

## COX-2を標的とした新規イメージング剤の開発 NSAIDs誘導体の合成および評価

山本, 由美

<https://doi.org/10.15017/1789444>

---

出版情報：九州大学, 2016, 博士（創薬科学）, 論文博士  
バージョン：  
権利関係：全文ファイル公表済

|        |                                                |               |    |        |  |
|--------|------------------------------------------------|---------------|----|--------|--|
| 氏 名    | 山本 由美                                          |               |    |        |  |
| 論 文 名  | COX-2 を標的とした新規イメージング剤の開発<br>NSAIDs 誘導体の合成および評価 |               |    |        |  |
| 論文調査委員 | 主 査                                            | 九州大学大学院 薬学府   | 教授 | 大嶋 孝志  |  |
|        | 副 査                                            | 九州大学大学院 薬学府   | 教授 | 佐々木 茂貴 |  |
|        | 副 査                                            | 九州大学大学院 薬学府   | 教授 | 家入 一郎  |  |
|        | 副 査                                            | 九州大学大学院 医学系学府 | 教授 | 佐々木 雅之 |  |

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

シクロオキシゲナーゼ(Cyclooxygenase; COX)はアラキドン酸からプロスタグランジン類を生成するアラキドン酸カスケードをつかさどる酵素であり、少なくとも 2 つのアイソザイム(COX-1, COX-2)が存在する。このうち COX-2 は炎症時に誘導されるだけでなく、脳や腎臓に発現しているほか、がんや中枢神経系疾患などの各種病態においても高発現することが知られている一方で、COX-2 の生体内における発現や分布、疾患との関連や病態時に果たす役割など不明な点も多い。これらの課題を解明するため、COX-2 の発現や分布を *in vivo* において非侵襲的に画像化可能なイメージング剤の開発がこれまで多く試みられてきた。しかしながら、脳に存在する COX-2 の機能は未だ十分に解明されていない。

そこで論文提出者は、脳に存在する COX-2 を標的とした新規イメージング剤の開発を目的として、COX-2 阻害剤である non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)を母体骨格とした 12 種の化合物を設計し、合成および評価を行った。

### 1. COX-2 を標的としたインドメタシン誘導体の合成および *in vitro/in vivo* 評価

COX-2 を標的とした  $^{11}\text{C}$  標識インドメタシン誘導体の開発を目的として、6 種の化合物を設計した。これらはいずれも  $^{11}\text{C}$  を  $-\text{OCH}_3$  基に標識可能なインドメタシンを共通の母体骨格として、導入する側鎖を変化させたものである。

設計された化合物の合成を実際に行ったところ、いずれの化合物も十分な量・収率にて得ることができた。

つづいて、各化合物の COX-2 阻害能および選択性を *in vitro* にて評価したところ、炭素鎖が 5 のアミド化合物が、COX-2 選択的阻害薬として知られるセレコキシブの約 14 倍の COX-2 阻害能および選択性を有することを明らかにした。

COX 阻害能を有しない化合物を除いたすべての化合物において、各フェノール体を標識前駆体として  $^{11}\text{C}$  メチルトリフレートを用いた O- $^{11}\text{C}$  メチル化反応により  $^{11}\text{C}$  標識したところ、いずれも十分な放射能・比放射能・純度にて  $^{11}\text{C}$  標識体を得ることができた。

$^{11}\text{C}$  標識体を用いた *in vivo* マウス生体内分布評価では、どの化合物も十分な脳移行は認められず、代謝を受けやすいことが明らかとなった。脳に存在する COX-2 分布を反映するような特異結合は認められなかったが、最も高い COX-2 阻害能を示した  $^{11}\text{C}$  標識体に関しては、わずかながら有意な阻害が認められた。今後、脳取り込み量および代謝安定性の向上させることで、阻害活性の向上が期待できる。

また、今回評価した 5 種の  $^{11}\text{C}$  標識化合物において、投与 1 分後の脳取り込み量と脂溶性の指標 ( $\log P_{\text{H}}$ )との間に逆相関が認められ、インドメタシン誘導体やその関連化合物において、脂溶性を基に

BBB 透過性を推測し得る可能性が示唆された。

## 2. COX-2 を標的とした新規ニメスリド誘導体の合成および *in vitro* 評価

インドメタシン誘導体の結果より、脳に存在する COX-2 を標的としたイメージング剤の開発において脳取り込み量および代謝安定性の向上が課題であると示唆された。そこでこれら課題を改善しうる新規 COX-2 イメージング剤の開発を目指し、生体内において良好な挙動を示すとされるニメスリドを母体骨格とした 6 種の化合物を設計した。これらはニメスリドのベンゼン環に -OCH<sub>3</sub> あるいは I を導入した位置異性体である。

まず、新規合成経路の確立に成功し、いずれの化合物も十分な量・収率にて得ることができた。

合成した化合物の物理化学的性質はニメスリド自身と類似しており、パラ位に置換基を有する化合物において COX-2 阻害能および選択性が認められた。特にパラ位に I 基を有する化合物は、セレコキシブと同等の COX-2 阻害活性を示した。Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 単層膜輸送評価では何の化合物も高い膜透過性を示しただけでなく、ニメスリドおよびパラ置換体は膜排出タンパク質である P 糖タンパク質により排出されないことが明らかとなった。いずれの化合物もマウス血漿中での *in vitro* 安定性は良好であり、120 分間のインキュベーション後において 95% 以上の未変化体が確認され、その他代謝物は認められなかった。

以上の二つの研究では、脳に存在する COX-2 を標的とした新規イメージング剤の開発を目的として、COX-2 阻害剤であるインドメタシン誘導体およびニメスリド誘導体を設計し、合成および評価を行った。<sup>11</sup>C 標識インドメタシン誘導体に関する一連の研究から、有用な COX-2 イメージング剤開発には脳取り込み量および代謝安定性の向上が今後の課題として残されたが、その一方でニメスリド誘導体に関しては、これら課題が改善されている可能性が高く、*in vivo* における挙動にも期待が持てる結果が得られた。

以上のことから、本学位請求論文は博士（創薬科学）の学位に値すると判断した。