

## レセプターマッピングの現状と問題点

**1** ラジオレセプターアッセイ (RRA) の応用  
 對馬敏夫 (東京女子医科大学 内分泌センター内科)

受容体に対する標識リガントと非標識リガントの競合を利用した測定法である RRA はホルモンその他の活性物質の測定, 受容体に対して結合する各種のアゴニスト, アンタゴニストの検出や測定に有用である。さらに, 生理活性物質の構造, 受容体の存在の確認, その性質の解析に不可欠である。一般に RRA では受容体を含む細胞亜分画が用いられる。しかしリガントと受容体の反応形態は細胞亜分画と intact cell とでは種々の点で異なる。例えば, 培養細胞と標識ペプチドホルモンを反応させると, ホルモンと受容体はエネルギー依存性に細胞内に取り込まれ (internalization, 内部化), 少なくとも一部はライソゾームで分解され細胞外に放出される。この過程は温度に依存しており, 37℃ では認められるが 4℃ では認められず, ライソゾーム酵素阻害剤やコルヒチンなど細胞骨格に作用する薬剤によりある程度抑制することができる。さらに標識物質をインビボに投与して受容体を検索する場合にはその物質の血中濃度や, 分布あるいは他の組織での分解, 排泄, 血中の蛋白濃度, 結合蛋白の有無などが問題となろう。

ら標識核種として F-18 の方が適しているかもしれない。現状では, ワンステップによる高収率標識リガント合成法の開発が課題である。短寿命ポジトロン放出核種と PET の使用に要す経費や複雑性を考える時, その広汎な普及は望めそうにもないが, PET による受容体マッピングや受容体-リガント kinetics の解析は, 脳機能の生化学的アプローチに新しい技法を開いているといえる。

**2** 標識リガント開発の現状  
 前田 稔 (九大 薬)

ポジトロン放出核種標識リガントの最近の進歩により, PET によって生体脳における神経伝達物質や薬物受容体の描出と定量的評価が可能になりつつある。急速に進歩しつつある標識リガント合成の現状を述べるとともに, 本領域の将来について考察する。

PET での受容体研究に使用される高比放射能標識リガントは, インビボにおいて特定の受容体へ高度に特異的結合をすること, および脳内で代謝を受けないことが要求される。さらに, 標識リガントの脳血管門透過性や生体内動態をも考慮されなければならない。限られた標識試薬内での標識合成法には制約が現存するが, 標識核種や標識位置もまた重要である。

現在, 受容体研究に有用なリガントとしては, (F-18) スピロペリドール, (F-18) or (C-11) N-メチルスピロペリドール, (C-11) ラクロプライド, (C-11) SCH23390, (C-11) スリクロン, (C-11) RO15-1788, (F-18) シクロフォキシ, (C-11) カーフェンタニル等を挙げることができる。(C-11) リガント合成の多くが, 容易に利用できる (C-11) ヨウ化メチルを用いた N-メチル化反応によって達成されている。一方, (F-18) の担体無添加導入法としては, 求核置換反応に基づく手段が唯一である。リガンド-受容体 kinetics の評価には, 時間的制約が

**3** 中枢神経系プロスタグランジン受容体の  
 オートラジオグラフィ画像解析と PET 実験  
 渡辺恭良 (大医大 医化) B. Långström (Uppsala Univ. Sweden), 渡辺由美子, 湯元 昇, 畑中道代, 林 秀也, 早石 修 (新技術開発事業団)

我々は, ヒトをはじめ多くの哺乳動物の脳において, 数種の [<sup>3</sup>H] 標識プロスタグランジン (PG) に対する特異的結合タンパクを見出し, その局在を in vitro オートラジオグラフィを用いて定量的に解析してきた。その結果, 各 PG の特異的結合の局在は, PG 間で異なり, これ迄に知られた各 PG の生理・薬理作用を発現する中枢と良く一致し, 一方, この局在から新たな生理作用 (PGD<sub>2</sub> の嗅覚入力修飾作用など) を発掘した。更に, ヒトやサルにおいて, 動的にこれらの受容体結合を測定し, 又, 神経高次機能と PG との関連性を探るために, [<sup>11</sup>C] アルキルヨードを用いて様々な PG を [<sup>11</sup>C] エステル化し, PET 実験を行った。赤毛ザルに PGD<sub>2</sub>-<sup>11</sup>C-メチルエステル及び受容体結合に不活性な 9β-PGD<sub>2</sub>-<sup>11</sup>C-メチルエステルを 1.5 時間間隔で投与したところ, 血中での放射活性のクリアランス及び側頭筋への放射活性の uptake index は殆ど等しかったが, 脳内への uptake には大きな差が見られた。この結果, in vivo での PGD<sub>2</sub> 受容体結合を追跡し得る可能性が得られた。