

29-0346

NR2B/NMDA 受容体選択的 PET イメージング剤の開発: ^{11}C 標識ベンジルナフトアミジン誘導体の合成とインビトロ及びインビボ評価

○藤本 紀子¹, 原田平 輝志², 淵上 剛志¹, 岡内 隆², 前田 純², 鈴木 和年², 須原 哲也², 山本 文彦¹, 向 高弘¹, 前田 稔¹ (¹九大院薬, ²放医研)

【目的】本研究では NR2B サブユニットを有する NMDA 受容体の生体内での分布を PET による画像として描出するためのポジトロン標識プローブの開発を目的としている。開発に成功すれば NMDA 受容体の生理的、病態生理的反応における分子機構解明のみならず、様々な脳神経疾患の画像診断法としての展開も期待できる。先に我々はベンジルシンナアミジン誘導体に ^{11}C を導入した化合物について評価を行ったが、インビトロにおいて高い NR2B 選択性を示すものの脳移行性が低く PET リガンドとしての有用性は低かった。そこで脳移行性の改善を目指し、シンナミル基の代わりにナフチル基を導入することで脂溶性を向上させた ^{11}C **1** (^3H ifenprodil に対する **1** の K_i 値 = 1.3 nM) を合成、評価した。

【方法】 ^{11}C CH_3I を用いたフェノール前駆体の O-メチル化反応により ^{11}C **1** を標識合成し、インビトロ評価 (ラット脳切片を用いた放射能集積)、並びにインビボ評価 (マウスを用いた生体内分布) を行った。

【結果、考察】インビトロ条件下において ^{11}C **1** は脳組織に高い特異結合を示した。NR2B サブユニットが局在している前脳部位 (海馬 > 大脳皮質 > 線条体 > 視床) では、その存在がない小脳に比べてより高い集積を示し、 ^{11}C **1** が NR2B サブユニットに結合していることが示唆された。一方、インビボ評価では、血中から脳組織への移行は多少改善されたが、全脳で均一に分布しており NR2B サブユニットの分布を反映しなかった。

