

fMRI を用いた麻酔下ラットにおけるドパミン D1 受容体の薬理的機能評価

氏名: 木村 友香

研究室名: 数理情報学研究室

主指導教員名: 池田 和司

概要:

ドパミン D1 受容体 (D1) は、統合失調症、パーキンソン病や注意欠陥多動性障害などの疾患と関連することが示唆されており、治療標的として考えられている。しかしながら、未だに D1 の神経生理学的機能は完全には明らかになっていないのが現状である。近年、fMRI や PET などの画像解析法は、脳神経活動変化や受容体占有率をラットなどの実験動物からヒトまで同じ手法を用いて非侵襲的に測定できるため、中枢領域の創薬において重要であると考えられている。これまで、pharmacological functional MRI (phfMRI) は、薬理的介入に起因して誘発される局所的な血行動態変化を評価するために使用されてきた。このことから phfMRI は、非臨床研究と臨床研究をつなぎ、また特定の受容体の神経生理学的機能を理解するために有用なツールであると考えられる。

本研究では、D1 の神経生理学的機能評価を目的として、phfMRI を用いて、麻酔下ラット脳内における D1 作用に関連する BOLD 信号変化を 11.7T の MRI スキャナーを使用して調査した。D1 特異的に作用する D1 アゴニスト、D1 アンタゴニスト投与による BOLD 信号変化を経時的に解析したところ、生理食塩水を投与したコントロール群と比較して、D1 アゴニスト投与群では、線条体、視床、前頭前野、および小脳で BOLD 信号の有意な増加を誘発した。一方で、D1 アンタゴニスト投与群では、コントロール群と比較して、線条体、視床、および小脳で BOLD 信号の有意な減少が認められた。以上のことから、D1 発現脳領域において D1 に関連する BOLD 信号変化を検出することができ、また、本研究では、phfMRI を用いることで D1 アゴニスト/アンタゴニストによる直接的な D1 活性化/阻害による BOLD 信号変化が捉えられることが示された。