

アミロイドβ 繊維化を検出・阻害する MRI プローブの開発

(東工大化生研¹・東工大生命理工²・JST さきがけ³・量研⁴) 岡田 智^{1,2,3}・Rohmad Yudi Utomo²・住吉 晃⁴・青木 伊知男⁴・○中村 浩之^{1,2}

Development of an MRI Probe for Detection and Inhibition of the Amyloid β Fibrillation (¹Laboratory for Chemistry and Life Science, Tokyo Institute of Technology, ²School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology, ³PRESTO, JST, ⁴National Institutes for Quantum Science and Technology) Satoshi Okada,^{1,2,3} Rohmad Yudi Utomo,² Akira Sumiyoshi,⁴ Ichio Aoki,⁴ ○Hiroyuki Nakamura^{1,2}

Neurotoxicity of amyloid β (A β) fibrils has been considered as the primary cause of Alzheimer's disease. Previously, we focused on the inhibitory activity of curcumin for A β aggregation and developed a derivative "Comp.B" possessing one hundred times higher activity than curcumin. In this study, we synthesized Gd-DO3A-Comp.B by conjugating Comp.B with a Gd-DO3A complex as an MRI probe that detects A β fibrillation process. Fluorescence assay, transmission electron microscope images, and NMR longitudinal relaxation time (T_1) measurements demonstrated that Gd-DO3A-Comp.B inhibited A β fibrillation and also decreased T_1 depending on the fibrillation process. Gd-DO3A-Comp.B detected the fibril growth at 20 μ M of A β with 10 μ M of probe by T_1 -weighted MR imaging. **Keywords** : Amyloid β ; Curcumin; Gadolinium Contrast Agents; MRI; Alzheimer's Disease

アルツハイマー病は、アミロイド β (A β) ペプチド凝集体の神経細胞毒性によって引き起こされると言われている。先行研究において我々は、A β 凝集阻害活性を有するクルクミンに着目し、構造活性相関 (SAR) Matrix を用いて、クルクミンよりも約 100 倍高い活性を有する誘導体「Comp.B」を見出した¹⁾。本研究では、磁気共鳴イメージング (MRI) 造影剤である Gd-DO3A 錯体に、propylacetamide リンカーを介して Comp.B を結合した Gd-DO3A-Comp.B プローブを合成した (図)。Thioflavin T アッセイおよび透過型電子顕微鏡画像から、10 μ M のプローブが 20 μ M の A β 凝集を阻害することがわかった。また、プローブは、A β の凝集状態に応じた NMR 縦緩和時間 (T_1) 緩和効率を示し、A β 線維化の過程を追跡できることが示唆された。実際にプローブを用いて、A β 線維を T_1 強調 MR 画像で検出することにも成功した (図)。

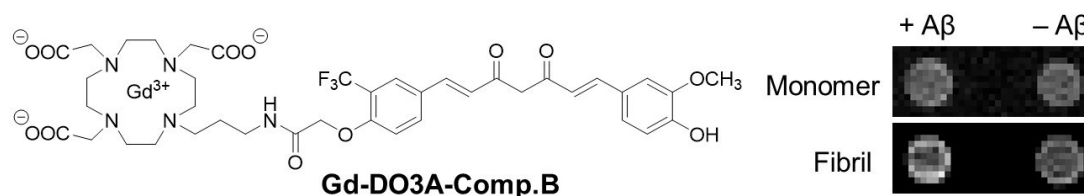


図. Gd-DO3A-Comp.B のデザインと T_1 強調画像による A β 線維の検出。

1) R. Y. Utomo, Y. Asawa, S. Okada, H. S. Ban, A. Yoshimori, J. Bajorath, H. Nakamura, *Bioorg. Med. Chem.*, **2021**, *46*, 116357.