

28Q-am01

$A\beta$ オリゴマーをターゲットにしたPETイメージング剤の開発と脳への投入法
○山口 博司¹, 簀野 健太郎¹, 阿部 潤一郎¹, 伊藤 健吾¹ (長寿研)

【目的】

アルツハイマー病は、記憶や知的機能が徐々に失われる進行性の認知症であり、その発症原因は未だにわかっていない。アルツハイマー病を発症した脳では、アミロイドベータ ($A\beta$) の凝集と神経変性が起きており、 $A\beta$ の重合過程に生じる $A\beta$ オリゴマーに神経変性の毒性発現があることが示唆されている。本研究では、 $A\beta$ オリゴマーに特異的に結合するPETイメージング剤の開発と、その脳内への導入法について検討をおこなった。

【方法】

$A\beta$ 凝集体の立体構造情報を元に、凝集構造形成のための $A\beta$ 分子間における相互作用を持つペプチド配列を抽出、さらに、ペプチドの長さや配列について、表面プラズモン共鳴装置を用い $A\beta$ への結合実験によるスクリーニングをおこなった。スクリーニングにより決定したいくつかのペプチドに対し、SFBカップリング反応などによる¹⁸Fを有する置換基導入をおこない、PETイメージング剤への応用を検討した。さらに、脳への薬剤投入時に問題となる血管脳関門の透過を解決するため、環状オリゴ糖などのホスト分子を用いたDDS構築を検討した。

【結果および考察】

PETイメージング剤としての新規ペプチド薬剤の合成に至った。表面プラズモン共鳴装置を用い、ペプチド配列ごとの $A\beta$ への結合定数、キットによるDDS手法による脳移行性の変化についての結果を得た。今後、動物実験による、イメージング画像の撮影をおこない、脳内での $A\beta$ オリゴマーに対する結合活性、DDSによる薬剤の脳移行性変化についての詳細を検証していく。