

## 28Q-am07

新規アポトーシスイメージング放射性薬剤の開発: カスパーゼ-3を標的とした放射性ヨウ素標識Isatin sulfonamide誘導体

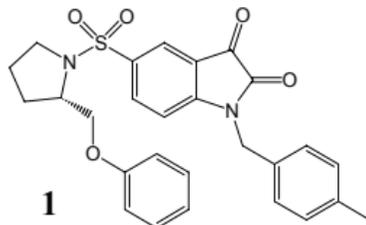
○河嶋 秀和<sup>1</sup>, 山根 みずき<sup>2</sup>, 木村 寛之<sup>2</sup>, 久下 裕司<sup>2</sup>, 佐治 英郎<sup>2</sup> (<sup>1</sup>京大院医, <sup>2</sup>京大院薬)

**【目的】**現在、抗癌剤や放射線照射による癌の治療効果を経時的かつ定量的に把握し、治療方針の決定や予後予測を行うことが強く望まれている。そこで、我々は、治療過程において癌細胞に惹起されるアポトーシスの描出を目的とし、その実行分子として特に重要な役割を果たしているカスパーゼ-3に着目した。本研究では、カスパーゼ-3の低分子阻害剤であるIsatin sulfonamide誘導体(**1**)を合成し、その<sup>125</sup>I標識体([<sup>125</sup>I]-**1**)について、カスパーゼ-3 イメージング剤としての可能性を基礎的に検討した。

**【方法】**カスパーゼ-3への親和性、阻害活性を有する化合物の選出には計算化学手法を用いた。**1**のカスパーゼ-3阻害活性は蛍光測定法にて評価した。また、[<sup>125</sup>I]-**1**は対応するトリメチルスズ前駆体からスズ-放射性ヨウ素交換反応を用いて合成した。さらに、カンプトテシンにてアポトーシスを惹起させたJurkat細胞への[<sup>125</sup>I]-**1**の取込みを測定した。

**【結果・考察】**既報のIsatin sulfonamide誘導体において、Log(IC<sub>50</sub>)と、計算により求めたカスパーゼ-3に対するPMF Scoreとの間には正の相関を見出した。そこで、新たに設計した数種類の誘導体の中で、低いPMF Scoreを示した**1**を候補化合物に選択、合成した。所期のとおり、**1**はカスパーゼ-3に対して高い阻害活性(IC<sub>50</sub> = 49.3 nM)を示した。

さらに、[<sup>125</sup>I]-**1**の細胞取込み量は、正常細胞においてはインキュベート開始5分以降で一定になったのに対し、アポトーシス誘導細胞ではその後も取込みが増加し、30分後の時点で正常細胞と比較して約2.2倍の放射能集積を示した。以上より、[<sup>125</sup>I]-**1**の低分子カスパーゼ-3 イメージング剤としての有用性が示唆された。



**1**