

## 26N-pm03

脳内アミロイドβ蛋白の検出を目的とした新規 diphenyloxadiazole 誘導体の開発  
○渡邊 裕之<sup>1</sup>, 小野 正博<sup>1,2</sup>, 原武 衛<sup>1</sup>, 中山 守雄<sup>1</sup> (<sup>1</sup>長崎大院医歯薬, <sup>2</sup>京大院薬)

【目的】アルツハイマー病(AD)の特徴的脳内病理的变化として、老人斑の沈着が知られている。アミロイドβ蛋白(Aβ)を主な構成成分とする老人斑アミロイドの沈着は、AD発症過程の最初期より始まることから、Aβの生体イメージングはADの早期診断に有効であると考えられる。我々はこれまでに、3,5-diphenyl-1,2,4-oxadiazole (1,2,4-DPOD)がAβイメージングプローブの基本骨格として機能することを報告してきた。本研究では、1,2,4-DPODの構造異性体である、2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazole (1,3,4-DPOD)を基本骨格とした種々の放射性ヨウ素標識体を新たに合成し、Aβイメージングプローブとしての有用性について評価を行った。

【方法】ジメチルアミノ基、メトキシ基、ヒドロキシ基、エチレンオキシ鎖を導入した1,3,4-DPOD誘導体を設計・合成した。Aβ(1-42)凝集体を用いたインビトロ結合実験およびアミロイド斑を過剰産生するトランスジェニックマウス(Tg2576)脳切片を用いた蛍光染色実験により、Aβ凝集体への結合親和性を検討した。脳移行性およびクリアランスを検討するため、<sup>125</sup>I標識体を調製し、正常マウスにおける体内放射能分布実験を行った。

【結果・考察】Aβ(1-42)凝集体を用いたインビトロ結合実験により、ジメチルアミノ基を導入した1,3,4-DPOD (1,3,4-DPOD-DM)が最も高いAβ凝集体への結合性を示した。また、Tg2576脳切片を用いた蛍光染色において、1,3,4-DPOD-DMはアミロイド斑への結合性を示した。正常マウスを用いた体内放射能分布実験において、1,3,4-DPOD-DMは、1,2,4-DPOD-DMと比べ、脳への高い移行性と速やかな放射能消失を示した。この脳内放射能挙動の相違の一因として、1,3,4-DPOD-DMが、1,2,4-DPOD-DMより低い脂溶性を有することが考えられた。以上の結果より、1,3,4-DPOD-DMの新規Aβイメージングプローブとしての有用性が示された。