

27PA-am402

放射性ヨウ素標識シグマ-1 受容体リガンドの開発

○増田 涼平¹, 小川 数馬², 三代 憲司², 小阪 孝史³, 柴 和弘³, 小谷 明¹ (¹金沢大院医薬保, ²金沢大新学術, ³金沢大学際セ)

【目的】シグマ-1 受容体は種々のヒト癌細胞に過剰発現しており、その治療指針の決定を目的としたシグマ-1 受容体標的分子プローブの開発が望まれている。そこで我々は、PET (¹²⁴I)、SPECT (¹²³I)によるイメージングから、RI 内用療法 (¹³¹I)まで可能となる放射性ヨウ素により標識したシグマ

-1 受容体標的分子プローブの開発を目指し、vesamicol (Fig. 1)を母体化合物とした数種の誘導体を設計、合成し、評価を行った。なお、本研究では、半減期が長く取り扱いが容易な ¹²⁵I ($t_{1/2} = 59.4 \text{ d}$)を用いて基礎的検討を行った。

【方法】Vesamicol のピペリジン部をピペラジンに変え、ベンゼン環との間に長さの異なるアルキル鎖を導入した C_nNV ($n = 0, 1, 2, 3, 4$)を設計、合成し、シグマ受容体親和性を評価した。最もシグマ-1 受容体への高親和性を示した C₃NV のベンゼン環 *p* 位にヨウ素を導入した化合物を作製し、評価を行った。次いで、その放射標識体である [¹²⁵I]*p*IC₃NV を作製し、DU145 ヒト前立腺癌細胞を用いた細胞取り込み実験、担癌モデルマウスにおける体内放射能分布実験を行った。

【結果】合成した C_nNV ($n = 0, 1, 2, 3, 4$)の中で、C₃NV と C₄NV が vesamicol よりも高いシグマ-1 受容体親和性を示した。細胞取り込み実験の結果、[¹²⁵I]*p*IC₃NV は癌細胞への高い取り込みを示し、シグマ受容体リガンドの過剰量同時曝露により、取り込みの顕著な低減を示した。担癌マウスを用いた体内放射能分布実験の結果、癌への高集積を示した。以上の結果、*p*IC₃NV のシグマ-1 受容体標的分子プローブとしての可能性が示唆された。

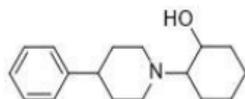


Fig. 1. vesamicol