

無保護 DOTA を用いた DOTA ペプチド合成法の開発

○桑原 廉^{1,2}, 長谷川 功紀¹, 北條 恵子², 渡辺 恭良¹ (¹理研分子イメージング, ²神戸学院大薬)

[目的] 近年、PET などの新たな診断法の汎用化が進み、ペプチドなど生体高分子の標識法の開発が求められている。現在、ペプチドなどを標識する最も代表的な手法は、DOTA などのキレーターを介して、放射性金属核種を分子に導入する方法である。この方法では、DOTA の 3 つのカルボキシル基を *t*Bu 基で保護した DOTA(O*t*Bu)₃ をその合成過程で利用するが、*t*Bu 基の切断に時間を要し、通常の脱保護時間では完全に切断できないことが問題となっている。そこで、我々は、固相合成で、無保護のまま DOTA をペプチドに導入する方法について検討開発を行ってきた。固相合成では、しばしば固相となる樹脂の性質に影響を受けることがある。そこで、DOTA ペプチド合成における合成の起点となる樹脂に着目し、その合成効率について検討することとした。

[方法] 親水性の異なる三種類の樹脂、ポリスチレン(PS)のみで構成された樹脂、PS 樹脂に PEG を導入した樹脂、PEG のみで構成された樹脂を出発原料に、Fmoc 固相合成法にて、Octreotate を合成した。ペプチド鎖伸長後、N 末端アミノ基に保護基を有しない DOTA を反応させた。反応条件としては本研究室で今まで開発した、DOTA を DMSO に懸濁し EDCI-NHS を用いて活性化する方法を用いた。反応の終了はニンヒドリンにて確認した。DOTA 導入後、脱保護反応を行い、RP-HPLC にて分析を行った。各溶出フラクションを TOF - MS 分析し、分子量を確認した。

[結果と考察] 分析の結果、樹脂の性質により収率が大きく異なることが分かった。親水性の高い樹脂ほど高い効率で DOTA を導入できることが判った。また PS 樹脂に PEG を導入した樹脂上で合成した場合の収量は、従来の DOTA(O*t*Bu)₃ を用いた時に匹敵する収率を示した。