

目で みる てんかん



AMPA 受容体標識 PETプローブによる てんかん病態解明

高橋琢哉 TAKAHASHI, Takuya

横浜市立大学大学院医学研究科生理学教授／

東京大学国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構

はじめに

精神神経疾患をターゲットとした診断・治療法開発のためには強い科学的根拠が必要である。その奏効率向上のためには、基礎・臨床の融合研究を緻密に行い、また、製薬業界と連携していく必要がある。シナプスは神経細胞と神経細胞をつないでいる情報伝達の最小ユニット構造体である。シナプス前神経が刺激を受けると、シナプス前終末から神経伝達物質が放出され、放出された神経伝達物質は受け手の神経細胞のシナプス後膜にある受容体に結合し、その結果、イオンチャンネルを形成している受容体が開口してイオンが細胞内に流入し情報伝達が起こる。グルタミン酸シナプスは脳内の興奮性シナプスの大半を占める。複数のグルタミン酸受容体が存在するなかで、AMPA 受容体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor)はグルタミン酸シナプス伝達において最も重要な役割を担っている¹⁻¹¹⁾。AMPA 受容体は神経機能発現のいわば「実行部隊」ともいべき分子であり、ほとんどの神経機能発現において中心的な役割を担っている。AMPA 受容体の機能の破綻は、多くの精神神経疾患にかかわっているということが基礎研究において示唆されている一方で、それらの多くの知

見がヒトにおける病態解明に結び付いている例は少ない。その大きな要因は、生きているヒトで AMPA 受容体を可視化する技術が存在していないため、ヒト疾患における AMPA 受容体の役割が不明であったからである。筆者らは近年、ヒト生体で AMPA 受容体を可視化するポジトロン断層撮影(positron emission tomography: PET)プローブ、 $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ を世界で初めて開発した¹²⁾。

AMPA 受容体標識 PET プローブ($[^{11}\text{C}]\text{K-2}$)の開発

筆者らは、AMPA 受容体へ特異的に結合する化合物の構造を改変し、AMPA 受容体標識 PET プローブである $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ の合成に成功した¹²⁾。まず、ラットの撮像により、 $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ の脳への取り込みが非常に高いことを見出した。さらに、RNA 干渉法により、ラットの線条体で AMPA 受容体の発現を特異的に低下させたところ、 $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ による画像値の低下がみられたことから、生体内で AMPA 受容体に特異的に結合していることが明らかになった¹²⁾。次に、中枢神経系に発現している約 160 種類の蛋白質への結合を off-target binding assay により調べたところ、結合がみられなかったことから、 $[^{11}\text{C}]\text{K-2}$ が AMPA 受容体に特異的