

28T-pm03

Survivin を標的とした新規腫瘍イメージング剤としての 4.6-ジアリールピリジノン誘導体の合成と評価

○溝口 達也¹, 淵上 剛志¹, 原武 衛¹, 間賀田 泰寛², 中山 守雄¹ (¹長崎大院医歯薬, ²浜松医大)

【目的】腫瘍において高レベルに発現している Survivin は、成人の正常組織においては、発現がほとんど観察されない。そこで、腫瘍選択的な核医学診断の実現を目指し、Survivin を標的とした新規放射性薬剤の開発を目的とした。本研究では、Survivin 蛋白のダイマー形成部位へと高親和性を示す 4.6-ジアリールピリジノン誘導体を合成し、イメージングプローブとしての基礎的な評価を行った。

【方法】既存の合成経路では、CO を用いる必要があるため、より簡便な 4.6-ジアリールピリジノン誘導体の合成経路の確立を行った。また、M 期同調培養を行った HeLa 細胞を化合物 **1** 及び Survivin 抗体による二重染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡により観察した。また、トリメチルスズ前駆体より [¹²⁵I]**2** の合成を行い、正常マウスにおける体内動態の検討を行った。

【結果】既存の OH 基のオルト位へのメチルアミノ基の導入は、プロモメチル体を經由した反応経路により達成した。その後、アミド化、環化反応、脱メチル化反応により、4.6-ジアリールピリジノン誘導体の簡便な合成に成功した。共焦点レーザー顕微鏡の観察結果により、**1** が良好な膜透過性を有することが示唆された。また、分裂期の細胞の両極での Survivin 抗体と **1** の染色部位の一致が観察された。体内放射能分布実験において、[¹²⁵I]**2** は、適度な血中滞留性を示した。投与初期に肝臓への高い集積が見られたが、時間経過により血液と同程度までの減少が観察された。

【考察】以上の結果より、4.6-ジアリールピリジノン誘導体は Survivin イメージングプローブとしての可能性が示された。

