

22R-pm10

フェニルチオ基を有する [18F]FHBG 誘導体の合成と新規 HSV1-tk レポーター遺伝子 PET イメージング薬剤としての基礎評価

○淵上 剛志^{1,2}, Thomas HAYWOOD², Gayatri GOWRISHANKAR², David ANDERS², Mohammad NAMAVARI², Sanjiv Sam GAMBHIR² (1長崎大院医歯薬, 2スタンフォード大医)

【目的】[18F]FHBG は遺伝子治療におけるレポーター遺伝子として用いられる herpes simplex virus type 1 thymidine kinase (HSV1-tk)の発現変化を非侵襲的に評価できる PET 薬剤であり、現在臨床研究にてその有用性が示されている。一方で、[18F]FHBG は脳移行性が不十分であり、脳内における遺伝子治療の正確な評価を妨げる一因となっている。そこで本研究では、脳移行性の向上を狙った新規 HSV1-tk レポーター遺伝子の PET イメージング薬剤の開発を目的とした。

【方法】脳移行性の改善を期待して、[18F]FHBG にフェニルチオ基を導入して脂溶性を高めた新たな誘導体 9-(4-fluoro-3-(hydroxymethyl)butyl)-2-(phenylthio)-6-oxopurine ([18F]FHBT)を設計、合成した。HSV1-tk 陽性あるいは陰性の MDA MB 231 細胞を用いて、HSV1-TK の基質である[3H]penciclovir (PCV)に対する FHBT の取り込み阻害実験あるいは[18F]FHBT の取り込み実験を行った。[18F]FHBT と[18F]FHBG の正常マウス(雌性 BALB/c mice)におけるダイナミック PET 撮像を行った。

【結果・考察】[18F]FHBT は、トシル標識前駆体に Kryptofix2.2.2 存在化[18F]KF を反応させた後、塩酸によるメトキシトリチル基の脱保護を行うことで、放射化学的収率 6%にて得た。[3H]PCV の HSV1-tk 陽性 MDA MB 231 細胞 への取り込みは、FHBT の添加により有意に減少した。[18F]FHBT は HSV1-tk 陰性 MDA MB 231 細胞に対して HSV1-tk 陽性細胞への有意に高い集積を示し、その集積は ganciclovir 存在下、有意に減少した。正常マウスの PET 撮像より、[18F]FHBT と[18F]FHBG の脳内初期取り込みに有意な差はなく、[18F]FHBT の方が脳内への滞留傾向を示した。以上、本研究にて HSV1-TK の選択的な基質として機能する[18F]FHBT の開発に成功したが、脳内挙動に関しては[18F]FHBG に対する優位性は認められなかった。