

《原 著》

加齢に伴うヒト線条体 D2 ドーパミン受容体結合能の低下

—ポジトロン・エミッション・トモグラフィーによる測定—

伊豫 雅臣*,** 山崎統四郎* 福田 寛* 井上 修*
 鈴木 和年*** 篠遠 仁* 伊藤 高司**** 米沢 久司*
 西尾 正人* 古閑 安里* 福井 進** 館野 之男*

要旨 ^{11}C -N-メチルスピペロン ($[^{11}\text{C}]$ NMSP) をトレーサとして用いたポジトロン・エミッション・トモグラフィー (PET) 検査を行い、健常者11例 (22歳から72歳) について加齢に伴う線条体 $[^{11}\text{C}]$ NMSP 結合の変化を調べた。

脳内での $[^{11}\text{C}]$ NMSP 取り込みは線条体において最も高く、大脳皮質で中等度、小脳では低かった。

小脳の放射能動態を入力関数として算出した等価時間に対する線条体／小脳の放射能比の傾きから、 $[^{11}\text{C}]$ NMSP と線条体 D2 受容体の結合速度定数 k_3 を求めた。 k_3 は加齢とともに指數関数的に減少し、22歳男子で 0.035 / 分であり、72歳男子で 0.020 / 分であった。

この結果より、加齢による線条体の D2 受容体を介するドーパミン神経活動の減少が示唆された。

I. 緒 言

向精神病薬は現在精神神経疾患の治療の主要な薬剤として用いられており、その作用は主に D2 ドーパミン受容体を遮断することにより発現すると考えられている^{1,2)}。向精神病薬の治療量や錐体外路系の副作用の発現は年齢により差があることが報告されており^{3,4)}、加齢によるドーパミン神経系の変化が示唆されている。動物実験^{5~16)}やヒト死後脳^{17~19)}の研究から線条体の D2 受容体数の減少が報告されているが、特にヒト死後脳を用いた研究例では個体間の差が著しい。これに反して、すでに Wong らにより報告されたように、

^{11}C -N-メチルスピペロン ($[^{11}\text{C}]$ NMSP) をトレーサとして用いたポジトロン・エミッション・トモグラフィー (PET) 検査の結果では、加齢に伴い $[^{11}\text{C}]$ NMSP の線条体への取り込みが著しく減少すること、およびその変化に性差があることが報告されており、しかもインビボでのドーパミン D2 レセプタの結合能にはあまり個体差が見いだされていない²⁰⁾。

われわれは高い比放射能の $[^{11}\text{C}]$ NMSP を安定して合成することに成功し、前臨床段階での有用性 (有効性、安全性) の評価を行った。Wong らの結果を追試し、かつ今後の疾患研究の対照例として、健常ボランティアを対象とした加齢に伴う $[^{11}\text{C}]$ NMSP 動態の変化を調べたのでここに報告する。

II. 対象と方法

1) 対 象

対象は年齢 22 歳から 72 歳の健常男性ボランティア 10 名と健常女性ボランティア 1 名である (Table 1)。女性ボランティアについては、高齢者

* 放射線医学総合研究所臨床研究部

** 国立精神・神経センター精神保健研究所
薬物依存研究部

*** 放射線医学総合研究所サイクロトロン管理課

**** 日本医科大学数学教室

受付：63年 8月 22日

最終稿受付：63年 10月 19日

別刷請求先：千葉市穴川 4-9-1 (番 260)

放射線医学総合研究所臨床研究部

伊豫 雅臣

であることから、性差の影響は少ないと考えて対象に加えた。被験者のいずれも中枢に作用する薬物の服用は行っていない。また、PET検査時、血算・生化学検査を行ったが、異常はみられなかつた。各被験者には検査の目的・内容を十分に説明し、本人の承諾書を得た。

2) 検査方法

検査に用いた^[11C]NMSPは鈴木らの方法²¹⁾により^{11C}-ヨウ化メチルを前駆体としてスピペロンのN-メチル化反応により合成し、品質試験(Table 2)を行ったのち臨床に供した。^[11C]NMSPの放射線分解を防ぎ、製剤の安定性を保つために、最終製剤には1.5%のポリオキシエチレンソルビタノモノオレエートと0.8%のエチルアルコールとを添加した。

Table 1

Subject	Age	Sex	Body-weight kg	Injection dose	
				mCi	μg
1	72	M	64	9.8	7.9
2	22	M	60	9.0	6.4
3	24	M	63	9.3	7.4
4	51	M	60	9.6	7.3
5	53	M	65	8.5	5.4
6	29	M	68	6.8	18.2
7	46	M	72	8.3	6.4
8	33	M	67	9.8	7.2
9	38	M	57	8.2	10.4
10	59	M	47	11.5	5.7
11	68	F	47	10.8	13.1
mean	45.0		60.9	9.2	8.7
1 sd	16.4		7.7	1.2	3.7

Table 2 Specifications of ^{11C}-N-methylspiperone solution for injection

Radioactivity	>10 mCi
Specific activity	>30 mCi/μmol
Quantity of spiperone contamination	<10 μg/10 mCi
Radiochemical purity	>96%
Radionuclide purity	>99%
Nature	colorless and transparent solution
pH	4.0-7.0
Sterility	(-)
Pyrogen	(-)

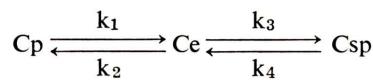
PET装置は日立メディコ社製のポジトロジカIIを用いた²²⁾。この装置は、18 mm 間隔に3リングの検出器を有し、5スライスの画像を同時に得ることができる。

最下層スライスが被験者の orbito-metal line から10 mm 上方で平行になるようにPET装置のベッドに被験者を安静閉眼仰臥させ、PET検査を行った。トレーサは肘静脈より約30秒かけ投与した。投与時の放射能は6.8から11.5 mCiで、比放射能から算出した投与薬剤量は5.4から18.2 μgであった(Table 1)。トレーサ投与直後より約90分間にわたり2分間および5分間のダイナミックスキャンをそれぞれ5回および16回行い、経時的な脳内放射能を測定した。また、トレーサ投与と反対側の肘静脈より経時的に血液採取を行い、遠心分離の後、血漿中放射能の測定をウェル型カウンタにて行った。PET装置、ウェル型カウンタおよびキュリーメータの校正補正は⁶⁸Ge-⁶⁸Ga標準液を用いて行った。また、得られたデータは^{11C}の半減期20.3分で半減期補正を行った。

3) データ解析

関心領域は線条体、小脳および前頭皮質に設定した。線条体における^[11C]NMSPの結合部位は大部分がD2受容体であり、小脳ではほとんど^[11C]NMSPは特異結合しないものとした。

線条体での^[11C]NMSPとD2受容体との結合動態の解析には次のコンパートメントモデルを仮定した。



ここでCpは血漿中遊離型リガンド濃度、Ceは脳内遊離型リガンド濃度と非特異的結合しているリガンド濃度を合わせた濃度、Cspはリガンドの特異的結合の濃度を示す。k_i(i=1~4)はそれぞれの速度定数である。^[11C]NMSPのD2受容体に対する親和性は高く、解離速度が遅いことからk₄=0と仮定した²³⁾。この時、CspとCeの関係は以下の式が成り立つ^{20,24)}。

$$\frac{d Csp(t)}{dt} = k_3 \cdot Ce(t) \quad (1)$$

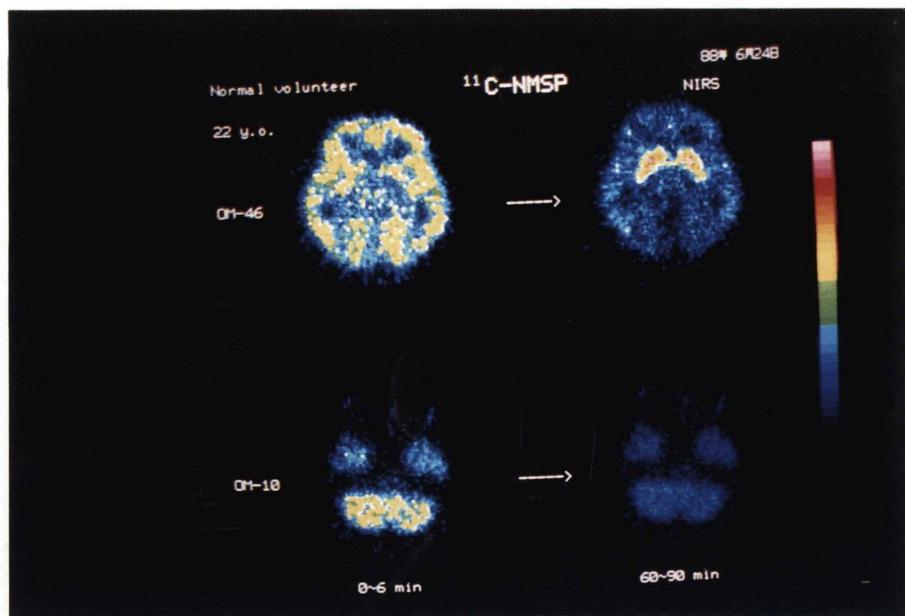


Fig. 1 PET images of the 22 year-old male volunteer. Left images show the uptake of ^{11}C -N-methylspiperone during the first 10 minutes at OM+46 mm slice (upper part) and OM+10 mm slice (lower part). Right images demonstrate the uptake during last 30 minutes. The highest uptake is visible within striatum, and the uptake in other regions in right images reduce compared with left ones.

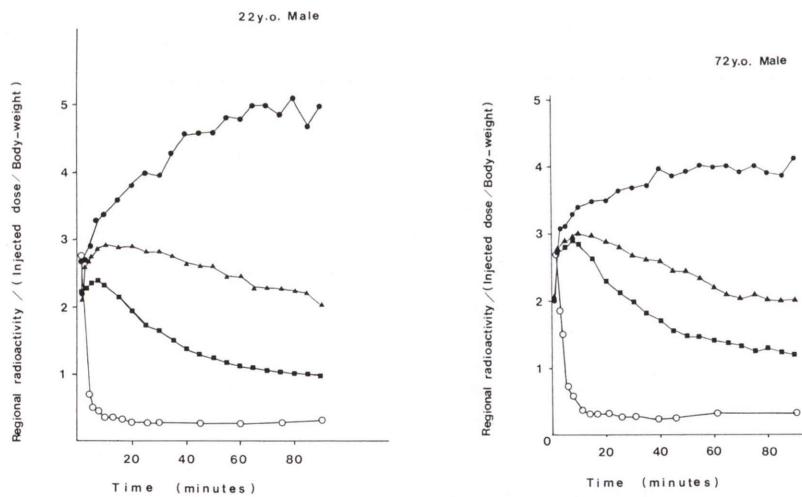


Fig. 2 The uptake of ^{11}C -N-methylspiperone in striatum (●), frontal cortex (▲) and cerebellum (■) against the time are shown. The uptake in these 3 regions rapidly increases between the first 10 or 15 minutes and then the uptake in striatum only gradually increases until the end of the study. The radioactivity in plasma (○) peaks within 2 minutes after tracer injection and rapidly falls within about 25 minutes. Finally the radioactivity reaches the plateau or slightly increases.

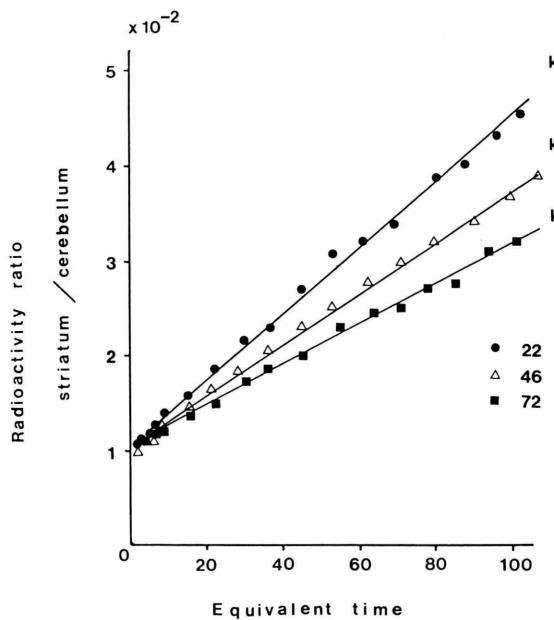


Fig. 3 The radioactivity-ratio of striatum to cerebellum against the equivalent time in 3 healthy volunteers are shown. The ratio linearly increased and the regression line was calculated from the ratio and the equivalent time in each subject. The slope, k_3 was found to be a decline with age.

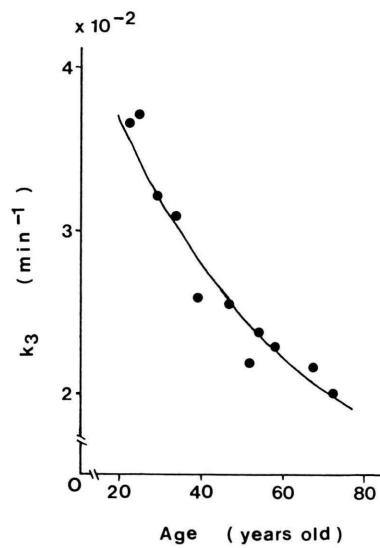


Fig. 4 The association rate constant k_3 was calculated from the radioactivity-ratio of striatum to cerebellum and the equivalent time. The k_3 value exponentially decreased depending on aging. That is, $\log(k_3)$ linearly declined with age ($y = -0.012x - 3.08$, $r = -0.95$).

ただし、Ce が脳内遊離型リガンド濃度に近似できると仮定した。

したがって、 $C_{sp}(T)$ は (1) 式を積分し

$$C_{sp}(T) = k_3 \int_0^T Ce(t) dt \quad (2)$$

である。

この Ce と C_{sp} との関係は、Ce を C_{sp} に対する入力関数とするコンパートメントモデルとを考えることができる。

ところで、 $[^{11}C]NMS$ P の血液脳関門の透過速度が十分に速ければ、 $k_2 \gg k_3$ が成り立つと仮定できる。

さらに線条体と小脳において、それぞれの速度定数 k_1 、 k_2 は、等しいと仮定すれば、 $k_2 \gg k_3$ の

仮定から、線条体での Ce と小脳での Ce は同一である、とみなせる。

線条体でのリガンド濃度 C_{st} は、特異的結合のリガンド濃度 C_{sp} と Ce との和から定まり、また小脳のリガンド濃度 C_{cbl} は Ce であることから、そのおのおのは

$$C_{st}(T) = Ce(T) + C_{sp}(T) \quad (3)$$

$$C_{cbl}(T) = Ce(T) \quad (4)$$

で示される。

計測される放射能濃度は、リガンド濃度に比例し、線条体の放射能 $A_{st}(T)$ と小脳の放射能 $A_{cbl}(T)$ の比 $A_{st}(T) / A_{cbl}(T)$ は、(3) 式、(4) 式から、

$$\frac{A_{st}(T)}{A_{cbl}(T)} = 1 + \frac{C_{sp}(T)}{C_{cbl}(T)} \quad (5)$$

となり、(5)式の $C_{sp}(T)$ に (2)式を代入すれば

$$\frac{A_{st}(T)}{A_{cbl}(T)} = 1 + k_3 \cdot \frac{\int_0^T C_{cbl}(t) dt}{C_{cbl}(T)} \quad (6)$$

となる。

$$\text{ここで } \frac{\int_0^T C_{cbl}(t) dt}{C_{cbl}(T)} \text{ を等価時間 } T_e \text{ とすると,}$$

$A_{st}(T)/A_{cbl}(T)$ は等価時間 T_e の一次関数で示される。したがって、等価時間 T_e に対する $A_{st}(T)/A_{cbl}(T)$ の傾きから k_3 を求め $[^{11}C]NMSP$ の線条体 D2 受容体の in vivo 結合の定量的指標とした。

III. 結 果

$[^{11}C]NMSP$ の脳内分布はトレーサ投与直後は大脳皮質、線条体、視床および小脳皮質に高い分布を示すが、時間とともに線条体以外の部位では脳内からの排泄がみられた (Fig. 1)。線条体ではトレーサ投与後約15分間は急速な $[^{11}C]NMSP$ の取り込みがみられ、その後取り込みは緩徐に増加した。小脳では約10分で $[^{11}C]NMSP$ の取り込みは最高となり、その後速やかに減少した。前頭皮質では7分から15分で $[^{11}C]NMSP$ の取り込みは最高となり、その後緩やかに減少した (Fig. 2)。血漿中放射能は投与後1から2分以内に最高となり、その後約25分までは急速に減少し、以後はほぼ定常状態となった (Fig. 2)。

線条体/小脳の放射能比 (A_{st}/A_{cbl}) はすべての被験者において時間に対し増加しており、その増加は加齢とともに低下していた。そして等価時間に対して A_{st}/A_{cbl} は一次関数に従う増加を認め、その傾き (k_3) は加齢とともに低下し、22歳男子で 0.035/分、72歳男子で 0.020/分であった (Fig. 3)。

k_3 の加齢に伴う変化を検討するため、最小自乗法により指数関数と直線との2種類の回帰を試みた。指数関数に対する残差自乗誤差は 0.0000320 が得られ、また直線に対する残差自乗誤差は 0.0000461 が得られた。したがって、 k_3 の加齢に伴う変化は指数関数的に低下し、すなわち、 $\log(k_3)$

は年齢に対し有意の負の相関 ($r = -0.95$, $p < 0.001$) を示し、 $\log(k_3) = -0.012x - 3.08$ であった (Fig. 4)。

IV. 考 察

今回われわれは健常ボランティアを対象とした加齢による脳内の $[^{11}C]NMSP$ 結合の変化を調べた。

$[^{11}C]NMSP$ の取り込みは線条体において最も高く、大脳皮質において中等度、小脳においては低かった。 $[^{11}C]NMSP$ は D2 ドーパミン受容体および S2 セロトニン受容体に高い親和性を有し、線条体における $[^{11}C]NMSP$ の集積は D2 受容体との結合を示し、大脳皮質における $[^{11}C]NMSP$ の集積は S2 受容体との結合を示すものと考えられる^{25,26}。

In vivo $[^{11}C]NMSP$ 結合は、脳局所血流量や脳局所血流量にほとんど影響を受けず²⁷、小脳のリガンド濃度を脳内遊離型リガンド濃度に近似できると考えられる^{20,24}。

今回われわれは小脳の放射能動態を入力関数として、線条体における $[^{11}C]NMSP$ と D2 受容体との in vivo 結合の定量解析を行った。本来、血漿中遊離型リガンドが血液脳関門を通過し、線条体へ取り込まれ、この血漿中遊離型リガンド濃度を入力関数として考えるべきである。そこで、PET 検査時、血漿中放射能動態も同時に測定した。血漿中放射能は、トレーサ投与後1から2分以内に最高となり、その後急速な低下がみられたが、20から25分以降はほぼ定常状態となった。PET 検査後半には、血漿中遊離型リガンドの放射能動態と小脳の放射能動態は平衡になることが予想されたが、血漿中放射能動態と小脳の放射能動態の間には、解離が認められた。これは、 $[^{11}C]NMSP$ の血中代謝速度が比較的速く、血液脳関門を通過しない代謝物が血漿中には含まれるためと考えられる。このことから、代謝物を含む血漿中放射能動態を入力関数として用いる方法は適さず、われわれは小脳の放射能動態を入力関数とする方法を採用した。今後 $[^{11}C]NMSP$ の血中代謝物の同定法および $[^{11}C]NMSP$ の蛋白結合率の測定法

を確立し、血漿中遊離型リガンド濃度を入力関数とした定量解析法と今回の解析法との比較検証を行うことが必要である。

Wong らは時間に対する線条体／小脳の放射能比の傾きを求め、加齢に伴う傾きの低下を報告している²⁰⁾。今回われわれは小脳を入力関数として等価時間を求め、結合速度定数 k_3 を求めた。 k_3 は加齢に伴い指數関数的に有意に低下していた。 k_3 は $[^{11}\text{C}]$ NMSP と D2 受容体の親和定数 k_a と単位体積当たりの最大結合数 B_{\max} の積であり、 $[^{11}\text{C}]$ NMSP と D2 受容体の結合能を反映していると考えられる^{27,28)}。多くの *in vitro* による動物実験やヒト死後脳の研究では、加齢とともに D2 受容体数 B_{\max} は減少するが、解離定数 k_d は変わらないと報告されている^{5~19)}。そして B_{\max} の減少の一因としてドーパミン神経および線条体の細胞体の減少²⁹⁾ や、D2 受容体の代謝回転率の加齢による低下^{30,31)} が考えられている。このことから、今回の研究により得られた加齢に伴う k_3 の減少は加齢に伴う D2 受容体の B_{\max} の減少に起因すると推察できる。

しかしながら *in vivo* では、スピペロン結合は内因性ドーパミンの放出により増加し、レセルビンの前処置によりドーパミンを枯渇させた場合には、スピペロン結合は減少する³²⁾ という報告があり、 k_3 の加齢に伴う減少には線条体ドーパミン濃度の変化³³⁾ の関与も考えられ、今後さらに検討を要する。

V. 結 語

22歳から72歳までの11人の健常者について、 $[^{11}\text{C}]$ NMSP を用いた PET 測定を行い、線条体ドーパミン D2 受容体と $[^{11}\text{C}]$ NMSP との結合速度定数 k_3 を算出した。 k_3 は加齢とともに指數関数的に減少し、加齢による線条体の D2 受容体を介するドーパミン神経活動の低下が示唆された。この結果は、特に Wong らにより報告された結果と一致するものであった。

謝辞：本研究の RI 生産および $[^{11}\text{C}]$ NMSP の標識合

成にあたり協力いただいた放射線医学総合研究所サイクロトロン管理課玉手和彦氏および三門富士夫氏に感謝いたします。終始本研究に対しご助言いただいた放射線医学総合研究所特別研究員、樺田義彦先生に感謝いたします。

文 献

- Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, et al: Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature* **261**: 717~719, 1976
- Creese I, Burt DR, Snyder SH: Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* **192**: 481~483, 1976
- Ayd FJ: A survey of drug-induced extra-pyramidal reactions. *JAMA* **175**: 1054~1060, 1961
- Finch CE, Marshal JF, Randall PK: Aging and basal ganglion functions. *Annu Rev Gerontol Geriatr* **2**: 49~87, 1981
- Maggi A, Schmidt MJ, Ghetti B, et al: Effect of aging on neurotransmitter receptor binding in rat and human brain. *Life Sci* **24**: 367~374, 1978
- Greenberg LH, Weiss B: Beta-adrenergic receptors in aged rat brain: Reduced number and capacity of pineal gland to develop supersensitivity. *Science* **201**: 61~63, 1978
- Joseph JA, Berger RE, Engel BT, et al: Aged-related changes in the nigrostriatum: A behavioral and biochemical analysis. *J Gerontology* **33**: 643~649, 1978
- Pardo JV, Creese I, Burt DR, et al: Ontogenesis of dopamine receptor binding in the corpus striatum of the rat. *Brain Res* **251**: 376~382, 1977
- Misra CH, Shelat HS, Smith RC: Effect of age on adrenergic and dopaminergic receptor binding in rat brain. *Life Sci* **27**: 521~526, 1980
- Severson JA, Finch CE: Reduced dopaminergic binding during aging in rodent striatum. *Brain Res* **192**: 147~162, 1980
- Memo M, Lucchi L, Spano PF, et al: Aging process effects a single class of dopamine receptors. *Brain Res* **202**: 488~492, 1980
- Severson JA, Finch CE: Reduced dopaminergic binding during aging in the rodent striatum. *Brain Res* **192**: 147~162, 1980
- Thal LJ, Horowitz SG, Dvorkin B, et al: Evidence for loss of $[^3\text{H}]$ spiroperidol and $[^3\text{H}]$ ADTN binding site in rabbit brain with aging. *Brain Res* **192**: 185~194, 1980
- Murrin LC: In vivo studies of receptor ontogeny. *Life Sci* **31**: 971~980, 1982

- 15) Blasi A, Cotecchia S, Minnini T: Selective changes of receptor binding in brain regions of aged rats. *Life Sci* **31**: 335–340, 1982
- 16) Joyce JN, Loeshen SK, Sapp DW, et al: Age-related regional loss of caudate-putamen dopamine receptors revealed by quantitative autoradiography. *Brain Res* **378**: 158–163, 1986
- 17) Severson JA, Marcusson J, Winblad B, et al: Age-correlated loss of dopaminergic binding sites in human basal ganglia. *J Neurochem* **39**: 1623–1631, 1982
- 18) Rinne JO: Muscarinic and dopaminergic receptors in the aging human brain. *Brain Res* **404**: 162–168, 1987
- 19) O'Boile KM, Waddington JL: Loss of rat striatal dopamine receptors with aging is selective for D-2 but not D-1 ligand [³H]piflutixol. *European Journal of Pharmacology* **105**: 171–174, 1984
- 20) Wong DF, Wagner HN Jr, Dannals RF, et al: Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science* **226**: 1393–1396, 1984
- 21) Suzuki K, et al: Automatic production of N-[¹¹C]methylspiperone solution for injection and the study of its radiolysis. In preparation.
- 22) Takami K, Ueda K, Okajima K, et al: Performance study of whole-body, multislice positron computed tomography Positologica II. *IEEE Trans Nucl Sci NS* **20**: 734–738, 1983
- 23) Laduron PM, Janseen PFM, Leysen JF: Spiperone: a ligand of choice for neuroleptic receptors 2. Regional distribution and in vivo displacement of neuroleptic drugs. *Biochem Pharmacol* **27**: 317–321, 1978
- 24) Welch MJ, Raichle MER, Kilboun MR, et al: (¹⁸F)spiroperidol: a radiopharmaceutical for the in vivo study of the dopamine receptor. *Ann Neurol* **15**: 77–78, 1984
- 25) Burns HD, Dannals RF, Langstrom B, et al: (3-N-[¹¹C]methyl)spiperone, a ligand binding to dopamine receptors: Radiochemical synthesis and biodistribution studies in mice. *J Nucl Med* **25**: 1222–1227, 1984
- 26) Wagner HN Jr, Burns HD, Dannals RJ, et al: Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* **221**: 1264–1266, 1983
- 27) Mintun MA, Raicle ME, Kilboun MR, et al: A quantitative model for the in vivo assessment of drug binding sites with positron emission tomography. *Ann Neurol* **15**: 217–227, 1984
- 28) Wong DF, Gjedde A, Wagner HN Jr, et al: Quantification of Neuroreceptors in the living human brain. I. Irreversible binding of ligands. *J Cereb Blood Flow Metab* **6**: 137–146, 1986
- 29) McGreer PL, McGreer EG, Suzuki JS: Aging and extrapyramidal function. *Arch Neurol* **34**: 33–35, 1977
- 30) Henry JM, Joseph JA, Kochman K, et al: Effect of aging on striatal dopamine receptor subtype recovery following N-ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline blockade and relation to motor function in Wistar rats. *Brain Res* **418**: 334–342, 1987
- 31) Leff SE, Gariano R, Creese I: Dopamine receptor turnover rate in rat striatum are age-dependent. *Proc Natl Acad Sci USA* **81**: 3910–3914
- 32) Chugani DC, Ackermann RF, Phelps ME: In vivo [³H]spiperone binding: Evidence for accumulation in corpus striatum by agonist-mediated receptor internalization. *J Cereb Blood Flow Metab* **8**: 291–303, 1988
- 33) Carlson A, Winblad B: Influence of age and time interval between death and autopsy on dopamine and 3-methoxytyramine levels in human basal ganglia. *J Neural Transm* **38**: 271–276, 1976

Summary

Age-related Decrease of ^{11}C -N-methylspiperone In Vivo Binding to Human Striatum Detected by PET

Masaomi IYO*,**, Toshiro YAMASAKI*, Hiroshi FUKUDA*, Osamu INOUE*, Kazutoshi SUZUKI***, Hitoshi SHINOTOH*, Takashi ITO****, Hisashi YONEZAWA*, Masato NISHIO*, Ari KOSEKI*, Susumu FUKUI** and Yukio TATENO*

*Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences

**National Center of Neurology and Psychiatry, National Institute of Mental Health

***Section of Cyclotron, National Institute of Radiological Sciences

****Department of Mathematics, Nippon Medical School

The effect of aging on ^{11}C -N-methylspiperone binding to living human striatum was demonstrated using positron emission tomography. The 11 normal volunteers (22 to 72 years old) participated in this study.

The uptake of ^{11}C -N-methylspiperone in the brain following intravenous injection was highest in the striatum in individual subject. And the uptake in the striatum only gradually increased until the end of the study. The uptake of ^{11}C -N-methylspiperone in cerebellum peaked within 10 minutes following injection and then rapidly dropped.

The association rate constant "k₃" was calcu-

lated from the slope of the radioactivity-ratio of striatum to cerebellum versus the equivalent time. The equivalent time was calculated from the radioactivity of cerebellum as an input function.

The exponential decrease of the k₃ value with aging was observed. The k₃ value of the youngest subject (22 years old, male) was 0.035/min, while that of the oldest one (72 years old, male) was found to be 0.020/min.

These data suggested that the dopaminergic activity through D2 dopamine receptors reduces with aging in human striatum.

Key words: PET, ^{11}C -N-methylspiperone, D2 dopamine receptor, Aging.