

【目的】脳に存在する異物排出トランスポータのうち、代表的な P 糖タンパク質や乳がん耐性タンパク質について様々な研究が進められてきたが、近年になって多剤耐性関連タンパク質 4 (MRP4) の働きに注目が集まり、脳の MRP4 活性の測定は、脳の疾患診断のみならず、薬剤開発や薬物治療方針の策定に大きく寄与すると期待されている。しかしながら、インビボにおける MRP4 活性の定量的な測定は未だ成し遂げられていないことから、脳に存在する MRP4 活性を定量測定し得る放射性プローブの開発を行った。

【方法】MRP4 の基質として知られる馬尿酸の誘導体 (*p*-^[11C]メキシ、*N*-^[11C]メチル体) のエステル(メチル、エチル、ベンジル)を、^{[11C]H₃I} により TBAF を塩基として用いることで標識合成した。標識合成した各化合物の野生型マウスおよび有機アニオントランスポータ 3 (OAT3)^{-/-}、MRP4^{-/-}マウスの脳組織ホモジネート中での加水分解速度を測定し、またこれらのマウスに投与後の脳内動態を小動物 PET を用いて検討した。

【結果および考察】馬尿酸誘導体のメチルおよびエチルエステルは、脳ホモジネート中でほとんど加水分解されない一方で、ベンジルエステルは速やかに単一の馬尿酸誘導体へと加水分解され、その加水分解速度は一次に従った。マウスに投与後の脳内動態において、*p*-^[11C]メキシ馬尿酸誘導体のエステルの投与初期の取り込みは低い一方で、*N*-^[11C]メチル馬尿酸誘導体のエステルは十分な脳移行性を示した。また、野生型マウスにおける *N*-^[11C]メチル馬尿酸誘導体のベンジルエステルの投与後期での脳からのクリアランス速度と比較して、OAT3^{-/-}および MRP4^{-/-}マウスでの速度は著しく低かった。以上の結果は *N*-^[11C]メチル馬尿酸ベンジルエステルが、脳に存在する MRP4 活性を定量測定し得る放射性プローブであることを示唆した。