

— 研究助成報告 —

[1-methyl-¹¹C] 8-dicyclopropylmethyl-1-methyl-3-propylxanthine (MPDX) PETによる、てんかん患者における アデノシンA1受容体機能の解明

Adenosine A1 receptor imaging with ¹¹C MPDX PET in mesial temporal lobe epilepsy patients.

稲 次 基 希^{1,2)}，林 志 保 里^{1,2)}，坂 田 宗 之²⁾，石 井 賢 二²⁾，
成 相 直^{1,2)}，前 原 健 寿¹⁾

要旨：

【目的】我々はA1Rに高親和性のPETリガンドである¹¹C PDXを開発し、内側側頭葉てんかん患者のin vivoにおけるA1Rの変化を検討した。

【対象】対象は内側側頭葉てんかん患者12例で、年齢は27.8（20-40）歳、女性7例、男性5例、焦点側は右5例、左7例であった。また8名の正常被験者をコントロールとした。

【方法】全例、術前に糖代謝を評価するFDGPET、中枢性ベンゾジアゼピン受容体を評価するFMZPET、MPDXPETを行った。解析方法としてSPM統計解析とROI解析を行った。

【結果】MPDXPETでは、焦点における有意な変化を認めなかったが、両側前頭葉を中心に有意な結合能の上昇を認めた。また、MPDXの変化は二次性全般化があり、罹病期間が長く、術前抗てんかん薬が多剤であるといったより重症と考えられる患者群で特に顕著に認められる傾向にあった。

【結語】アデノシンA1受容体は、焦点周囲におけるてんかん抑制や神経保護機能の獲得に寄与することが示唆された。

てんかん治療研究振興財団研究年報 2019；30：79-84

Key Words：側頭葉てんかん、アデノシンA1受容体、MPDX、PET、SPM統計解析

【序論】

アデノシンはアデニンとリボースとが結合したプリンヌクレオシドの一種で、通常は細胞外にはほとんど存在しないが、ストレス時に細胞外に放出される。中枢神経系の細胞内でAMPの分解によって産生され、nucleoside transporterによって細胞外へ放出され、細胞外で放出されたnucleotideが代謝されて産生される。このアデノシンは中枢神経系におけるシナプス機能の内因性調節因子として知られており、4つのサブタイプ（A1, A2A, A2B, A3）に

より媒介される。本研究の対象であるアデノシンA1受容体（A1R）の多くは神経終末に存在することが報告されている¹⁾。

A1Rには基礎研究において神経保護作用、抗けいれん作用、睡眠導入、疼痛抑制、抗炎症作用などへの関与が報告されている。臨床研究においても、複数の疾患においてアデノシンA1RもしくはA2A受容体を介した病態への関与が報告されている¹⁾。このなかで、てんかんにおいては、A1Rを介した抗けいれん作用および神経保護作用が報告されている。しかしながら、in vivoにおけるA1Rの動態に関しては不明な点が多い。

¹⁾ 東京医科歯科大学脳神経外科
〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45]

²⁾ 東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム

PET (Positron emission tomography) は、in vivoにおいて、脳の形態ではなく機能評価を行える基礎と臨床での共通のイメージングツールである。神経伝達機能・蛋白発現などが画像として可視化でき、詳細な部位ごとの評価が定量的に行える利点がある。さらには複数の適切なPETトレーサーを用いることにより、多角的な検討が可能となる。我々は、A1Rに対する高い選択性と高い親和性を有する [1-methyl-11C] 8-dicyclopropylmethyl-1-methyl-3-propylxanthine (MPDX) という新規PETトレーサーを開発した。11CMPDX PETを用いた、正常健康人におけるヒトの脳のアデノシンA1受容体結合能分布イメージングでは、これまでin vitroで報告されていたA1Rの分布パターンと一致し、線条体や視床で比較的高く、小脳で低いことが確認されている。このトレーサーを用いることにより、in vivoにおいて、疾患におけるアデノシンA1Rの変化を可視化し、定量的に評価することが可能となった²⁾。

本研究では内側側頭葉てんかん患者にMPDX PETを施行し、in vivoにおけるA1Rの変化を検討し、てんかん患者におけるA1Rの機能を考察することを目的とした。

【方法】

対象は当院にて外科治療を行った内側側頭葉てんかん症例14例で、全例anterior temporal lobectomyが施行され、2年以上の経過観察がなされてEngel class Iが達成されている、すなわち焦点側が手術によって確定している患者のみを対象とした。年齢は平均28.4才 (20-40才)、性別は男性6名、女性8名、焦点側は左8例、右6例であった。平均罹患期間は平均11.5年 (3-26年)、術前AEDは2.1剤 (1-3) で、全例難治性てんかんの患者である。二次性全般化は5例において認められた。コントロールとなる正常健康者は8例で、平均年齢22.0才 (20-25才)、性別は男性8例であった。

全例、術前に糖代謝を評価するFDGPET、中枢性ベンゾジアゼピン受容体を評価するFMZPET、MPDXPETの3つのPET検査を行った。東京都健康長寿医療センターにおいて、

PETカメラはSET2400W (Shimadzu, Kyoto, Japan) を用いて撮像された。FDGPETは、投与量 136 ± 17 MBqで、撮影時間は投与後45-51分とした。またFMZPETは投与量が 290 ± 72 MBq、(specific activity: 80.9 ± 88.7 MBq/nmol) で、撮影時間は投与後20-40分とした。MPX-PETについては投与量が 565 ± 130 MBq (specific activity: 82.9 ± 64.1 MBq/nmol) で、撮影時間: 投与後0-60分とした。これら3つのPET検査は2か月以内のほぼ同時期に測定した。

得られた画像はROI解析とSPM統計解析の2つの方法で検討を行った。得られた画像は焦点側を左に統一 (焦点が右のものは左右反転) して、患者群対健康者群で群間比較を行った。SPM統計解析では、MATLAB (Mathworks, Sherborn, MA) とSPM8 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging an UCL, London, UK) を使用し、脳を解剖学的に標準化、平滑化後に、患者群と対照群の比較をボクセル毎にt検定を行い、有意差のある300以上のクラスターを可視化、 $p < 0.01$ を有意水準として統計解析を行った。ROI解析においては、Dr. View medical image-processing software (Infocom, Tokyo, Japan) を使用した。10mm径の円形ROIを前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、小脳、rolandic area、帯状回の各皮質と視床に置き、 10×20 mm径の楕円形ROIを被殻に置いて対照群と領域ごとBonferroni法で多重比較をおこなった。MPDXPETでは小脳を参照領域とする結合能を、FMZPETでは小脳に対するstandardized uptake value (SUV) 比を、FDGPETは全脳平均に対するSUV比を用いた。

次にMPDXPETにおいて、罹患歴が10年以上の8例と10年以下の6例を、それぞれ正常被検者とSPM統計解析を用いて比較した。このほか術前抗てんかん薬投与数が2剤以上の9例と単剤の5例、二次性全般化を認めた5例と認めていない9例においても同様に比較した。

【結果】

①FDGPETでは、SPM統計解析にて焦点側側頭葉内側、外側、前頭葉、前帯状回にて有意な低下を認めたほか、反対側前頭葉皮質、帯状回においても糖代謝の低下を認めた (Fig. 2)。

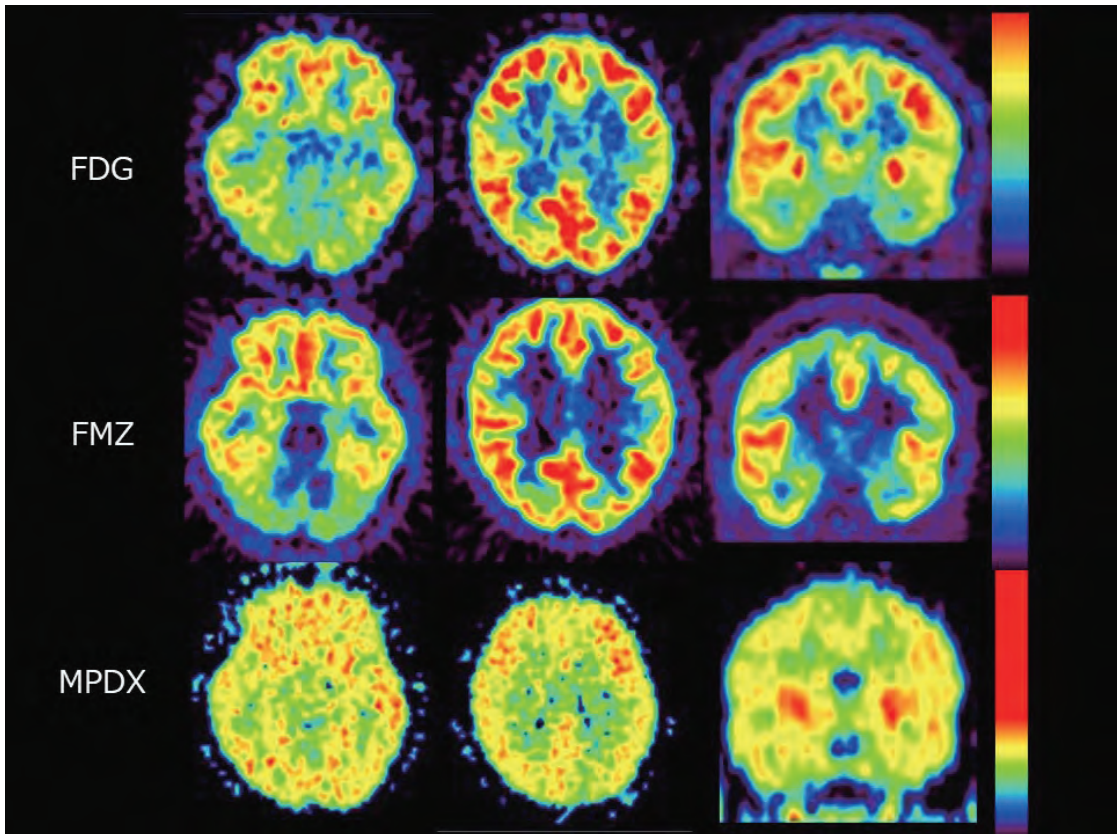


Fig. 1 32才女性 左内側側頭葉てんかん患者のFDGPET, FMZPET, MPDXPETの各画像所見

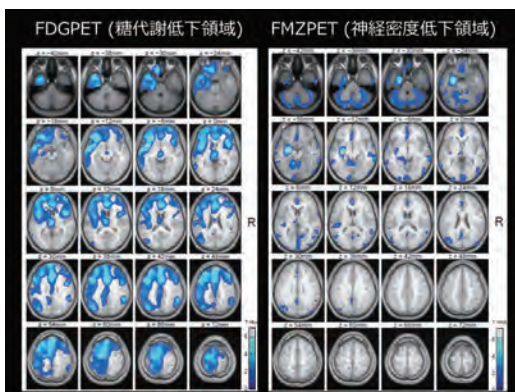


Fig. 2 FDGPET, FMZPETのSPM統計解析結果
(内側側頭葉てんかん患者対正常被検者)

明らかな上昇部位は確認できなかった。これらの結果はROI解析においても同様であった。

②FMZPETでは、SPM統計解析によって焦点側側頭葉内側においてのみ低下を認め、有意な上昇部位は認めなかった (Fig. 2)。この結果

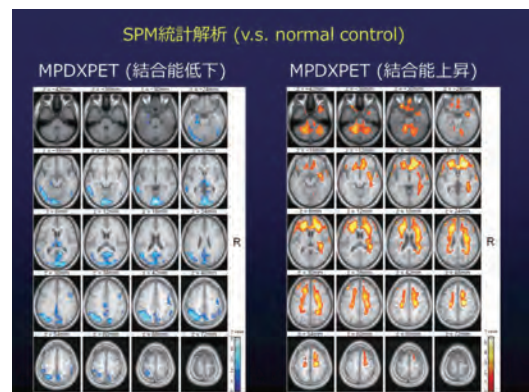


Fig. 3 MPDXPETのSPM統計解析結果

はやはりROI解析においても確認された。

③MPDXPETでは、SPM統計解析では両側前頭葉皮質、両側帯状回において有意な結合能の上昇を認めた。明らかな低下部位は認めなかった (Fig. 3)。ROI解析においてもSPM統計解析

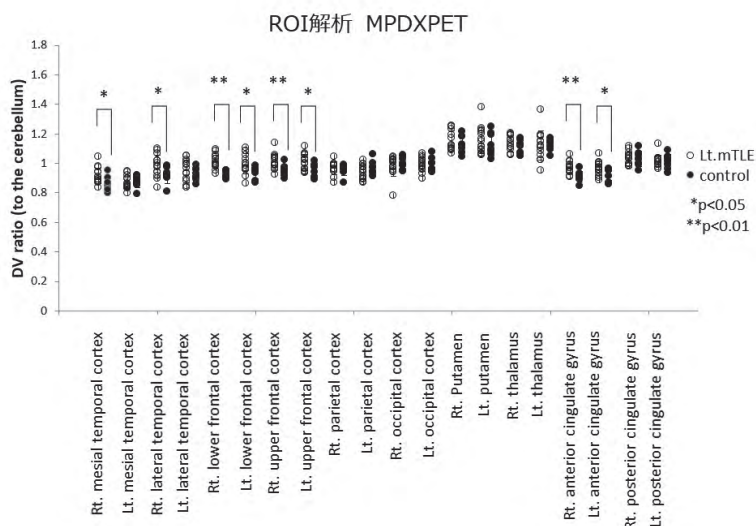


Fig. 4 MPDXPETのROI統計解析結果

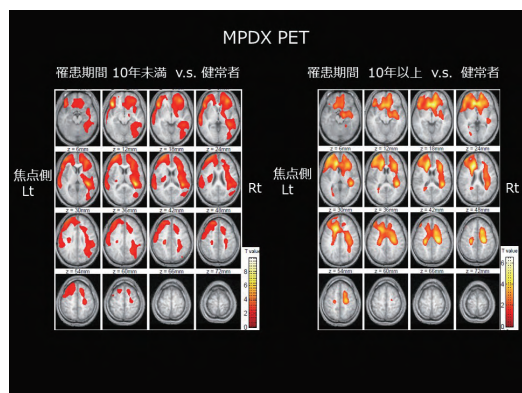


Fig. 5 MPDXPETの罹患歴10年以上と10年以下群の比較

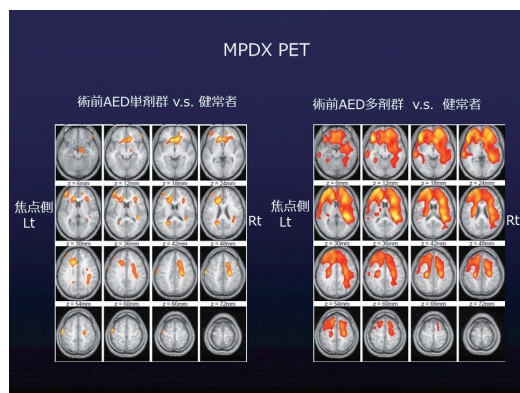


Fig. 6 MPDXPETの単剤投与群と2剤以上投与群の比較

で認めた結合能上昇部位において、有意な上昇が確認された (Fig. 4)。

④術前の罹患期間が10年以上の群では、10年以下の群と比較して、MPDX結合能の上昇がより顕著な傾向にあった (Fig. 5)。同様に術前抗てんかん薬が単剤の患者群において、2剤以上を用いている群と比較して、結合能の上昇部位が狭い傾向にあった (Fig. 6)。これらのことから、術前のでんかん発作がより重度で長期な場合に、アデノシン結合能がより広範囲でかつ、より強く上昇する傾向にあった。

⑤二次性全般化がない症例では、二次性全般化

が認められる症例よりも、アデノシン結合能の上昇が強い傾向にあった (Fig. 7)。

【考察】

FDGPET, FMZPETの結果は過去の報告とおおむね一致しており、FDGPETでは側頭葉てんかん患者において、焦点よりも広範囲に糖代謝が低下していることが示された³⁾。このことは本研究の妥当性を示していると思われる。一方でFMZPETでは焦点である側頭葉内側に限局した結合能の低下が認められており、神経脱落は比較的焦点に限局し、その周囲では神経脱落

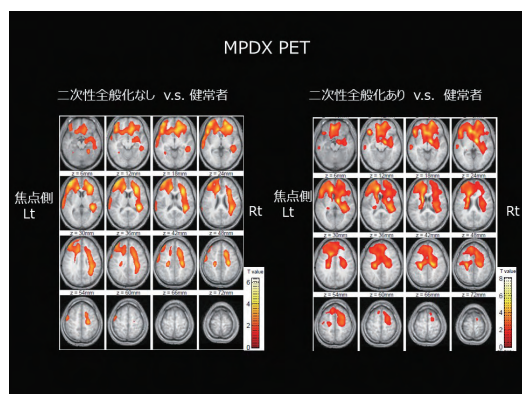


Fig. 7 MPDXPETの二次性全般化あり群と無し群との比較

には至らないものの代謝低下が認められることが示された。これらからはいずれのトレーサーも焦点診断には一定の有用性があることを示している。一方で、MPDXPETでは焦点における有意な変化はなく、AIRが焦点診断としては有用なターゲットにはなりえないことが示された。

MPDXPETでは、アデノシン受容体はむしろ焦点外において有意な上昇を示した。同様の結果は、びまん性脳損傷患者において確認されている。びまん性脳損傷の患者においても、FDGPET, FMZPETで示された脳損傷部位の周囲において、慢性期にA1R受容体の結合能が上昇していることが示されている⁴⁾。また、視野障害にて発症した脳卒中患者では、一次視覚野での結合能上昇が、軸索投射の損傷による神経症状が後に回復する徴候を示していた⁵⁾。これらのように何らかの脳損傷においては、A1R結合能上昇が脳損傷を囲い込み損傷部位の拡大を防ぐ、もしくは神経保護作用を示すものと考えられた。本研究においてA1R結合能の上昇が焦点ではなく焦点周囲で確認されたことは、焦点周囲において神経保護やてんかん抑制機能の獲得が示唆される。

また、臨床経過に関しては、てんかんの重症度とA1R結合能の間に正の相関が示唆されている。ただし症例数が少なく、今後さらなる検討を要する。また二次性全般化を示す症例においてA1Rの上昇が顕著ではないことは、A1Rが二次性全般化の様に発作波の焦点外への拡大を防

いでいる、抗てんかん効果を示している可能性がある。本研究では内側側頭葉てんかんに限定して検討を行ったが、今後は様々なてんかん症候群において、その違いを検討することが、A1Rの意義を検討する上で重要と思われる。

【結語】

内側側頭葉てんかん患者におけるMPDX PETを用いたアデノシンA1受容体の評価を行った。焦点では変化なく、焦点周囲において有意な受容体結合能上昇が示された。このような変化は、焦点周囲におけるてんかん抑制や神経保護機能の獲得を示唆すると思われた。

【参考文献】

- 1) Benarroch EE. Adenosine and its receptors : multiple modulatory functions and potential therapeutic targets for neurologic disease. *Neurology*. 2008 ; **70** : 231-6
- 2) Fukumitsu N1, Ishii K, Kimura Y, Oda K, Sasaki T, Mori Y, Ishiwata K. Imaging of adenosine A1 receptors in the human brain by positron emission tomography with [11C] MPDX. *Ann Nucl Med*. 2003 ; **17** : 511-5.
- 3) Hodolic M, Topakian R, Pichler R. (18) F-fluorodeoxyglucose and (18) F-flumazenil positron emission tomography in patients with refractory epilepsy. *Radiol Oncol*. 2016 ; **50** : 247-53.
- 4) Hayashi S, Inaji M, Nariai T, Oda K, Sakata M, Toyohara J, Ishii K, et al. Increased Binding Potential of Brain Adenosine A1 Receptor in Chronic Stages of Patients with Diffuse Axonal Injury Measured with [1-methyl-11C] 8-dicyclopropylmethyl-1-methyl-3-propylxanthine Positron Emission Tomography Imaging. *J Neurotrauma*. 2018 ; **35** : 25-31.
- 5) Suzuki Y1, Nariai T, Kiyosawa M, Mochizuki M, Kimura Y, Oda K et al. Increased adenosine A1 receptor levels in hemianopia patients after cerebral injury : an application of PET using 11C-8-dicyclopropylmethyl-1-methyl-3-propylxanthine. *Clin Nucl Med*. 2012 ; **37** : 1146-51.

Summary

Adenosine A1 receptor imaging with ^{11}C MPDX PET in mesial temporal lobe epilepsy patients.

Motoki Inaji, Shihori Hayashi, Muneyuki Sakata, Tadashi Nariai, Kenji Ishii, Taketoshi Maehara

Background : Adenosine exerts anticonvulsive and neuroprotective effect on the adenosine A1 receptor (A1R) by modulating ionic currents post-synaptically and reducing excitatory neurotransmitter release pre-synaptically. To clarify if A1R has any influence on epilepsy, we have developed [1-methyl- ^{11}C] 8-dicyclopropylmethyl-1-methyl-3-propylxanthine (MPDX) , which is a first PET tracer usable in human.

Material and Method : Patients with temporal lobe epilepsy patients (n=14, mean age=28.4 y) underwent MPDX PET. Their PET data were statistically compared to the healthy controls using statistical parametric imaging software. They also underwent PET scanning with [^{18}F] fluorodeoxyglucose (FDG) PET, an indicator of the cerebral metabolism glucose metabolism, and [^{11}C] flumazenil (FMZ), an indicator of neuronal integrity.

Results : Binding potential of A1R significantly increased among the neocortex other than epileptic temporal lobe. On the other hand, FDG PET and FMZ PET showed abnormality in some area among epileptic temporal lobe.

Conclusion: A1 adenosine receptor binding potential in the inter-ictal period increased in the cerebral cortex surrounding the epileptic foci. It suggested that A1R system has some role in the restraint mechanism against seizure propagation. In the next study step, we are aiming at verifying the correlation between the clinical findings and MPDX PET.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2019 ; 30 : 79-84