

Molecular Dynamics Imaging by use of PET

脳特異的物質代謝の PET を用いた 分子動態イメージング

プロジェクトリーダー 渡 辺 恭 良

大阪バイオサイエンス研究所 神経科学部門 研究部長
大阪市立大学大学院 医学研究科 システム神経科学 教授

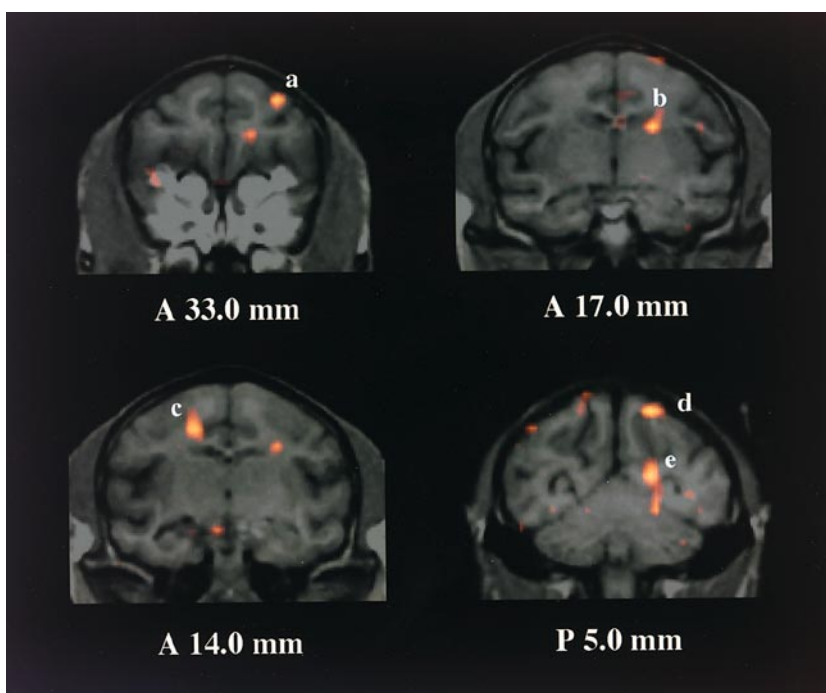


図 1. 短い時間判定の脳担当部位—— PET による脳賦活試験の結果
a – e は、統計的に有意な賦活部位を表す。

1. 研究の目的

現在および未来の高次脳機能研究において、脳機能と特定分子の連関、ことに、複数の分子シグナル間の相互作用の研究が重要視されている。脳機能に関わる神経回路網やその担当部位の情報は、従来からの電気生理学的手法、植物レクチンや蛍光物質を神経細胞内投与したトレース法、脳局所破壊実験、などの侵襲的方法論と、ポジトロンエミッショントモグラフィー (PET)、機能的核磁気共鳴イメージング (fMRI) や、脳磁図 (MEG) などの非侵襲的方法論によってもたらされる。しかし、これらの方法論は、高次脳機能に関わる場所と配線を探り出す方向性において一定の成果を上げているが、どの方法にしても高次脳機能の神経活動の分子の実体に迫るには、必要であるが十分であるとは言いがたい。即ち、その脳機能担当部位でどのような神経伝達物質やシグナル伝達分子が働いているかについての知識は、大変希少である。とくに、ヒトや霊長類に特異的な脳機能と分子の関連については PET のような非侵襲的微量分子追跡方法論以外にはアプローチが極めて難しく、精神神経疾患の病態を理解するためにも治療薬を含めた治療法の効果を探るためにも PET が重要である。そこで、本研究では、PET を用いた分子動態イメージング法の更なる開発を企図し、有用なポジトロン標識化合物を設計・合成し、そのような分子プローブを用いて多角的・多層的に研究を進めることにより、脳神経活動の分子論的計測と脳特異的物質代謝を追跡する方法論を開拓することを目的とする。

2. 研究の内容

1) 高次脳機能に関わる担当部位の決定

PETを用いた脳賦活試験により、次のことが明らかになった。短い時間判定を行う脳部位とそのネットワークについて、前頭前野主溝背側部、頭頂葉後部、大脳基底核の3者が重要であり、神経回路を形成していることが判明した。また、色を判定させる視覚タスクの中で、サルに単に幾何学図形を見せた場合と生活関連品や食物を見せた場合とでは、同じ色成分を区別するタスクであっても脳のシグナルの広がり方が後者では側頭葉にまで及ぶことが判明した。受動的視覚刺激において、意味付けのできるものとできないものとで処理様式が異なることを示唆する。

2) 脳賦活試験により得られた部位の確認方法の開発

PET等を用いた脳賦活試験は、高次脳機能を探る方法論として得難いものであるが、判明した脳部位が真にその機能を担っているかどうかを確認する必要がある。上記のサルPET時計部位では、主溝背部にマイクロダイアリシスプローブを用いてGABAアンタゴニストを注入することにより、時間長さ判定タスクが著しく阻害された。さらに一般性をもった方法として脳局所光酸化法を新規開発し、脳外部からの光照射により局所神経活動を一時的・可逆的に抑制することに成功した。現在、この光酸化法をPETに併用している。

3) 新しい標識化合物の開発、評価と応用

実験的脳梗塞モデルのサルを用いたPET研究で、虚血・再灌流による物質変化を捉えるために、グルタミン酸受容体、プロスタサイクリン受容体のイメージングについて方法論を展開した。一方、ニコチン性アセチルコリン受容体のPET用標識化合物はこれまで実用化されたものがない。我々の実験では、 ^{11}C 標識MPAが有望視され、サルPETにおいて使用できることが判明した。

4) 脳特異的代謝を追跡する標識化合物

乳酸は、骨格筋の代謝においては老廃物と考えられている。ところが、メチル ^{11}C 標識乳酸を用いたPET研究の結果、乳酸は脳に非常に良く取り込まれることが判明し、我々が開発した脳スライスを用いる方法によっても、メチル ^{11}C 乳酸の大部分がTCA回路に入り使われていること、および、乳酸の取り込みの高い部位は、グルコース取り込みの低い部位であることが判明した。

一方、原因不明の強い疲労を主訴とする慢性疲労症候群(CFS)では疲労の程度と血清アセチルカルニチン濃度の低下とに相関がみられるので、アセチルカルニチンを ^{11}C 標識し、8名づつのCFS患者と健康被験者についてPETを用いた局所アセチルカルニチン代謝の検討を行なった。局所アセチルカルニチン代謝は脳局所血流量の低下パターンと異なり、自律神経系調節や情動に関連している24野と意欲やコミュニケーションにおいて重要な9野においてのみ著減していた。アセチル基は、脳内でグルタミン酸等の生合成に利用されていることが確認され、双方の部位における神経伝達物質の生合成障害がCFSの臨床症状の主体である疲労感と関連している可能性が明らかになった。

5) 遺伝子発現イメージングとマウスを用いたPET試行

標識アンチセンスオリゴヌクレオチドや核内DNA結合蛋白リガンドを用いた遺伝子発現イメージングへの基礎研究として、鎖長の異なる数種のcRNAプローブを ^{76}Br で標識し、ラットに静脈内投与し、一定時間後に血液・臓器を取り出し、放射活性の分布を調べたところ、2時間以降では、血液・臓器ともほとんどが高分子画分に存在することが判明した。この画分をさらに分析すると、蛋白画分とDNA画分に分布することが判明した。その比率は、臓器・鎖長によって異なった。また、遺伝子発現イメージング法の確立に資するため、遺伝子操作マウスを用いる予備実験として、世界最高水準の空間分解能をもつPETカメラを用いて正常マウスで検討を進め、線条体のドーパミン受容体を定量計測できることが判明した。

3. 研究の体制

期 間：1998年6月～2002年3月

構 成：総勢20名。プロジェクトリーダー、コアメンバー3名、

研究者18名（内、学術振興会研究員4名）＋研究補助者2名

実施場所：主には、大阪バイオサイエンス研究所。PETについては、浜松ホトニクス中央研究所PETセンター、放射線医学総合研究所とスウェーデン・ウプサラ大学PETセンターで行っている。

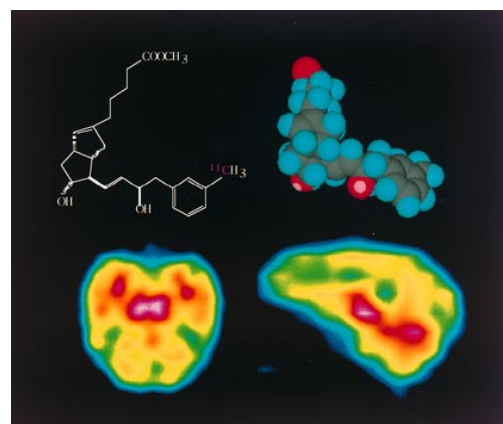


図2. ^{11}C 標識新規中枢神経型プロスタサイクリン受容体アゴニストの構造式（上段左）、分子モデル（上段右）とサル脳におけるPET画像（下段左右）。

我々が発見した新規中枢神経型プロスタサイクリン受容体アゴニストが、脳虚血後に起きる神経細胞アポトーシス死を抑える効果があることが判明した。