

27PA-am103

放射性フッ素 18 標識 7 α -alkyl-estradiol 誘導体の構造活性相関

○豊原 潤¹, 岡本 真由美^{1,2}, 芝山 啓允², 中 喬介², 北川 雄也², 石渡 喜一¹, 清水 功雄²
(¹都健康長寿研, ²早大理工)

【背景】エストラジオール (E₂) の ¹⁸F 標識体は、Katzenellenbogen らによって様々な誘導体が合成され、今日では 16 α -[¹⁸F]fluoro-17 β -estradiol (16 α -[¹⁸F]FES) が臨床利用されている (Anstead et al., Steroids 62:268-303, 1997)。一方、我々はこれまでに E₂ への蛍光団の導入を、アルキル側鎖を介した 7 α 位への導入により達成し、エストロゲン受容体 (ER) の生理活性を大きく損なわないことを明らかにした (Okamoto et al., Steroids 77:845-849, 2012)。7 α 位へのアルキル側鎖を介した ¹⁸F の導入は、Katzenellenbogen らによりペンチル体の合成報告はあるものの詳細な検討はなされていない (French et al., Steroids 58:157-169, 1993)。【目的】7 α ¹⁸F 標識 E₂ 誘導体の適切な側鎖長をより詳細に検討するため、異なるアルキル鎖長を有する E₂ 誘導体を合成し、構造活性相関を検討した。【方法】Katzenellenbogen らにより報告された炭素数 5 の誘導体を除いて、側鎖の炭素数を 1 から 6 まで変えた 7 α -[¹⁸F]FES を合成し、ER α アイソフォームへの結合親和性とマウスを用いた体内分布を検討した。体内分布では、ER α が高発現している子宮および卵巣への放射能集積と生体内での脱フッ素の指標となる骨への放射能集積を調べた。【結果】ER α への結合親和性は側鎖の延長に伴い低下した。体内分布の結果、炭素数 1 の 7 α -[¹⁸F]FES は 16 α -[¹⁸F]FES と同等の子宮および卵巣への集積を認め、骨への集積も 16 α -[¹⁸F]FES と同等であった。アルキル側鎖長が延長するほど標的組織への集積性は減少し、脱フッ素化は炭素数 1 が最も少なく、2 から 4 で多く、炭素数 6 で低下した。【考察】ER α への結合は E₂ 結合ポケット (約 4Å) より短い側鎖長を有する炭素数 1 の誘導体が望ましいと考えられた。脱フッ素化に対するアルキル側鎖長の効果は炭素数 1 と炭素数 2 以上ではメカニズムが異なると考えられた。