

28PE-pm138

mGluR5型グルタミン酸受容体のPETプローブ開発研究 - [¹¹C]Tetrazole誘導体
○原田平 輝志¹, 高橋 和弘^{3,2}, 岡内 隆², 岡田 真希², 寅松 千枝², 羽鳥 晶子²,
須原 哲也², 鈴木 和年²(¹長崎国際大薬, ²放医研MIC, ³理研MIRP)

【目的】GPCR に属する代謝型グルタミン酸受容体(mGluR)は 8つのサブタイプが 3つのグループに分類されている。その内グループ I に属する mGluR5 は、海馬などの前脳領域に局在し、統合失調症などの精神疾患との関連が注目されている。最近、mGluR5 選択的低分子化合物の開発に端を発して、種々の mGluR5 用 PET プローブの開発が相次いでいるが、それらはいずれも 6-methyl-2-(phenylethynyl)-pyridine(MPEP)に代表されるアセチレン構造を有しており、その脂溶性の高さに問題が残されている。本研究では、アセチレン構造を有しない mGluR5 拮抗剤の中から、脂溶性の低下が期待できるテトラゾール構造を有する mGluR5 拮抗剤に着目し、その C-11 標識体を合成して PET プローブとしての可能性を評価した。

【方法】3-Methoxy-5-(5-pyridin-2-yl-2H-tetrazol-2-yl)benzotrile (以下 PTBN と略す。)は mGluR5 に高い親和性 (K_i=6 nM) と選択性を示し、かつ BBB 透過性も高いことが報告されている(Bioorg Med Chem Lett,15:5061,2004)。C-11 標識体である [¹¹C]PTBN は対応するデスメチル体と [¹¹C]CH₃I との反応で合成し、引き続きラット脳切片を用いたインビトロ評価及びラット PET を用いたインビボ評価を行った。

【結果及び考察】 [¹¹C]PTBN(logP=2.3)はラット脳切片の mGluR5 高発現部位(海馬、線条体)に非常に高い特異結合を示し、低発現部位である小脳への集積は海馬の 1/8 であった。ラット PET では、線条体及び海馬が明瞭に描出され、MPEP(3mg/kg)の前投与により、その集積が阻害された。以上の結果は、 [¹¹C]PTBN が mGluR5 選択的 PET プローブとなり得ることを強く示唆している。

