

キナクリン誘導体のアミロイドイメージングプローブとしての評価
○小橋 信弥¹, 祖母井 香織¹, 原武 衛¹, 淵上 剛志¹, 布施 隆行¹,
西田 教行¹, 中山 守雄¹(¹長崎大院医歯薬)

【目的】キナクリンは異常型プリオンタンパク質(PrP^{Sc})の蓄積を抑制することが報告されており、プリオン病の治療を目的とした臨床研究に使用されている。本研究では、PrP^{Sc}と同様に、アミロイドに分類されるアミロイドβペプチド(Aβ)に対するキナクリン誘導体の結合性を検討することによって、そのアミロイドイメージングプローブとしての評価を行った。

【方法】3-プロモキナクリン誘導体を合成し、トリブチルスズ標識前駆体へ変換後、放射性ヨウ素(¹²⁵I)標識を行った。Aβ(1-42)凝集体を用いたインビトロ結合実験及び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を行い、Aβへの結合性について検討した。正常マウスにおける体内放射能分布実験を行い、脳への移行性およびクリアランスについて検討した。

【結果及び考察】キナクリンの誘導体を合成し、¹²⁵I標識した結果、放射化学的収率 50-75%、放射化学的純度 93%以上で目的とするキナクリンの¹²⁵I標識体を得た。キナクリンの¹²⁵I標識体はAβ(1-42)凝集体への結合性を示した。Tg2576 マウス脳切片を用いた蛍光染色実験により、切片上にキナクリン誘導体由来の蛍光が確認された。隣接切片をアミロイド蛍光染色試薬であるThioflavin-Sにより染色し、キナクリン誘導体の蛍光染色部位との一致を確認した。この結果によりキナクリン誘導体のマウス脳内アミロイド斑への結合性が示された。正常マウスにおける体内放射能分布実験で、キナクリンの¹²⁵I標識体の脳への移行性は低い値を示した。以上本研究では、キナクリン誘導体がAβ(1-42)凝集体に対して結合性を有することを明らかにした。脳移行性を向上させたさらなるリガンドの開発を行うことで、アミロイドイメージングプローブとしての新たな展開が期待できると考えられる。