

新規 AMPA 受容体 PET イメージング技術による 精神神経疾患メカニズム解明に向けたトランスレーショナルアプローチ

宮 崎 智 之

横浜市立大学大学院医学研究科 生理学

要 旨: 記憶・学習のように外界からの刺激に応答して脳は「可塑的に」変化するが、その中核的機能を担うのが興奮性神経伝達を司る AMPA 受容体である。AMPA 受容体はイオンチャネル共役型のグルタミン酸受容体であり、神経回路ネットワークの頑健性はシナプスに発現する AMPA 受容体量によって規定されている。これまでに行われてきた基礎研究では、AMPA 受容体が正常な神経機能をどのように調節し、また精神疾患病態においてはその機能がどのように破たんするかについて、数多くの精神神経疾患モデル動物を用いた解析により明らかになってきた。しかしながら、実際の精神神経疾患患者の生体脳内において AMPA 受容体の挙動がどのようになっているかは、検証する手段がこれまで存在しなかったため未知であった。本稿では、脳内における興奮性情報伝達を中核的に担う AMPA 受容体について概説した上で、筆者らが世界に先駆けて開発に成功した AMPA 受容体をヒト生体脳で可視化できる PET 薬剤である [¹¹C] K-2 の開発について紹介する。

Key words: AMPA 受容体 (AMPA receptor), 陽電子断層撮像法 (Positron emission tomography), 社会的隔離 (Social isolation), てんかん (epilepsy)

はじめに

脳は1,000億を超える神経細胞によって構成され、その神経細胞間はシナプスという微細構造により機能的に結合している。シナプスにおける神経細胞間の情報伝達は、シナプス前細胞から放出された神経伝達物質が、シナプス後細胞に発現する特定の受容体に結合することで行われる。興奮性の情報伝達を担う神経伝達物質は主にグルタミン酸であり、興奮性シナプスの約90%はグルタミン酸シナプスである¹⁾。グルタミン酸を基質とする受容体にはN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA 受容体), α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサゾール-4-プロピオン酸 (AMPA 受容体) およびカイニン酸受容体が存在するが、グルタミン酸との結合によりイオンチャネルが開放しナトリウムやカルシウムなどの陽イオンが神経細胞内に流入することで細胞の膜電位が上昇する (脱分極)。一方で抑制性の情報伝達を担う神経伝達物質は主に

GABAである²⁾。GABAを基質とする受容体にはGABA-A受容体, GABA-B受容体が存在するが、GABAとの結合によりGABA-A受容体ではイオンチャネルが開放し陰イオンである塩素イオンが神経細胞外に流出することで細胞の膜電位が低下する (過分極)。他方のGABA-B受容体は、自身でイオンチャネルポア領域を持たないため、共役するカリウムチャネルを活性化することで間接的に細胞の膜電位を低下させている。記憶・学習や外界からの影響を受けて興奮性シナプスや抑制性シナプスの機能変化が誘導されるが、通常状態であればsynaptic scalingと呼ばれる恒常性維持のメカニズムにより両者のバランスは元の状態に近いレベルまで戻る³⁾。しかしながら動物の疾患モデル、遺伝学、および死後脳といった近年の研究により、こうした神経細胞間の情報伝達が遺伝子異常や外的要因などにより障害されることで、永続的に両者のバランスが崩れることが分かってきた⁴⁾。その結果、様々な精神神経疾患を引き起こすと考えられている。し

かしながらそうした仮説はあくまで非ヒト動物を用いた研究によって提唱されており、実際の患者脳内で同様の変化が生じているかは、技術的な制限のため不明である。こうした研究のギャップにより、精神神経疾患に対する新規の診断および治療法の開発はあまり進んでいないと言える。

I. AMPA 受容体について

グルタミン酸シナプスは、脳内で最も多く存在する興奮性シナプスであり、神経機能の大部分を仲介している。中でも AMPA 受容体は神経細胞が静止膜電位であっても機能するため、特に重要な分子であるとされている⁵⁾。AMPA 受容体には、GluA 1, GluA 2, GluA 3, および GluA 4 の 4 つの異なるサブユニットがあり、これらは集合して四量体を形成し、イオンチャネルを形成している。GluA 1, 2, 3 は、成熟した動物の神経細胞の大部分で発現している一方で、GluA 4 は、主に発達の初期や小脳顆粒細胞、成熟した脳の介在細胞等で主に強く発現している。

学習などの経験は、発達期から成人期にかけて神経回路を劇的に変化させることが知られる。外界からの入力に対し柔軟に神経回路を変化させる現象は「神経可塑性」として知られており、脳内神経機能に対し無限の多様性をもたらしている。学習などの経験は、脳内シナプスの増強や減弱を誘導することで、神経回路を刻々と変化させており、その結果新たなことを学んだり、実行出来るようになる。シナプスにおける神経可塑性の最も特徴的な形態は、長期増強 (LTP) と長期抑制 (LTD) であり、短時間のシナプス前刺激がシナプス後細胞において長期的な強化 (LTP) または抑制 (LTD) を引き起こす現象のことである⁶⁾。またシナプスに向けた AMPA 受容体の新規移行や除去が LTP および LTD のメカニズムであることが知られている⁷⁾。先述したサブユニットに着目すると、成熟ラットのシナプスでは、GluA 1/2 および GluA 2/3 のヘテロ 4 量体が主な構成要素である。これらサブユニットの相対的な発現は脳領域によっても変わることが知られる一方で、神経可塑性が誘導されている過程の各段階でも異なることが知られる。GluA 1 を含む AMPA 受容体は、LTP 中にシナプスに移行し、短時間ではあるがホモ 4 量体を形成するとされる⁸⁾。このホモ 4 量体はチャネルポア領域が大きいこと高いイオン透過性を有することで、他のサブユニットに比べてシナプス電流を大きく増加させる。その後の時間変化とともに GluA 1 のホモ 4 量体は GluA 1/2 ないし GluA 2/3 ヘテロマーに置き換わる。特にこの GluA 2/3 ヘテロマーのシナプス移行は活動非依存的に定常的に起こるとされ、LTP により GluA 1 が誘導したシナプスの AMPA 受容体量増加は GluA 2/3 ヘテロマーに置き換わることで維持され、それに伴い中

期以降に見られるシナプス伝達効率の継続的な増加が維持されると考えられている。動物の脳内ではこうした神経可塑性がフル稼働し、経験・学習に伴うパフォーマンスの向上につなげている。

II. 経験や学習過程における AMPA 受容体の役割について

経験依存的に誘導される神経可塑性、そして AMPA 受容体のシナプス移行という現象は、発達期 (生後 12~14 日) にラットのヒゲから入力を受け取るバレル皮質で最初に報告された。電気生理学的実験とウイルスによるインビボ遺伝子導入法を使用し、ヒゲ刺激が GluA 1 を含む AMPA 受容体を皮質 2/3 層から皮質 4 層に投射する際のシナプスに移行させることが分かっている⁹⁾。この移行現象は、ヒゲを切るなどして入力を遮断することで喪失することから、経験依存的な変化であることが分かった。一方で先述の LTP の下りで書いたように、GluA 1 を欠く AMPA 受容体 (GluA 2/3 ヘテロマー) は、経験に依存せずにシナプスに移行することも分かっている。この研究は、発達期のラットバレル皮質において、ヒゲ経験は GluA 1 を含む AMPA 受容体をシナプスに移行させ、シナプス伝達効率の増強をもたらす。その後、経験に依存せず恒常的にシナプス移行する GluA 2/3 に置き換えることを示している。また AMPA 受容体のシナプス移行は、扁桃体や海馬などの他の脳領域における学習依存的な神経可塑性にも重要であることが証明されている。聴覚依存的な恐怖学習 (Cued fear conditioning) が GluA 1 を含む AMPA 受容体を扁桃体シナプスに移行させることが分かっている¹⁰⁾。ここで、GluA 1 の細胞内分画 (GluA 1-ctail) を過剰発現させ、扁桃体での GluA 1 を含んだ AMPA 受容体のシナプス移行を阻害すると、聴覚依存的な恐怖形成が減弱することが明らかになっている。GluA 1-ctail は GluA 1 を含む AMPA 受容体のシナプス移行に際して必要な細胞内タンパクとの相互作用を阻害する作用を有しており、一連の結果は扁桃体での GluA 1 を含む AMPA 受容体のシナプス移行が恐怖記憶形成に必要であることを示唆している。この現象は聴覚依存的な学習でのみ観察されるものではなく、海馬依存的な抑制性回避学習 (Inhibitory avoidance task) や文脈条件付け記憶学習 (Contextual fear conditioning) でも報告されている^{11,12)}。特筆すべきは、この 2 つの報告では GluA 1 を含む AMPA 受容体のシナプス移行の際に、AMPA 受容体の細胞内領域がリン酸化される必要があることを示している。特に 831 番目、845 番目のセリン残基のリン酸化が重要であることが報告されている。実際に後者の論文では、2 つのセリン残基がリン酸化できないアラニンフォームの遺伝子改変動物を用いることで文脈条件付け記憶学習が成立しなくなることを示している¹²⁾。

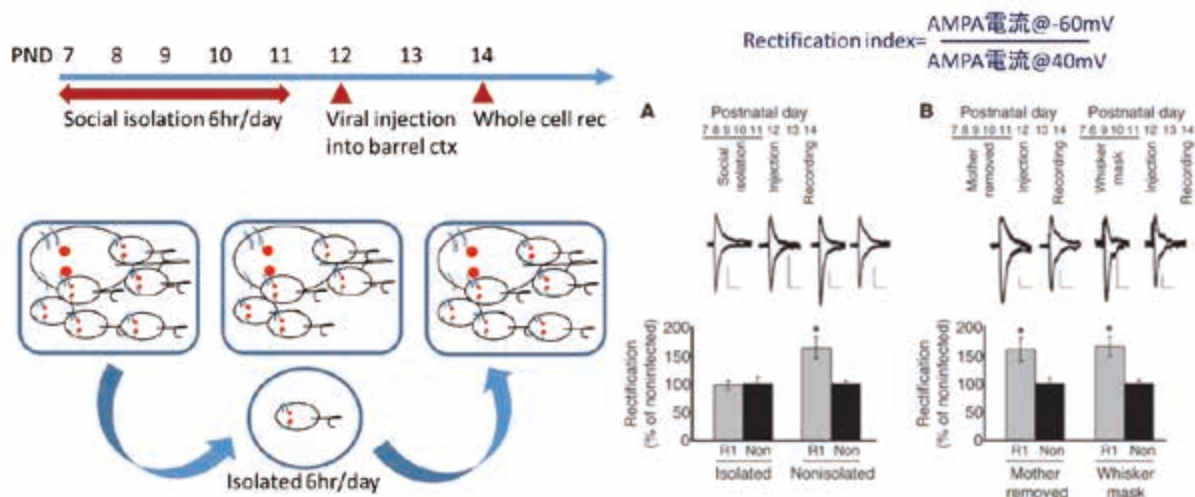


図1. 社会的隔離はGluA1のシナプス移行を阻害する

(左) 社会的隔離の方法. 生後7~11日目にかけて1日6時間, 仔ラットを1匹にした. 生後12日目にGFPタグしたGluA1を仔ラットのバレル皮質に注入し, 生後14日目に全細胞記録法でRectification indexを算出した. (右) A. 社会的隔離動物では通常起こるGluA1のシナプス移行が見られなかった. B. 1日6時間仔ラットを同胞と一緒に母親だけ除外する(母乳の影響を検討), もしくは1日6時間ヒゲをテープで使えないようにした(ヒゲからの入力の影響を検討)が, そうした操作はGluA1のシナプス移行に影響を及ぼさなかった.

Ⅲ. 疾患病態におけるAMPA受容体の役割について

ここまで健常な動物における記憶・学習そして経験の際にGluA1を含むAMPA受容体のシナプス移行が必要であることを述べた. つまりAMPA受容体のシナプス移行が正常に機能しないと, 神経機能が低下し, 病的状態につながるということが容易に想像できる. 実際これまで多くの疾患モデルにおいてAMPA受容体のシナプス移行が阻害されることが明らかになってきた. 1例として, 乳児期のラットを強制的に母親から隔離することで, 人工的に育児放棄のモデル動物を作ることが出来る. 研究テーマとしては古くから存在するものであったが, そのメカニズムは明らかではなかった. 生後4~7日ないし生後7~11日にかけて1日6時間乳児ラットを母親そして同胞から隔離(社会的隔離)すると, GluA1を含むAMPA受容体のシナプス移行が阻害された^{13,14}. この影響は, 1日6時間栄養が遮断されることでも, ヒゲの感覚入力遮断でもなかった(図1).

そのメカニズムを探ると, 隔離された乳児においてストレスホルモンが増大することが明らかとなった. 実際, ストレスホルモンの拮抗薬を投与することで, この影響を遮断することが出来た. 詳細なメカニズムを調べると, 先述の831番目のセリン残基のリン酸化が阻害されており, このリン酸化を誘導するカルシウム/カルモジュリンキナーゼII α の活性が低下していた. こうした細胞生物学的変化はGluA1を含むAMPA受容体のシナプス移行を阻害したが, その結果バレル皮質における機能的マップに乱れが生じ, ヒゲ依存的な学習が妨げられることが分かった. それ以外にも, うつ病, 統合失調症, 自閉症やてんかんなど様々な精神神経疾患モデルでAMPA受容体

量に変化が生じることが分かっており, そうした研究の中ではAMPA受容体量を是正することで疾病症状が改善することも報告されてきた¹⁵. さらに2000年代に入り研究体制が整備された領域に死後脳研究があるが, うつ病, 統合失調症などの患者死後脳を用いた解析によりAMPA受容体量が疾患特異的に変化することが相次いで報告された¹⁶. しかしながらここで大きな問題があり, 疾患モデル動物の結果や死後脳解析の結果に一貫性が無いことが明らかとなった. 動物モデルであれば, モデル作製の際のちょっとした条件の違いにより結果が大きく異なることがわかり, どのモデルが実際の患者における病態を反映しているか全くつかめない状況となった. 死後脳については, 死後脳を得た際の死因や, 死亡してから脳を摘出するまでの時間に大きなばらつきがあり, そうした影響が交絡因子となり解析結果のばらつきを生んでいると考えられている. このような未成熟な研究結果が一因となり, 様々な病態に関与すると注目されてきたAMPA受容体をターゲットとした治療薬開発はうまく進んでいない状況が続いている.

Ⅳ. AMPA受容体を可視化する技術の開発

疾患モデル動物の結果や死後脳解析の結果に一貫性が無いと先述したが, その問題を克服するには実際の精神神経疾患患者の脳内でAMPA受容体を定量する必要があった. その目的のため, 私たちはAMPA受容体を認識するPET(陽電子断層撮像法)薬剤の開発に着手した. PET技術とは, 特定のたんぱく質に結合する化合物を¹¹Cないし¹⁸Fで標識し, それを静脈内投与することで標的たんぱく質の分布に一致して蓄積する化合物から放出され

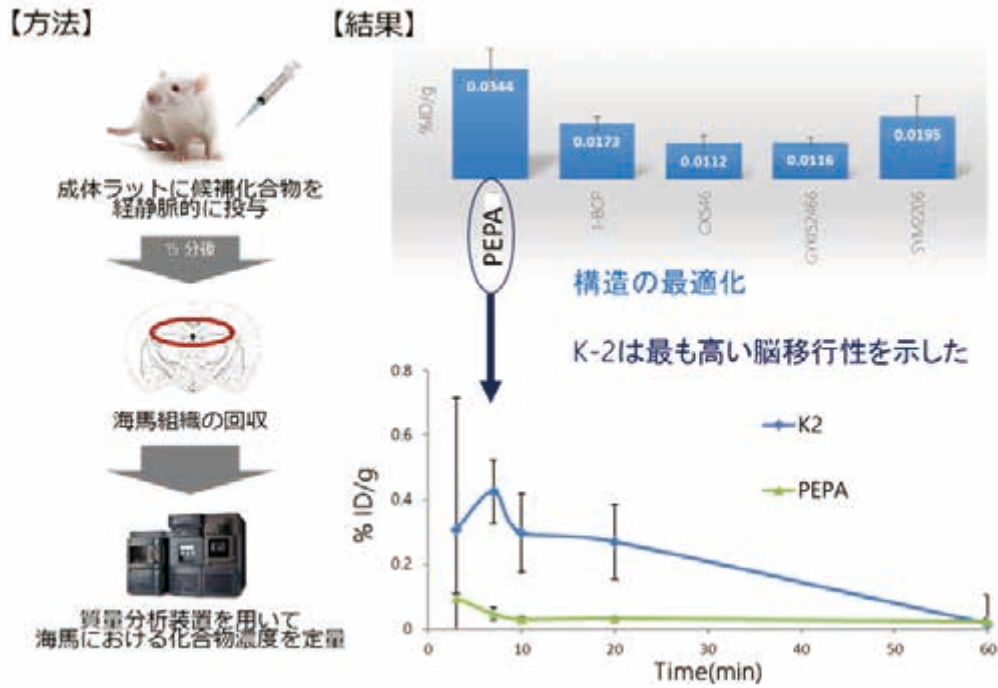


図2. 質量分析装置を用いた候補化合物の脳移行性評価

(左) 方法：候補化合物をラットに静脈内投与し、15分後に海馬組織を回収し、その脳移行率 (%ID/g) を計算した。(右) 結果：PEPA という市販の化合物が最も高い脳移行性を示した。それを母化合物として構造展開を行った結果、K-2 は PEPA に比して約10倍高い脳移行性を示した。

るガンマ線をカメラで検出するものである。現状、脳内たんぱく質の量やその分布を生きたヒト脳内で検出する方法はPET技術以外にない。私たちがAMPA-PET開発に着手した時点で、すでにいくつかの合成検討が報告されていた。しかしながらどれも動物実験レベルで有効性が示せず、開発は中止となっていた¹⁷⁻¹⁹⁾。そうした開発論文を読み解くと、化合物の脳移行性に問題があるケースが多いことが分かった。そのためAMPA受容体に特異的に結合し、かつ脳移行性の高い化合物のスクリーニングを目的とし、質量分析装置を用いたスクリーニング系を立ち上げた(図2)。これにより私たちはK-2というAMPA受容体に特異的に結合し、かつ脳移行性の高い化合物の開発に成功した²⁰⁾。

AMPA-PET ($[^{11}\text{C}]$ K-2) の特異性については *in vitro* のオートラジオグラフィアッセイ、電気生理実験や *in vivo* のブロック実験など様々な手法にて検討を行った。中でも同一個体における片側のAMPA受容体をshRNAにてノックダウンしたラットでは、scramble RNA側に比して明確にPET画像値の低下を認め、AMPA-PETが *in vivo* で高い特異性を有することが明らかとなった(図3)。また大変興味深いことに、AMPA-PETは神経細胞膜表面に提示されたAMPA受容体に対し選択的に結合する特性を有することも明らかにすることが出来た²¹⁾。つまり神経可塑性に絡むAMPA受容体のダイナミズムをAMPA-PETは的確に評価できる性能を有することが明らかとなった。一連の非臨床評価に加え、拡張型単回毒性試験などの安

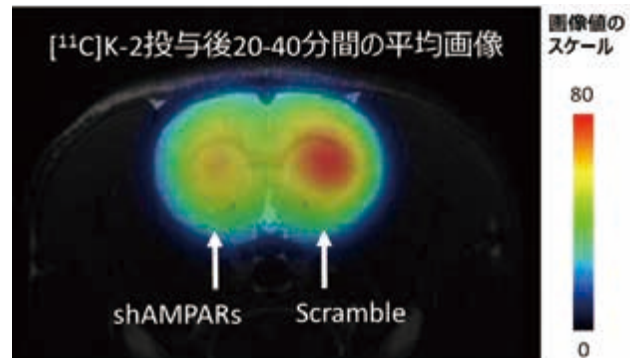


図3. 片側性にAMPA受容体量を減じたラットを用いた $[^{11}\text{C}]$ K-2の特異性評価

右側線条体にAMPA受容体shRNAを発現、左側線条体にscramble RNAを発現させた遺伝子改変ラットを作成。当該ラットに $[^{11}\text{C}]$ K-2を投与し、投与後20~40分後の平均画像。AMPA受容体発現量が低下している右側線条体において $[^{11}\text{C}]$ K-2の画像値が有意に低下している。

全性試験をクリアし、2016年に臨床応用に至った。これまでAMPA-PETを用いた臨床研究にて、複数の精神神経疾患の撮像を行うとともに、健常者での被ばく量推定も完了し、ヒトに対し安全に投与できる薬剤であることが証明されている²²⁾。

V. AMPA受容体を可視化することで見えたてんかん原性領域

先述した通り、AMPA受容体の量ないし機能的異常が様々な精神神経疾患に関与していることがわかってきた

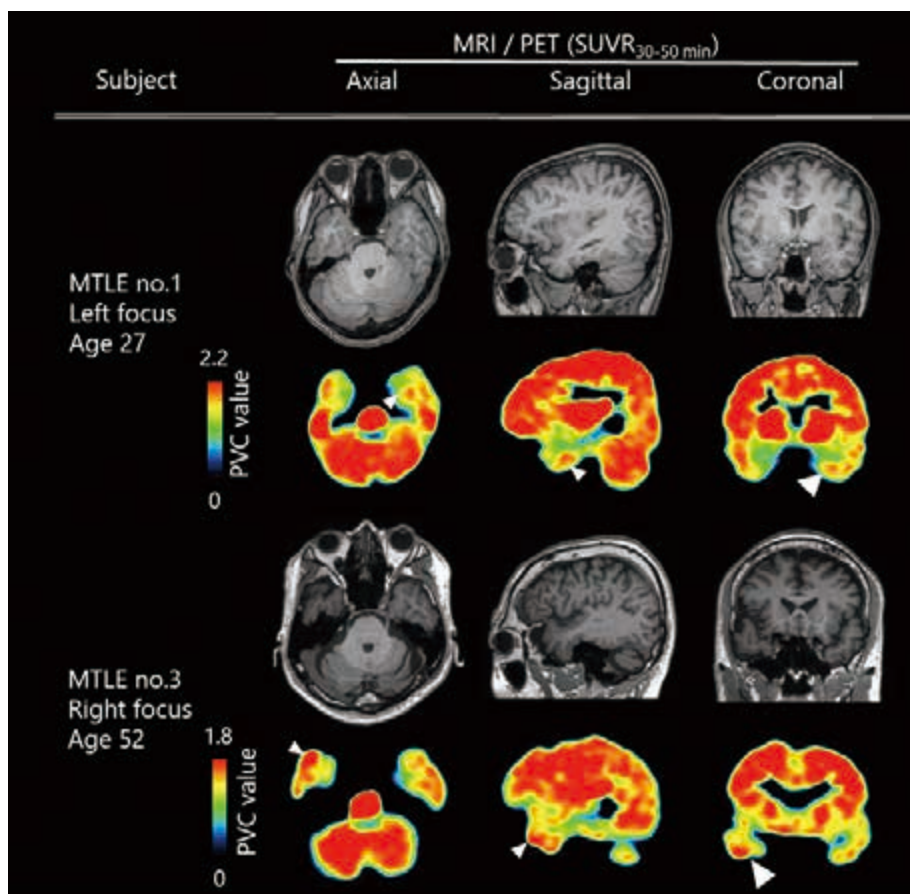


図4. てんかん原性領域において $[^{11}\text{C}]$ K-2 の高集積を認める

(上) 内側側頭葉てんかん1番の患者の $[^{11}\text{C}]$ K-2 画像。白矢印頭は術前検査で臨床的に同定されたてんかん原性領域。同領域において $[^{11}\text{C}]$ K-2 が高集積しているのが分かる。(下) 内側側頭葉てんかん3番の患者の $[^{11}\text{C}]$ K-2 画像。白矢印頭は術前検査で臨床的に同定されたてんかん原性領域。同領域において $[^{11}\text{C}]$ K-2 が高集積しているのが分かる。

が、中でもてんかん病態との関わりが最も古くより研究されてきた。てんかんは全世界で0.5~0.8%の有病率を示す患者数が多い神経疾患である。通常は抗てんかん薬を用いた薬物治療が行われるが、薬物治療が無効な患者に対しては外科的切除が検討される。その際にはMRI検査、発作時ビデオ脳波検査、脳磁図検査、FDG-PET検査など様々な非侵襲的検査を組み合わせる術前検査が行われ、てんかん責任領域(てんかん原性領域:切除することで発作が消失する脳領域のこと)の同定を試みている。一方、非侵襲的検査でてんかん原性領域が同定できない患者に対しては、頭蓋内に電極を数週間留置し、てんかん発作時の脳波を捉える頭蓋内電極留置術が実施される。そうした多くの検査を実施し外科切除術に至っても、一定数の患者では発作消失に至らない。そうした臨床的背景もあり、より有効な術前検査方法の開発が喫緊の課題となっている。これまでに扁桃体キンドリングモデルやカイニン酸、PTZなど薬剤誘導性のてんかんモデル動物など多くのてんかんモデル動物が考案され、診断薬、治療薬開発に貢献してきた。これら多くのてんかんモデル動物において、てんかん原性領域でAMPA受容体量や

電流が増加していることが明らかになってきた。またてんかん原性領域を外科的に切除した手術検体を用いた解析で、AMPA受容体が増加していることがわかってきた。そうした研究を経て、AMPA受容体拮抗薬は現在抗てんかん薬として上市している。私たちはてんかん原性領域でAMPA受容体が増加しているのであれば、AMPA-PETを用いて非侵襲的にてんかん原性領域を同定できると考え臨床研究を行った。てんかん外科手術の前にAMPA-PET検査を実施し、術後に発作が消失した症例のデータを解析すると、てんかん原性領域においてAMPA-PET画像値が高くなることが分かった(図4)²⁰⁾。現在はその性能を用いてAMPA-PETをてんかん術前検査の診断薬として臨床開発を進めており、現在医師主導治験Ⅱ相を行っている。

おわりに

疾患モデル動物を用いたAMPA受容体の機能解析を通して、シナプス中核分子であるAMPA受容体の重要性が明らかとなった。世界的にも多くの精神神経疾患モデル

を用いた解析にて、AMPA受容体の量ないし機能的異常が精神神経疾患の病態を担うことが分かってきた。その一方でそうした重厚な基礎的知見が実臨床に還元させる機会は限られてきた。そうした思いから開発に着手したAMPA-PETであるが、これまで多くの失敗例から学び、特異性および脳移行性が高いK-2の開発に成功した。これまですでに多くの精神神経疾患患者のAMPA-PET検査を実施してきたが、今後はそのデータを適切に解析し現行の治療に難渋する精神神経疾患の一助となれればと考えている。また蓄積された臨床データを基に、構成概念妥当性が高い精神疾患モデル動物を創出するback translationalアプローチにより、精神神経疾患の病態解明を進め、科学的に正しい診断・治療の構築に貢献したいと考えている。

謝 辞

本研究に際して、熱く真剣にご指導を下さった横浜市立大学医学部生理学の高橋琢哉教授に心より感謝を申し上げますとともに、共に研究を進めて下さった生理学教室のメンバーにこの場を借りて深くお礼申し上げます。

文 献

1. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, et al.: Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev*, **62**: 405-496, 2010.
2. Fritschy JM, Brünig I: Formation and plasticity of GABAergic synapses: physiological mechanisms and pathophysiological implications. *Pharmacol Ther*, **98**: 299-323, 2003.
3. Turrigiano GG, Leslie KR, Desai NS, Rutherford LC, Nelson SB: Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. *Nature*, **391**: 892-896, 1998.
4. Nestler EJ, Hyman SE: Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*, **13**: 1161-1169, 2010.
5. Diering GH, Huganir RL: The AMPA Receptor Code of Synaptic Plasticity. *Neuron*, **100**: 314-329, 2018.
6. Malenka RC, Bear MF: LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, **44**: 5-21, 2004.
7. Malinow R, Malenka RC: AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, **25**: 103-126, 2002.
8. Park P, Kang H, Sanderson TM, et al.: The Role of Calcium-Permeable AMPARs in Long-Term Potentiation at Principal Neurons in the Rodent Hippocampus. *Front Synaptic Neurosci*, **10**: 42, 2018.
9. Takahashi T, Svoboda K, Malinow R: Experience strengthening transmission by driving AMPA receptors into synapses. *Science*, **299**: 1585-1588, 2003.
10. Rumpel S, LeDoux J, Zador A, Malinow R: Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning. *Science*, **308**: 83-88, 2005.
11. Mitsushima D, Ishihara K, Sano A, Kessels HW, Takahashi T: Contextual learning requires synaptic AMPA receptor delivery in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **108**: 12503-12508, 2011.
12. Hu H, Real E, Takamiya K, et al.: Emotion enhances learning via norepinephrine regulation of AMPA-receptor trafficking. *Cell*, **131**: 160-173, 2007.
13. Miyazaki T, Takase K, Nakajima W, et al.: Disrupted cortical function underlies behavior dysfunction due to social isolation. *J Clin Invest*, **122**: 2690-2701, 2012.
14. Miyazaki T, Kunii M, Jitsuki S, Sano A, Kuroiwa Y, Takahashi T: Social isolation perturbs experience-driven synaptic glutamate receptor subunit 4 delivery in the developing rat barrel cortex. *Eur J Neurosci*, **37**: 1602-1609, 2013.
15. Bale TL, Abel T, Akil H, et al.: The critical importance of basic animal research for neuropsychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, **44**: 1349-1353, 2019.
16. Ueno F, Suzuki T, Nakajima S, et al.: Alteration in AMPA receptor subunit expression and receptor binding among patients with addictive disorders: A systematic review of human postmortem studies. *Neuropsychopharmacol Rep*, **39**: 148-155, 2019.
17. Arstad E, Gitto R, Chimirri A, et al.: Closing in on the AMPA receptor: synthesis and evaluation of 2-acetyl-1-(4'-chlorophenyl)-6-methoxy-7-[¹¹C]methoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline as a potential PET tracer. *Bioorg Med Chem*, **14**: 4712-4717, 2006.
18. Oi N, Tokunaga M, Suzuki M, et al. Development of Novel PET Probes for Central 2-Amino-3-(3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolyl)propionic Acid Receptors. *J Med Chem*, **58**: 8444-8462, 2015.
19. Gao M, Kong D, Clearfield A, Zheng QH: Synthesis of carbon-11 and fluorine-18 labeled N-acetyl-1-aryl-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline derivatives as new potential PET AMPA receptor ligands. *Bioorg Med Chem Lett*, **16**: 2229-2233, 2006.
20. Miyazaki T, Nakajima W, Hatano M, et al.: Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography. *Nat Med*, **26**: 281-288, 2020.
21. Arisawa T, Miyazaki T, Ota W, et al.: [¹¹C]K-2 image

with positron emission tomography represents cell surface AMPA receptors. *Neurosci Res*, **173**: 106-113, 2021.

and radiation dosimetry of the positron emission tomography probe for AMPA receptor, [¹¹C]K-2, in healthy human subjects. *Sci Rep*, **11**: 1598, 2021.

22. Hatano M, Miyazaki T, Ishiwata Y, et al.: Biodistribution

Abstract

TRANSLATIONAL APPROACH USING A NOVEL PET TRACER RECOGNIZING AMPA RECEPTORS TO ELUCIDATE THE MECHANISMS UNDERLYING NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS

Tomoyuki MIYAZAKI

*Department of Physiology,
Yokohama City University Graduate School of Medicine*

The brain changes “plastically” in response to external stimuli such as memory and learning, and its core function is governed by the AMPA receptors that control excitatory neurotransmission. AMPA receptors are ion channel-coupled glutamate receptors, and the robustness of a neural network is defined by the amount of AMPA receptors expressed at synapses. In several animal studies, multiple neuropsychiatric animal models have been examined to determine how AMPA receptors regulate neuronal functions and, further, how those functions are disrupted in the pathophysiology of psychiatric disorders. However, how AMPA receptors behave in the living brains of patients with neuropsychiatric disorders has remained unknown because there has been no means of verifying them. This paper outlines the AMPA receptor that plays a central role in excitatory signaling in the brain. Furthermore, the development of [¹¹C]K-2, a PET drug that enables visualization of the AMPA receptors in living human brains that we were the first in the world to develop, is presented.