

# 30E04-pm02S

膵β細胞GLP-1受容体を標的とするPET用イメージングプローブとしての<sup>18</sup>F標識 Exendin-4 誘導体の開発

○小川 祐<sup>1</sup>, 木村 寛<sup>1</sup>, 河嶋 秀和<sup>2</sup>, 豊田 健太郎<sup>3</sup>, 向 英里<sup>3</sup>, 藤本 裕之<sup>3</sup>, 松田 洋和<sup>1,4</sup>, 小野 正博<sup>1</sup>, 稲垣 暢也<sup>3</sup>, 佐治 英郎<sup>1</sup>(<sup>1</sup>京大院薬, <sup>2</sup>京大病院, <sup>3</sup>京大院医, <sup>4</sup>アークレイ)

【目的】2型糖尿病の発症時に膵β細胞量は減少していると報告され、また新規の糖尿病治療薬には、その減少を抑える効果も期待されている。したがって、膵β細胞の非侵襲的な定量法を開発することは、発症の早期検知や病態解析、さらに、治療薬の効果判定に有効な情報を与えることが期待される。そこで、本研究では、膵β細胞膜上に発現する Glucagon-like peptide-1 受容体 (GLP-1R) に結合するペプチド Exendin-4 (Ex4) を [<sup>18</sup>F]fluorobenzoyl ([<sup>18</sup>F]FB) 基により標識した化合物 [<sup>18</sup>F]FB-Ex4 の PET 用プローブとしての可能性を検討した。

【方法】FB の導入位置が異なる 2 種類の非放射性の FB-Ex4 を合成し、単離膵島への親和性を評価した。また、それらの FB-Ex4 の <sup>18</sup>F 標識体を合成し、正常マウスでの体内放射能分布を調べた。また、膵β細胞特異的に GFP を発現する MIP-GFP マウスに [<sup>18</sup>F]FB-Ex4 を投与し、膵臓切片のオートラジオグラフィ (ARG) を行い、蛍光と放射能の分布を比較した。さらに、正常マウスでの PET 撮像を行った。

【結果】2つの化合物は単離膵島への高い親和性を有していた。体内放射能分布実験では、正常マウスの膵臓に高い放射能集積が確認された。そこで、膵臓のイメージングに重要な、肝臓、胃、腸などの近傍臓器への集積放射能に対する膵臓への集積放射能の比がより高い化合物を MIP-GFP マウスに投与し、投与 30 分後に膵臓を摘出し、その切片の ARG を行ったところ、蛍光と放射能の分布が一致することを認めた。さらに、候補化合物を正常マウスに投与し PET 撮像を行った結果、膵臓の明瞭なイメージングに成功した。

【結論】今回開発した [<sup>18</sup>F]FB-Ex4 は、膵β細胞 GLP-1 受容体を標的とする PET 用イメージングプローブとして有用であることが示された。