The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	MRIによる非侵襲的小動物生体機能イメージングを用いた薬理作用解析に関する研究
Author(s)	柏木, 雄人
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/52243
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

〔　題　　名　〕MRIによる非侵襲的小動物生体機能イメージングを用いた薬理作用解析に関する研究

学位申請者　　柏　木　　雄　人

MRI (magnetic resonance imaging) は非侵襲的に生体内組織を画像化するイメージング技術であり、その特徴を活かした生体機能イメージングは様々な病態を形態的・機能的に評価することが可能である。創薬研究においては、動物を用いた非臨床試験の結果が臨床試験の結果と乖離することが創薬の成功確率を低くする大きな要因となっており、動物とヒトの両方で同一の評価が可能なイメージング技術を用いたトランスレーショナル研究の活用が重要だと考えられている。そこで本研究では、トランスレーショナル研究への応用が可能であるMRIによる非侵襲的生体機能イメージングを用いて小動物における病態及び薬理作用の解析を行い、病態を視覚的・定量的に評価すると共に、薬剤の薬理作用特性を明らかにすることを目的とした。第1章では、高空間分解能MRIによるプロトン密度強調画像及びT2緩和時間画像を用いた鼻腔体積及び鼻汁定量解析法を構築し、アレルギー性鼻炎モデルモルモットにおける鼻閉及び鼻汁蓄積を区別して視覚的・定量的に解析可能にすると共に、抗ヒスタミン薬であるCetirizineの薬理作用効果について検討した。抗原感作したモルモットの鼻腔内に抗原を局所暴露した結果、鼻甲介及び鼻咽頭領域における鼻腔体積が有意に縮小し、さらに鼻腔内に鼻汁の蓄積が認められた。抗原暴露前に抗ヒスタミン薬であるCetirizineを投与したところ、鼻腔体積の縮小及び鼻汁蓄積の有意な改善が認められた。一方で、鼻汁に対しては非常に強い改善作用があるが、鼻腔体積の縮小に対しては改善効果が十分ではないことが示され、鼻炎症状に対する抗ヒスタミン薬の薬理作用の特性が明らかとなった。第2章では、細胞外液性造影剤とDCE (dynamic contrast enhanced)-MRIによる末梢循環イメージング法を構築し、streptozotocin (STZ) 誘発糖尿病モデルラットにおける末梢循環障害を視覚的・定量的に評価可能にすると共に、インスリンの薬理作用効果について検討した。STZ投与2週間後においてDCE-MRIを用いて足底部における末梢循環を計測した結果、末梢循環の有意な低下が認められた。STZ投与後に浸透圧ポンプを用いてインスリンを持続的に投与したところ2週間後の末梢循環の低下は有意に改善された。これらの結果より、DCE-MRIによる末梢循環イメージングが糖尿病における末梢循環障害の評価、及び糖尿病性末梢循環障害に対する血糖コントロール等の治療効果の評価に有用であることが明らかとなった。第3章では、functional MRI (fMRI) を用いて中枢神経作用薬の神経薬理作用について検討した。無麻酔条件下のラットにおける脳血液量 (rCBV: relative cerebral blood volume) を指標としたfMRI実験系を構築し、注意欠陥多動性障害の治療薬であり、ドパミントランスポーターとノルアドレナリントランスポーターに対する阻害作用を有するMethylphenidateと共に、ドパミン遊離促進剤であるAmphetamine及び選択的ドパミントランスポーター阻害剤であるGBR12909による神経作用を解析した。その結果、いずれの薬剤も線条体や前頭前野皮質等のドパミン神経関連領域におけるrCBVを増加させ、類似したrCBV反応パターンが認められた。さらに、MethylphenidateのrCBV反応に対するDSP4 [N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzyl-amine] によるノルアドレナリン神経破壊の影響について検討を行った結果、MethylphenidateによるrCBV増加反応はいずれの領域においても抑制されず、ドパミン関連領域において増強した。以上より、Methylphenidateによる神経作用としてはノルアドレナリン神経の関与は少なく、ドパミン神経が主に寄与していることが強く示唆された。

以上本研究により、MRIによる非侵襲的生体機能イメージングが小動物における病態解析や薬理作用解析において有用であることを明らかとし、既存の手法では得られない新たな情報を与えることができることを示した。今後さらに、動物とヒトにおいてMRIを用いた病態・薬理作用解析に関するトランスレーショナルな研究が進むことにより、新たな病態メカニズム解明や薬理作用ターゲットの発見に繋がることが期待される。

様式7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　柏　木　雄　人　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教授	吉 岡　芳 親
	副 査	教授	大 澤　五 住
	副 査	特任教授	村 上　富 士 夫
	副 査	教授	小 倉　明 彦

論文審査の結果の要旨

本博士論文では、小動物用MRIを用いた生体機能イメージングを用いて健常及び病態モデル動物における形態的・機能的な変化を評価可能にすると共に、薬剤の薬理作用解析へ応用し、薬剤の新たな薬理作用特性を明らかにすることを目的として実施された研究の成果が記載されている。一つは、MRIの高空間分解能画像及び緩和時間画像を用いることにより、アレルギー性鼻炎モデルモルモットにおける鼻閉及び鼻汁蓄積といった病変を定量的に評価可能にした。これにより、抗ヒスタミン薬が鼻汁に対しては著明な改善作用を示す一方で、鼻閉に対しては改善効果が十分ではないことを示し、アレルギー性鼻炎症状に対する抗ヒスタミン薬の薬理作用の特性を明らかにしている。二つ目に、DCE (dynamic contrast enhanced)-MRIによる末梢組織循環評価法を構築し、糖尿病性モデルラットにおける糖尿病性末梢循環障害を定量的に評価できるようした。そして、インスリンによる高血糖のコントロールによって、末梢組織の循環障害が改善することを非侵襲的かつ定量的に示すことに成功している。三つ目に、functional MRIを用いたラットの覚醒下における脳機能イメージング法を確立し、中枢性薬剤の神経薬理作用を脳機能画像から解析する試みを実施している。その結果、アンフェタミンやドパミントランスポーター阻害剤などのドパミン神経作用薬による特徴的な脳機能反応のパターンを明らかにした。さらに、注意欠陥多動性障害の治療薬でありドパミンとノルアドレナリントランスポーターに対する阻害作用を有するメチルフェニデートを用いた検討を実施し、メチルフェニデートがドパミン神経作用薬と類似した脳機能反応パターンを示すことや、ノルアドレナリン神経破壊によって反応が減弱せずむしろドパミン関連領域において増強することを明らかにし、メチルフェニデートによる脳機能作用にはノルアドレナリン神経系よりドパミン神経系が主に寄与していることを示唆する知見を得た。

以上の研究成果は、申請者がMRIの特性を生かした生体機能イメージング法を構築し、薬理作用解析に応用したことにより創出されたものであり、このような非侵襲的な病態評価や薬理作用解析のトランスレーショナル研究への応用可能性を示す重要な成果である。また、これらの研究成果は申請者が第一著者として、海外の学術雑誌において1報が既に発表されており、１報が受理されている(印刷中)。以上より、申請者は博士号を授与されるに値するものと判断した。