

## 《原 著》

## ヒト前頭葉における $^{11}\text{C}$ -N-methylspiperone の結合能の加齢による変化

米澤 久司<sup>\*,\*\*</sup> 伊豫 雅臣<sup>\*</sup> 伊藤 高司<sup>\*\*\*</sup> 福田 寛<sup>\*</sup>  
 山崎統四朗<sup>\*</sup> 井上 修<sup>\*</sup> 須原 哲也<sup>\*</sup> 篠遠 仁<sup>\*</sup>  
 西尾 正人<sup>\*</sup> 東儀 英夫<sup>\*\*</sup> 館野 之男<sup>\*</sup>

**要旨** Positron emission tomography (PET) を用いて前頭皮質における  $^{11}\text{C}$ -N-methylspiperone (NMSP) と serotonin S2 受容体との結合能の加齢にともなう変化について、22 歳から 72 歳までの健常ボランティア 11 例について検討した。前頭皮質での  $^{11}\text{C}$ -NMSP の取り込みは静注後 5~15 分でピークに達し徐々に減少し、小脳では約 10 分でピークに達したのち速やかな減少を認めた。解析には 3-コンパートメントモデルを用いた。NMSP と特異的結合部位をもたない小脳を入力関数として、結合速度定数  $k_3$ ・解離速度定数  $k_4$  を求め、その比を結合能 ( $k_3/k_4$ ) として定量評価した。結合能は加齢にともない著明な減少を認めた。この減少は主に結合速度定数  $k_3$  の低下によるものであった。結合能は親和定数  $K_d$  と最大結合数  $B_{max}$  を用いて  $B_{max}/K_d$  で表わされるが、加齢にともなう結合能の低下は前頭皮質における serotonin S2 受容体の  $B_{max}$  の減少によるものと考えられた。

### I. はじめに

加齢に伴って中枢神経系の機能が低下することはよく知られた事実であり、その生化学的背景についても動物脳やヒト剖検脳を用いた多くの研究報告がなされている<sup>1~3)</sup>。

近年種々の標識リガンドの動態を通して、各種神経受容体の分布やその結合特性の測定がポジトロン CT (PET) や SPECT を用いて直接ヒトを対象として可能となってきた。加齢にともなう脳血流量 (CBF) や糖代謝量の測定報告がいくつか見られるが、CBF は若干の低下に過ぎず代謝量も

それ程大きな変化はしていないという結果が多い<sup>4~7)</sup>。

脳神経受容体については  $^{11}\text{C}$ -N-methylspiperone ( $^{11}\text{C}$ -NMSP) を用いたヒト線条体における dopamine D2 受容体の in vivo 結合能 ( $BP = B_{max}/K_d$ ) が加齢に伴って著明に低下することが報告されており<sup>8)</sup>、われわれもそれを確認した<sup>9)</sup>。

$^{11}\text{C}$ -NMSP は大脳皮質にも特異的結合をすることが判明しており、それは主に serotonin S2 受容体との結合であるといわれている<sup>8)</sup>。そこで今回健常ボランティア 11 例について  $^{11}\text{C}$ -NMSP の大脳皮質における結合能の加齢にともなう変化をコンパートメントモデルを用いて定量解析したので報告する。

### II. 方 法

#### 1. 対 象

対象は先に伊豫ら<sup>9)</sup>により報告された 22 歳から 72 歳の男性ボランティア 10 人に新たに検査を行っ

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

\*\* 岩手医科大学神経内科学講座

\*\*\* 日本医科大学数学科教室

受付：2 年 5 月 23 日

最終稿受付：2 年 10 月 1 日

別刷請求先：岩手県盛岡市内丸 19-1 (☎020)

岩手医科大学神経内科学講座

米澤 久 司

た1人を加えた11人であり、全員神経学的に異常を認めずまた中枢に作用する薬物の服用はしていない。PET検査施行時に行った血算・生化学的検査にても異常を示さなかった。検査にあたって被験者には検査内容を十分に説明して同意を得た。

## 2. $^{11}\text{C}$ -NMSP の動態測定

$^{11}\text{C}$ -NMSP 注射薬はすでに報告した方法<sup>10)</sup>に基づき製造した。比放射能は  $17.9 \pm 5.7 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$  であった。

約  $330 \text{ MBq}$  ( $330 \pm 46 \text{ MBq}$ ) のトレーサー・ $^{11}\text{C}$ -NMSP を肘静脈より静注し、投与直後より2分間、引き続き5分間のダイナミック・スキャンをそれぞれ5回、10~16回繰り返して行い経時的な脳内放射能を測定した。脳内放射能はポジトロジカ II (日立メディコ社製)<sup>11)</sup>にて測定した。この装置は3リングで、スライス間隔  $18 \text{ mm}$  で5スライスのデータを同時に収集できる。スライス厚は約  $13 \text{ mm}$  (FWHM) であり、空間分解能は約  $10 \text{ mm}$  (FWHM) である。測定は最下層のスライスが被験者の orbito-meatal line から  $10 \text{ mm}$  上方で平行になるようにし安静閉眼仰臥位にして行った。

また、一部の被験者についてはトレーサー静注後経時的に反対側肘静脈から1回  $1 \sim 2 \text{ ml}$  ずつ14回の採血を行い、遠心分離後、血漿  $1 \text{ ml}$  の放射能をウエル型カウンターにて測定し半減期補正を行った。

再構成した経時的画像も半減期補正を行い、画像上に関心領域を小脳および左右の前頭葉に設定した。前頭皮質では左右の平均の放射能値を用いて、小脳、前頭皮質の両領域および血漿の時間放射能曲線を作成した。

## 3. データの解析

$^{11}\text{C}$ -NMSP と前頭葉との結合能を Fig. 1 に示した3コンパートメントモデルを用いて解析した。

各分画のトレーサー濃度の時間変化を速度定数 ( $k_1 \sim k_4$ ) を用いて表わすと

$$\begin{aligned} dC_e/dt &= k_1 \cdot C_p - (k_2 + k_3) \cdot C_e + k_4 \cdot C_{sp} \\ dC_{sp}/dt &= k_3 \cdot C_e - k_4 \cdot C_{sp} \end{aligned} \quad (1)$$

ここで  $C_e$  は脳内遊離リガンド濃度+非特異的結

合リガンド濃度、 $C_{sp}$  は特異的結合リガンド濃度、 $C_p$  は血漿中リガンド濃度である。

前頭葉のリガンド濃度  $C_{frit}$  は、

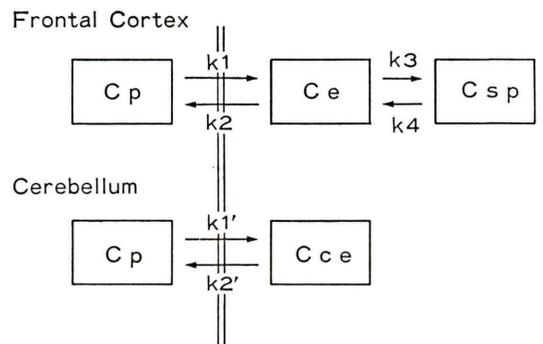
$$C_{frit} = C_e + C_{sp} \quad (2)$$

また小脳には特異的結合部位がないことから小脳では2コンパートメントモデルが考えられる (Fig. 1)。ここで  $C_{ce}$  は小脳内遊離リガンド濃度+非特異的結合リガンド濃度を表すが、皮質における  $k_1, k_2$  と小脳における  $k_1', k_2'$  はほぼ等しく  $k_3, k_4$  に比較すると非常に大きいと考えられるので、脳内での遊離リガンド濃度+非特異的結合リガンド濃度  $C_e$  に近似できるとされる<sup>8,12)</sup>。

したがって (2) 式は次のように表すことができる。

$$C_{frit} \approx C_{ce} + C_{sp} \quad (3)$$

各部位の放射能は各リガンド濃度に比例するので



$C_p$  : ligand concentration in plasma

$C_e$  : ligand concentration of free plus nonspecific binding in the brain

$C_{sp}$  : ligand concentration of specific receptor-binding

$C_{ce}$  : ligand concentration of free plus nonspecific binding in cerebellum

$k_1, k_1'$  : rate constant from the plasma to tissue

$k_2, k_2'$  : rate constant from the tissue to plasma

$k_3$  : rate constant from the tissue to receptor

$k_4$  : rate constant from the receptor to tissue

Fig. 1 Three compartment model used for the quantification of  $k_3$  and  $k_4$  value. The cerebellum was used as a reference region for the estimates of non-specific bind plus free ligand concentration.

小脳の放射能を  $A_{ce}(t)$ 、前頭皮質の放射能を  $A_{frt}(t)$ 、前頭皮質で特異的結合している放射能を  $A_{sp}(t)$  とすると (1), (3) 式は、

$$dA_{sp}(t)/dt = k_3 \cdot A_{ce}(t) - k_4 \cdot A_{sp}(t) \quad (4)$$

$$A_{frt}(t) = A_{ce}(t) + A_{sp}(t) \quad (5)$$

(4) 式を  $A_{sp}(0)=0$ 、 $A_{ce}(0)=0$  の境界条件のもとで解くと

$$A_{sp}(t) = k_3 \cdot \int_0^t A_{ce}(t-\tau) \cdot e^{-k_4\tau} d\tau \quad (6)$$

である。

$A_{sp}(t)$  は (5) 式より実測値の  $A_{frt}(t)$ 、 $A_{ce}(t)$  を用いて

$$A_{sp}(t) = A_{frt}(t) - A_{ce}(t) \quad (7)$$

で推定できる。

以上から (6), (7) 式により最小二乗法を用いて  $k_3$ 、 $k_4$  を決定した。

$K_{on}$  (association rate constant)、 $K_{off}$  (dissociation rate constant) を用いると解離定数  $K_d$ 、速度定数  $k_4$  は次のように定義される。

$$K_d = K_{on}/K_{off}$$

$$k_4 = K_{off}$$

また、 $k_3$  は最大結合部位数を  $B_{max}$  とすると  $K_{on} \cdot B_{max}$  に比例する<sup>13)</sup> ことが知られている。 $k_3/k_4 = B_{max}/K_d$  であり、これを結合能 (Binding Potential: BP)<sup>23)</sup> として評価した。

### III. 結 果

前頭皮質の  $^{11}\text{C}$ -NMSP の取り込みは 7~15 分で最高になりその後緩やかに減少した。側頭葉、頭頂葉についても前頭葉とほぼ同様の取り込みを示した。各部位での取り込みに左右差は認めなかった。一方小脳では 10 分で取り込みは最高になりその後速やかに減少した (Fig. 2)。この小脳における放射能動態を入力関数にして最小二乗法により決定した  $k_3$ 、 $k_4$ 、および結合能 ( $k_3/k_4$ ) を Fig. 3, 4 にそれぞれ示した。結合能 (Binding Potential: BP) の加齢 ( $x$ ) にともなう変化は負の相関が認められ、一次回帰式は  $BP = -0.00821x + 1.297$  ( $r =$

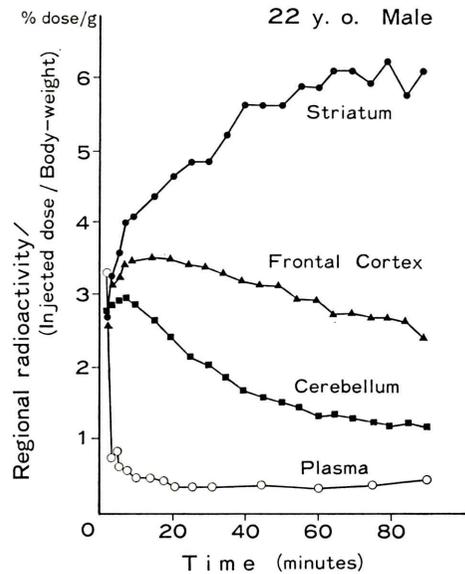


Fig. 2 Time course of radioactivity in the frontal cortex, striatum, cerebellum and plasma, following intravenous injection of  $^{11}\text{C}$ -NMSP.

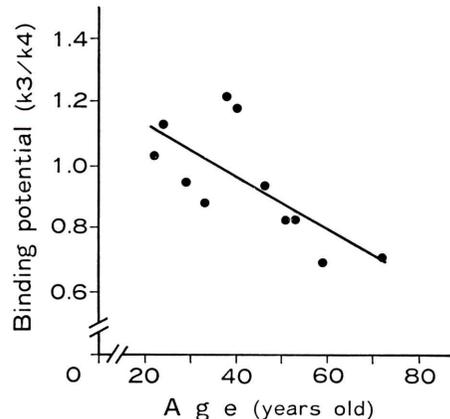


Fig. 3 Reduced binding potential (BP) of  $^{11}\text{C}$ -NMSP in the frontal cortex with age.

$-0.711$ ) であり (Fig. 3),  $k_3$  および  $k_4$  についても負の相関で得られた回帰式は  $k_3 = -0.0006011x + 0.0520$  ( $r = -0.885$ ),  $k_4 = -0.00435x + 0.0461$  ( $r = -0.706$ ) であった (Fig. 4)。

また先に伊豫らにより報告した<sup>9)</sup> 線条体における結合能  $k_3$  と今回の前頭皮質における結合能の

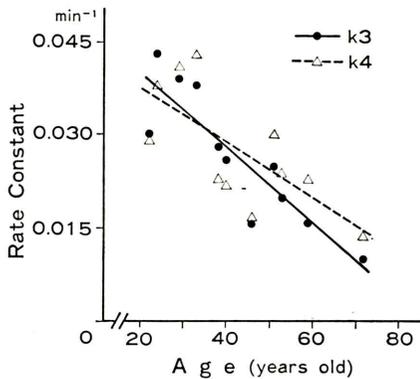


Fig. 4 Changes in the rate constants  $k_3$  and  $k_4$  values with age.

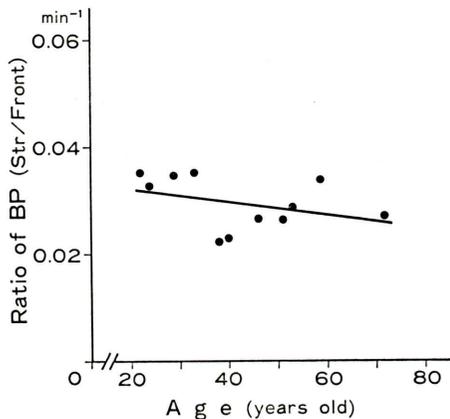


Fig. 5 The ratio of the binding potential (BP) in the striatum to the frontal cortex in individual subject.

比は、加齢に対して有意の変化は認めなかった (Fig. 5).

#### IV. 考 案

$^{11}\text{C-NMSP}$  の前頭皮質での結合能の加齢変化を小脳の放射能動態を入力関数とすることで評価した。小脳の放射能動態を入力関数とすることについては (1) 標識代謝物の影響 (2) 非特異結合のパラメータの部位間での差などについて今後詳細な検討が必要であるが、被験者への負担、検査法の簡便さを考えると優れた方法と考えられる。血中遊離型リガンド濃度を入力関数とする方法は測定

値の誤差や代謝物の測定法の困難さを考えると現在のところ実用的でないと考えられる。

先に伊豫らが報告した線条体での  $^{11}\text{C-NMSP}$  の結合能の測定においては  $k_4=0$  と仮定することができたが<sup>9,14</sup>、前頭皮質では  $k_4$  を無視できないため非線形最小二乗法で  $^{11}\text{C-NMSP}$  の結合能 (Binding Potential) として評価した。

NMSP の前頭皮質での結合については dopamine D2 受容体への結合とする報告<sup>15,16</sup> と、serotonin S2 受容体への結合とする<sup>8,17-20</sup> 報告がある。

最近 NMSP よりもより dopamine D2 受容体を選択性の高いとされる raclopride を用いてサルの大脳皮質に広く dopamine D2 受容体が存在することが示された<sup>21</sup>。しかし、解離定数  $K_d$  は線条体のそれと比較してほぼ同程度であったが、最大結合部位数  $B_{max}$  は  $2.3 \text{ fmol/g}$  であり線条体での密度と比較すると約  $1/80$  しか存在しなかった<sup>21</sup>。結合能は  $B_{max}/K_d$  に比例することから  $^{11}\text{C-NMSP}$  の大脳皮質での dopamine D2 受容体との結合は非常に少ないと考えられる。事実 Farde らの報告では  $^{11}\text{C-raclopride}$  の大脳皮質への特異的結合は非常に低いことが報告されている<sup>22</sup>。それにもかかわらず今回のヒト大脳皮質の  $^{11}\text{C-NMSP}$  の放射能は線条体の約  $1/2 \sim 1/3$  程度の集積が認められたため、 $^{11}\text{C-NMSP}$  の大脳皮質の結合は大部分が serotonin S2 受容体の可能性が高いと考えられる。

健常者の前頭皮質での  $^{11}\text{C-NMSP}$  の結合 ( $k_3/k_4$ ) は加齢にともなって有意の低下が認められた。加齢により脳血流量は低下するとの報告<sup>7</sup> もあるが、*in vivo* での  $^{11}\text{C-NMSP}$  の結合は脳局所血流量や脳局所血流量にほとんど影響をうけないこと<sup>23</sup> が知られており、この結合能の低下は脳血流量の低下には依存していない。速度定数  $k_3$ ,  $k_4$  のそれぞれの値についてみると、 $k_3$  および  $k_4$  も加齢に従い有意に低下しているが、結合能が低下するのは  $k_3$  の低下が  $k_4$  の低下よりも大きいためであることがわかった。ところで *in vivo* で、 $k_3$  は  $K_{on} \cdot B_{max}$  に比例する<sup>13</sup>ことが知られてい

る。したがって、 $k_3$  の低下は  $K_{on}$  または  $B_{max}$  の低下のためと考えられる。線条体における結合能 ( $k_3$ ) の低下と前頭皮質における結合能 ( $k_3/k_4$ ) の低下との比はほぼ一定であり加齢による結合能の低下の割合は線条体でも前頭皮質でもほぼ同じであることが明らかになった。

In vitro では加齢とともに前頭皮質での serotonin S2 受容体の最大結合数  $B_{max}$  は減少<sup>24-26)</sup> し解離定数  $K_d$  は変わらないと報告されており、 $K_d = K_{on}/K_{off}$  であることから、今回の  $k_3$  減少に起因する結合能の低下は  $B_{max}$  の減少による可能性が高い。

最近、in vivo のリガンド-レセプター結合に関して in vitro との相違がいくつか報告されている。中でも reserpine 処理したラットを用いた  $^3\text{H}$ -spiperone の結合実験で in vivo の系では結合能の低下を認めるが、in vitro の系では  $K_d$ ,  $B_{max}$  ともに変化しなかったという報告がある<sup>27)</sup>。生体膜の流動性が受容体の結合パラメータに大きな影響を与えているという報告があり<sup>28)</sup>、加齢ともない生体膜の特性も変化することがよく知られている<sup>29,30)</sup>。したがって in vivo の系と in vitro の系の変化は、 $B_{max}$  の変化以外にこの様な膜の特性の変化も含んでいる可能性も否定できない。In vivo の系では、完全なリガンド-レセプターの平衡状態は得ることができず  $K_d$ ,  $B_{max}$  は求めることができないが、飽和実験により擬似的 Scatchard plot を用いて擬似的に  $K_d$ ,  $B_{max}$  を求めることができる<sup>22)</sup>。しかしながら、人に対する飽和実験は倫理面をふくめ難しいことが多いので、動物実験により in vivo の系での  $K_d$ ,  $B_{max}$  の加齢変化について詳細な検討が必要と思われる。

こうした前頭皮質での結合能を in vivo で測定することは正常加齢のみでなく Parkinson 病、Alzheimer 病などの種々の精神神経疾患の病態を知る上で重要であると考えられる。

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ご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鈴木和年氏、玉手和彦氏および三門富士夫氏に感謝いたします。また、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榎田義彦先生、同所臨床研究部研究生の方々に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Agnati LF, Fuxe K, Benfenati F, et al: III. Studies on aging processes. Acta Physiol Scand (Suppl) 532: 45-61, 1984
- 2) McGeer PL, McGeer EG: 23, Neurotransmitters in the aging brain. The Molecular Basis of Neuropathology, pp. 631-648, Ed. by Davison AN and Thompson RHS Edward Arnold Ltd. 1981
- 3) Winblad B, Hardy J: Memory function and brain biochemistry in normal aging and in senile Dementia. Ann NY Acad Sci 444: 255-268, 1985
- 4) Duara R, Margolin RA, Robertson-Tchabo EA, et al: Cerebral glucose utilization as measured with positron emission tomography in 21 resting healthy men between ages of 21 and 83 years. Brain 106 (Pt 3): 761-775, 1983
- 5) deLeon MJ, Ferris SH, George AE, et al: Positron emission tomographic studies of aging and Alzheimer disease. AJNR 4: 568-571, 1983
- 6) Pantano P, Baron J-C, Lebrun-Grandie P, et al: Regional cerebral blood flow and oxygen consumption in human aging. Stroke 15: 635-641, 1984
- 7) Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, et al: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using oxygen-15 and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. J Comput Assist Tomogr 4: 727-736, 1980
- 8) 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
- 9) 伊豫雅臣, 他: 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——. 核医学 26: 2, 213-220, 1989
- 10) Suzuki K, et al: Automatic production of N-[ $^{11}\text{C}$ ]methylspiperone solution for injection and the study of its radiolysis. In Press.
- 11) Takami K, Ueda K, et al: Performance study of whole-body, multislice positron computed tomography-Positologica II—. IEEE Trans Nucl Sci NS30: 734, 1983
- 12) Welch MJ, Raichle MER, Kilbourn MR, et al: ( $^{18}\text{F}$ )spiroperidol: a radiopharmaceutical for the in vivo study of the dopamine receptor. Ann Neurol 15(Suppl): S77-S78, 1984
- 13) Wong DF, Gjedde A, Wagner HN Jr: Quantification of neuroreceptors in the living human brain.

- I. Irreversible binding of ligands. *J Cereb Blood Flow Metab* 6: 137-146, 1986
- 14) Laduron PM, Janssen PF, Leysen JE: Spiperone: a ligand of choice for neuroleptic receptors. 2. Regional distribution and in vivo displacement of neuroleptic drugs. *Biochem Pharmacol* 27: 317-321, 1978
  - 15) Liskowsky DR, Potter LT: D-2 dopamine receptors in the frontal cortex of rat and human. *Life Sci* 36: 1551-1559, 1985
  - 16) Bruinink A, Lichtensteiger W, Schlumpf M: Pre- and postnatal ontogeny and characterization of dopaminergic D2, serotonergic S2, and spirodecane binding sites in rat forebrain. *J Neurochem* 40: 1227-1236, 1983
  - 17) List SJ, Seeman P: Resolution of dopamine and serotonin receptor components of [<sup>3</sup>H]spiperone binding to rat brain regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 2620-2624, 1981
  - 18) Burns HD, Dannals RF, Langstrom B, et al: (3-N-[<sup>11</sup>C]methyl)spiperone, a ligand binding to dopamine receptors: radiochemical synthesis and biodistribution studies in mice. *J Nucl Med* 25: 1222-1227, 1984
  - 19) Lyon RA, et al: 3H-3-N-Methylspiperone labels D2 dopamine receptors in basal ganglia and S2 serotonin receptors in cerebral cortex. *J Neurosci* 6: 2941-2949, 1986
  - 20) Chivers J, Jenner P, Marsden CD: Pharmacological characterization of binding sites identified in rat brain following in vivo administration of [<sup>3</sup>H]spiperone. *Br J Pharmacol* 90: 467-478, 1987
  - 21) Lidow MS, Goldman-Rakic PS, Rakic P, et al: Dopamine D2 receptors in the cerebral cortex: Distribution and pharmacological characterization with [<sup>3</sup>H]raclopride. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 6412-6416, 1989
  - 22) Farde L, Hall H, Ehrin E, et al: Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science* 231: 258-261, 1986
  - 23) Mintun MA, Raichle ME, Kilbourn 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
  - 24) Creese I, Burt DR, Synder SH: Dopamine receptor binding: differentiation of agonist and antagonist states with <sup>3</sup>H-dopamine and <sup>3</sup>H-haloperidol. *Life Sci* 17: 993-1001, 1975
  - 25) Marcusson JO, Morgan DG, Winblad B, et al: Serotonin-2 binding sites in human frontal cortex and hippocampus. Selective loss of S-2A sites with age. *Brain Res* 311: 51-56, 1984
  - 26) Brunello N, Riva M, Rovescalli AC, et al: Age-related changes in rat serotonergic and adrenergic systems and in receptor responsiveness to subchronic desipramine treatment. *Pharmacol Toxicol* 63: 150-155, 1988
  - 27) Chugani DC, Ackermann RF, Phelps ME: In vivo [<sup>3</sup>H]-spiperone binding: evidence for accumulation in corpus striatum by agonist-mediated receptor internalization. *J Cereb Blood Flow Metab* 8: 291-303, 1988
  - 28) Antonian L, Lippa AS: Effect of AL721, a novel membrane fluidizer, on the binding parameters of brain dopamine receptors. *Ann NY Acad Sci* 515: 403-410, 1988
  - 29) Malone MJ, Sooke MC: Neurochemical studies in aging brain. I. Structural changes in myeline lipids. *J Gerontol* 37: 262-268, 1982
  - 30) Sun AY, Sun GY: Neurochemical aspect of the membrane hypothesis of aging. I: Interdisciplinary Topics in Gerontology, ed. by HP von Harn, Vol. 15, pp. 34-53, S. Karger, Basser, 1979

## Summary

### Effect of Aging on in vivo Binding of $^{11}\text{C}$ -N-methylspiperone in Living Human Frontal Cortex

Hisashi YONEZAWA<sup>\*)\*\*</sup>, Masaomi IYO<sup>\*</sup>, Takashi ITOH<sup>\*\*\*</sup>, Hiroshi FUKUDA<sup>\*</sup>  
Toshiro YAMASAKI<sup>\*</sup>, Osamu INOUE<sup>\*</sup>, Tetsuya SUHARA<sup>\*</sup>, Hitoshi SHINOTOH<sup>\*</sup>,  
Masato NISHIO<sup>\*</sup>, Hideo TOHGI<sup>\*\*</sup> and Yukio TATENO<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup>*Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences*

<sup>\*\*</sup>*Department of Neurology, School of Medicine, Iwate Medical University*

<sup>\*\*\*</sup>*Department of Mathematics, Nippon Medical School*

Reduced in vivo binding of  $^{11}\text{C}$ -N-methylspiperone (NMSP) with age in the living human frontal cortex was demonstrated, with positron emission tomography (PET). Eleven normal male volunteers (22 to 72 years old) were assessed.

The uptake of  $^{11}\text{C}$ -NMSP in the frontal cortex peaked 7–15 min after intravenous injection, and then gradually decreased until the end of this study. On the other hand in the cerebellum, the uptake of  $^{11}\text{C}$ -NMSP peaked 10 min and rapidly declined.

We analyzed the data using a three compartment model and determined rate constants  $k_3$  and  $k_4$ . And the binding potential of receptors was estimated as the ratio of  $k_3$  (association rate constant) to  $k_4$  (dissociation rate constant) value.

The  $k_3$  and  $k_4$  values were calculated from non-linear regression, given by the set of parameter values that minimized the deviation between the measured kinetics and model prediction. As an input function, we used the radioactivity in the cerebellum.

A significant reduction in BP with age was observed. Though both  $k_3$  and  $k_4$  values were decreased with age, this decrease of BP was found to be mainly due to the reduced  $k_3$  values. These results indicated that numbers of binding sites ( $B_{\text{max}}$ ) of serotonin S2 receptors in frontal cortex might be decreased with age.

**Key words:** PET,  $^{11}\text{C}$ -NMSP, Serotonin S2 Receptor, Aging, Frontal cortex.