

厚生科学研究研究費補助金

脳科学研究事業

ポジトロン断層法による錐体外路系疾患における
カテコールアミン作動性神経活性に関する研究

平成 12 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 伊 藤 健 吾

平成 13 (2001) 年 3 月

目 次

I.総括研究報告書	1
ポジトロン断層法による錐体外路系疾患における カテコールアミン作動性神経活性に関する研究 伊藤健吾	2
II.分担研究報告書	6
1. パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と 大脳皮質機能障害の関連に関する検討 伊藤 健吾	7
2. カテコールアミン性神経伝達測定法の開発 簗野健太郎	12
3. 錐体外路系疾患診断および神経学的評価に関する研究 「パーキンソン病における黒質線条体ドーパミン神経の障害と 大脳皮質局所脳血流量との関連について」 加知 輝彦	26
4. パーキンソン病における外来性カテコラミン（レボドパおよび ドーパミンアゴニスト）のワーキングメモリーに与える影響 丸山 哲弘	31
III.研究成果の刊行に関する一覧表	38
IV.研究成果の刊行物・別刷	41

I. 総括研究報告書

ポジトロン断層法による錐体外路系疾患におけるカテコールアミン作動性 神経活性に関する研究

主任研究者 伊藤健吾 国立療養所中部病院長寿医療研究センター部長

錐体外路系疾患におけるカテコールアミン作動性神経活性をポジトロン断層法 (PET) を用いて評価し、詳細な病態解析を行うために以下の検討を行った。パーキンソン病における脳高次機能障害の発現とドーパミン神経機能低下について、1) パーキンソン病における外来性カテコラミンの認知機能に及ぼす影響、2) パーキンソン病におけるドーパミン神経機能と皮質糖代謝機能の関連、3) パーキンソン病におけるドーパミン神経機能と脳血流の関連について検討した。その結果、パーキンソン病においてはドーパミン神経機能、大脳皮質機能（糖代謝、血流）、脳高次機能の3者が密接に関連して低下していることが示され、その関連のメカニズムを画像解析から推定することが出来た。また、あらたに4) パーキンソン病におけるドーパミン D2 受容体機能の解析に着手し、正常者画像データベースを構築した。構築した正常者画像データベースを対照に用いて未治療のパーキンソン病症例を画像ベースで統計解析することが可能であった。このほか、5) 新規ノルアドレナリン受容体測定用標識薬剤の開発としては前年度に引続き $\alpha 1$ -ノルアドレナリン受容体結合能を有する化合物, FPPT および FPPP のフッ素-18 標識合成を試み、直接法による合成に成功した。得られた標識体を ddy マウスに投与し、放射能の臓器分布を観察した。[^{18}F]FPPT, [^{18}F]FPPP とともに良好な脳移行性を示したが、脳内分布からは [^{18}F]FPPT の方が $\alpha 1$ -ノルアドレナリン受容体測定剤として有効と考えられた。

分担研究者

篠野健太郎 国立療養所中部病院長寿医療研究
センター室長

加知輝彦 国立療養所中部病院医長

丸山哲弘 鹿教湯病院医長

患に伴って生じる運動機能障害、脳高次機能障害との関連を脳内メカニズムの観点から検討することである。このような検討により、錐体外路系疾患の病態を詳細に明らかにして診断精度の向上、治療法の選択、治療効果の評価に寄与することを目的としている。

A. 研究目的

本研究の目的はポジトロン断層法 (PET) より錐体外路系疾患とくにパーキンソン病におけるカテコールアミン作動性神経活性の画像解析を行い、その機能障害を明らかにするとともに、疾

B. 研究方法

上記の目的を達成するために、1) パーキンソン病における外来性カテコラミンの認知機能に及ぼす影響、2) パーキンソン病におけるドーパ

ミン神経機能と皮質糖代謝機能の関連, 3) パーキンソン病におけるドーパミン神経機能と脳血流の関連, 4) パーキンソン病におけるドーパミン D2 受容体機能の解析, 5) 新規ノルアドレナリン受容体測定用標識薬剤の開発を行った。

具体的には各分担研究者が以下のような検討を行った。

1) パーキンソン病における外来性カテコラミンの認知機能に及ぼす影響 (丸山)

パーキンソン病における外来性カテコラミン, 特にドーパミンが認知機能に及ぼす影響を検討した。ドーパミンの関与を明らかにするために, レボドパ及びドーパミンアゴニストを投与している痴呆のない PD 患者 16 例と年齢, 教育年数をマッチさせた正常対照群 7 例を対象に, レボドパ内服中 (ON) とレボドパ内服中止後 14 時間 (OFF) の 2 時点で神経心理学的評価を実施した。

2) パーキンソン病におけるドーパミン神経機能と皮質糖代謝機能の関連 (伊藤)

^{18}F -DOPA PET と ^{18}F -FDG PET をほぼ同時期に実施した Parkinson 病 40 例を対象とした。対象患者の年齢は 49~84 歳 (平均 \pm SD ; 66 ± 8 歳) で, 知的機能の指標として実施された MMSE の得点は 16~30 点 (平均 \pm SD ; 25.1 ± 4.5 点) であった。 ^{18}F -FDOPA PET および ^{18}F -FDG PET の画像処理は昨年と同様である。

3) パーキンソン病におけるドーパミン神経機能と脳血流の関連 (加知)

^{18}F -FDOPA PET と ^{123}I -IMP SPECT をほぼ同時期に施行したパーキンソン病 20 例 (年齢 67.4 ± 6.4 歳, 罹病期間 1 年~22 年, 重症度 Hoehn-Yahr scale I~IV 度) を対象として, 尾状核, 被殻の ^{18}F -FDOPA 取り込み率 (Ki 値) と大脳皮質局所脳血流量を算出し, ステップワイズ回帰分析法を用いて解析した。

4) パーキンソン病におけるドーパミン D2 受容体機能の解析 (伊藤)

正常人被験者 13 人を対象に ^{11}C -raclopride と PET による D2-ドーパミン受容体機能の測定を行い, 正常者画像データベースを作成した。画像データベースの作成には ^{18}F -FDOPA の画像データベースの構築で用いた画像の解剖学的標準化の手法を用い, D2-ドーパミン受容体の結合能に相当する分布容積比 (DVR) の平均画像を得た。

5) 新規ノルアドレナリン受容体測定用標識薬剤の開発 (篠野)

前年度に引続き $\alpha 1$ -ノルアドレナリン受容体結合能を有する化合物, FPPT および FPPP の ^{18}F 標識合成を試みた。間接法による収率が不十分であった [^{18}F]FPPP の直接法による合成を行った。脱離基としてニトロ基を有する前駆体を合成し, これを直接的に ^{18}F 標識した。得られた標識体を ddy マウスに投与し, 放射能の臓器分布を観察した。

(倫理面への配慮)

PET 検査その他は当該施設倫理委員会の承認の下, 実施された。検査前に, 全ての対象者及び必要に応じてその家族に対し, 口頭と書面で検査の目的と内容の説明を行い, 書面にて同意を得た。また, 動物実験は当該施設動物実験委員会の承認の下, 実施された。

C. 研究結果

1) パーキンソン病における外来性カテコラミンの認知機能に及ぼす影響 (丸山)

PD の進行期群はブロックタッピングとワーキングメモリー検査において有意に成績が不良であった (いずれも $p < 0.05$)。Drug-on と drug-off の比較では早期群はいくつかのワーキングメモリー課題 (digit ordering task, arithmetic span) において drug-on の成績が有意に高かったが, 進行期群はすべて有意な差はなかった。

2) パーキンソン病におけるドーパミン神経機能と皮質糖代謝機能の関連 (伊藤)

尾状核の FDOPA Ki 値は、後部帯状回、頭頂より側頭葉後部の糖代謝との間に正相関が検出された ($Z = 2.33$, corrected $p = 0.05$)。相関の程度は、後部帯状回より頭頂葉内側面に最も強くみられた。一方、前部帯状回の FDOPA Ki 値は、両側前部帯状回より中前頭回を中心とする前頭葉皮質領域の糖代謝の間に正相関が検出された ($Z = 2.33$, corrected $p = 0.05$)。尾状核の Ki は小脳虫部の糖代謝と逆相関がみられた。被殻の FDOPA Ki 値との間に正相関の見られる部、及び、被殻、前部帯状回の FDOPA Ki 値と逆相関の見られる部は検出されなかった。

3) パーキンソン病におけるドーパミン神経機能と脳血流の関連 (加知)

ステップワイズ回帰分析の結果は、尾状核では頭頂葉のみを説明変数とすることにより、有意な相関を認めた (相関係数 0.647, R^2 値 0.419, p 値 0.002)。一方、被殻では前頭葉のみを説明変数とすることにより、有意な相関を認めた (相関係数 0.537, R^2 値 0.288, p 値 0.015)。

4) パーキンソン病におけるドーパミン D2 受容体機能の解析 (伊藤)

平均画像上での D2-ドーパミン受容体 (DVR) の分布は線条体以外の大脳皮質にも見られたがその分布はすでに報告されている D2-ドーパミン受容体の分布に一致していた。正常者画像データベースを用いて未治療のパーキンソン病症例を画像ベースで比較解析をしたところ、未治療のパーキンソン病症例において被殻における DVR の上昇が明らかとなった。

5) 新規ノルアドレナリン受容体測定用標識薬剤の開発 (旗野)

$[^{18}\text{F}]$ FPPP の直接法による合成では、脱離基としてニトロ基を有する前駆体を合成し、これを直接的に ^{18}F 標識した。170°Cにおいて良好にフッ素化反応が進行することを見出した。得られた標識体を ddy マウスに投与し、放射能の臓器分布を観察した。 $[^{18}\text{F}]$ FPPT, $[^{18}\text{F}]$ FPPP とともに良好な

脳移行性を示し、末梢における脱フッ素代謝を示すと考えられる骨の取込は極めて小さかった。また、脳内分布よりノルアドレナリン受容体特異的結合を示すと考えられる皮質小脳比をもとめたところ、 $[^{18}\text{F}]$ FPPT は $[^{18}\text{F}]$ FPPP より大きい値を示しかつ経時的に向上した。

D. 考察

今年度の研究のうち PET の画像解析を中心とした研究では昨年度に引き続きパーキンソン病におけるドーパミン神経機能障害とパーキンソン病で特徴的に見られる脳高次機能の障害の間に介在する脳内病態をドーパミン神経機能評価 (FDOPA PET)、大脳皮質機能評価 (FDG PET/IMP SPECT)、認知機能検査を駆使することにより明らかにしようとした。

パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質機能障害の関連に関する検討では尾状核の Ki 値低下は、頭頂葉の血流および糖代謝の低下に関連していることが示唆された。PET と SPECT とともに同じ部位で皮質機能の低下を検出したことから、所見の信頼性は高いと考えられる。頭頂葉の機能低下は、種々の失行、失認、構成能力障害などの高次脳機能の障害に関連している可能性が考えられる。また、FDOPA PET で前部帯状回の Ki 値の低下は、前部帯状回、前頭葉の機能低下に関連していたが、昨年度確認された所見と同様であり、パーキンソン病の病態における前部帯状回の重要性を示している。SPECT では被殻の Ki 値と前頭葉の脳血流の間に有意な相関があったが、PET では被殻の Ki 値と糖代謝画像上で相関を示す部位は見られず、この相違についてはさらに検討を要する。

今年度新たに構築した D2-ドーパミン受容体機能の正常者画像データベースにより、線条体内外の D2-ドーパミン受容体機能の解析が可能となった。 ^{11}C -raclopride は皮質での集積が比較的 low、基底核以外の評価は困難といわれていたが、解剖学

的標準化法を用いることにより、皮質での評価の可能性が示唆された。今後この正常者画像データベースにより、パーキンソン病におけるドーパミン神経機能障害をさらに多角的に解析出来ると思われる。

脳内ノルアドレナリン (NA) 作動性神経活性測定のための新規放射性薬剤の開発では、 $\alpha 1$ -ノルアドレナリン受容体結合能を有する化合物 $[^{18}\text{F}]\text{FPPT}$, $[^{18}\text{F}]\text{FPPP}$ の実用的な合成に成功した。脳内分布からは、 $[^{18}\text{F}]\text{FPPT}$ は $[^{18}\text{F}]\text{FPPP}$ よりノルアドレナリン受容体特異的性が高いと考えられ、 $\alpha 1$ -ノルアドレナリン受容体測定剤としてより有効な薬剤と考えられた。

E. 結論

パーキンソン病に特徴的な脳高次機能障害の脳内機序をドーパミン神経機能評価 (FDOPA PET), 大脳皮質機能評価 (FDG PET/IMP SPECT), 認知機能検査を駆使することにより検討した。その結果、パーキンソン病におけるドーパミン系の機能障害から大脳皮質機能障害に伴う脳高次機能障害発現の病態メカニズムを推定する上で重要な知見が明らかになった。また、あらたに構築した D2-ドーパミン受容体機能の正常者画像データベースはより多角的なドーパミン神経機能障害の解析を可能にすると考えられた。脳内ノルアドレナリン (NA) 作動性神経活性測定のための新規放射性薬剤の開発では、 $\alpha 1$ -ノルアドレナリン受容体結合能を有する $[^{18}\text{F}]\text{FPPT}$ の有効性が確認された。

II. 分担研究報告

パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と
大脳皮質機能障害の関連に関する検討

主任研究者 伊藤健吾 国立療養所中部病院長寿医療研究センター部長

前年度に引き続き、パーキンソン病の病態生理を明らかにするため、PETを用いて以下の検討を行った。1)パーキンソン病においてドーパミン神経機能- ^{18}F -FDOPAの取り込み率(K_i 値)と皮質糖代謝機能(^{18}F -FDG PET)との関連を解析した。その結果、尾状核のFDOPA取込み率の低下は後部帯状回、頭頂より側頭葉後部の糖代謝低下に相関し、前部帯状回のFDOPA取込み率の低下は前部帯状回および中前頭回を中心とする前頭葉皮質領域の糖代謝低下に相関していた。また、患者のMMSE得点は尾状核のFDOPA K_i 値と相関し、糖代謝画像上では側頭頭頂連合野、後部帯状回、Broca領域近傍の左前頭葉との間に相関がみられた。以上の検討により、パーキンソン病においてはドーパミン神経機能、大脳皮質機能(糖代謝、血流)、脳高次機能の3者が密接に関連して低下していることが示され、その関連のメカニズムを画像解析から推定することが出来た。2)あらたに正常人被験者13人を対象に ^{11}C -racloprideとPETによるドーパミンD2受容体機能の測定を行い、正常者画像データベースを構築した。正常者画像データベースを対照に用いてドーパミンD2受容体機能を画像ベースで統計解析することが可能となった。

A. 研究目的

パーキンソン病では種々の認知障害、痴呆の合併が知られており、また、PET、SPECT等の脳機能画像診断法においては、種々の程度の大脳皮質のブドウ糖代謝、血流低下が引き起こされることが知られている。一方、パーキンソン病の症状の中核である運動障害の原因は、中脳黒質緻密部を起始とする黒質一線条体系ドーパミン神経細胞の脱落にあることは広く知られているが、ドーパミン系神経には黒質一線条体系神経に加え、腹側被害野を起始と前頭葉、前帯状回、内嗅領、扁桃周囲皮質などに投射する中脳-辺縁・皮質投射系の存在が知られている。我々の現在までの検討では、痴呆をもつパーキンソン病では前帯状回の ^{18}F -DOPAの集積低下が示されており、パーキン

ソン病では、黒質一線条体系ドーパミン神経系のみならず、中脳-辺縁・皮質投射系ドーパミン神経系の障害が存在することが示されている。しかしながら、パーキンソン病の本態ともいえるドーパミン系の障害と、大脳皮質機能障害の関連についての検討は未だ乏しく明らかにされていない。今回我々はこれらの関係を明かとするため、ドーパミン神経系の障害程度を反映するFDOPA PETによるドーパミン取り込み率(K_i 値)と大脳皮質の脳機能の指標と考えられる ^{18}F -FDG PETによるブドウ糖代謝分布の相関をSPMを用いて解析した。またこれに加えてドーパミン神経系の評価をより多角的に行うため、 ^{11}C -racloprideとPETによるドーパミンD2受容体機能の測定を行い、正常者画像データベースを構築した。

B. 研究方法

1) パーキンソン病におけるドーパミン神経機能と皮質糖代謝機能の関連

^{18}F -DOPA PET と ^{18}F -FDG PET をほぼ同時期に実施した Parkinson 病 40 例を対象とした。対象患者の年齢は 49~84 歳 (平均 \pm SD ; 66 \pm 8 歳) でパーキンソン病の運動症状の優位側は右優位 19 例, 左優位 21 例, 重症度は Hoehn-Yahr scale で I~V 度の例が含まれていた。MMSE の得点は 16~30 点 (平均 \pm SD ; 25.1 \pm 4.5 点) であった。対象者 40 名中, 臨床的に幻覚の出現が認められたものは 16 名であった。

^{18}F -FDOPAPET および ^{18}F -FDG PET の画像処理は昨年と同様である。FDOPA-PET より得られた被殻, 尾状核, 前部帯状回の 3 領域の左右平均値を covariate として SPM 96 を用いて FDG-PET 画像 との相関部位を検討し, さらに, MMSE の総得点と FDOPA-Ki 画像, FDG-PET 画像との間の相関を検討した。また, 幻覚の有無により VHP 群(16 名), VHN 群(24 名)の 2 群にわけ, FDOPA-Ki 画像の差を群間検定を実施した。

2) パーキンソン病におけるドーパミン D2 受容体機能の解析

健常成人 13 例を対象とした。対象者の年齢は 44-68 歳 (平均 \pm SD ; 57 \pm 9 歳) であった。

^{11}C -raclopride PET は 64 分までの 19 フレームを撮像し, 小脳を入力関数として Logan's plot 法を用い全脳の Binding Potential (BP)を算出した。画像データベースの作成には ^{18}F -FDOPA の画像データベースの構築で用いた画像の解剖学的標準化の手法を用い, D2-ドーパミン受容体の結合能に相当する分布容積比 (DVR) の平均画像を得た

(倫理面への配慮)

PET 検査は当施設倫理委員会の承認の下, 実施された。PET 検査前に, 全ての対象者及びその家

族に対し, 口頭と書面で検査の目的と内容の説明を行い, 書面にて同意を得た。

C. 研究結果

1) パーキンソン病におけるドーパミン神経機能と皮質糖代謝機能の関連

尾状核の FDOPA Ki 値は, 後部帯状回, 頭頂より側頭葉後部の糖代謝との間に正相関が検出された。相関の程度は, 後部帯状回より頭頂葉内側面に最も強くみられた。一方, 前部帯状回の FDOPA Ki 値は, 両側前部帯状回より中前頭回を中心とする前頭葉皮質領域の糖代謝の間に正相関が検出された ($Z = 2.33$, corrected $p = 0.05$, 図 1)。尾状核の FDOPA-Ki は小脳虫部の糖代謝と逆相関がみられた。被殻の FDOPA Ki 値との間に正相関の見られる部, 及び, 被殻, 前部帯状回の FDOPA Ki 値と逆相関の見られる部は, high threshold $Z=2$ の条件下で検出されなかった。MMSE 得点は 尾状核の FDOPA-Ki と相関し, また, 糖代謝画像上では側頭頭頂連合野, 後部帯状回, Broca 領域近傍の左前頭葉との間に相関がみられた。

VHP 群と VHN 群のあいだ比較では幻覚を有する VHP 群で前脳基底部分, 前部帯状回において FDOPA-Ki の低下がみられた。

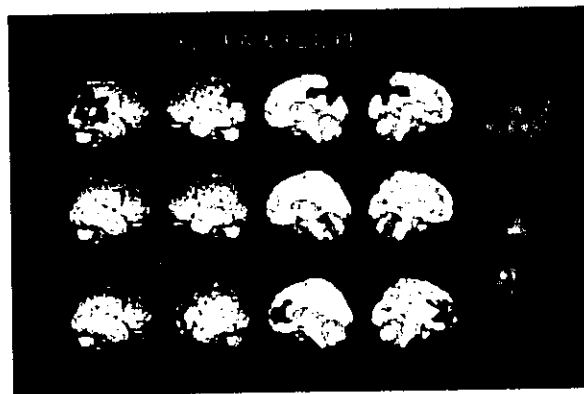


図 1. 尾状核, 前部帯状回の FDOPA Ki 値 と FDG PET の相関部位 ($Z > 2.33$, corrected $p < 0.05$)

2) パーキンソン病におけるドーパミン D2 受容体機能の解析

D2 レセプターの分布は線条体外では FDOPA PET によるドパミン神経終末分布と異なる分布が見られた。Raclopride の分布は線条体外では視床に最も高く、大脳皮質では中側頭回を中心に側頭葉外側部に高く前頭葉、帯状回、側頭葉内側部では、比較的low値であった。正常者データベースを対照として未治療パーキンソン病4例を解析した結果、全例被殻後半部で $Z > 2.5$ 以上の BP の上昇が見られ、この上昇は FDOPA 取り込み低下の強い側に一致していた。

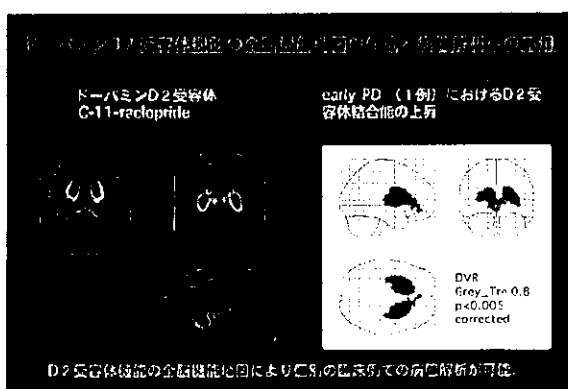


図2. D2-ドーパミン受容体の分布容積比 (DVR) の平均画像とパーキンソン病症例の SPM による解析

D. 考察

近年 PET を用いた検討として、進行期の PD では尾状核の FDOPA Ki と知的機能障害が相関することが ROI 解析を用いた検討で報告されている。今回の検討では、SPM を用い全脳をベースとした検討においてもこれと同様の結果が得られ、さらにこれは側頭頭頂連合野、後部帯状回、左前頭葉の糖代謝と相関相関することが示された。FDOPA Ki と FDG PET の相関の検討は、昨年度よりさらに対象数を増し実施したが、以前の報告結果をさらに増補する結果であった。FDOPA PET における尾状核の Ki 値低下は黒質緻密部の内側の細胞に由来する黒質-線条体系二

ューロンの障害を反映するものと考えられるが、今回の検討ではこれは、頭頂-側頭連合野の低下に関連している可能性が示唆された。これは、臨床的には、種々の失行、失認、構成能力障害などの高次脳機能の障害に関連している可能性が類推される。また、同様に尾状核の Ki 値と平行してブドウ糖代謝の低下が示された後部帯状回は、近年、アルツハイマー病患者において、最も早期にブドウ糖代謝低下が出現する部として注目されており、この部の相関が検出された点は、痴呆症との関連において興味深い所見である。

一方、前部帯状回の FDOPA-PET における Ki 値の低下は黒質内側および腹側被蓋野を起始とする中脳-辺縁・皮質投射系ドーパミン神経の障害を反映するものと考えられるが、これは、前部帯状回、前頭葉の機能低下に関連している可能性が示唆された。前部帯状回はレビー小体型の痴呆症において病理学的変化が起こりやすい部として知られるが、前部帯状回が障害を受けた場合の臨床症状として、社会的行動異常、注意力の散漫、認知機能の変動、記憶障害、自律神経機能障害等が生じやすいといわれている。これらの症状は、レビー小体型の痴呆症にみられやすいとされ、痴呆を伴うパーキンソン病においてもしばしば見られる所見である。幻覚を有する例では前脳基底部分、前帯状回の FDOPA-Ki が低下がみられたが、痴呆の有無との群分けが十分でないため幻覚が直接的にこの結果と結びついているものかはさらなる検討を要する。

D2 レセプターの分布は線条体外では FDOPA PET によるドパミン神経終末分布と異なっていたが、Hall らの報告では limbic, neocortical area では D1 レセプターの分布は D2 の 4-7 倍高値であるとされている。従って raclopride と FDOPA の分布の差は Dopamin D1 family のレセプター分布の差による可能性、および FDOPA PET がドーパミン神経以外の他のカテコラミン神経を描出している可能性が原因として挙げら

れる。

E. 結論

パーキンソン病においてはドーパミン神経機能、大脳皮質機能（糖代謝、血流）、脳高次機能の3者が密接に関連して低下していることが示され、その関連のメカニズムを画像解析から推定することが出来た。¹¹C-raclopride と PET によるドーパミン D2 受容体機能の測定を行い、正常者画像データベースを構築した。

F. 共同研究者

国立療養所中部病院長寿医療研究センター生体機能研究部

新畑 豊，加藤隆司，斎藤敦子，篠野健太郎，川角保広

国立療養所中部病院神経内科

加知輝彦，阿部祐士，山田孝子

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 伊藤健吾，永野敦子，新畑 豊，中村昭範，加藤隆司，篠野健太郎：機能画像による脳研究—PET, MEG を用いて—断層映像研究会雑誌 27(1): 8-12, 2000.

2) 伊藤健吾，永野敦子，新畑 豊，中村昭範，川角保広，加藤隆司，篠野健太郎，阿部裕士，堀部賢太郎，山田孝子，加知輝彦：脳の機能画像—正常老化および痴呆性疾患を対象として—福井核医学研究会記録集 7 1-4, 2000.

3) 中村昭範，加知輝彦，堀部賢太郎，山田孝子，加藤隆司，伊藤健吾：アルツハイマー病の臨床検査と診断への応用—電気生理学的検査. 脳の科学 (2000 年増刊号) : 199-203, 2000

4) 中村昭範，加藤隆司，山田孝子，堀部賢太郎，斎藤敦子，加知輝彦，伊藤健吾：脳磁図と PET を併用した高次脳機能解析. 脳の科学, 22 : 633-638, 2000

5) Nakamura K ,Kawashima R, Sato N, Nakamura A, Sugiura M, Kato T, Hatano K, Ito K, Fukuda H, Schormann T, Zilles K "Functional delineation of the human occipitotemporal areas related to face and scene processing A PET study" Brain (2000), 123, 1903-1912

6) 新畑豊，伊藤健吾，加藤隆司，斎藤敦子：痴呆性疾患における核医学診断の進歩—PET, SPECT により何がわかるか，わかったか—，映像情報 Medical 32; 1127-1131 ,2000

7) Nagano AS, Ito K, Kato T, Arahata Y, Kachi T, Hatano K, Kawasumi Y, Nakamura A, Yamada T, Abe Y, Ishigaki T : Extrastriatal Mean Regional Uptake of Fluorine-18-FDOPA in the Normal Aged Brain - An Approach Using MRI-Aided Spatial Normalization . NeuroImage 2000;11:760-766.

8) 伊藤健吾：神経伝達物質の PET, SPECT による検査 Annual Review 2000 神経 中外医学社 52-60, 2000

2. 学会発表

1) 新畑 豊，平山正昭，祖父江元，加知輝彦，阿部祐士，山田孝子，柳澤信夫，加藤隆司，伊藤健吾：パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質糖代謝の関連に関する検討 第 4 1 回日本神経学会総会 1999.5.24-26 松本

2) 加藤隆司，中村昭範，加知輝彦，鷺見幸彦，阿部祐士，山田孝子，堀部賢太郎，伊藤健吾：パーキンソン病の中脳におけるドーパミン神経系の変化の [F-18] FDOPA PET による検討 第 4 1 回日本神経学会総会 1999.5.24-26 松本

3) 阿部祐士，加知輝彦，鷺見幸彦，山田孝子，堀部賢太郎，岩井克成，中村昭範，加藤隆司，伊藤健吾：痴呆を伴う ALS における線条体 F-18-DOPA 取り込みの検討 第 4 1 回日本神経学会総会 1999.5.24-26 松本

4) 山田孝子, 中村昭範, 堀部賢太郎, 阿部祐士, 加藤隆司, 岩井克成, 鷺見幸彦, 伊藤健吾, 加知輝彦: パーキンソン病の聴覚認知機構—脳磁図による検討— 第41回日本神経学会総会 1999.5.24-26 松本

5) Hatano K, Suzuki M, Kato T, Sakiyama Y, Kawasumi Y and Ito K. "Quantification methods of dopamine receptors in rat brain by PET - A comparative study" Neuroreceptor Mapping '00, 9-11 June 2000, New York city, USA.

6) 篠野健太郎, 鈴木 満, 寄山陽二郎, 川角保広, 加藤隆司, 伊藤健吾: 「PET 及び in vitro ARG 法による加齢に伴うラット線条体ドーパミンD1, D2 受容体結合変化の検討」 第23回日本基礎老化学会大会 2000.6.28-30 大府市

7) 伊藤健吾, 新畑 豊, 齋藤敦子, 加藤隆司, 中村昭範, 篠野健太郎, 川角保広, 阿部祐士, 山田孝子, 加知輝彦: パーキンソン病における脳機能障害の画像解析—ドーパミン神経系機能と脳糖代謝の関連についての検討— 日本核医学会第50回中部地方会 2000年6月17日 岐阜

8) Hatano K, Suzuki M, Sakiyama Y, Kawasumi Y, Kato T and Ito K. : "Age-dependent decline of striatal dopamine D1 and D2 receptor binding in F344/N rats revealed by PET and in vitro ARG" Fifth Japan-China Joint Seminar on Radiopharmaceutical Chemistry, September 25-27, 2000, Sendai, Japan.

9) 伊藤健吾: 特別講演 I パーキンソン病における臨床症候と脳機能画像の関連について Brain Function Meeting 2000 平成12年9月29日 豊明

10) 加藤隆司, 新畑 豊, 齋藤敦子, 中村昭範, 篠野健太郎, 伊藤健吾, 阿部祐士, 山田孝子, 堀部賢太郎, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 河津省司: 中脳領域の PET 画像の統計学的 mapping に関する検

討. 日本核医学会第52回中部地方会 2001年2月3日 名古屋市

H. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金(脳科学研究事業)
分担研究報告書

カテコールアミン性神経伝達測定法の開発
分担研究者 旗野健太郎 国立長寿医療研究センター生体機能研究部機能評価研究室長

研究要旨

錐体外路疾患におけるカテコールアミン性神経伝達の役割はさまざまに研究されてきた。ポジトロン核医学においてもドーパミン、セロトニンのそれぞれ受容体、トランスポーター、代謝回転の測定剤による研究が多くの成果を挙げている。本研究は臨床測定に向け、ドーパミン受容体、 β ノルアドレナリン受容体リガンドの合成法を整備し、現在適当な測定剤の存在しない中枢 α_1 受容体測定剤の開発を行った。高い親和性、特異性を有するリガンド $[^{18}\text{F}]\text{FPPT}$ の標識合成に成功した。これを ddY マウスに尾静注射したところ高い脳移行性を示した。脳内では受容体を欠く小脳の取り込みが低く、皮質-小脳比の経時的な向上が認められ、この薬剤の有効性が示唆された。薬剤を使った応用研究として動物PETを用いたラット脳ドーパミン受容体の加齢変化を検討した。PETにて測定された12ヶ月齢の D_1 、 D_2 受容体結合ポテンシャルは6ヶ月齢と同等であり、ここから18、24ヶ月と低下するのに対し、*in vitro* オートラジオグラフィは6、12ヶ月齢間の低下が最も大きかった。これは加齢にともなう受容体蛋白結合能の低下を補償する *in vivo* メカニズムの存在を示唆していると考えられる。

A. 研究目的

錐体外路疾患の核医学的な診断は様々な成果を挙げてきた。全脳の機能を俯瞰するのに有効である糖代謝率や脳血流量の測定に加え、より疾患のメカニズムに肉迫すると考えられる神経伝達物質受容体、代謝回転、トランスポーター等のイメージングが行われた。特にフッ素-18 標識 3-(3,4-dihydroxy-6-fluorophenyl)-L-alanine (FDOPA)による数多くのドーパミン代謝回転活性測定が行われ、本報告書伊藤の業績にもつながっている。また、セロトニン受容体、トランスポーターについても測定例がある。

一方、これまで中枢ノルアドレナリン受容体には適当な放射性薬剤が存在せず、従って臨床測定例も存在しなかった、脳内でノルアドレナリンへ変換される薬剤 *L-threo*-DOPS がパーキンソン病に伴う運動障害、神経症状に治療効果を持つことから、ドーパミンのみならずノルアドレナリン作動性神経が錐体外路疾患において大きな

役割を担っているのではないかと考えられている。そこで、本研究事業では下記の研究を行った。ドーパミン受容体内、代表的なサブタイプである D_1 および D_2 受容体の測定剤である $[^{11}\text{C}]\text{SCH23390}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ の製造法を検討した。また、ノルアドレナリン作動性神経活性測定剤開発の端緒としてフッ素-18 標識 *L-threo*-DOPS アナログの酵素合成を試みた。さらにこれまで適当な放射性リガンドの存在しなかった中枢 α_1 ノルアドレナリン受容体測定剤 $[^{18}\text{F}]\text{FPPT}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{FPPP}$ の合成と評価を行い、 β 受容体については $[^{11}\text{C}]\text{carazolol}$ の実用的合成法について検討した。また、これらの標識薬剤を用いた応用研究として加齢ラットのドーパミン受容体を動物PETによって測定した。これまで、PETによる神経受容体イメージングが直接生化学データと比較されることが少なかった。このため、もたらされたデータに矛盾がある場合も、それが本質的なものか、実験系動物種等の違いに

Table 1 Synthesis of Dopamine Receptor Ligands

Ligand	Normalized Yield	Normalized Specific Activity
[¹¹ C]SCH23390	663 ± 253MBq (269-1160)	31.4 ± 22.4GBq/μmol (12.1-102.3)
[¹¹ C]Raclopride	711 ± 454MBq (67-1679)	25.4 ± 14.9GBq/μmol (5.6-71.2)

Values are normalized to the standard irradiation condition (at 15 μA for 40min) and to the fixed synthesis time (40min). A data represents mean ± SD and range in parenthesis.

帰されるものか判断できず、また、受容体イメージングの検出能(診断能)も十分議論されることはなかった。本研究では同一の加齢ラットを用いて PET と生化学的受容体アッセイを行い、これらを比較することにより、これらの受容体リガンドを用いた PET の検出能を明らかにしようと考え、実験を行った。

B. ドーパミン受容体リガンドの標識合成

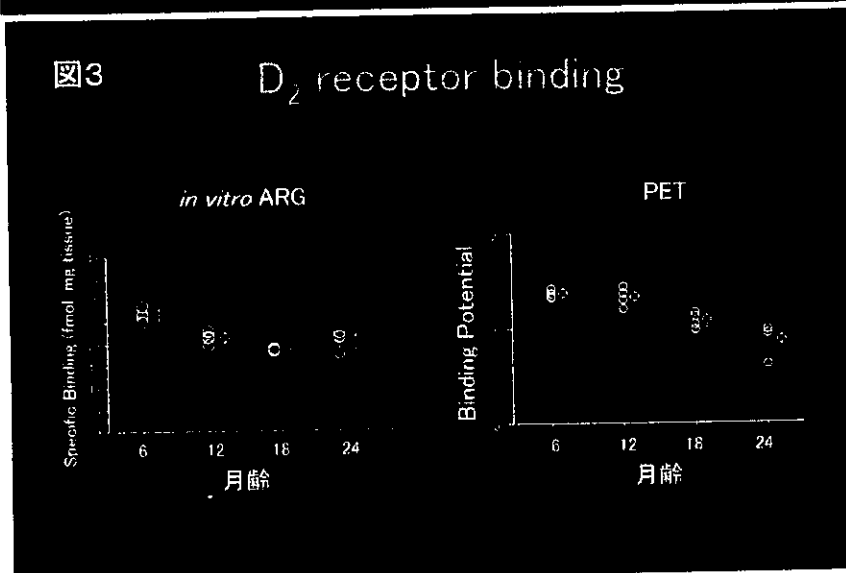
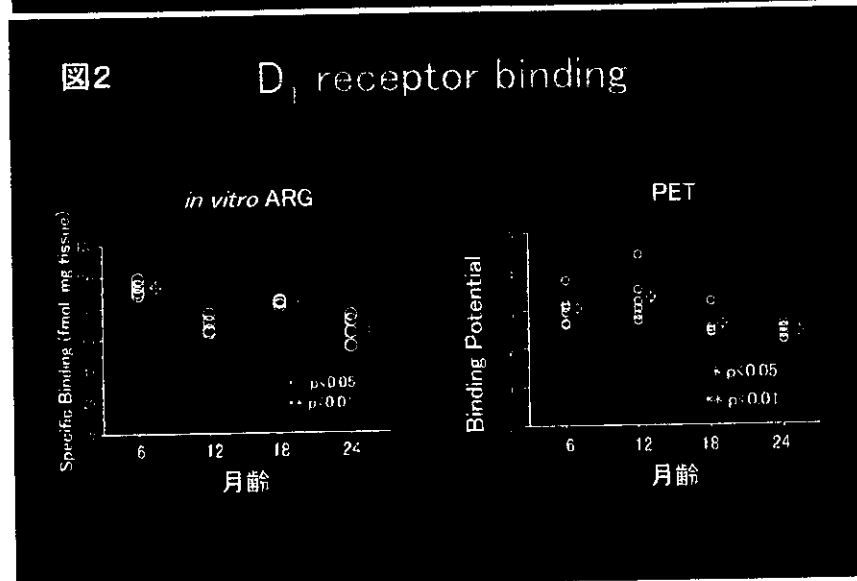
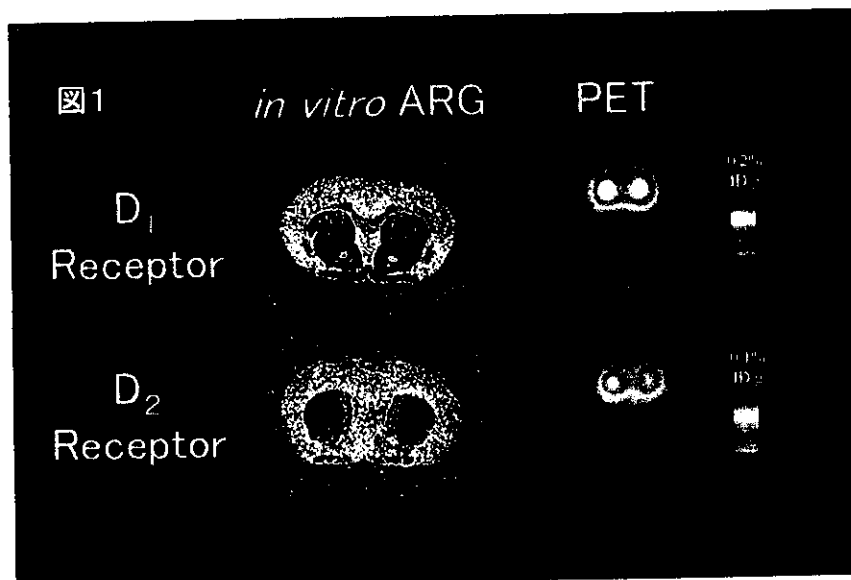
[¹¹C]SCH23390 は N-脱メチル体である SCH-24518 と炭素-11 標識ヨウ化メチルとの反応により行った。この反応は free base を原料とする場合、塩基が存在しなくても進行するとされており、塩酸塩を原料とする場合も弱塩基条件下で合成可能だと考えられたが、K₂CO₃ あるいは Cs₂CO₃ よりも、放射性副生物の生成は見られたものの DMF 中 NaH 存在下の反応が再現性に勝ることが確認された。得られた成績体は高速液体クロマトグラフィによって精製し、生理食塩液に溶解し、製剤とした。収量、比放射能を表 1 に示す。

[¹¹C]raclopride は O-脱メチル体より同様に合成した。この反応の進行は遅く、メチル化にはか

なり強い条件を必要とする。また、強塩基下酸化的条件においては、キノイド構造を経由する原料の分解が予想され、反応の制御には高純度で酸素濃度の低い試薬の使用が必須であることが解った。得られた成績体は高速液体クロマトグラフィによって精製し、生理食塩液に溶解し、製剤とした。収量、比放射能を表 1 に示す。

C. PET によるラット脳ドーパミン受容体の加齢変化

PET による脳局所の血流やエネルギー代謝の測定が行われてきたが、近年、神経伝達に直接関わる神経伝達物質やその受容体の測定も行われるようになった。しかし、PET に代表される核医学データが *in vitro* オートラジオグラフィ(ARG)や受容体アッセイで培われてきた生化学データと比較すると問題が生じる場合があった。核医学的方法と生化学的方法が同一の対象に平行して行われることは少なく、それぞれのもたらすデータの意味が十分に吟味されなかった点は否めない。従って同一の実験対象についての直接比較検討が是非望まれる。我々は老化ラットのドーパミン D₁、D₂ 受容体の変化に着目し、



検討を行うことにした。これまで実験動物の脳において生化学的手法によりドーパミン D_1 , D_2 受容体の加齢に伴う減少がいくつか報告されてきている。ところがその度合いは研究者の間で異なっている。PET による報告はみられない。そこで PET と定量的 *in vitro* ARG によりラット線条体ドーパミン D_1 , D_2 受容体の加齢に伴う変化を比較検討することを目的とした。

雄性 F344/N ラット(6, 12, 18, 24ヶ月齢)対し、トレーサーとしてポジトロン放出神経受容体測定剤である [^{11}C]SCH23390 (D_1 antagonist)あるいは [^{11}C]raclopride (D_2 antagonist)を一匹当たり 8-12MBq 尾静脈内投与した。ラットは抱水クロール静脈内持続注入(100mg/kg/hr)麻酔下において定位的脳固定装置を用いて固定し、動物用 PET カメラ(SHR-2000, 浜松ホトニクス)を用いてトレーサー投与後 60 分間のダイナミックスキャンを行った。画像再構成の後、線条体及び小脳に関心領域(ROI)を設定し、それぞれの時間放射能曲線を作成した。小脳の時間放射能曲線を入力関数とし、線条体—小脳を受容体分画とする 2-compartment model に基づき、カーブフィッティングにより結合定数 k_3 及び解離定数 k_4 を算出し、結合能(BP, k_3/k_4)を求めた(Dr.View ver.4.0, 旭化成情報システム)。

別に、各種月齢 F344/N ラット全脳摘出・凍結後、マイクロームで線条体を含む部位で 20 μ m の切片を作製し、 D_1 受容体のリガンドとして [3H]SCH23390、 D_2 受容体のリガンドとして [3H]raclopride を用いてそれぞれインキュベーションを行った。切片をイメージングプレートにコンタクトし、BAS-2500 (富士フイルム)を用いて解析を行った。全結合量から過剰量の非標識リガンドを用いて得られた非特異的結合量を差し引き特異的結合量を求めた。また J. H. Ryu らのデータを参考に組織等量補正を行った。

図1に PET と *in vitro* ARG のイメージを、図2、3にそれぞれ D_1 , D_2 受容体の加齢変化を示す。同一の対象を検討したにもかかわらず PET と *in vitro* ARG で加齢に伴うドーパミン D_1 , D_2 受容体変化のパターンは異なる結果をみせた。特に、PET では6ヶ月齢と12ヶ月齢でほとんど変化がみられなかったのに対し *in vitro* ARG では有意に減少した。PET では内因性の細胞外ドーパミン量に影響を受ける可能性があり、特に raclopride は受容体に対する親和性が小さく、より影響を受けやすいと考えられる。実際 Yurek らは F344/BN ラット線条体細胞外のベーサルなドーパミンレベルが加齢によって減少していると報告している。すなわち受容体数は6ヶ月齢から12ヶ月齢にかけて減少をみせるが、同時に線条体ドーパミンも減少することで、結果的に PET では差が現れない可能性が考えられた。しかし、 B_{max} の減少を親和性を上昇することにより補償している、受容体総量は減少しているが upregulation により膜表面の受容体数は保たれている等の説明は可能である。今回観察された不一致のメカニズムについてはさらなる検討が必要であると考えられる。

D. 酵素法によるフッ素-18 標識 L-threo-DOPS アナログ合成の試み

L-threo-DOPS は脳内で脱炭酸されノルアドレナリンへ変換される。この薬剤がパーキンソン病に伴う運動障害、神経症状に治療効果を持つことから、ドーパミンのみならずノルアドレナリン作動性神経が錐体外路疾患にて大きな役割を担っているのではないかと考えられている。ノルアドレナリン性神経伝達活性の核医学的測定は本研究事業の主要なテーマであるが、我々はまず L-threo-DOPS のフッ素-18 標識合成を検討した。

Luiらは dopamine β -hydroxylase (DBH)による 6- ^{18}F fluorodopamine の 6- ^{18}F fluoronorepinephrine への変換を報告した。この方法に従い、 ^{18}F fluoroDOPA アナログを dihydroxy- ^{18}F fluorophenyl-L-serine に変換できるのではないかと考え、実験を行った。石渡らの方法に従い、2- ^{18}F fluoroDOPA、6- ^{18}F fluoroDOPA、2,6- ^{18}F difluoroDOPA を合成し、アスコルビン酸、カタラーゼを含む緩衝液に溶解した。ここにウシ副腎由来 DBH (Sigma, St. Louis, USA) を加え、37°Cで反応させた。反応液は HPLC にて分析した。反応を 120 分間追跡したところ、2- ^{18}F fluoroDOPA を基質とした場合のみ痕跡量の放射性低極性生成物が観察されたが、これは DBH を含まない反応液でも観察された。6- ^{18}F fluoroDOPA、2,6- ^{18}F difluoroDOPA による反応液には基質のみが観察された。精製 DBH による検討でも L-DOPA はこの酵素の基質となり得ず (金子, personal communication) DBH による L-threo-DOPS アナログの合成は不可能であると結論された。

E. ブチロフェノン構造を有する α_1 アドレナリン受容体リガンドのフッ素-18 標識合成

Dで述べたようにノルアドレナリン作動性神経が錐体外路疾患にて大きな役割を担っているのではないかと考えられている。我々はまず適当な標識薬剤の存在しない α_1 -ノルアドレナリン受容体リガンドのフッ素-18 標識合成を行った。図4に示すように、今回合成を試みた化合物、1-N-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]-4-(2-pyrimidinyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (FPPT) および 1-N-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]-4-(2-pyridinyl)piperidine (FPPP) はブチロフェノンと呼ばれる共通構造を持っている。これまで、スピペロンに代表されるブチロフェノン系薬剤のフッ素-18 標識

合成については盛んに研究されてきたが、本研究はこうした成果の改良と実用化も目指した。これらの化合物の受容体結合活性を表2に示す。合成は図4に示す間接法および直接法によって行った。間接法は第1段階であるフッ素化の収率が良好である利点があるが、操作が煩雑で時間がかかる欠点がある。直接法は標識原料の合成が必要であり、フッ素化の収率が条件によって変動する欠点を有しているが、標識操作は簡便で現実的である。本研究はこれらの経路を検討した。

標準物質の合成

General

HA-101, HA-102 はサントリー株式会社より供与いただいた。核磁気共鳴スペクトルは EX-90A (日本電子) によって測定し、化学シフト (δ) は tetramethylsilane に対する ppm 値で表した。マススペクトルは QP-5000 (島津製作所) で測定した。カラムクロマトグラフィはワコーゲル C-200 (和光純薬) を担体として用いた。無水メチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルホルムアミド (DMF) はアルドリッチ社 (Milwaukee, USA) より購入した。試薬は精製しないで用いた。

FPPT

100mg の pyrimidinyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (HA-101) 塩酸塩を (0.51mmol) を free base に導き良く乾燥した。これを DMF (4mL) に溶解し、KI (250mg, 1.2mmol)、 Et_3N (0.17mL, 1.2mmol) を加えた。この溶液に 4-chloro-4'-fluorobutyrophenone を加え、80°C で5時間加熱還流した。反応液を冷却後クロロホルムで抽出し、有機層を水洗後 Na_2SO_4 で乾燥した。溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィに付した。成績体は 1%MeOH/ CH_2Cl_2 にて溶

出された。yellowsh powder 97mg (60%)

NMR δ (CDCl_3) 1.26-1.30 (br, 2H),
2.34-2.50(m, 2H), 3.12-3.57 (m, 8H), 3.95-4.07
(br, 1H), 7.04-8.74 (m, 7H)

Mass m/z 326 (M^+H)

FPPP

100mg の 2-pyridinylpiperidine (HA-102)
(0.61mmol) を DMF (2mL) に溶解し、NaI
(110mg, 0.73mmol)、 K_2CO_3 (203mg, 1.47mmol)
を加えた。この溶液に 4-chloro-4'-fluorobutyro-
phenone (122mmol, 0.73mmol)を加え、80°Cで 3
時間加熱攪拌した。反応液を冷却後クロロホルム
で抽出し、有機層を水洗後 Na_2SO_4 で乾燥した。
溶媒を留去した後残渣をカラムクロマトグラフィに
付した。成績体は 2~6%MeOH/ CH_2Cl_2 にて溶出
された。yellowsh powder 90mg (46%)

NMR δ (CDCl_3) 1.81-2.64(m, 11H),
2.72-3.20(m, 4H), 6.85-8.72 (m, 7H)

Mass m/z 328 (M^+H)

ブチロフェノン化合物の間接法による合成

^{18}O 濃縮水 (Enrichment Technologies Ltd.,
Rehovot, Israel) に対しサイクロトロン (CYPRIS
HM-18, 住友重機械工業) によってプロトン照
射を行い、得られた ^{18}F フッ化物イオンを陰イオン
交換樹脂 (AG 1-X8, Bio-Rad, Hercules, USA)
に捕集した。これを 0.7M K_2CO_3 あるいは 0.7M
 $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$ によって溶出した。ここに 10mg の大環状
アミノポリエーテル (APE, 27 μmol , (Kryptofix222,
Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Germany)) を
加え、窒素気流下 90°C に加熱し乾燥した。冷却
後 10mg の cyclopropyl-*p*-nitrophenylketone
(ABX, Dresden, Germany) を 0.3mL の DMSO に

溶解して加えた。反応液を 150°C で 10 分間加熱
攪拌した。

冷却後、反応液に 1mL のメタノールを加え、こ
こにそれぞれ 1mL の 35%塩酸 (ナカライテスク)、
47%臭化水素酸 (片山化学) の何れかを加えた。
反応液を 110°C で 3 分間加熱攪拌した。冷却後
ここに 6mL の蒸留水を加え、全溶液を SEPPAK
t-C18 plus カラム (Waters-Millipore, Milford,
USA) にアプライした。カラムを水洗した後、成績
体を *n*-ヘキサンで溶出した。

反応液を薄層クロマトグラフィ (Kieselgel 60
F254, Merck KGaA, Darmstadt, Germany、
5%MeOH/ CH_2Cl_2 で展開) で分析したところ、塩化
物が単一成績体であったのに対し、臭素化反応
液には副生物が認められた。4-ハロゲン化
4'- ^{18}F fluorobutyrophenone の放射化学的収率
は以下の通りであった。また、 ^{18}F フッ化物イオン
の回収に $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$ を用いる方法によるハロゲン化
反応の再現性が向上が認められた。

塩化物 37.6 \pm 13.3%

臭化物 30.4 \pm 5.6%

得られた 4-ハロゲン化 4'- ^{18}F fluorobutyro-
phenone の *n*-ヘキサン溶液を MgSO_4 カラムを通
じて乾燥した。ここに KI (10mg), K_2CO_3 (6mg,)
原料アミン (4mg) の DMF 懸濁液を加えた。窒素
気流によって *n*-ヘキサンを留去しながら、110°C
で 30 分反応させた。冷却後、蒸留水を加え
HPLC によって分析した。分析条件は以下の通り
である。

ポンプ LC-10AS (島津製作所)、カラム
Capcellpak UG120 (4.6ID X 150mm, 資生堂)、
放射線検出器 RLC-700 (アロカ)

	溶離液	流速
FPPT	0.1MHCOONH ₄ :MeOH(65:35)	2mL/min
FPPP	0.1MHCOONH ₄ :MeOH(75:25)	2mL/min

各薬剤の放射化学的収率を表3に示す。この結果より 4-bromo-4'-[¹⁸F]fluorobutyrophenone は明らかに塩化物より反応性が高いことがわかる。FPPP の合成時に収率が劣っているのは OH⁻イオンによる求核置換が競合するためであり、HA-102 のような反応の遅い求核種に対しては、より安定な塩化物を用いた反応がより有利であると考えられる。また、一般に求核置換を高めるとされる DMSO を用いた反応が DMF に比べ低収率であったのもこの OH⁻イオンの競合によって説明できる。

驚くべきことに [¹⁸F]FPPT、[¹⁸F]FPPP の放射化学的収率には大きな差があった。これはピペリジン環の不飽和炭素を介し芳香環の π 電子と窒素原子の非共有電子対の共鳴が、その求核性を高めたと考えられる。収率の良好であった FPPT は高速液体クロマトグラフィによって精製し、動物実験に用いた。

直接法原料の合成

実用的な収率が得られなかった [¹⁸F]FPPP は間接法による合成を試みた。図4の経路に従い FPPP 合成原料となるべきニトロ体、1-N-[3-(4-nitrobenzoyl)propyl]-4-(2-pyridinyl)piperidine を合成した。Hamacher らの方法に従い α-(4-nitrobenzoyl)-γ-butyrolactone を経て 4-bromo-1-(4-nitrophenyl)butanone を合成した。

4-bromo-1-(4-nitrophenyl)butanone (250mg, 0.82mmol) に HA-102 (89mg, 0.55mmol) のアセトニトリル溶液を加え、100℃に加熱し溶媒を除いた。残渣をさらに4時間加熱した後冷却し、クロホルムに懸濁してシリカゲルカラムに付した。

80mg (41%) の成績体が 10%メタノール/塩化メチレンによって溶出された。

NMR δ (CDCl₃) 2.05-2.50 (m, 6H), 2.80-3.75 (m, 9H), 7.20-8.65 (m, 7H)

Mass m/z 355 (M⁺+H)

直接法による標識合成

上記合成したニトロ体を原料とする求核芳香族置換反応により [¹⁸F]FPPP を合成した。間接法の項にて述べたように活性化フッ化物イオン ([APE/K]⁺[¹⁸F]⁻) を調整しさらに真空下水分を除去した。ここにニトロ体の DMSO 溶液を加え加熱反応させた。反応の進行は高速液体クロマトグラフィにて観察した。

結果を図5に示す。今回合成を検討したようなエノール化が進行しやすいケトンでは、アルカリ条件での反応収率の低下があるとされている。この場合フッ化物イオンの回収に用いる陰イオンの種類が重要である。また、この反応は残存する水分に影響を受けることが知られている。反応の進行が見られ再現性が高かったことから今回用いたシュウ酸イオンを用いる方法が有効であることが解った。求核芳香族置換反応について一般的に言われているように、温度依存性が見られた。170℃、15分で実用的な収率で [¹⁸F]FPPP を得られることが解った。成績体は高速液体クロマトグラフィにて精製した。

マウス生体内分布による標識体の評価

得られた [¹⁸F]FPPT、[¹⁸F]FPPP はそれぞれ ddY マウスに投与し生体内分布を検討した。臓器分布の結果を図6に示す。両者は比較的類似した分布をとった。脳内分布は投与初期で数%/g と良好であった。脱フッ素代謝の指標となる骨への分布は極めて小さかった。