

アミロイドイメージング用近赤外蛍光プローブの探索

足立香代・旗野健太郎・岩佐精二・伊藤健吾・田平武・高橋慶吉
血管性認知症研究部・長寿脳科学研究部

分子イメージングの手法として PET, SPECT, MRI, 超音波などとともに、蛍光イメージングがある。しかし、光は組織での透過性が良くないため、生体レベルで適用されている例は現在のところ少ない。その中で比較的組織透過性の良い近赤外蛍光 (NIR) をもつプローブを用いたイメージングはヒトを対象としたものも試みられている。一方、アルツハイマー病の診断法として臨床測定が開始されている PET によるアミロイドイメージングは、プローブの非特異的結合が問題となっている。PET によるイメージングではプローブの非特異的結合によるバックグラウンドでもシグナルが出るため、いかに特異性の高いプローブを設計するかが鍵となる。それに対し、蛍光プローブは観測部位でのみシグナルを出すような分子を設計することができ、高い S/N が得られることが特長である。また、日常的に行う検査法としては、簡便性、安全性、コスト面でも蛍光イメージングは優位性がある。現在、ヒトに関しては限られた組織でのみ適用されているが、将来的には検出機器の開発に伴い、NIR イメージングが広範囲に応用できる可能性が考えられ、次世代の生体イメージング法として期待される。本研究では、アミロイドイメージングに用いる、近赤外領域でアミロイドを特異的に検出できる蛍光プローブの探索を行った。

市販の化合物(約 1000 化合物)について、蛍光顕微鏡を用い、アルツハイマー病、APP トランス ジェニックマウス (Tg2576) 脳切片の老人斑の染色性についてスクリーニングを行い、500nm 付近で老人斑がわずかに検出できる 2 つの化合物が得られた。3 つの部分構造 R_1 , R_2 , R_3 からなるこれらのリード化合物 (図 1) について、分子内電荷移動に基づく誘導体の設計と、その合成、及びアミロイド親和性、蛍光特性、脳移行性に関する評価を行った。その結果、これまでに報告されている *in vivo* アミロイドイメージング用プローブにくらべ、より長波長の蛍光で老人斑を検出でき、*in vitro* では近赤外領域でも検出が可能な化合物が得られた (図 2)。今後はさらに検出のピークを長波長側へシフトさせるための誘導体の設計、合成を行い *in vivo* アミロイド蛍光イメージング剤として最適化を行っていく予定である。

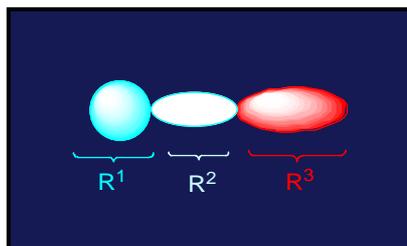
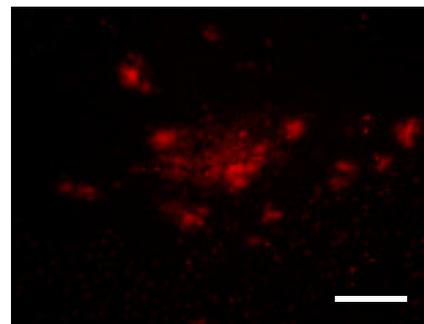


図1. リード化合物の構造



Bar=50 μ m

図2. 近赤外領域で検出されるマウス老人斑