

ハイポキシアを指標とするアゾマイシンヌクレオシドによる病態解析

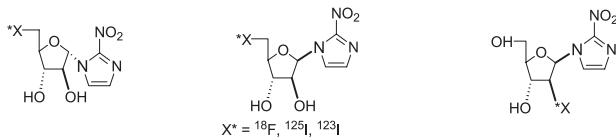
大倉 一枝 [北海道医療大学薬学部／教授]
関 興一 [北海道大学アイソトープ総合センター／教授]
西嶋 剣一 [北海道医療大学薬学部／助手]

背景・目的

核医学診断(PET、SPECT)は、放射性薬剤により生体内の機能的、生化学的情報を画像化する最新の画像診断法である。 $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET検査は、がん診断をはじめとして脳機能、心機能診断など広く臨床的有用性が認められているが、炎症組織にも集積することが明らかとなり、新規放射性薬剤の開発が強く望まれている。我々はハイポキシア(低酸素)領域への取り込みが期待される、放射性アゾマイシンヌクレオシドを合成し、これを用いてハイポキシアを指標とするがん、虚血性心疾患などの病態解析への適用を検討し、新しい治療戦略に資することを目的とする。

内容・方法

ハイポキシアを指標とする病態診断への応用を目的として、次に示す放射性アゾマイシンヌクレオシドの標識合成を実施した。さらに、その標識体の安定性及びハイポキシア親和性に関する検討を行った。



1) 非放射性アゾマイシンヌクレオシドの合成

2) 放射性アゾマイシンヌクレオシドの標識合成:

病態機能解析の基礎的検討のためには、長半減期核種である $[^{125}\text{I}]$ 導入法を検討することが必須である。この知見をふまえて、ヒト臨床に応用する際には、 $[^{123}\text{I}]$ 標識化して十分適用可能である。

3) 標識体の安定性の検討

病態機能解析、特に腫瘍イメージングのみならず、心筋虚血等の他の病態への応用を考える上では、高比放射能標識体の安定性の検討が必要である。標識体IAZAは、フィルム状、MeOHあるいはEtOH溶液、生理食塩水溶液の状態とし、その純度をBASにより測定した。

4) ハイポキシア集積性の検討

結果・成果

α 型アゾマイシンアラビノシド(IAZA)の立体選択的合成

ベンゾイル基を保護基として有する1-プロモアラビノースとニトロイミダゾールのカップリング反応を詳細に検討した。その結果、炭酸カリウム共存下ニトロイミダゾールのアセトニトリル溶液に、単離した1-プロモアラビノースをゆっくり滴下することにより、 α 選択的で効率よく再現性のよいグリコシル化が達成された。

$[^{125}\text{I}]$ IAZAの合成

非放射性ヨード化に準じた放射性ヨード標識化と、ヨード交換反応による標識化の二つの方法を検討した。

微量のNaOHを含む状態で保存されている $[^{125}\text{I}]$ NaIを用い、これをピバル酸で中和し、非放射性ヨード体とともに溶融する方法が最も良い結果を示すことがわかった。

β 型アゾマイシンアラビノシドの立体選択的合成

アゾマイシン α -リボシドから2-OHの配位を反転させ、C₁-C₂-cisスクリオシドに変換する方法により5-ヨード体(β -5-IAZA)および2-ヨード体(β -2-IAZA)を合成した。

$[^{125}\text{I}]$ β -5-IAZAおよび $[^{125}\text{I}]$ β -2-IAZAの合成

$[^{125}\text{I}]$ β -5-IAZAは、 $[^{125}\text{I}]$ IAZAと同様にヨード交換反応により合成した。 $[^{125}\text{I}]$ β -2-IAZAは、2'- α のトリフルオロメタンスルfonyル基に対する $[^{125}\text{I}]$ NaIの親核置換反応により合成した。

標識体IAZAの安定性の検討

標識体IAZAは、フィルム状よりはアルコール溶液中-80℃で保存するのがよく、14日後で82から91%の純度であった。

ヨードアゾマイシンヌクレオシドの放射線増感作用

病態診断の基礎となるハイポキシア親和性の指標として、放射線増感作用を検討した。IAZAと同様に、 β -5-IAZAおよび β -2-IAZAについて検討したところ、これらは、ほぼ同等の放射線効果を増強する作用を有していることが示された。

ヨード標識アゾマイシンヌクレオシドの腫瘍細胞取り込み実験

すでに報告されている $[^{125}\text{I}]$ IAZAと同様に、 $[^{125}\text{I}]$ β -5-IAZAおよび $[^{125}\text{I}]$ β -2-IAZAについて、腫瘍細胞取り込み実験の結果、いずれも $[^{125}\text{I}]$ IAZAとほぼ同様の結果を示し、ハイポキシアを指標とする病態診断への応用が十分可能であることがわかった。

以上の結果、放射性ヨード標識化、およびその標識体の安定性に関する詳細な実験により、再現性の良い臨床応用可能なヨード標識アゾマイシンアラビノシドの合成が達成されたものと考えられる。新規薬剤 β -ヨードアゾマイシンアラビノシドに関するハイポキシア親和性が確認され、腫瘍細胞取り込み実験の結果からもハイポキシアを指標とする病態診断薬剤としての有用性が期待されるものとなった。

今後の展望

本研究により、アゾマイシンアラビノシドの放射性 $[^{125}\text{I}]$ 標識体合成が成功し、これを $[^{123}\text{I}]$ 標識体に変えればSPECT用薬剤

の供給が達せされることとなったが、しかしながら、計画していた心筋虚血病態イメージングに関する実験を行うにはいたらなかった。今後、本薬剤を用いて、ハイポキシアを指標とする病態解析への応用を進めるとともに、アゾマイシンアラビノシドの[¹⁸F]標識体を合成し、PET用薬剤の開発を目指したいものと考えている。