

29-0348 W124-3

末梢性ベンゾジアゼピン受容体リガンド、イミダゾピリジン誘導体の標識化合成と薬物動態

○関亦 克彦¹, 籀野 健太郎¹, 小川 美香子², 阿部 潤一郎¹, 間賀田 泰寛², Serra Mariangela³, Trapani Giuseppe⁴, 伊藤 健吾¹ (¹国立長寿医療センター研, ²浜松医科大学光量子医学研セ, ³カリアリ大学, ⁴バリ大学)

【目的】神経変性疾患における損傷及び炎症部位では、ミクログリア細胞の活性化と集積がみられ、ミクログリアの動態観察は神経変性疾患と脳内異常部位推定との関連から注目されている。そこで、我々はポジトロン断層装置を用いた活性化ミクログリアの画像化を目的として、活性化ミクログリアで顕著な発現を示す末梢性ベンゾジアゼピン受容体蛋白 (PBR) に着目し、この蛋白へ選択的結合性を示す標識化薬剤を開発することとした。

【方法】ラジオレセプターアッセイにより選抜したイミダゾピリジン誘導体の ¹¹C 標識化検討を行い、¹¹CH₃I や ¹¹CH₃OTf を用いたメチル化反応の条件最適化を検討した。標識化合物を雄性 ddY マウスに投与し、血液、脳各部及び末梢臓器での放射能分布をγカウンタにより測定した。更に、既知 PBR リガンドである PK11195 前投与による血液、脳各部及び末梢臓器での放射能集積の検討も併せて行った。

【結果および考察】イミダゾピリジン誘導体の ¹¹C 標識化反応は強塩基下でアルキル化剤に ¹¹CH₃I を用いた場合、良好な放射化学的収率を示した。マウスを用いた薬物動態試験では、既知 PBR リガンドと同様に、脳では嗅球に、末梢臓器では肺や心臓、腎臓に高い集積を示した。これら領域では、PK11195 の前投与により、放射能の有意な集積減少が認められた。以上のことから、¹¹C 標識化イミダゾピリジン誘導体は PBR の PET トレーサーとして有効であることが示唆された。