

$^{99m}\text{Tc}$ 標識を目的とした新規非対称ビスヒドロキサムアミド誘導体の合成と

その二官能性キレート試薬としての評価

大神 正次<sup>1</sup>, 小野 正博<sup>1</sup>, 原武 衛<sup>1</sup>, 中山 守雄<sup>1</sup> (<sup>1</sup>長崎大院医歯薬)

【目的】我々はこれまでに、非対称ビスヒドロキサムアミド[C<sub>3</sub>(BHam)<sub>2</sub>]誘導体が、 $^{99m}\text{Tc}$  標識用二官能性キレート試薬として有用であることを報告した。本研究では、蛋白質・ペプチド中のアミノ基に直接結合することが可能な新規二官能性キレート試薬の開発を目的として、分子内にカルボキシル基を有する C<sub>3</sub>(BHam)<sub>2</sub> 誘導体、4'-carboxyl-*N,N'*-trimethylenedibenzohydroxamamide [C<sub>3</sub>(BHam)<sub>2</sub>-COOH] を設計・合成し、その二官能性キレート試薬としての可能性を評価した。

【方法】配位子の合成；C<sub>3</sub>(BHam)<sub>2</sub>-COOH は、benzonitrile と 4-cyanobenzoic acid を出発原料として合成した。 $^{99m}\text{Tc}$  標識；①  $^{99m}\text{Tc}$  と C<sub>3</sub>(BHam)<sub>2</sub>-COOH の錯形成反応は、還元剤に酒石酸スズを用い室温下で行った。② ①に 2,3,5,6-tetrafluorophenol (TFP)及び 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC)を加え、活性エステル体を調製した。③ 活性エステル体を pH 9.5 の緩衝溶液中、室温下でヒト血清アルブミン(HSA)と反応後、ゲル濾過による分離精製を行った。

【結果・考察】 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ と C<sub>3</sub>(BHam)<sub>2</sub>-COOH との反応後の放射能を逆相 HPLC により分析した結果、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ とは異なる新たな放射能ピークが確認され、 $^{99m}\text{Tc}$ -C<sub>3</sub>(BHam)<sub>2</sub>-COOH は高い放射化学的収率で生成した。活性エステル化反応後の放射能ピークは、 $^{99m}\text{Tc}$ -C<sub>3</sub>(BHam)<sub>2</sub>-COOH に比べて遅い保持時間に検出され、錯体のカルボキシル基が TFP と活性エステルを形成することが示された。さらに活性エステル体と HSA の反応溶液を酢酸セルロース膜電気泳動法により分析した結果、その放射能が HSA 画分に観察されたことから、HSA は  $^{99m}\text{Tc}$ -C<sub>3</sub>(BHam)<sub>2</sub>-COO-TFP により  $^{99m}\text{Tc}$  標識され得ることが確認された。以上の結果から、C<sub>3</sub>(BHam)<sub>2</sub>-COOH は、 $^{99m}\text{Tc}$  標識用二官能性キレート試薬として機能することが示された。