

26N-pm04

アルツハイマー病における脳内 β セクレターゼイメージングを目的とした

hydroxyethylamine dipeptide isoster 誘導体の合成と評価

○河合 知喜¹, 河嶋 秀和², 木村 寛之¹, 小野 正博¹, 佐治 英郎¹ (¹京大院薬, ²京大院医)

【目的】 β -セクレターゼ (BACE) は、アルツハイマー病患者脳に出現する老人斑の構成成分、アミロイド β ペプチド産生における律速酵素であり、その発現量あるいは活性の変化を *in vivo* で捉えることは、本疾患の病態解明や早期診断において有効と考えられる。そこで本研究では、BACE の低分子阻害剤である hydroxyethylamine isoster 誘導体 (HEA) を合成し、その ¹²⁵I 標識体について、BACE イメージング剤としての可能性を検討した。

【方法】BACE への親和性、阻害活性を有する化合物の候補を BioMedCACHe による計算化学手法を用いて選出、合成し、その BACE 阻害活性を蛍光測定法にて評価した。また、¹²⁵I 標識体はスズ-放射性ヨウ素交換反応後、縮合反応を行う 2 段階反応により合成した。さらに、オクタノール/水分配係数 (P)、BACE トランスフェクト HEK293 細胞への化合物の取込みを測定した。また、ラットに頸動脈内投与 15 秒後の本化合物と [³H]H₂O との脳への移行量の比を Brain Uptake Index (BUI) として算出した。

【結果・考察】新たに設計した数種類の誘導体の中で、計算化学的手法により高い親和性が期待された *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-(cyclo-propylamino)-2-hydroxypropyl]-*N'*-[(1*R*)-1-(4-iodophenyl)ethyl]-5-[methyl(methylsulfonyl)amino]isophthalamide (I-HEA) を候補化合物に選択、合成した。所期のとおり、I-HEA は BACE に対して高い阻害活性 (IC₅₀ = 55 nM) を示した。さらに、細胞取込み実験では [¹²⁵I]I-HEA 添加 30 分後の時点で、BACE トランスフェクト細胞における放射能集積は正常細胞と比較して約 1.6 倍と有意に高値であった。また、Log P は 2.6、BUI は 18.3% であり、脳への移行が期待される値を示した。以上より、 [¹²⁵I]I-HEA の低分子 BACE イメージング剤としての有効性が示唆された。