

29-0342

放射性ヨウ素標識シクロオキシゲナーゼ-2 選択的イメージング剤の合成と基礎的検討

○下中 紗矢香¹, 片田 裕美子¹, 久下 裕司¹, 天満 敬¹, 木村 寛之¹, 清野 泰², 横田 千晶³, 峰松 一夫³, 佐治 英郎¹ (¹京大院薬, ²京大医, ³国立循環器病センター)

【目的】プロスタグランジン合成の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) には2つのアイソフォームが知られており、誘導型である COX-2 は炎症をはじめ様々な病態との関連が示唆されている。本研究では、COX-2 に選択的なイメージング剤を開発することを目的とし、以下の検討を行った。

【方法】COX-2 選択的阻害薬 Celecoxib を母体化合物として、^[123I]-5-(4-iodophenyl)-1-(4-methanesulfonylphenyl)-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole (^[123I]IMTP)を設計した。Iodoacetophenone を原料として Ethyl trifluoroacetate とのクライゼン縮合、phenyl hydrazine との加熱還流により IMTP を合成した。COX 阻害活性は、COX・阻害剤(10⁻⁴~10⁻⁹ M)を含む Tris バッファー中に基質・アラキドン酸を加えインキュベート後、比色法を用いて求めた。標識は前駆体としてプロモ置換体(BMTP)を合成し、プロモヨウ素交換反応により^[125I]IMTP を合成し、HPLC により分離精製・分析を行った。

【結果】IMTP、BMTP はそれぞれ収率 51%、78%で合成することができた。IMTP の50%阻害濃度(IC50)は 5.16 μM となり、本邦で市販されている COX-2 選択的阻害薬、Meloxicam (IC50=29.0 μM) よりも強力な阻害活性が示された。また、IMTP は COX-2 に対して約 20 倍の選択性があり、Celecoxib と同等の選択性が得られた。^[125I]IMTP は放射化学的収率 42%、放射化学的純度 95%以上で得られた。

【結論】新規 COX-2 選択的イメージング剤の候補化合物として設計・合成した IMTP は高い選択性と阻害活性を有することを見い出し、その放射性ヨウ素標識に成功した。