

# 30E04-pm05S

PETによるアルツハイマー病の早期診断を目的とした新規VAChtイメージング剤の開発

小阪 孝史<sup>1</sup>, ○三輪 大輔<sup>1</sup>, 北村 陽二<sup>1</sup>, 鶴野 いずみ<sup>1</sup>, 道関 美祐希<sup>1</sup>,  
小川 数馬<sup>2</sup>, 川井 恵一<sup>2</sup>, 柴 和弘<sup>1</sup>(<sup>1</sup>金沢大学際科学セ,<sup>2</sup>金沢大院薬)

【目的】現在、アルツハイマー病 (AD) に対する治療は、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬を用いた対症療法が主であり、早期診断・早期治療は大変重要である。我々は AD 患者脳内のコリン作動性神経系における小胞アセチルコリントランスポーター (VACht) の減少に着目し、VACht 選択的阻害剤である vesamicol を利用した VACht イメージング剤の開発を行ってきた。今回は、更なる親和性・選択性の向上と、PET での撮像を目的として、フッ素と炭素を導入した  $\sigma$ -fluoro-*trans*-decalinvesamicol (OFDV) や  $\sigma$ -methyl-*trans*-decalinvesamicol (OMDV) を新規に合成し、*in vitro*での評価を行った。

【方法】 $\sigma$ -Fluoro や methylbenzaldehyde を出発原料とし、OFDV 及び OMDV をそれぞれ 5 工程で合成した。VACht と  $\sigma$ -1 受容体に対する親和性は、ラット脳ホモジネートとラジオリガンドとして、それぞれ [<sup>3</sup>H]vesamicol と [<sup>3</sup>H]pentazocine を、また  $\sigma$ -2 受容体に対する親和性は、ラット肝ホモジネートと [<sup>3</sup>H]DTG を用いた *in vitro* 薬物阻害実験により調べた。

【結果】OFDV と OMDV は、いずれも VACht に対して vesamicol の 5 倍以上の高い親和性を示し、OIDV や OBDV と比較しても親和性は高いことが分かった。また  $\sigma$ -1 受容体に対する親和性は、vesamicol よりも低いことが分かった。 $\sigma$ -2 受容体に対しては、vesamicol と同程度の親和性が見られた。以上の結果より、今回開発した OFDV 及び OMDV は、OIDV や OBDV と同様、VACht に対する高い親和性・選択性を示しているため、放射性核種 [<sup>18</sup>F]もしくは [<sup>11</sup>C]で標識することにより VACht イメージング剤としての働きを十分に期待できることが分かった。