

29P1-am161

興奮性アミノ酸によるラット脳の糖代謝亢進に対するPK11195の抑制作用

○網谷 美里¹, 大橋 章弘¹, Antony Gee², 井上 修¹ (¹阪大医保健,

²GlaxoSmithKline)

【背景】末梢性 BZ 受容体 (PBR) の選択的リガンドである PK11195 が興奮性アミノ酸による神経細胞死を保護し、その機序としてミクログリアの活性化を抑制することが報告されている。興奮性アミノ酸をラット線条体に微量注入すると、初期の段階においては糖代謝が亢進することが知られている。今回、NMDA アゴニストであるキノリン酸をラット脳に微量注入し、PK11195 の糖代謝亢進に対する抑制作用について検討した。

【方法】雄性 Wistar ラットを用いて、キノリン酸 (60 nmol/μL) 単独、キノリン酸 (60 nmol/μL) と PK11195 (10 nmol/μL) および PK11195 (10 nmol/μL) 単独をそれぞれ右側線条体に、コントロールとして左側線条体に PBS を微量注入した。2 時間後に [¹⁴C]DG を尾静脈投与し、脳の糖代謝率の変化をオートラジオグラフィ法 (ARG) により測定した。また、ミクログリアの活性化の指標として、 [³H]PK11195 の結合を ARG により比較測定した。

【結果】キノリン酸単独注入により、注入側線条体における [¹⁴C]DG の集積は、コントロール側と比較して著明に増加した。PK11195 を同時注入することにより、糖代謝の亢進は完全に抑制された。PK11195 単独注入群では、左右線条体に有意な変化は観測されなかった。 [³H]PK11195 のインビトロ結合は、キノリン酸注入 2 時間後においては有意な増加を認めなかった。

【考察】キノリン酸注入後、極めて早期の段階 (ミクログリアの活性化がほとんど生じていない段階) において、PK11195 が興奮性アミノ酸による糖代謝の亢進を完全に抑制することが判明し、脳の糖代謝の制御に PBR が大きく関与していることが示唆された。