

26N-pm08

肝動脈塞栓療法併用アイソトープ治療を目的とする放射性ヨウ素標識環状ポリアミン誘導体の合成と基礎的検討

○小川 愛那¹, 富岡 直子¹, 黒川 将弘³, 初芝 清徳³, 松島 理³, 秋澤 宏行², 上原 知也¹, 荒野 泰¹(¹千葉大院薬, ²北医療大薬, ³富士フィルムRIファーマ)

【目的】肝細胞癌の肝動脈塞栓療法において、塞栓物質の lipiodol から遊離して肝癌細胞内へ移行、滞留するよう設計した ¹³¹I 標識 1-(4-iodobenzyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecane (C-I)が実験腫瘍モデルで ¹³¹I 標識 lipiodol に比べて優れた治療効果を示した。また、cyclen の 2 級アミノ基をペンチル基で修飾して脂溶性を向上した化合物 P-I が培養腫瘍細胞を用いた実験において C-I よりも優れた細胞移行性と滞留性を示した。本研究では、さらなる治療効果の向上を目指し、高い塩基性と脂溶性を併せ持つ化合物として C-I の 2 級アミノ基に 4-dimethylaminomethyl-benzyl 基を導入した {4-[4,7-bis-(4-diethylaminomethyl-benzyl)-10-(4-iodo-benzyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododec-1-ylmethyl]-benzyl}-diethyl-amine (BA-I) を考案し、その合成と基礎的検討を行った。

【方法】BA-I は cyclen のアミノ基の 1 つに 4-iodobenzyl 基を導入した後、残りのアミノ基を 4-diethylaminomethyl-benzylchloride と反応させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、合成した。C-I, P-I, BA-I の ¹²⁵I 標識は Cu(I)存在下、ハロゲン交換反応により行い、それぞれの比放射能を 200Ci/mol に調製した。それぞれの薬物を lipiodol に溶解し、リン酸緩衝液(pH 7.4) 37°C でインキュベートして、薬剤の lipiodol/buffer 分配比を算出した。

【結果及び考察】ハロゲン交換反応にて ¹²⁵I 標識 C-I, P-I, BA-I を 90%以上の放射化学的収率と 95%以上の放射化学的純度で得た。緩衝液とインキュベート後の lipiodol 中での残存率は、¹²⁵I 標識 C-I が約 38%、¹²⁵I 標識 P-I が約 98%であったのに対して ¹²⁵I 標識 BA-I は約 92%と、より多くのアミノ基を有しながらも P-I に近い高い脂溶性を示した。