新規シグマ受容体分子イメージング剤による「痴呆の進行・治療指針予測」に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Sumiya, Hisashi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00063031

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



新規シグマ受容体分子イメージング剤による「痴呆の進行・治療指針予測」に関する研究

Research Project

All

Project/Area Number

17591254

Research Category

Grant-in-Aid for Scientific Research (C)

Allocation Type

Single-year Grants

Section

一般

Research Field

Radiation science

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

隅屋 寿 金沢大, 医学部附属病院, 助手 (30251929)

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

森 厚文 金沢大学, 学際科学実験センター, 教授 (90019604)
柴 和弘 金沢大学, 学際科学実験センター, 助教授 (40143929)
小川 数馬 金沢大学, 学際科学実験センター, 助手 (30347471)

Project Period (FY)

2005 – 2006

Project Status

Completed (Fiscal Year 2006)

Budget Amount *help

¥2,200,000 (Direct Cost: ¥2,200,000)
Fiscal Year 2006: ¥1,100,000 (Direct Cost: ¥1,100,000)
Fiscal Year 2005: ¥1,100,000 (Direct Cost: ¥1,100,000)

Keywords

VAChT / PET / ベサミコール / 分子イメージング剤 / アルツハイマー病

Research Abstract

我々はアセチルコリントランスポーター(VAChT)分子イメ-ジング剤の開発のためにVAChTに高い親和性を示すベサミコールを基本化合物として多くの類似体について検討を行ってきた。その過程でベサミコールのパラ位にヨウ素のような小さい官能基を導入することにより、VAChT親和性が減少する一方、シグマ受容体に対して高親和性を示すことがわかった。そこで本研究はの目的は、ポジトロン核種であるC-11の導入可能なパラ位にメチル基を導入した[^<11>C](+)-P-チルベサミコール((+)-PMV)を設計し、[^<11>C]-(+)-PMVのPET用シグマ受容体分子イメージング剤としての可能性を検討することにある。本年はまず、ポジトロン核種であるC-11の導入を容易にするため、ベサミコールのパラ位にメチル基を導入した(+)-para-imethylvesamicol[(+)PMV]の合成を検討した。合成は、4-bromobenzaldehyde(1)を出発原料として、アルデヒドの保護、グリニヤー反応等により4-methylbenzaldehyde(2)を合成する。2から5工程でベサミコール誘導体合成の際の基本構造体である4-(4-metylphenyl)piperidine(3)を合成した。目的の(+)PMVは3か2工程で合成できた。最終的に出発原料1から10行程で目的の(+)PMVを通算収率2.5%で得ることができた、構造はNMR,質量分析、元素分析により確認した。
次に、(+)PMVのシグマー1,2受容体及びVAChTに対する親和性を調べるためラット脳のP2分画を用いたインビトロ薬物阻害実験を行った。その結果、(+)-PMVの各受容体への親和性はσ-1受容体(Ki=3.0nM)、σ-2受容体(Ki=40.7nM)、VAChT(Ki=199nM)であり、σ-1受容体にのみ高い親和性を示した。C-11標識化のための前駆体であるトリブチルスズ体はp-iodovesamicolから合成した。[^<11>C](+)PMVはトリブチルスズ前駆体と[^<11>C]CH_3Iのクロスカップリング反応により、[^<11>C]CH_3Iに対し放射化学的収率38%、比放射能は11 TBq/mmol(EOB後30分)で合成した。
以上、(+)PMVはシグマ受容体に選択的に高い親和性を持ち、トリブチルスズ前駆体から容易に[^<11>C](+)PMVを合成することができた。来年度は[^<11>C](+)PMVのPET用シグマ受容体分子イメージング剤として可能性を動物実験により検討する予定である。

Report (1 results)

2005 Annual Research Report

Research Products (1 results)

All Other

All Journal Article

[Journal Article] Synthesis and binding affinities of methylvasamicol analogs for the acetylcholine transporter and sigma receptor.

URL: https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-17591254/

Published: 2005-03-31 Modified: 2016-04-21