

5

A Novel Imaging Agent for Acetylcholinesterase: 2-[F-18]Fluoro-CP-118,954

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 핵의학과, 서울대학교 의과대학 핵의학교실

류은경<sup>1\*</sup>, 최연성<sup>1</sup>, 박은영<sup>2</sup>, 백진영<sup>1</sup>, 김유리<sup>2</sup>, 이경한<sup>1</sup>, 최 용<sup>1</sup>, 김상은<sup>2</sup>, 김병태<sup>1</sup>

**Purpose:** Acetylcholinesterase (AChE) is an important cholinergic marker for the diagnosis of Alzheimer's disease. Although many AChE inhibitors were developed as radioligands for AChE imaging, most of them showed a uniform regional brain distribution. In this study, 2-fluoro-CP-118,954 with excellent anti-AChE activity ( $IC_{50} = 0.74$  nM) was prepared as the radioligand, 2-[F-18]fluoro-CP-118,954 ([F-18]1) and evaluated for AChE imaging. **Methods:** [F-18]1 was prepared by reductive alkylation of CP-144,885 (Pfizer Inc, U.S.A.) with 2-[F-18]fluorobenzaldehyde at 130 °C for 15 min, followed by HPLC purification. Mice were injected with the radioligand [F-18]1 via tail vein. At the indicated time points (5, 15, 30, 60, 90 and 120 min), samples of bone and brain tissues were removed, weighed, and counted. Blocking experiments were carried out in mice by coinjection of the radioligand with 1, a dopamine receptor antagonist, or a sigma receptor agonist, and samples of brain tissues were collected at 60 min postinjection, weighed and counted. **Results:** The radioligand [F-18]1 was synthesized in 20-35% radiochemical yield and with high specific activity (40-42 GBq/mol). Tissue distribution studies demonstrated that the regional brain distribution of [F-18]1 was well correlated with the known density of AChE in mouse brain, with the highest striatum to cerebellum uptake ratio (4.5) at 60 min postinjection. The high level of uptake was also shown at all time points in the olfactory tubercle that is known to have the dopaminergic neurons and also have high AChE staining in rat brain. The uptake in both the striatum and olfactory tubercle was not blocked by either dopamine receptor antagonists or a sigma receptor agonist. On the other hand, significant blocking of the uptake by 1 suggested high specific binding of [F-18]1 to AChE. **Conclusion:** This study demonstrated that [F-18]1 is a suitable imaging agent for AChE.

6

Hydrazone 형성을 이용한 단백질의 새로운 <sup>18</sup>F 표지법

서울대학교 의과대학 핵의학교실<sup>1</sup>, 이화여자대학교 약학과<sup>2</sup>

장영수<sup>1 2 \*</sup>, 정재민<sup>1</sup>, 이윤상<sup>1</sup>, 김형우<sup>1</sup>, 가네시아 레이<sup>1</sup>, 이승진<sup>2</sup>, 이동수<sup>1</sup>, 정준기<sup>1</sup>, 이명철<sup>1</sup>

**목적:** 단백질 혹은 펩타이드에 <sup>18</sup>F를 표지하는 방법은 여러 가지가 보고되고 있지만 대부분 표지효율이 낮고 표지방법이 복잡하다. 우리는 [<sup>18</sup>F]fluorobenzaldehyde와 hydrazinonicotinic acid-human serum albumin conjugate (HYNIC-HSA) 사이에 hydrazone을 형성시켜 <sup>18</sup>F-HSA를 만드는 방법을 보고하고자 한다. **방법:** HSA에 다양한 몰수의 HYNIC N-hydroxysuccinimide ester 혹은 HYNIC tetrafluorophenyl ester를 반응시켜 HYNIC-HSA를 만들었다. 반응하지 않은 HYNIC은 PD10 column을 사용하여 제거하였다. HSA에 결합한 HYNIC의 수는 p-nitrobenzaldehyde와 반응시킨 후 340 nm에서 흡광도를 측정하여 계산하였다. Tetrabutylammonium bicarbonate 존재 하에서 [<sup>18</sup>F]fluoride를 4-trimethylammonium benzaldehyde triflate에 친핵치환반응을 이용하여 [<sup>18</sup>F]fluorobenzaldehyde 만들었다. 제조한 [<sup>18</sup>F]fluorobenzaldehyde를 이온교환카트리지를 사용하여 정제하고 C<sub>18</sub> Sep-Pak에 흡착시킨 후 50% ethanol로 유출하였다. 여기에 HYNIC-HSA를 부가하여 hydrazone을 형성시켜 <sup>18</sup>F-HSA를 제조하였다. 표지효율은 ITLC-SG/saline을 사용하여 측정하였고, 표지된 <sup>18</sup>F-HSA는 PD10 column을 사용하여 정제하였다. <sup>18</sup>F-HSA와 [<sup>18</sup>F]fluorobenzaldehyde의 체내분포를 마우스를 사용하여 확인하고 <sup>99m</sup>Tc-HSA의 결과와 비교하였다. **결과:** HSA에 결합한 HYNIC의 수는 반응조건에 따라 5.2에서 20.0 범위에 있었다. [<sup>18</sup>F]fluorobenzaldehyde의 표지효율은 67.15%였으며 방사화학적순도는 99% 이상이었다. <sup>18</sup>F-HSA의 방사능 표지효율은 25% 에서 85%였다. 표지효율은 HSA에 결합한 HYNIC의 갯수가 많을수록, 반응한 HYNIC-HSA의 농도가 높을수록, 반응온도가 높을수록 증가하였다. HYNIC을 결합시키지 않은 HSA만을 사용하였을때 표지효율은 10% 이하였다. <sup>18</sup>F-HSA의 마우스를 이용한 체내분포실험결과는 <sup>99m</sup>Tc-HSA와 유사하였다. **결론:** 우리는 [<sup>18</sup>F]fluorobenzaldehyde와 HYNIC-HSA 사이에 hydrazone을 형성시켜 <sup>18</sup>F-HSA를 성공적으로 표지하였다. 이 방법은 <sup>18</sup>F를 다른 단백질이나 펩타이드들에 표지하는데에도 사용할 수 있을 것이다.