



Title	Assessment of affinities of beta-CIT, beta-CIT-FE, and beta-CIT-FP for monoamine transporters permanently expressed in cell lines
Author(s)	岡田, 知也
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40710
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	岡 田 知 也
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 7 4 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成10年3月25日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科内科系専攻
学 位 論 文 名	Assessment of affinities of beta-CIT, beta-CIT-FE, and beta-CIT-FP for monoamine transporters permanently expressed in cell lines (Beta-CIT, beta-CIT-FE, beta-CIT-FP のモノアミントランスポータ親和性の cell line を用いた評価)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 西村 恒彦 (副査) 教 授 米田 悦啓 教 授 遠山 正弥

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

(-) コカインはドパミントランスポータ (DAT) に対して親和性を持つことから、種々のコカイン類似構造を持つ化合物が開発され、SPECT (Single photon Emission Computed Tomography) を用いた DAT のイメージング剤としての応用が検討されている。従来、これら薬物の DAT への親和性は脳組織のシナプトゾームや切片を用いて評価されているが、これらの組織には DAT 以外のレセプターやトランスポータが含まれている。したがって、DAT に対する親和性のみを選択的に評価しているとはいえない。本研究では、DAT、セロトニントランスポータ (5-HTT)、ノルエピネフリントランスポータ (NET) を選択的に発現させた細胞を用い、現在臨床応用が検討されている3種のコカインアナログの各トランスポータに対する親和性を比較検討した。

【方法ならびに成績】

DATcDNA を Chen-Okayama 法により HEK (Human Embryonic Kidney) 293cell にトランスフェクションした。この細胞が対照の HEK293cell に比べ著しく [^3H] DA を取り込む事を確認した後、3種のコカインアナログ (beta-CIT, beta-CIT-FE, beta-CIT-FP) の DA 取り込み阻害能を調べた。5-HTT, NET についても同様に cell line を作成し、上記化合物の [^3H] 5-HT, [^3H] 1-NE の取り込み阻害能を検討した。

DA 取り込みに対する beta-CIT, beta-CIT-FE, beta-CIT-FP の K_i はそれぞれ 6.34, 29.17, 32.77 nM であった。また、5-HT に対する K_i はそれぞれ 90.88, 132.73, 130.45 nM, 1-NE に対する K_i は 27.97, 113.39, 70.42 nM であった。一方 DA, 5-HT, 1-NE 取り込みに対するコカインの K_i はそれぞれ 315.84, 580.73, 176.46 nM であり、クロミプラミンの K_i はそれぞれ >10000 , 436.86, 850.77 nM であった。

以上の結果は、beta-CIT, beta-CIT-FE, beta-CIT-FP は DAT を介した [^3H] DA 取り込みをコカイン以上に阻害し、いずれも DAT に対して高い親和性を持つことを示唆した。一方、いずれの化合物も、5-HTT あるいは NET を特異的に発現させた系において、5-HT, 1-NE の取り込みを阻害することから、これらは DAT のみならず 5-HTT, NET にも同程度の結合親和性があることが示唆される。しかし、 K_i より考えて、特に beta-CIT, beta-CIT-FP が beta-CIT-FE に比べ DAT に選択的な親和性があるが、クロミプラミンの 5-HTT, NET 選択性には劣ると考えられた。

【総括】

DAT, 5-HTT, NET を特異的に発現させた cell line を開発し, 現在 SPECT を用いた DAT のイメージング剤として興味を持たれている 3 種のコカインアナログのトランスポータ親和性を検討した。本研究に用いた方法は, 今後開発される薬剤においても, そのトランスポータ親和性の評価に有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は, SPECT 検査によるドーパミントランスポータ (DAT) のイメージング剤として注目されている。beta-CIT 及びその誘導体について, 他のモノアミントランスポータに対する親和性を評価することを目的として, DAT, セロトニントランスポータ及びノルエピネフリントランスポータを発現させた cell line を用い, これら 3 種のモノアミントランスポータに対する親和性を比較, 検討したものである。

その結果, これら化合物は, いずれも 3 種のトランスポータに対し強い親和性を示すこと, beta-CIT 及び beta-CIT-FP は DAT に対して比較的高い親和性を持つこと, が示唆された。

本研究に用いられている方法は, 従来の脳切片もしくはシナプトゾームを用いた薬理学的評価方法に対し, 3 種のトランスポータを独立して評価できる点において優れており, またその成果は, beta-CIT 及びその誘導体を用いたイメージングにおいて, 貴重な基礎的データとなるものであり, 学位の授与に値すると考える。