

28W-am09S

オレキシン1受容体選択的なPETイメージングを目的とした新規¹⁸F標識テトラヒドロイソキノリン誘導体の合成と評価

○福井 謙吾¹, 渡邊 裕之¹, 志水 陽一^{1,2}, 小野 正博¹, 佐治 英郎¹ (¹京大院薬, ²京大病院)

【目的】オレキシン受容体は主に脳内で発現するG蛋白共役型受容体の1種であり、オレキシン1受容体とオレキシン2受容体の2種類のサブタイプが存在する。オレキシン1受容体は覚醒維持や情動制御を始め、様々な体内機能に関わっていることが示唆されてきたが、いまだその機能の全貌は不明である。そのため、オレキシン1受容体を生体内で可視化できれば、その機能解明につながると考えられる。そこで本研究では、オレキシン1受容体に特異的に結合する、テトラヒドロイソキノリン骨格を母核とした新規PET用イメージングプローブ[¹⁸F]THIQ-1を設計・合成し、その有用性を評価した。【方法】[¹⁸F]THIQ-1はトシル標識前駆体から合成した。THIQ-1を用いた、オレキシン1受容体高発現細胞(CHO-K1)、及びオレキシン2受容体高発現細胞(CHO-K1)における細胞内カルシウム濃度測定アッセイ、さらに[¹⁸F]THIQ-1を用いた *in vitro* 細胞結合実験によって、オレキシン1受容体に対する選択的結合性を評価した。[¹⁸F]THIQ-1を用いて正常マウスにおける体内放射能分布実験を行い、脳移行性を評価した。【結果・考察】[¹⁸F]THIQ-1を放射化学的純度99%以上で得た。THIQ-1は細胞内カルシウム濃度測定アッセイにおいてオレキシン2受容体と比較してオレキシン1受容体に対し有意に高い結合性を示した。さらに[¹⁸F]THIQ-1を用いた細胞結合実験においてもオレキシン1受容体への選択的な結合が認められ、[¹⁸F]THIQ-1の *in vitro* におけるオレキシン1受容体特異的結合性が示唆された。また[¹⁸F]THIQ-1を正常マウスに投与したところ、投与2分後において脳への移行性(1.46%ID/g)を示した。以上の結果より[¹⁸F]THIQ-1がオレキシン1受容体を標的としたPET用イメージングプローブとして基礎的性質を有していることが示された。