

29-0364 W125-2

VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害活性を有する新規癌診断薬剤の開発と基礎的検討
○平田 雅彦¹, 勝間 秀行¹, 藤間 一将¹, 中筋 千佳¹, 大桃 善朗¹ (¹大阪薬科大学)

【目的】 VEGF 受容体チロシンキナーゼ(VEGFR-TK)は、腫瘍血管新生に中心的な役割を果たしており、腫瘍血管内皮で正常血管内皮に比べて発現が亢進し、異常な活性化が報告されている。したがって、VEGFR-TK 活性の把握が増殖や転移などの癌の特性診断を可能にすると考えられる。そこで本研究では、VEGFR-TK 活性を反映した新規 SPECT 用癌診断薬剤の開発を計画した。

【方法】 母体化合物として VEGFR-TK 活性阻害剤であるキナゾリン誘導体に着目し、VEGFR-TK に対する構造活性相関を基に、キナゾリン環の 7 位に数種の塩基性側鎖を導入した 4-フェノキシキナゾリン誘導体を合成した。得られた化合物の VEGFR-TK に対する阻害活性をインビトロで調べた。また、各化合物の VEGF 刺激によるヒト臍帯血管内皮細胞の増殖阻害作用について検討した。さらに、^[125I] 標識体を合成し、担癌モデルマウスを用いて各標識化合物の癌への集積性について検討した。

【結果・考察】 4-フェノキシキナゾリン誘導体は、多段階の反応を経て、高収率で得ることができた。インビトロにおける検討から、得られた化合物は VEGFR-TK に対する良好な阻害活性を示した。また、ヒト臍帯血管内皮細胞の VEGF 刺激による増殖を持続的に抑制することが確認された。新規に合成した放射性ヨウ素標識体は、いずれも放射化学的収率 82%以上、放射化学的純度 95%以上であり、無担体の標識体を収率良く得ることができた。担癌モデルマウスを用いた生体内分布実験において、いずれの標識化合物も、投与 1 時間後において、高い癌集積性を示すとともに、良好な癌対組織比を示した。現在、新規 SPECT 用癌診断薬剤としての有用性をインビトロ、インビボにおいて更に検討中である。