

# 28M-pm03

プリオン病診断薬としての  $^{125}\text{I}$  標識ベンゾフラン誘導体の合成と評価

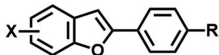
○川崎仁央<sup>1</sup>, 小山隆介<sup>1</sup>, 淵上剛志<sup>1</sup>, 中垣岳大<sup>1</sup>, 佐野和憲<sup>1</sup>, 新竜一郎<sup>1</sup>,

吉田さくら<sup>1</sup>, 原武衛<sup>2</sup>, 小野正博<sup>3</sup>, 西田教行<sup>1</sup>, 中山守雄<sup>1</sup> (<sup>1</sup>長崎大院医歯薬, <sup>2</sup>崇城大薬, <sup>3</sup>京大院薬)

【目的】プリオン病の発症には、異常型プリオンタンパク質凝集体 (PrP<sup>Sc</sup>) が関与すると考えられているが、これまでにプリオン病早期診断のための *in vivo* イメージング薬剤は開発されていない。そこで本研究では、アミロイドの蛍光染色試薬として知られている thioflavin T から誘導された化合物として、ベンゾフラン (BF) 誘導体を選択し、プリオン病診断薬としての基礎的な評価を行った。

【方法】 $^{125}\text{I}$ BF 誘導体の合成は、トリプチルスズ標識前駆体から、スズ-ヨウ素交換反応により行った。PrP<sup>Sc</sup> のモデルは、リコンビナントマウスプリオンタンパク質 (rMoPrP) を凝集させることで作製した。PrP<sup>Sc</sup> に対する結合性は、このモデルに対する吸着実験及び結合飽和実験によって評価した。また、脳への移行性は正常マウスを用いた体内放射能分布実験によって評価した。

【結果及び考察】放射化学的収率 20-70%で $^{125}\text{I}$ BF 誘導体を合成した。今回合成した $^{125}\text{I}$ BF 誘導体は、いずれも rMoPrP 凝集体に対し高い吸着性を示し、6- $^{125}\text{I}$  体に比べて 5- $^{125}\text{I}$  体の吸着性が高い傾向にあった。5- $^{125}\text{I}$  体は R に種々の置換基を導入しても rMoPrP 凝集体に対する吸着性は維持されたが、R に NHCH<sub>3</sub> 基を有する  $^{125}\text{I}$  が最も高い吸着性を示した。そこで  $^{125}\text{I}$  を用いて、rMoPrP 凝集体に対する結合飽和実験を行ったところ、高い結合親和性及び最大結合量を示した ( $K_d = 29.6$  nM,  $B_{\max} = 7.61$  pmol/ $\mu\text{g}$  protein)。しかし正常マウスにおいて、種々の BF 誘導体は脳内への滞留傾向が認められた。



X= 5-I, 6-I

R=NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

[ $^{125}\text{I}$ ]1 (X=5- $^{125}\text{I}$ , R=NHCH<sub>3</sub>)

Chemical structure of BF derivatives