

# 28N-pm01

COX-2 イメージングを目的としたニメスリド誘導体の脳移行性評価

○山本 由美<sup>1</sup>, 荒井 潤<sup>1</sup>, 比佐 拓矢<sup>1</sup>, 岡安 明日香<sup>1</sup>, 大岩 明代<sup>1</sup>, 齋藤 陽平<sup>1</sup>, 山本文彦<sup>1</sup>, 向 高弘<sup>2</sup>, 大嶋 孝志<sup>3</sup>, 前田 稔<sup>4</sup>, 大久保 恭仁<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東北薬大, <sup>2</sup>神戸薬大, <sup>3</sup>九大院薬, <sup>4</sup>第一薬大)

【目的】シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)は炎症だけでなく、動脈硬化や癌、中枢神経系疾患などの病態で高発現するという報告がある。COX-2 の生体内での挙動を精査し、これら病態を早期発見・早期診断可能な COX-2 イメージング剤を開発することが、本研究の目的である。

我々はこれまでに、速やかな全身分布と高い脳移行を期待したニメスリド(*o*-, *m*-, *p*-)メトキシ誘導体の新規合成経路の確立に成功し、これらの COX-2 阻害活性・選択性を明らかにした。

そこで本研究では、確立した新規合成経路を用いて(*o*-, *m*-, *p*-)ヨウ素誘導体を合成しそれらの COX-2 阻害活性・選択性を評価するとともに、合成したニメスリドおよび6種のニメスリド誘導体の *in vitro* 脳移行性評価を行った。

【方法・結果】我々が確立した新規合成経路に従って、*o*-, *m*-, *p*-それぞれのヨウ素誘導体の合成に成功した。これらの COX-2 阻害活性を評価したところ、メトキシ誘導体と同様、*o*-体および *m*-体にはいずれも COX-2 阻害活性が認められなかったのに対し、*p*-体にはニメスリドと同等の COX-2 阻害活性および選択性があることを明らかにした。

脳移行性評価には Caco-2 細胞による monolayer BBB model を用い、いずれの化合物も BBB 上にある P 糖タンパク質の基質とならず、良好な脳移行が期待される結果を得た。また、Discovery Studio 4.0 を用いた Docking Study により、これらの結果は乳酸トランスポーター(MCT-1)の寄与によるものであると考察された。

今後は、既に成功した3種のメトキシ誘導体の <sup>14</sup>C による標識合成の結果を踏まえ、<sup>11</sup>C 標識へと発展させていく予定である。