

28W-am07S

アルツハイマー病脳内タウを標的とした放射性ヨウ素標識ベンゾイミダゾピリジン誘導体に関する構造活性相関研究

○貝出 翔¹, 小野 正博¹, 渡邊 裕之¹, 志水 陽一¹, 佐治 英郎¹ (¹京大院薬)

【目的】近年、アルツハイマー病(AD)患者脳内に沈着するタウ凝集体を標的とした核医学分子イメージングプローブの開発研究が活発に展開されている。我々はこれまでに、アミノ基を有する放射性ヨウ素標識ベンゾイミダゾピリジン(BIP)誘導体(BIP-NH₂, BIP-NHMe, BIP-NMe₂)が SPECT 用タウイメージングプローブとして有効な基礎的性質を有することを報告してきた。本研究では、これらに加えて種々のアミノ基を導入した新規 BIP 誘導体(BIP-NHEt, BIP-NEt₂, BIP-NHPr, BIP-NPr₂)を設計・合成し、タウ選択的結合性および脳内挙動に関する構造活性相関を検討した。【方法】BIP 誘導体はスズ前駆体からスズ-ヨウ素交換反応により合成した。AD 患者剖検脳切片を用いた *in vitro* autoradiography (ARG)および免疫染色を行った。また、正常マウスを用いた体内放能分布実験を行った。【結果・考察】BIP 誘導体を放射化学的収率 25-65%、放射化学的純度 95%以上で得た。AD 患者剖検脳切片における *in vitro* ARG を行った結果、BIP-NHEt, BIP-NEt₂, BIP-NHPr はタウ免疫染色陽性部位にのみ高い放射能集積を示し、アミノ基の種類がタウ選択的結合性に寄与することを認めた。また、既報の BIP-NMe₂ が最も高いタウ選択的結合性を示し、次いで BIP-NHEt, BIP-NEt₂ が高いタウ選択的結合性を示した。さらに、正常マウスを用いた体内放射能分布実験の結果、いずれの BIP 誘導体も投与早期における脳移行性(投与 2 分後: 2.0-6.0%ID/g)およびその後の迅速な脳からのクリアランス(投与 60 分後: 0.12-0.28%ID/g)を示した。特に BIP-NHEt (投与 2 分後: 6.0%ID/g、投与 60 分後: 0.15%ID/g)が最も良好な脳内挙動を示した。以上の結果より、BIP 誘導体におけるアミノ基がタウ選択的結合性および脳内挙動に寄与し、タウイメージングプローブとして最適なアミノ基が存在することが示された。