

## 《原 著》

 $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 ポジトロン CT による in vivo  
ベンゾジアゼピン・レセプターの研究

篠 遠 仁\*      山崎統四郎\*      井上 修\*      伊藤 高司\*  
橋本 謙二\*      館野 之男\*      池平 博夫\*      鈴木 和年\*\*  
梶田 義彦\*\*\*

**要旨** 正常ボランティア 15 名を対象として  $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 の臨床治験を行い、有効性および安全性を評価した。 $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 の脳内移行性は良好であり、大脳皮質にでもっとも高い取り込みが見られた。トレーサー投与初期にはトレーサーの分布は大脳皮質、基底核、視床、小脳で高く正常脳血流の分布と相似していたが、時間経過とともに大脳皮質でのトレーサーの集積が目立つようになり、小脳、基底核、視床での集積は中等度で、脳幹部では低いなど in vitro の検索によるベンゾジアゼピン・レセプターの分布 ( $B_{\text{max}}$ ) と相似するものとなった。飽和実験ではコントロール実験と比較しトレーサー投与後 20 分の時点の大脳皮質の放射能は 20~30% にまで減少した。一時間にて投与されたトレーサーの約半分が尿中に排泄された。

## I. はじめに

ベンゾジアゼピン系薬剤は、抗不安薬、睡眠薬、抗けいれん薬として広く臨床に用いられている。ベンゾジアゼピン系薬剤には、脳内に特異的作用部位“レセプター”が存在し<sup>1~3)</sup>、レセプターに対する内在性リガンドの存在も推定されている<sup>2,4)</sup>。動物実験ではけいれん<sup>5,6)</sup>、ストレス負荷<sup>7,8)</sup>、薬物投与におけるベンゾジアゼピン・レセプターの変化<sup>9,10)</sup> が報告され、人の剖検脳における検索でもハンチントン舞踏病<sup>11~13)</sup>、アルツハイマー病<sup>14)</sup> などにおいてベンゾジアゼピン・レセプターの異常が指摘されている。

ポジトロン標識薬剤およびポジトロン CT を用いての人の in vivo におけるベンゾジアゼピン・レセプターの測定を行うことができれば、人間の

脳機能の解明、神経精神疾患の病態、原因究明、レセプター占有と薬理効果との関係などの薬理学的研究に多くの情報をもたらすものと期待される。

Ro 15-1788 は、ベンゾジアゼピンのアンタゴニスト<sup>15,16)</sup> であり、1983 年 Mazière らによって  $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 の合成の報告がされている<sup>17)</sup>。ポジトロン CT を用いたヒトにおける実験により、 $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 は in vivo においても特異的結合の割合の高い優れたトレーサーであることが示されている<sup>18,19)</sup>。また最近人における動態の報告もなされた<sup>20)</sup>。

われわれは、先に  $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 の前臨床段階の評価を行い報告した<sup>21)</sup>。今回、正常ボランティア 15 名を対象とし、 $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 の臨床治験を行い脳内および全身のトレーサーの動態を測定し、有効性および安全性の評価を行ったので報告する。

## II. 対象および方法

対象は 21 歳より 70 歳までの健康成人男性 15 名である (20 歳代 9 名、30 歳代 1 名、40 歳代 1 名、50 歳代 2 名、60 歳代 1 名、70 歳代 1 名)。被験者には検査前に十分な検査内容、目的の説明が行わ

\* 放射線医学総合研究所臨床研究部

\*\* 同 サイクロトン管理課

\*\*\* 同 特別研究員

受付: 60 年 6 月 20 日

最終稿受付: 60 年 8 月 14 日

別刷請求先: 千葉市六川 4 丁目 9-1 (☎ 260)

放射線医学総合研究所臨床研究部

篠 遠 仁

れ承諾が得られた。被験者には薬物を常用している者はなく、検査前 2 週間以内に特別な薬は服用していない。各被験者の体重は理想体重の  $-12 \sim +11\%$  の範囲にあった。

$^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 は、Ro 15-1788 の N-desmethyl 体のメチル化により合成し規格試験を行ったのち臨床に供された<sup>22)</sup>。比放射能は規格試験時に  $280 \sim 3,180 \text{ mCi}/\mu\text{mol}$  であった。

脳内動態の測定はポジトロジカ II<sup>23)</sup> により行った。被験者はスキャナー台に安静閉眼状態にて仰臥し、5 スライスのうち最も下位のスライスが眼窩外耳孔線上 10 mm となるよう位置決めをおこなった。透過スキャンを行ったのち、あらかじめ確保された肘静脈より  $2.1 \sim 9.5 \text{ mCi}$  (投与時比放射能  $64 \sim 1,740 \text{ mCi}/\mu\text{mol}$ ,  $0.9 \sim 16.2 \text{ g}$ ) の  $^{11}\text{C}$ -Ro

15-1788 を投与した。トレーサー投与直後より 1 分間のダイナミックスキャンを  $20 \sim 40$  回繰り返した。これらのデーターより検出器の感度補正、体内吸収補正、偶発同時計数の補正の後 18 mm ごと 5 スライスの画像再構成を行った。再構成画像は日立社製データー処理装置 HARP に転送し、減衰補正を行った後、脳内各領域にライトペンにて関心領域を設け時間放射能曲線を作成した。また 1 分間のダイナミックスキャンの画像を複数重ね合わせるにより任意の測定時間の画像を作成した。

トレーサーの投与後 1 分より、経時的に  $4 \sim 15$  回静脈採血を行い、血液中総放射能およびジクロロメタンまたはクロロホルムにより抽出された分画の放射能をウエル型カウンタで測定した。

$^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$  標準溶液を用いた実験によりキャリ

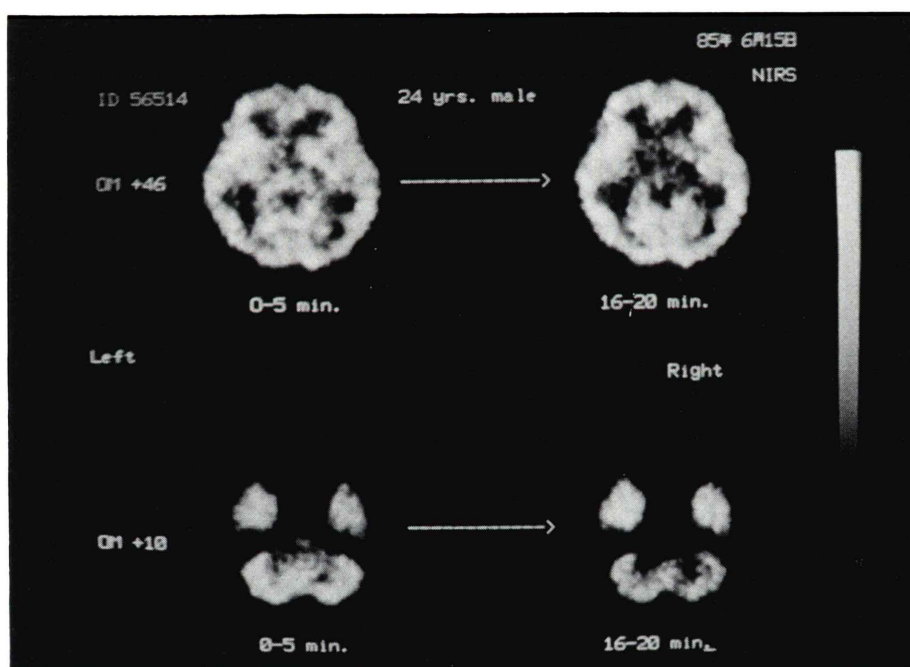


Fig. 1 PET scan of a 24-year-old male volunteer following intravenous injection of carbon-11-labeled Ro 15-1788. Initially (0-5 min.), the cerebral cortex, the basal ganglia and the thalamus were clearly visible. The radioactivity increased in the cerebral cortex at the later time of the study (16-20 min.), whereas the accumulation of  $^{11}\text{C}$  in the basal ganglia and the thalamus began to decrease. The radioactivity in the cerebellar cortex was initially (0-5 min.) higher than that in the temporal cortex. This pattern was reversed later (16-20 min.). These images were cross-scaled.

ブレーション係数を求め、脳内放射能濃度および血液中放射能濃度を投与したトレーサの放射能との比により現した (% DOSE/ml).

2名の被験者におき、トレーサ投与後の全身分布をガンマカメラ (GE 社製 Maxi Camera 400 AC/T) にて撮影した。コリメーターは高エネルギー用のもの (MG 2503 BB) を用いた。

4名の被験者では、検査終了後に排尿させ尿中放射能を測定した。

3名のボランティアにトレーサ投与 30 分前に非標識の Ro 15-1788 をそれぞれ 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.1 mg/kg 経口にて服用させ脳内動態をコントロール実験と比較した。

### III. 結 果

トレーサ投与初期には  $^{11}\text{C}$  の分布は大脳皮質、基底核、視床および小脳にて高かった。その後の脳内各領域のトレーサの動態は異なり、しだいに大脳皮質における  $^{11}\text{C}$  の集積が目立つようになった。大脳皮質の中では後頭葉内側部にてやや高いほかはおおよそ一様の分布が見られた (Fig. 1)。大脳皮質の時間放射能曲線のピークはトレーサ投与後 5~11 分 ( $n=13$ ) にあり、さらに 5~11 分平衡を保った後、徐々に低下した。前頭皮質ではピークで  $9.3 \pm 2 \times 10^{-3} \% \text{ DOSE/ml}$  の取り込みが見られた。基底核、視床、小脳の放射能はピークが 2~7 分にあり、基底核、視床では 1~6 分平衡を保った後、小脳では 3~9 分平衡を保った後、大脳皮質と比較してすみやかに低下した (Fig. 2)。脳幹のピークは 1~3 分にありピーク値でも  $3.3 \pm 1.1 \times 10^{-3} \% \text{ DOSE/ml}$  と低かった。白質のピークは 2~7 分にあり、ピークで  $5.2 \pm 1.6 \times 10^{-3} \% \text{ DOSE/ml}$  の取り込みが見られた (Table 1)。

血液中総放射能は 6 分程度まですみやかに低下し、その後徐々に低下または一過性に軽度上昇するものもあった (10~20 分の平均傾斜  $1.1 \pm 1.5 \% \text{ min}^{-1}$ ,  $n=11$ )。血液中総放射能と有機溶媒中に抽出された分画の放射能との差は 3~8 分にて徐々に開大した。有機溶媒中に抽出された分画の放射能の 10~20 分における平均傾斜は  $3.2 \pm 1.2 \% \text{ min}^{-1}$ 。

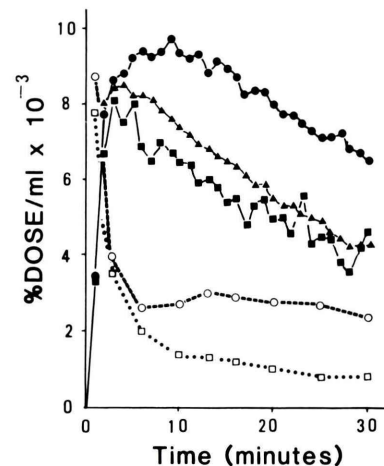


Fig. 2 Time activity curves in some regions of the brain and the blood. The data shown are from a 24-year-old male and are a qualitative representation of the entire group. ROI (region of interest) of the frontal cortex and the basal ganglia were placed in the left hemisphere at the OM +46 mm level, as no asymmetric accumulation of  $^{11}\text{C}$  was observed. ROI of the cerebellar cortex was placed at the OM +10 mm level. (●—●) Frontal cortex, (■—■) Basal ganglia, (▲—▲) Cerebellar cortex, (○---○) Total blood and (□.....□) Organic solvent extracted fraction.

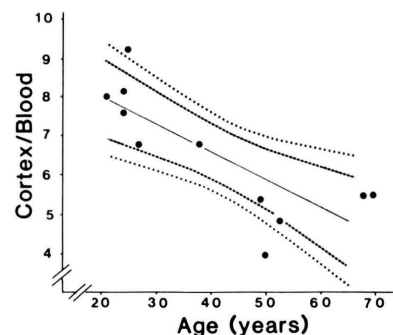
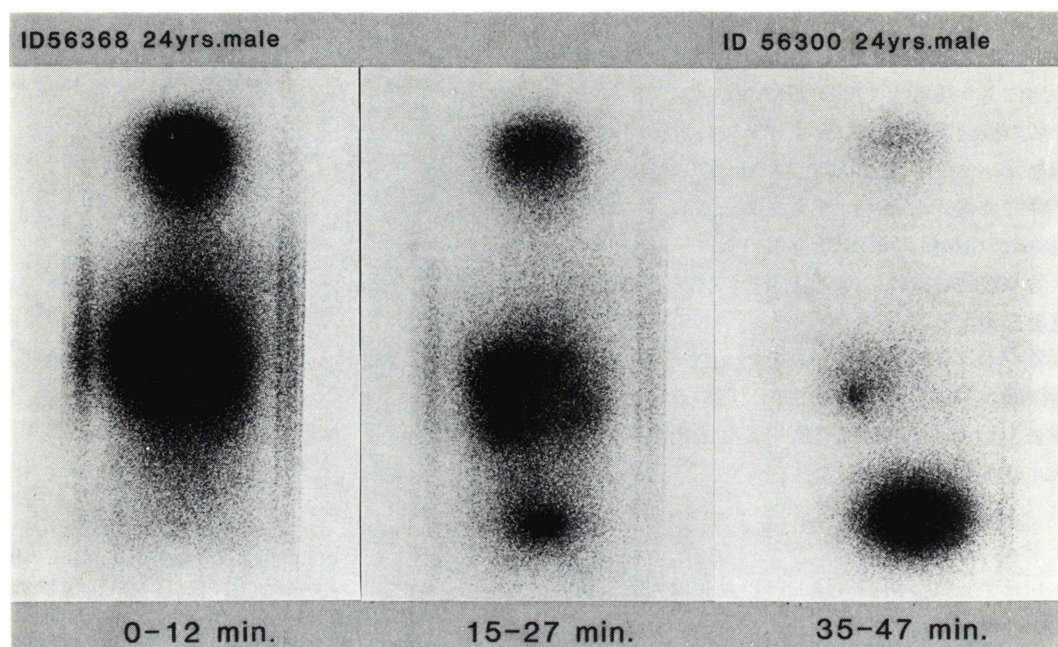


Fig. 3 Age related-decline in Frontal cortex/Blood ratio of  $^{11}\text{C}$  radioactivity at 20 minutes post-injection. The data was fitted to a straight line ( $Y=9.38-0.07X$ ). The lines (-----) (.....) show 99 and 95 percent confidence limits to the regression line respectively.





**Fig. 4** Whole body scan of two 24-year-old male volunteers after the intravenous injection of carbon-11-labeled Ro 15-1788. At 0-12 minutes postinjection, high accumulation of  $^{11}\text{C}$  was in the head, the lower thoracic and the upper abdominal region. At 15-27 minutes, high accumulation of  $^{11}\text{C}$  was observed in the brain and the liver. Small amount of  $^{11}\text{C}$  was observed in the gallbladder and in the urinary bladder. At 35-47 minutes, the highest accumulation of  $^{11}\text{C}$  was in the urinary bladder and small amount of  $^{11}\text{C}$  was accumulated in the gallbladder. The relative distribution of  $^{11}\text{C}$  in the brain and the liver was considerably low at this time. The decay correction of  $^{11}\text{C}$  was not performed in these images.

$\text{min}^{-3}$  ( $n=11$ ) であった。トレーサー投与後 20 分で血液中総放射能は  $3.2 \pm 1.0 \times 10^{-3} \% \text{DOSE/ml}$  であり、有機溶媒中に抽出された分画の放射能は  $1.3 \pm 0.2 \times 10^{-3} \% \text{DOSE/ml}$  であった。20 分の時点における前頭皮質と有機溶媒抽出分画の放射能比は  $6.5 \pm 1.6$  ( $n=11$ ) であった。なお被験者を 20 歳代 ( $n=5$ ) と 50 歳以上 ( $n=4$ ) との二群に分けると前頭皮質と有機溶媒抽出分画の放射能の比は  $7.9 \pm 0.9$  であり、後者では  $5.1 \pm 0.6$  であった (Fig. 3)。

4 名の被験者におけるトレーサーの尿中排泄量は、トレーサー投与後の 30 分の時点では 10% ( $n=2$ )、40 分の時点で 36% ( $n=1$ )、1 時間の時点では 47% ( $n=1$ ) であった。

全身スキャンでは 0~12 分には脳および下胸部より上腹部にかけて高いトレーサーの集積が見ら

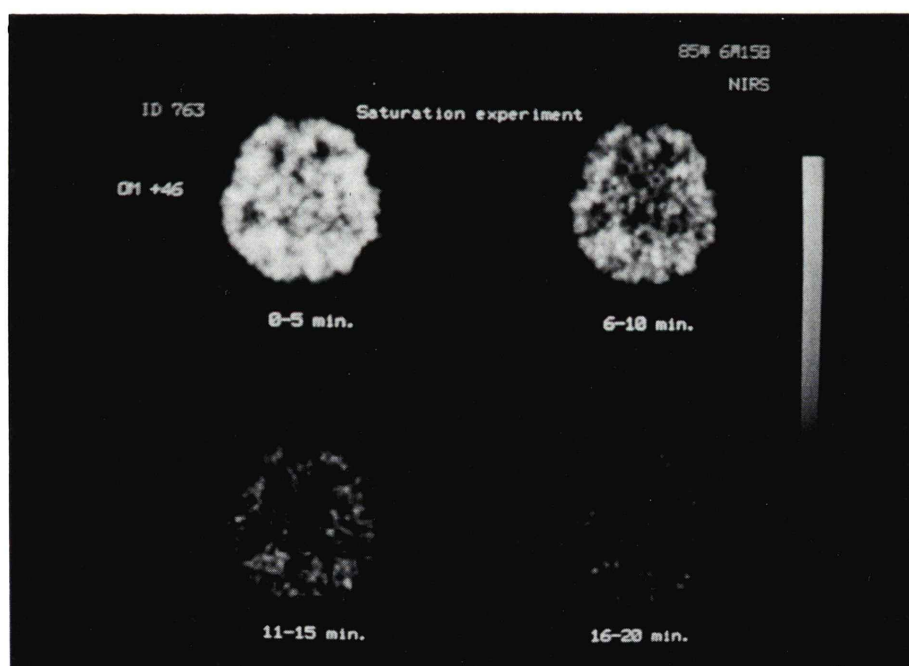
れ、15~27 分には脳および肝に高いトレーサーの集積が見られ、一部は胆嚢および膀胱に排泄が開始されていた。35~47 分には脳および肝のトレーサーは減少しており多くは膀胱に集積し、一部は胆嚢に集積していた (Fig. 4)。

飽和実験において、0.5 mg/kg、1.1 mg/kg の非標識の Ro 15-1788 を服用した 2 名の被験者では、脳内各領域とも同様に放射能のピークはトレーサー投与後 2 分にあり、すみやかに低下した。20 分の時点における脳内各領域の放射能分布はおおよそ一様となっていた (Table 1, Fig. 5)。20 分の時点における前頭皮質の放射能はコントロール実験と比較し、0.3 mg/kg、0.5 mg/kg、1.1 mg/kg を服用した 3 名の被験者におきそれぞれ 48%、22%、31% にまで減少した。20 分の時点における大脳

**Table 1** Brain uptake of  $^{11}\text{C}$  and its peak in control experiments and saturation experiments

Structure		2 min. (%DOSE $\times 10^{-3}$ )	Peak point (minutes)	Peak height (%DOSE $\times 10^{-3}$ )	20 min. (%DOSE $\times 10^{-3}$ )
Frontal cortex	(control)	$7.3 \pm 1.9$	$8.3 \pm 2.0$	$9.3 \pm 2.3$	$8.1 \pm 2.0$
	(saturation)	$6.1 \pm 2.3$	2	$6.1 \pm 2.3$	$1.9 \pm 0.8$
Temporal cortex	(control)	$7.7 \pm 2.0$	$9.2 \pm 2.1$	$9.7 \pm 2.5$	$8.7 \pm 2.2$
	(saturation)	$6.4 \pm 2.0$	2	$6.4 \pm 2.0$	$2.2 \pm 0.8$
Occipital cortex	(control)	$8.6 \pm 2.2$	$8.3 \pm 1.7$	$10.8 \pm 2.7$	$9.2 \pm 2.5$
	(saturation)	$7.0 \pm 2.1$	2	$7.0 \pm 2.1$	$2.2 \pm 0.8$
Basal ganglia	(control)	$7.5 \pm 1.8$	$4.4 \pm 1.3$	$8.4 \pm 1.9$	$5.6 \pm 1.2$
	(saturation)	$5.8 \pm 2.1$	2	$5.8 \pm 2.1$	$1.5 \pm 0.7$
Thalamus	(control)	$6.8 \pm 1.9$	$4.2 \pm 1.3$	$7.6 \pm 2.1$	$5.1 \pm 1.9$
	(saturation)	$6.1 \pm 2.0$	2	$6.1 \pm 2.0$	$1.9 \pm 0.8$
Cerebellum	(control)	$7.1 \pm 1.7$	$4.1 \pm 1.0$	$7.6 \pm 2.1$	$5.5 \pm 1.9$
	(saturation)	$5.9 \pm 1.1$	2	$5.9 \pm 1.1$	$1.9 \pm 0.8$
Brain stem	(control)	$3.4 \pm 1.2$	$2.1 \pm 0.5$	$3.3 \pm 1.1$	$2.1 \pm 0.8$
	(saturation)	$2.9 \pm 0.1$	2	$2.9 \pm 0.1$	$1.8 \pm 0.9$
White matter	(control)	$4.6 \pm 1.2$	$4.5 \pm 1.5$	$5.2 \pm 1.6$	$3.6 \pm 1.0$
	(saturation)	$4.2 \pm 1.2$	2	$4.2 \pm 1.2$	$1.9 \pm 0.5$

(mean  $\pm$  S.D., control experiment; n=13, saturation experiment; n=2)



**Fig. 5** Serial images in the saturation experiment. This subject, a 53-year-old male, took 1.1 mg/kg of cold Ro 15-1788 30 minutes prior to injection orally. These images show rapid decrease of  $^{11}\text{C}$  through out the brain.

皮質と血液 (有機溶媒抽出分画) との放射能の比は 1.1 mg/kg を服用した被験者において 1.5 と低かった。

検査後 1 名の被験者でごく軽度のふらつき感を訴えたものがあったが、他には本検査による異常を訴えた者はなく、7 名の被験者において行った検査前後の一般血液検査でも異常を認めた者はいなかった。

#### IV. 考 察

$^{11}\text{C-Ro 15-1788}$  静注後、脳内放射能はすみやかに上昇し高い取り込みが見られ、本トレーサーの脳内移行性は良好であると考えられた。

トレーサー投与後 5 分程までは、大脳皮質、基底核、視床、小脳にトレーサーの集積が高く、正常人における脳血流の分布<sup>24,25)</sup>と相似する分布であった。10 分以後では、基底核、視床、小脳のトレーサーの集積は減少し大脳皮質との差が明瞭となり、脳幹ではトレーサーの集積がきわめて低いなど、*in vitro* の検索による人脳のベンゾジアゼピン・レセプターの分布 (maximum number of binding sites)<sup>3,11,26)</sup>と相似するものとなった。なお、白質のほうが脳幹に比べトレーサーの分布が高いのは部分容積効果により灰白質が混入するためと考えられた。

Ro 15-1788 は正常人に単独で投与された場合には作用をもたず<sup>27,28)</sup>、被験者に負担をかけずに飽和実験を行うことができた。十分なキャリアーを加えた飽和実験時の脳内放射能は【血液中+フリー+非特異的結合】のトレーサーの放射能を反映したものと考えられる。またコントロール実験との差は特異的結合を反映したものと考えられる。このことより、コントロール実験においてトレーサー投与初期には【血液中+フリー+非特異的結合】のトレーサーの放射能の占める割合が高いが時間経過とともに特異的結合したトレーサーの放射能の占める割合が高くなり、脳内各領域のベンゾジアゼピン・レセプターの分布に相関したイメージが現れるものと思われる。なおトレーサー投与後 20 分の時点における大脳皮質での特異的結

**Table 2** Estimated exposure dose by injection of  $^{11}\text{C-Ro 15-1788}$  in human (MIRD method)<sup>21)</sup>

Organ	mRad/mCi
Adrenal gland	6.2
Bladder	51
Small intestine	78
Large intestine	6.3
Kidney	12
Liver	9.7
Lung	4.3
Pancreas	3.8
Spleen	3.6
Testis	2.9
Ovary	8.9
Thymus	3.2
Thyroid	4.8
Uterus	5.8
Breast	0.9
Skull	5.8
Ribs	1.6
Spine	5.8
Pelvis	3.6
Arm bone	4.8
Leg bone	8.5
Red marrow	3.1

合の占める割合は 70~80% と考えられる。さらに大量のキャリアーを加えた場合には脳内放射能の減少がさらにすみやかになる可能性もあるが、本実験の結果はトレーサー投与後 10 分の時点で 0.05 mg/kg の非標識 Ro 15-1788 を静注して displacement を行った Samson らの結果<sup>20)</sup>と一致している。 $^{11}\text{C-Ro 15-1788}$  は比較的短い検査時間において特異的結合の割合が高い分布を得ることができ、レセプターの異常、変化をとらえるのに優れたトレーサーであるといえよう。

また本トレーサーは約 5 mCi の投与により十分な情報を得ることができ被曝線量は少なくすむものと考えられた (Table 2)。

トレーサー投与後 3~8 分に血液中総放射能濃度と有機溶媒にて抽出される分画との差が開いてくるが、これは  $^{11}\text{C-Ro 15-1788}$  が代謝され水溶性の代謝産物が生じてくるためと考えられる。ヒヒを用いた実験にて約 80 分までは脱メチル化は起こらないことが報告されており<sup>19)</sup>、代謝は主に



エステル基が加水分解される形で行われるのであろう。有機溶媒中に抽出された分画の放射能はほとんど未変化の  $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 であると考えられた。血液中総放射能が一過性に軽度上昇することがあるのは末梢臓器（肝など）より代謝産物が血液中に放出されるためと推定される。投与されたトレーサーの一部は胆汁中に排泄され大部分は水溶性代謝産物として腎よりすみやかに排泄されるものと考えられる。トレーサーの尿中への排泄はすみやかであるので検査後直ちに排尿させることにより被曝線量をさらに軽減させることができる。

大脳皮質と血液（有機溶媒抽出分画）との放射能の比が若年群と中高年群とで異なる。これは両者にてレセプターの結合状態が異なる可能性のほか、血液中でトレーサーと蛋白との結合状態が異なる可能性、脳内血流の変化の影響なども考慮しなければならないであろう。老化の脳内レセプターに対する影響は今後追求すべき課題である。

以上  $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 ポジトロン CT 検査は非侵襲的かつ安全な検査であり、in vivo ベンゾジアゼピン・レセプター測定に大きなポテンシャルをもつ方法と考えられた。

## V. まとめ

- 1) 正常ボランティア 15 名を対象として  $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 の臨床治験を行い、本トレーサーの有効性および安全性を検討した。
- 2)  $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 の脳内移行性は良好であり大脳皮質にてもっとも高い取り込みが見られた。
- 3) トレーサー投与後 20 分の時点における脳内分布は in vitro の検索によるベンゾジアゼピン・レセプターの分布と相似するものであった。
- 4) 飽和実験ではコントロール実験と比較しトレーサー投与後 20 分の時点における大脳皮質の放射能は 20~30% にまで低下した。
- 5) 1 時間にて投与されたトレーサーの約半分が尿中に排泄された。
- 6) 本検査による特別な副作用は認められなかった。

謝辞：Ro15-1788 および N-desmethyl 体を供与してくださった日本ロッシュ株式会社ならびに貴重な助言をいただいた中村圭二、岡田敏一両博士に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Möhler H, Okada T: Benzodiazepine receptor: Demonstration in the central nervous system. *Science* **198**: 849-851, 1977
- 2) Squires RF, Braestrup C: Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature* **266**: 732-734, 1977
- 3) Braestrup C, Albrechtsen R, Squires RF: High densities of benzodiazepine receptors in human cortical areas. *Nature* **269**: 702-704, 1977
- 4) 岡田敏一：ベンゾジアゼピン・レセプター。神経精神薬理 **2**: 5-16, 1980
- 5) Paul SM, Skolnick P: Rapid changes in brain benzodiazepine receptors after experimental seizures. *Science* **202**: 892-894, 1978
- 6) Robertson HA: Audiogenic seizures: Increased benzodiazepine receptor binding in a susceptible strain of mice. *Eur J Pharmacol* **66**: 249-252, 1980
- 7) Medina JH, Novas ML, Wolfman CNV, et al: Benzodiazepine receptors in rat cerebral cortex and hippocampus undergo rapid and reversible changes after acute stress. *Neurosci* **9**: 331-335, 1983
- 8) Soubrie P, Thiebot MH, Jobert A, et al: Decreased convulsant potency of picrotoxin and pentetrazol and enhanced ( $^3\text{H}$ ) Flunitrazepam cortical binding following stressful manipulations in rats. *Brain Res* **189**: 505-517, 1980
- 9) Medina JH, Novas ML, Robertis ED: Chronic Ro 15-1788 treatment increases the number of benzodiazepine receptors in rat cerebral cortex and hippocampus. *Eur J Pharmacol* **90**: 125-128, 1983
- 10) Rosenberg SHC, Chiu TH: Decreased  $^3\text{H}$ -Diazepam binding in a specific response to chronic benzodiazepine treatment. *Life Sci* **24**: 803-804, 1979
- 11) Möhler H, Okada T: The benzodiazepine receptor in normal and pathological human brain. *Brit J Psychiat* **133**: 261-268, 1978
- 12) Reisine TD, Wastek GJ, Speth RC, et al: Alterations in the benzodiazepine receptor of Huntington's diseased human brain. *Brain Res* **165**: 183-187, 1979
- 13) Walker FU, Young AB, Penney JB: Benzodiazepine and GABA receptors in early Huntington's disease. *Neurology (Cleaveland)* **34**: 1237-1240, 1984
- 14) Owen F, Poulter M, Waddington JL, et al: ( $^3\text{H}$ )Ro 05-4864 and ( $^3\text{H}$ )Flunitrazepam binding in kainate-lesioned rat striatum and in temporal cortex of brains from patients with senile dementia of the

- Alzheimer type. *Brain Res* **278**: 373–375, 1983
- 15) Hunkeler W, Möhler H, Pieri L, et al: Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature* **290**: 514–516, 1981
- 16) Bonetti EP, Pieri L, Cumin R, et al: Benzodiazepine antagonist Ro 15-1788: Neurological and behavioral effects. **78**: 8–18, 1982
- 17) Mazière M, Hantraye P, Prenant C, et al: Synthesis of Ethyl 8-Fluoro-5,6-dihydro-5-( $^{11}\text{C}$ )methyl-6-oxo-4H-imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepine-3-carboxylate (Ro 15-1788- $^{11}\text{C}$ ) A specific radioligand for the in vivo study of central benzodiazepine receptors by positron emission tomography. *Int J Appl Radiat Isot* **35**: 973–976, 1984
- 18) Mazière M, Prenant C, Sastre J, et al:  $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 et  $^{11}\text{C}$ -Flunitrazepam, deux coordinats pour l'étude par tomographie par positons des sites de liaison des benzodizépines. *C R Acad Sc Paris Série III* **296**: 871–876, 1983
- 19) Hantraye P, Kajima M, Prenant C, et al: Central type benzodiazepine binding sites: A positron emission tomography study in the baboon's brain. *Neurosci Lett* **48**: 115–120, 1984
- 20) Samson Y, Hantraye P, Baron JC, et al: Kinetics and displacement of ( $^{11}\text{C}$ )Ro 15-1788, a benzodiazepine antagonist, studied in human brain in vivo by positron tomography. *Eur J Pharmacol* **110**: 247–251, 1985
- 21) 井上 修, 橋本謙二, 山崎統四郎, 他:  $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 の前臨床段階における有効性と安全性の評価. *核医学* **22** (11): 1711–1715, 1985
- 22) Suzuki K, Inoue O, Hashimoto K, et al: Computer-controlled large scale production of high specific activity  $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 for PET studies of benzodiazepine receptors. *Int J Appl Radiat Isot* (in press)
- 23) Takami K, Ueda K, Okajima K, et al: Performance of whole-body, multislice positron computed tomograph—Positologica II—. *IEEE Trans Nucl Sci* **30**: 734–738, 1983
- 24) Yamamoto YL, Meyer E, Menon D, et al: Regional cerebral blood flow measurement and dynamic positron emission tomography. Heiss WD, Phelps ME. eds. *Positron emission tomography*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp. 78–84, 1983
- 25) Grandiè PL, Baron JC, Soussaline F, et al: Coupling between blood flow and oxygen utilization in the normal human brain. *Arch Neurol* **40**: 230–236, 1983
- 26) Luabeya MK, Malateaux JM, Laduron PM: Regional and cortical laminar distributions of serotonin  $\text{S}_2$ , benzodiazepine, muscarinic, and dopamine  $\text{D}_2$  receptors in human brain. *J Neurochem* **43**: 1068–1071, 1984
- 27) Darragh A, Lambe RJ, Scully M, et al: Investigation in man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788. *Lancet* **2**: 8–10, 1981
- 28) Darragh A, Lambe R, Kenny M, et al: Tolerance of healthy volunteers to intravenous administration of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788. *Eur J Clin Pharmacol* **24**: 569–570, 1983



## Summary

### A Study of Benzodiazepine Receptor in Human Brain Using $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 and Positron Emission Tomography

Hitoshi SHINOTOH\*, Toshirou YAMASAKI\*, Osamu INOUE\*, Takashi ITOH\*,  
Kenji HASHIMOTO\*, Yukio TATENO\*, Hiroo IKEHIRA\*,  
Kazutoshi SUZUKI\*\* and Yoshihiko KASHIDA\*\*\*

*\*Division of Clinical Research, \*\*Section of Cyclotron, \*\*\*Senior Research Counselor,  
National Institute of Radiological Sciences  
Address correspondence: Dr. Hitoshi Shinotoh  
Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Science  
9-1, Anagawa 4-chome, Chiba-shi 260, Japan*

A study of benzodiazepine receptor was performed in 15 healthy normal volunteers using carbon-11 labeled Ro 15-1788 and positron emission tomography. The brain kinetics of  $^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 showed a high uptake of the tracer by the brain, the maximum of which was within 20 minutes. The early distribution of the tracer after injection showed a regional distribution similar to that of any perfusion tracer with high activity in the cerebral cortex, the basal ganglia, the thalamus and the cerebellum. The peak of the radioactivity was reached earlier in the basal ganglia, the thalamus and the cerebellum than in the cerebral cortex. The accumulation of  $^{11}\text{C}$  was highest in the cerebral cortex, moderate in the thalamus, the basal ganglia and the cerebellum and low in the brain stem at 20 minutes post-injection. The distribution

of the tracer at 20 minutes post-injection was approximately parallel to the known distribution of benzodiazepine receptors ( $B_{\text{max}}$ ) in human in vitro.

Cold Ro 15-1788 was administered with the dose of 0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg and 1.1 mg/kg in three volunteers 30 minutes prior to injection. The radioactivity in the cerebral cortex were reduced to 48%, 22%, and 31% of those in the control experiments respectively.

About half of the injected tracer was excreted in the urine at 1 hour after injection.

$^{11}\text{C}$ -Ro 15-1788 is a potent radioligand to study benzodiazepine receptors in vivo in human.

**Key words:** Positron emission tomography, Benzodiazepine, Receptor, Ro 15-1788.