

## 2. PET 放射性医薬品のドラッグデザイン

井 上

修 (放射線医学総合研究所臨床研究部)

PET の最大の利点の一つは、トレーサの多様性に応じて分子レベルでの弁別測定が可能であるという点にあり、ドラッグデザイン上もトレーサの選択性が基本的に重要な目標となる。同時に測定感度と定量範囲も重要な検証事項の一つである。生体内での生化学反応は、インビトロのアッセイ系と比較して複雑であり、実際のトレーサの挙動はインビトロのデータから予測したものと解離する場合もある。今回は、標識基質や標識リガンドを中心として、インビボでの特性を考慮したトレーサのデザインと評価について述べることとする。

### 【トレーサの選択性】

標識基質や標識リガンドの選択性に関しては、それぞれの化合物と対象となる酵素やレセプターとの親和定数の値が参考となるが、平衡下での親和性の大小よりもむしろ2分子結合一解離の速度定数の絶対値の方がより重要な意味を持つ場合が多い。さらに同一の対象を認識すると考えられているトレーサ間においてもインビボの測定値に大きな差が生じる場合もある。例として、<sup>11</sup>C-N-メチルスピペロンと<sup>11</sup>C-ラクロプライド、<sup>11</sup>C-Ro15-1788、<sup>11</sup>C-Ro15-4513との間に認められる相違についてこれまでの検討結果を示す。

### 【トレーサの分子修飾と速度論的性質】

PET で測定しているものは反応のプロセスであり、得られる指標も速度論的指標である。したがって、標識基質や標識リガンドの動力学的性質を知ることは、デザイン上非常に重要である。メタボリックトラッピングの原理を利用した代謝変換型トレーサの場合、基質を分子修飾することにより代謝速度を広範囲にわたり変化させることができ、酵素活性の定量範囲や測定感度などを比較的任意に変化させることができる。一方、標識リガンドについても化学構造を変えることによ

よって2分子結合速度定数( $K_{on}$ )、解離速度定数( $K_{off}$ )を変化させることができる。リガンドの動態特性は、PETにおける測定時間との関係や、あるいは薬物などの負荷試験を導入する際にはきわめて重要な性質であり、 $K_{off}$ の絶対値が大きいほどレセプターの動的変動をよく追跡することができると考えられている。

### 【生体内での反応速度の律速因子】

以上述べたように標識基質や標識リガンドの動力学的特性は、測定対象に対する選択性や定量範囲において基本的に重要な性質であるが、生体内における動力学的特性は組織ホモジネート等を用いたインビトロの実験結果と著しく異なる場合がある。<sup>3</sup>H-QNBとムスカリン性アセチルコリンレセプターとの結合について検討した結果、インビボの系では特に大脳皮質において2分子結合速度を遅くする律速因子が存在することが判明した。今回この律速因子は、情報伝達や代謝の制御にも関与している可能性があり、トレーサのデザイン上興味深い測定対象であると思われる。

### 【トレーサの比放射能と超微量定量】

<sup>11</sup>C や <sup>18</sup>F の半減期は非常に短く、理論的には非常に高い比放射能のトレーサの合成が可能で、従来の<sup>3</sup>H や <sup>14</sup>C 標識化合物では探ることが不可能であった超微量の生化学現象を追跡することができる。この領域の可能性と今後の問題点などについて述べることにする。

すでにきわめて多種類のポジトロントレーサが開発されており、今後予定される新しい化合物の開発や、標識合成技術の開発に伴いその数はますます増えるものと予想される。PET の実用化に際しては、これら多様なトレーサのフレキシブルな供給体制を整備する必要がある。