

4

脳内ベンゾジアゼピン受容体の測定と解析

放射線医学総合研究所臨床研究部 篠遠 仁

近年、適切なリガンドの発見と高比放射能で標識する技術の発達により、ポジトロンCTで脳内レセプターの測定を行うことが可能となってきた。

In Vivo でレセプターの測定をするにはリガンドの条件として、①脳内移行性の良いこと、②測定時間内では脳内で代謝されず、血液中の代謝産物も脳内に移行しないこと、③レセプターへの親和性および特異性が高いこと、④脳内で特異的結合の占める割合が高いことが必要であり、さらにポジトロントレーサーとしては、⑤迅速に標識合成を行うことができることが必要である。

放医研では、このような条件に合うリガンドとして、強力なベンゾジアゼピンのアンタゴニストである Ro 15-1788 を選択し、N-desmethyl 体を ^{11}C -ヨウ化メチルと反応させ ^{11}C の Ro 15-1788 を合成した。

^{11}C -Ro 15-1788 の標識合成には、コンピューター制御した自動合成装置を用い、 $1\sim3\text{Ci}/\mu\text{mol}$ という高い比放射能の ^{11}C -Ro 15-1788 を得ることができた。小型動物を用いた前臨床段階の有効性と安全性の評価を行ったのち、1984年10月から臨床利用を開始した。

^{11}C -Ro 15-1788 は、人においても高い脳内取り込

みが見られ、また脳内放射能と血液中の未変化体の放射能とが準平衡状態に達するのすみやかであった。大量の非標識の Ro 15-1788 を前投与した飽和実験の結果から、トレーサー静注から10分以後では、大脳皮質の放射能の中で特異的結合の占める割合は80%以上（動物実験の結果からは90%以上）と考えられた。

このような ^{11}C -Ro 15-1788 の脳内動態から、トレーサー静注から10分以後には平衡状態に達しており、脳内放射能（特に大脳皮質）は全て特異的に結合したトレーサーの放射能であると仮定して、レセプター結合能 ($B_{\text{max}} \cdot K_d^{-1}$) の評価をすることも可能である。すなわち、脳内各領域の放射能と血液中の未変化体の放射能との比がレセプター結合能 ($B_{\text{max}} \cdot K_d^{-1}$) を反映した値となる。

ポジトロンCTによる脳内レセプター測定 の目標は、①レセプターの生理的機能を明らかにすること、②種々の神経精神疾患の病態生化学を明らかにすること、③種々の薬物のレセプターにおよぼす影響およびレセプター部位での薬物動態を臨床薬理学的効果と照らし合わせながら調べることなどである。

これらの点につき、放医研で行った臨床研究で得られた知見を報告する。

5

ラジオレセプターアッセイにおける解析と

問題点

市 川 陽 一（慶大 内）

リガンドとレセプターの結合は質量作用の法則に従っている。したがって、両者の結合量を定めるのは、反応液中のリガンドの濃度、レセプターの濃度、およびレセプターの結合定数である。前2者の濃度が 10^{-9}M のときに十分な結合を得るためには 10^9M^{-1} 以上の結合定数が必要である。そこで、甲状腺細胞膜に存在する TSH レセプター、およびリンパ球細胞質に存在するグルコルチコイド (GC) レセプターの結合定数解析の実際とその臨床的意義について検討した。甲状腺乳頭癌には正常甲状腺と同様、結合定数 10^7M^{-1} および 10^{10}M^{-1} の2種類の TSH レセプターが見出された。これに対し甲状腺未分化癌および髄様癌には高い親和性を示す TSH レセプターが欠除し、TSH によるアデニルシグラーゼ刺激作用も認められなかった。一方、ヒトリンパ球の GC レセプターは、 10^9M^{-1} の結合定数を示し、 $7\text{fmol}/10^6\text{cells}$ のレセプター数を有していた。これらレセプター数は個人によって異なり、GC 投与時の反応性と相関していた。これらの成績は、*in vitro* のみならず *in vivo* におけるライガント・レセプターの相互作用を理解する上に有用と考えられる。