

170 ¹¹C-ジアシルグリセロール(DAG)における取り込み機構及び代謝メカニズムの検討

脇田 員男, 今堀 良夫¹, 藤井 亮, 大森 義男¹, 堀井 均, 湯浅 千賀子, 原田 忍, 東 伸郎, 上田 聖¹, 金網 隆弘 (西陣病院, 京都府立医大 脳外科¹)

近年我々が開発した¹¹C-ジアシルグリセロール(DAG)はボジトロンCTを用いてシナプスの伝達(second messenger)の測定を行い、ヒト大脳の中樞神経機能を解析することを目的とした新しい放射性薬剤である。DAGの代謝経路としてはPI turnoverに属する代謝、PCなど構造リン脂質への代謝、リパーゼによる分解など生化学的な代謝機構及び物理的な膜への取り込み機構などが考えられる。そこで今回我々は定量解析に必要な不可欠な脳実質への取り込み及び血中での代謝メカニズムを検討した。その結果脳実質においては、殆どがPI turnoverに属する代謝機構であったが血液ではPI turnover以外の代謝因子が含まれていることが示唆された。

171 マイネルト核破壊モデルにおける皮質でのシグナル伝達と神経受容体結合以後の情報伝達効率の画像化

大森義男, 今堀良夫, 藤井 亮, 脇田員男, 上田 聖 (京都府立医大脳外, 西陣病院)

アセチルコリン受容体(mAChR)を介する情報伝達効率は高次脳機能に深く関与している。mAChRの結合活性とそれに連携する細胞内情報伝達系の活性を測定し、これらを組合せて情報伝達効率の定量評価を試みた。ラット脳内にイボテン酸を注入した一側マイネルト核破壊モデルにおいて³H-quinuclidinyl benzilate(QNB)の結合活性と¹¹C-diacylglycerol(DAG)を用いて細胞内情報伝達系(イノシトールリン脂質代謝)の活性を測定し(dual autoradiography), 同一個体で大脳皮質の情報伝達効率を定量した。

前頭葉においてQNBの結合が55%に低下したが、DAGの取り込みは低下しなかった。情報伝達効率は破壊側で上昇しており、他の代償機構が働いていると考察された。

172 NMDAレセプターイメージング剤の開発

—[¹⁸F]FETTCPのサルPETによる評価—

原田平輝志(新技術事業団)、井上修、小林薫、若原俊一、鈴木和年(放医研)、前田稔(九大薬)

1-[1-[5-(2'-[¹⁸F]Fluoroethyl)-2-thienyl]cyclohexyl]piperidine ([¹⁸F]FETTCP)はラットを用いた実験により、NMDAレセプターイオンチャンネル部位への特異結合が報告されている。今回サル脳での[¹⁸F]FETTCPの局所分布と特異結合についてPETを用いて検討した。

[¹⁸F]FETTCPは静注後初期には脳への高い取り込みを示したが、以後放射能は経時的に減少した。下垂体、線条体、視床及び皮質への取り込みが高く、小脳への取り込みは最も低かった。薬物による結合阻害実験では、部位により最高30%の集積の低下が見られた。以上の結果より、[¹⁸F]FETTCPはサル脳でもNMDAレセプターに対し特異成分を含む結合をしていることが示唆された。

173 光学活性体(-)ヨードベサミコロール類の標識合成とこれらの特異的受容体親和性と脳内挙動について

柴 和弘、森 厚文(金沢大・RIセンター) 隅谷 寿、辻 志郎、久慈一英、絹谷啓子、利波紀久、久田 欣一 (同・核医) 松田博史(国立精神神経センター)

前回の本総会においてメタ位による素を導入したm-ヨードベサミコロールがベサミコロールと同様のベサミコロールレセプター親和性を有することを報告した。今回はさらに光学活性な(-)および(+)ヨードベサミコロール類を標識合成し、光学異性体によるレセプター親和性への影響、局所脳内分布ならびに他のレセプターに対する親和性について調べた。その結果、(-)体は(+)体に比べ約20倍レセプター親和性が高かった。一方、シグマレセプターに対する親和性は逆に(+)体のほうが(-)体より高い傾向を示した。オートラジオグラムによる局所脳内分布は(-)体、(+)体であり大きな違いは観察されなかった。

174 [¹²⁵I]/[¹²⁵I]RTI-55を用いたドーパミン・トランスポーターのイメージングラットを用いた検討

—藤田昌宏、西村恒彦(阪大医トレーサ)

[¹²⁵I]RTI-55のラット脳内結合部位の分布をin vitroおよびex vivoオートラジオグラフィーで検討し、さらに[¹²⁵I]RTI-55の各脳部位における経時的变化を検討した。in vitroおよびex vivoオートラジオグラフィーでは、clomipramineを用いた結合阻害実験から、[¹²⁵I]RTI-55は線条体でドーパミン・トランスポーターに主に結合し、視床下部、視床、大脳皮質でセロトニン・トランスポーターに主に結合することが明らかになった。一方、各脳部位の% dose/g tissueから小脳のそれを引いた値の経時的变化は、線条体では静注4時間後でピークに達するのに対して視床下部、視床では静注1時間後に、大脳皮質では45分後にピークに達した。

175 パーキンソン病モデルラットの線条体に移植された胎仔ドーパミン細胞のドーパミン・トランスポーターの発現と機能回復

藤田昌宏、西村恒彦(阪大医トレーサ)、熊崎路子、西野仁雄(名古屋市医2生理)、島田昌一、遠山正彌(阪大医2解剖)

ラットの黒質に6-ヒドロキシドーパミンを注入して作製したパーキンソン病(PD)モデルの線条体にラット胎仔ドーパミン(DA)細胞を移植した。メタンフェタミン誘起回転運動試験で機能回復を確認した移植後4週に断頭し、[¹²⁵I]RTI-55を用いてin vitroオートラジオグラフィーを行い、さらに移植細胞のDAT mRNAの発現をin situ hybridization histochemistryで確認した。移植片の周囲に[¹²⁵I]RTI-55の結合を認め、これは移植されたDA細胞のDAT mRNAの発現と対応しており、DATの発現が移植後の機能回復の指標になりうることを示された。