

27PA-am403S

アミロイドイメージングプローブとしてのレチノイド類縁体の評価

○大園 侑花¹, 片山 史博¹, 吉田 さくら¹, 淵上 剛志¹, 石原 淳¹, 中山 守雄¹ (¹長崎大院
医歯薬)

【目的】レチノイド(ビタミンA)は、脳血液関門への透過性が高い脂溶性ビタミンの一つで、多様な生理機能を有することが知られている。また、レチノイド類縁体によるアルツハイマー病の治療に向けた研究が続けられており、*in vitro* ではアミロイドベータ(A β)の凝集体形成を抑制することも報告されている。そこで本研究では、アミロイドイメージングへの開発も視野に入れた種々のレチノイド類縁体を合成し、アミロイドとして主にA β 凝集体を用いて、その結合性を中心にした特性の検討を行った。

【方法】A β (1-42)凝集体は、10 mM リン酸緩衝液を用いて 0.25 mg/mL の濃度になるよう調製し、37 °Cでインキュベートすることにより作製した。レチノイン酸やレチノールならびに合成したレチノイド類縁体と、いくつかの[¹²⁵I]標識体との *in vitro* 競合阻害実験は、全て、暗室内で行った。

【結果・考察】アミロイド染色試薬であるチオフラビン T 由来の ¹²⁵I 標識ベンゾフラン (BF) を競合リガンドに用いた *in vitro* 競合阻害実験では、レチノイン酸、レチノール共に、BF のA β 凝集体に対する結合を阻害しなかった。一方、当研究室で開発し、A β 凝集体に対し高い結合性を有することが明らかになっているカルコン(CL)及びスチリルクロモン(SC)誘導体の ¹²⁵I 標識体を用いた競合阻害実験では、これら ¹²⁵I 標識体のA β 凝集体に対する結合を阻害したことから、レチノイドはA β への結合性を示すものの、結合部位に関しては、これまで報告された化合物とは異なるということも考えられた。次に、レチノイドの不安定性を回避するため、共役鎖を短縮したレチノイド類縁体を数種合成し、¹²⁵I 標識 SC 誘導体との *in vitro* 競合阻害実験を行ったところ、レチノールやレチノイン酸と同程度の阻害を示すことを確認した。現在、さらに数種のレチノイド類縁体とその ¹²⁵I 標識体の合成も進めており、本学会では、それらの化合物の検討結果についても報告する。