The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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

【68】

氏　　名	岡　田　知　也（おかだ ともや）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　13741　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い難い。本研究では，DAT，セロトニントランスポータ（5-HTT），ノルエピン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［^{3}H］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［^{3}H］5-HT，［^{3}H］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Kiはそれぞれ6.34，29.17，32.77nMであった。また，5-HTに対するKiはそれぞれ90.88，132.73，130.45nM，1-NEに対するKiは27.97，113.39，70.42nMであった。一方DA，5-HT，1-NE取り込みに対するコカインのKiはそれぞれ315.84，580.73，176.46nMであり，クロミプラミンのKiはそれぞれ>10000，436.86，850.77nMであった。

以上の結果は，beta-CIT，beta-CIT-FE，beta-CIT-FPはDATを介した［^{3}H］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，Ki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が持たれている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ン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。