

23PO-pm109S

葉酸受容体を標的とした核医学／蛍光デュアルイメージングプローブの開発

○原 史子¹, 佐野 紘平¹, 三浦 拓¹, 野沢 治加¹, 宗兼 将之¹, 山崎 俊栄¹, 萩森 政頼^{1,2}, 向 高弘¹ (¹神戸薬大, ²長崎大院医歯薬)

【目的】疾患の画像診断において、核医学診断は術前の全身スクリーニングを可能とする一方で、蛍光イメージングは術中のリアルタイム診断を可能とする。核医学診断と蛍光イメージングを同時に達成しうる薬剤骨格を開発できれば、疾患の術前診断と術中診断をシームレスに行うことが出来るため、高精度の外科的治療へと繋ぐことが可能となる。そこで本研究では、放射性同位元素であるガリウム-67/68 と配位子である DOTA の錯体が 6 座配位であることに着目し、DOTA の一つのカルボキシ基に蛍光色素である FITC を導入し、さらに、DOTA 骨格の向かい合うもう一つのカルボキシ基に生体分子認識部位を導入した薬剤の開発を目指した。本研究では、生体機能分子としてがんを高発現する葉酸受容体を選択した。

【方法】蛍光ユニットとしては、FITC とヘキサメチレンジアミン誘導体を反応させて合成し、DOTA di(tBu)ester に導入した。また、得られた化合物の蛍光シグナル特性について評価した。葉酸受容体認識部位には、結合親和性の保持を目的として、葉酸の γ 位のカルボキシ基へ選択的に DOTA を導入することを目指し、Fmoc-OMe-Glu を出発原料に、6 段階の反応を経て、葉酸の 2 位と 10 位のアミノ基および α 位のカルボキシ基を保護した葉酸誘導体を合成した。最後に、葉酸受容体認識部位を DOTA-FITC 骨格へ導入した後、脱保護反応を行った。

【結果・考察】DOTA-FITC 骨格は、収率 20% で得た。蛍光波長は 524 nm であり、DOTA 骨格に導入することで、FITC の蛍光シグナル特性に大きな影響を与えないことを示した。葉酸の α 位のカルボキシ基を保護したことにより、葉酸の γ 位のカルボキシ基に選択的に DOTA-FITC を導入することに成功した。現在、葉酸受容体高発現がん細胞を用いて、細胞内取り込みを評価している。