

クリック反応を活用した低酸素細胞集積性官能基ニトロイミダゾールの機能化

(青山学院大学¹) ○小笹 達也¹・田邊 一仁¹・西原 達哉¹

Functionalization of nitroimidazole groups that accumulated in hypoxic cells by click reaction (¹Aoyama Gakuin University) ○Tatsuya Ozasa,¹ Kazuhito Tanabe,¹ Tatsuya Nishihara¹

Hypoxic cells are known to be expressed in solid tumors, which leads to tumor malignant and radio-resistance. In this study, nitroimidazole (NI) groups were functionalized by click reaction; NI groups are reduced in hypoxic cells to form adducts with intracellular proteins and accumulate in hypoxic cells. NIs with acetylene units were synthesized and confirmed to be labelable with functional molecules bearing ¹⁹F and ¹⁰B atoms, which can be utilized in ¹⁹F MRI and BNCT, respectively.

Keywords : Hypoxic cell; Click reaction; Boron neutron capture therapy(BNCT); ¹⁹F MRI

低酸素細胞は細胞増殖に対する血管新生の遅れが生じた固形がんに発現する。低酸素細胞は、がんの悪性化や放射線抵抗性を示すことから、その可視化手法や治療法の開発が課題とされ、数多くの研究が実施されている。

2-ニトロイミダゾール基(NI)は低酸素細胞内で還元され、細胞内タンパク質と付加体を形成し低酸素細胞内に蓄積する性質を持つことから、低酸素治療薬や診断薬の基盤官能基として活用されている。本研究では、この2-ニトロイミダゾール基を容易に機能化する手法の開発に取り組んだ。すなわち、NI 基にさらにアセチレン基を導入し、銅触媒存在下での Huisgen 反応によって機能化する手法を開発した。今回は以下の2種類の低酸素標的薬剤を合成し、評価した。

まず第一に、¹⁹F-NMR や ¹⁹F MRI で低酸素細胞を可視化する分子の開発を進めた。アセチレン基を備えた NI 化合物(Ace-NI)に、アジド基を備えた ¹⁹F 含有芳香族化合物(F-N3)を Huisgen 反応を通じて縮合した。得られた NI-F をヒト肺がん細胞 A549 に投与し、低酸素条件下で培養した後、細胞抽出液の ¹⁹F NMR を測定した。その結果、低酸素細胞から得られた抽出液から NI-F 由来の強いシグナルが観測された。

第二に、中性子照射によって生じるホウ素の核反応と α 線放出を活用したがん治療法である BNCT 用薬剤として応用可能な薬剤の合成を進めた。Ace-NI にアジド基を備えた BNCT 用薬剤 BPA の誘導体(BPA-N3)を縮合し、BPA-NI を得た。BPA-NI の中性子線照射下での薬効発現を現在検討している。

