221　^{123}I-L-histidineの脳におけるアミノ酸膜輸送機能診断薬としての有用性 (2)

川井恵一、小林和徳、中川　司、久保寺昭子（東京理大・薬）

脳内神経伝達物質の1つであるhistamineの前駆体であるhistidine(His)に着目し、脳におけるHis膜輸送機能の評価を目的として、^{123}I-L-Hisの有用性を検討した。Hisの^{125}I標識はクロラミンT法により行い、得られた標識体を用いてマウス及びラット体内分布実験、脱ヨウ素化率の測定、in vivo及びin vitro集積阻害実験、代謝物の解析を行った。その結果、^{123}I-L-HisはL-体選択的膜能動輸送機構による高い脳集積性を示し、脱ヨウ素化反応や各種代謝機構に対する高い安定性が確認された。更に、マウス脳内分布実験や非放射性アミノ酸負荷によるアミノ酸輸送機構に対する競合阻害実験を行った。

222　脳内ニコチンレセプター機能マッピング剤としての放射性ヨウ素標識ニコチンの評価とその病態モデル動物における動態

佐治英郎、渡邊　章、間賀田泰寛、藤林靖久、飯田靖彦、横山　陽（京大薬・医）

我々は、これまでに脳内ニコチン性アセチルコリンレセプター(NicR)イメージング剤として、5-(S)-Iodonicotineを設計し、その合成法を報告した。今回は、この化合物についてNicRへの親和性及び脳内動態を検討した結果、(S)-Nicotineと同様の高いレセプター親和性、高い脳移行性、レセプター密度に応じた脳局所分布などを示し、本化合物がNicRイメージング剤として有効な性質を有していることが認められた。さらに、病態モデル動物として老化促進モデルマウス(SAM-P/8)を用い、それにおける本化合物の脳内分布を検討したところ、正常老化を示すSAM-R/1にくらべP/8では視床、海馬、大脳皮質などでの取り込みの減少が認められた。

223　脳内mACh-R活性診断放射性医薬品の開発

大桃善朗、堀　博行、平田雅彦、田中千秋（大阪薬大）
間賀田泰寛、横山　陽（京大　薬・医）

脳内ムスカリン性アセチルコリン受容体(mACh-R)活性の測定は、アルツハイマー型痴呆症等の脳疾患診断に有用と考えられている。我々は、新規SPECT用mACh-R活性診断剤の開発を計画し、その合成と基礎的検討を行った。

数種のmACh-Rアンタゴニスト構造活性相関に基づき、種々のヨウ素化合物をドラックデザインし、合成した。得られた新規ヨウ素化合物のmACh-Rに対する親和性を測定した結果、高い親和性が認められた化合物について、対応する^{125}I標識体の合成を試みた。放射性ヨウ素標識は、標識位置にトリブチルスズ基を有する前駆体を合成し、有機スズ—ヨウ素交換反応により、短時間に無担体の標識体が高収率で得られた。現在、動物を用いた本標識体の体内分布等について検討中である。

224　新規SPECT用MAO-A活性診断薬の開発

平田雅彦、鳥取恵子、大桃善朗、田中千秋（大阪薬大）
間賀田泰寛、佐治英郎、横山　陽（京大　薬、医）

脳内MAO活性測定は、種々の脳疾患を診断する上で有用であると考えられている。今回、MAO-A活性測定可能な新規SPECT用放射性医薬品の開発を目的に、可逆的MAO-A特異的阻害剤であるオキサゾールカルボキサミド(Ro-40-8841)のヨウ素誘導体をドラッグデザインし、合成した。MAO阻害活性測定の結果、高い特異的阻害活性を有する誘導体を見いだした。その中で最も高い阻害活性を有した化合物の放射性ヨウ素標識体の合成を対応するトリブチルスズ基を有する前駆体から行った。その結果、無担体の標識体を80%以上の収率で短時間に得ることができた。動物での体内動態について検討した結果、本標識体は緩やかに脳内に移行し、投与15分後でその取り込みは最高となった。今後、さらに詳細な検討を行う予定である。

225　新規SPECT用脳内シグマレセプターイメージング剤の開発　～4-[^{125}I]IBPの脳内分布の検討～

大桃善朗、福本博之、平田雅彦、田中千秋（大阪薬大）
間賀田泰寛、横山　陽（京大　薬・医）

我々は、前回の本会でσ-Receptor(σ-R)に関連する脳神経疾患診断剤の開発を目的に4-[^{125}I]IBPの合成を行い、4-IBPがσ-Rに高親和性を有することを報告した。今回、さらに検討を行ったので報告する。ARG法を用いて本標識体の脳内分布について検討した結果、投与1時間後では、橋、小脳及び四丘体に顕著な局在性がみられ、また投与3時間後においても同様の分布であった。これらの分布は既に報告されているσ-Rの分布と一致した。さらに、これらの集積はhaloperidol前投与で有意に低下したことから、4-[^{125}I]IBPの分布は脳内σ-Rの分布を反映することが強く示唆された。以上より、4-IBPのSPECT用脳内σ-R imaging ligandとしての可能性が示された。

226　6位放射性ヨウ素標識DOPAの脳機能診断薬としての評価

川井恵一、太田英樹、久保寺昭子（東京理大・薬）

脳内のDopamine代謝機能を評価するための診断薬として、6-[^{18}F]-F-DOPAが用いられていることから、本研究では、6位にヨウ素標識した6-[^{123}I]-I-DOPA(^{123}I-6ID)の脳機能診断薬としての評価を目的として、予備的な検討を行った。^{125}I-6IDの調製は、6位水銀置換DOPA前駆体を用いて行った。マウス体内分布実験において、^{125}I-6IDは投与後早期に脳に高く集積し、一方、速い血液クリアランスを示した。また、その脳への集積は、アミノ酸能動輸送系によるものであった。更に、代謝物の解析の結果、脳における放射能の大部分は、6ID画分に存在し、遊離ヨウ素は、ほとんど見い出されなかった。以上の結果より、6IDの早期の脳集積は、アミノ酸輸送機能を反映しているものと考えられる。

Presented by Medical*Online