline) and then by identifying the activated areas on anatomical brain structures. This approach is widely applicable to from simple stimulation to highly integrated tasks. The detectability and Δ CBF amplitude of responsive area depend on the PET system and methodology. In this study, we examined the following fundamental issues : (1) reproducibility of rCBF during resting condition (2) effect of physiological stimulation on CBF (3) anatomical identification of activated area.

Our data suggest that relative CBF images and their paired subtraction are suitable for tapping functional localization. The changes in rCBF in association cortex for more complicated tasks are, in general, smaller than those in primary

* 東京大学

cortex. Combination display of PET image with MR-3D reconstructed brain surface image in each subject is the most reliable technique for anatomical identification of activated site.

はじめに

$H_2^{15}O$ ボーラス静注法とポジトロンCT装置を用いることにより60秒前後で脳局所血流量を測定でき、また ^{15}O の半減期が2分と短いことから、短時間に複数回の撮像をくり返しおこなうことにより、各種刺激に対する脳局所血流量の変化を同一個人で調べることができる。

脳局所の電氣的活動の増加は血流の増加を伴うことからある刺激や課題遂行中の脳局所血流量の変化を観察することにより、逆に脳機能の局在と電氣的活動の大きさを知ることが可能である。我々は今回、安静状態での再現性、正常ボランティアでの各種刺激に対する反応および疾患例への応用について検討したので報告する。

方 法

1 局所脳血流量測定

脳の $H_2^{15}O$ 濃度はPET装置HEADTOME IVで測定した。HEADTOME IVは同時に7断面が13mm間隔($Z = 1$)で測定でき、Z軸方向の検出器の移動(z-motion)によりさらに14断面が6.5mm間隔($Z = 2$)、21断面が4.3mm間隔($Z = 3$)で測定可能である。装置自体の解像力はFWHMで約4.5mmであるが本測定においては約10mmのモードでおこなっている。

$H_2^{15}O$ 投与量は、約25mCi($Z = 1$)、または50mCi($Z = 2$)で、 $H_2^{15}O$ を一側肘静脈よりボーラス静注後、対側橈骨動脈(radial artery)よりハーバードポンプを用いて8 ml/minの速度で持続採血し、ベータ検出器により動脈血中の放射エネルギーを測定した。PET装置による撮像は脳内に放射能が到達した直後より90秒間施行した。Kety-Schmidtによる単一コンパートメントモデルを用いて各ピクセルごとの局所血流量(ml/100g/min)を算出した。

2 安静状態の再現性

健康成人に対し、閉眼状態で目かくしをし、耳栓をして、室内を暗くした状態で検査を繰り返しておこなった。全脳血流量、局所血流量、局所血流量を全脳平均血流量で除した値(相対的血流量)を算出し、その変化率を算出した。

3 各種刺激に対する反応

視覚刺激として6 Hzのフラッシュ光、スライドによる一点(黒)固視、風景写真(カラー)、聴覚刺激課題として音楽(クラシック)、物語(サスペンス)、虫の音を用いた。また、眼球運動課題として両眼前方約30cmのところに左右各1個の豆電燈を用意し、0.5Hzの速度で交互に点燈させて、(1)点燈側へ眼球を向けさせる(saccade)(2)点燈側と逆方向へ眼球を動かさせる(anti-

saccade)ことをおこなわせた。発語としては、1から20までの数字を繰り返し声に出して言わせた(automatic speech)。

意識状態の変化をみる目的で、睡眠中の血流量と脳波を同時記録しながら測定した。

疾患例への応用としては、てんかん症例において言語野を同定する目的で有意味単語を連続的に1 Hzの速度で聴覚的に呈示をおこなって測定した。

いずれの測定においても刺激呈示の開始は静注30秒前よりおこなった。

結 果

1 正常例での安静状態の再現性について

初回安静時と2回目以後安静時の全脳平均血流量の変化は、 $-7.73 \pm 7.07\%$ ($n=10$)(scan-scan間隔： 61.9 ± 51 分)であり、そのうち初回安静時と引き続いて施行した2回目安静時の変化は $-8.78 \pm 5.51\%$ ($n=4$)(19.5 ± 4.8 分)、初回安静時と課題遂行後の安静時の変化は $-7.03 \pm 8.38\%$ ($n=6$)(90.2 ± 47.6 分)、2回目安静時とそれ以後の安静時の変化は -4.8% ($n=2$, 81.5 分)であった。一方、局所脳血流量の変化は、絶対値で $12.98 \pm 4.89\%$ ($n=6$)、相対値(対全脳平均)で $6.23 \pm 2.03\%$ ($n=6$)であり、脳局所の相対的血流量の変動は、両側第1次視覚領、右第1次聴覚領、両側第2前頭回、左第2側頭回で比較的高い(7%以上)傾向がみられた。

2 健康成人での各種刺激、課題に対する反応

視覚入力ー光刺激(6 Hz光フラッシュ)にて、閉眼時に比し第1次視覚領は30~40%血流増加がみられた(Fig.1)。一点固視に比し、風景を呈示した際、視覚領はより強く反応した。

左右の光源を交互に点燈させることによる追視眼球運動(10.5 Hz)では、順方向視(点燈側へ眼球を動かす)にてブロードマン8野を中心とした前頭眼野(frontal eye field: FEF)は反応せず、また自由眼球運動をさせたときもFEFは反応がみられなかったが、逆方向視(点燈側とは反対側へ眼球を動かす)をさせたときFEFの血流増加が認められた(Fig.2)。

聴覚入力ークラシック音楽を聞かせたとき、両側視覚領は20%程度血流増加がみられたが、やや右側の増加が強い傾向がみられた。同一被検者に、音楽(マーラー)、物語(サスペンス)、虫の音を順次聴かせたとき、物語を聞かせたときのみ、左上側頭回の明らかな血流増加を認めた(Fig.3)。

その他、1から100までの数字を声をだして言ってもらう発語によるoutputをおこなわせた時、両側前頭葉下部弁蓋部の血流増加が認められた。また、睡眠により脳血流量は全体に覚せい時の75%程度にまで低下した。また夢をみている時、視覚領の血流量が相対的に増加しているのが観察された(Fig.4)。

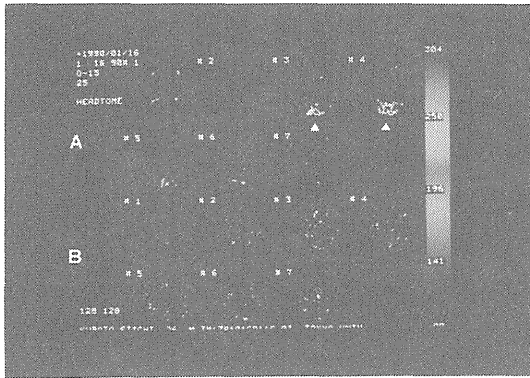


Fig.1 Subtraction images (A) obtained from visual stimulation minus blindfolded resting state. Subtraction images (B) obtained from initial resting state minus second resting state.

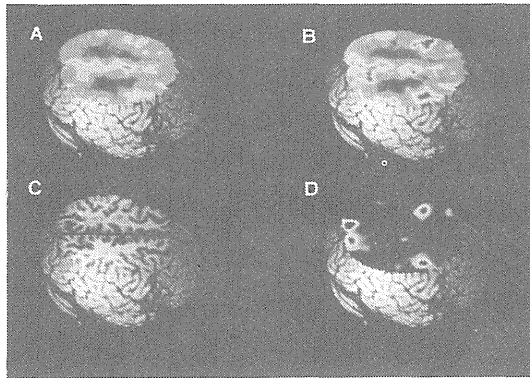


Fig.2 PET images combined with MRI of 3-D brain surface. PET images were taken in two different conditions : blind-folded resting state (A) and anti-saccade (B). Functional mapping of anti-saccade (D) was taken from subtraction image (B-A) and was combined with 3-D brain surface MRI (C).

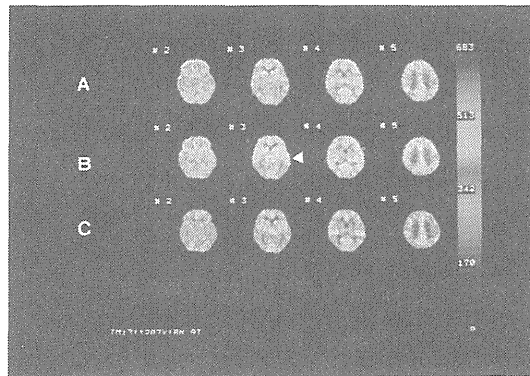


Fig.3 PET images taken from three different conditions ; listening to music (A), story (B) and sound of insects (C).

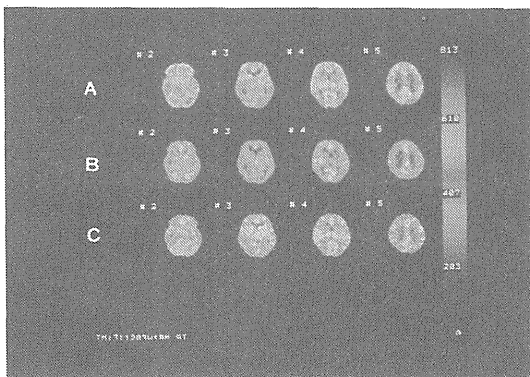


Fig.4 PET images taken from different sleep levels : awoken state (A), sleeping state (NONREMII)(B) and dreaming state (C).

3 疾患例への応用

てんかん患者に対して聴覚的に言語呈示をおこない言語野の同定を試みた。単語を1 Hzで聞かせるという刺激を呈示して脳血流画像を作成し、刺激前のbaseline画像とサブトラクション画像をつくることにより言語野のマッピングをおこなった。両側Heschel回のみでなく古典的な言語野と考えられている上側頭回がきれいに描出されたが、左のみでなく両側描出されている例もあった。

考 察

H₂¹⁵Oボラス静注法によるポジトロンCTが注目されている最大の理由は脳の高次機能を解析できる可能性があるからである。この解析法が拠り所としているのは、脳の電氣的活動の増加は血流の増加を伴うという点である。この血流の増加分をどの程度正確に計測できるかは各装置および測定システムにより異なる。今回、我々は、全身用静止型高分解能を有する装置として開発されたHEADTOME IVを用いてH₂¹⁵Oによる脳機能測定の可能性について検討をおこなった。

種々の刺激状態のコントロールとして用いられる可能性の高い安静状態が、局所脳血流量という観点からどの程度再現性のある、安定したものであるかということは、まず最初に把握されなくてはならない。我々の検討から安静時脳血流量の変動は全脳平均で約-8%とかなり大きいことがわかった。局所血流量の変動も絶対値では約13%と非常に大きく、各刺激や課題を与えて機能地図を作成していく場合、各局所血流量の絶対値をもとにサブトラクション画像を作成することは不適當である。一方各局所血流量を全脳平均血流量で除した相対的血流画像を作成して脳局所の変動を調べたところ約6%と、絶対値の半分であった。このことは、安静状態において局所の血流量分布の変化に比し、全脳血流量の変化が大きいことを意味している。脳血流量は、意識レベル、動脈血中二酸化炭素分圧、心理状態、検査環境(音、光、痛み等)、入力関数やモデルを含めた計算過程における未知の要素により変動しうる。初回測定値が2回目以降測定値に比し高い傾向がみられたのは、精神的緊張にともなう意識状態の変化が少なくとも関与しているように思われる。

正常例における生理的的刺激に対する反応では、視覚刺激、聴覚刺激とも、古典的な第1次受容野の血流増加が明瞭に認められ、サブトラクション画像においても大脳皮質上の血流増加部は限局したものであった。また、発語によるoutputをおこなわせたときは、Broca領と構語をおこなわせるための口周辺の筋肉を動かすと考えられる両側前頭葉弁蓋部の血流増加がみとめられた。これらのことは、第1次運動中枢、第1次視覚、聴覚中枢等は、生理的状态での機能測定のみでなく、脳梗塞や手術等による病的状態からの回復過程における変化をもPETを用いてモニターできる可能性があることを示唆している。

Fig.4にanti saccade時のactivation areaをサブトラクション画像より描出し、これを同一被験者のMRI 3次元脳表画像上にマッピングしたものを示したが、このresponse areaが、従来か

ら指摘されている前頭運動眼野の位置に相当すると推定される。このように各個人のMRIより作成された脳表面画像をつぶさにながめることから、断層画像や標準的な脳アトラスを利用したPET上での解剖学的位置同定法の不正確さは除去することができる。

サブトラクション画像上でのS/N比を向上する目的からTalairachの標準脳アトラスにPET画像を変換する試みもあるが、個人間の解剖学的なvariationを無視することはできない。我々の提示した方法は、画像処理にやや時間はかかるものの、現時点で、PET画像上の解剖学的位置を同定するためのもっとも正確な方法と考えられる。

参考文献

- 1) FOX PT., Permuter TS., Raicic ME. ; A stereotactic method of anatomical localization for positron emission tomography. *J. Comput. Assist Tomography* **9** : 141-153, 1985.
- 2) FOX PT., Raicic ME., ; Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. *J. Neurophysiol* **51** : 1109-1120, 1984.
- 3) Ginsberg MD, Dietrich WD, Busto R. ;
Coupled forebrain increases of local cerebral glucose utilization and blood flow during physiologic stimulation of a somatosensory pathway in the rat. *Neurology* 1987 ; **37** : 11-19
- 4) Iida H., Kanno I., Miura S., et al. ; Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using $H_2^{15}O$ tomography, with respect to the dispersion of the input function *J. Cerebral Blood Flow & Metabol* **6** : 536-545, 1986.
- 5) Iida H., Miura S., Kanno I., et al. ; Design and evaluation of HEADTOME IV, a whole-body positron emission tomograph *IEEE Nucl Sci NS-36* : 1006-1010, 1986.
- 6) Lou HC., Edinsson L., Mackenzie ET. ; The concept of coupling blood flow to brain function revision required? *Ann. Neurol.* 1987 ; **22** : 289-297.
- 7) Peterson, SE., Fox PT., Snyder AZ. et al.; Activation of extrastriate and frontal cortical area by visual words and word-like stimulation. *Science* **249** ; 1041-1044, 1990.
- 8) Silver IA. ; Cellular microenvironment in relation to local blood flow. In Elliott K, O'Connor M (eds) : *Cerebral vascular smooth muscle and its control*, Ciba Foundation Symposium 56. New York : Elsevier, : 49-61, 1978.
- 9) Steinmetz, H., Furst, G., Freund HJ. ; Cerebral cortical localization : Application and validation of the proportional grid system in MR imaging. *J. Comput. Assist Tomogr.* **13** : 10-19, 1989.

2 脳血管障害

宍戸 文男*

Positron Emission Tomography in Cerebrovascular Disease

Fumio Shishido

The Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita
6-10 Senshyukubota-machi, Akita-shi, 010 Japan

Abstract

A role of positron emission tomography (PET) for clinical use in cerebrovascular disease is outlined from our clinical experiences. The cerebral blood flow and oxygen metabolism by PET measurement provides important information for the decision of indication of EC-IC bypass surgery and thrombolytic therapy using tissue plasminogen activator or urokinase.

はじめに

日本で人間のPositron Emission Tomography (PET)測定が行われたのは1979年11月から¹⁾, それから11年が経過しようとしている。PETを含めた核医学的診断法は人間での生理生化学的特性を評価する手段として注目され, 実用化されてきている。この間, PET測定が可能な施設や, 測定できるパラメータも増加してきている。従って, 現在ではその使われかたや研究の主題も多岐にわたりはじめている。目的により, 臨床診断法(Clinical PET), 病態生理研究(Clinical Research PET), 人間生物学研究(PET for Human Biology)の3つに大きく分類できるのではないと思われる。放医研ではじめられた当初はClinical researchとしての使われ方が主体であったが²⁾, 最近ではPETの臨床上の有用性が確認されたこと, また人間の脳機能を

* 秋田県立脳血管研究センター

学問的に追求しようとする研究にも利用可能であることが明らかとなり、人間生物学とでもいふべき分野での利用が行われるようになってきている。

臨床利用に関してはPETは現状では人手のかかる方法であるため、真に臨床診断法とするにはいくつかの方法の簡略化・省力化が計られなければならない。¹⁵O標識ガスや水の自動供給装置や¹⁸FDGの供給体制の整備が必要であろう。このような問題を抱えてはいるが、アメリカでは①脳腫瘍の検出と悪性度の推定、②てんかんの焦点の診断、③虚血性心疾患の治療法の選択、の点では臨床診断法として適用可能との見解が表明されている²⁾。これらの他に日本でのデータでは④脳虚血の治療法選択、⑤肺癌の診断、をつけ加えるべきではないかと考えている。

このような点をふまえ、脳血管障害におけるPETの役割のなかで、特に臨床診断法としてのPET(臨床PET)を中心に話を進めたい。

2. 脳血管障害のPET

脳血管障害、特に虚血性脳血管障害ではClinical PETとして、bypassの適応と急性期血栓溶解治療の適応に対する研究成果が重要と思われる。

脳血管障害においては脳循環代謝測定による病態生理の研究³⁾から脳循環代謝測定は脳血管障害患者の治療法の選択を考える上で重要な情報を与えることが明らかとなってきている^{4,5)}。動物実験の結果から脳血管障害の発生にはいくつかの閾値が想定されている⁶⁾。

これらの閾値がPETにより人間で測定されるようになった。神経細胞の機能障害を示すようになる閾値と神経細胞が壊死を起こすようになる閾値である。脳虚血が起こっているとき、その状態はこれらの閾値から考え、現在どのような状態にあるのかを把握しながら治療法を選択していくことが、PETの重要な臨床的役割の1つである。

脳血管障害を考える場合大きく2つの場合に分けられる。急激に起こる虚血(急性虚血)と、慢性的に持続する虚血状態(慢性虚血)とである。慢性血栓性閉塞では外頸動脈-内頸動脈吻合術(EC-IC bypass)が考えられるし、急性塞栓性閉塞での「血栓溶解治療法」が考えられる。

1 bypassの適応(慢性虚血)

主幹動脈の慢性閉塞による慢性虚血では内頸動脈-外頸動脈吻合術(EC-IC bypass)の適応が最も大きな問題である。

EC-IC bypass国際共同研究の結果⁷⁾をどのように解釈するかがポイントとなる。我々は「症例の選択を誤ったために外科的治療が有効と判定されなかった」と考えるべきであると考え。図1の症例のようにSTA-MCA吻合術にて症状ならびに循環代謝状態が明らかに改善を示す症例があることも事実である。

そこで、内頸動脈閉塞の症例の循環代謝を検討し直してみた⁴⁾。内頸動脈系主幹部の血栓性慢性閉塞と考えられる30症例(平均63±7歳)の脳循環代謝を酸素15で標識した炭酸ガス・酸素ガス・一酸化炭素ガスを順次吸入させ脳血流量・酸素消費量・血液量を測定した。これらの症例

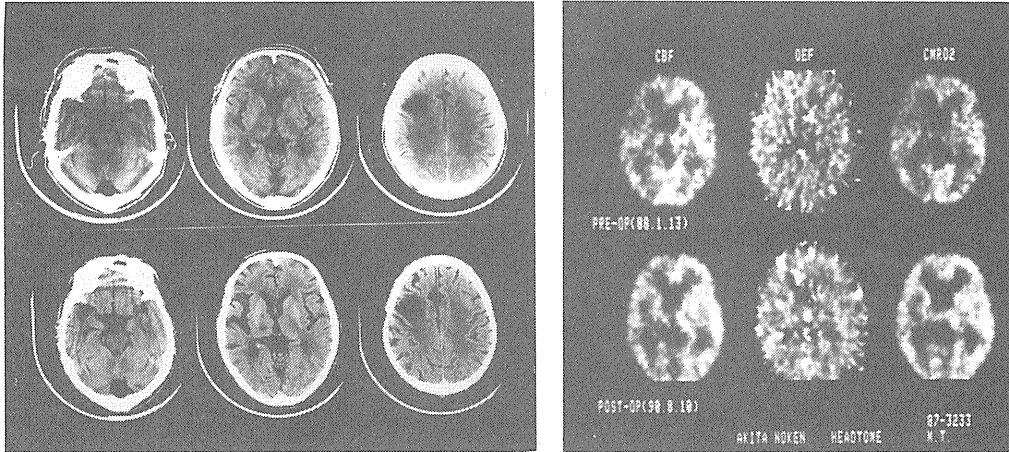


Fig.1 Case of Extracranial-intracranial Arterial Bypass.

A : XCTイメージ, 上段が術前で下段が術後

B : 脳血流量(左側), 酸素摂取率(中央), 酸素消費量(右側)のイメージ, 上段が術前で下段が術後。

56歳男性で記憶力障害と地誌的失見などの痴呆症状と左片麻痺の一過性脳虚血発作(TIA)を主訴として来院した症例である。脳血管撮影にて右内頸動脈閉塞と右前動脈の閉塞が見つかった。PETにて右内頸動脈域で血流量が20-30ml/100ml/min程度, 酸素消費量が1.8-2.5ml/100ml/min, と中等度に低下し, 酸素摂取率が50%と亢進していた。CTでは右前頭葉深部白質を中心とした梗塞巣がみられた。1ヵ月後, 左浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術を行った。これにより, 痴呆症状は改善し, TIAを起こすことはなくなっている。2年半後のPET測定では血流量は30-35ml/100ml/min, 酸素消費量も2.5-2.8ml/100ml/minと改善し, 酸素摂取率の亢進も消失している。

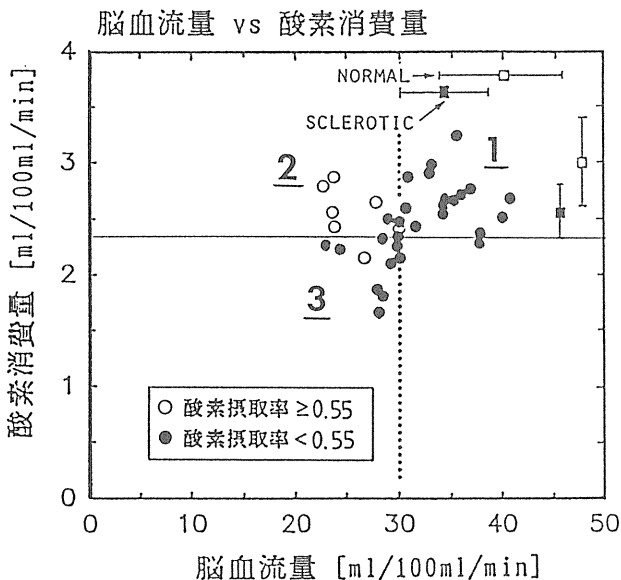


Fig.2 Blood Flow vs Oxygen CConsumption in the Cases of Intracranial Arterial Obstruction.

をみると、3つのグループに分けられる。①CBF, CMRO₂ともに低下は軽度で対照群との差が少ない症例(I型), ②CBFの減少があるが, OEFの亢進(55%以上)でCMRO₂は比較的良好に保たれている症例(II型), ③CBF, CMRO₂ともに低値で, OEFの亢進がみられない症例(III型)である。いずれも脳血管撮影では左内頸動脈閉塞を, CTでは3 cm以下の小さな梗塞を示す。CTや脳血管撮影の所見のみでは分類することはできない。

これらの症例の脳血流量と酸素消費量をひとつのグラフにまとめてみた(図2)。このうち、酸素摂取率の亢進(0.55以上)を示す群、すなわちII型のグループではCBFが25ml/100ml/min以上, CMRO₂が2.3ml/100ml/min以上を示している。この群は全体の約20%を占めている。III型はCBFが30ml/100ml/min以下, CMRO₂が2.3ml/100ml/min以下を示し, bypassの適応がないグループと考えられる。CMRO₂が2.3ml/100ml/min以下の症例は血行再建の適応がないのではないかと推定される。

以上の結果をまとめてみると、酸素消費量が一定以下に低下する以前にbypassを考える必要があるということから、適応には酸素消費量の閾値を想定する必要がある。また、内頸動脈系主幹動脈閉塞例の約20%にbypassを考える症例があると考えられる。

このように、内頸動脈閉塞の症例では酸素消費量が2.3ml/100ml/min以下になるまえにbypassを考える必要があり、このような症例をPETにて選択することが臨床上重要で、PETが必要不可欠な診断法でると考えられる。

2 血栓溶解治療の適応(急性虚血)

もう1つは急性脳卒中として起こってくる脳血管閉塞の血栓溶解治療の適応を考えるための測定法としての役目である。最近、組織プラスミノゲン・アクチベータ(tissue-type plasminogen activator : t-PA)などの新しい血栓溶解剤が登場し、今後急性期の血栓溶解療法が試みられて行くものと考えられる。ここで重要なのは血栓が溶解された結果として起こる可能性のある出血性梗塞の発生を食い止めるにはどのように適応を選択するかという点である。出血性梗塞の発生には組織の障害が前提であると考えられるので、そのような変化の発生を早期にとらえ、変化の起きない症例に限って治療を行う必要がある。つまり、梗塞発生の虚血閾値をすばやく測定し、それにより適応を決定するのが望ましいわけである。

図3に示すように左内頸動脈閉塞の症例で発症8時間と8日後でポジトロンCTを行った症例をみると、X線CT上8時間後では左内頸動脈域は明らかでないが、8日後では低吸収域(LDA)となった部位と正常吸収域の部位とが混在する。ポジトロンCT直後あるいは1日以内にもX線CTを行っているので、①PET時にすでにLDAとなっている領域、②PET直後にLDAとなる領域、③数日後にLDAとなる領域、の3つの領域に分けられる。

そこで、閉塞発生30時間以内にポジトロンCTが施行でき、かつその後1ヶ月以上経過の観察できた8例の32領域について3つの領域に分類して、その部位の血流量と酸素消費量を求めた(表1)。測定法は酸素-15標識ガスによるsteady-state法である。

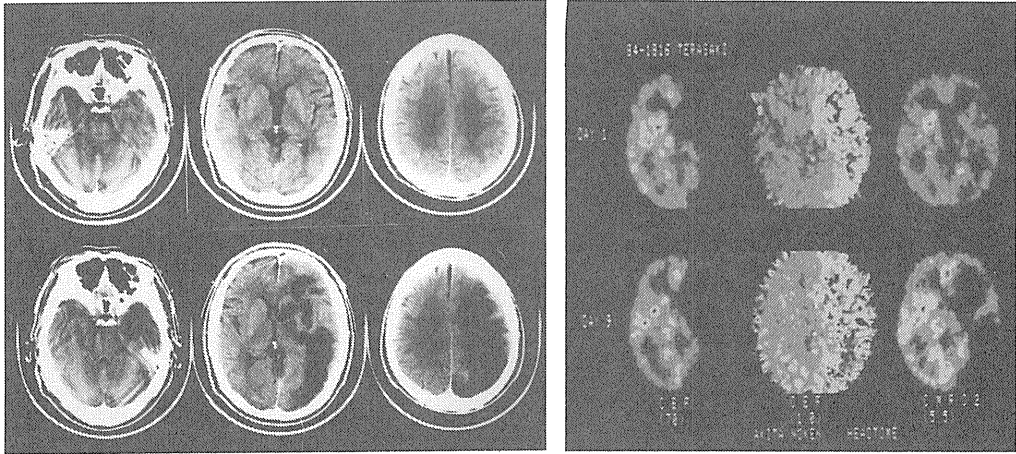


Fig.3 Case of Intracranial Obstruction, 8hrs & 8days after the Attack.

A : XCTイメージ, 上段が発症8時間後で下段が8日後

B : 脳血流量(左側), 酸素摂取率(中央), 酸素消費量(右側)のイメージ, 上段が発症8時間後で下段が8日後

59歳男性で塞栓性と考える左内頸動脈閉塞の症例。発症8時間と8日後でポジトロンCTとX線CTを行った。X線CTでは8時間後では左内頸動脈域で低吸収域(LDA)は明らかでないが, 8日後ではLDAとなった部位と正常吸収域の部位とが混在する。PET時にすでにLDAとなっている領域は脳血流量で $10\text{ml}/100\text{ml}/\text{min}$ 以下, 酸素消費量が $1.0\text{ml}/100\text{ml}/\text{min}$ 以下, PET直後にLDAとなる領域は脳血流量が $10\text{-}12\text{ml}/100\text{ml}/\text{min}$, 酸素消費量が $1.0\text{-}1.5\text{ml}/100\text{ml}/\text{min}$, 数日後にLDAとなる領域は脳血流量で $12\text{-}16\text{ml}/100\text{ml}/\text{min}$, 酸素消費量が $1.5\text{-}2.0\text{ml}/100\text{ml}/\text{min}$, 程度の値を示す。

Table 1 CBF and CMRO_2 at Acute Stage of Infarction

	CBF	CMRO_2
1) PET時にすでにLDAの領域	9.5(29%)	1.04(44%)
2) PET直後にLDAの領域	10.4(32%)	1.31(57%)
3) 数日後にLDAとなる領域	14.0(42%)	1.82(74%)

()内は対側皮質との比率を示している。

経過観察により, 最終的にはLDAとなってしまう領域のCBF値は $16\text{ml}/100\text{ml}/\text{min}$ 以下の値を示していた。ある一定の時間経過の後に(我々の経験では数日)X線CTにて低吸収域:すなわち閉塞巣となっていく領域が確認されたものと思われる。

このことから, ポジトロンCTを行った段階で低吸収域ではないCBFが $14\text{-}16\text{ml}/100\text{ml}/\text{min}$ の領域をいかにして, 低吸収域に陥らないようにするかが重要と考えられる。この領域が血栓溶解治療の適応がある領域と思われる。

血栓溶解治療はできるだけ早期に施行することが望ましい。出血性梗塞の発生には組織の破綻が前提であると考えられるので, そのような変化の発生を早期にとらえ, 変化の起きない症例に限って血栓溶解治療を行う必要があると考えられる。つまり, 梗塞発生の虚血閾値をすば

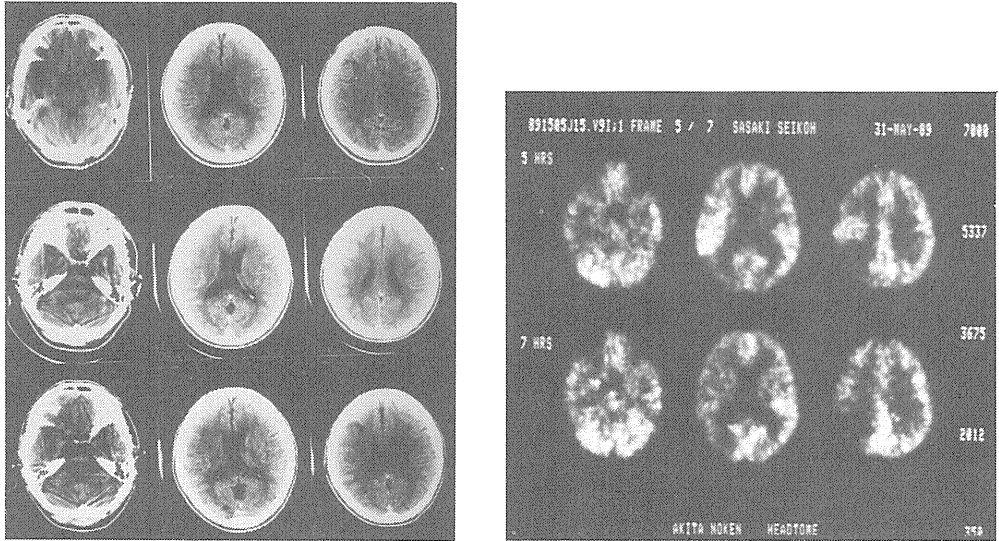


Fig.4 CBFdCT Before & After Urokinase Treatment.

A : XCTイメージ, 上段が発症3時間後で中段が1日後, 下段は8日

B : 脳血流量のイメージ, 上段が発症3時間後で下段がウロキナーゼ動注後(発症5時間後)

心房細動のある59歳男子で、ポジトロンCTを行い、ウロキナーゼにて治療を行った症例を示す。左片麻痺で発症し、当センターに入院した。入院直後のCTでは異常は指摘できず、脳血管撮影にて中大脳動脈閉塞を確認した。発症3時間後にポジトロンCTにより脳血流量を測定した。右頭頂葉が $11\text{ml}/100\text{ml}/\text{min}$ と低値であるが、その他の中大脳動脈域は $28\text{--}30\text{ml}/100\text{ml}/\text{min}$ と比較的血流が保たれていた。アボキナーゼ30万単位動注後、右中大脳動脈閉塞は再開通し、embolusは角回動脈に移行して角回動脈閉塞となった。8日後のX線CTでは角回動脈域は淡い高吸収域となっている。虚血閾値を $12\text{ml}/100\text{ml}/\text{min}$ とすると頭頂葉は梗塞発現虚血閾値以下であり、この領域は救えない領域であることを覚悟しなければならないが、その他の中大脳動脈域は回復の可能性があり、この領域を救うために血栓溶解を試みる価値があると考えられる。

やく測定し、それにより適応を決定するのが望ましいと考えられる。

従って、短時間で測定が可能であることが必要なので、酸素消費量の測定も重要と考えられるが、省略し、血流量のみで判定することも重要である。従って、酸素-15標識二酸化炭素吸入法あるいは酸素-15標識水静注法などにより短時間での測定が不可欠である。

実際にウロキナーゼにて血栓溶解を試みた症例を図4に示す。

3. おわりに

脳血管障害における臨床PETの役割について実例を示し、概説した。このように、EC-IC-bypass適応の境界値、急性虚血の血栓溶解治療の選択を考える上でPETによる虚血状態の判定は重要である。これまで示した虚血閾値は治療を考える上で重要な情報となるものであり、脳血管障害の治療の選択を考える上でPETが重要な役割を果たしうるものと考えられる。さら

に、PETの臨床上の有用性を向上させる臨床利用をめざしたPETを考えると、臨床利用に耐え得る定量性を保ったままで、より簡便で、より測定時間の短い方法の開発と薬剤の供給と測定に関して、各々の臨床PETの専用装置が必要になると考えられる。

参考文献

- 1) 宍戸文男, 館野之男, 須田善雄, 他: $^{13}\text{NH}_3$, ^{11}CO を用いた頭部ポジトロンCT。核医学 17: 821-824, 1980
- 2) ACNP/SNM Task Force on Clinical PET (Kuhl DE, Wagner HN, Alavi A et al.). Positron emission tomography: Clinical status in the United States in 1987. *J Nucl Med* 29: 1136-1143, 1988
- 3) 宍戸文男, 上村和夫, 犬上篤, 他: 脳血管障害における局所脳循環代謝の変化—ポジトロンCTによる検討—核医学 23: 123-134, 1986
- 4) 日向野修一, 上村和夫, 宍戸文男, 他: 内頸動脈系の慢性閉塞性疾患の脳循環代謝—外頸動脈—内頸動脈吻合術の適応についての検討—核医学809-815, 1987
- 5) 日向野修一, 宍戸文男, 上村和夫, : 脳の虚血性障害のポジトロンCT—塞栓性閉塞例と血栓性閉塞例の脳循環代謝—臨床放射線 34: 683-690, 1989
- 6) Astrup J, Siesjo BK, Symon L.: Thresholds in cerebral ischemia —The ischemic penumbra—. *Stroke* 12: 723-725, 1981
- 7) The EC/IC Bypass Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke, results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 313: 1191-1200, 1985

3 パーキンソン病と線条体黒質変性症におけるドーパミン受容体

篠 遠 仁*

Neuronal Degenerative Disorders Studied by Positron Emission Tomography-Dopamine D₁ and D₂ Receptors in Parkinson's Disease and Striato-nigral Degeneration

Hitoshi Shinotoh

Department of Neurology, School of Medicine, Chiba University
1-8-1 Inohana, Chiba-shi, 280 Japan

Abstract

It is well established that patients with Parkinson's disease (PD) respond well to L-dopa therapy, but those with striato-nigral degeneration (SND) respond poorly. A possible explanation could be a loss of striatal dopamine receptors in SND. However, few attempts have been made to examine the alterations of the striatal dopamine receptors in SND.

We studied the dopamine D₁ and D₂ receptors in PD (n=7), SND (N=4) and controls (n=11) by positron emission tomography (PET). [¹¹C]N-methylspiperone ([¹¹C] NMSP) was used as a ligand to study D₂ receptors, and [¹¹C] SCH23390 was used to study D₁ receptors.

The results showed that D₁ and D₂ receptors in PD were not significantly different from those in controls, but there was a trend toward elevated binding potential of D₁ and D₂ receptors in PD. The binding potential of D₁ and D₂ receptors in SND was significantly lower than those in controls and PD. PET images showed that the decrease of D₁ and D₂ receptors in SND was remarkable in the posterior putamen.

* 千葉大学

PET imaging of dopamine receptors is useful for differentiating the two disorders.

はじめに

Positron Emission Tomography (PET)による神経変性疾患の研究は、大きく2つに分けることができる。1つには脳循環代謝測定であり、他の1つは神経伝達系の測定である。

脳循環代謝測定では、神経変性疾患において脳のある部位の変性が始まり、しかし形態学的変化(脳萎縮)が明らかでない段階においてその部位の機能的異常を明らかにできることがある。こうした例としては無症状であるがハンチントン舞踏病発症の危険性をもつグループにおいて脳のグルコース代謝測定を行うとグループの約3割の症例において尾状核のグルコース代謝の低下がみられるということが挙げられる¹⁾。また脳循環代謝測定では、脳萎縮が明らかとなった段階においても、最も機能低下の著しい部位を明確にすることができるとある。こうした例としては全般的な脳萎縮の見られるアルツハイマー病においてグルコース代謝測定を行うと頭頂-側頭葉において最も著しい低下がみられることが多いということが挙げられる²⁾。

神経伝達系の測定では、神経変性疾患の病態生化学を画像上に表すことができ、個々の症例の病態把握、診断の一助として有力な情報を提供することができる。^{[18F]6-fluoro-dopa}によるドーパミン代謝測定は、黒質線条体ニューロン機能評価の有力な方法となっている³⁾。

神経伝達系機能の評価としては、こうした代謝測定とともに神経受容体の測定も重要であろう。ここではパーキンソン病と線条体黒質変性症におけるドーパミンD₁、D₂受容体測定の結果を報告し、神経変性疾患における神経受容体測定の有用性を示したい。

対象および方法

1 D₂受容体

対象はパーキンソン病7例(54~74歳、経過2~12年、Yahr II度2例、III度3例、IV度1例、V度1例)、線条体黒質変性症4例(48~74歳、経過2~8年、Yahr IV度3例、V度1例)、健常対照11例(46~77歳)である。

パーキンソン病症例は、典型的な安静時振戦を認め、L-dopa治療に対する反応も良好である症例である。線条体黒質変性症症例は、振戦が目立たず、L-dopa治療の効果が不良であり、進行が速く、X線CT上橋、小脳萎縮を認める症例である。

これらの症例では、パーキンソン病の2例(Yahr II度)を除いては抗パーキンソン薬を服用していたが、PET検査の48時間前に服薬を中止してPET検査を行った。PET検査は放射線医学総合研究所において行った。

これらの症例に^[11C]N-methylspiperone (^[11C]NMSP)を約10mCi静脈投与し、Positologica IIにて2分スキャンを5回、続いて5分スキャンを16回繰り返し、経時的な脳内放射能を測定した。Positologica IIは、3リングを持ち、5スライス(スライス厚10mm、

13mm, スライス間距離18mm)を同時に撮像できるPETであり, 空間分解能は9.6mmである。

^{11}C の半減期補正をし, 再構成した画像上で線条体と小脳に関心領域を設定し, 時間放射能曲線を求めた。

[^{11}C] NMSP静注45分後の線条体/小脳比を求め, これをD₂受容体結合能の指標とした。

パーキンソン病群, 線条体黒質変性症群, 健常成人群の比較にはStudent t-testを用いた。

健常対照, 線条体黒質変性症の各1例では, 高解像力PET"SHR1200"(5リング, 9スライス, スライス厚5.5mm, 空間分解能3.6mm, スライス間距離8mm)を用いてD₂受容体の尾状核, 被殻における詳細な分布を検討した。

2 D₁受容体

対象はパーキンソン病7例(48~72歳, 経過0.5~2.5年, Yahr I度3例, II度2例, III度2例), 線条体黒質変性症5例(51~69歳, 経過2~9年, Yahr II度1例, IV度3例, V度1例), 健常対照6例(57~73歳)である。

線条体黒質変性症の2例はD₂受容体測定した症例と同一症例である。

これらの症例についてMRIを検討したところ, 線条体黒質変性症の5例中2例では, T₂強調画像で被殻の外側において低信号化がみられた(図1)。

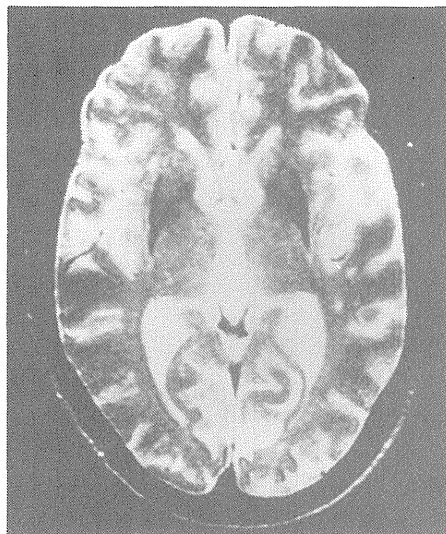


Fig.1 T₂ weighted MRI image in striato-nigral degeneration.

抗パーキンソン薬を服用している症例では48時間中断してPET検査を行った。

[^{11}C] SCH23390を約20mCi静注し, "SHR-1200"によって2分スキャンを5回, 5分スキャンを10回繰り返す, 経時的な脳内放射能を測定した。

^{11}C の半減期補正を行い, 再構成した画像において尾状核, 被殻, 小脳に関心領域を設定し, 各領域の時間放射能曲線を求めた。

[^{11}C] SCH23390の静注後27.5~37.5分の尾状核/小脳比, 被殻/小脳比を求め, これをD₁受容体結合能の指標とした。

結 果

1 D₂受容体

健常対照では¹¹C]NMSPの静注後、初期には脳の灰白質全体に¹¹C集積がみられた。その後しだいに線条体の¹¹C集積が増加していくのに対して、大脳皮質、小脳の¹¹C集積は徐々に減少していき、線条体が明瞭に描出されるようになった(図2, 3, 4)。しかし、Positologica IIの画像上では尾状核と被殻との分離は明瞭ではなかった。線条体/小脳比を経時的に求めると直線的に増加した(図5)。加齢と線条体/小脳比(D₂受容体結合能)との関係を検討すると、線条体/小

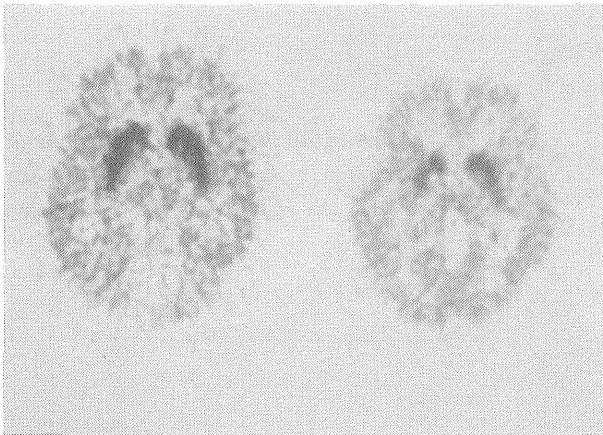


Fig.2 PET images in a control (left image) and a patient with striato-nigral degeneration (right image) following i.v. injection of [¹¹C]N-methylspiperone. (From Shinotoh et al.⁴⁾)

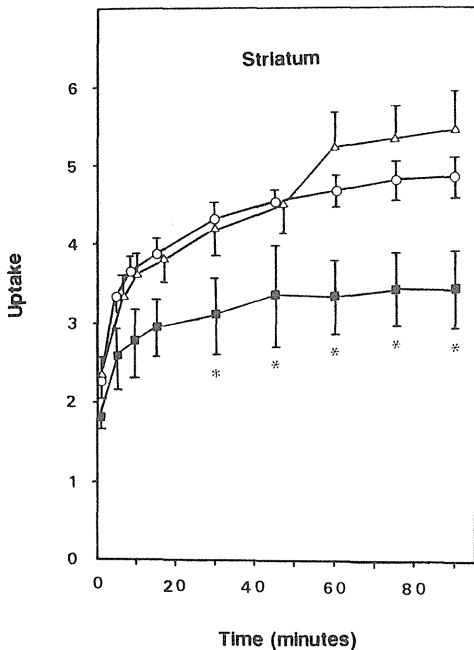


Fig.3 Kinetics of ¹¹C in the striatum of controls (○), Parkinson's disease (△), and striato-nigral degeneration (■) following i.v. injection of [¹¹C]NMSP.

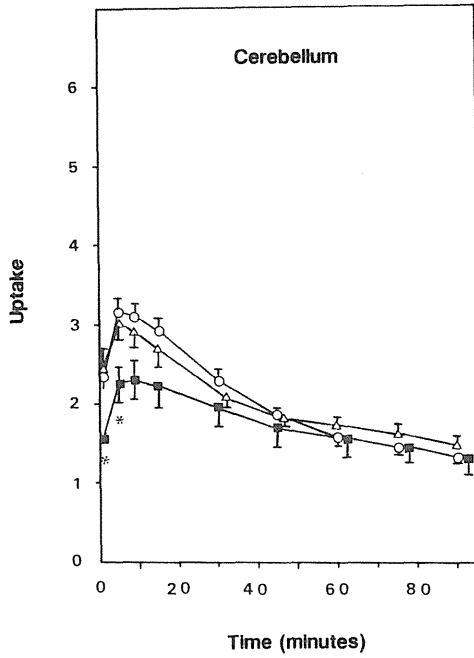


Fig.4 Kinetics of ¹¹C in the cerebellum of controls (○), Parkinson's disease (△), and striato-nigral degeneration (■).

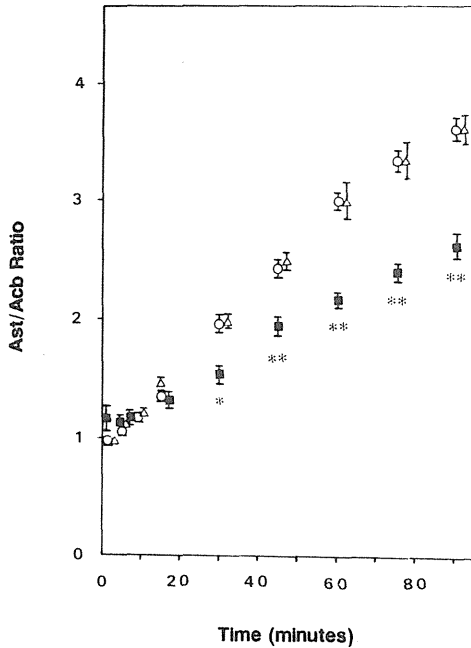


Fig.5 Striatum/cerebellum ratio (Ast/Acb ratio) in controls (○), Parkinson's disease (△), and striato-nigral degeneration (■) following [¹¹C] NMSP.

脳比([¹¹C] NMSP静注45分後)は加齢とともに有意に低下することが明らかとなった($r = -0.839$, $n = 11$, $P < 0.05$)。

パーキンソン病症例においても, [¹¹C] NMSP静注後線条体が明瞭に描出され, 線条体, 小

脳における ^{11}C の動態は健常対照とほぼ同様であった。パーキンソン病群の線条体/小脳比は健常対照群と全く同様の増加を示した。個々の症例についてみてみると、比較的軽症かつ未治療の2症例においてやや高い線条体/小脳比をとっており、その他の症例では重症例(Yahr V度)までほぼ健常対照と同様の比をとっていた。(図6, 7)。

線条体黒質変性症では、 $[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$ 静注後線条体への ^{11}C 集積が低く(図3)、線条体も小さく描出された。小脳への ^{11}C の集積は $[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$ 静注後初期にはやや低いが30分以降には健常

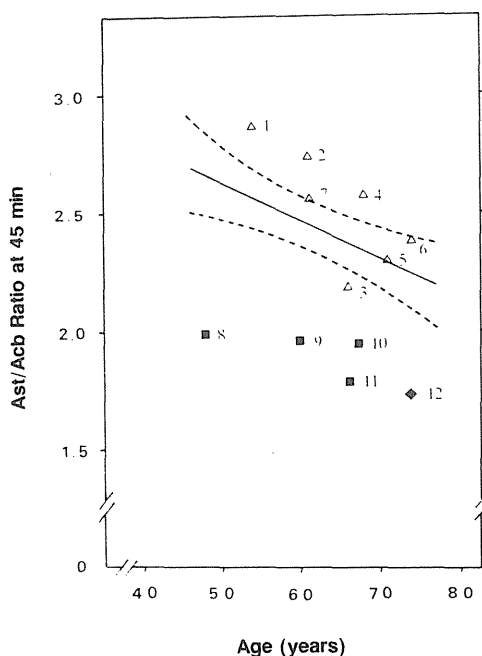


Fig.6 Striatum/cerebellum ratio (Ast/Acb ratio) in Parkinson's disease (case 1-7), striato-nigral degeneration (case 8-11) and olivoponto cerebellar atrophy (case 12).

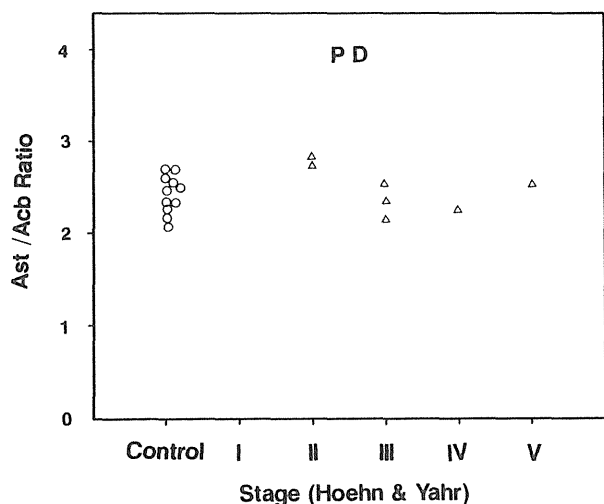


Fig.7 Striatum/cerebellum ratio in Parkinson's disease.

対照，パーキンソン病群とほぼ同様の ^{11}C 集積がみられた(図4)。線条体/小脳比は健常対照群，パーキンソン病群と比較して有意に低かった。

高解像力PET”SHR1200”によって，線条体黒質変性症の線条体における ^{11}C 集積の低下部位を検討してみると，特に被殻の後半部分における低下が著しいことが明らかとなった⁴⁾(図2)。

2 D₁受容体

健常対照において [^{11}C] SCH23390の静注後，脳内放射能は10分以内にピークに達し，その後徐々に脳内放射能は低下するが相対的には尾状核，被殻の ^{11}C 集積が大脳皮質，小脳に比べて高く，しだいに尾状核，被殻が明瞭に描出されるようになった。尾状核/小脳比，被殻/小脳比は， [^{11}C] SCH23390の静注30分以降にはおおそ一定の値をとるようになった(図8)。

パーキンソン病症例においても， [^{11}C] SCH23390静注後尾状核，被殻が明瞭に描出され(図9)，健常対照と同様な分布をとった⁵⁾。パーキンソン病群の被殻/小脳比は健常対照群と比べて

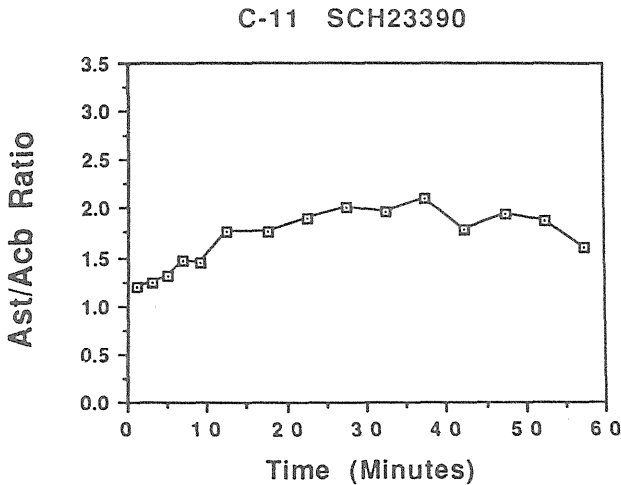


Fig.8 Striatum/cerebellum ratio (Ast/Acb ratio) in a control following [^{11}C]SCH23390.

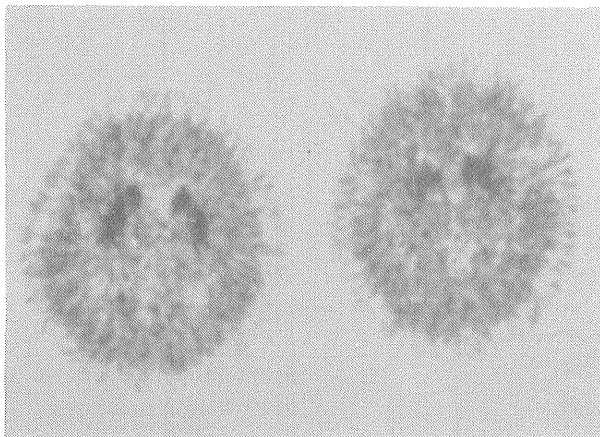


Fig.9 PET images in a patient with Parkinson's disease (left image) and a patient with striato-nigral degeneration (right image) following [^{11}C]SCH23390. (From Shinotoh et al.⁵⁾)

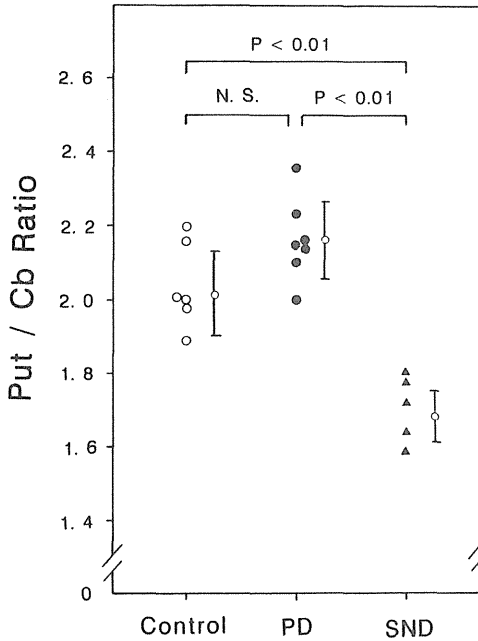


Fig.10 Putamen/cerebellum ratio in controls, Parkinson's disease, and striato-nigral degeneration following [^{11}C] SCH23390.

やや高い値をとるものの有意な差ではなかった(図10)。尾状核/小脳比も症例ごとの差異が大きく、両群間で有意な差はなかった。

線条体黒質変性症例の [^{11}C] SCH23390静注後の画像では、健常対照、パーキンソン病群と比べて被殻の後半部分における ^{11}C 集積の低下が著しかった(図9)。線条体黒質変性症群の被殻/小脳比は、健常対照群、パーキンソン病群と比べて有意に低かった(図10)。尾状核/小脳比は症例ごとの差異が大きく、線条体黒質変性症群、健常対照群、パーキンソン病群との間に有意の差はなかった。

考 察

パーキンソン病と線条体黒質変性症とは、ともにパーキンソン症状を呈する疾患である。しかしパーキンソン病ではL-dopa治療が比較的良好な効果を示し、生命予後も比較的良好のに対し、線条体黒質変性症ではL-dopa治療の効果が不良であり、予後も不良であることが多い。

病理学的にはパーキンソン病では黒質線条体ドーパミンニューロンの変性が疾患の中核をなすのに対し、線条体黒質変性症では黒質線条体ニューロンも変性するが、それとともに、あるいはこれに先行する形で線条体ニューロンが変性する(図11)。

本研究ではパーキンソン病のドーパミン D_2 受容体結合能は、未治療例では軽度増加傾向がみられた。これは黒質線条体ニューロンが変性するために、線条体に存在する D_2 受容体が脱神経過敏を起こしている可能性が考えられた。治療例では D_2 受容体結合能は健常対照と同様であり、L-dopa治療によりドーパミン受容体がdown-regulationされている可能性が考えられた。

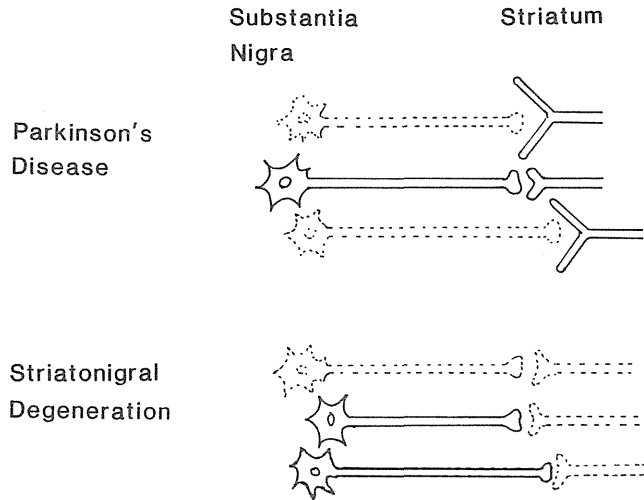


Fig.11 Schematic representation of pathology in Parkinson's disease and striato-nigral degeneration.

しかし、経過11年のパーキンソン病症例(Yahr V度)においてもD₂受容体結合能が保たれていることから、down-regulationの効果は長期治療によりしだいに強くなるものではなく、パーキンソン病の進行例におけるL-dopa治療の減弱をdown regulationのみでは説明できないものと考えられた。

D₁受容体結合能についても、パーキンソン病群では健常対照と比べてやや高い傾向がみられ、D₂受容体と同様の結果であった。

線条体黒質変性症では、D₁、D₂受容体とも線条体、とくに被殻の後半部分で低下しており、半定量的結合能の検討でも、健常対照群、パーキンソン病群と比べて有意に低下していた。線条体黒質変性症の病理では線条体のニューロンのうち、特に被殻後外背側の小細胞の変性、脱落が著しいことが知られており、本研究の結果はこうした病理学的変化を反映したものと考えられる。

ドーパミンD₁、D₂受容体の線条体内の分布をミクロ的にみると、striosomeとmatrixとの2つの化学的コンパートメントにおいて相異なる分布をとることが知られており、今回検索したパーキンソン病と線条体黒質変性症においてD₁受容体とD₂受容体とが異なる変化を示すことも予想された。しかし、本研究の結果からこの2つの疾患においてD₁、D₂受容体は並行して変化することが示された。

本研究で対象とした線条体黒質変性症の症例は、橋、小脳萎縮を伴う症例であった。線条体黒質変性症では約2/3の症例において橋、小脳萎縮を伴うこと⁷⁾が知られており、多系統萎縮症との病理学的概念の中に位置づけられている。残りの約1/3の症例では橋、小脳萎縮は伴わず、これらの症例では臨床診断は極めて困難である。これらの症例でも線条体のドーパミン受容体結合能は減少していることが予想される。従ってこれらの症例についてもPETによるドー

パミン受容体測定によってパーキンソン病との鑑別診断を明確にできるものと考えられる。

謝 辞

本研究にあたりご協力いただいた放射線医学総合研究所臨床研究部館野之男部長，山崎統四郎第一研究室室長，井上修主任研究員，福田寛第三研究室室長，サイクロトン管理科鈴木和年主任研究員，千葉大学神経内科平山恵造教授，青墳章代先生に深謝します。

参考文献

- 1) Mazziotta, J.C., Phelps, M.E., Pahl, J.J., et al. : Reduced cerebral glucose metabolism in asymptomatic subjects at risk for Huntington's disease. *N. Engl. J. Med.*, **316** : 357-362, 1987.
- 2) Friedland, R.P., Brun, A., and Budinger, T.F. : Pathological and positron emission tomographic correlations in Alzheimer's disease. *Lancet*, **1** : 228, 1985.
- 3) Garnett, E.S., Nahmia, C., and Firnau, G. : Central dopaminergic pathways in hemiparkinsonism examined by positron emission tomography. *Can. J. Neurol. Sci.*, **11** : 174-179, 1984.
- 4) Shinotoh, H., Aotsuka, A., Yonezawa, H., et al.: Striatal dopamine receptors in Parkinson's disease and striato-nigral degeneration determined by positron emission tomography. Nagatsu, T., Fisher, A., and Yoshida, M., Eds; Alzheimer's and Parkinson's diseases: Basic and therapeutic strategies, Plenum Press, New York, 1990, pp. 107-110.
- 5) Shinotoh, H., Aotsuka, A., Inoue, O., et al.: Imaging of dopamine D₁ and D₂ receptors by a high resolution positron emission tomography. Kito, S., Segawa, T., and Olsen R. W., Eds; Neuroreceptor mechanisms in brain, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **287** : 249-253, 1991.
- 6) Graybiel, A.M. : Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci.*, **13** : 244-253, 1990.
- 7) 平山恵造，斎藤光典，千田富義他：オリブ橋小脳萎縮症と線条体黒質変性症の臨床病理学的研究，*神経進歩*，**21** : 461-475, 1977.

4 精神医学研究におけるPETによる レセプター測定

須原 哲也*

Receptor study of psychiatric disorders using PET

Tetsuya Suhara

National Institute of Radiological Sciences
9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi, 260 Japan

Abstract

Recent receptor studies of psychiatric disorders using PET have been focused on the change in the number of D₂ dopamine receptors in the striatum of drug-naive schizophrenic patients. One study confirmed an increase in D₂ receptors, while another study denied it. Although there were some differences in the approaches of the two groups, the reason for the discrepancy is not clear yet. Looking to psychiatric disorders other than schizophrenia, our recent study revealed a possible role of dopamine D₁ receptors in bipolar mood disorders. However, some problems must be resolved for further receptor studies with PET. For example, our recent study shows that desipramine decreases the in vivo binding of dopamine D₁ and D₂ receptors whereas there is no effect on dopamine D₁ and D₂ receptors in vitro. Additionally significant methodological problems lie in the method of evaluation of the non-specific binding and the effect of endogenous neurotransmitters. Moreover, difficulties in the diagnosis of psychiatric disorders and ethical problems in psychiatric research are critical factors in receptor studies with PET in psychiatric disorders.

*放射線医学総合研究所

はじめに

精神医学の研究は対象臓器が脳という非常に特殊な臓器であるため、これまで方法論上の制約から直接脳機能の異常に迫るような研究はなかなか行えなかった。しかしポジトロンCT(PET)の出現は、トレーサーによる生体での脳機能の測定を可能にした。フルオロデオキシグルコース(^{18}F -FDG)を用いた脳の糖代謝の研究では、その定量法の確立もあって精神疾患を対象とした研究が盛んに行われた。このうち精神分裂病においては、前頭葉の糖代謝の低下(いわゆるHypofrontality)が当初報告されたが、その後の測定では必ずしも精神分裂病に特異的な所見とはいえず、糖代謝という1つの側面からだけでは複雑な精神疾患を理解することは困難であった。一方精神疾患はその研究の遅れにも関わらず、比較的有効な治療薬が知られており、その作用機序から精神分裂病のドーパミン仮説、躁鬱病のモノアミン仮説など幾つかの仮説がたてられている。これらの仮説はいずれも精神疾患においては、脳内の神経伝達に異常が存在することを仮定しており、これらの仮説に基づいて神経伝達の異常をレセプター機能の変化から捉えようとする試みが現在PETを用いてなされつつある。ここではその現状を概観した後、研究上の問題点と今後の展望について述べることにする。

1 精神疾患を対象にしたPETによるレセプター研究の現状

PETによる精神疾患を対象としたレセプター研究は、精神分裂病のドーパミン仮説に基づいたドーパミン D_2 レセプターの研究が盛んに行われている。現在のところWong¹⁾らが分裂病群の基底核ドーパミンレセプター密度が正常対照群に比較して2~3倍増加していると報告しているのに対し、Farde²⁾は有意差を認めないという異なる結果が報告されている。WongらはBmaxの値によって比較を行う目的で未治療の患者10名、平均2.6ヵ月の断薬した患者5名、正常対照群11名を対照に、 D_2 レセプターアンタゴニストであるhaloperidol 7.5mgの投与前後で2回のPET測定を行い、その時の k_3 の値の変化と、血中haloperidol濃度からレセプター密度(Bmax)を算出し、慢性分裂病患者群の尾状核におけるBmaxは正常対照群の2倍から3倍という値になると結論づけている。

一方Fardeらは結合解離速度の速い ^{11}C -racloprideを用い、ほぼ定常状態に達したと見られる時点でのin vivo Scatchard解析を行っている。その際彼らはトレーサーの比放射能を変えて同一被験者に2回の検査を行い、遊離リガンド濃度としては小脳の放射能を用いている。彼らは、この方法を用いて15名の未治療の精神分裂病患者と14名の正常対照者について被殻のBmaxと解離定数(K_D)を測定し、 K_D 、Bmaxともに分裂病群と正常群との間に有意差は認めなかったと報告している。

躁うつ病はモノアミン系伝達物質のうちでもセロトニンおよびノルアドレナリンとの関係が主に注目されてきた。しかし近年、抗うつ薬を用いた動物実験の結果からドーパミンレセプターのサブタイプのうち D_1 レセプターとの関連が注目されてきている³⁾。そこでわれわれは10名

の男性双極性躁うつ病患者を対象にdrug freeの状態、PETによる脳内ドーパミンD₁レセプターの測定を行った。リガンドにはドーパミンD₁レセプターの選択的なアンタゴニストとされるSCH23390を¹¹Cで標識した¹¹C-SCH23390をトレーサーとして用いた。患者のうち症状のある状態で検査できたのはうつ状態の患者3名と軽躁状態の患者1名で、その他は主として寛解期にある患者を対象とし、対照には健康成人男性21名を用いた。レセプターの定量評価は、コンパートメントモデルを設定し、ドーパミンレセプターをほとんど含まない小脳を入力関数とした線条体および前頭葉における結合および解離速度定数を求め、結合速度定数を解離速度定数で割った値をレセプターの結合能として比較した。測定の結果、線条体における¹¹C-SCH23390の結合には患者群と正常対照との間に有意な差は認めなかった。しかし前頭葉においてはドーパミンD₁レセプターの結合能はうつ状態、軽躁状態また寛解期にあっても正常対照に比較し低値を示した。このことから双極性躁うつ病患者の前頭葉のD₁レセプター機能には、なんらかの異常が存在するものと考えられる⁴⁾。

2 精神疾患を対照にしたPETによるレセプター研究の問題点

1. 方法論

PETによる脳内レセプターの測定は、単に生体での測定であるというばかりでなく従来のin vitroのレセプター結合実験とは異なる点が少なくない。例えば抗うつ薬のdesipramineはin vitroの系ではドーパミンレセプターに直接作用しないがin vivoの系ではレセプターの結合能を用量依存的に変化させる⁵⁾(図1, 図2)。また他にin vivoの系で問題となるのは内在性の伝達物質の影響をどうあつかうか、さらに非特異結合がin vitroの系のように簡単に求められないことより非特異結合の値に何をを用いるかという点などである⁶⁾。このような点よりin vivoにおけるレセプター結合では、in vitroとの違いをどのような指標を用いて現すのか、またin vivoの系で求められたレセプター密度(Bmax)および親和性(1/K_D)といった指標がin vitroのデータと比較し得る指標として使えるのか、といった点の検討が必要である。

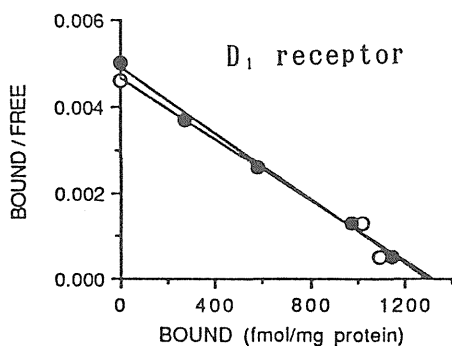


Fig.1 Effect of desipramine in vitro.

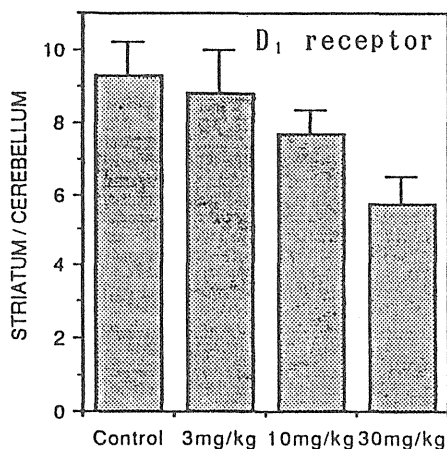


Fig.2 Effect of desipramine in vivo.

2. 対象

疾患を対象とした研究の場合、まず診断の確かな患者をどれだけ集められるかがその研究の質を大きく左右する。特に精神疾患の場合、診断基準が個々の医者によって必ずしも同一でない場合も多い。これは精神疾患の診断がもっぱら患者の示す症状によっており、その症状をどう解釈し診断するかは医者の主観によるところが多く、他の内科疾患のごとく客観的な生化学、生理学的検査に基づいた診断方法がないからである。このため少なくとも一定の症状を中心に診断を規格化しようという目的で、近年米国精神医学会の精神障害の診断と統計の手引(DSM-III-R)のような診断基準が多く用いられているが、たとえそのような診断基準を満たしていても、臨床症状とその背景にある生化学的因子は必ずしも1対1対応するというわけではない。特にPETによる研究の場合、PETセンターの立地条件やマシンタイムが患者にとって検査の負担感を大きく左右するため、研究への協力が得られた患者が、果たしてその疾患を代表しているってよいかどうかという問題が常に残ってしまう。

3. 倫理

倫理の問題は患者を対象とした医学研究全般に共通する問題であるが⁷⁾、特に精神疾患に対しては医学研究をタブー視してきた日本の特殊事情もあって、細心の配慮が必要である。まず研究計画は倫理面で無理のないように計画すべきで、その上でさらに倫理委員会での審査を受け客観的に妥当であることが必要である。この際精神疾患の患者における承諾能力の判定をどう行うかは大きな問題となる。我々の行った躁うつ病の研究においては、患者への研究に対する協力依頼は寛解期に行うこととしたが、症状のある状態で検査を行う場合、その時点での患者の承諾能力は必ずしも完全であるとはいえないとの意見もあり、症状の有無に関わらず患者本人および家族の承諾の得られた場合にのみ検査を行うこととした。承諾書は次に示す説明書(表1)と一体になっており、患者および家族に対しては研究に対する説明を十分にした後承諾書を得るようにした。しかし日本の臨床の現場ではこのようなインフォームドコンセントの習慣

表 1

ドーパミンD1受容体測定に関する説明書

目的：躁うつ病の原因については種々の仮説がたてられています。現在脳の中の情報伝達をつかさどっている、神経伝達物質系の障害が有力な原因ではないかと考えられています。

そこで今回お願いする検査は、神経伝達物質受容体という、各種薬物の作用点ではないかと考えられている部位について、症状のある時期と回復した時期の変化を調べさせていただく検査です。

検査は躁うつ病の原因の解明に役立つ他、新しい薬物療法に道を開く可能性があります。現時点ではこの結果が直ちにあなたの治療に反映する訳ではない事を御了承ください。

使用する放射性薬剤：SCH23390は、脳内のドーパミンD1受容体に高い親和性を有することが知られています。本検査ではこのSCH23390に放射性同位元素C-11を標識したものを放射性薬剤として用います。今回本検査で使用する量は百万分の一グラム程度です。

心身に対する影響はありません。

本検査で、受ける放射線の量は、半減期の短い(約20分)放射性核種C-11を用いるためその量は少なくすみ、胸部単純レントゲン写真2枚程度です。

検査手順：ポジトロンCT検査は、放射線医学総合研究所に設置されているポジトロンカメラにて行います。

検査はポジトロンCT装置の寝台に仰向けになり、少量の放射性薬剤C-11SCH23390を静脈内に注入し、注入後ポジトロンCT装置にて脳の画像撮影をします。検査の所要時間は約1時間です。なお検査に際して頭の場所が動くのを最小限にするため、検査中は樹脂性のマスクで頭の動きを制限します。

最後に：本検査はあくまでも本人の自由意志で行うものであり、検査の途中でこれを拒否することができます。プライバシーに関する情報は秘密にされますので、第三者に個人情報が知られる心配は有りません。

がなかったため、患者および家族は説明によって、むしろこのような承諾書をとられる検査は危険なものではないかとの不安を抱くようになり、実際研究への協力を得られたのは説明を行った患者の半数にも満たなかった。またPETによるレセプター研究に際しては、レセプターへの影響がある薬物をどうコントロールするかも大きな問題である。この点では薬物未服用の患者を対象とするのが理想的ではあるが、不安を抱いて外来をはじめて受診した患者および家族から、説明書に書かれているような研究の説明をした後承諾を得ることはきわめて困難で、実際には1例も承諾を得ることができなかった。このことはPETのマシントイムが固定化して時には検査まで1ヶ月近く待たなければならない場合もあったことや、放医研の立地条件も影響していると思われるが、いずれにせよ精神疾患の研究は現状ではかなり制約のある条件でしかできないと考えるべきだろう。

3 今後の展望

以上のような問題点があるもののPETは現在、実際に人間を対象にして生体で脳内の薬理生化学的情報をとることができる唯一の方法論といってもよく、この点研究手段の限られていた精神疾患の研究分野では大きな期待がもたれる。特にPETによって得られるin vivoにおけるレセプター結合の情報は、精神疾患における薬物の作用機序や神経系の相互作用に関して、死後脳では得られない機能の変化をとらえうる可能性がある。今後in vivoにおけるレセプター結合に関し基礎的な研究を進めていくとともに、精神疾患研究のための環境を整備していく必要が望まれる。

参考文献

- 1) Wong, D.F., Wagner, Jr., H.H., Tune, L.E., Dannals, R.F., Pearlsson, G.D., Links, J.M., Tamminga, C.A., Broussolle, E.P., Ravert, H.T., Wilson, A.A., Toung, J.K.T., Malat, J., Williams, F.A., O' Touma, L.A., Snyder, S.H., Kuhar, M.J., Gjedde, A. : Positron emission tomography reveals elevated D2 dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science*, **234**, 1558-1563, 1986.
- 2) Farde, L., Wiesel, F.A., Stone-Elander, S., Halldin, C., Nordsrom A. L., Hall. H., Sedvall, G.: D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* **47**, 213-219, 1990.
- 3) Klimek, V. and Nielsen, M.: Chronic treatment with antidepressants decreases the number of [3H] SCH23390 binding sites in the rat striatum and limbic system. *Eur. J. Pharmacol* **139**, 163-169, 1987.
- 4) Suhara, T., Nakayama, K., Inoue, O., Fukuda, H., Shimizu, M., Mori, A., Tateno, Y.: D₁ dopamine receptor binding in mood disorders measured by positron emission tomography. *Psychopharmacology* **106**, 14-18, 1992.
- 5) Suhara, T., Inoue, O., Kobayasi, K.: Effect of desipramine on dopamine receptor binding in vivo. *Life Sci*, **47**, 2119-2126, 1990.
- 6) Seeman, P., Niznik, H.B., Guan, H.C. : Elevation of dopamine D2 receptors in schizophrenia is underestimated by radioactive raclopride. *Arch, Gen, Psychiatry* **47**, 1170-1172, 1990.
- 7) 砂原茂一：臨床医学研究序説・方法論と倫理・医学書院，1988.

5 [18F]-フルオロドーパを用いた線条体
ドーパミン代謝測定

桑原 康雄*/大塚 誠*/一矢 有一*/吉開 友則*/
福村 利光*/増田 康治*/谷脇 孝恭**/加藤 元博***

Mesurement of Striatal Dopamine Metabolism with 6- [18F] -fluoro-L-dopa and PET

Y. Kuwabara, MD*, M. Otsuka, MD*, Y. Ichiya, MD* T. Yoshikai, MD*,
T. Fukumura, Ms*, K. Masuda, MD* M. Kato, MD***, T. Taniwaki, MD**

* Department of Radiology*, Department of Neurology**, Department of Neurophysiology***,

Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, 812 Japan

Abstract

Striatal dopamine metabolism was studied with 6- [18F] -fluoro-L-dopa (18F-DOPA) and PET. The subjects were normal controls, and patients with Parkinson's disease (PD), parkinsonism, multiple system atrophy (MSA), progressive supranuclear palsy (PSP), Alzheimer's disease (AD), Huntington's disease (HD) and other cerebral disorders. Cerebral glucose metabolism (CMRGlc) was also measured in these patients. Striatal dopamine metabolism was evaluated by the relative striatal uptake of 18F-DOPA referring cerebellum (S/C ratio). In normal controls, the S/C ratio was 2.82 ± 0.32 (n=6, mean \pm SD) at 120min after injection of 18F-DOPA. The S/C ratio was low in patients with PD, parkinsonism, MSA and PSP compared to the normal controls and thus coincident with the symptoms of parkinsonism due to decrease in striatal dopamine concentration. The decrease in the striatal CMRGlc was also observed in patients with parkinsonism and PSP, and it was preserved in patients with PD, thus representing that more neurons were damaged in patients with parkinsonism and PSP than in patients with PD. A patient with AD having symptoms of parkinsonism also showed a decrease in S/

*九州大学

C ratio. In a patient with HD, the striatal CMRGlc sharply decreased, but the S/C ratio was normal. The measurements of striatal dopamine and glucose metabolism with PET may be useful for studying the pathophysiological mechanism in patients with cerebral disorders.

1. はじめに

ドーパミンはパーキンソン病の主病巣とされている黒質-線条体系の神経伝達物質である。L-ドーパはそのドーパミンの前駆体で血液脳関門を通過し、パーキンソン病の治療薬として広く臨床に用いられている。6-[18F]-フルオロ-L-ドーパ(18F-DOPA)はドーパと同様にアミノ酸脱炭酸酵素により代謝され、6-[18F]-フルオロドーパミンとなって、ドーパミン同様神経終末に貯蔵される¹⁾。したがってPETを用いてこの脳内分布を観察することにより、黒質-線条体ドーパミン系ニューロンのシナプス前における機能をIN VIVOにおいてみる事ができる。われわれはパーキンソン病を代表とする錐体外路系運動障害例を中心に18F-DOPAとPETを用いてドーパミン系機能を検討した。また、同時に18F-FDGにより糖代謝率も測定した。

2. 対 象

表1に対象を示す。パーキンソン病とパーキンソン症候群例はいずれも軽症ないし中等症の症例でYahr分類のI度からIII度あたり、痲呆症状は伴っていなかった。また、パーキンソン病では主要三徴であるresting tremor, rigidity, akinesiaを伴っており、いずれもL-ドーパが有効で、またCT検査では異常所見を認めなかった。パーキンソン症候群はakinesia, rigidity, resting tremorのうち1つ以上を欠くもの、明らかなpyramidal signを伴うもの、抗パーキンソン剤が無効なものとした。なおCT, MRIでは線条体に異常を認めるものは除外した。進行性核上麻痺の2例はいずれも特徴的な眼球運動障害、項部筋のdystonic rigidity, 仮性球麻痺を伴ってい

表1 Subjects

Normal volunteers
Clinical diagnosis
Parkinson's disease
Juvenile parkinsonism
Parkinsonism
Olivo-ponto-cerebellar atrophy
Shy-Drager syndrome
Progressive supranuclear palsy
Alzheimer's disease
Huntington's disease
Wilson's disease

た。アルツハイマー病の診断にはDSM-III-R基準を用いた。ハンチントン病では特徴的な不随意運動と遺伝歴がみられた。

3. 方法

PET装置は島津製HEADTOME III (FWHM 8.2mm)を用いた。 ^{18}F -DOPAの合成については既に報告した通りである²⁾。図1にその構造式を示す。 ^{18}F -フルオロドーパは経静脈的に2~7 mCi投与し、投与直後から最初の20分間は2分毎、60分まで4分毎、その後、経時的に120分までデータ採取した。データ解析は線条体/小脳比により行ったが³⁾、一部では動脈血採血とHPLCによる成分分析を行い、graphical methodによる解析を試みた。糖代謝の測定は ^{18}F -FDGを用いてドパミン代謝測定の前後10日以内に行った。局所脳糖代謝の算出にはSokoloffら³⁾とPhelpsら⁴⁾のモデルをもとにしたBrooks⁵⁾の方法を用いた。

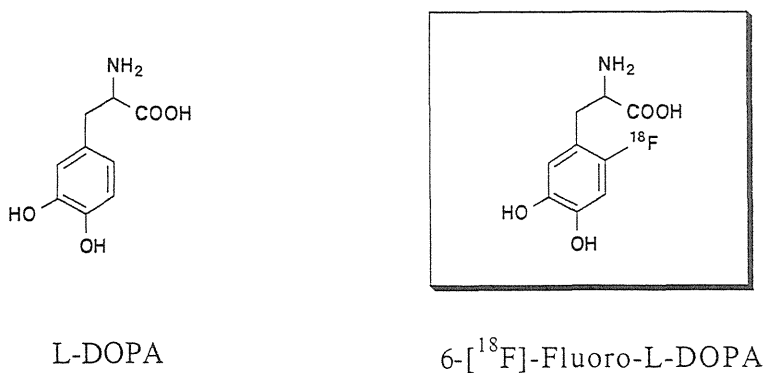


Fig.1 Structures of L-DOPA and 6- ^{18}F -Fluoro-L-DOPA.

4. 結果

1. 健常者の脳各部位における放射能の経時変化

健常者の脳各部位における ^{18}F -DOPA投与後の放射能の経時変化を図2に示す。小脳では高い血流を反映して静注後早期は高いカウントを呈したが³⁾、低下もすみやかであった。線条体では120分後でも高い集積がみられた。前頭葉皮質では静注後早期は小脳の80%程度のカウントであったが³⁾、60分以降は小脳と同程度となった。前頭葉白質では低い血流のため早期は皮質部より低いカウントを示したが³⁾、60分以降は皮質部および小脳と同程度であった。

ドパミン受容体が存在しないと考えられている小脳を基準とし、健常者6名における線条体/小脳比の時間変化をみると、投与後120分までほぼ直線的な増加がみられた(図3)。健常者6名の傾きおよび120分値の平均および標準偏差はそれぞれ $0.0183 \pm 0.0023 \text{min}^{-1}$ 、 2.82 ± 0.32 であった。この線条体/小脳比と健常者の年齢との関係を見ると加齢による明らかな変化は見られな

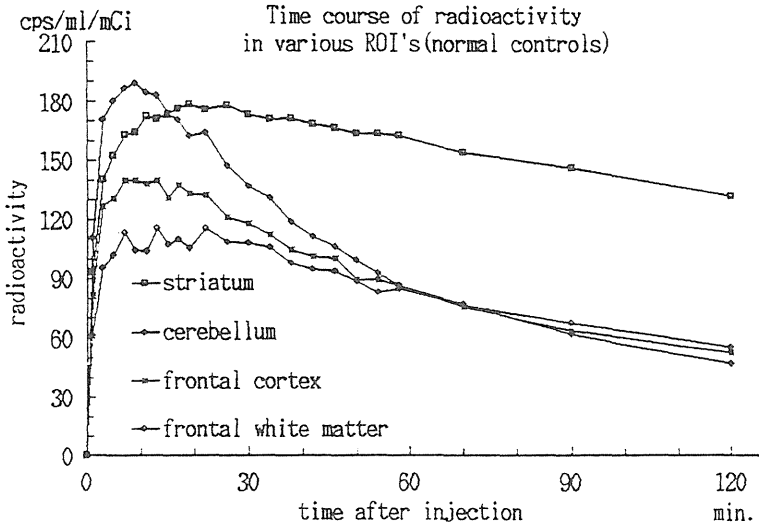


Fig.2 Time course of radioactivity in various ROI's (normal controls).

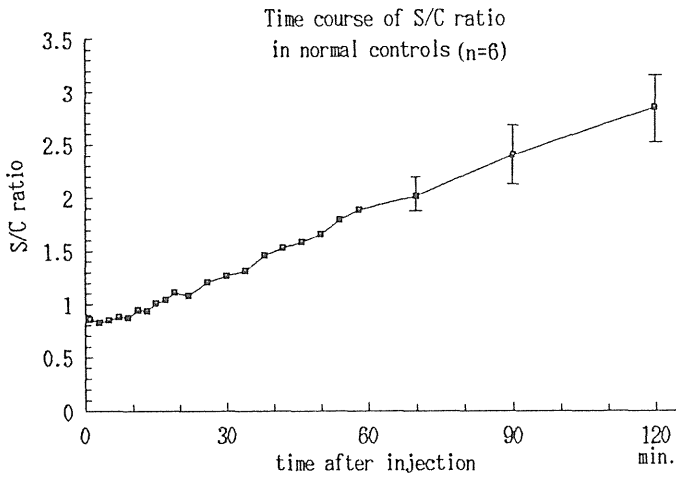


Fig.3 Time course of S/C ratio in normal controls(n=6).

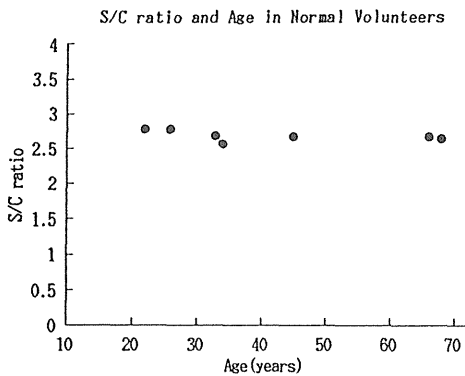


Fig.4

S/C ratio and age in normal volunteers.

Graphical analysis of [¹⁸F]6-fluoro-L-dopa uptake

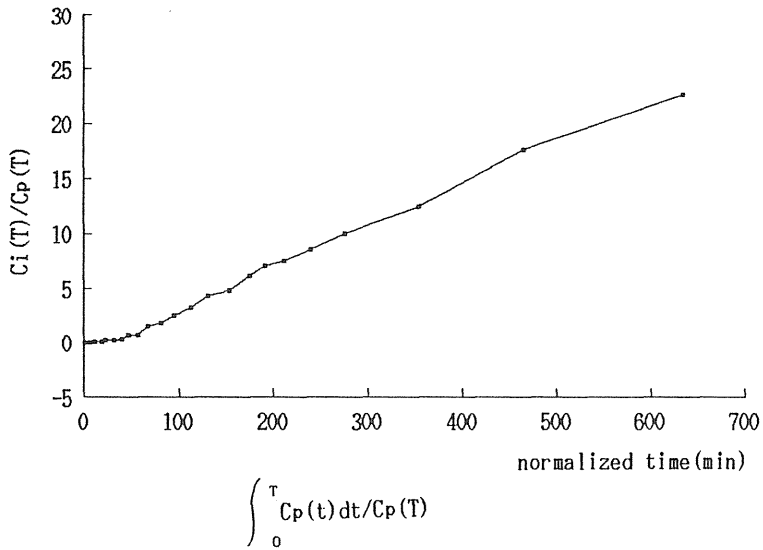


Fig.5 Graphical analysis of [¹⁸F]6-fluoro-L-dopa uptake.

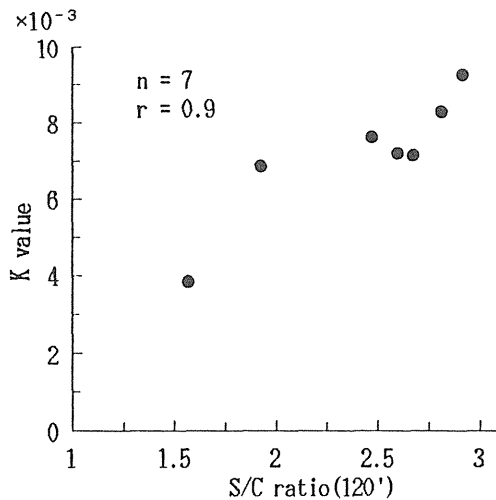


Fig.6 Correlation in S/C ratio and K value.

かった(図4)。図5にgraphical methodを用いたnormalized timeと線条体へ¹⁸F-DOPAの取り込みとの関係を示す。normalized time 100分以降ではほぼ直線となっている。この傾き(K value)と線条体/小脳比は図6で示すように良く相関した。

2. パーキンソン病(PD)とパーキンソン症候群(parkinsonism)における線条体ドパミン代謝と糖代謝

パーキンソン病とパーキンソン症候群において比較すると、ドパミン代謝はいずれの群でも

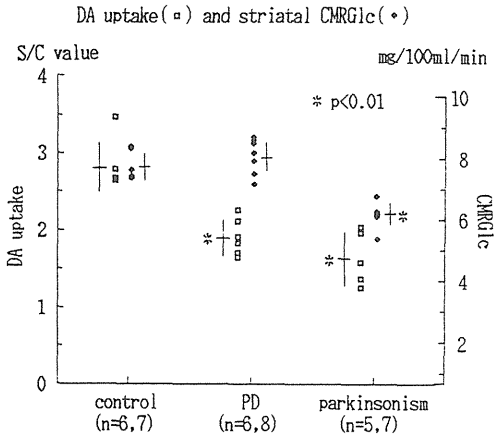


Fig.7 DA uptake (*) and striatal CMRGlC (*).

低下がみられたが(p<0.01), 線条体糖代謝はパーキンソン病では健常者と差がないにもかかわらず, パーキンソン症候群では有意な低下がみられた(p<0.01) (図7)。

以下, 健常者および各疾患の線条体レベルにおける糖代謝(上段)とドーパミン代謝画像(下段)を示す。画像は各々検査について同じスケールで表示した。図8は健常者とパーキンソン病患者の糖代謝およびドーパミン代謝の画像である。パーキンソン病患者では糖代謝はよく保たれていたが, 線条体とくに被殻でのドーパミン代謝が著明に低下していた。片側例では対側線条体においてドーパミン代謝が著明に低下していたが, 同側でも明らかな低下がみられた。若年性パーキンソニズムの患者でもドーパミン代謝が低下していた。図9にパーキンソン症候群, オリーブ・

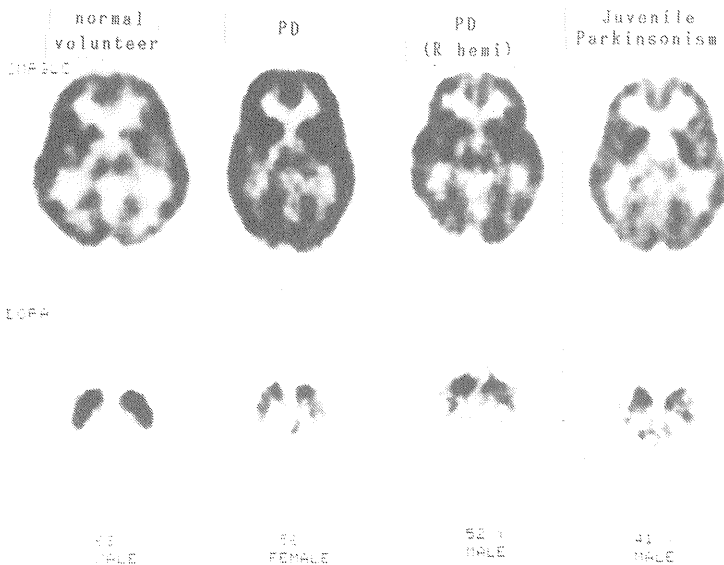


Fig.8

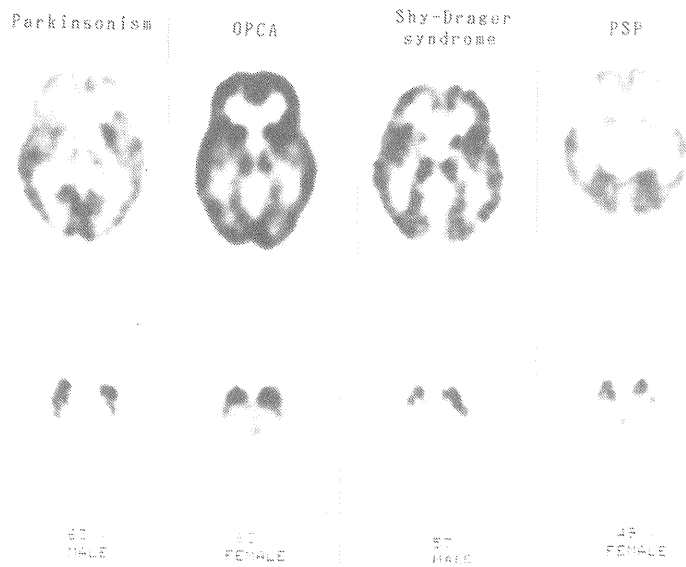


Fig.9

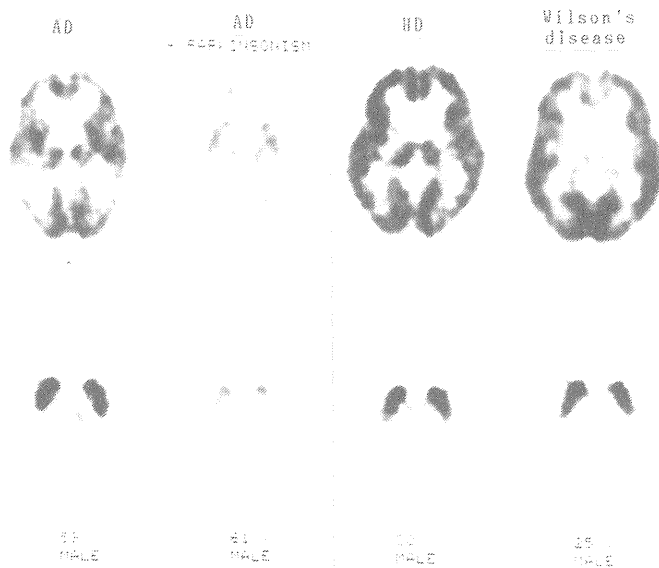


Fig.10

橋・小脳萎縮症(OPCA), シャイ・ドレーガー症候群(Shy-Drager syndrome)および進行性核上麻痺(PSP)患者の画像を示す。これらの疾患ではドパミン代謝がいずれにおいても低下していた。パーキンソン症候群とPSPでは糖代謝も低下していた。図10はアルツハイマー病, ハンチ

ントン病およびウィルソン病患者の画像である。アルツハイマー病では糖代謝が脳全体とくに中側頭回で著明に低下していたが、ドーパミン代謝は正常であった。しかし、パーキンソン症候を示した症例ではドーパミン代謝も低下していた。ハンチントン病では線条体糖代謝は低下していたが、ドーパミン代謝は正常であった。ウィルソン病のこの症例でも同様であった。

5. 考 察

パーキンソン病は黒質-線条体ドーパミン系ニューロンの選択的変性を特徴とする疾患であり、PETと ^{18}F -DOPAを用いたこれまでの研究でも、パーキンソン病患者線条体のドーパミン代謝の低下が示されている⁶⁻⁸⁾。さらにパーキンソン病以外のパーキンソン症候群例でも線条体での ^{18}F -DOPA集積の低下がみられたというわれわれの結果⁹⁾は、パーキンソン症候群においてもパーキンソン病と同様に線条体ドーパミン代謝の低下を示している。

パーキンソン病においては線条体ドーパミン代謝の低下にもかかわらず、糖代謝の低下はみられなかった。線条体においてドーパミンニューロンの占める割合はせいぜい10%¹⁰⁾であり、局所糖代謝が同部のエネルギー代謝の総和をあらわすと考えると、線条体全体としての代謝は変化しにくいと考えられる。また、 ^{11}C -N-methylspiperoneを用いたドーパミンレセプター機能の測定によると、パーキンソン病では病期が進んでもレセプター機能は保たれており、病初期にはむしろ亢進する傾向がみられたと報告¹¹⁾されている。このように、ドーパミン系に限ってみてもシナプス前と後では違いがあり、パーキンソン病におけるドーパミン代謝と糖代謝の解離は納得のゆく結果と思われる。

われわれは先に進行性核上麻痺における両側線条体と両側前頭葉での血流量、酸素代謝および糖代謝の低下を報告したが¹²⁾、それに加えて線条体ドーパミンニューロン神経終末におけるドーパミン代謝も低下していた。アルツハイマー病でのPETを用いたドーパミン代謝の報告はほとんどないが、われわれの経験した症例のうちパーキンソン症候を示した1例ではドーパミン代謝が低下していた。ハンチントン病では線条体糖代謝の低下にもかかわらず、ドーパミン代謝は正常であった。Leendersら¹³⁾も同様の症例報告をしている。ハンチントン病の多くの症例で線条体の萎縮がみられることから、シナプス前におけるドーパミン濃度はむしろ高いと考えられる。また、ハンチントン病ではシナプス後レセプター機能の低下が認められており、^{11,13)}シナプス前のドーパミン系ニューロンには異常がないが、レセプター側が障害されていると考えられる。

まとめ

^{18}F -DOPAとPETを用いて脳内ドーパミン代謝測定を行い、糖代謝と併せて線条体機能を検討し、以下の結果を得た。

1) 健常者の線条体/小脳比はほぼ直線的に増加し、その傾きは $0.0183 \pm 0.0023 \text{min}^{-1}$ 、120分値は $2.82 \pm 0.32(\text{mean} \pm \text{SD})$ であった。

2) パーキンソン病患者では線条体においてドーパミン代謝が著明に低下していたが、糖代謝

は保たれていた。一側例では対側線条体のみならず同側においてもドーパミン代謝が低下していた。

3) パーキンソニズムの患者ではドーパミン代謝と糖代謝がともに低下しており、より広範なニューロンの障害が示唆された。

4) OPCAやShy-Drager症候群などの多系統萎縮症においてもドーパミン代謝の低下がみられた。

5) アルツハイマー病ではドーパミン代謝は比較的保たれていたがパーキンソン症候を示した例ではドーパミン代謝が低下していた。

6) ハンチントン舞蹈病やウィルソン病患者では線条体において糖代謝が低下していたが、ドーパミン代謝は保たれていた。

脳ドーパミン代謝の測定は糖代謝と併せて検討することにより錐体外路系運動障害例の鑑別診断、重症度の判定、経過観察などに応用できる可能性があり、さらにはこれら疾患の病因解明の一助となりうると思われた。

参考文献

- 1) Firnau G, Garnett ES, Sourkes TL, et al.: [^{18}F] -Fluorodopa: A unique gamma emitting substrate for dopa decarboxylase. *Experientia* 31: 1254-1255, 1975.
- 2) 三宅義徳, 吉村厚, 一矢有一, 他: ^{18}F 標識 6-フルオロドーパ合成装置の開発. *核医学*24: 1190, 1987 [抄録]
- 3) Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, et al.: The [^{14}C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: Theory, procedure and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 28: 897-916, 1977.
- 4) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al.: Tomographic measurements of local cerebral glucose metabolic rate in human with [^{18}F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. *Ann Neurol* 6: 371-388, 1979.
- 5) Brooks RA: Alternative formula for glucose utilization using labeled deoxyglucose. *J Nucl Med* 23: 538-539, 1982.
- 6) Leenders KL, Palmer AJ, Quinn N, et al.: Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured by positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49: 853-860, 1986.
- 7) Martin WRW, Stoessl AJ, Adam MJ, et al.: Positron emission tomography in Parkinson's disease: Glucose and dopa metabolism. *Adv Neurol* 45: 95-98, 1986.
- 8) Garnett ES, Lang A, Chirakal G, et al.: A rostrocaudal gradient for aromatic acid decarboxylase in human striatum. *Canadian J Neurol Sciences* 14 (Suppl): 444-447, 1987.
- 9) Otsuka M, Ichiya Y, Hosokawa S, et al.: Striatal blood flow, glucose and dopamine metabo-

lism : Difference in Parkinson's disease and parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry (submitted)

- 10) Hokfelt FH, Ungerstedt U : Electron and fluorescence microscopical studies on the nucleus caudatus putamen of the rat after unilateral lesions of ascending nigro neostriatal dopamine neurons. *Acta Physiol Scand* **76** : 415-426, 1969.
- 11) Hagglund J, Aquilonius SM, Eckernas SA, et al.: Dopamine receptor properties in Parkinson's disease and Huntington's chorea evaluated by positron emission tomography using ¹¹C-N-methyl-spiperone. *Act Neurol Scand* **75** : 87-94, 1987.
- 12) Otsuka M, Ichiya Y, kuwabara Y, et al.: Cerebral blood flow, oxygen and glucose metabolism with PET in progressive supranuclear palsy. *Ann Nucl Med* **3** : 111-118, 1989.
- 13) Leenders KL, Frackowiak RSJ, Quinn N, et al.: Brain energy metabolism and dopaminergic function in Huntington's disease measured in vivo using positron emission tomography. *Movement disorders* **1** : 69-77, 1986.

sn-1,2- ^{11}C DAG can serve as an extrinsic substrate for the PI turnover by the phosphorylation mechanism and intensive neuronal processing, as a higher cortical function, occurs in these areas on the basis of receptor-mediated PI response.

はじめに

ポジトロンCT(Positron Emission Tomography)はCT, MRIに並ぶ新しいコンピューター断層撮影技術であるが, 形態的な情報のみならず, その内在する生化学情報, すなわち脳酸素代謝, グルコース代謝, あるいは神経受容体測定などにより, 多くの神経疾患における特異的な病態像を知ることのできる有力な方法である。脳は極めて機能的に不均一な臓器であり, 脳の働きは多くの特殊な神経細胞が分泌する神経伝達物質により複雑に連絡する神経網により成り立つ。これらを理解するには神経解剖, 神経化学などの知見が必須のものとなるがポジトロンCTはこれらの情報をすべて提供するだけの可能性を有する新しい診断技術とも言える。またその領域の活性度に応じた変化も見ることができ, 負荷により脳血流やグルコース代謝の上昇を調べることができる。例えば視覚刺激にたいしては第一次視覚野である後頭葉に存在する第17野さらに第18, 19野の脳血流量の増加やグルコース代謝の上昇を認めることができる¹⁾。この刺激に応じた代謝活性の上昇は生体でのみ知ることができる情報であり, ポジトロンCTの得意とする領域である。しかし, これらの変化は神経伝達そのものを見ている訳ではない。興奮性の刺激により上昇するがグルコース代謝測定では基本的な神経細胞の基礎代謝の要素を無視することはできない。また負荷による嫌気性代謝の因子が加われば結果の解釈がさらに困難なものとなろう。そこで神経伝達そのものを見ること, あるいはその定量化が可能ではないかという考えが生まれる。これは特定のシナプス連絡(賦活された伝達路)で細胞内情報伝達(2次メッセンジャー; second messenger)のみを追跡していこうとする考え方である。いいかえれば賦活化されている神経伝達路のみをポジトロンCTで視覚化する方法である^{2,3)}。

近年, 第二世代とも言うべきドーパミン等のレセプターの測定が可能となり神経受容体活性度の状況が把握できるようになりパーキンソン病のような特殊な神経疾患や老化の研究においてポジトロンCTによる解析が行われるようになったが^{4,5)}, このような動向に合わせさらに神経機能の本質である神経情報伝達プロセスすなわち細胞内情報伝達機構そのものにアプローチする研究は種々の神経疾患の病態解析に極めて重要であると考えられる。

本稿ではこのような観点から技術面の諸問題を中心に細胞内情報伝達系から見る高次脳機能イメージングの可能性について述べたい。

2 細胞内情報伝達系(2次メッセンジャー)測定の意義

神経受容体の研究はポジトロンCTでも近年盛んになってきているが, シナプスでのレスポンスに関しては今なお未知の領域である。特に近年社会問題となっている痴呆等の脳機能異常を来す神経疾患においてはシナプス後レスポンスの劣化や逆に亢進等の現象が生じるために, 神

経受容体の測定のみならず細胞内情報伝達機構すなわち細胞のレスポンスを捉えた病態解析が重要な課題となっている。

神経情報伝達に関連した細胞内情報機構にはおもにadenylate cyclase-cAMP系およびphosphatidylinositol(イノシトールリン脂質)-protein kinase C (PKC)系が挙げられる。Ca²⁺は後者に随伴する重要な因子である。特にイノシトールリン脂質は脳ではアセチルコリン(Ach)のcholinergic receptor, 神経ペプチドや興奮性アミノ酸レセプターと連携することが示され^{6,7)}その神経機能発現におけるイノシトールリン脂質代謝の細胞内情報伝達機構としての意義は極めて重要なものと認識されるに至った。このような理由からイノシトールリン脂質代謝-PKC系の活性がポジロンCTで測定可能となれば、ヒトでの細胞内情報伝達研究という新領域が広がり、現在盛んである受容体研究にシナプスの反応という新たな解釈が加わり、神経科学の発展に大きく寄与すると考えられる。そして老化や痴呆の原因究明、さらには記憶のメカニズムの解明なども現実のものとなるであろう。

3 細胞内情報伝達におけるイノシトールリン脂質代謝とPKCの役割

われわれは細胞内情報伝達のポジロンCT画像化の生化学的基盤としてイノシトールリン脂質代謝-PKC系に注目した。この細胞内情報伝達系は脳皮質に多く分布するムスカリン性コリン作動性ニューロンや興奮性アミノ酸(glutamate), また脳基底核, 視床下部などの特殊神経核に存在するニューロペプチドとの連携が報告されており, 中枢神経系のシナプスでのシグナリングにおいて特に重要な存在である⁶⁾。イノシトールリン脂質代謝はHokinにより1953年に初めて報告されたが, この代謝が細胞内情報伝達機構の主体をなすものであるとされたものは最近である⁷⁾。PI (phosphatidylinositol)は全リン脂質の数%であり2位の脂肪酸はほとんどがアラキドン酸で占められている。またPIP (phosphatidylinositol-4-phosphate)やPIP₂ (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate)は全体のわずか0.5%程度である。これらは構造リン脂質であるphosphatidylcholine (PC)やphosphatidylethanolamine (PE)に較べて極めて少ない。しかしながらPI, PIP, PIP₂は機能性リン脂質と言われるように受容体活性化によりphospholipase C (PLC)の活性化が誘導されイノシトールリン脂質代謝促進が起る。

一方, PKC^{8,9)}は始め発癌プロモーター¹⁰⁾の受容体として認められたが, 1,2-ジアシルグリセロール(*sn*-1,2-DAG)によりPKC自身の活性化が起ることからイノシトールリン脂質代謝と連携することが証明され, 細胞にとってカルシウムと協調する新しい細胞内情報伝達系として体系化された^{11,12)}。詳細は成書に任せるが, イノシトールリン脂質代謝は二重代謝回転系(dual turnover)を有し⁷⁾, その1つはIP₃ (inositol trisphosphate), 他方は*sn*-1,2-DAGを生みだす。IP₃が細胞内にCa²⁺濃度を増加させ, 結果的に両者が増幅作用によりPKCを活性化させて標的蛋白質のリン酸化をへて細胞機能の発現を促す(図1)。実験的には1 μM程度の微量の*sn*-1,2-DAGがphosphatidylserine (PS)の存在下でPKCのCa²⁺親和性を高めるためにPKCが活性化される。

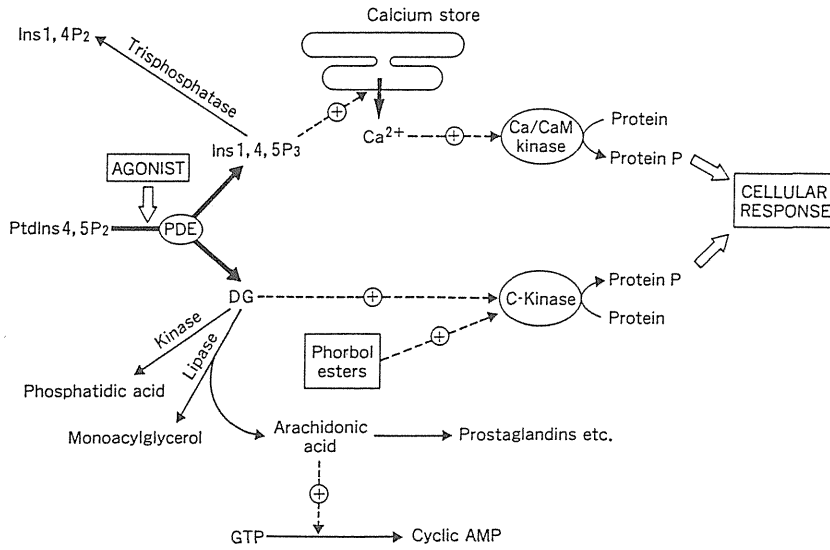


Fig.1 Second messenger role of diacylglycerol (DG) and inositol trisphosphate (Ins 1,4,5,P₃). (Berridge MJ., 1984).

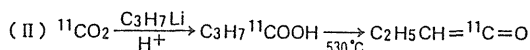
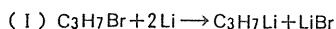
細胞内情報伝達系は正常な神経活動でみられるが、異常な状態でも当然起こり得ると考えられる。脳虚血性疾患の急性期における脳代謝の変化には興奮性アミノ酸と連携しているイノシトールリン脂質代謝が細胞内情報伝達系として代謝障害の発現に関与するものと考えられ、それに加えて *sn*-1,2-DAGの代謝産物であるアラキドン酸がPLA₂ (phospholipase A₂)により産生し障害を強くする。これが従来から脳虚血で問題となっているものである。またこのような異常状況下でPKCが蛋白リン酸化を引き起こし不可逆な病理的細胞傷害の発現を担っているという細胞死プロセスも考えられている。一方、PKCの活性化には必ずしも *sn*-1,2-DAGは必須ではなく細胞内Ca²⁺濃度で十分に活性化されるために、脳虚血のような病的状態ではCa²⁺のみで細胞傷害が発現するというPKCの二相性活性化も考えられる^{13,14)}。

4 新しい細胞内情報伝達系トレーサーの標識技術

神経での微細な情報伝達過程を体外から測定するためには極めて高い比放射能を有する超短半減期の放射性同位元素を素早く必要な生理活性物質に標識合成する技術が重要となってくる。現在まではイノシトールリン脂質代謝研究に関連した *sn*-1,2-DAGやPKCのリガンドとなるホルボールエステル(phorbol ester)などチッ素を含まない生理活性物質への¹¹C標識法は極めて困難であり、また実用的ではなかった。普通一般には、神経受容体研究に用いられるトレーサーは含チッ素化合物(一般にアミン類、あるいはアルカロイド化合物と呼ばれる)に属するものが多く、そのような神経活性物質にたいしては従来から¹¹C標識ヨウ化メチルを用いた¹¹C標識が行われており、ドーパミンD₂受容体の¹¹C標識N-メチルスピロペリドールやベンゾジアゼピン受容体の¹¹C標識PK11195(末梢性レセプター)やRO15-1788(中枢性レセプター)などがポ

ジトロンCT用リガンドとして実用化がなされている。そこでわれわれはアシル化剤であるケテン(Hurd, 1941)に着目し、新しい ^{11}C 標識法として反応性の高い標識前駆体である ^{11}C 標識ケテン(^{11}C propylketeneあるいは ^{11}C ethylketene)の合成にはじめて成功した¹⁵⁾。この ^{11}C 標識ケテンは容易に生理活性物質の水酸基やアミノ基をアシル化することが明らかになり、特にイノシトールリン脂質代謝研究に関連したアシル基を有する ^{11}C 標識化合物の合成が非常に簡単に行える事が明らかになった。さらにこの反応では ^{11}C 標識ケテンは気相での熱分解により生成するためオンラインシステムによる各反応過程の接続が可能である¹⁶⁾。すなわち超短半減期放射性物質の化学合成ではそれは迅速かつ自動化が可能要素が標識反応そのものに不可欠である。したがってイノシトールリン脂質代謝トレーサの1つである ^{11}C 標識1,2-ジアシルグリセロール^{3,17)}の合成プロセスの自動化により効率よく、かつ無菌的に合成できると考えられる。また自動化することにより、半減期の短い ^{11}C を迅速に処理できるので、高比放射能(約186GBq/ μmol ; 5000 mCi/ μmol)を得ることができ、収量の低下が少ないと共に作業者に被曝の危険性がなく安全にその作業を行うことができるものである。図2は ^{11}C 標識ケテン合成装置の模式図である。

A. Producing no-carrier-added ^{11}C ethyl ketene.



B. Diagram of the keten generating system

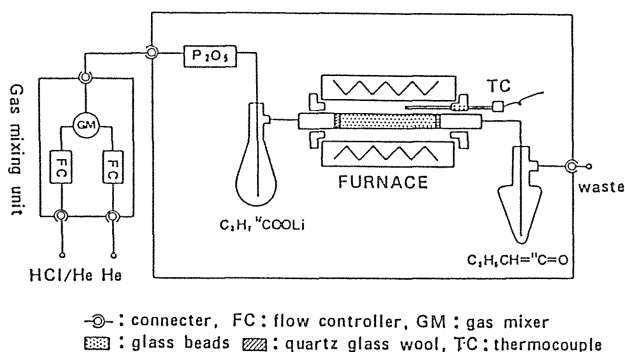
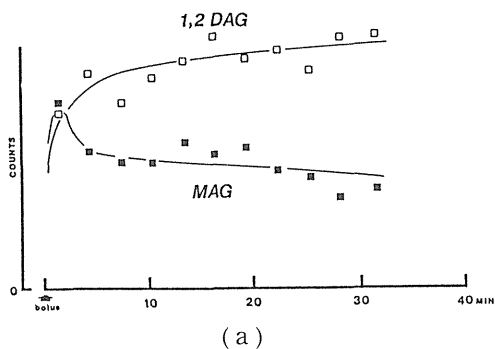


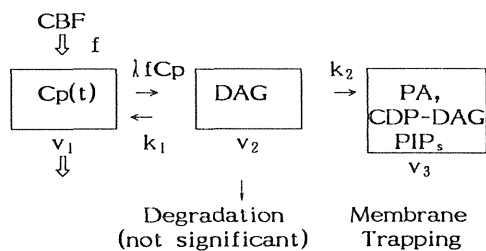
Fig.2 Producing system of ^{11}C ethylketene (Imahori Y., 1989 ; Fujii R., 1991).

5 ポジトロンCTによるイノシトールリン脂質代謝測定法の原理

In vitroでは ^{32}P によるprelabeling法が用いられるが、この原理はイノシトールリン脂質代謝により ^{32}P -PIP₂の分解をリン脂質分離用薄層クロマトグラフィー(TLC)で定量するものであるが、もちろんポジトロンCTには応用できない。In vitroではさらにLi⁺ blockのもとで ^3H -inositolを用いてPI代謝に応じて出現する ^3H inositol phosphatesを分離定量するものである



(a)



(b)

Fig.3 Compartment modeling for PI turnover.

Fig.3a obtained from the studies of rat coincidence counting system suggests the metabolic trapping of 1,2-DAG not but MAG (monoacylglycerol). Fig. 3b shows the PI turnover modeling which we proposed on the basis of Berridge's theory. The model consists of two components; one is membrane transfer which is dependent upon CBF (λfCp , k_1), the second step is unidirectional uptake in accordance with the magnitude of PI turnover (k_2).

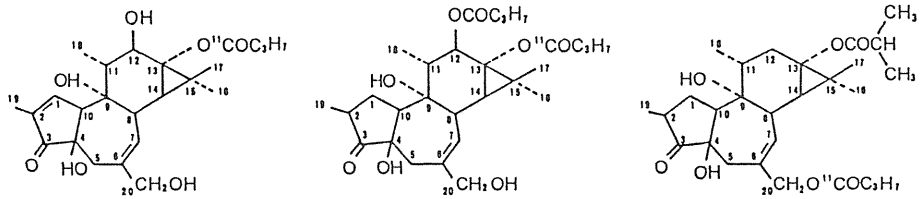
が、これもポジトロンCTに応用を考える場合としての障害は、hexose interconversionsや oxygenaseによる酸化でありD-glucuronic acidとなることと、*myo*-inositol自体生体内に存在し、特殊な環境以外では向脂肪性でないことである。これらに関する諸問題は優れたイノシトールのアナログの開発やcompartment modelでの解決が可能かもしれない。しかしわれわれは生体膜には一過性にしか存在し得ない*sn*-1,2-DAGに注目した。これによるイノシトールリン脂質代謝の定量化の原理として ^{11}C 標識*sn*-1,2-DAGは血流により組織に流れ込んだあと(脂溶性のため脳組織によく取り込まれる¹⁸⁾) DAG|kinaseにより瞬時にリン酸化を受けphosphatidic acid (PA)を経てPI, PIP, PIP₂となり組織(特にmembrane fraction)にC-11が蓄積され、その放射エネルギーが代謝速度を反映するものと考えられる^{17,19)}。最近われわれは化学合成法による ^{11}C 標識1,2-DAGでラット脳での代謝速度を調べた結果、静脈投与後20以内にすでにphosphatidylinositides (PI, PIP, PIP₂)を生成しており投与した ^{11}C 標識1,2-DAGは脳には数%の残存のみで ^{11}C 標識1,2-DAGはPI代謝の流れに入り込み“membrane trapping”を示すことを実証した¹⁹⁾。図3はこれらの結果から想定したポジトロンCTによる定量化のためのcompartment modelである。イノシトールリン脂質代謝速度の定量化が可能になればその意義は大きく現在では細胞内情報伝達系をin vivoで解析する唯一の方法となる。

6 *sn*-1,2- ^{11}C]DAGおよびC-11標識phorbol esterの合成法

sn-1,2- ^{11}C]DAG合成の基本反応は2つの過程を含む次の方法である。L- α -lysophosphatidylcholine stearoyl (あるいはpalmitoyl)を含むpyridine溶液に ^{11}C]ethylketeneを吹き

- Phorbol esters*
- Diacylglycerols*
- Forskolin*
- N-butyryl THPO*
- Amines
- Steroids
- Alkaloids
- Carbohydrates

* : Those compounds have been labeled by using (C-11) Propyl ketene.

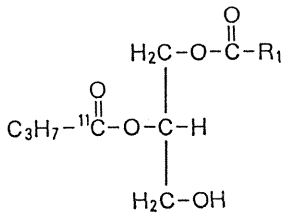


(C-11) P13Bu

(C-11) PDBu

(C-11) DPBB

Structure of the (C-11) Phorbol esters



- 1-Palmitoyl 2-(C-11) butyryl glycerol
(R₁ : C₁₅H₃₁)
- 1-Stearoyl 2-(C-11) butyryl glycerol
(R₁ : C₁₇H₃₅)

Structure of the (C-11) Diacylglycerols

Fig.4 Bioactive compounds labeled with [¹¹C]ethylketene.

込んでL- α -stearoyl-2-[¹¹C]butyryl-*sn*-glycero-3-phosphorylcholine (ketene adduct)を合成する。その後、phosphate buffer (pH 7.0)溶液中においてphosphorylcholineを取り除くためにPLCを用いて酵素反応によりsn-1,2-DAG型の1-stearoyl-*sn*-2-[¹¹C]butyrylglycerolを生成することができる¹⁷⁾。C-11標識phorbol esterの合成法も各phorbol esterの前駆体を含むpyridine溶液に[¹¹C]ethylketeneを吹き込んでそれぞれのC-11標識phorbol ester (phorbol 13-[¹¹C]butyrate, phorbol 12,13-[¹¹C]dibutyrate, 12-deoxy phorbol 13-isobutyrate 20-[¹¹C]butyrate)が合成できる^{2,15,20,21)}。これらの比放射能は93~186GBq/ μ molで極めて高く、extrinsic metabolite及びリガンドとしての可能性を有するものと考えられる(図4)。

7 イノシトールリン脂質代謝-PKC系のin vivoオートラジオグラフィーおよびポジトロンCT画像

C-11標識*sn*-1,2-DAG (1-palmitoyl 2-[1-¹¹C]butyryl)glycerol)では図5cのようにラット脳

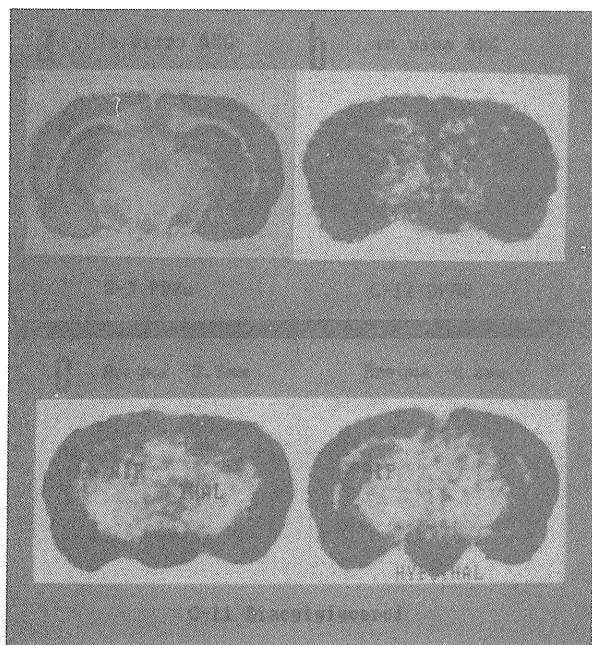


Fig.5 Typical autoradiograms of [³H]PDBu (a), [¹¹C]DPBB (b) and *sn*-1,2-[¹¹C]DAG (c).

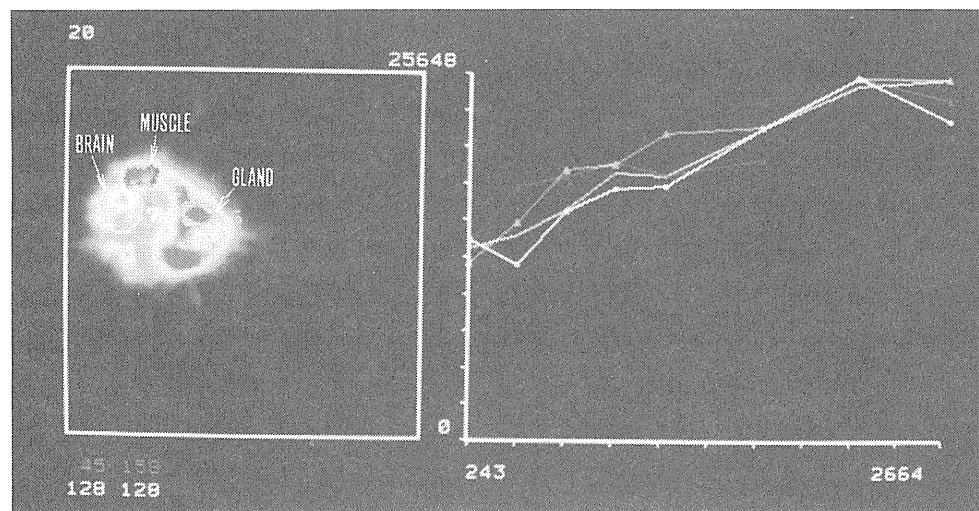


Fig.6 [¹¹C]PDBu-PET study in a beagle brain.

のオートラジオグラフィーで脳皮質に取り込みが多く、脳でのPI代謝の活性度が高いことを示唆している。これはコリン作動性化合物(カルバミルコリン)により増強した³⁾。またsn-1,2-DAGの非特異的化合物としての1-stearoyl 3-[1-¹¹C]butyrylglycerolでは取り込みは非特異的分布を示し、コリン作動性化合物による取り込みの増強も認められなかった。sn-1,2-[¹¹C]DAGでは刺激によりラット皮質において機能的垂直構造を示し(columnar organization),皮質における神経機能発現に強力な2次メッセンジャー系の賦活が関与していることを意味する。一方、C-11標識phorbol esterでは[¹¹C]PDBu, [¹¹C]P13Bu, [¹¹C]DPBB, とともに皮質、海馬、扁桃体に取り込みが認められた(図5b)。このオートラジオグラフィーではphorbol esterの著明な取り込みをhippocampusに認めるが、PKCは特にhippocampusに多いことが報告されている。図5aは[³H]PDBuによるin vitroオートラジオグラフィーであるが図5bとの類似点を示す。また[¹¹C]DPBBの取り込みは非標識phorbol esterでreplacement現象がみられin vivoにおいてPKCとの結合が示唆された²¹⁾。[¹¹C]PDBuを用いたビーグル犬でのPETの結果は、Patlak-Gjedde plotによれば明らかにuni-directionalな動態を示し、この事実はコンパートメントモデル化への可能性を示唆した(図6)。

8 ポジトロンCTによる高次脳機能イメージングの可能性

細胞内情報伝達をイノシトールリン脂質代謝でイメージングすることは必ずしも特定の神経受容体のレスポンスを知るためだけのものではない。脳皮質は主にアセチルコリン(ムスカリン作動性)やグルタミン酸により興奮伝達が行われており極めて限局した機能単位においてその発現がなされていると考えられている。すなわち脳皮質は6層により成り立つ層構造が認められるが、高次脳機能の単位としてはむしろ柱状構造(columnar organization)が神経解剖学、生理学で重要視されている²²⁾。これは皮質全層で構成され半径約150~300 μ mのcolumn²³⁾が1つの機能単位を表わし(図7aに示す)、処理(process)と配給(distribution)を行っている。すなわち入力情報を変換して出力にするのが処理プロセスであり、columnの出力を一定の皮質領域へと送り出すのが配給であり、この機能単位を駆動しているのがイノシトールリン脂質代謝に連環しているアセチルコリン(ムスカリン作動性)やグルタミン酸である。われわれが高次脳機能イメージングの基礎となるものとして考えているのは、活動しているcolumnar organization群のみのpopulationをポジトロンCTで画像化しBrodmannの脳地図に合わせてそれぞれの高次脳機能の評価することである。われわれが得たsn-1,2-[¹¹C]DAGでのラットでのcolumnar organizationの画像(図7b)はこのような立場からポジトロンCTによる実現への第一歩を踏み出す非常に重要な所見であると考えられる。

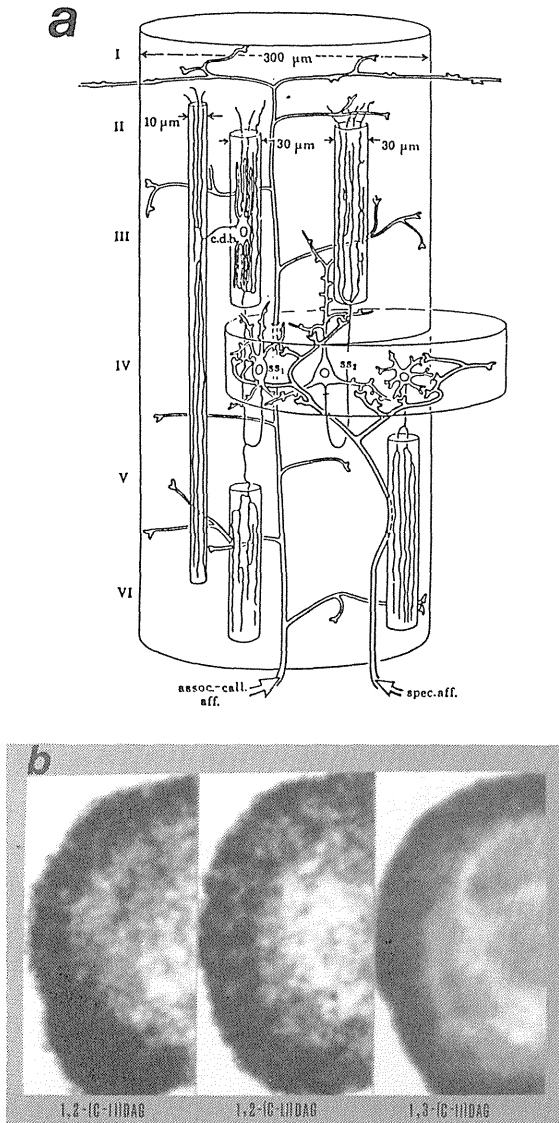


Fig.7 Columnar organization (a) (Szentágothai J., 1978) and columnar structures in *sn*-1,2-[¹¹C]DAG study (b).

9 イノシトールリン脂質代謝-PKC研究の応用と展望

脳虚血早期に一過性にグルコースの過代謝状態が認められるが、これは興奮性アミノ酸により誘導されると考えられる。大脳皮質での重要な神経伝達物質であるグルタミン酸が脳虚血により放出されその結果、神経受容体を介した細胞内情報伝達系に混沌状態(membrane perturbation)が生じ代謝が上昇したと考えられる。すなわち脳では神経伝達活動が活発なだけ、本来の神経伝達そのものが一歩間違えれば病的発現に至りやすい。このような理由から脳虚血研究では病的代謝発現過程と介在事象としての細胞内情報伝達系を把握することに意義があると考

えられる。近年、脳虚血研究においても、この方面での研究がすすみ、脳虚血時のイノシトールリン脂質代謝の促進が指摘されたり²⁴⁾、また脳虚血組織のsn-1,2-DAG含量の増加が報告されている²⁵⁾。またPKCの活性化が脳虚血での病態発現のinitial stepであるとする報告²⁶⁾、脳虚血にともなう脳浮腫にPKCのinhibitorであるH-7の投与で改善する報告など断片的ではあるが、脳虚血研究の分野でも徐々に体系化されつつある。脳腫瘍研究においても現在われわれは研究を進めているがこれは細胞増殖とPKCに焦点をおいているものである。従来発がんプロモーターと言われていたphorbol esterはPKCを活性化する因子である。これは構造の一部がDAGに似ており蛋白リン酸化を介して特異的細胞機能発現を誘導するものである⁷⁾。このメカニズムは未だ明らかではなくPKCのtranslocation²⁷⁾やdown regulation等の複雑な問題を含み、また一方で増殖因子(PDGF,FGF)と連携するイノシトールリン脂質代謝の関連も加わり一律に説明できない。また発癌遺伝子とイノシトールリン脂質代謝の促進との関連も特記すべき点である。rosとsrcの癌遺伝子の産物がイノシトールリン脂質代謝を促進させることは注目に値する⁷⁾。現在、ポジトロンCTによる脳血流量(LCBF)、酸素代謝率(CMRO₂)、グルコース代謝率(CMRglc)およびその速度定数(K₁, k₂, k₃)などはすでに研究段階を終え、実用段階に入っているか^{1,28)}、さらに¹¹C標識sn-1,2-DAGあるいは¹¹C標識ホルボールエステルを使ったイノシトールリン脂質代謝-PKC系の測定が可能となれば、新しい研究領域が開け、かつ従来の研究との関連性を論ずることにより、神経情報伝達機構(2次メッセンジャー系)から見た解釈が可能になると考えられる。われわれはイノシトールリン脂質代謝-PKC系のポジトロンCT解析に関してはなお研究途上にあり、新たな解析モデルの作成が急務となっている。この研究が発端となり人体応用へのレベルまで達し、神経情報伝達機構およびそれに連環する細胞内情報伝達機構を同時に解析することが可能となれば数々の神経疾患の病態解析はもとより老化や痴呆の原因究明あるいは記憶のメカニズムの研究などの新たな神経科学領域での研究が現実のものになるであろう。

謝 辞

稿を終えるにあたり、西陣病院・中橋彌光院長、藤井亮先生、脇田員男先生、堀井均先生および京都府立医科大学の関係者、ならびに東京医科歯科大学 脳神経外科・平川公義教授、東北大学サイクロトロンRIセンター・井戸達雄教授に深謝します。なお本研究は文部省科学研究費一般研究B(02454337, 研究代表者・上田 聖)の援助を受けた。

参考文献

- 1) Hirakawa, K. and Imahori, Y. : Positron Emission Computed Tomography as an Imaging Tool for Brain Function and Metabolism. *Medical Technology*, **18** (11), 1018-1023, 1990.
- 2) Imahori, Y., Ido, T., Fujii, R., et al. : C-11 labeled phorbol esters : The specific binding to protein kinase C in vivo by PET. *J. Nucl. Med.*, **30**, 783, 1989.

- 3) Imahori, Y., Fujii, R., Ido, T., et al. : Positron Labeled *sn*-1,2-Diacylglycerols for the Phosphatidylinositol Turnover Measurement by Positron Emission Tomography. *J. Nucl Med.*, **31**, 738, 1990.
- 4) Wagner, H.N. Jr., Burns, H.D., Dannals, R.F., et al. : Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science*, **226**, 1393-1396, 1983.
- 5) 山崎統四郎. PETによる脳内レセプターの研究. 篠遠 仁, 神経変性疾患, 須原哲也, 精神疾患, 新 脳のレセプター, 小川紀雄 編著
- 6) Snider, R.M, Fisher, S.K, and Agranoff, B.W. Inositides-Linked Second Messengers in the Central Nervous System. In : Meltzer, H.Y, ed. Psychopharmacology : The third generation of progress. New York : Raven Press ; 317-324, 1987.
- 7) Berridge, M.J. : Inositol trisphosphate and diacylglycerol as second messengers. *Biochem. J.*, **220**, 345-360, 1984.
- 8) Kikkawa, U., Takai, Y., Tanaka, Y., et al., : Protein kinase C as a possible receptor protein of tumor-promoting phorbol esters. *J. Biol Chem.*, **258**, 11442-11445, 1983.
- 9) Driedger, P.E. and Blumberg, P.M. : Specific binding of phorbol ester tumor promoters. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **77**, 567-571, 1980.
- 10) Hecker, E. : Isolation and characterization of the cocarcinogenic principles from croton oil. In : *Methods in cancer Research*, **6**, pp439-484. Editor : Busch, H. Academic Press, New York, 1971.
- 11) Nishizuka, Y. : The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumour promotion. *Nature*, **308**, 693-698, 1984.
- 12) Nishizuka, Y. : Studies and perspectives of protein kinase C. *Science* **233**, 305-312, 1986.
- 13) Imahori, Y., Ono, S., and Yamamoto, YL. : Changes in Phorbol Ester Binding to Protein Kinase C in the Rat Neostriatum and Neocortex Following Middle Cerebral Artery Occlusion. *Eur. J. Nuc. Med.*, **16**, s153, 1990.
- 14) Imahori, Y., Ono S., Yamamoto, Y. L.: Two Different Changes in Phorbol Ester Binding to Protein Kinase C in Rat Focal Cerebral Ischemia: Evidence of Dual Destructive Processes of Neuronal Cell Death *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **11**, Suppl. 2, S94, 1991.
- 15) Imahori, Y., Fujii, R., Ido, T., et al. : Positron labeled phorbol ester : synthesis method for "non-carrier added" phorbol 13-[1-¹¹C]butyrate using ketene reaction. *J. Label Compds Radiopharm.* **27**, 1025-1034, 1989.
- 16) Fujii R., Imahori Y., Ido T., et al. : New Synthesis System of (C-11) Propyl Ketene and its Reactions with Various Alcohols. *J. Label Compds. Radiopharm.*, **29**, 497-505, 1991.
- 17) Imahori, Y., Fujii, R., Ueda, S., et al. : No Carrier Added Carbon-11-Labeled *sn*-1,2- and *sn*-1,3-Diacylglycerols by [¹¹C]Propyl Ketene Method *J. Nucl. Med.*, **32**, 1622-1626, 1991.

- 18) Davis, R.J., Ganong, B.R., Bell, R.M., et al : Sn-1,2-dioctanoylglycerol : A cell-permeable diacylglycerol that mimics phorbol ester action on the epidermal growth factor receptor and mitogenesis. *J. Biol. Chem.*, **260**, 1562-1566, 1985.
- 19) Imahori, Y., Fujii, R., Ueda, S., et al.: Membrane Trapping of Carbon-11-Labeled 1,2-Diacylglycerols as a Basic Concept for Assessing Phosphatidylinositol Turnover in Neurotransmission Process. *J. Nucl. Med.* 1992, (March), in print.
- 20) Imahori, Y, Fujii, R, Ido, T, et al. : Phorbol 13-[C-11]butyrate for the second messenger imaging based on a receptor binding to protein kinase C. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, **9**, Suppl 1, s251, 1989.
- 21) Imahori, Y., Fujii, R., Ido, T., et al.: In vivo protein kinase C visualization by ¹¹C-labeled 12-deoxyphorbol 13-isobutyrate 20-[1-¹¹C]butyrate: Characterization and biological significance. *J Cereb Blood Flow Metab.* **11**, Suppl. 2 : s874, 1991.
- 22) Szentágothai J. : The neuron network of the cerebral cortex : a functional interpretation : *Proc. R. Soc. Lond. B.*, **201**, 219-248, 1978.
- 23) Hubel, D.H., Wiesel T. N., and Stryker, M.P. : Anatomical demonstration of orientation column in macaque monkey. *J. Comp. Neurol.*, **171**, 361-380, 1978.
- 24) Strosznajder, J., Wikiel, H., Sun, G.Y. : Effects of cerebral ischemia on [³H] inositol lipids and [³H] inositol phosphates of gerbil brain and subcellular fraction. *J. Neurochem.*, **48**, 943-948, 1987.
- 25) Huang, SF-L., Sun, G.Y. : Acidic phospholipids, diacylglycerols, and free fatty acids in gerbil brain : *J. Neurosci. Res.*, **17** : 162-167, 1987.
- 26) Louis, J.C., Magal, E., and Yavin, E. : Protein Kinase C Alteration in the Fetal Rat Brain after Global Ischemia. *J. Biol. Chem.*, **263**, 19282-19285, 1988.
- 27) Akers, R.F., Lovinger, D.M., Colly, P.A. et al. : Translocation of protein kinase C activity may mediate hippocampal long-term potentiation. *Science*, **231**, 587-589, 1986.
- 28) 平川公義, 今堀良夫 : ポジトロンCTによる生化学情報の画像化-脳腫瘍の解析を中心に-, 日本医事新報, 第3390号, 21-27, 37-40(カラーページ)平成1年4月15日。

第22回放医研シンポジウム
「ポジトロン核医学の将来展望——方法論開発から応用研究に向けて」 プログラム
・主 催：放射線医学総合研究所 ・開催日：平成2年9月6日(木)・7日(金)
・開催場所：放射線医学総合研究所 講堂

時 間	セッション・講演タイトル	演 者	座 長	
第1日目				
— 9月6日(木) —				
09:45~09:50	開会の辞	松平寛通(放医研所長)	田中栄一(浜松ホトニクス) 色田幹雄(放医研)	
09:50~10:00	シンポジウムの目的と意義	館野之男(放医研) 野崎 正(北里大)		
10:00~12:30	セッション I 方法論の開発 1. 高比放射能標識リガンドの合成 2. トレーサの分子設計と評価 3. PET装置と画像再構成法 4. PETのデータ解析 5. 動物用PETへの期待	鈴木和年(放医研) 入江俊章(放医研) 村山秀雄(放医研) 菅野 巖(秋田脳研) 田中啓治(理研)		
12:30~13:30	昼 食			
13:30~16:50	パネルディスカッション PETによるレセプター研究 1. 脳科学からみたレセプター研究 2. 精神医学からみた受容体研究 3. レセプターのインビボ測定 4. In Vivo測定での定量化 5. PETによるレセプター研究の現状	渡辺恭良(大阪バイオ研) 藤原 豊(岡山大) 井上 修(放医研) 伊藤高司(日本医大) 山崎統四郎(放医研)		
17:00~18:00	懇親会			館野之男(放医研) 小川紀男(岡山大)
第2日目				
— 9月7日(金) —				
10:00~12:00	セッション2 臨床応用, 循環器と腫瘍 1. N-13アンモニアによる局所心筋血流測定 2. ポジトロンCTによる心筋エネルギー代謝の現状と問題点 3. ポジトロンCTによるがん診断のポテンシャル 4. ポジトロン断層によるがん診療, 治療効果判定	水見寿治(千葉大) 玉木長良(京大) 福田 寛(放医研) 窪田和雄(東北大)		佐々木康人(東大) 佐久間貞行(名大)
12:00~13:00	昼 食			
13:00~14:30	セッション3 臨床応用他, 脳 1. H ₂ ¹⁵ O-PETによる脳機能測定の実際 2. 脳血管障害 3. パーキンソン病と線条体黒質変性症におけるドーパミン受容体	百瀬敏光(東大) 宍戸文男(秋田脳研) 篠達 仁(千葉大)	高須俊明(日大) 佐藤甫夫(千葉大)	
14:30~14:45	休 憩			
14:45~16:15	4. 精神医学研究におけるPETによるレセプター測定 5. [¹⁸ F]-フルオロドーパを用いた線条体ドーパミン代謝測定 6. ポジトロンCTによる細胞内情報伝達系測定法の開発と高次脳機能イメージング	須原哲也(放医研) 桑原康雄(九大) 今堀良夫(京都府立医大)		
16:15~16:20	閉会の辞	戸張巖夫(科学研究所)		

第22回放医研シンポジウム実行委員会名簿

委員長	館野 之男	(臨床研究部長)	
副委員長	山崎統四郎	(臨床研究部臨床第1研究室長)	
委員	野原 功全	(物理研究部物理第1研究室長)	
	富谷 武浩	(物理研究主任研究官)	
	色田 幹雄	(薬理化学研究部長)	
	飯沼 武	(臨床研究部臨床第2研究室長)	
	福田 寛	(臨床研究部臨床第3研究室長)	
	入江 俊章	(臨床研究部主任研究官)	
	井上 修	(臨床研究部主任研究官)	
	須原 哲也	(臨床研究部主任研究官)	
	青木 芳朗	(障害臨床研究部長)	
	松本 恒弥	(技術部動植物管理課主任研究官)	
	鈴木 和年	(技術部サイクロロン管理課主任研究官)	
	森田 新六	(病院部医務課長)	
	事務局	管理部企画課	

放医研シンポジウムシリーズ No.22
ポジトロン核医学の将来展望
——方法の開発から応用研究に向けて

1992年2月25日発行

編 集 館野之男・山崎統四郎・福田 寛
編集協力 石澤義久・城 正弘・小島謙次郎

放射線医学総合研究所
〒260 千葉市穴川4-9-1
電話 0472-51-2111