

27PA-am107

タウオパチーの早期診断を目指した GSK-3 β 標的核医学分子イメージングプローブの開発

○北田 彩音¹, 小野 正博¹, 松村 憲志¹, 宮崎 香奈¹, 渡邊 裕之¹, 木村 寛之¹, 佐治 英郎¹
(¹京大院薬)

【目的】タウオパチーは微小管結合タンパク質であるタウが過剰なリン酸化を受けて凝集・線維化し、細胞内に蓄積することが主な発症機序と考えられる疾患の総称である。タウオパチーの脳内に過剰リン酸化タウが異常蓄積する前段階として、タウの主要なリン酸化酵素である GSK-3 β の発現量が増加することが報告されている。したがって、脳内の GSK-3 β のインビボイメージングは、タウオパチーの早期診断につながる可能性がある。そこで本研究では、GSK-3 β に特異的結合性を有するインビボイメージングプローブの開発を目的として、GSK-3 β 阻害剤であるマレイミドを母核とする誘導体を設計・合成し、その有用性を評価した。

【方法】インドール骨格とベンゾフラン骨格をもつ2種のマレイミド誘導体(図)を合成した。ADP-Glo を用いた GSK-3 β の阻害実験により、両誘導体の GSK-3 β への結合親和性を評価した。また、それぞれの誘導体に対応するトリブチルスズ標識前駆体も併せて合成し、スズ-ヨウ素交換反応により ¹²⁵I 標識体を得た。さらに、正常マウス(ddY)を用いた体内放射能分布実験を行った。

【結果・考察】2種のマレイミド誘導体を合成し、それらの GSK-3 β への結合親和性をインビトロ阻害実験により評価したところ、いずれの化合物も既存の GSK-3 β 阻害剤 indirubin-3'-oxime と同等の結合親和性を有することを認めた。また、それらの ¹²⁵I 標識体を合成し(放射化学的純度 99%以上)、正常マウスでの体内放射能分布を調べたところ、脳移行性と体内からの速やかな消失を認めた。以上の結果より、マレイミド誘導体が、脳内 GSK-3 β の生体イメージングプローブとして機能する可能性が示された。

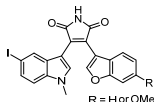


図.マレイミド誘導体の化学構造