

# 28T-pm05S

βアミロイドタンパク質の SPECT イメージングを目的とした新規 <sup>123</sup>I 標識ピリジルベンゾオキサゾール誘導体の開発

○渡邊 裕之<sup>1</sup>, 小野 正博<sup>1</sup>, 飯國 慎平<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)の脳内における発症前の病理学的変化として、βアミロイドタンパク質(Aβ)を主構成成分とする老人斑の沈着があげられる。これまでADの早期診断を目的として多数のPET用Aβイメージングプローブが開発され、そのAD診断における有用性が示されている。SPECTはPETに比べ汎用性に優れた核医学診断法であるが、AD診断に適したSPECT用Aβイメージングプローブの報告は未だない。本研究では、Aβへの結合性を有するピリジルベンゾオキサゾール(PBOX)を母核とした新規SPECT用Aβイメージングプローブの開発を行った。

【方法】3種のPBOX誘導体を設計・合成した。Aβ(1-42)凝集体を用いた*in vitro* 結合阻害実験およびAD患者脳切片を用いた*in vitro* オートラジオグラフィ(ARG)を行った。正常マウスを用いた体内放射能分布実験により、脳移行性およびクリアランスを評価した。さらにアミロイド斑を過剰発現するトランスジェニック(*Tg2576*)マウスを用いた*ex vivo* ARG、およびSPECT撮像を行った。

【結果・考察】 [<sup>123/125</sup>I]PBOX 誘導体を放射化学的収率 30%以上、放射化学的純度 95%以上で得た。Aβ凝集体を用いた*in vitro* 結合実験により、PBOX 誘導体はいずれもAβ凝集体に対する結合親和性( $K_i = 7 \sim 138$  nM)を示した。さらに、AD患者脳切片を用いた*in vitro* ARGにおいて老人斑に選択的に結合することを認めた。また、正常マウスを用いた体内放射能分布実験において、投与早期の脳移行性とその後のクリアランスを示した。さらに、*Tg2576* マウスを用いた*ex vivo* ARGにおいて、脳内に蓄積したアミロイド斑を描出し、また、SPECT撮像の結果、*Tg2576* マウスの脳において野生型マウスに比べ高い放射能集積を認めた。以上より、PBOX 誘導体の新規SPECT用Aβイメージングプローブとしての有用性が示された。