

## 《技術報告》

SPECT によるドーパミン D<sub>2</sub> 受容体画像化, 定量化のための  
<sup>125</sup>I-IBZM の合成とラット脳内動態

松村 要\* 外山 宏\*\* 中島 弘道\* 市瀬 正則\*\*\*  
 倉見 美規\*\*\*\* 中川 毅\* 前田 寿登\*\* 竹内 昭\*\*  
 古賀 佑彦\*\*

**要旨** <sup>125</sup>I-IBZM はドーパミン D<sub>2</sub> 受容体画像化のために開発された SPECT 用製剤であり, すでにその臨床応用が試みられている. 本剤によるドーパミン D<sub>2</sub> 受容体定量法の開発を目的とした基礎的検討のために <sup>125</sup>I-IBZM を合成し, ラット脳内での分布, 集積率の経時的变化等について検討した. 合成時の酸化剤としてクロラミン-T を用い, 放射化学的収率は 80~90% であり, 放射化学的純度は 81 日後にても 94.7% と良好であった. ラット脳への平均集積率 (% dose/g) は静注 60 分後にて, 線条体 1.72, 大脳皮質 0.75, 小脳 0.43 であった. ハロペリドール静注による結合阻害試験にて <sup>125</sup>I-IBZM 静注 60 分後の線条体への集積は非投与群の 40.9% に減少し, 線条体ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体への特異的結合を示した. 線条体と小脳の集積比は時間とともに増加が見られ, <sup>125</sup>I-IBZM による SPECT でのヒト脳ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体の定量化に線条体/小脳比を用いる際にはこの点を考慮する必要があると考える.

(核医学 31: 513-519, 1994)

## I. はじめに

<sup>123</sup>I-(S)-(-)-3-iodo-2-hydroxy-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidiny)methyl]-benzamide (IBZM) は single photon emission computed tomography (SPECT) によるドーパミン D<sub>2</sub> 受容体画像化を目的として 1989 年 Kung ら<sup>1)</sup> により開発された放射性リガンドである. すでに欧米にて行われた基礎的検討<sup>2-4)</sup> によりその実用性, 有用性が証明され, ハンチントン舞蹈病<sup>5,6)</sup>, パーキンソン病<sup>5,7)</sup>, 向精神薬の影響<sup>5,8)</sup> などの臨床的検討についての

報告も見られる.

SPECT によるヒト脳の受容体画像化において, 受容体の定量化は重要であると考えられるが, それは必ずしも容易ではなく<sup>9)</sup>, 用いるリガンドの性状についての十分な基礎的検討が必要である. 本研究の目的は <sup>125</sup>I-IBZM を合成し, ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体の定量法開発を前提として, そのラット脳内での分布, 経時的变化等について検討することである.

## II. 方 法

<sup>125</sup>I-IBZM 合成のフローチャートを Fig. 1 に示す. 非標識 BZM は Toronto 大学 Mount Sinai 病院放射線科が Pennsylvania 大学の Dr. Kung より購入したものから提供を受けた. <sup>125</sup>I (NEN 第一化学薬品) での標識は Kung ら<sup>10)</sup> の方法に準じて行ったが, 酸化剤として過酢酸のかわりにクロラミン-T を用い, 反応条件を pH 3.0, 反応時間を 2 分とした. エチルアセートにて <sup>125</sup>I-IBZM

\* 三重大学医学部放射線医学教室

\*\* 藤田保健衛生大学放射線医学教室

\*\*\* Department of Nuclear Medicine, Mount Sinai Hospital, University of Toronto

\*\*\*\* 日本メジフィジックス株式会社中央研究所

受付: 6 年 1 月 7 日

最終稿受付: 6 年 3 月 11 日

別刷請求先: 津市江戸橋 2-174 (☎ 514)

三重大学医学部放射線科

松 村 要

を抽出することにより純度の改善を試みた。エチルアセテートを溶媒として、ペーパークロマトグラフィによる放射化学的純度の検討を行った。

ウイスター系雄性ラット (200–250 g) を用いて

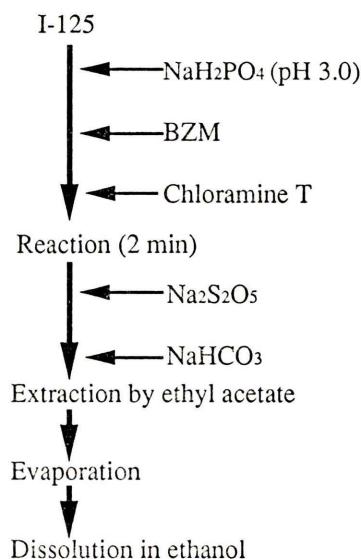


Fig. 1 Flow chart for labeling of  $^{125}\text{I}$ -IBZM.

$^{125}\text{I}$ -IBZM の脳内での動態を検討した。無麻酔にてラットを固定器に固定し、 $^{125}\text{I}$ -IBZM  $10\ \mu\text{Ci}$  (0.37 MBq) を尾静脈より投与し、3, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 300 分にてエーテル麻酔下に断頭した。脳を摘出、ただちに氷冷し、鑷子にて線条体、大脳皮質、海馬、小脳の分画を行い、重量を測定後、ウエルカウンター (アロカ ARC-301B) にて放射活性を計測し、投与量に対する単位重量当たりの集積率 (% dose/g) を求めた。各時間 5–7 匹のラットを用い、mean  $\pm$  SD を求めた。 $^{125}\text{I}$ -IBZM 投与後 30, 60, 120 分にて断頭し、凍結した脳をクライオスタットにて冠状にスライスし、スライドガラスに固定、X 線フィルム (コニカマクロオートラジオグラフィフィルム) に 2 週間曝射してオートラジオグラムを作成した。また、ハロペリドール (1 mg/kg) を  $^{125}\text{I}$ -IBZM 投与 15 分前に静注し、結合阻害試験を行った。

### III. 結 果

#### 1) $^{125}\text{I}$ -IBZM の合成

$^{125}\text{I}$  による BZM の標識に要した時間は  $^{125}\text{I}$  と

Table 1 Regional uptake (% dose/g) of  $^{125}\text{I}$ -IBZM in rat brains (n=5–7)

	Min after injection				
	3	5	10	15	30
Striatum	2.06 $\pm$ 0.53 (1.39)	2.39 $\pm$ 0.32 (1.33)	2.91 $\pm$ 0.13*** (1.68)	2.04 $\pm$ 0.53*** (1.77)	1.94 $\pm$ 0.18***, † (2.51)
Cortex	2.34 $\pm$ 0.78 (1.57)	2.39 $\pm$ 0.41 (1.40)	2.61 $\pm$ 0.07*** (1.51)	1.75 $\pm$ 0.45** (1.52)	1.24 $\pm$ 0.12*** (1.60)
Hippocampus	1.43 $\pm$ 0.45 (0.96)	1.59 $\pm$ 0.33 (0.91)	1.96 $\pm$ 0.28 (1.13)	1.33 $\pm$ 0.35 (1.16)	1.06 $\pm$ 0.09 (1.37)
Cerebellum	1.49 $\pm$ 0.45	1.74 $\pm$ 0.32	1.74 $\pm$ 0.11	1.15 $\pm$ 0.30	0.78 $\pm$ 0.08

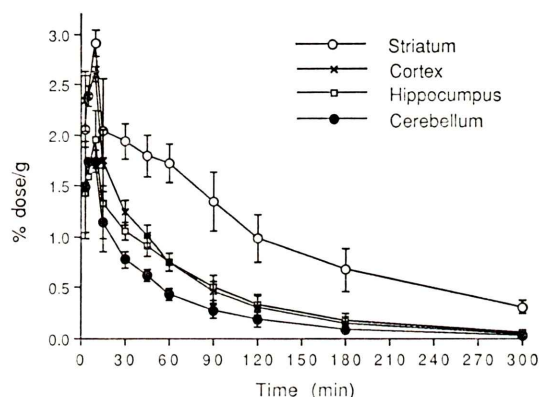
	Min. after injection				
	45	60	90	120	300
	1.81 $\pm$ 0.23***, † (3.00)	1.72 $\pm$ 0.19***, † (4.00)	1.34 $\pm$ 0.29***, † (5.08)	0.98 $\pm$ 0.23***, † (5.71)	0.40 $\pm$ 0.17***, † (8.31)
	1.00 $\pm$ 0.10*** (1.64)	0.75 $\pm$ 0.09*** (1.73)	0.46 $\pm$ 0.11* (1.72)	0.31 $\pm$ 0.11* (1.63)	0.09 $\pm$ 0.05 (1.64)
	0.90 $\pm$ 0.11*** (1.49)	0.75 $\pm$ 0.09*** (1.74)	0.50 $\pm$ 0.12** (1.88)	0.33 $\pm$ 0.10* (1.76)	0.10 $\pm$ 0.05 (1.94)
	0.60 $\pm$ 0.05	0.43 $\pm$ 0.06	0.27 $\pm$ 0.07	0.19 $\pm$ 0.07	0.06 $\pm$ 0.04
					0.02 $\pm$ 0.01

( ) ; Region-to-cerebellum uptake ratios. \*,  $p < 0.05$ , \*\*,  $p < 0.01$ , \*\*\*,  $p < 0.001$  vs. cerebellum. †;  $p < 0.001$  vs. cortex

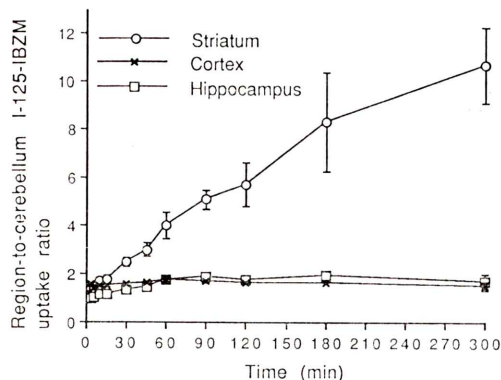
の反応を開始してから約 60 分であった。放射化学的収率は 80~90% であった。合成直後の放射化学的純度は 95.1% であり、エタノール溶液、冷蔵保存にて 1 日後で 95.0%, 24 日後で 94.0%, 81 日後で 94.7% と、安定であった。

## 2) <sup>125</sup>I-IBZM の脳内分布と経時的変化

線条体, 大脳皮質, 海馬, 小脳での <sup>125</sup>I-IBZM の各時間での集積率を Table 1 に示し, その経時的変化を Fig. 2 に示す。いずれの部位にても集積

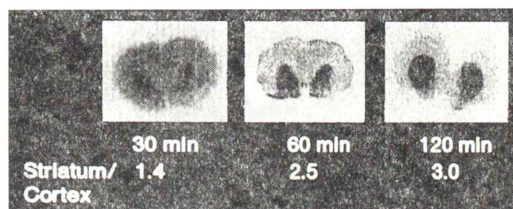


**Fig. 2** Time curves of regional <sup>125</sup>I-IBZM uptake (% dose/g) in rat brains (n=5-7 per time point). The striatal <sup>125</sup>I-IBZM uptake was of 2.9% at 10 min which decreased to approximately 1% at 120 min postinjection.

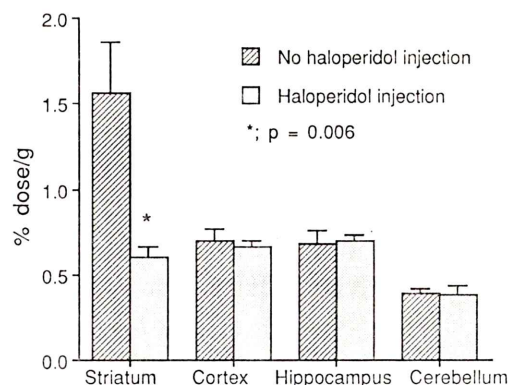


**Fig. 3** Time course of regional uptake of <sup>125</sup>I-IBZM normalized to cerebellar uptake. Striatum-to-cerebellum uptake ratio was 1.7 at 10 min which increased to 5.7 at 120 min.

率は投与 10~15 分にてピークとなり, 15 分後より時間とともに減少した。しかし, 線条体は 10 分以後 300 分にいたるまで小脳よりも有意の高集積を示し ( $p < 0.001$ ), 投与後 60 分にて 1.72% dose/g であり, 小脳の 0.43% dose/g の 4.0 倍であった。大脳皮質への集積率も小脳に比して有意の高値を示したが ( $p < 0.001 \sim 0.05$ ), 線条体への集積率は投与 30 分以後では大脳皮質に比しても有意の高値であった ( $p < 0.001$ )。経時的な集積率の減少には部位による差が見られ, 線条体の減少率は他の部位に比して小さかった。したがって, 線条体の集積率は投与後 90 分にて小脳の 5.1 倍であり, さらに 120 分にて 5.7 倍, 180 分にて 8.3 倍, 300 分にて 10.7 倍と, 増加が見られた (Fig. 3)。



**Fig. 4** In vivo <sup>125</sup>I-IBZM autoradiographs showing coronal section of rat brain. The striatum-to-cortex ratio of <sup>125</sup>I-IBZM uptake significantly increased with time.



**Fig. 5** Regional uptake of <sup>125</sup>I-IBZM at 60 min with and without haloperidol in rat brains (n=3 per time point). Nonradioactive haloperidol injection (1 mg/kg, iv) 15 min prior to <sup>125</sup>I-IBZM injection reduced striatal uptake significantly ( $p=0.006$ ).



オートラジオグラムにても大脳皮質に比して線条体に高い集積が認められたが、線条体/大脳皮質比は 30 分にて 1.4, 60 分にて 2.5, 120 分にて 3.0 と、時間とともに増加した (Fig. 4).

### 3) ハロペリドールによる結合阻害試験

ハロペリドールの前投与により  $^{125}\text{I}$ -IBZM の線条体への集積率は投与 60 分後にて非投与群の 40.9% と有意 ( $n=3$ ,  $p=0.006$ ) に減少し、大脳皮質、海馬とはほぼ同様の集積率となった (Fig. 5). 一方、大脳皮質、海馬、小脳では明らかな結合阻害は見られなかった。したがって、本剤の線条体ドーパミン  $\text{D}_2$  受容体への特異的結合は投与後 60 分にて総結合の 59.1% であった。

## IV. 考 察

パーキンソン病、精神分裂病、ハンチントン舞蹈病等、種々の精神疾患にて、脳受容体の変化が病理学的に検討されていたが、1983 年 Wagner ら<sup>11)</sup> が  $^{11}\text{C}$ -N-methylspiperone による positron emission tomography (PET) でのヒト脳のドーパミン  $\text{D}_2$  受容体の画像化に成功し、ヒトの in vivo での検討が可能となった。それ以来、種々の受容体の画像化が報告されているが<sup>12-15)</sup>、それらの多くは PET を用いたものである。PET には特別な施設を必要とし、経費の点からもその普及には限界があり、SPECT による受容体画像化のためのリガンドの開発が行われている<sup>1,15,16)</sup>。

ドーパミン  $\text{D}_2$  受容体画像化のための PET, SPECT 用リガンドは現在まで  $^{11}\text{C}$ -N-methylspiperone<sup>11)</sup>,  $^{77}\text{Br}$ -p-bromospiperone<sup>17)</sup>,  $^{123}\text{I}$ -IBF<sup>18)</sup>,  $^{123}\text{I}$ -2'-iodospiperone<sup>19)</sup> 等の報告が見られる。それらは、スピペロンおよびその関連物質とベンズアミド系の関連物質に大別できるが、前者は後者に比して特異的結合性が低く、セロトニン受容体との結合が見られること、脳内にて平衡に達するのに時間を要する等の欠点を有する。 $^{123}\text{I}$ -IBZM はベンズアミド系の化合物であり、PET にて臨床応用されている  $^{11}\text{C}$ -raclopride<sup>13)</sup> と類似した化学構造を示す。 $^{123}\text{I}$ -IBZM はすでに米国、カナダ、欧州において臨床応用されているが、わが国では

SPECT による脳受容体画像化用製剤の実用化はなく、できるだけ早期の実用化が望まれる。わが国では、 $^{123}\text{I}$ -IMP,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO 等により SPECT による脳血流の検討が盛んに行われているが、たとえばハンチントン舞蹈病においては発病以前の脳血流に変化が見られない時期に線条体でのドーパミン  $\text{D}_2$  受容体の減少が  $^{123}\text{I}$ -IBZM で証明され<sup>6)</sup>、脳受容体画像化の臨床的意義が示されている。

BZM はすでに、キット法<sup>10)</sup> により特別な装置を必要とせずに容易に  $^{123}\text{I}$  にて標識可能であるが、放射化学的収率は 50% 以下と低値である。本研究の目的の一つは BZM を  $^{123}\text{I}$  にて標識し、その際、若干の工夫、改善を加えることにより放射化学的収率、安定性を改善することであった。Kung ら<sup>10)</sup> の方法と異なる点の一つは酸化剤として過酢酸の代わりにクロラミン-T を用いたことである。クロラミン-T は強力な酸化剤であり種々の化合物のヨード標識に用いられている。しかし、クロラミン-T は副反応を伴って塩化物等の副化合物を生成する傾向が見られ、これを用いての反応には微妙な時間調節が必要である。Kung ら<sup>20)</sup> の検討にてもクロラミン-T による合成では、反応時間が 2 分以上になると、副反応物生成が見られること、また、加えるクロラミン-T の量によって、標識率、放射化学的純度に変化が見られ、その点、過酢酸を用いた方が、反応時間等の影響を比較的受けずに安定した標識率と放射化学的純度を得ることができるとしている。しかし、過酢酸には取り扱い上での制約があり、製品化する場合の安全性を考慮する際に問題となる。そこで、われわれはクロラミン-T を用いて標識を行った。方法で示した反応条件にて、その標識率は良好であり、問題がないことが示された。原法と異なる第二点はエチルアセテートで目的標識体を抽出した後、アルゴンガスでこれを蒸発させ最終的にはエタノール溶液として保存したことである。この処置により、保存溶液内の水分の混合をできるだけ少なくした。このことが、 $^{125}\text{I}$ -IBZM の放射化学的純度が標識 81 日後も低下しなかった理由で

あると考え, <sup>125</sup>I 標識での基礎実験に有利であった。なお, この抽出方法では <sup>125</sup>I-IBZM を非標識前駆体の BZM から分離することができない。しかし, BZM の混入量は比較的少なく, また, その親和性も IBZM より非常に低い<sup>9)</sup> ため, 分離は行わなかった。

脳の画像化を目的とした放射性医薬品開発の際にまず問題になるのは血液脳関門を通過して, ある程度以上の集積率が得られることである。本剤の脳への集積率は, 一般に SPECT 撮像の行われる投与後 30 分より 120 分の間において, 良好な集積率が得られ, 画像化に適当であることが示された。また, ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体濃度の低い小脳, 大脳皮質<sup>5)</sup> に比して, 線条体に有意の高集積が見られ, ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体への特異的結合を示した。Kung ら<sup>1)</sup> のラットでの検討では, 線条体への集積率は投与後 30 分にて 1.99% dose/g であり, 本検討 (1.94% dose/g) と同様の値であった。また, Kung ら<sup>3)</sup> はサルにても検討しており, <sup>123</sup>I-IBZM 静注後 120 分で屠殺して組織内の放射活性を直接計測することにより求めた線条体/小脳比は 4.93 であり, 本検討 (5.71) と同様の値を示した。一方, ヒトでの SPECT による検討では, <sup>123</sup>I-IBZM 投与後 60~120 分の撮像にて線条体/大脳皮質比は  $1.55 \pm 0.05$ <sup>7)</sup>,  $1.58 \pm 0.06$ <sup>9)</sup>,  $1.74 \pm 0.11$ <sup>5)</sup> と報告されており, 本検討結果 (投与後 60 分, 90 分, 120 分でそれぞれ 2.29, 2.91, 3.16) に比して低値であった。線条体という解剖学的に比較的小さな部分への集積を画像にて定量を行うには, SPECT の分解能, 部分容積効果の影響等が特に問題になると考えられ, さらに検討が必要になると思われる。

ブチロフェノン系抗精神病剤であるハロペリドールによる結合阻害試験より求めた本剤のラット脳でのドーパミン D<sub>2</sub> 受容体への特異的結合は投与後 60 分にて総結合の 59.1% であった。また, 結合阻害試験より得られた線条体の非特異的結合は小脳よりも大脳皮質, 海馬の集積率に近く (Fig. 5), SPECT にて非特異的結合の参照部位としては小脳よりも大脳皮質を用いる方が適当であ

ることを示した。

本剤の集積率は大脳皮質, 海馬にても小脳よりも有意の高値を示し, 約 1.5 倍であった (Table 1)。ハロペリドールによる結合阻害試験では大脳皮質, 海馬の集積率の低下は起こらず (Fig. 5), これらの部位に有意なドーパミン D<sub>2</sub> 受容体への特異的結合はないと考えられる。Som ら<sup>21)</sup> の <sup>125</sup>I-IMP によるラットでの検討では集積率の大脳皮質/小脳比は 1.59, 線条体/小脳比は 1.51 であり, 本検討の非特異的結合の比とほぼ一致した。このことより, 非特異的結合は脳血流の分布と一致することが推測され, 受容体の定量化に際しても脳血流の影響を考慮する必要があると思われる。

集積率の線条体/小脳, あるいは, 線条体/大脳皮質比はいかなる時期にても一定とはならず, 時間とともに増加した (Fig. 3)。したがって, SPECT にて線条体/大脳皮質比等により半定量的に受容体濃度を測定する際には投与後の撮像時間を考慮する必要がある, さらに検討が必要と考えられる。

## V. 結 語

1) <sup>125</sup>I-IBZM の合成を行った。その標識収率は 80~90% と良好であり, 放射化学的純度は合成直後にて 95.1%, 81 日後にて 94.7% と安定であった。

2) <sup>125</sup>I-IBZM のラット線条体への集積率は投与後 60 分にて  $1.72 \pm 0.19$  % dose/g と SPECT 撮影に適した集積率を示し, 小脳 ( $0.43 \pm 0.06$  % dose/g) に比して有意に高値であり ( $p < 0.001$ ), 良好なドーパミン D<sub>2</sub> 受容体への特異的結合を示した。

3) ハロペリドールによる結合阻害試験にて <sup>125</sup>I-IBZM の線条体への集積は 40.9% に減少し, 線条体ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体への特異的結合は投与後 60 分にて総結合の 59.1% であった。

4) 線条体/小脳の集積率比は経時的に変化が見られ, SPECT にてドーパミン D<sub>2</sub> 受容体を半定量的に解析する際に問題となると思われた。



本論文の要旨は第 34 回日本核医学会中部地方会 (名古屋市), 第 33 回日本核医学会総会 (宮崎市) にて発表した。

謝辞: BZM を供給していただきました Pennsylvania 大学 Dr. Hank F. Kung, Ph.D., 合成にご協力いただきました Toronto 大学 Dr. James R. Ballinger, Ph.D. に深謝いたします。また, 実験方法についてご教示いただきました第一化学薬品株式会社東海研究所, 島田典招先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Kung HF, Guo Y-Z, Billings J, Xu X, Mach RH, Blau M, et al: Preparation and biodistribution of [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM: A potential CNS D-2 dopamine receptor imaging agent. *Nucl Med Biol* **15**: 195-201, 1988
- 2) Brücke T, Tsai YF, Mclellan C, Singhanyom W, Kung HF, Cohen RM, et al: In vitro binding properties and autoradiographic imaging of 3-iodo-benzamide ([ $^{123}\text{I}$ ]IBZM): A potential imaging ligand for D-2 dopamine receptors in SPECT. *Life Sci* **42**: 2097-2104, 1988
- 3) Kung HF, Pan S, Kung MP, Billings J, Kasliwal R, Reilley J, et al: In vitro and in vivo evaluation of [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM: A potential CNS D-2 dopamine receptor imaging agent. *J Nucl Med* **30**: 88-92, 1989
- 4) Kung HF, Alavi A, Chang W, Kung MP, Keyes JW, Velchik MG, et al: In vivo SPECT imaging of CNS D-2 dopamine receptors: Initial studies with iodine-123-IBZM in humans. *J Nucl Med* **31**: 573-579, 1990
- 5) Brücke T, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Topitz S, Kufferle B, et al: Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: Studies in different neuropsychiatric disorders. *J Cereb Blood Flow Metab* **11**: 220-228, 1991
- 6) Ichise M, Toyama H, Fornazzari L, Ballinger JR, Kirsh JC: Iodine-123-IBZM dopamine D2 receptor and technetium-99m HMPAO brain perfusion SPECT in the evaluation of patients with and subjects at risk for Huntington's disease. *J Nucl Med* **34**: 1274-1281, 1993
- 7) Tatsch K, Schwarz J, Oertel WH, Kirsch CM: SPECT imaging of dopamine D2 receptors with  $^{123}\text{I}$ -IBZM: Initial experience in controls and patients with Parkinson's syndrome and Wilson's disease. *Nucl Med Commun* **12**: 699-707, 1991
- 8) Costa DC, Verhoeff NPLG, Cullum ID, Ell PJ, Syed GMS, Barrett J, et al: In vivo characterization of 3-iodo-6-methoxybenzamide  $^{123}\text{I}$  in humans. *Eur J Nucl Med* **16**: 813-816, 1990
- 9) Toyama H, Ichise M, Ballinger JR, Fornazzari L, Kirsh JC: Dopamine D2 receptor SPECT imaging: basic in vivo characteristics and clinical applications of  $^{123}\text{I}$ -IBZM in humans. *Ann Nucl Med* **7**: 29-38, 1993
- 10) Kung MP, Liu BL, Yang YY, Billings JJ, Kung HF: A kit formulation for preparation of iodine-123-IBZM: A new CNS D-2 dopamine receptor imaging agent. *J Nucl Med* **32**: 339-342, 1991
- 11) Wagner HN, Burns HD, Dannals RF, Wong DF, Langstrom B, Duelfer T, et al: Imaging dopamine receptors in the human brain by positron tomography. *Science* **221**: 1264-1266, 1983
- 12) Frost JJ, Wagner HN, Dannals RF, Ravert HT, Links JM, Wilson AA, et al: Imaging opiate receptors in the human brain by positron tomography. *J Comput Assist Tomogr* **9**: 231-236, 1985
- 13) Farde L, Hall H, Ehrin E, Sedvall G: Quantitative analysis of D-2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science* **231**: 258-261, 1986
- 14) Shinotoh H, Yamasaki T, Inoue O, Itoh T, Suzuki K, Hashimoto K, et al: Visualization of specific binding sites of benzodiazepine in human brain. *J Nucl Med* **27**: 1593-1599, 1986
- 15) Verhoeff NPLG: Pharmacological implications for neuroreceptor imaging. *Eur J Nucl Med* **18**: 482-502, 1991
- 16) Beer HF, Bläuenstein PA, Hasler PH, Delaiaye B, Riccabona G, Bangerl I, et al: In vivo and in vitro evaluation of iodine-123-Ro 16-0154: A new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med* **31**: 1007-1014, 1990
- 17) Crawley JCW, Smith T, Veall N, Zanelli GD, Crow TJ, Owen F: Dopamine receptors displayed in living human brain with  $^{77}\text{Br}$ -p-bromospiperone. *Lancet* **2**: 975, 1983
- 18) Kung MP, Kung HF, Billings J, Yang Y, Murphy RA, Alavi A: The characterization of IBF as a new selective dopamine D-2 receptor imaging agent. *J Nucl Med* **31**: 648-654, 1990
- 19) Saji H, Iida Y, Magata Y, Yonekura Y, Iwasaki Y, Sasayama S, et al: Preparation of  $^{123}\text{I}$ -labeled 2'-iodospiperone and imaging of D<sub>2</sub> dopamine receptors in the human brain using SPECT. *Int J Nucl Med Biol* **19**: 523-529, 1992
- 20) Kung MP, Kung HF: Peracetic acid as a superior oxidant for preparation of [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM: A potential dopamine D-2 receptor imaging agent. *J Labeled Compd Radiopharm* **17**: 691-700, 1989
- 21) Som P, Oster ZH, Yamamoto K, Meinken GE,

Srivastava SC, Yonekura Y, et al: Some factors affecting the cerebral and extracerebral accumula-

tion of N-isopropyl-p-iodo-amphetamine (IAMP). Int J Nucl Med Biol 12: 185-196, 1985

## Summary

### In Vivo Characteristics of IBZM in Rat Brains: An Agent for Quantitative SPECT Imaging of Dopamine D<sub>2</sub> Receptors. Preparation of <sup>125</sup>I-IBZM and Its Biodistribution and Kinetic Properties

Kaname MATSUMURA\*, Hiroshi TOYAMA\*\*, Hiromichi NAKASHIMA\*, Masanori ICHISE\*\*\*, Miki KURAMI\*\*\*\*, Tsuyoshi NAKAGAWA\*, Hisato MAEDA\*\*, Akira TAKEUCHI\*\* and Sukehiko KOGA\*\*

\*Department of Radiology, Mie University School of Medicine

\*\*Department of Radiology, Fujita Health University School of Medicine

\*\*\*Department of Nuclear Medicine, Mount Sinai Hospital, University of Toronto

\*\*\*\*Central Research Laboratory, Nihon Medi-Physics Co., Ltd.

<sup>123</sup>I-(S)-(-)-3-iodo-2-hydroxy-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-benzamide (IBZM) is a CNS dopamine D<sub>2</sub> receptor imaging agent for SPECT and has already been used clinically in the United States, Canada and Europe. However, methods of quantitative SPECT measurement of the D<sub>2</sub> receptor density have not been well established. We performed in vivo biodistribution studies of <sup>125</sup>I-IBZM in rat brains as the first step toward establishment of a basis for quantitative SPECT imaging of D<sub>2</sub> receptors in humans. <sup>125</sup>I-IBZM was prepared by the chloramine-T method. Radiochemical yields were 80 to 90% and radiochemical purity was 94.7% on day 81 after labeling. At 10, 30, 60 and 120 min after injection of the radiopharmaceutical, the percent uptakes (% dose/g) in the rat striatum were 2.9, 1.9, 1.7 and 1.0,

respectively. These kinetic data were considered suitable for SPECT imagings. Pretreatment with haloperidol (1 mg/kg) blocked specific striatal uptake and there was a significant reduction in the uptake to 40.9% of the unblocked uptake at 60 min after injection (p=0.006). The regional IBZM uptake ratio of striatum-to-cerebellum increased steadily from 1.7 at 10 min to 5.7 at 120 min. This suggests that SPECT imaging must be done during fixed time after tracer injection for the semi-quantitative ratio to be meaningful.

**Key words:** <sup>125</sup>I-(S)-(-)-3-iodo-2-hydroxy-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-benzamide (<sup>125</sup>I-IBZM), Single photon emission computed tomography (SPECT), Dopamine D<sub>2</sub> receptor, In vivo biodistribution.