

Title	Enhancement of in vivo binding of [123I] $\beta$ -CIT by MK-801 in rat brain
Author(s)	中野, 貴之
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41850">https://hdl.handle.net/11094/41850</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	なかのたかゆきの 中野貴之
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 15296 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系専攻
学位論文名	Enhancement of in vivo binding of [ <sup>123</sup> I] β-CIT by MK-801 in rat brain (MK-801によるラット脳内 [ <sup>123</sup> I] β-CIT の in vivo 結合の増加)
論文審査委員	(主査) ・ 教授 中村 仁信  (副査) 教授 西村 恒彦 教授 遠山 正彌 教授 三木 直正

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

種々の神経-精神疾患の病態解明や新規の治療法の開発研究については、これまで主としてある特定の情報伝達系の異常やその修飾に焦点を当てて行われてきた。しかし近年、脳内の種々の神経系間の機能的相関についての理解を深めることが神経-精神疾患の病態把握や新しい治療戦略を開発していく上で重要であるとの認識が高まりつつある。神経系間の相互作用についての研究は現在のところ、microdialysis法などを用いた内在性神経伝達物質濃度の変化についての報告が大部分である。薬物投与によりグルタミン酸神経系を修飾した際、線条体の内在性ドーパミン量は増加または減少とその報告は一定していないが、大脳皮質においては増加することが報告されている。また内在性セロトニン量に関しては、NMDA受容体を阻害することにより線条体・大脳皮質ともに増加することが報告されている。一方、in vivoでの受容体マッピング法を用いることにより神経系の相互作用を観測できる可能性が指摘されている。

そこで本研究ではラットにMK-801(非競合的NMDAレセプターアンタゴニスト)を投与して、グルタミン酸神経系機能を修飾した際の [<sup>123</sup>I] or [<sup>125</sup>I] β-CIT(ドーパミン・セロトニントランスポートリガンド)の in vivo および in vitro 結合の変化を調べることにより、ドーパミン-グルタミン酸系、セロトニン-グルタミン酸系の機能的相関について比較検討を加えた。

#### 【方法】

実験には8~9週齢のWistar系雄性ラットを用いた。In vitroの結合実験は、ラット脳切片(20 μm厚)をMK-801(0.03 μMまたは3 μM)および [<sup>123</sup>I] β-CIT(10 pM)を含む50 mM Tris-HCl buffer (containing 120 mM NaCl, pH 7.5)中で24°C、60分間のインキュベーションを行い、イメージングプレートを用いたオートラジオグラフィにて各部位における特異結合量を測定した。In vivoでの結合実験は、ラットに種々の用量のMK-801(0.03~1 mg/kg)を腹腔内投与し、30分後に [<sup>123</sup>I] β-CIT(2.2 MBq)を尾静脈より投与した。経時的に断頭屠殺し、脳内各部位(小脳、線条体、大脳皮質、視床、視床下部)における放射能濃度をシンチレーションカウンターにて測定した。非特異結合量として小脳の放射能濃度を用いて各部位における特異結合の動態解析を行った。

#### 【成績】

[<sup>123</sup>I] β-CITの in vitro 結合では、小脳、線条体、大脳皮質、視床下部、視床の全ての部位において、0.03 μM、0.3 μM両濃度のMK-801による影響は全く認められなかった。

In vivo 結合実験の結果では、トランスポータ含量の少ない小脳ではMK-801 による影響は認められなかったが、ドーパミントランスポータ含量の多い線条体における [ $^{125}$ I]  $\beta$ -CIT の特異結合は、MK-801 0.3mg/kgでは32%、1 mg/kg では53%の著明な増加を認めた。また線条体、大脳皮質、視床、視床下部の [ $^{125}$ I]  $\beta$ -CIT の in vivo 特異結合の経時的動態はMK-801 1 mg/kg の前処理により著しい変化を認めた。すなわち、MK-801投与により  $\beta$ -CIT のドーパミン・セロトニン両トランスポータへの in vivo 結合が増加することが判明した。この in vivo 結合の経時的動態をコンパートメントモデルを用いて解析し、 $\beta$ -CIT の結合速度パラメーターを算出したところ、線条体、視床下部、視床においてリガンドの特異結合分画への移行速度定数  $k_3$ 、解離速度定数  $k_4$ 、結合能  $k_3/k_4$  の増加が認められ、MK-801による  $\beta$ -CIT の in vivo 結合の増加は最大結合数  $B_{max}$  の変化ではなく、結合速度パラメーターの変化によるものであることが強く示唆された。

#### 【総括】

In vivo における受容体結合実験において、神経系を修飾したときに観測される受容体結合の変化は、主として内在性神経伝達物質による競合阻害反応に基づくという考え方が従来の定説である。しかし、MK-801によるドーパミン・セロトニン放出量の変化と本実験の結果とを比較すると、競合阻害反応による機序では説明できない。すなわち生体脳において、神経系間の相互作用による分子間相互作用に対する影響は内在性リガンドによる競合阻害反応以外の要因によることが強く示唆された。

種々の神経-精神疾患において複数の神経伝達系の異常が報告されている。生体脳における神経系間の相互作用を受容体結合を指標として計測する方法を確立することは、神経-精神疾患の新規治療法開発に向けて新しい展開を導く可能性があると考えられる。また、PET や SPECT を用いた脳機能の測定において薬物賦活試験法を確立することは、情報伝達系の新規機能画像の作成に向けて重要であると考えられる。

### 論文審査の結果の要旨

脳には種々の神経系が存在し、神経伝達物質放出量の調節等の機能を互いに調節していることが知られている。従来の神経精神疾患の病態解明や治療法開発では主としてある特定の情報伝達系の異常またはその機能修飾に焦点を当てた研究が展開されてきたが、最近になって神経系間の機能的相関が神経精神疾患の病態把握や新規治療戦略開発の上で重要であるとの認識が広がりつつある。

本論文では、グルタミン酸神経系を抑制したラット脳でのドーパミン・セロトニントランスポータリガンド [ $^{125}$ I]  $\beta$ -CIT の結合変化を調べることにより、ドーパミンおよびセロトニン神経系に対するグルタミン酸神経系の機能的調節作用の存在を明らかにし、加えてこの神経系間相互作用は組織切片では認められない生体脳固有の現象であることも明らかにした。更にその神経系間相互作用の制御因子として、従来の定説である内在性神経伝達物質放出量以外の存在を示唆している。

これらの知見は生体脳における神経系間相互作用の解明に貢献するだけでなく、神経精神疾患の新規治療法および診断法開発に寄与すると考えられ、本論文は学位に値するものと認める。