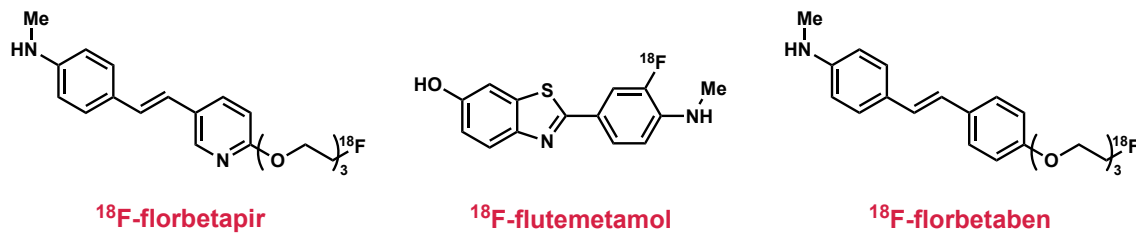


Q. アミロイドの PET イメージングは実際に診断で使用されているのか？

A. 実際にアミロイド PET 薬剤は臨床で使用されているようで、日本では ^{18}F -florbetapir (アミヴィッド静注), ^{18}F -flutemetamol (ビザミル静注) が保険適用になっています。欧米では上記二つに加え ^{18}F -florbetaben (NeuraCeq) が承認されているようです (2017 年時点)。



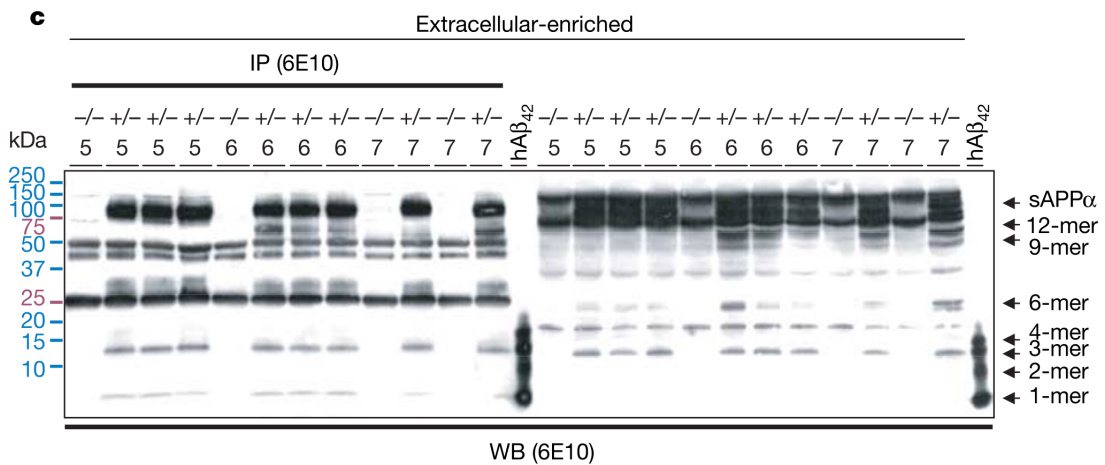
もちろん、このような PET イメージングから得られた初見のみでアルツハイマー病などの疾患の診断が下されるわけではないですが、一つの指標として有用なツールであると言えます。

詳細については、日本認知症学会、日本神経学会、日本核医学会によって発行されている「アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン (第 2 版)」を参考にしてください。

参照ページ：<http://jsnm.org/archives/655/>

Q. $A\beta$ oligomer の trimer のモデルについて、そもそも oligomer は trimer を形成するということが知られていたのか？

A. 元論文を見返してみたところ、どうやらもともと oligomer の状態では $A\beta$ は 3-mer やそれよりもより高次の多量体 (9-mer や 12-mer など) を形成するということが過去の報告で知られていたようです。下の図 (次のページ) は、human $A\beta$ precursor protein (APP) を過剰発現した Tg2576 マウスの脳から採取したサンプルを western blot したものになっており、右側の矢印で示されたように 3-mer や 6-mer、12-mer に相当するバンドが見られます。

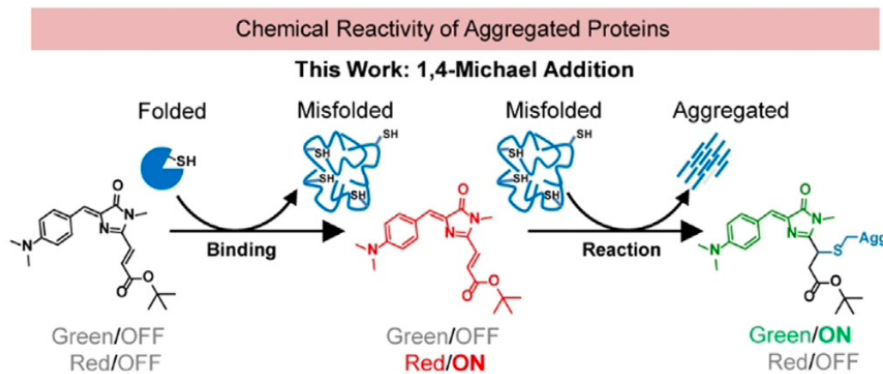


今回のセミナーでご紹介した論文（資料 P22）では、それらが具体的にどのような構造をとっているのかということ調べたものになっています。

Lesné, S. *et al. Nature*, 2006, 440, 352–357.

Q. Covalent なアミロイドプローブについて

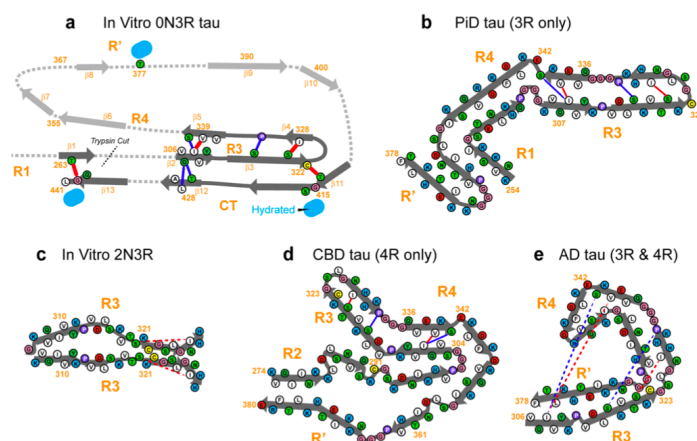
A. 調べてみたところ一つ見つかったので、それについて簡単にご紹介します。このプローブは、初めは non-covalent な結合を形成して発光し、タンパク質の凝集が進むと求核性を持つアミノ酸残基と covalent に結合して発する波長が変化するようになっていきます。



Wang Wan *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 11335–11343.

Q. P55 について、疾患によって tau に対する選択性が変化しているプローブがあるが、それはどうしてか？

A. 疾患によって tau fibril は異なる構造を取るということが報告されています（下の図参照）。このような fibril 構造の違いがプローブの親和性の変化に影響を与えているということが考えられます。また、これはあくまで自分の考えですが、tau の翻訳後修飾もプローブの親和性に影響を与える要因になりうるのではないのでしょうか。



Aurelio J. Dregni *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 2021, **143**, 7839–7851.

Q. 今回取り上げられたアミロイド構造モデルというのは、実際の vivo と比べてどれぐらい乖離しているのか？

A. これは生体内でのアミロイドの構造についてよくわかっていないため、どれくらい違うのか、ということに関しても分からないというのが現状だと思います。しかし、例えば今回取り上げた tau のトンネル構の場合だと、PTM を考慮されていないため、生体内での構造と違うということは十分あり得ると思います。

Q. BD-Oligo の構造はどこから出てきたのか？

A. 本文を確認したところ、BD-Oligo は DOFL というライブラリ技術を用いて導き出された構造であるという記述がありました。

DOFL とは、Diversity-Oriented Fluorescence Library の略であり、BODIPY や xanthone、coumarin などの蛍光団を基本骨格として、そこから合成される様々な誘導体から構成されるライブラリのことを意味します。スクリーニングの形で分子構造を決定しているので、ターゲット分子の構造や結合部位の立体情報が分からなくてもよいという利点があります。

このような DOFL によって BD-Oligo の構造が決定されているという経緯もあるので、たまたまこの構造が見つかったという言い方が正しいのかなと考えています。

※DOFL についての文献：Seong-Wook Yun *et al. Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 1277–1286.

Q. それぞれのプロープの構造活性相関を知りたかった---セミナー中に BD-Oligo に例にとって質問したと記憶しています。

A. 構造活性相関については正直なところよくわからなかったです（先述の DOFL からどのような化合物が候補として挙がったのかわかればよかったのですが、そのような記述も論文中にはありませんでした...）。

今回の BD-Oligo について考えてみると、P24 の熱力学計算の結果から、安定化に寄与しているのが F19 や V36 がほとんどであり、結合箇所と照らし合わせてもやはり結合に効いているのは BODIPY 骨格などの芳香環であるように思われます。側鎖のエステルやフェノールなどの寄与まではわかりませんでした。これは自分の考えになってしまいましたが、DOFL のライブラリーの中にもともと入っている部分構造であるということや、合成が簡便だからという経緯でこのような構造になった、ということがあるのかもしれないです。

また、これはセミナー中にもお話ししたのですが、tau 選択的なプロープについては、初めの2つの仮説通り、より共役系の長いプロープの方が tau に対して優位に結合するということや、縮環構造のナフタレン骨格を有する tau2 のほうが tau1 よりも親和性が高いということがドッキングシミュレーションからわかったので、そのあたりは構造と活性の結びつきが比較的分かりやすいところではないでしょうか。

Q. 例えば CatO はタウ選択プロープをもとにしているのだが実際は Abeta も酸素化する、CRANAD-half も 13 Å くらいの長さだが Abeta もタウも酸素化する。プロープと酸素化触媒とで、選択性に差があるのはなぜか？

A. 金井研で開発されている酸素化触媒の話となった場合、その活性には他の要因（重原子効果、スピン軌道結合などによる三重項状態への遷移のしやすさなど）も絡んでくるので、各選択性に齟齬が生じるということはあるのではないかと考えています。例えば、tau に対する選択性を有するプロープを基盤に触媒を設計したとしても、それがもし $^1\text{O}_2$ を非常に効率的に産生するような触媒の場合、ほどほどに親和性のある他のアミロイドに対しても光酸素化反応を起こす、ということはあるので

はないでしょうか（おそらく選択的なプローブだとしても他のアミロイドには全く結合していないことはない、と考えられるので）。

他の触媒についても同様のことが言えて、結果として得られている酸素化収率が、アミロイドに対する親和性のみでは説明できないというところに起因しているのではないかと私は考えています。