

27Q-am226

mGluR1 型グルタミン酸受容体の PET プローブ開発研究 - [¹⁸F]FTIDC

○大神 正次¹, 原田平 輝志¹, 張 明榮², 川村 和紀², 山崎 友照^{2,3}, 柳本 和彦²
(¹長崎国際大薬, ²放医研, ³WDBエウレカ)

【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 mGluR1 は、小脳、嗅球、視床、海馬などに局在し、小脳長期抑圧や海馬長期増強等のシナプス可塑性に重要な働きをしている。また、神経因性疼痛や悪性黒色腫との関連にも注目されている。近年、各 mGluR 選択的低分子化合物の開発が勢力的に進められているが、中でも 4-[1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-*N*-isopropyl-*N*-methyl-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxamide (以下 FTIDC と略す。)は mGluR1 に対して高い親和性 (IC₅₀ = 5.8 nM) と選択性を示すことが報告されている (JPET, 321:1144, 2007)。本研究では、この FTIDC に着目し、その F-18 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】FTIDC は Kawamoto らの過去の報告 (PCT/JP05/012442) に従い合成した。F-18 標識体である [¹⁸F]FTIDC は、対応する臭素体と [¹⁸F]とのハロゲン交換反応で合成し、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】 [¹⁸F]FTIDC はラット脳切片の mGluR1 高発現部位 (小脳及び海馬) に非常に高い特異結合を示した。また、ラット PET では、良好な脳移行性を示し、小脳への高い放射能集積が確認された。以上の結果は、 [¹⁸F]FTIDC が mGluR1 選択的 PET プローブとなり得ることを強く示唆している。

