

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：若手研究(スタートアップ)

研究期間：2007～2008

課題番号：19890272

研究課題名(和文) 一酸化窒素合成酵素PETプローブの開発

研究課題名(英文) Development of nitric oxide synthase probes for PET imaging

研究代表者 伊集院 良祐 (IJUIN RYOSUKE)

独立行政法人理化学研究所・分子プローブ設計創薬研究チーム・研究員

研究者番号：40442925

研究成果の概要：本研究では、一酸化窒素合成酵素(NOS)のPETイメージングを目的として、その分子プローブ開発およびプローブ合成における標識反応の開発を行った。反応開発として、PET標識条件下における炭素-炭素結合、特に最も反応性の低い $sp^3-sp^3$ カップリング反応を放射条件下において行うことに成功した。現在、所属研究室では $sp-sp^3$ 、 $sp^2-sp^3$ カップリング反応を効率的に行うことができているが、 $sp^3-sp^3$ カップリング反応に成功したことにより、さらに多くの化合物への標識が可能となるものである。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,320,000	0	1,320,000
2008年度	1,350,000	405,000	1,755,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,670,000	405,000	3,075,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：一酸化窒素合成酵素、陽電子画像診断法、PET、ポジトロン、クロスカップリング、高速化学反応、酵素阻害剤、神経因性疼痛

## 1. 研究開始当初の背景

疼痛などの痛みを伴う疾患は、患者の日常生活にも多大なる影響を及ぼし、QOLを低下させる原因の一つとなっている。痛みに対応する薬剤としては、NSAIDsなどが知られているが、疼痛には薬剤での鎮痛が効果を示さないもの、あるいは適正な薬剤の投与が行われないと治療効果の薄いものも存在する。現在の臨床現場においては患者からの問診により医師が経験に基づき判定を行うほかに方法が存在しない。

しかし、疼痛などの疾患患者が、痛みの程度

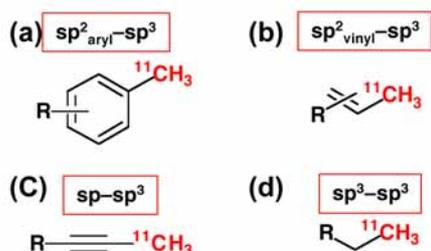
を正確に医師に伝えることは困難である。そのために、痛みの診断・治療は医師の経験により大きく左右される。このことは、治療にあたり判断が困難なだけでなく、正しい治療が行われなために治療の時間が増大するなどのQOLの低下を伴う可能性が高い、という問題も含まれている。

## 2. 研究の目的

痛みの診断が困難であるために、その治療も困難となる。そこで、申請者は痛みの程度をイメージングの手法を用いることにより可



また、そのプローブ開発のために高速 $sp^3-sp^3$ カップリング反応を開発する必要があり、モデル反応を放射性条件下で行うこととした。所属研究室では、様々な高速 $C$ -メチル化反応の開発が行われているが(図5)、放射性条件下における高速 $sp^3-sp^3$ カップリング反応は行われていない。そこで、申請者は新たなプローブ開発の足がかりとすべく、ホウ素化合物を用いた高速 $sp^3-sp^3$ カップリング反応の条件検討も行うこととした。



5. 4種類の高速メチル化

#### 4. 研究成果

NOS 阻害剤を基本骨格とした NOS 検出用 PET プローブの設計を行った(図6)。これらの化合物は、図4で示した阻害剤ではチオエーテル結合でアミノ酸骨格とピリジン環を結合しているのに対して、炭素-炭素結合で骨格を形成する設計とした。このことにより、生体内において酸化などの分子の変化に対応することとした。

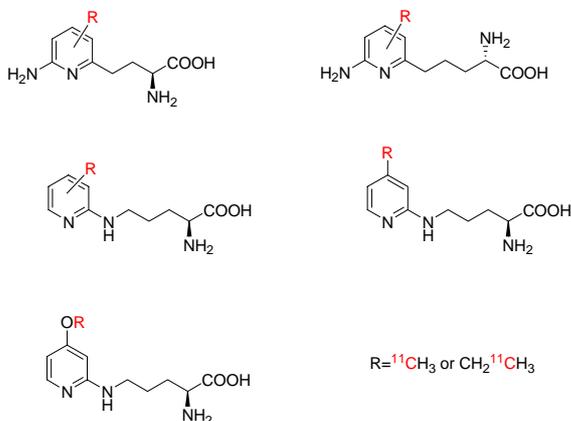


図6. 新規 $[^{11}\text{C}]$ NOS PETプローブ

さらに、ピリジン環のアミノ基の位置を endo 型、exo 型の違いに、アミノ酸側鎖の炭素鎖が異なる化合物の設計を行い、親和性の違いの検討を行うこととした。

まず、NOS に対する親和性を調べるために、非放射体での化合物合成を行ったが、活性評価のための実験系を立ち上げることが困難であったために、現在のところ、NOS に対す

る阻害効果を調べるには至っていない。

別途、標識部位をメチル基ではなく、エチル基で行うことも考慮に入れ、エチルベンゼン誘導体を標識するため、 $sp^3-sp^3$ カップリング反応の開発を行った。

その結果、さらなる最適化は必要ではあるが、目的の $[^{11}\text{C}]$ 標識体が57%の収率で得られた(図7)。



Scheme1.  $sp^3-sp^3$ 型高速 $C$ -メチル化反応

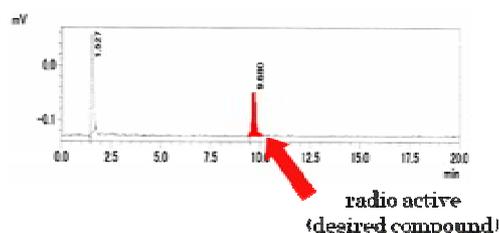


図7. HPLC チャート

現在、PETプローブ合成において、 $sp^3$ 炭素上への高速メチル化法としては、 $sp^2_{\text{vinyl}}-sp^3$ 型を用い $[^{11}\text{C}]$ メチル基を導入のちに水素添加反応を用いるなどの煩雑な手法が考えられている。しかしながら、分子の母核に水素添加を受ける二重結合を持つ化合物では適応が困難である。この $sp^3-sp^3$ カップリング反応が放射性条件下で成功したことにより、図5に示した4種類、 $sp^2_{\text{aryl}}-sp^3$ 型、 $sp^2_{\text{vinyl}}-sp^3$ 型、 $sp-sp^3$ 型、 $sp^3-sp^3$ 型の高速クロスカップリング反応が可能となった。そのために、これらの反応を活用することによりほとんどすべての有機化合物への標識化が理論上可能となるものである。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計4件)

伊集院 良祐、Design and Synthesis of High-Performance Molecular Probes-疾患対応型高機能分子プローブの開発、分子イメージング研究シンポジウムMolecular Imaging2008-飛躍を迎えた創薬・疾患診断研究-、2008.12.14-15、神戸国際会議場  
石井 英樹、Development of Rapid  $C$ -Methylations and Click Reaction for PET Radiolabeling-高速 $C$ -メチル化法および高速クリック反応の開発、分

分子イメージング研究シンポジウム  
Molecular Imaging2008-飛躍を迎えた  
創薬・疾患診断研究-, 2008.12.14-15  
、神戸国際会議場

土居 久志、Development of  $^{11}\text{C}$ -and  
 $^{18}\text{F}$ -Labeled PET Probes at RIKEN CMIS-  
理研CMISにおける $^{11}\text{C}$ -、 $^{18}\text{F}$ -標識PET  
プローブの開発、分子イメージング  
研究シンポジウムMolecular  
Imaging2008-飛躍を迎えた創薬・疾患  
診断研究-, 2008.12.14-15、神戸国  
際会議場

伊集院 良祐、Development of  
disease-oriented probes for PET  
imaging、分子イメージングシンポジウム  
、2008.1.28、東京国際フォーラム

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

伊集院 良祐 ( IJUIN RYOSUKE )

独立行政法人理化学研究所

分子プローブ設計創薬研究チーム・研究員

研究者番号 : 40442925