

29P1-am165

カンナビノイドCB1受容体選択的ポジトロン標識リガンドの開発 - pentyl phenyl基を有するpyrazole誘導体の ^{18}F 標識合成と評価 -

○野尻 裕美子¹, 飛石 真太郎¹, 笹田 透¹, 石渡 喜一², 青 格 鞆 園², 山本 文彦¹, 向 高 弘¹, 前田 稔¹(¹九大院薬, ²都老人研)

【目的】CB1受容体はカンナビノイド受容体のうち、主として中枢神経系に分布・発現しているサブタイプであり、大脳基底核や小脳、海馬などに偏在し、そのシグナルは他の神経伝達物質放出を抑制的に制御していることが示されている。これまでに我々がCB1受容体用PETリガンドの開発を目的として検討した化合物1は、*in vitro*にて望ましいCB1受容体親和性($\text{IC}_{50}=2.03 \pm 0.54 \text{ nM}$, $\text{K}_i=0.91 \pm 0.24 \text{ nM}$)を示したことから、 ^{18}F 標識体(^{18}F 1)を合成し、PETリガンドとしての有用性を検討した。

【方法と結果】 ^{18}F F/Kryptofix222を標識試薬として標識前駆体2から ^{18}F 1を合成し、マウスを用いた*in vivo*評価を行った。その結果、 ^{18}F 1は受容体の分布を反映した脳でのオートラジオグラムを示し、選択的CB1アンタゴニストSR141716A前投与により集積阻害効果が観察されたものの、イメージング剤としての脳移行性は不十分であった。そこで、血液脳関門におけるP糖たんぱく質の影響を検討するため、シクロスポリン処置をしたマウスに ^{18}F 1を投与したところ脳移行性の向上が見られた。

【考察】 ^{18}F 1は脳内CB1受容体の分布を反映した放射能集積を示したが、P糖たんぱく質の基質である可能性が否定できない。今後は類似構造を持つトレーサーを評価する場合、P糖たんぱく質の影響を検討することが望ましいと考えられた。

