

# 28T-pm04S

新規 PET 用  $\beta$  アミロイドイメーシングプローブの開発を目的とした  $^{18}\text{F}$  標識フェニルキノキサリン誘導体の合成と評価

○吉村 優志<sup>1</sup>, 小野 正博<sup>1</sup>, 松村 憲志<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)の脳内病理学的変化として、 $\beta$ アミロイドタンパク質(A $\beta$ )を主成分とする老人斑の沈着が知られている。老人斑は AD 発症の初期段階から形成されることから、A $\beta$ の生体イメージングは AD の早期診断につながると考えられている。本研究では、フェニルキノキサリン(PQ)誘導体が A $\beta$ に親和性を有することに着目して、新規  $^{18}\text{F}$  標識 PQ 誘導体( $^{[18}\text{F}]\text{PQ1-6}$ )を設計・合成(図)し、PET 用 A $\beta$ イメージングプローブとしての有用性を評価した。

【方法】6種類の PQ 誘導体を設計・合成した。A $\beta$ (1-42)凝集体を用いた *in vitro* 結合阻害実験、AD 患者剖検脳切片を用いた *in vitro* オートラジオグラフィー(ARG)、および正常マウスを用いた体内放射能分布実験を行った。さらに、 $^{[18}\text{F}]\text{PQ6}$ を用いてアミロイド前駆タンパク質過剰発現マウスである *Tg2576* マウスおよび野生型マウスにおける *ex vivo* ARG を行った。

【結果・考察】合成した PQ 誘導体は、結合阻害実験において A $\beta$ (1-42)凝集体への高い親和性を示し、中でも PQ6 は最も高い親和性を示した( $K_i = 0.9$  nM)。AD 患者剖検脳切片を用いた *in vitro* ARG において、 $^{[18}\text{F}]\text{PQ6}$  は老人斑を明瞭に描出した。正常マウスにおける体内放射能分布実験において、いずれの PQ 誘導体も脳への高い移行性と速やかな消失を示した。さらに、 $^{[18}\text{F}]\text{PQ6}$  は *Tg2576* マウスにおける *ex vivo* ARG において、脳内に蓄積したアミロイド斑を描出した。以上から、 $^{[18}\text{F}]\text{PQ6}$  の新規 PET 用 A $\beta$ イメージングプローブとしての有用性が示された。

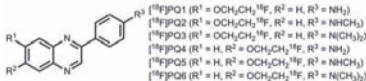


図. PQ 誘導体の化学構造