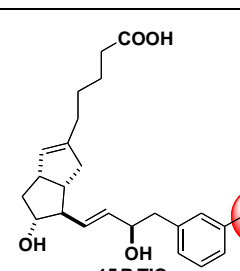


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-8. 医薬探索と創薬研究
小項目	1-8-5. 創薬プロセスおよび疾患診断法の革新に向けた分子イメージング研究

概要

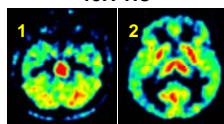
低分子が示す生命機能（薬効）の理論武装となるべく分子レベルでの研究から実際のヒト体内での分子動態の研究までを統括的に包含する新たな「分子プローブ概念」の構築および展開は、ポストゲノム時代の創薬科学の先導的指針として大きな期待が寄せられている。創薬プロセスや疾患診断法の革新を目指した研究には、*in vitro* から *in vivo*（ヒト）へと応用展開可能な高機能分子プローブの創製と分子動態を非侵襲的に追跡できる分子イメージング技術（PET など）の活用が重要である。



15R-TIC

当研究チームらが開発した代謝安定な中枢神経系特異的プロスタサイクリン受容体リガンド

この部位を¹¹C核で標識するための新たな化学を創成



15R-[¹¹C]TICのヒト脳PET画像

ヒト生体内でのイメージングが可能になったことにより新薬開発期間の大幅な短縮と開発費の削減が期待できる

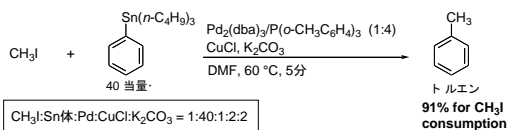
図1. ヒトレベルを視野に入れた分子プローブ概念の展開例

現状と最前線

今回、提言する「ヒトレベルを視野に入れた新たな分子プローブ概念の構築と展開」は、低分子の示す生命機能の理論武装となるべく分子レベルでの研究から、実際のヒト生体内での機能発現に直結した分子動態研究までを包含したものであり、創薬・医療研究の分子基盤となるものである。この新たな分子プローブ概念の展開には、高機能分子プローブの創製および陽電子放射断層画像診断法（PET）などの非侵襲的な分子イメージング技法の活用が重要である。PET 法は、短寿命放射核種の使用をもとにヒトを含めた生体丸ごとでの薬剤の標的臓器や標的分子への到達度や薬剤動態（PD および PK）を高精度かつ定量的に画像化できる有効かつ唯一の手段であり、現在、創薬プロセスや新たな疾患診断法への応用が期待されている。PET で用いられるポジトロン放射核種の中でもとくに ¹¹C（半減期 20.4 分）の利用は、すべての有機化合物がその構造中に炭素原子を有していることから低分子化合物の PET プローブ化には理想的な放射核種である。このような観点から、著者らはこれまで未知であった炭素-炭素結合形成反応による高速メチル化法（高速 *G*-メチル化法）を考案した（図2）。PET 研究分野では、これまで *O*, *N*, *S*などのヘテロ原子上へのメチル化のみが行われてきたが、この新しい ¹¹C 導入法は、これらの方法を凌駕する多くの利点をもつ。第一に、標識部位は炭素-炭素結合であるため化学的かつ代謝的に安定であり、PET 画像の信憑性が保証される。さらに、メチル基は最小かつ無極性の炭素置換基であり、導入位置への自由度が高く、またリード化合物の活性の変化も最小限に留めることができ、¹¹C 放射核の短寿命も加えて創薬プロセスの早期段階

でのスクリーニングに最適である。その有効性は、中枢型プロスタサイクリン受容体 (IP₂) のサルおよびヒトでの可視化によって実証されている (図1)。このように、高速化学反応の開発に基づく ¹¹C 導入法は革新的な PET トレーサーの合成法として大きな注目を浴びており、本分野の化学者の役割の重要性を示すものである。同時に、本分野の発展によるケミカルバイオロジーおよび関連分野との連携による疾患対応型分子プローブの創製が重要である。また、医薬品の開発に向け

A. PET用高速メチル化のモデル反応



B. 2 階的操作法による 15 R [¹¹C] TICメチルエステルの合成法

