

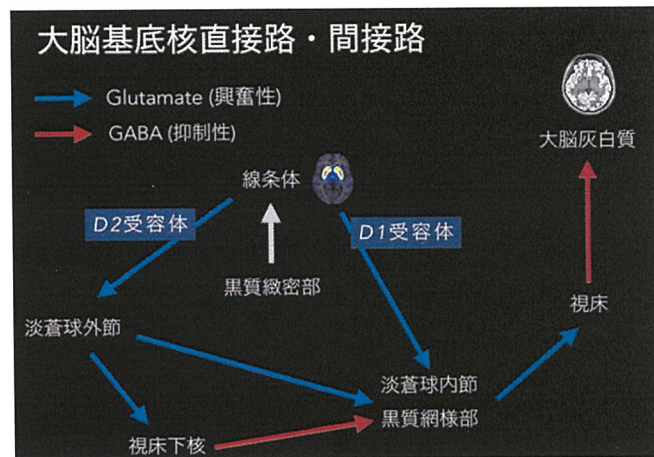
運動計測によるドパミン受容体機能の測定法の開発

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

脳病態統合イメージングセンター臨床脳画像研究部 臨床脳画像診断研究室
沖田恭治

背景：

パーキンソン病、統合失調症、注意欠陥・多動性障害あるいは薬物依存症など幅広い精神・神経疾患において、脳内のドパミン神経機能の障害が指摘されている。とりわけパーキンソン病の分子生物学的な病態は、一般に精神疾患と比較して詳細に解明されており、中脳黒質緻密部から線条体に投射するドパミン神経の変性に伴い線条体のドパミンが枯渇することで、線条体と淡蒼球外節を結ぶ大脳基底核間接路を構成する中型有棘細胞へのD2/3受容体を介した抑制性入力障害され、結果として間接路の下流に位置する基底核の出力部である淡蒼球内節／黒質網様部の過剰興奮がおり、振戦・筋固縮・姿勢保持障害などの運動症状が出現することがわかっている。発症時期は多くは中年期以降で、高齢になるほど有病率が上



がるため、他の先進国と比べても突出して人口高齢化率の高いわが国では、患者数は今後急激に増えていくことが想定される。ところが、高齢人口の割合がすでに高い地方では、医師不足が深刻であり、このままでは十分な知識と経験を持つ医師による質の高い医療が受けられない患者が多く出てくる可能性も高い。

瞬目とドパミン機能の関連を示唆する報告は多く、なかでもパーキンソン病患者における瞬目の異常は約70年前に既に報告されている。これらの研究の結果は総じて、線条体におけるD2/3受容体伝達レベルが低いと自発瞬目発生頻度 (spontaneous eye blink rate; sEBR) が低下することを示唆しており (Jongkees & Colzato, 2016)、受容体密度を反映する受容体結合能 (BP_{ND}) が神経伝達機能を反映するという想定に鑑みれば、線条体D2/3 BP_{ND} とsEBRは正相関することが予想され、実際、サルを対象としたPET研究の結果はそれを裏付けるものだった (Groman et al., 2014)。D2/3 BP_{ND} とsEBRの関連を調査した唯一のヒト研究ではそれらの間に相関は認めなかったが、その被験者たちは瞬目が測定されていることを認識しており、またsEBRの測定は映像の視覚的な検証に頼っていたため、正確に自発的な瞬目を測定できていたか疑問も残る (Dang et al., 2017)。

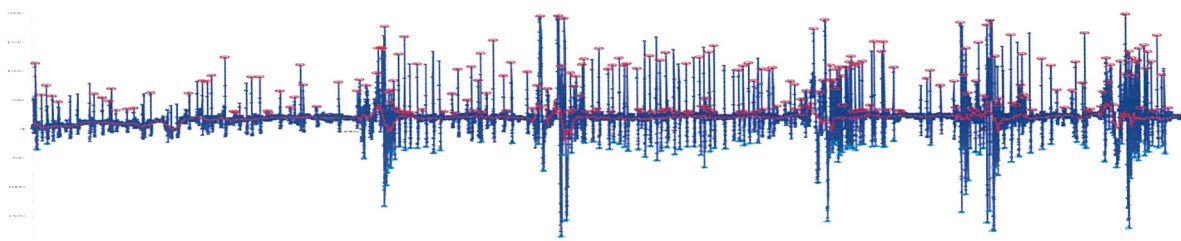
本研究では、大脳基底核の主要な構成要素のひとつである線条体のドパミンD2/3受容体を介した神経伝達が自発的 (不随意) な瞬目時の眼瞼運動に影響を与えているという仮説の検証のため、陽電子断層撮像法 (positron emission tomography; PET) を用いてヒト線条体のD2/3受容体結合能 (binding potential;

BP_{ND}) を測定し、瞬目時の眼瞼運動との関連を調査した。長期的な目標として、PETやSPECTなどの高コストな手法に頼らない簡便なD2/3受容体機能の測定法の開発に寄与することをあげた。

方法：

眼瞼運動の測定に関しては計画の変更を余儀なくされた。申請時した当時は、1秒間に1000枚の画像を撮影し、リアルタイムに画像処理まで行うことができる高機能センシング技術を用いた装置（インテリジェントビジョンセンサ® (IVS), 浜松ホトニクス）で眼瞼運動を測定する予定だったが、当センターでIVSを使用することの最終的な許可を得ることができず、市販の筋電図モニターが内蔵された眼鏡型デバイス（JINS MEME ES_R®）を使用して測定することとなった。

EOGのセンサーレートは最も時間分解能が高い状態（50Hz）に設定し、測定を行う部屋は温度・湿度および室内の照度を一定に調整、外部の音による影響が最小限になるよう可能な限り静かな環境を構築するよう努めた。測定する10分間は、被験者は座位をとり音の出ない自然の風景の動画を見てもらった。下図は実際に得られた測定中の筋電図波形である。



筋電図波形のピークを抽出し、そのピークをもって瞬目が起こったと判断した。過去の文献や、実際に数名の被験者の測定中の動画を見て瞬目をカウントした結果から、抽出条件としてEOG電位の2秒間の移動平均値を算出しデータのトレンドを除去し、電位を絶対値化しその中央値をカットオフ値とすることが最も妥当性が高いと判断した。

線条体D2/3 BP_{ND}の測定には、D2/3受容体に選択的に結合するPETトレーサーである11C-racloprideを使った。投与した放射線量および比放射能は 400.3 ± 17.53 MBq, 0.67 ± 0.09 Ci/ μ molで、PETスキャナにはSiemens Biograph TruePoint 16 PET-CTを使用し、投与直後から開始する60分間のダイナミックスキャンで得られたデータを非観血的な簡便法（SRTM）を用いてD2/3 BP_{ND}を算出した。

結果：

被験者数は20名で、いずれも精神・神経疾患の既往のない男性非喫煙者だった。平均年齢は 51.8 ± 9.51 才。

瞬目平均回数/分（EBR）は 10.4 ± 2.77 （min 4.2 ~ max 17.4）で、瞬目と線条体D2/3 BP_{ND}との間の相関係数は $r = -0.039$ （ $p = 0.873$ ）と、優位な相関関係は認めなかった。まだセカンダリーに行った二次回帰分析でも有意な関連は認められなかった。

考察：

本研究の結果からは線条体D2/3受容体機能の簡便な測定法として眼瞼運動の測定は有望とは言えないことが示唆された。