

206

新規 SPECT 用脳内シグマレセプター機能診断放射性薬剤の開発

大桃 善朗, 森 哲也, 平田 雅彦, 田中 千秋(大阪薬大) 間賀田 泰寛(京大医) 横山 陽(京大薬)

シグマレセプターは、ジストニーなどの中枢神経性運動異常症との関連、並びに脳腫瘍に発現するとの報告がある。我々は新規 SPECT 用シグマレセプター診断薬剤として ^{125}I 標識化合物を合成し、基礎的検討を行った。

本研究室でドラッグデザインした新規ヨウ素化合物は、インビトロにおいてシグマレセプターに対して高い親和性を有した。また、動物を用いた体内動態では、本標識体は脳への高い集積性並びにシグマレセプターに対する特異性を示した。更に、オートラジオグラフィ法により詳細な脳内分布を観察した結果、本標識体はシグマレセプターを反映した集積を示した。

207

β -CIT 脳内結合に対する MK-801 の影響

-In vivo 結合と in vitro 結合の比較-

中野貴之、岩本文一、西村恒彦 (阪大トレーサ) 高德桂三、的場義典 (第一 RI) 小林 薫、井上 修 (阪大保健)

NMDA レセプター antagonist である MK-801 によるドーパミンおよびセロトニントランスポーターリガンド [^{123}I] または [^{125}I] β -CIT (RTI-55) のラット脳における in vivo 結合と in vitro 結合の変化を比較検討した。

ラット脳シナプトソームを用いた [^{125}I] β -CIT の in vitro 結合実験では MK-801 による結合量の変化は認められなかった。一方、 [^{123}I] β -CIT の in vivo 結合動態は脳内各部位において MK-801 負荷により著明に変化した。この in vivo 結合の変化は MK-801 により β -CIT とトランスポーターとの結合速度因子が増加したことによるものであり、ドーパミン系・セロトニン系とグルタミン酸系との in vivo 系における協調作用の重要性が示唆された。

208

シナプス前コリン作働性神経機能診断薬開発のための基本化合物と目される(-)ベサミコールの結合特異性

柴 和弘、森 厚文 (金大・RI)、利波紀久 (同・核医)

これまでにいくつかのグループが放射性ヨウ素で標識した(-)ベサミコールやその類似体を合成し、それらのシナプス前コリン作働性神経機能診断薬としての可能性を検討してきた。しかし、一方で、ベサミコールがシグマレセプターに対しても高い親和性があると報告されている。そこで我々はベサミコール自体の結合特異性について詳しく検討した。その結果、ベサミコールはDIGやペンタゾシンのようなシグマリガンドとは違った性質を示すか、ハロペリドールによって結合が強く阻害された。これはベサミコールがシグマレセプターに親和性を有するのではなく、ベサミコールとハロペリドールに共通の別の結合部位が存在する可能性を示している。また(-)ベサミコールは大脳皮質、線条体、小脳において2つの高親和性の結合部位が存在し、その存在比は皮質、線条体、小脳で、大きく違っていた。

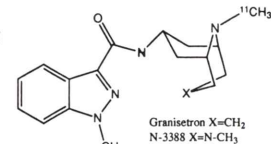
209

[^{11}C]N-3388および[^{11}C]グラニセトロン合成 旗野健太郎、嵯山陽二郎、川角保広、加藤隆司、伊藤健吾 (国立長寿研生体機能)

新規インダゾール型5-HT₃受容体拮抗薬N-3388とその母化合物であるグラニセトロンは ^{11}C 標識合成を行った。

それぞれの脱メチル体1~2mgを無水DMFに溶解し、NaH 1~5mgを加えたところに、住友重機社製ヨウ化メチル合成装置により $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ を導入した。反応液を密閉し80~120℃に加熱し3分間反応させたとき、[^{11}C]N-3388および[^{11}C]グラニセトロンは放射化学的収率はそれぞれ平均3.6%、8.4%であった。成績体はHPLCにて精製した。薬剤の性質から塩基性の移動層 (100mM NH₄OH-CH₃CN混液)、ポリマーコート型ODS分取カラムを用いた。

原料をご提供いただいた日清製粉に感謝します。



210

[^{11}C]N-3388 および[^{11}C]グラニセトロン

のラットにおける体内分布

嵯山陽二郎、旗野健太郎、川角保広、加藤隆司、伊藤健吾 (国立長寿研生体機能)

新規インダゾール型5-HT₃受容体拮抗薬N-3388およびその母化合物であるグラニセトロンは[^{11}C]標識体をそれぞれラット尾静脈より投与し15分後の体内分布の測定を行った。いずれも肺、肝、腎、脾および小腸において著明な集積が認められた。一方脳への集積は[^{11}C]グラニセトロンは低い (大脳皮質で約0.1%ID/g tissue) が、[^{11}C]N-3388 はグラニセトロンに比べ高く、また大脳皮質では小脳に比べ約1.5倍高い集積が認められた (皮質で約0.4%ID/g tissue)。以上より、脳のPETイメージング用トレーサーとしては [^{11}C] N-3388の方が優れていることが示唆された。

211

脳機能診断を目的とした放射性医薬品(15)

I-DFMTのドーパミン生成機能診断薬としての評価

川井恵一(宮崎医大実機セ) 藤林靖久、佐治英郎、横山 陽 (京大薬) 久保寺昭子(東理大薬)

芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)は、ドーパミンなどの脳内神経伝達物質を直接生成する酵素として重要である。脳内AADC活性診断薬の開発を目的としてAADCの阻害剤である α -(defluoromethyl)tyrosine(DFMT)を合成し、そのヨウ素標識体(I-DFMT)の生体内挙動を評価した。

DFMTは収率19%で得られた。ヨウ素標識は無担体条件で標識率70%を得た。精製時にAADC阻害活性を有する標識原料との分離も確認した。I-DFMTは高い代謝安定性を示した。AADC阻害剤の負荷によりI-DFMTの脳への集積は有意に低下し、その集積がAADC活性を反映するものと考えられた。一方、フッ素導入の影響によりアミノ酸輸送系への親和性を失い、脳集積性の低下が認められた。