

平成 21 年 6 月 15 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007-2008

課題番号：19590114

研究課題名 (和文) 末梢性ベンゾジアゼピン受容体 PET・SPECT・蛍光イメージング剤の開発

研究課題名 (英文) Development of PET, SPECT and Fluorescence Probes for Imaging of Peripheral Benzodiazepine Receptors

研究代表者

張 明榮 (ZHANG MING-RONG)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー

研究者番号 80443078

研究成果の概要：

末梢性ベンゾジアゼピン受容体(peripheral-type benzodiazepine receptor, PBR)は末梢のみならず、脳内にもその存在は認められている。近年、PET(positron emission tomography)を応用し、アルツハイマー病などに伴う脳内マイクログリアの活性化によってPBRの変化に焦点を当てた研究は多く行われている。申請者はPBRに特異性を示し、in vivo のリガンドとして極めて有効性が高い新規なPBRのPETイメージング剤 ^{11}C AC-5216を創出することができ、臨床研究に使用されている。さらに ^{11}C AC-5216をLead Compound とし、数種のPETリガンドを開発することができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,000,000円	300,000円	1,300,000円
2008年度	800,000円	240,000円	1,040,000円
年度			
年度			
年度			
総計	1,800,000円	540,000円	2,340,000円

研究分野：

科研費の分科・細目：6804 創薬化学

キーワード：AC-5216, PET, SPECT, 末梢性ベンゾジアゼピン受容体

1. 研究開始当初の背景

近年、末梢性ベンゾジアゼピン受容体(PBR)をイメージングする研究は盛んに行われるようになりつつある。特に、PET(を応用し、アルツハイマー病に伴う脳内マイクログリアの活性化に焦点を当てた研究は多く行われている。十数年前から、 ^{11}C PK11195は唯一の実用可能なPETイメージング剤として、PBR研究に利用されてきた。しかしながら、 ^{11}C PK11195は脳移行性が極めて悪いため、脳内におけるPBRの定量解析に困難をもたら

している。

2. 研究の目的

^{11}C PK11195より優れるPBRのPETイメージング剤を創出するため、新規なPBRリガンド ^{11}C AC-5216及びその誘導体を合成し、評価する。

3. 研究の方法

(1) AC-5216を ^{11}C で標識したうえ、マウス、

ラット、サル等の動物を用い、オートラジオグラフ及びPETなどのモダリティで評価する。
(2) AC-5216 を Lead Compound とし、新規なリガンドを設計し、化学合成を行う。PBR に対する活性を調べたうえで、¹⁸F 及び ¹²³I で標識合成を試み、動物評価を行う。

4. 研究成果

(1) [¹¹C]AC-5216 が PBR に対し、in vivo において高い特異結合を有することを見いだした。現在 [¹¹C]AC-5216 がアルツハイマー病などの臨床診断研究に利用されている。

(2) より実用な ¹⁸F で標識した数種のリガンドを開発した。これらは PBR に対し、高い阻害活性を示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

①. Yanamoto K, Yamasaki T, Kumata K., Yui J., Odawara C., Kawamura K., Hatori A., Inoue O., Yamaguchi M., Suzuki K., Zhang M.-R. Evaluation of N-benzyl-N-[¹¹C]methyl-2-(7-methyl-8-oxo-2-phenyl-7,8-dihydro

-9H-purin-9-yl)acetamide ([¹¹C]DAC) as a novel translocator protein (18 kDa) radioligand in kainic acid-lesioned rat". Synapse. Doi 10.1002/syn.20678. 2009.

査読有

②. Yanamoto K., Kumata K., Yamasaki T., Odawara C., Kawamura K., Yui J., Hatori A., Suzuki K., Zhang M.-R. [¹⁸F]FEAC and [¹⁸F]FEDAC: two novel positron emission tomography ligands for peripheral-type benzodiazepine receptor in brain. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 19, 1707-1710. 2009. 査読有

③. Ji B., Maeda J., Sawada M., Ono M., Okauchi T., Inaji M., Zhang M.-R., Suzuki K., Ando K., Higuchi M., Suhara T. Astroglial peripheral benzodiazepine receptor as an indicator of neurotrophic

support by astrocytes coupled with nontoxic microgliosis. Journal of Neuroscience. 2008, 28: 12255-12267. 2008. 査読有

④. Yanamoto K., Zhang M.-R., Kumata K., Hatori A., Okada M., Suzuki K. In vitro and ex vivo autoradiography studies on peripheral-type benzodiazepine receptor binding using [¹¹C]AC-5216 in normal and kainic acid-lesioned rat. Neuroscience Letters 428: 59-63. 2007. 査読有

⑤. Zhang M.-R., Kumata K., Maeda J., Yanamoto K., Hatori A., Okada M., Higuchi M., Obayashi S., Suhara T., Suzuki K. [¹¹C]AC-5216: A novel positron emission tomography ligand for peripheral-type benzodiazepine receptors in primate brain. Journal of Nuclear Medicine 48: 1853-1861, 2007. 査読有

[学会発表] (計 2 件)

①. Zhang M.-R., Kumata K., Ogawa M., Kato K., Suzuki K. ONE-POT RADIOSYNTHESIS OF [¹³N]UREA AND [¹³N]CARBAMATE USING NO-CARRIER-ADDED [¹³N]NH₃. 7th International Conference of Nuclear and Radiochemistry 2008. 8B. 24, ブタペスト、ハンガリー

②. Zhang M.-R., K. Kumata, J. Maeda, K. Yanamoto, M. Amitani, J. Noguchi, T. Okauchi, T. Suhara, K. Suzuki. [¹¹C]AC-5216: RADIOSYNTHESIS AND EVALUATION AS A NOVEL PET LIGAND FOR THE PERIPHERAL-TYPE BENZODIAZEPINE RECEPTOR IN BRAIN. 17th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences 2007. 4. 30. アーヘン、ドイツ

[その他]

http://www.nirs.go.jp/research/division/mic/group/t_hyoshiki-gijutu.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

張 明栄 (ZHANG MING-RONG)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー
研究者番号 80443078