248 ｃＡＭＰの関与する細胞内情報伝達の描画を目的としたC-11フォルスコリンの合成

佐々木 徹、千田 道雄（都老人研PET）、池上 四郎、西郡 秀夫（帝京大学薬）、野崎 正（北里大学衛生）

我々はこれまでイノシトールリン脂質関与の細胞内情報伝達の描画を目的としたポジトロン診断薬の開発に関して検討を行なってきたが、今回はｃＡＭＰの関与する細胞内情報伝達に着目し、アデニレートシクラーゼに特異的結合性を示しかつ活性化能を持つフォルスコリンのC-11標識化を試みた。 標識フォルスコリンは７－脱アセチルフォルスコリンのdicyclohexylcarbodiimideおよびdimethylaminopyridine存在下におけるC-11酢酸によるアセチル化反応によって～３０％の放射化学収率で得ることができた。同様の方法によって得られたC-14フォルスコリンをマウスに投与して脳内分布を調べたところ、嗅球、小脳、大脳の順に高い取り込みが認められた。

249 マロン酸合成法及び類似の合成法による^{11}C-標識化合物の合成

小川幸次，新澤和裕，野崎 正(北里大学衛生学部)
佐々木徹，千田道雄(東京都老人研 PET)

マロン酸合成法において，合成条件を検討した結果，種々の置換マロン酸エステル類は$^{11}CH_3I$により10分で定量的にメチル化され，α-$^{11}CH_3$-脂肪酸が50-60分の合成時間で約10%の収率(化学収率 78-80%)で合成可能なことが知れた。 同様に活性メチレンをもつアセト酢酸エチル，アセチルアセトン，シアノ酢酸エチルについても検討した結果，これらも容易にメチル化可能であることがわかった。アセト酢酸エチルからはα-アセトー[β-^{14}C]-プロピオン酸エチルを合成し，さらにこれとチオ尿素との one-pot 反応により5-メチル[$^{14}CH_3$]-6-メチル-2-チオウラシルを得た($^{14}CH_3I$から収率39%)。これらの化合物のマウス体内分布についても調べた。

250 Dextrorphan, DextromethorphanのC-11標識

村上松太郎、高橋和弘、佐々木広、飯田秀博、三浦修一、菅野 巌、上村和夫 (秋田脳研・放射線科)

Dextrorphan, DextromethorohanはNMDA受容体への非競合結合阻害剤であり、DextromethorphanはOpiate Sigma Ligandとしても知られている。これらは分子内にPhenol-O, Amino-Nを有し(Dextrorphan: O-H & N-CH3, Dextromethorphan: O-CH3 & N-CH3)、各々のDesmethyl体の^{11}C-CH3Iによる標識を試みた。原料(O-H, N-H)からはN-CH3体(Dextrorphan)が主生成物 (80 %, EOB)であり、補助塩基の存在下ではO-CH3体(N-desmethyl-Dextromethorphan) が主に生じた(60%, EOB) DextromethorphanはDextrorphanから塩基存在下(20%, EOB) N-desmethyl-Dextromethorphan から塩基非存在下(65%, EOB)の条件で生じた。Dextrorphan, Dextromethorphanを提供して頂いた日本ロシュ（株）に深謝致します。

251 オンライン[^{11}C]メチル化による^{11}C-標識薬剤の合成

岩田 錬、湯浅光秋、Claudio Pascali、高橋俊博、井戸達雄（東北大サイクロ） 谷内和彦（東北大第１薬理）

11C-標識薬剤を合成する上で現在最も重要な反応である[^{11}C]CH_3Iによる[^{11}C]メチル化反応に関し、我々はこの合成反応を自動化に適するようオンライン的に行う新しい方法を開発した。

[^{11}C]CH_3IをHPLC試料注入バルブに組込んだ短いカラムに冷却下吸着させ、次に反応基質を含んだ溶液を導入して加熱下反応を行った。反応後バルブを切換えて反応液をそのままHPLCのカラムに導き迅速に分離精製した。

このオンライン合成法により、[^{11}C]benztropine及び[^{11}C]doxepinを、86%、70%の高い放射化学的収率で得た。現在反応基質の添加法等の改良を加え、他の薬剤への応用を検討中であり、これらも合わせて報告する。

252 光学異性体 ^{11}C標識ニコチンによる脳内ニコチンレセプターイメージングに関する基礎的検討

間賀田泰寛、佐治英郎、米倉義晴、横山陽、小西淳二（京大医・薬）、大桃善朗、田中千秋（大阪薬大）

ニコチンには光学異性体が存在するが、脳内ニコチンレセプターは(S)体に高い親和性を有すると報告されている。今回我々は、(S)-及び(R)-^{11}C-ニコチンを用いる脳内ニコチンレセプターイメージングに関する検討を行い、その結果、両標識体のマウス脳局所分布は大きく異なり、また、非標識体の負荷実験から(S)-^{11}C-ニコチンの分布がレセプター分布を強く反映すると考えられた。また、(S)体の分布から(R)体の分布を差し引くことによりレセプターの多く存在するといわれる部位に高値が認められた。従って、(S)体の分布から主に血流を示すと考えられる(R)体の分布を差し引くサブトラクション法によりＰＥＴによる脳内ニコチンレセプターの選択的なイメージングの可能性が示された。

253 細胞内情報伝達系トレーサー：(C-11)標識DAGの合成および組織分布

藤井 亮，今堀 良夫[1]，脇田 員男，堀井 均，山岸 弘志
柳生 武彦，井戸 達雄[2]，上田 聖[1]，中橋彌光(西陣病院
[1]京都府立医大 脳外科，[2]東北大 ｻｲｸﾛﾄﾛﾝ・RIｾﾝﾀｰ)

簡便な(C-11)標識法として開発されたケテン法を用い1-Palmitoyl 2-(C-11)Butyryl-sn-glycerol, 1-(C-11) Butyryl 2-Palmitoyl-rac-glycerolを合成しその組織分布を調べた。結果、5～35% の収率で得られ純度は 96%以上であった。組織分布では大脳皮質ではrac-体，sn-体での取り込の有意な差はみられなかったが肝臓では 1位に標識されたrac-体が多く取り込まれた。また $^{11}CO_2$として約 10%／30min 呼気より放出された。この結果は各組織による異なった代謝経路の存在を意味し肝臓ではリパーゼの関与が考えられるが脳内ではリパーゼ活性がないことを示唆するものであった。

Presented by Medical*Online