

氏 名 (本籍) や 谷 内 一 彦

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 博 第 9 4 9 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 6 1 年 3 月 2 5 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科
(博 士 課 程) 内 科 学 系 専 攻

学 位 論 文 題 目 Positron emission CT を 用 いた 神 經 伝 達 物 質 受
容 体 の イ メ ー ジ ン グ と そ の 定 量 的 評 価 に 関 す る 基
礎 的 研 究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 多 田 啓 也 教 授 小 暮 久 也

教 授 松 沢 大 樹

論 文 内 容 要 旨

重要な生理活性物質である、ドパミン、セロトニン、GABAおよびその受容体は、精神神経疾患の病態に深く関与していることが最近指摘されるようになってきている。ポジトロン標識した生理活性物質とPositron emission CT (PET)を利用した研究は神経活性物質の脳内動態、および受容体を体外から非侵襲的に測定することが可能で、これからの神経研究で重要な役割りを果たすと考えられる。

我々は、サイクロトロンでの $[^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}]$ 反応により $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ を製造し、それより自動合成された $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ のN-メチル化反応により種々の生理活性物質を標識した。それをラットおよび犬に投与し、人間への応用の基礎として、in vivoにおける受容体イメージングを試みた。

(1)ドパミン受容体。

3-N- $[^{11}\text{C}]$ メチルスピペロン(NMSP)は、C-11(半減期20,38分)で標識されたドパミン $_2$ 受容体、セロトニン $_2$ 受容体 antagonistで、in vivoにおける受容体への結合の条件、すなわち特異的脳内分布、飽和性(結合の可逆性)、特異的細胞内分布の3条件を満たしていた。またNMSPを用いた受容体定量では非特異的結合量の評価に際し、洗い出し実験(displacement; 標識薬剤を投与後多量の非標識化合物を投与する。)より前処置(pretreatment; 標識薬剤を投与する前に受容体を多量の非標識化合物によって遮断する。)のほうがより正確に非特異的結合量を評価できた。これは線条体のドパミン $_2$ 受容体に特異的に結合している $[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$ が多量のantagonistによって完全には脳組織から洗い出されず、一部がfreeのプールを介して非特異的結合部へ移行して、受容体より洗い出された量が正確にわからないためである。小脳における $[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$ の挙動は、スピペロンによってあらかじめ受容体を遮断しておいた場合の線条体における $[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$ の挙動を同じで、小脳を非特異的結合量として評価してよいことを示していた。

$[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$ は投与後線条体で3種類の異なるコンパートメントに分布すると考えられる。(1)組織間液中の結合していない、freeの $[^{11}\text{C}]\text{NMSP}$ 、(2)非特異的結合コンパートメント、(3)ドパミン $_2$ 、セロトニン $_2$ 受容体。小脳では上記(1)、(2)のみ存在しており、このモデルを解析することによって B_{max} 、 k_d を算出できることがわかった。

(2)セロトニン受容体

内因性幻覚剤であるインドールアルキルアミンをポジトロン(C-11)で標識し、その生体内挙動を調べた。このうち脳への移行性が高く、セロトニン受容体に親和性のある $[^{11}\text{C}]\text{ジメチルトリプタミン(DMT)}$ を用いてセロトニン受容体イメージングを試みた。 $[^{11}\text{C}]\text{DMT}$ は投与後、4種類の異なるコンパートメントに分布する。(1)結合していない、freeの組織間液中の $[^{11}\text{C}]\text{DMT}$

DMT, (2)非特異的結合コンパートメント, (3)能動輸送システムをもった。細胞質に存在する DMT 取り込みを特徴づけるコンパートメント, (4)セロトニン受容体。投与量が十分に小さく, また代謝の影響が少ない時には, セロトニン受容体に分布する割合が高くなった。犬の PET study において, セロトニン agonist である 5-メトキシジメチルトリプタミンにて, 受容体に結合している [^{11}C] DMT を洗い出すことによって, 約 20% の [^{11}C] DMT が前頭葉, 基底核より洗い出され, その量, 脳内分布は in vitro で報告されているセロトニン受容体量 (10–20 pmol/g) に近似していた。

(3)ベンゾジアゼピン受容体

ベンゾジアゼピン受容体をイメージングするためフルジアゼパムを標識し, その生体内挙動を調べた。ベンゾジアゼピン受容体 antagonist である RO-15-1788 にて, 洗い出し, 前処置することによって, 脳組織中の [^{11}C] フルジアゼパムのうち, 約 30% が特異的に受容体に結合していることがわかった。その量および脳内分布は, in vitro で報告されている値とよく相関し, ベンゾジアゼピン受容体をイメージングすることが可能であった。また非特異的結合を評価する部位が脳内にみあたらないため, 定量的評価をすることはむずかしいと思われた。

PET により神経受容体を調べる場合, 用いる標識薬剤, displacement, あるいは pretreatment 実験に使用する薬剤, 定量しようとする受容体の種類, 非特異的結合量の評価の仕方, 投与量, 生体内代謝, 動物種, モデル解析法などによって大きく結果が影響されることになる。もっともよい方法を選択することによって受容体をイメージングするだけでなく, Bmax (最大結合量), kd (解離定数) にて受容体を評価することも可能であり, その人間への応用にはさらに数多くの基礎実験が必要であると考えられた。

審査結果の要旨

神経伝達物質とされるドパミン，セロトニン，GABAおよびその受容体は，精神神経疾患の病態に深く関与していると考えられている。ポジトロンで標識したこれらの生理活性物質を用いてポジトロンエミッションCT（PET）により画像としてその存在部位およびその定量を試みることは，今後の神経学への絶大な寄与となると思われる。本研究はこれらの生理活性物質の受容体を *in vivo* において描出するための基礎的研究である。

1) ドパミン受容体。3-N-[^{11}C]メチルスピペロン（NMSP）は ^{11}C で標識されたドパミン $_2$ 受容体，セロトニン $_2$ 受容体アンタゴニストで，*in vivo*における受容体への結合の条件，すなわち特異的脳内分布，飽和性，特異的細胞内分布の三条件を満たしていた。またNMSPを用いた受容体定量では非特異的結合量の評価に際し，洗い出し実験（標識薬剤を投与後多量の非標識化合物を投与する）より前処置（標識薬剤を投与する前に受容体を多量の非標識化合物によって遮断する）の方がより正確に非特異的結合量を評価できた。小脳における ^{11}C NMSPの挙動は，スピペロンによって一め受容体を遮断しておいた場合の線条体における ^{11}C NMSPの挙動と同じで，小脳を非特異的結合量として評価してよいことを示していた。 ^{11}C NMSPは投与後線条件で3種類のコンパートメントに分布すると考えられる。(1)組織間液中の結合していない ^{11}C NMSP，(2)非特異的結合コンパートメント，(3)ドパミン $_2$ ，セロトニン $_2$ 受容体。小脳では上記(1)，(2)のみが存在しており，このモデルを解析することにより最大結合量， B_{max} ，解離定数 K_d を算出できることがわかった。

2) ^{11}C で標識したジメチルトリプタミン（DMT）を用いてセロトニン受容体イメージングを試みた。DMTの投与量が十分に小さく，また代謝の影響が少い時には，DMTのセロトニン受容体に，布する割合が高くなった。犬のPETにおいて，セロトニンアゴニストによって洗い出すことにより，約20%の ^{11}C DMTが前頭葉，基底核より洗い出され，その量は *in vitro* で報告されているセロトニン受容体量に近似していた。

3) ベンゾジアゼピン受容体。アルジアゼパムを標識し，その生体内挙動を調べた。ベンゾジアゼピンアゴニストで洗い出し，前処置することによって脳組織中の ^{11}C フルジアゼパムのうち，約30%が特異的に受容体に結合していた。その量および脳内分布は *in vitro* で報告されている値とよく相関し，イメージングが可能であった。

以上本研究は，PETを利用した生理活性物質の受容体のイメージングおよび B_{max} ， K_d の算出の可能性を明らかにしたものであり，今後の人間への応用の第一歩を築くものである。よって学位授与に値すると認める。