

28PE-pm139

NMDA受容体NR2B選択的PETプローブの開発研究 - [¹¹C]Aminopyridine誘導体
○大神 正次¹, 原田平 輝志¹, 淵上 剛志^{1,2}, 庵地 大², 張 明榮³, 柳本 和彦³,
羽島 晶子³, 山崎 友照³, 向 高弘², 前田 稔²(¹長崎国際大薬, ²九大院薬, ³放医研
MIC, ⁴浜松医大光子)

【目的】NMDA受容体の構成ユニットであるNR2サブユニットにはA—Dの4種類が存在するが、その内NR2Bサブユニットは、記憶・学習に関与する海馬や大脳皮質領域に局在し、脳高次機能や種々の脳疾患との関連が注目されている。我々はこのNR2Bサブユニットの生体分子イメージングを可能とするPETプローブの開発を行っており、これまでの結果では、NR2B選択的薬剤であるIfenprodilの基本骨格を有する[¹¹C]CP-101,606はインビボでNR2Bへの特異結合を示さなかった(Nucl. Med. Biol., 29: 517, 2002)。また、Ifenprodil骨格を有しない[¹¹C]Benzamidine誘導体(1)は、その低い脳移行性によりPETプローブとしての有用性を確認できなかった(第124回日本薬学会)。本研究では、1に脳移行性と代謝安定性を付与する目的で、1のamidine骨格をpyridine骨格に変換したAminopyridine体(2)を合成し、PETプローブとしての可能性を評価した。

【方法】非標識体4-phenyl-2-[(2-methoxybenzyl)amino]pyridineは4-phenyl pyridineを出発原料として2段階で合成した。C-11標識体(2)は対応するデスメチル体と[¹¹C]CH₃Iとの反応で合成し、2のNR2Bサブユニットへの特異結合性は、ラット脳凍結切片へのインビトロ結合とマウス脳へのインビボ結合にて評価した。

【結果及び考察】マウス静注後30分での2の脳移行性は1に比して約5倍に大きく改善されていたものの、脳局所集積はインビトロ、インビボ共にNR2Bの分布を反映しなかった。従ってpyridine骨格への変換はNR2B選択性を消失させることが判明した。

