

《原 著》

神経情報伝達系イメージング剤：¹¹C 標識ジアシルグリセロール ——可溶化剤の体内分布に与える影響および被曝線量の推定——

藤井 亮* 今堀 良夫** 井戸 達雄*** 脇田 員男*
 堀井 均* 柳生 武彦* 東 伸郎* 馬渕非砂夫*
 大森 義男** 上田 聖** 金綱 隆弘*

要旨 ¹¹C 標識ジアシルグリセロール (DAG) は、神経情報伝達系イメージング剤として開発され、今まで得られなかったインビボでのセカンドメッセンジャーの画像化が可能となった。ポジトロン CT (PET) による臨床応用を行うためには、静注製剤として製剤化する必要があるが、¹¹C-DAG は水に不溶であり可溶化剤を必要とする。可溶化剤として人血清アルブミン (HSA) および Tween 80 (TW-80) を用い、可溶化剤が体内分布に与える影響について検討を行った。また、臨床応用時の被検者の被曝線量の推定を行った。脳では、TW-80 に比べ HSA を用いた方が約 1.3~1.8 倍 ¹¹C-DAG の取り込み率が高く、肺や脾臓等の網内系では TW-80 を用いた方が高かった。特に肺では TW-80 を用いた方が 2.5~40 倍高い ¹¹C-DAG の取り込み率を示した。また、TW-80 による可溶化では、HSA を用いた場合に比べ組織中からの放射能の排出が遅く、被曝線量の推定でも TW-80 を用いた方が被曝量が多かった。したがって、神経情報伝達系のイメージング、特に高次脳機能の画像解析という点から、可溶化機序の異なるこれらの可溶化剤では、脳の取り込み率が高く、被検者の被曝量の少ない HSA の方が、¹¹C-DAG の可溶化剤として適していることが示唆された。

(核医学 31: 1503–1510, 1994)

I. はじめに

ジアシルグリセロール (DAG) は、神経情報伝達系において細胞外の情報を細胞内へ伝達する際、セカンドメッセンジャーとして重要な役割を担っている^{1,2)}。生体内において DAG は、ホスホリバーゼ C (PL-C) によるホスファチヂルイノシトール

リン酸 (PIP_s) の加水分解により產生され、プロテインキナーゼ C (PK-C)^{3~5)} を活性化することにより種々の細胞応答を導く一方、その調節酵素である DAG キナーゼの作用によりリン酸化され、再び PIP_s として細胞膜に戻ることが知られている (PI 代謝回転)。この PI 代謝回転の動きを測定することにより、各部位における神経の活動状態を示す情報が得られ、種々の神経疾患における情報伝達系異常の病態解明に有用と考えられる。われわれはポジトロン CT (PET) によるセカンドメッセンジャーの画像化を目的として、高い反応性を有する ¹¹C 標識前駆体: ¹¹C-ethylketene の合成方法を開発し、これを用いた “KETENE METHOD” により ¹¹C 標識 DAG の合成を行い報告している^{6~13)}。さらにラットを用いた動物実験では、¹¹C-DAG は

* 西陣病院

** 京都府立医科大学脳神経外科

*** 東北大学サイクロトロン RI センター

受付：6 年 7 月 18 日

最終稿受付：6 年 10 月 21 日

別刷請求先：京都市上京区五辻六軒町西入ル

溝前町 1035 (番 602)

西陣病院放射線科 サイクロトロン室

藤 井 亮

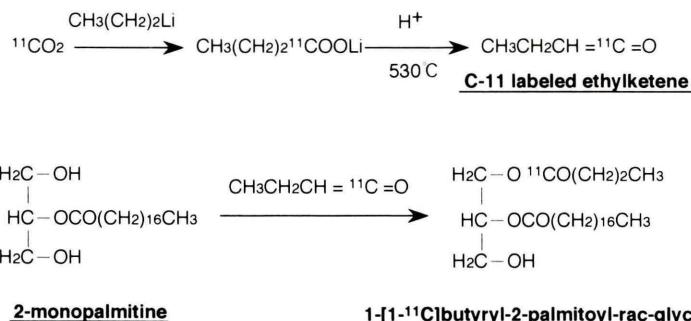


Fig. 1 Schema of ^{11}C -DAG synthetic procedure.
 ^{11}C labeled ethylketene was synthesized using automated synthetic system. 1-[^{11}C]butyryl-2-palmitoyl-rac-glycerol was rapidly synthesized by ^{11}C -ethylketene which has high reactivity to hydroxyl group. ^{11}C -DAG was purified by using separative HPLC.

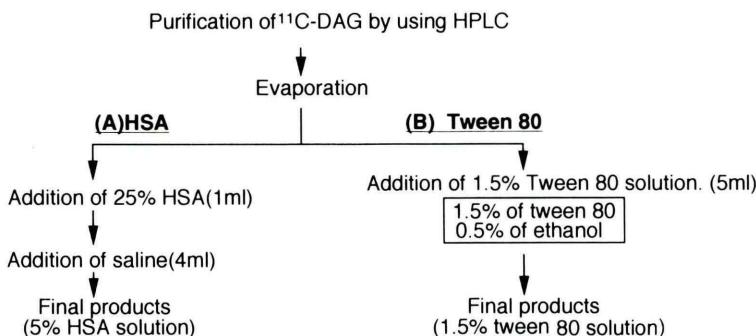


Fig. 2 Preparation procedures of ^{11}C -DAG.
 ^{11}C -DAG was prepared using human serum albumin and Tween 80 (TW-80) as a solubilizer.

内在性 DAG と同様な代謝経路を経て ^{11}C 標識ホスファチジルイノシトールリン酸 (^{11}C -PIPs) として細胞膜に取り込まれ、各部位における神経の活動状態に応じた ^{11}C -DAG の蓄積を示した (membrane trapping mechanism)^{10, 11)}。これらのことから ^{11}C -DAG は、PI 代謝回転に連関して神経の活動状態を反映した情報を提供する新しい薬剤であり、PET による臨床応用を行うことにより、今までに得られなかったインビボでの神経の活動状態を反映したセカンドメッセンジャーの画像化が可能となる。 ^{11}C -DAG を臨床応用するためには注射剤として製剤化を行う必要があるが、 ^{11}C -DAG は脂溶性が高く水に不溶なことから、製剤化する際可溶化剤を必要とする。われわれは、可溶化剤として

Tween 80 (TW-80) および人血清アルブミン (HSA) を用いて、製剤化における ^{11}C -DAG の回収率および体内分布に与える影響について検討を行った。また、体内被曝線量の推定を行った。

II. 方 法

1. ^{11}C -DAGの合成法: サイクロトロン(BC1710, JSW)を用いて $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$ 反応により製造された ^{11}C を、700°C の酸化銅カラムを通じて $^{11}\text{CO}_2$ とした後、液体窒素により冷やされた反応容器にトラップする。終了後ブチルリチウムのエーテル溶液(50 mM, 40 μl)を加え、余剰の未反応のブチルリチウムを加水分解した後、蒸発乾固して ^{11}C -butyric acid のリチウム塩を得る。そこへ

Table 1 Result of ¹¹C-DAG synthesis and preparation

Step procedure	Time [min]	Yield [%]	Purity [%]
Synthesis of ¹¹ C-ethylketene	20~22	22~36 (28.6)*	-
Synthesis of ¹¹ C-DAG	15	28~56 (35.2)*	>98
Preparation HSA	10	60~92 (66.1)*	>98
Tween 80	10	68~74 (70.7)*	>98

*(): average

Table 2 Tissue distribution of ¹¹C-DAG

Organ	Time after I.V. injection				
	1 min	5 min	10 min	20 min	60 min
[A] HSA					(Rat weight: 230g)
Brain	0.31 ± 0.14	0.51 ± 0.08	0.36 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.19 ± 0.04
Heart	1.90 ± 0.54	1.11 ± 0.46	0.46 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.18 ± 0.04
Lung	5.64 ± 2.02	1.48 ± 0.23	1.22 ± 0.29	0.95 ± 0.18	0.24 ± 0.13
Kidney	1.76 ± 0.25	0.97 ± 0.20	0.82 ± 0.02	0.50 ± 0.03	0.35 ± 0.03
Liver	2.21 ± 0.39	2.30 ± 0.63	1.75 ± 0.71	1.06 ± 0.41	0.32 ± 0.20
Pancreas	0.51 ± 0.37	0.75 ± 0.23	0.68 ± 0.08	0.18 ± 0.10	0.34 ± 0.20
Spleen	1.19 ± 0.33	1.70 ± 0.04	1.72 ± 0.07	1.20 ± 0.22	0.23 ± 0.14
Blood	1.43 ± 0.59	0.57 ± 0.20	0.37 ± 0.04	0.32 ± 0.03	0.21 ± 0.03
[B] Tween 80					(Rat weight: 150g)
Brain	0.28 ± 0.01	0.44 ± 0.01	0.28 ± 0.03	0.28 ± 0.04	0.23 ± 0.02
Heart	2.84 ± 0.05	1.81 ± 0.02	0.78 ± 0.17	0.62 ± 0.25	0.48 ± 0.06
Lung	22.16 ± 2.51	18.51 ± 3.78	38.00 ± 10.08	25.23 ± 5.26	43.10 ± 23.08
Kidney	1.23 ± 0.10	1.17 ± 0.25	0.70 ± 0.04	0.61 ± 0.03	0.50 ± 0.02
Liver	1.45 ± 0.67	1.63 ± 0.22	1.84 ± 0.22	2.13 ± 0.61	1.48 ± 0.39
Pancreas	0.60 ± 0.06	1.00 ± 0.12	1.29 ± 0.88	0.67 ± 0.09	0.47 ± 0.03
Spleen	1.92 ± 0.64	3.48 ± 0.46	8.34 ± 2.78	13.98 ± 5.33	4.47 ± 0.87
Blood	3.12 ± 0.04	1.24 ± 0.25	0.76 ± 0.09	0.76 ± 0.19	0.22 ± 0.03

¹¹C-DAG was dissolved in 5% of human serum albumin [A] or 1.5% of Tween 80 [B]. The rats were decapitated and tissues were rapidly removed after IV injection. Tissue weight and radioactivity were measured and uptake values were expressed as % dose/g. Data was presented as average ± s.d. (male: n=2, female: n=2)

HCl ガス (200 ppm) を吹き掛けることにより ¹¹C-butrylic acid が遊離され、530°C の熱分解カラムを通じることにより ¹¹C-ethylketene が気体状で生成される。得られた ¹¹C-ethylketene を、¹¹C-DAG の原料である 2-monopalmitine (2 mg) および触媒としてジメチルアミノピリジン (DMAP: 1 mg) を溶解したジクロロメタン溶液 (0.5 ml) に直接バーピングすることにより、ケテンの高い反応性により 2-monopalmitine の水酸基が瞬時 ¹¹C 標識アシル化

される。反応終了後、溶媒を留去した後 1 ml のエーテルに溶かし、SEPPAK (silicagel, Waters) を通して原料および放射化学的不純物を取り除き、最終的に高速液体クロマト法により分離精製を行った (Fig. 1).

2. 製剤化: HPLC により分離精製後得られた ¹¹C-DAG を減圧乾固した後、次の 2通りの方法により製剤化した (Fig. 2). [A] の方法として、¹¹C-DAG に 1 ml の 25% 人血清アルブミン (ミド

Table 3 Estimation of radiation absorbed dose

Organ	HSA		Tween 80	
	[M50]* ($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)	[J25]** ($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)	[M50]* ($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)	[J25]** ($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)
Adrenal	9.65×10^{-3}	1.24×10^{-2}	1.90×10^{-2}	2.45×10^{-2}
Bladder	5.35×10^{-2}	6.78×10^{-2}	8.38×10^{-2}	1.06×10^{-1}
STM-wall	1.55×10^{-1}	1.98×10^{-1}	3.65×10^{-1}	4.68×10^{-1}
SI-wall	5.04×10^{-3}	6.34×10^{-3}	8.25×10^{-3}	1.04×10^{-2}
ULI-wall	5.34×10^{-3}	6.75×10^{-3}	8.77×10^{-3}	1.11×10^{-2}
LLI-wall	1.25×10^{-1}	1.59×10^{-1}	2.00×10^{-1}	2.52×10^{-1}
Kidney	1.22×10^{-2}	1.57×10^{-2}	1.34×10^{-2}	1.70×10^{-2}
Liver	2.92×10^{-1}	3.74×10^{-1}	3.83×10^{-1}	4.95×10^{-1}
Lung	6.72×10^{-1}	8.68×10^{-1}	6.41×10^0	8.30×10^0
Gonads	3.48×10^{-1}	4.43×10^{-1}	5.57×10^{-1}	7.09×10^{-1}
Pancreas	7.60×10^{-3}	9.81×10^{-3}	1.86×10^{-2}	2.38×10^{-2}
Spleen	2.04×10^{-2}	2.62×10^{-2}	1.80×10^{-1}	2.31×10^{-1}
Thymus	6.23×10^{-3}	8.06×10^{-3}	1.51×10^{-2}	2.00×10^{-2}
Thyroid	8.92×10^{-2}	1.34×10^{-1}	1.59×10^{-1}	2.36×10^{-1}
Uterus	9.65×10^{-4}	1.14×10^{-3}	1.66×10^{-3}	1.99×10^{-3}
Breast	2.07×10^{-2}	2.60×10^{-2}	8.04×10^{-2}	1.07×10^{-1}
Skull	1.58×10^{-2}	1.84×10^{-2}	2.37×10^{-2}	2.82×10^{-2}
Ribs	7.55×10^{-3}	9.27×10^{-3}	2.41×10^{-2}	3.13×10^{-2}
Spine	2.15×10^{-2}	2.55×10^{-2}	4.28×10^{-2}	5.25×10^{-2}
Pelvis	5.25×10^{-3}	6.17×10^{-3}	8.70×10^{-3}	1.03×10^{-2}
Arm bone	1.87×10^{-2}	2.19×10^{-2}	3.30×10^{-2}	3.94×10^{-2}
Leg bone	3.43×10^{-2}	3.99×10^{-2}	5.31×10^{-2}	6.17×10^{-2}
Red marrow	1.53×10^{-1}	1.48×10^{-1}	2.89×10^{-1}	2.94×10^{-1}
T-bone	1.40×10^1	1.62×10^1	2.16×10^1	2.51×10^1

* [M50] mean results for the MIRD phantom.

** [J25] mean results for adult Japanese.

リ十字)を加え充分に攪拌し、4 ml の生理食塩水を加えて最終的に5%アルブミン溶液として製剤化を行った。次に [B] の方法として、Tween 80 (SIGMA): 1.5 ml およびエタノール: 0.5 ml を 98 ml の生理食塩水に溶かした Tween 80 水溶液を ¹¹C-DAG に 5 ml 加え、充分に攪拌して製剤化を行った。

3. 体内分布: 2 の方法により得られた ¹¹C-DAG を、ラットにハロセン麻醉下尾静脈より投与し、1分、5分、10分、20分、60分後に各臓器を摘出してそれぞれのカウント、重さを計測し、%dose/g により求めた。

4. 被曝線量の推定: 体内分布のデータとともに、山口らが開発した Medical International Dose Estimation System (MIDES) を用いて算出した¹⁴⁾。

III. 結 果

¹¹C-DAG の合成結果を Table 1 に示す。所要合成時間は約 50 分で、放射化学的収率および放射化学的純度は、それぞれ 5~18% (EOB), 98% 以上であった。HSA および TW-80 による可溶化段階での ¹¹C-DAG の回収率は、HSA では可溶化の仕方に影響され、安定した回収率で ¹¹C-DAG が可溶

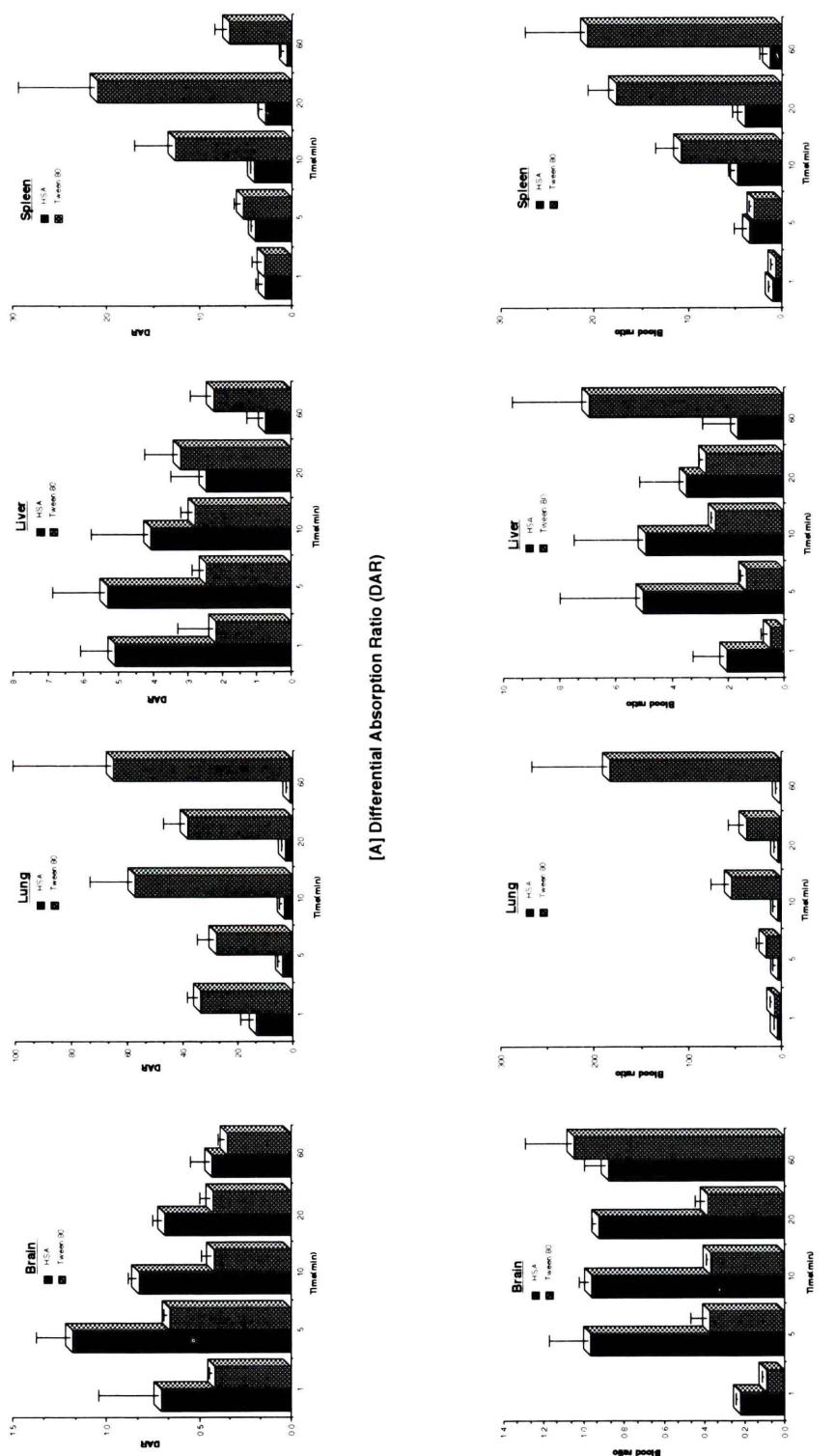


Fig. 3 Comparison of ¹¹C-DAG uptake of HSA with TW-80.
These values were represented by differential absorption ratio (DAR: (count/g tissue) × (g weight/total injected count)) and blood ratio.

化されなかつたが、TW-80では比較的安定した回収率で ^{11}C -DAG の可溶化が行え、TW-80の方が回収率が若干高かつた。比放射能は 150 GBq/ μmol 以上であった。それぞれの可溶化剤を用いた場合の ^{11}C -DAG の体内分布の測定結果を Table 2 に示す。脳では、HSA による可溶化の方が TW-80 による可溶化に比べ、用いたラットの体重が重いのにもかかわらず若干高い ^{11}C -DAG の取り込みを示した。肝臓や脾臓では、HSA による可溶化の場合、5 分前後から時間とともに ^{11}C -DAG の取り込み率が減少する傾向を示したのに対し、TW-80 による可溶化では静注後 20 分前後まで上昇傾向を示した。特に脾臓では、急激な ^{11}C -DAG の取り込みの上昇が認められた。肺では、HSA を用いた場合に比べ TW-80 を用いた方が、明らかに高い ^{11}C -DAG の取り込みが認められた。

体内被曝線量の推定結果を Table 3 に示す。

IV. 考 察

神経情報伝達系に関する研究は、 ^{32}P -ATP を用いた prelabeling 法などの方法によりインビトロで行われているが、インビボによる研究の方法がいまだ確立されていない。 ^{11}C -DAG は “membrane trapping” 機構に基づき、内因性 DAG と同様に PI 代謝回転系に取り込まれ、機能リン脂質である ^{11}C -PIP_s として細胞膜に蓄積する。この原理に基づき、PET により画像定量解析することにより、PI 代謝回転系の活動状態を把握することが可能であり、インビボでの神経情報伝達系の解明の一手段として有用である。

^{11}C -DAG はグリセリン骨格を基本構造とし、1 位または 3 位の水酸基が ^{11}C 標識脂肪酸エステルにより置換された構造を有しており、特に 2 位には長鎖脂肪酸エステルを有する。したがって、脂溶性が高く分子量(MW: 400) もさほど大きくなないことから、脳血液閥門を通過し易い性質を有する。しかし、水に溶けにくいため製剤化する際可溶化剤を必要とする。今回われわれは、人体に投与することを前提に可溶化剤を選択し、可溶化剤が ^{11}C -DAG の体内分布に与える影響について検

討した。HSA は静注製剤として認可されており、 ^{11}C 標識脂肪酸の可溶化剤として臨床利用されていること、また TW-80(ポリソルベート 80) は医薬品添加物として認可されており、非イオン性界面活性剤の一種で臨界ミセル濃度: CMC (clitical micelle concentration) が比較的小小さく、イオン性界面活性剤と比べて低温で溶解しやすい特徴を有していることから HSA および TW-80 を用いた。

体内分布の測定ではラットの体重が異なることから、それぞれの可溶化剤を用いた場合の各臓器における ^{11}C -DAG の取り込み率を DAR (Differential Absorption Ratio: (count/g tissue) × (g weight/total injected count)) により比較すると、脳では HSA を用いた方が約 1.3~1.8 倍取り込み率が高かつた。肺や脾臓では TW-80 を用いた方が高い取り込み率を示し、特に肺では HSA を用いた場合に比べ 2.5~40 倍の高い取り込み率を示した (Figure 3-[A])。肝臓では、静注直後では HSA を用いた方が ^{11}C -DAG の取り込み率が約 2.3 倍高かつたが、組織中からの放射能の排出が比較的速いのに対し、TW-80 による可溶化では 20 分前後まで ^{11}C -DAG の取り込み率が上昇し、以後の組織中からの放射能の排出が遅いことから、17 分前後では TW-80 を用いた方が ^{11}C -DAG の取り込み率が逆に高くなつた。血中放射能は 20 分までは TW-80 を用いた方が約 30% 前後高かつたが、60 分では逆に HSA を用いた方が高かつた。血中放射能濃度比による比較では、TW-80 を用いた方は肺、肝臓、脾臓、腎臓で時間とともに上昇傾向を示した。脳では静注後 20 分までは HSA を用いた方が約 2.3 倍高かつたが、60 分では逆に TW-80 を用いた方が HSA を用いた方を上回つた (Figure 3-[B])。これらのことから TW-80 を可溶化剤として使用した場合、 ^{11}C -DAG は TW-80 によって形成されたミセルの中に取り込まれ、混合ミセルを形成した状態で可溶化されるが、ミセルの形成状態が比較的強固なために血液から組織内への ^{11}C -DAG の移行が容易に行われないものと考えられる。したがって、 ^{11}C -DAG は組織内で生化学的に DAG キナーゼによりリン酸化されて PI 代謝回転

系に取り込まれるほか、混合ミセルの状態で組織中の毛細管等に物理化学的にトラップされ、いったんトラップされると再循環されにくいため、血中からの放射能の排出速度に比べ、混合ミセルの状態でトラップされた ¹¹C-DAG が組織中から排出される速度が遅いため、肺や脾臓等の網内系で血中放射能濃度比が時間とともに高くなることが考えられる。通常 CMC 値は 1 mM～100 mM 程度であり、今回使用した TW-80 の濃度はおよそ 4 mM で比較的小さい値ではあるが、網内系にトラップされ組織内への移行率は低かった。またミセルの形成状態によりトラップされる割合が一定しないことから、肺等で取り込み率のバラツキが大きくなっていると考えられる。TW-80 の濃度を 4 mM 以下に下げると ¹¹C-DAG の回収率が低下することから、製剤化段階における ¹¹C-DAG の収量の損失が大きくなり、静注製剤として実用上必要量の ¹¹C-DAG を得るのが困難であった。一方 HSA による可溶化では、¹¹C-DAG は HSA のマクロモレキュールに吸着した状態で可溶化されていると考えられ、TW-80 によるミセルの形成状態に比べその結合が弱く、¹¹C-DAG が血中から組織内へ移行し易いことから、TW-80 に比べ HSA の方が ¹¹C-DAG の可溶化に適するといえる。

TW-80 および HSA を可溶化剤として用いた場合の被検者の被曝線量評価では、全体的に TW-80 を用いた方が被曝線量が高く、特に肺では HSA に比べ約 8 倍の高さであった。

これらのことから TW-80 に比べ HSA を用いた可溶化法は、製剤化段階における ¹¹C-DAG の回収率は若干低いが、神経情報伝達系の解明、特に高次脳機能の画像解析において今後 ¹¹C-DAG を使用する際、被検者の被曝量が少なく脳への集積が高いことから、有効な方法であると考えられた。

謝辞：被曝線量の推定にご指導いただきました放医研：山口寛先生に深謝いたします。

文 献

1) Berridge MJ: Inositol trisphosphate and diacylglycerol

- as second messengers. *Biochem J* **220**: 345–360, 1984
- 2) Berridge MJ, Irvine RF: Inositolphosphates and cell signaling. *Nature* **341**: 197–205, 1989
- 3) Kikkawa U, Takai Y, Tanaka T, Miyake R, Nishizuka Y: Protein kinase C as a possible receptor protein of tumor-promoting phorbol esters. *J Biol Chem* **258**: 11442–11445, 1983
- 4) Nishizuka Y: The role of protein kinase C in cell surface signal transduction and tumor promotion. *Nature* **308**: 693–698, 1984
- 5) Nishizuka Y: Studies and perspectives of protein kinase C. *Science* **233**: 305–312, 1986
- 6) Imahori Y, Fujii R, Ido T, Hirakawa K, Nakahashi H: Positron labeled phorbol ester: synthesis method for “non-carrier added” phorbol 13-[1-¹¹C]butyrate using ketene reaction. *J Labelled Compd Radiopharm* **27**: 1025–1034, 1989
- 7) Fujii R, Imahori Y, Ido T, Yagyu T, Horii H, Wakita K, et al: New synthesis system of (C-11)propyl ketene and its reactions with various alcohols. *J Labelled Compd Radiopharm* **29**: 497–505, 1991
- 8) Imahori Y, Fujii R, Ueda S, Ido T, Nishino H, Moriyama Y, et al: No-carrier-added carbon-11-labeled sn-1,2- and sn-1,3-diacylglycerols by [¹¹C]propyl ketene method. *J Nucl Med* **32**: 1622–1626, 1991
- 9) Imahori Y, Fujii R, Ueda S: Letters to the Editor; Incorrect naming of a carbon-11-labeled reagent. *J Nucl Med* **33**: 465–466, 1992
- 10) Imahori Y, Fujii R, Ueda S, Matsumoto K, Wakita K, Ido T, et al: Membrane trapping of carbon-11-labeled 1,2-diacylglycerol as a basic concept for assessing phosphatidyl inositol turnover in neurotransmission process. *J Nucl Med* **33**: 413–422, 1992
- 11) Imahori Y, Fujii R, Ueda S, Ohmori Y, Wakita K, Matsumoto K: Phosphoinositide turnover imaging linked to muscarinic cholinergic receptor in the central nervous system by positron emission tomography. *J Nucl Med* **34**: 1543–1551, 1993
- 12) Ohmori Y, Imahori Y, Ueda S, Fujii R, Ido T, Wakita K, et al: Protein kinase C imaging using carbon-11-labeled phorbol esters: 12-deoxyphorbol 13-isobutyrate-20-[1-¹¹C]butyrate as the potential ligand for positron emission tomography. *J Nucl Med* **34**: 431–439, 1993
- 13) Fujii R, Imahori Y, Sugawara T, Ido T, Yagyu T, Higashi N, et al: Automated synthetic system of C-11 labeled ethylketene. *J Labelled Compd Radiopharm* **35**: 555–557, 1994
- 14) 山口 寛, 西沢かな枝, 丸山隆司, 千葉美津恵, 福久健二郎, 橋詰 雅: 日本人の MIRD 表の作表プログラム. *保健物理* **18**: 43–48, 1983

Summary

Carbon-11 Labeled Diacylglycerol for Signal Transduction Imaging: Effect of the Solubilizer on the Distribution and Radiation Dosimetry

Ryou FUJII*, Yoshio IMAHORI**, Tatsuo IDO***, Kazuo WAKITA*,
 Hitoshi HORII*, Takehiko YAGYU*, Noburo HIGASHI*, Hisao MABUCHI*,
 Yoshio OHMORI**, Satoshi UEDA** and Takahiro KANATSUNA*

**Nishijin Hospital*

***Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine*

****Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University*

Carbon-11 labeled diacylglycerol (^{11}C -DAG) has been developed as a signal transduction imaging agent for the CNS, and it can visualize the second messenger. For clinical application by positron CT (PET), the ^{11}C -DAG solution must be prepared for intravenous injection. However, the ^{11}C -DAG does not dissolve in water because of its lipophilicity and requires a solubilizer such as human serum albumin (HSA) and Tween 80 (TW-80). We examined the influence of these solubilizers on the tissue distribution of ^{11}C -DAG, and estimated the radiation dosimetry. In the brain, uptake of ^{11}C -DAG dissolved with HSA was 1.3–1.8 times higher than that of

dissolved with TW-80. On the other hand, the lung and spleen showed a higher uptake of ^{11}C -DAG using TW-80 than when using HSA. Especially, the lungs showed 20–40 times higher uptake than when using HSA. Also, the washout of radioactivity from tissue was slower, and the dose of radiation exposure was estimated to be higher, with TW-80 than with HSA. Therefore, between TW-80 and HSA with different solubilizing mechanisms, the later was suggested to be a better solubilizer of ^{11}C -DAG.

Key words: Carbon-11 labeled diacylglycerol, Second messenger, Positron emission CT.