

論文内容の要旨

申請者氏名 末元 隆寛

アルツハイマー病は進行性の老人性痴呆症であり、その患者数は日本国内でも増加している。アルツハイマー病に特徴的な病理所見の一つが老人斑の沈着であるが、この病理変性は、アルツハイマー病の臨床症状の顕在化に先立って生じていることが報告されている。このため老人斑の主たる構成要素である凝集化アミロイド β 蛋白質 ($A\beta$) を、陽電子放出断層撮影法等により非侵襲的に検出できれば、アルツハイマー病早期、さらには発症前における診断のための理想的な手段となり得ると考えられる。またこのような手法により患者脳内の病理変化を検出することができれば、アルツハイマー病治療薬の投与前後で脳画像を撮像することにより、アルツハイマー病治療薬の開発や、治療効果の評価を行うことも可能となりと考えられる。当研究ではアルツハイマー病早期診断を目的とした画像診断用プローブ化合物 3-diethylamino-6-(2-fluoroethyl) ethylaminoacridine (BF-108) の開発を行った。

画像診断用プローブを開発するために、まず凝集化 $A\beta$ に対する高い親和性と、高い親油性を有する候補化合物の探索を行った。親油性は血液-脳関門 (BBB) を反映する指標であり、プローブ化合物が効率よく脳内へ移行するために求められる条件である。Thioflavin T アッセイ法と水/オクタノール分配係数試験を用いることにより、BF-108 が *in vitro* で凝集化 $A\beta$ ペプチドへの高い親和性及び高い親油性を有することを見出した。扁桃体へ凝集化 $A\beta$ を注入したラットモデルへ尾静脈より投与したところ、BF-108 が BBB を透過し、*in vivo* で $A\beta$ へ結合したことが蛍光顕微鏡下で観察された。BF-108 溶液を用いてアルツハイマー病患者海馬及び側頭葉切片を染色したところ、プラーク上に明瞭な蛍光が観察され、 $A\beta$ 免疫染色像と一致した。この BF-108 の結合は、正常加齢者でも認められることの多いびまん性老人斑には結合しなかった。また、正常加齢者の脳標本や蟻酸処理により凝集を破壊したアルツハイマー病患者脳標本では BF-108 の老人斑への結合は認められなかった。さらに、老人斑と共にアルツハイマー病の特徴的な病理変性である神経原線維変化へも BF-108 は結合した。このような病理変性への結合性より、BF-108 は疾患特異性が高いプローブであることが示唆された。変異ヒト amyloid-precursor protein を導入した APP23トランスジェニックマウスへ投与した結果、BF-108 が内在性の $A\beta$ プラークへも *in vivo* で結合することが示され、特にプラークの中心付近の線維上の凝集物に強い結合が認められた。この BF-108 について、 ^{18}F でポジロン標識した [^{18}F]BF-108 を合成し正常マウスへ投与したところ、1.5%ID/g という高い脳移行性を示すことが明らかとなった。

当研究により、BF-108 は *in vitro* 及び *in vivo* においてアルツハイマー病の病理変性へ特異的に結合し、且つ脳内への高い移行性を有することが示された。このような結果より、BF-108 はアルツハイマー病画像診断用プローブとして有望な候補化合物であると考えられる。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 末元 隆寛

老人性痴呆症において最大の割合を占めるアルツハイマー病の治療は、将来の高齢化社会において最重要課題の一つといえよう。アルツハイマー病の効果的な治療のためには優れた診断技術が不可欠である。現在一般的に行われている臨床診断では、痴呆症状の発症後でないと診断できない。しかし痴呆症状が発症した段階では、既にかかなりの神経細胞の脱落が進行している。これに対しアルツハイマー病の最も特徴的な病理変性である老人斑は、痴呆症状が発症する十年以上も前から脳内に現れていることが報告されている。このことから、老人斑を検出することができれば、アルツハイマー病早期、さらには発症前における診断のための手段となると考えられる。老人斑の主要な構成成分であるアミロイド β 蛋白質 ($A\beta$) を指標とした診断法の一つとして、脳脊髄液中の $A\beta$ 濃度の測定が試みられている。しかしながら脳脊髄液の採取は侵襲性が高く、この診断法が広く使用されるようになるのは困難であろう。これに対し本研究の老人斑の画像化という手法は、痴呆症状の発症より前に老人斑の脳内蓄積を検出可能な上に、ポジトロン標識したプローブを静脈内投与するだけなので非侵襲的であり、アルツハイマー病早期診断技術として強く期待されている。

本研究ではアルツハイマー病の画像診断を目的とした化合物 **BF-108** を合成し、画像診断用プローブの有望な候補であることが示された。すなわち、**BF-108** は老人斑への特異的結合性を有しており、その一方で正常脳では結合性が認められず、疾患特異性が高い。この **BF-108** を ^{18}F で標識した $[^{18}\text{F}]\text{BF-108}$ を正常マウスへ静脈内投与することにより、ポジトロン標識体も高い脳移行性を示すことが明らかとなった。これらのことから、 $[^{18}\text{F}]\text{BF-108}$ は有望なアルツハイマー病画像診断用プローブ候補であると考えられる。

以上のように、本論文は新規のアルツハイマー病画像診断用プローブを作成し、その優れた特性を明らかにした。この成果は今後の早期診断法の開発の一助となるもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（バイオサイエンス）の学位論文として価値あるものと認めた。