

第 10 回日本核医学会研究奨励賞受賞論文要旨

In vivo measurement of the affinity and density of metabotropic glutamate receptor subtype 1 in rat brain using ¹⁸F-FITM in small-animal PET

(*Journal of Nuclear Medicine* 2012; 53 (10): 1601–1607 USA)

¹⁸F-FITM-PET を用いたラット脳におけるリガンド親和性と代謝型グルタミン酸受容体 1 型の受容体密度の生体内測定

山崎 友照^{1,2}, 藤永 雅之¹, 河村 和紀¹, 由井 譲二¹, 羽鳥 晶子¹, 大矢 智幸¹,
謝 琳¹, 脇坂 秀克¹, 吉田 勇一郎³, 福村 利光¹, 張 明榮¹

¹放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター

²東北大学大学院 薬学研究科

³住重加速器サービス株式会社

【背景】

代謝型グルタミン酸受容体サブタイプ 1 (mGluR1) は、G タンパク共役型の神経受容体であり、神経の強い興奮を促すことが知られている。この mGluR1 は、近年、中枢神経疾患との関連性が示唆されており、薬剤開発における重要な分子ターゲットとなってきている。最近、われわれの研究グループは、mGluR1 に特異的な PET リガンドである 4-¹⁸F-fluoro-N-[4-[6-(isopropylamino)pyrimidin-4-yl]-1,3-thiazol-2-yl]-N-methylbenzamide (¹⁸F-FITM) を開発し、その有用性を示してきた。本研究では、¹⁸F-FITM の高い特異結合性を利用して、リガンドの親和性 (K_d) と mGluR1 の受容体密度 (B_{max}) を PET により、生きたまま測定することを目的とした。

【方法】

スキャッチャード解析により K_d と B_{max} を測定するために、平衡分析法 (Equilibrium analysis: EA) と受容体阻害法 (Receptor-blocked approach: RBA) を組み合わせた EA-RBA 法を用いて、リガンド結合定数 (Binding potential: BP_{ND}) と飽和状態におけるリガンドの特異結合量 (Bound) を無採血 PET により推定した。段階的な濃度の非標識リガンドを投与したラットの BP_{ND} と Bound の測定値をそれぞれ用いて、スキャッチャード解析による線形回帰を行った。得られた直線の傾きから K_d 、X 軸切片から B_{max} をそれぞれ求めた。

【結果】

RBA において、ラットに非標識リガンドを 1 mg/kg 投与した時、mGluR1 に対するリガンドの占有率は 99% 以上であった。さらに、血中の [¹⁸F]FITM の濃度変化も見られなかったことから、非標識リガンド 1 mg/kg でブロッキングを受けたラット脳の時間放射能曲線 (Time-activity curve: TAC) は、リファレンスとすることが可能であると示された。このリファレンスを用いて EA により BP_{ND} と Bound を求めた。ラットに段階的な濃度の非標識リガンドを投与し、EA-RBA により得た BP_{ND} と Bound を用いて、スキャッチャード解析を行った結果、 K_d (nM) および B_{max} (pmol/ml) は、視床、海馬、線条体、そして帯状皮質において、それぞれ、2.1 と 36.3, 2.1 と 27.5, 1.5 と 22.2, 1.5 と 20.5 で得ることができた。いずれの領域における線形回帰も高い精度で得ることができた。

【結論】

本研究により、世界で初めて生きたままの状態でリガンド親和性と mGluR1 の受容体密度を PET を用いて測定することができた。これらの測定値は、中枢神経疾患などにおける mGluR1 の発現量の変化や、それに関連した薬剤開発の新たな指標として用いられることが期待される。