

# 30E04-pm04S

アルツハイマー病脳内における神経原線維変化の生体イメージングを目的としたオキシインドール誘導体の合成と評価

○渡邊 裕之<sup>1</sup>, 小野 正博<sup>1</sup>, 松村 憲志<sup>1</sup>, 吉村 優志<sup>1</sup>, 木村 寛之<sup>1</sup>, 佐治 英郎<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>京大院薬)

【目的】アルツハイマー病(AD)の脳内における主な病理学的変化として、 $\beta$ アミロイドタンパク質(AB)を主構成成分とする老人斑の沈着と、過剰リン酸化されたタウタンパク質(tau)を主構成成分とする神経原線維変化(NFT)の蓄積があげられる。NFTの蓄積は、老人斑の沈着に比べADの臨床症状に高い相関性を示すことから、tauの生体イメージングはADの病状診断に有効であると考えられる。本研究では、2-オキシインドール(2-OI)およびその構造異性体である3-オキシインドール(3-OI)を母核とした放射性ヨウ素標識化合物を新たに設計・合成し、NFT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】数種の2-OIおよび3-OI誘導体を合成した。チオフラビンS(ThS)をリガンドとしたtau凝集体および $A\beta(1-42)$ 凝集体への競合阻害実験を行った。スズ-ヨウ素交換反応により<sup>125</sup>I標識体を調製し、正常マウスを用いた体内放射能分布実験により脳移行性および脳からの消失性を評価した。さらに、化合物の蛍光性を利用し、AD患者脳切片を用いたインビトロ蛍光染色を行った。

【結果・考察】ThSを用いた競合阻害実験の結果、2-OIおよび3-OI誘導体は $A\beta(1-42)$ 凝集体に比べ、tau凝集体に対して高い結合親和性を示した。また、種々の<sup>125</sup>I標識体を放射化学的収率17%以上、放射化学的純度95%以上で得た。正常マウスを用いたこれらの化合物の体内放射能分布実験において、3-OIは2-OIに比べ投与早期における高い脳移行性および脳からの速やかな消失性を示した。また、インビトロ蛍光染色実験において、3-OI誘導体はAD患者脳切片上に蓄積したNFTへの結合性を示した。以上の結果より、3-OI誘導体はNFTイメージングプローブとなり得る可能性が示された。