

SPECT による脳の新しい画像診断法の研究

— [^{123}I]-lomazenil による中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング —

新潟大学医学部放射線科

小田野 行 男

国立循環器病センター脳血管内科

宮 下 光太郎

ミシガン大学核医学科

蓑 島 聡

国立療養所犀潟病院神経内科

中 島 孝

同 精神科

藤 田 基

新潟大学脳研実験神経病理

生 田 房 弘

A New SPECT Ligand for Benzodiazepine Receptor Mapping with
[^{123}I]-lomazenil and its Clinical Usefulness in SPECT Studies

Ikuo ODANO

Department of Radiology, Niigata University School of Medicine

Kohtaro MIYASHITA

Department of Neurology, National Cardiovascular Center

Satosi MINOSHIMA

*Department of Internal Medicine, Division of Nuclear Medicine,
The University of Michigan*

Reprints request to: Ikuo ODANO,
Department of Radiology, Niigata
University School of Medicine,
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部放射線科教室

小田野行男

Takashi NAKAJIMA

Department of Neurology, National Saigata Hospital

Motoi FUJITA

Department of Psychiatry, National Saigata Hospital

Fusahiro IKUTA

Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University

To determine whether low functional but viable neurons are represented by a technique for in-vivo neuroreceptor imaging, we did experiments in gerbils with cerebral infarction, in which we examined its histological changes and findings of dual tracer in-vivo autoradiography of glucose utilization with [^{14}C]-deoxyglucose and benzodiazepine receptor binding with [^{123}I]-iomazenil. The uncoupled findings of cerebral glucose metabolism and benzodiazepine receptor bindings were observed in the primary infarct lesion and in remote areas including the ipsilateral striatum and thalamus. Our experiments show that when the viable neurons with low functional activity remains intact, its situation can be demonstrated as normal in-vivo binding of benzodiazepine receptors with hypometabolism of glucose utilization. This functional contrast enhanced technique with [^{123}I]-iomazenil may play an important role to predict neuronal cell viability after recent brain infarction in experimented animals and humans with single photon emission computed tomography. The clinical usefulness of [^{123}I]-iomazenil and SPECT was also proposed in the diagnosis of the patients with chronic cerebral infarction and Parkinson's disease.

Key words: Benzodiazepine receptor, Glucose metabolism, Neuronal cell viability, [^{123}I]-Ro 16-0154 (Iomazenil), Parkinson's disease
ベンゾジアゼピン受容体, ^{123}I -イオマゼニール, グルコース代謝, 神経細胞, 生存能

I. はじめに

細胞膜表面の受容体に特異的に結合するような放射性薬剤(リガンド)を投与して, 受容体の分布を体外から画像化する方法をレセプターイメージング(レセプターマッピング)という¹⁾. 脳の中樞性ベンゾジアゼピン受容体は大脳皮質や小脳の神経細胞に多くに存在している²⁾³⁾. Iomazenil (Ro 16-0154) は, ベンゾジアゼピン受容体に高親和性を有する antagonist である⁴⁾. これを ^{123}I で標識した [^{123}I]-iomazenil は, single photon emission computed tomography (SPECT) による中樞性ベンゾジアゼピン受容体イメージング薬剤としてその有用性が注目されている. これまで, [^{123}I]-iomazenil と SPECT によるてんかん焦点の研究⁵⁾⁶⁾ が行われているが, 虚血性脳血管障害の研究は少なく⁷⁾, また変性

疾患における研究は行われていない.

この研究では, 脳虚血動物モデルを用いて, [^{123}I]-iomazenil によるレセプターイメージング法により神経細胞の生存能 viability を評価できるかどうかを検討した. また, [^{123}I]-iomazenil による SPECT の変性疾患の診断への応用について検討した.

II. 対象と方法

実験には 65~80 g の成熟雄砂ネズミを用いた. ハロセンと笑気(70%)・酸素(30%)の混合ガスによる麻酔下に右中大脳動脈を露出し電気凝固によりこれを永久閉塞した⁸⁾. その10~14日後, 次に述べる実験を行った.

1.369 MBq/kg の [^{123}I]-iomazenil を確保した大腿静脈より緩徐に静注し, 20 μl の生食水でフラッシュした. [^{123}I]-iomazenil を静注して75分後, 20.2 KBq/kg の [^{14}C]

2-deoxyglucose (DG) を同様に静注した。[¹²³I]-iomazenil を静注して 120 分後⁹⁾—[¹⁴C] 2-DG を静注して 45 分後に一に砂ネズミ (n=6) を断頭した¹⁰⁾。速やかに全脳を摘出し、ドライアイスにて -50℃ に冷却したイソペンタン液に入れ瞬時に凍結した。凍結した全脳はクライオスタットにて厚さ 20 μm の冠状切片を作り、スライドガラス上に固定して温風で乾燥させ X 線フィルムに密着させて dual tracer autoradiogram を作成した。[¹²³I]-iomazenil および [¹⁴C] 2-DG の集積の評価は、皮質の梗塞巣、線条体および視床の各領域において病側と対側の放射能の比 (lesion/control ratio) を求めて行った。

III. 結 果

図 1 に正常大脳皮質、皮質の梗塞巣、線条体および視床の各領域における [¹²³I]-iomazenil および [¹⁴C] 2-DG の集積 (lesion/control ratio) を示す。梗塞巣では、[¹²³I]-iomazenil の集積比に比較して [¹⁴C] 2-DG の集積比が著しい高値を示した。同側の線条体、および視床では、逆に [¹⁴C] 2-DG の集積比よりも [¹²³I]-iomazenil の集積比のほうが高値を示した。代表例を図 2 に提示する。神経細胞が完全に脱落している大脳皮質の梗塞には [¹⁴C] 2-DG の取り込みが見られたが、[¹²³I]-iomazenil の集積は全く見られなかった。梗塞の周囲皮質および同側の線条体、視床および外側膝状体な

どの遠隔領域では [¹⁴C] 2-DG の取り込みが低下したが、[¹²³I]-iomazenil の集積は正常であった。これらの領域では変性のため神経細胞の数は減少しているものの正常の神経細胞が残存していた。

IV. [¹²³I]-iomazenil の SPECT における臨床応用

脳梗塞およびパーキンソン病や脊髄小脳変性症などの変性疾患を対象に [¹²³I]-iomazenil SPECT を検討した。同時に [¹²³I]-IMP による脳血流 SPECT を施行し、脳血流とベンゾジアゼピン受容体濃度の関係を分析した。脳梗塞とパーキンソン病の症例を提示する (図 3, 4)。脳梗塞では、大脳皮質の梗塞巣において脳血流が著明に低下しているにもかかわらずベンゾジアゼピン受容体分布が少ししか減少していない領域があり、先の動物実験における結果に一致するものと思われた。パーキンソン病では、前頭葉から側頭葉にかけてベンゾジアゼピン受容体濃度が低下しており、パーキンソン病における GABA_A 受容体濃度の低下が示唆された。

V. 考 察

1) 虚血脳における [¹²³I]-iomazenil の役割

虚血性脳血管障害において機能の低下している神経細胞に生存能 viability が残っているか否かを知ることは、

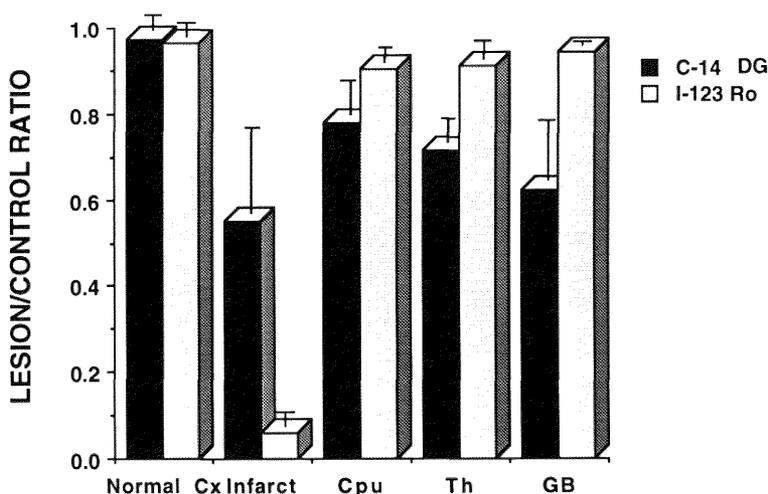


図 1 正常大脳皮質、皮質の梗塞巣、同側の線条体、視床および外側膝状体の各領域における [¹²³I]-iomazenil および [¹⁴C] 2-DG の集積比 (lesion/control ratio)。梗塞巣における [¹²³I]-iomazenil の集積比は著しく低下しているが、他の遠隔領域の集積比は正常範囲である。

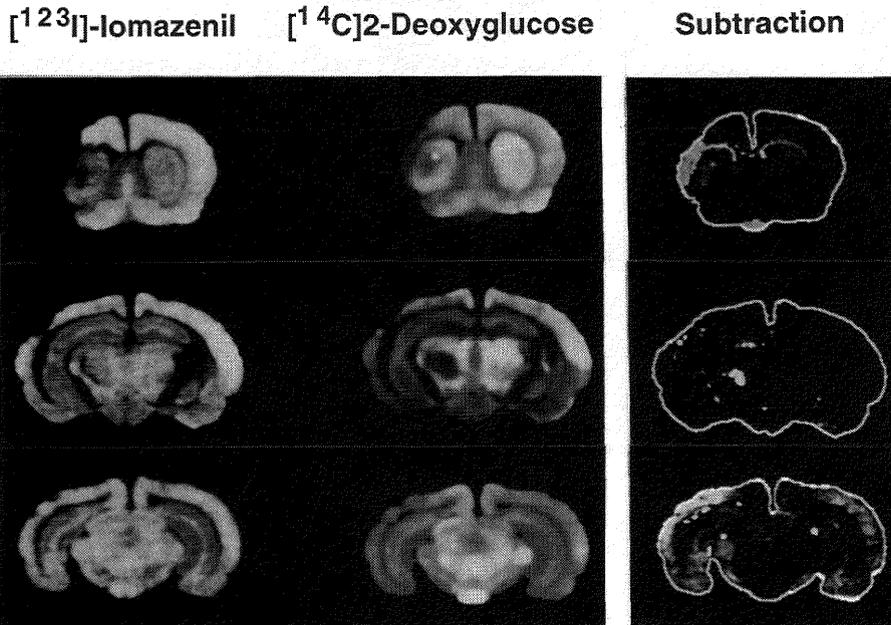


図 2 線条体 (上段), 視床 (中段), 外側膝状体 (下段) レベルのオートラジオグラフィ. 線条体レベルでは右の大脳皮質は完全な梗塞のため神経細胞が脱落し $[^{123}\text{I}]$ -iomazenil の集積は見られない (上左). しかし $[^{14}\text{C}]$ 2-DG は集積している (上中). $[^{14}\text{C}]$ 2-DG から $[^{123}\text{I}]$ -iomazenil を引いたサブトラクションイメージ (上右) で, 大脳皮質梗塞巣における両トレーサーの集積の乖離が明瞭になる. 視床レベルでは, 右視床の $[^{123}\text{I}]$ -iomazenil 集積は正常であるが, $[^{14}\text{C}]$ 2-DG の集積は低下している. 脳梗塞による遠隔効果 diaschisis により同側の視床の機能は低下するが, 神経細胞は残存している. 外側膝状体レベルでも同様の所見である.

治療法の選択と予後の推定においてきわめて重要である. 核医学的検査において, 脳組織の機能低下は脳血流の低下あるいはグルコース代謝の低下として表わされる. しかし神経細胞が消滅して機能の改善する可能性のない領域においてもグルコース代謝 (または脳血流) は低下として表わされる. すなわちグルコース代謝や脳血流だけでは, 神経細胞の機能低下と生存能 viability の低下とを鑑別することはできない.

中枢性ベンゾジアゼピン受容体は, 大脳や小脳の神経細胞に広く分布している. いま神経細胞の機能が低下しているにもかかわらず細胞自体は正常の生存能を有していれば, その表面にあるベンゾジアゼピン受容体の数 (濃度) も正常であると仮定する. ベンゾジアゼピン受容体濃度が正常であることを証明できれば, 機能と生存能を分けて評価することができるであろう.

そこで機能の低下した神経細胞の viability を評価

するために, 中大脳動脈閉塞砂ネズミを用いて梗塞巣と遠隔領域のグルコース代謝とベンゾジアゼピン受容体結合を検討した. グルコース代謝には, $[^{14}\text{C}]$ 2-DG を, ベンゾジアゼピン受容体結合には $[^{123}\text{I}]$ -iomazenil を用いて2核種同時オートラジオグラフィを作成し, グルコース代謝と受容体結合ならびに病理組織学的対比を行った.

その結果, 脳虚血動物モデルにおいては, 神経細胞が脱落していた梗塞巣には $[^{123}\text{I}]$ -iomazenil は集積せず, 神経細胞が残存しているが遠隔効果 (diaschisis) のために機能低下が起こっている同側の線条体, 視床および外側膝状体では, $[^{14}\text{C}]$ 2-DG の取り込みは低下し, $[^{123}\text{I}]$ -iomazenil はほぼ正常に集積した. このことは, $[^{123}\text{I}]$ -iomazenil は, $[^{14}\text{C}]$ 2-DG よりも神経細胞の viability をより正確に反映するものと思われた⁸⁾. 大脳皮質の梗塞巣では, 神経細胞が脱落してしまっているにもかかわらず

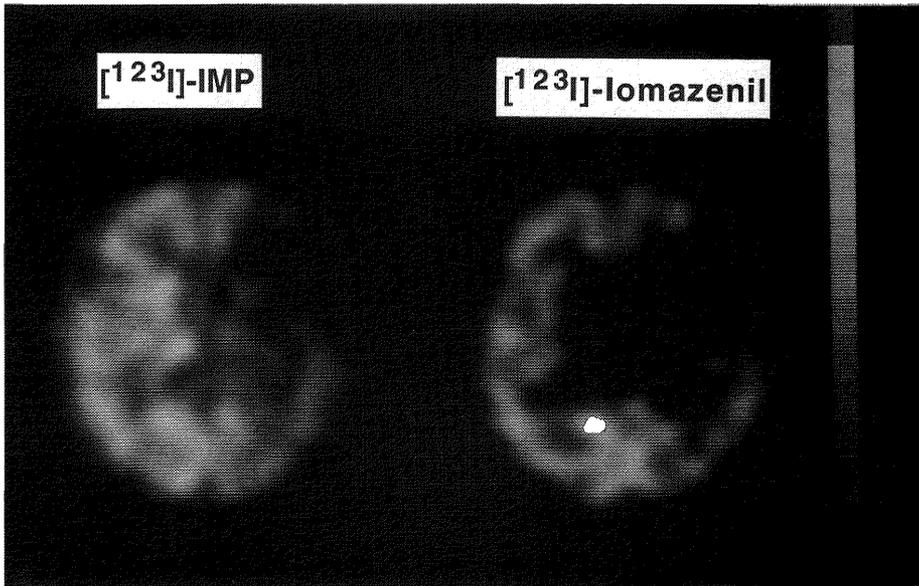


図 3 72歳男性. 脳梗塞 (左中大脳動脈閉塞). $[^{123}\text{I}]$ -IMP 脳血流 SPECT (左図) にて左中大脳動脈支配領域に広範な低血流がある. $[^{123}\text{I}]$ -iomazenil SPECT (右図) では左前頭葉皮質に軽度ながら集積を認め, 脳血流と $[^{123}\text{I}]$ -iomazenil 結合の間に乖離が見られる.

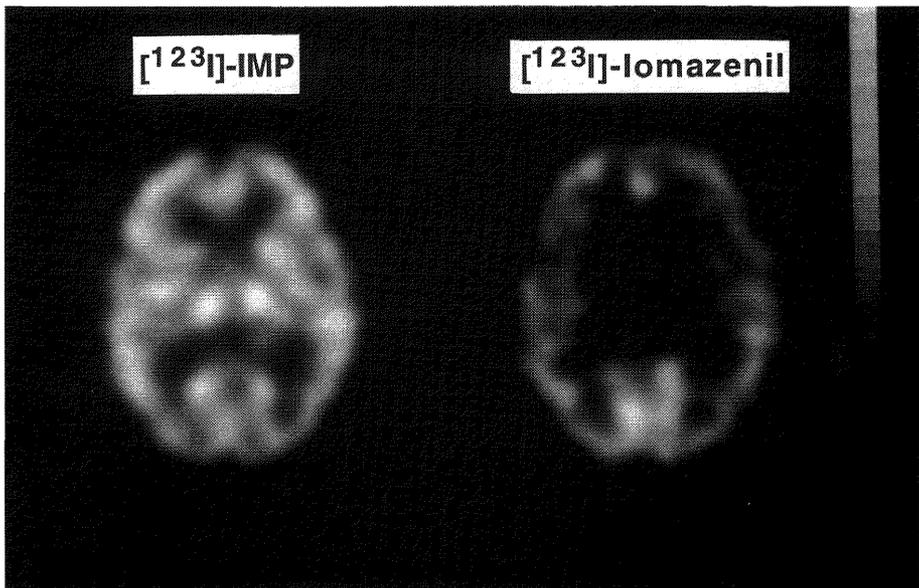


図 4 57歳女性. パーキンソン病. 左図は $[^{123}\text{I}]$ -IMP 脳血流 SPECT 像. 脳血流量は実測すると全体に低下しているが, 脳血流分布には異常を認めない. $[^{123}\text{I}]$ -iomazenil SPECT 像 (右図) では前頭葉から側頭葉にかけて放射能分布が低下している. これらの領域の神経細胞障害が示唆される.

らず [^{14}C] 2-DG の集積が見られた。これは慢性の梗塞巣ではマクロファージが遊走して病巣の後始末をしており¹¹⁾、このマクロファージに [^{14}C] 2-DG が集積したものと考えられた。

[^{123}I]-iomazenil は、虚血性脳血管障害において神経細胞の生存能 viability を評価するための SPECT 用薬剤として極めて有用な役割を果たすものと期待される。

2) 脳変性疾患における [^{123}I]-iomazenil の役割

ベンゾジアゼピン受容体は、GABA_A 受容体とイオンチャンネル複合体を形成しており、ベンゾジアゼピン系の放射性リガンドは GABA_A 受容体の分布と濃度を知るための適当なマーカーとして用いられる¹²⁾。例えば GABA_A 受容体が減少すると考えられる Angelman 症候群では、SPECT を用いて小脳における [^{123}I]-iomazenil の受容体結合能 binding potential の低下を証明することができる¹³⁾。パーキンソン病における GABA_A 受容体に関する研究は少ないが、McGeer ら¹⁴⁾ は、線条体や黒質において GABA の合成酵素である glutamic acid decarboxylase (GAD) の減少することを報告している。また、Griffiths ら¹⁵⁾ も、パーキンソン病の淡蒼球におけるベンゾジアゼピン受容体濃度の低下を報告している。いずれも死後脳における検索であるが、生きたヒト脳でも何らかの受容体異常が起きていると推測される。iomazenil の濃度分布は、正常人においても基底核では少ないので、基底核における放射能の減少を画像として評価するのは難しいが、大脳皮質や小脳における変化は画像として捉えることができる。

[^{123}I]-iomazenil を用いた SPECT 検査は、虚血性脳血管障害のみならず中枢性変性疾患においても臨床上有用な情報をもたらす可能性のある画像診断法である。

[^{123}I]-iomazenil の臨床応用に際して、新潟大学脳研神経内科石川 厚博士、犬塚 貴博士ならびに辻 省次教授、新潟大学医学部精神科横山知行博士および信楽園病院脳神経外科小林啓志部長の多大なるご協力を頂いた。ここに深謝の意を表す。

(この研究の一部は、新潟大学医学研究助成を受けた。)

参 考 文 献

- 1) 小田野行男: 脳の神経伝達物質のイメージング—PET と SPECT における理論と実際—。臨床放射線, 37: 533~543, 1992.
- 2) Richards, J.G., Glinz, R., School, P. and Möhler, H.: New trends in mapping benzodiazepine receptors. In: Biggio G, Costa E, eds. Advances in biochemical psychopharmacology. New York: Raven Press, 1988: 27~46.
- 3) Young, W.S. and Kuhar, M.J.: Radiohistochemical localization of benzodiazepine receptors in rat brain. J. Pharmacol. Exp. Ther. 212: 337~346, 1980.
- 4) Beer, H.F., Blauenstein, P.A., Hasler, P.H., Delaloye, B., Riccabona, G. and Bangerl, I.: In vivo and in vitro evaluation of iodine-123-Ro 16-0154: A new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. J. Nucl. Med. 31: 1007~1014, 1990.
- 5) Van Huffelen, A.C., Van Isselt, J.W. and Van Veelen, C.W.M.: Identification of the side of the epileptic focus with ^{123}I -Iomazenil SPECT—a comparison with ^{18}F FDG-PET and ictal EEG findings in patients with medically intractable complex partial seizures. Acta. Neurochirurgica. 50 (Suppl.): 95~99, 1990.
- 6) Bartenstein, P., Ludolph, A. and Schober, O.: Benzodiazepine receptors and cerebral blood flow in partial epilepsy. Eur. J. Nucl. Med. 18: 111~118, 1991.
- 7) 小田野行男, 中島 孝, 宮下光太郎, 高橋直也, 藤田 基, 成富博章: ^{125}I -Iomazenil (Ro 16-0154) と in vivo Autoradiography によるベンゾジアゼピン受容体イメージングの研究。核医学, 30: 761~767, 1993.
- 8) Odano, I., Miyashita, M., Minoshima, S., Nakajima, T. and Takahashi, N.: Imaging of primary and remote ischemic brain lesions by in vivo autoradiography: benzodiazepine receptor binding sites and glucose metabolism. J. Nucl. Med. 34 (Suppl.): 202, 1993.
- 9) Tamura, A., Graham, D.I., McCulloch, J. and Teasdale, G.M.: Focal cerebral ischemia in the rat: regional cerebral blood flow determined by [^{14}C] iodoantipyrine autoradiography following middle cerebral artery occlusion. J. Cereb. Blood. Flow Metabol. 1: 53~60, 1981.

- 10) **Sokoloff, L., Reivich, M., Kennedy, C., Des. Rosiers, M.H., Patlak, C.S. and Pettigrew, K.D.:** The [^{14}C] doxyglucose 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.
 - 11) **Ikuta, F.:** The process of brain lesion repair and activity of astrocytes. In: Ikuta F, eds. *Neuropathology in Brain Research*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, **1991**: 211~231.
 - 12) **Olsen, R.W.:** The GABA postsynaptic membrane receptor-ionophore complex. *Mol. Cell. Biochem.* **39**: 261~279, 1981.
 - 13) **Odano, I., Anezaki, T., Takahashi, N., Tsuji, S., Inuzuka, T. and Ohkubo, M.:** Decrease of benzodiazepine receptor binding in a patient with Angelman syndrome detected by [^{123}I]-Iomazenil brain SPECT. *Neurology*. 投稿中
 - 14) **McGeer, P.L. and McGeer, E.G.:** Enzymes associated with metabolism of catecholamines, acetylcholine and GABA in human controls and patients with Parkinson's disease and Huntington's chorea. *J. Neurochem.* **26**: 65~76, 1975.
 - 15) **Griffiths, P.D., Sambrook, M.A., Perry, R. and Crossman, A.R.:** Changes in benzodiazepine and acetylcholine receptors in the globus pallidus in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **100**: 131~136, 1990.
-