

# 論文の内容の要旨

論文題目：

$^{11}\text{C}$ -NMSP PET による簡便な脳内セロトニンレセプター定量解析法  
の検討と SSRI の脳内セロトニンレセプターに与える影響の評価

指導教員： 大友 邦 教授

東京大学大学院医学系研究科 平成 14 年 4 月入学

医学博士課程 生体物理医学専攻

水野晋二

## 1. 緒言

近年、Positron Emission Tomography (PET) により、ヒトの生体脳の機能を見る研究が進んでいる。 $^{11}\text{C}$ -N-methylspiperone ( $^{11}\text{C}$ -NMSP) は、線条体においては D2 ドーパミンレセプター、大脳皮質においては 5-HT<sub>2A</sub> セロトニンレセプターに高い親和性を持っている。本研究では第一部として  $^{11}\text{C}$ -NMSP を用いたレセプター解析のうち脳内セロトニンレセプターの簡便な定量解析法を検討し、レセプター結合能を評価する上で最適な撮像時間を決定した。また、セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) は脳の神経終末におけるセロトニンの再取り込みを阻害して作用するが、5-HT<sub>2A</sub> セロトニンレセプターにも影響を与えている可能性がある。第二部では、先に求めた簡便な定量解析法を用いて、

SSRI 投与前後の脳内 5-HT<sub>2A</sub> セロトニンレセプターの変化について検討した。

## 2、第一部 脳内セロトニンレセプター解析簡便法の検討

### 目的

<sup>11</sup>C-NMSP は、トレーサー解析のモデルの一つである 3-コンパートメントモデルに従って、5-HT<sub>2A</sub> セロトニンレセプターに結合する。このとき、レセプターへの結合 ( $k_3$ ) とレセプターからの解離 ( $k_4$ ) の比である  $k_3/k_4$  は、大脳皮質のある部位における <sup>11</sup>C-NMSP の 5-HT<sub>2A</sub> セロトニンレセプターに対する結合能を表す生理的なパラメータとなる。それを求めるには、経時的な動脈採血による血しょう中未変化体の放射能濃度測定が必要になるが、他の方法として、PET 画像のレセプターの無い領域(例えば小脳)をレファレンスエリアとして、トレーサーの結合を評価する方法がある。動脈採血は不要となるが長時間のダイナミック PET 撮像と特別なソフトウェアが必要となる。さらに簡便な方法としてトレーサー静注後の一定時間を経た偽平衡状態の時に関心領域での対小脳比で評価するという方法がある。本研究では、<sup>11</sup>C-NMSP PET の簡便な小脳比を用いた評価において、小脳比が静注後のどの時点で最も  $k_3/k_4$  に近似するかを検討し、トレーサー解析における小脳比を用いた簡便法の最適化を試みた。

### 対象と方法

5 名の健常者および 5 名の脳変性疾患の計 10 名 (38~70 歳、平均年齢 52±16 歳) を対象とした。PET は、最初に transmission scan を 5 分間撮像した。次に、<sup>11</sup>C-NMSP (30mCi) を 30 秒間かけて定速持続静注し、計 80 分間の dynamic emission scan を施行した。

$k_3/k_4$  は Logan Plot 法で求め、全脳にわたって  $k_3/k_4$  を求めて、元画像と同じ位置情報をもった  $k_3/k_4$  画像を作成した。一方で、10 分ごとに積算した dynamic image に、多数の円形の ROI を大脳皮質と小脳に置いて、小脳比を求め、時間ごとの小脳比を同じ ROI の  $k_3/k_4$  と比較した。

### 結果

小脳比と  $k_3/k_4$  値の間には撮影時間全体の間において線形の相関が認められ、もっとも相関がよかったのは、トレーサーを注射してから 30-40 分後であった。その時点での回帰方程式は、 $y=0.9963x - 0.9214$  ( $r^2 = 0.851$ ) であった。ここで、 $y$  は  $k_3/k_4$  であり、 $x$  は小脳比である。

## 考察

本研究では、 $^{11}\text{C}$ -NMSP 静注後 30—40 分の小脳比が  $k_3/k_4$  と最も高い相関を示した。通常、計測時間内に時間一放射能曲線が見かけ上、平衡状態に達する場合は以下の式が成立する。

$$\frac{k_3}{k_4} = \frac{C_{ctx}(t^*) - C_n(t^*)}{C_n(t^*)} = \frac{C_{ctx}(t^*)}{C_n(t^*)} - 1 \quad (1)$$

( $C_{ctx}(t)$ は  $^{11}\text{C}$ -NMSP の大脳皮質における集積、 $C_n(t)$ は非特異結合部位の集積)

実測された特異的結合部位の時間一放射能曲線は、おおよそ 30—40 分で平衡状態に達しており、今回最も高い相関を示した時間とほぼ一致していた。また、その時の相関式は (1) に近似していた。従って、30—40 分の小脳比を求めれば、レセプター結合能を推測できると考えられた。

## 3、第二部 SSRI 投与による、脳内セロトニンレセプターの変化

### 目的

SSRI は、セロトニンのシナプスにおける再取り込みを阻害することにより、抗うつ作用や抗強迫性障害作用を示すが、これらに対する効果発現は投与開始後 3~4 週間かかる。効果発現に時間がかかるため、うつ病などでは希死念慮がある場合、第一選択とはなりにくい。ヒトの脳における通常の SSRI 効果発現までの 5-HT<sub>2A</sub> セロトニンレセプターの経時的变化についての報告はなく、健常者での SSRI 投与による 5-HT<sub>2A</sub> セロトニンレセプターの影響の報告も見あたらない。本研究では  $^{11}\text{C}$ -NMSP PET により、健常者の SSRI 投与前、投与 7 日目及び投与 21 日目の 5-HT<sub>2A</sub> セロトニンレセプター結合能の経時的变化を解

析し、SSRI の一般的な薬剤効果発現までのセロトニンレセプターに与える影響について検討した。

## 対象と方法

男性健常者 8 名（20 歳～43 歳、平均年齢 32.25 歳）を対象とし、東京大学医学部倫理委員会の承認を得て行った（受付番号 886；フルボキサミン錠の反復投与における脳内セロトニン受容体機能変化の検討）。フルボキサミンを投与開始 1 日目から 3 日目まで 50mg/日、4 日目から 7 日目まで 100mg/日、8 日目から 21 日目まで 150mg/日を夕食直後に経口で投与した。 $^{11}\text{C}$ -NMSP による 5-HT<sub>2A</sub> レセプター機能の測定は、フルボキサミン投与開始前、投与後 7 日目および 21 日目の計三回測定した。 $^{11}\text{C}$ -NMSP PET は第一部の方法に則って行った。

## PET データの解析

解析には、脳を解剖学的正規化して共通の ROI がとれるように SPM を用いた。それぞれの  $^{11}\text{C}$ -NMSP PET の 4—6 分における血流に依存したイメージを SPM に付属した  $^{15}\text{O}$ -H<sub>2</sub>O のテンプレートに解剖学的正規化し、そのベクトルを用いて、30—40 分のイメージを、標準脳に解剖学的正規化した。標準脳に三次元的に脳領域に従って多数の ROI を置き、それぞれの脳領域における小脳比を求め、投与前と投与 7 日目、投与前と投与 21 日目及び投与 7 日目と投与 21 日目の大脳皮質各部位における増減の変化を paired-t test にて検定した。

さらに、解剖学的正規化画像をそれぞれの小脳の値で割った小脳比マップを作り、ピクセルごとに paired-t test によって増減を検定し統計学的に有意な変化を来した部位を検出した。

## 結果

### ROI 解析

ROI 解析にて、投与前に比べ投与 7 日目では、右 Orbital 領域（ $p < 0.05$ ）、右 Rectal 領域（ $p < 0.02$ ）において、セロトニンレセプター結合能は有意に低下

していた。また、投与前に比べ投与 2 1 日目では左上前頭回領域において、セロトニンレセプター結合能は有意に ( $p<0.05$ ) 低下していた。

## SPM 解析

投与前と投与 2 1 日目の比較において、統計的に有意に ( $P<0.001$ ) レセプター結合能が低くなった領域が、左脳の上前頭回 (ブロードマン 10 野)、右脳の視床、左脳の辺縁系後帯状回などに認められた。

## 考察

SSRI は、うつ病やパニック障害に効果があり、感情、情動系に作用すると考えられている。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET による脳グルコース代謝の研究により、うつ病では前頭前野の背側皮質に代謝の低下が報告されており、前頭葉の眼窩面、前頭前野の腹側部に代謝の変化が報告されている。SSRI の作用を見た本研究において変化のあった脳領域は、うつ病など感情障害に関与するとされている神経回路網に属する領域であった。

SSRI 投与初期において、セロトニン伝達系にはオートレセプターが存在し、興奮が続くとセロトニンの放出が抑制される。さらに興奮が続くとオートレセプターの脱感作が起こり、シナプス間隙にセロトニンが増加し、5-HT<sub>2A</sub> レセプターの結合能が下がる可能性が考えられる。本研究では複数の領域に SSRI 投与後にレセプター結合能の変化がみられたが、変化のあった前頭葉の眼窩面と左上前頭回領域では低下する時期に差が認められた。このことは同じセロトニン作動性神経系にあっても、脳の各部位により反応に要する時間が違う可能性が示唆された。

## 4、まとめ

1,  $^{11}\text{C}$ -NMSP PET による小脳比を用いた簡便な脳内セロトニンレセプター定量解析法を検討し、 $^{11}\text{C}$ -NMSP 静注後 30–40 分の小脳比でレセプター結合能が推測できると考えられた。

2, 健常者の SSRI 投与による 5-HT<sub>2A</sub> セロトニンレセプター結合能の経時的変化を解析し、SSRI の一般的な薬剤効果発現までの期間で、SSRI がセロトニ

ンレセプターに与える影響について  $^{11}\text{C}$ -NMSP PET を用いて検討した。右前頭葉の眼窩面、左上前頭回ブロードマン 10 野、左の辺縁系後帯状回などに経時的に、有意な増減が認められた。いずれもうつ病など感情障害に関与するとされている神経回路網に属する領域であり、SSRI の効果を考える上で重要な所見と思われた。また SSRI の反応性には経時的に変化があり、かつ部位によっても反応性に差が見られた。このことはセロトニン神経伝達系に対する作用において時間空間的多様性が存在する可能性を示唆する所見と思われた。