

る含量は、血漿成分由来ピークと THK-1043 由来ピークが重なり、分離できなかつたため、測定を中断した。

THK-1049 に関しては、静脈内投与から 2 分後の投与総量に対する脳内への移行比率は  $2.04 \pm 0.58$  %ID/g を示し、30 分後には  $0.005 \pm 0.001$  %ID/g と減少した。一方、血漿における含量は、2 分後では、 $0.70 \pm 0.15$  %ID/g を示し、30 分後では  $0.001 \pm 0.0004$  と減少した。

THK-1062 に関しては、静脈内投与から 2 分後の脳内集積率は  $3.23 \pm 0.27$  %ID/g を示し、30 分後には  $0.15 \pm 0.05$  %ID/g と減少した。一方、血液は 2 分後では  $2.65 \pm 0.46$  %ID/g、30 分後では、 $0.20 \pm 0.04$  %ID/g と減少した。

THK-2352 に関しては、静脈内投与から 2 分後の脳内集積率は  $2.72 \pm 0.31$  %ID/g を示し、30 分後には  $1.47 \pm 0.07$  %ID/g と減少した。一方、血液は 2 分後では  $1.11 \pm 0.25$  %ID/g、30 分後では、 $1.63 \pm 0.04$  %ID/g と微増した。

#### D. 考察

脳画像化プローブに必要とされる脳内動態特性は、投与直後に速やかに脳内へプローブが移行し、その後正常脳組織に対しては非特異的結合性を示さず脳外へ排泄されるという性質である。これによって、タウ病変の存在領域と非存在領域の画像コントラストが明瞭になり、また、健常者との差が明確になって診断精度の向上につながる。

実際の臨床 PET 検査では、撮像時における認知症患者に対する負担を大きくしないため

に、撮像時間は通常 2 時間以内となる。この撮像時間内で明瞭な PET 画像を得るためには、当研究グループがこれまでにアミロイド画像化プローブの開発研究で培ってきた経験から、正常マウス脳内における動態特性としては、投与後 2 分で十分な取り込み ( $2 \sim 3$  %ID/g 以上) があり、なおかつ投与後 30 分でその取り込み率が 10 分の 1 以下に減少することが望ましいと分かっている。

このような観点から本研究結果を考察した場合、THK-1017 に関しては、投与 2 分後に十分高い脳内への移行性 ( $10$  %ID/g) を示し、30 分後には約 28 分の 1 程度まで低下したことから、優れた脳内動態特性を有することが明らかになった。ただし、投与直後の集積率が高すぎる場合、その後の脳外への排泄が速やかであっても、バックグラウンド放射能の高い画像が得られることになるため、最適化合物を選出する際にはこの点を考慮に入れる必要がある。

THK-1043 に関しては、投与 2 分後で適度な脳内取り込み ( $2.3$  %ID/g) が見られ、その後 30 分で約 26 分の 1 にまで取り込み率が低下し、脳病変画像化プローブとして非常に優れた性能を示した。本化合物はフッ素原子をその構造に有しているため、ポジトロン標識化合物として利用可能である。今後、実際にフッ素 18 標識体の合成を行い、それをを用いた脳移行性評価の検討を進める。

THK-1049 も同様に投与 2 分後で適度な脳内への移行性 ( $2.0$  %ID/g) が見られ、その後 30 分で約 400 分の 1 にまで取り込み率が低下し、脳病変画像化プローブとして非常に優れた性能を示した。本化合物もフッ素原子をその構造に有しているため、フッ素 18 標識体の合成

を行い、それをを用いた脳移行性評価の検討を進める。

THK-1062 に関しては、実際に炭素 11 で標識した PET プローブのかたちで脳移行性評価を行ったところ、投与 2 分後で適度な脳内への移行性 (3.2%ID/g) が見られ、その後 30 分で約 21 分の 1 にまで取り込み率が低下し、非常に優れた脳内動態特性を示した。タウ病変に対する結合性も確認されていることから臨床応用の第一候補化合物になる可能性を秘めている。

THK-2352 に関しては、投与後 2 分で適度の脳内移行性(2.7%ID/g)を示したが、その後の脳外排泄性は悪く、30 分後で 2 分後の 2 分の 1 以下に達しなかった。この場合、血中放射能が投与 2 分後よりも 30 分後の方が高くなっていることから、血液中からの消失速度が非常に遅いため脳内からの排泄も遅くなったと考えられる。また、血液中に代謝物が滞留する性質もあると考えられ、PET 用画像化プローブとしてふさわしくないことが確認された。

## E. 結論

本研究では、タウ病変画像化プローブの候補化合物 5 つについて脳移行性評価を行った。そのうち炭素 11 標識体の THK-1062 は優れた脳内動態特性を示し、タウ画像化プローブとして有用性が示唆された。また、3 化合物は非標識体であるが、静脈内投与直後に脳内へ速やかに取り込まれ、その後の排泄性に優れることが確認された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Okamura N, Furumoto S, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y: Imaging amyloid pathology in the living brain. *Curr Med Imaging Rev* .4. 56-62. 2008.
- 2) 古本祥三、工藤幸司 “アミロイド斑の可視化によるアルツハイマー病の早期診断”、*Isotope News*, No 655、2-6 項、2008 年。
- 3) 工藤幸司、古本祥三、岡村信行:アミロイド画像化用プローブ. *日本臨床*. 66. 300-306. 2008.
- 4) 岡村信行、古本祥三、工藤幸司:アミロイドイメージング. *分子精神薬理*. 2.188-190. 2008.
- 5) 古本祥三、 “マウスの脳内アミロイド斑のポジトロン断層撮影に成功”、*ファルマシア*, Vol 44、993-994 項、2008 年。

### 2. 学会発表

(国内学会)

- 1) 森雅憲、岡村信行、古本昭三、工藤幸司、谷内一彦:近赤外線蛍光プローブ X50 による脳内アミロイドの検出。第 82 回日本薬理学会年会、横浜、3 月 16 日-18 日、2009 年 3 月 23 日
- 2) 杉健太郎、岡村信行、古本昭三、加藤元久、森雅憲、田代学、岩田錬、工藤幸司、岡村信行、古本昭三、工藤幸司、荒井啓行、谷内一彦:[<sup>11</sup>C]BF-227-PET を用いた軽度認知障害段階でのアルツハイマー病の早期診断。第 82 回日本薬理学会年会、横浜、3 月 16 日-18 日、2009 年 3 月 23 日

- 3) 古本祥三、岡村信行、加藤元久、石川洋一、丸山将浩、岩田鍊、谷内一彦、樋口真、須原哲也、工藤幸司、“フッ素 18 標識アミロイドイメージング剤の開発”、第 48 回日本核医学会学術総会、千葉市、10 月 25 日、2008 年。
- 4) 岡村信行、古本祥三、田代学、岩田鍊、工藤 幸司、谷内一彦、堂浦克美：プリオン病における BF-227-PET 所見。CYRIC 共同実験第 29 回報告会。仙台。2008 年 11 月 18 日
- 5) 岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、藁谷正明、岩田鍊、工藤 幸司、谷内一彦、荒井啓行：[18F]FACT を用いた脳内アミロイドの画増化。CYRIC 共同実験第 29 回報告会。仙台。2008 年 11 月 18 日
- 6) 岡村信行、古川勝敏、藁谷正明、古本祥三、田代学、森雅憲、岩田鍊、谷内一彦、荒井啓行、工藤幸司：BF-227-PET による脳内沈着アミロイド斑の検出。第 27 回日本認知症学会学術集会。前橋。2008 年 10 月 10 日～12 日
- 7) 森雅憲、岡村信行、古本祥三、藁谷正明、工藤幸司、荒井啓行、谷内一彦：光イメージングを用いた生体における脳内蓄積アミロイドの検出。第 27 回日本認知症学会学術集会。前橋。2008 年 10 月 10 日～12 日。
- 8) 岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、船木善仁、岩田鍊、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦：軽度認知障害による BF-227-PET 画像所見。第 48 回日本核医学会学術総会。幕張メッセ。2008 年 10 月 24 日～26 日
- 9) 岡村信行、志賀裕正、古本祥三、田代学、岩田鍊、工藤幸司、谷内一彦：プリオン病患者における BF-227-PET 画像所見。第 48 回日本核医学会学術総会。幕張メッセ。2008 年 10 月 24 日～26 日
- 10) 古本祥三、岡村信行、加藤元久、石川洋一丸山将浩、岩田鍊、谷内一彦、樋口真人、須原哲也、工藤幸司：フッ素 18 標識アミロイドイメージング剤の開発。第 48 回日本核医学会学術総会。幕張メッセ。2008 年 10 月 24 日～26 日
- 11) Shao he, Okamura N, Furumoto S, Kato M, Mori M, Kudo Y, Yanai K: THK-778 -Optimized candidate for amyloid plaques imaging in Alzheimer's disease. 第 59 回日本薬理学会北部会。仙台。2008 年 9 月 27 日
- 12) 森雅憲、岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦：光イメージング用プローブ X50 による脳内アミロイドの検出。第 59 回日本薬理学会北部会。仙台。2008 年 9 月 27 日
- 13) 工藤幸司、古本祥三、森雅憲、岡村信行：アルツハイマー病の光技術を用いた診断。第 3 回日本分子イメージング学会総会・学術集会(2008 年定期総会)。大宮。2008 年 5 月 23 日
- (国際学会)
- 1) S. Furumoto, N. Okamura, M. Kato, Y. Ishikawa, M. Maruyama, R. Iwata, K. Yanai, M. Higuchi, T. Suhara, Y. Kudo; “A Fluorine-18 Labeled

- 2-(2-(Thiazol-5-yl)vinyl)benzoxazole Derivative for In Vivo Imaging of Amyloid Deposits” World Molecular Imaging Congress 2008, Nice (France), September 10-13, 2008.
- 2) Mori M, Okamura N, Furumoto S, Sugi K, Kudo Y, Arai H, Yanai K: Non-invasive detection of amyloid- $\beta$  deposits by near-infrared fluorescence imaging. XI WORKSHOP ON APOPTOSIS IN BIOLOGY AND MEDICINE. Sendai. 2008年9月12日-14日
- 3) Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Mori M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y : PET imaging of brain Amyloid deposits using BF-227 and its derivative. Alzheimer's Imaging Consortium In “International conference on Alzheimer’s disease”.Chicago. 2008年7月26日
- 4) Mori M, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Yanai K, Arai H :Noninversive detection of Amyloid deposits by near infrared fluorescence probe THK-265. International conference on Alzheimer’s disease. Chicago. 2008年7月26日-31日
- 5) Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Mori M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y : PET imaging of brain Amyloid deposits using BF-227 and its derivative. International conference on Alzheimer’s disease. Chicago. 2008年7月26日-31日
- 6) Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Kato M, Funaki Y, Furukawa K, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y: In vivo imaging of brain amyloid deposits using BF-227 and its derivative. 55th SNM Annual Meeting. New Orleans. 2008年6月14日-18日
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得  
\*次頁参照
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

特許出願状況

	出願 / 登録の別	出願番号	発明の名称	出願日	出願人	発明者
1	出願	PCT/JP2008/0610 32	(EN) PET PROBE HAVING ALKOXY GROUP SUBSTITUTED BY FLUORINE AND HYDROXY GROUP	平成 20 年 6 月 17 日	東北大学	工藤幸司 古本祥三 岡村信行
2	予定		アルツハイマー病の 真の高リスク者を正 確に抽出することを 可能にするタウイメ ージングプローブ	平成 21 年 7 月末以内	東北大学	工藤幸司 古本祥三 岡村信行

表 2. 各化合物静脈内投与後の脳および血漿（または血液）における含量

	%ID/g (mean ± S.D.)			
	脳		血漿（または血液）	
	2分後	30分後	2分後	30分後
THK-1017	10.02 ± 0.48	0.35 ± 0.07	1.84 ± 0.10	0.07 ± 0.01
THK-1043	2.32 ± 0.36	0.15 ± 0.07	ND*	ND*
THK-1049	2.04 ± 0.58	0.005 ± 0.001	0.70 ± 0.15	0.001 ± 0.0004
[ <sup>11</sup> C]THK-1062	3.23 ± 0.27	0.15 ± 0.05	2.65 ± 0.46	0.20 ± 0.04
[ <sup>18</sup> F]THK-2352	2.72 ± 0.31	1.47 ± 0.07	1.11 ± 0.25	1.63 ± 0.04

使用動物；雄性マウス、投与ルート；静脈内、N=4

ND\*：血漿成分由来ピークとTHK-1043由来ピークが重なり、分離できなかったため、測定を中断した。

# 厚生労働科学研究費補助金

## (医療機器開発推進研究)

### 平成 20 年度 分担研究報告書

#### アルツハイマー病患者脳切片におけるオートラジオグラフィ および タウ凝集評価システムの構築

分担研究者	岡村信行	東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野・講師
分担研究者	古本祥三	東北大学加齢医学研究所 機能画像医学研究分野・助教
分担研究者	荒井啓行	東北大学加齢医学研究所 加齢老年医学分野・教授
分担研究者	谷内一彦	東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野・教授
研究代表者	工藤幸司	東北大学未来医工学治療開発 センター・教授
	森 雅憲	東北大学大学院医学系研究科機能 薬理学分野・大学院生
	長橋淑子	東北大学未来医工学治療開発 センター・研究補助員
	笹峯 梢	東北大学未来医工学治療開発 センター・研究補助員

研究要旨：キノリン誘導体である THK-2153 の  $^{18}\text{F}$  標識体、THK-1062 の  $^{11}\text{C}$  標識体を用いて、アルツハイマー病脳切片における結合性を評価した。その結果、 $^{11}\text{C}$ BF-227 と比較して、 $^{18}\text{F}$ THK-2153、 $^{11}\text{C}$ THK-1062 の老人斑への結合性は低く、一方神経原線維変化への結合性が高いことを確認した。また結合実験に使用する線維化タウ蛋白の生成法を確立した。

#### A. 研究目的

認知症の最大の原因疾患であるアルツハイマー病 (AD) の患者数減少を目指すには早期診断法および治療法の確立が重要である。AD の神経病理学的特徴は、アミロイド  $\beta$  蛋白の凝集物である老人斑とタウの凝集物である神経

原線維変化の脳内への蓄積である。これらの病理変化は、臨床症状の出現よりも数十年先行するといわれている。老人斑を検出するプローブは実用化されているが、神経原線維変化を選択的に検出する PET プローブは未だ存在しない。もし老人斑・神経原線維変化の両者をそれぞれ

独立して検出することができれば、AD の診断精度がさらに向上し、病態をより正確に把握することが可能となる。またタウ蛋白を標的とした新しいアルツハイマー病治療薬の薬効評価を正確に行うことが可能となる。そこで本年度は我々がタウ蛋白に結合選択性をもつことを見出したキノリン誘導体の  $^{18}\text{F}$  標識体である  $^{18}\text{F}$ THK-2153、また水溶性を高めることにより正常組織からの wash out を高めた  $^{11}\text{C}$ THK-1062 の 2 標識体の結合性を AD 脳病理標本を用いて評価した。

## B. 研究方法

### 1. THK-2153、THK-1062 による染色

THK-2153 および THK-1062 を 50%EtOH に溶解し、 $100\ \mu\text{M}$  の溶液を作成した。これらの溶液をアルツハイマー病海馬脳切片 ( $6\ \mu\text{m}$  厚) に滴下し、遮光下で 10 分間反応させた。PBS に 2 分間浸漬後、B-2A フィルターを用いて蛍光顕微鏡 (Nikon, Eclipse 80i) で鏡検した。

### 2. オートラジオグラフィー実験

AD パラフィン包埋脳切片 (前頭葉および海馬) を脱パラフィン後、PBS に 10 分浸した。約  $400\ \mu\text{Ci/ml}$  の  $^{18}\text{F}$ THK-2153、 $^{11}\text{C}$ THK-1062 または  $^{11}\text{C}$ BF-227 を切片に滴下し、室温で 10 分間反応させた。 $^{18}\text{F}$ THK-2153 に関しては  $10\ \mu\text{M}$  の非標識 THK-2153 との混合溶液も用いて同様に実験を行った。その後、蒸留水に 2 分間浸漬し、続いて 50% EtOH 内で 2 分間軽く振盪、その後再び蒸留水に 2 分間浸漬した後、パラフィン伸展器にて切片を乾燥させた。その後、切片をイメージングプレートにコンタクトして一晩静置し、翌日 BAS5000 (富士フィルム) にて画像の読み取りを行った。さらに連続切片を抗 A $\beta$  抗体 (6F3D)、抗タウ抗体 (AT8) を用いて免疫染色し、老人斑および神経原線維変化の分布を確認した。

### 3. 線維化タウ蛋白の作成とチオフラビン法による測定

メルボルン大学において作成したミュータントのタウ蛋白である K18(K $\Delta$ 280)を使用した。 $10\ \mu\text{M}$  の K18(K $\Delta$ 280) を  $5\ \mu\text{M}$  ヘパリン/PBS pH 7.4 とともに室温で 3 日間、1200rpm でインキュベートした。線維化したタウをチオフラビン T 溶液と混合し、線維形成度を励起波長  $440\ \text{nm}$  で蛍光スペクトルを測定することにより評価した。比較のため buffer の蛍光スペクトルも同様に測定した。さらにタウの線維化を確認するため、電子顕微鏡 (Tecnai G2 electron microscope)

を用いて観察を行った。

## 4. 研究結果

まず THK-2153、THK-1062 の結合性を蛍光顕微鏡下で評価したところ、両化合物は AD 脳切片において神経原線維変化と結合した (図 1)。老人斑との結合像も観察されたが、蛍光強度は相対的に微弱であった。次に前頭葉および海馬の連続切片を用いて、 $^{18}\text{F}$ THK-2153、 $^{11}\text{C}$ THK-1062 およびアミロイド  $\beta$  蛋白を検出するプローブである  $^{11}\text{C}$ BF-227 を用いて、これらの化合物の老人斑、神経原線維変化との結合性をオートラジオグラフィーにて比較した。図 2 に示すように、前頭葉脳切片では  $^{11}\text{C}$ BF-227 の顕著な集積が観察されたものの、 $^{18}\text{F}$ THK-2153、 $^{11}\text{C}$ THK-1062 の集積は目立たなかった。一方、海馬脳切片では  $^{18}\text{F}$ THK-2153、 $^{11}\text{C}$ THK-1062 の集積が観察され、 $^{11}\text{C}$ BF-227 とは異なる集積分布を示した (図 2)。海馬における  $^{18}\text{F}$ THK-1242 の集積の大部分は同化合物の非標識体を付加することによりブロックされた (図 3)。海馬脳切片における  $^{11}\text{C}$ BF-227 の集積部位は、A $\beta$  免疫染色で老人斑の沈着が多数観察される部位に一致していた (図 4)。同部位における  $^{18}\text{F}$ THK-2153、 $^{11}\text{C}$ THK-1062 の集積は  $^{11}\text{C}$ BF-227 に比べて軽微であった。一方、 $^{18}\text{F}$ THK-2153、 $^{11}\text{C}$ THK-1062 の集積を認めた部位では、タウ免疫染色陽性の神経原線維変化の沈着が確認されたが、同部位の老人斑の沈着は軽微であり、 $^{11}\text{C}$ BF-227 の集積は目立たなかった (図 4)。最後にタウ蛋白の結合実験系を確立するため、線維形成性が高いとされているミュータントのタウ蛋白である K18(K $\Delta$ 280)の凝集を試みた。その結果、ヘパリンを混合することで効率よくタウ蛋白の線維化が促進され、チオフラビン T の蛍光増強を確認できるレベルに達した (図 5A)。さらに電子顕微鏡にて線維化像を確認することができた (図 5B)。

## 5. 考察

以上で述べた結果から、 $^{18}\text{F}$ THK-2153、 $^{11}\text{C}$ THK-1062 は  $^{11}\text{C}$ BF-227 とは異なる結合特性を有し、老人斑に比べて神経原線維変化に対する結合選択性が高いことが示唆された。両プローブの結合性をさらに厳密に評価するには、線維化タウ蛋白やアルツハイマー病脳ホモジネートを用いた結合親和性の評価が必要である。今回示した線維化タウ蛋白による評価系を用いて、来年度は  $^{18}\text{F}$ THK-2153 の結合親和性



を評価する予定である。

## 6. 結論

[<sup>18</sup>F]THK-2153, [<sup>11</sup>C]THK-1062 はタウイメージングプローブの有力候補化合物と考えられた。

## 7. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Okamura N, Funaki Y, Tashiro M, Kato M, Ishikawa Y, Maruyama M, Ishikawa H, Meguro K, Iwata R, Yanai K. In vivo visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65: 472-479.
2. Okamura N, Furumoto S, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Imaging amyloid pathology in the living brain. *Curr Med Imaging Rev*. 2008; 4: 56-62.
3. Suzuki M, Okamura N, Kawachi Y, Tashiro M, Arai H, Hoshishiba T, Gyoba J, Yanai K. Discrete cortical regions associated with the musical beauty of major and minor chords. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2008; 8: 126-131.
4. Jia F, Mobarakeh JI, Dai H, Kato M, Xu A, Okuda T, Sakurai E, Okamura N, Takahashi K, Yanai K. Blocking histamine H(1) improves learning and mnemonic dysfunction in mice with social isolation plus repeated methamphetamine injection. *J Pharmacol Sci*. 2008; 107: 167-174.
5. Tashiro M, Sakurada Y, Mochizuki H, Horikawa E, Maruyama M, Okamura N, Watanuki S, Arai H, Itoh M, Yanai K. Effects of a sedative antihistamine, D-chlorpheniramine, on regional cerebral perfusion and performance during simulated car driving. *Hum Psychopharmacol*. 2008; 23: 139-150.
6. 岡村信行, 谷内一彦, 古本祥三, 工藤幸司, 古川勝敏, 荒井啓行. [<sup>11</sup>C]BF-227 を用いた脳アミロイド斑の画像化. *臨床放射線*, 53(7):876-884, 2008.
7. 谷内一彦, 岡村信行, 田代学. レビュー: ポジトロン医学と創薬. *PET journal*, 1:21-23, 2008.
8. 岡村信行, 谷内一彦, 古川勝敏, 荒井啓行, 工藤幸司. アミロイドイメージング PET, *日本臨床*, 66 Suppl 1:288-292, 2008.

### 6. 学会発表

1. Okamura N, Yanai K. Molecular PET imaging of acetylcholine esterase (AChE), histamine H1 receptor and amyloid deposits in Alzheimer disease. The 13th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME2008), December 3-6, 2008, Singapore
2. Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro

M, Kato M, Mori M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. PET imaging of brain amyloid deposits using BF-227 and its derivative. Alzheimer's Imaging Consortium Pre-conference, July 26, 2008, Chicago, USA

3. Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Mori M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. PET imaging of brain amyloid deposits using BF-227 and its derivative. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2008, July 27-31, 2008, Chicago, USA

4. Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Kato M, Funaki Y, Furukawa K, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. In vivo imaging of brain amyloid deposits using BF-227 and its derivative. SNM 2008 Annual Meeting, June 14-18, 2008, New Orleans, USA

5. Okamura N, Kato M, Funaki Y, Tashiro M, Yanai K. In Vivo Measurement of Cholinesterase Density in the Brain using [<sup>11</sup>C]donepezil. 5th International Symposium of 2007 Global COE Program Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre. March 27-28, 2008, Miyagi, Japan

6. 岡村信行. アミロイド沈着と認知機能障害: アミロイドイメージングによる解析. 第8回日本抗加齢医学会総会 シンポジウム 2008年6月7日 東京

7. 岡村信行. アルツハイマー病の画像診断の最前線 アミロイドイメージングの進歩と可能性. 第17回日本脳ドック学会総会 2008年6月29日 郡山

8. 岡村信行. アルツハイマー病診断におけるアミロイドイメージング. 第5回新潟県脳機能解析研究会 2008年8月21日

9. 岡村信行, 古川勝敏, 藁谷正明, 古本祥三, 田代学, 森雅憲, 岩田鍊, 谷内一彦, 荒井啓行, 工藤幸司. BF227-PET による脳内沈着アミロイド斑の検出. 第27回日本認知症学会学術集会 2008年10月11日 前橋

## 7. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

次ページ参照

1. 特許取得
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

特許出願状況

	出願 / 登録の別	出願番号	発明の名称	出願日	出願人	発明者
1	出願	PCT/JP2008/061032	(EN) PET PROBE HAVING ALKOXY GROUP SUBSTITUTED BY FLUORINE AND HYDROXY GROUP	平成 20 年 6 月 17 日	東 北 大 学	工藤幸司 古本祥三 岡村信行
2	予定		アルツハイマー病の 真の高リスク者を正 確に抽出することを 可能にするタウイメ ーゼンゲプローブ	平成 21 年 7 月末以内	東 北 大 学	工藤幸司 古本祥三 岡村信行

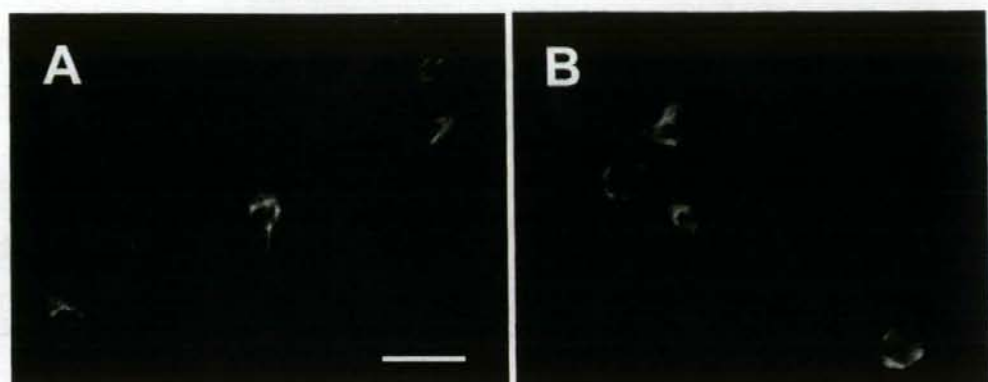


図1 THK-2153 (A)、THK-1062 (B) によるアルツハイマー病脳切片の染色像 (Bar = 30  $\mu$ m)

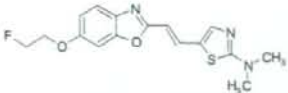








	Frontal cortex	Hippocampus
<p><b>[<sup>11</sup>C]BF-227</b></p> 		
<p><b>[<sup>11</sup>C]THK-1062</b></p> 		
<p><b>[<sup>18</sup>F]THK-2153</b></p> 		

図2 [<sup>11</sup>C]BF-227, [<sup>11</sup>C]THK-1062, [<sup>18</sup>F]THK-2153 によるアルツハイマー病患者前頭葉 (Frontal cortex) , 海馬 (Hippocampus) オートラジオグラフィ像の比較

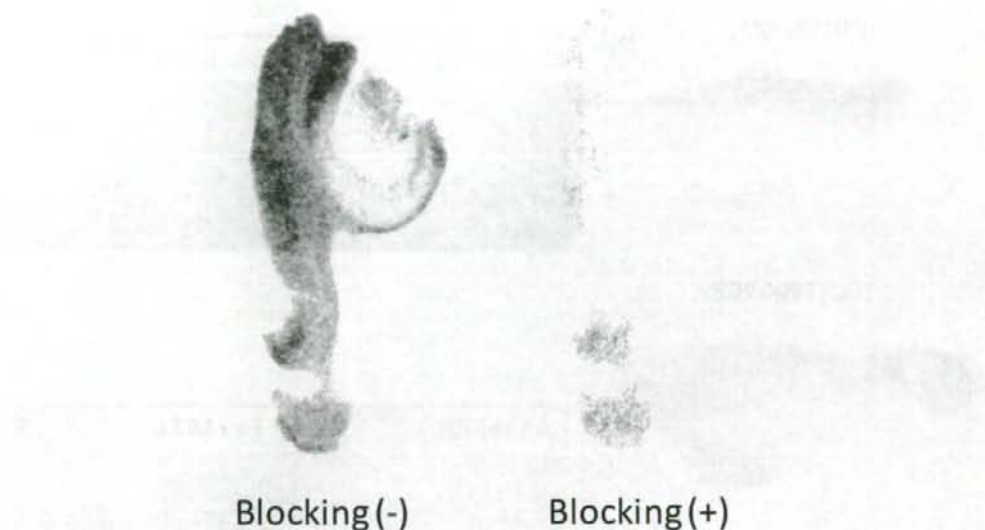


図3 [ $^{18}\text{F}$ ]THK-2153 によるアルツハイマー病患者海馬 (Hippocampus) オートラジオグラフィー像 (左) と非標識 THK-2153 によるブロッキング (右)

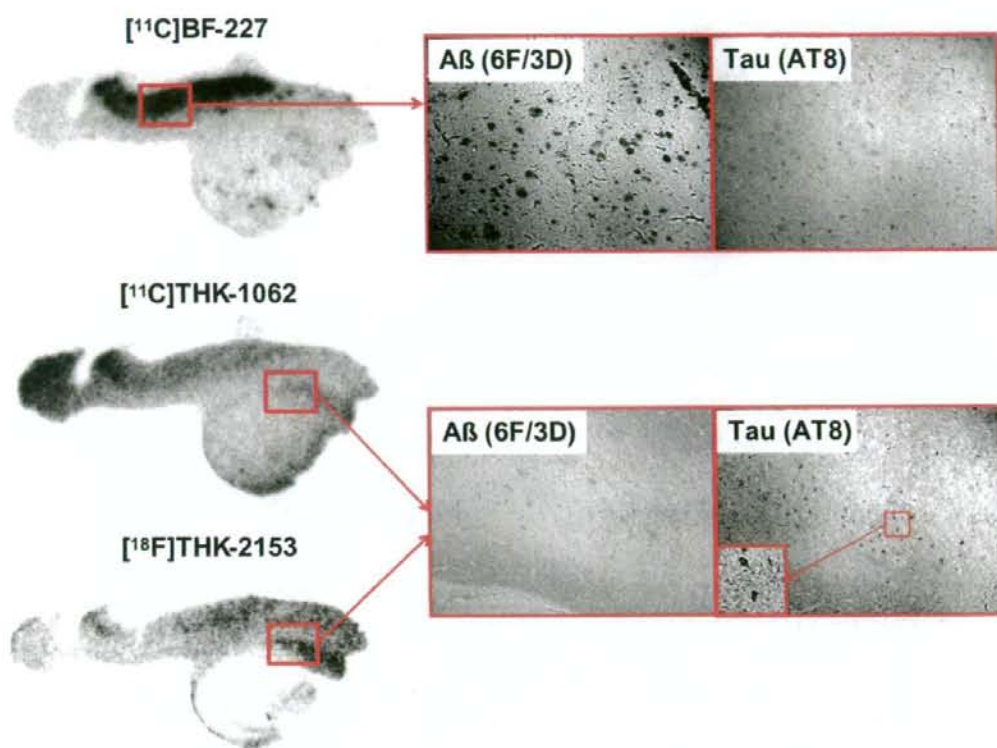


図4  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ ,  $[^{11}\text{C}]\text{THK-1062}$ ,  $[^{18}\text{F}]\text{THK-2153}$  によるオートラジオグラフィ像とアミロイドβ蛋白 (Aβ)、タウ蛋白 (Tau) 免疫染色との対比

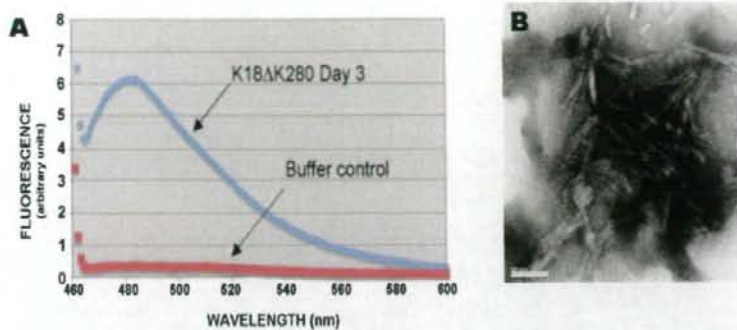


図5 線維化タウ K18 ( $\Delta 280K$ )–チオフラビン T 複合体の蛍光スペクトル (A) と線維化タウ K18 ( $\Delta 280K$ )の電顕像 (Bar = 50nm)

研究成果の刊行に関する一覧表



## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Okamura N, Furumoto S, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y	Imaging amyloid pathology in the living brain.	Curr Med Imaging Rev	4	56-62	2008
Matsushita S, Miyakawa T, Maesato H, Matsui T, Yokoyama A, Arai H, Higuchi S, Kashima H.	Elevated cerebrospinal fluid tau protein levels in Wernicke's encephalopathy.	Alcohol Clin Exp Res.	32	1091 -1095	2008
Okamura N, Funaki Y, Tashiro M, Kato M, Ishikawa Y, Maruyama M, Ishikawa H, Meguro K, Iwata R, Yanai K.	In vivo visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease.	Br J Clin Pharmacol.	65	472-479	2008
Tashiro M, Sakurada Y, Mochizuki H, Horikawa E, Maruyama M, Okamura N, Watanuki S, Arai H, Itoh M, Yanai K	Effects of a sedative antihistamine, D-chlorpheniramine, on regional cerebral perfusion and performance during simulated car driving.	Hum Psychopharmacol	23	139-150	2008
古本祥三、工藤幸司	アミロイド斑の可視化による アルツハイマー病の早期 診断	ISOTOPE NEWS	No.655	2-6	2008
荒井啓行、工藤幸司	アルツハイマー病治療の現 状と近未来像	細胞	40	17-20	2008
荒井啓行、古川勝敏、 工藤幸司	アルツハイマー病バイオマ ーカー開発の現状と Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	Human science	19	12-17	2008

岡村信行 谷内一彦 古川勝敏 荒井啓行 工藤 幸司	アミロイドイメージング PET	日本臨床	66	288-292	2008
工藤幸司、古本祥三、 岡村信行	アミロイド画像化用プロー ブ	日本臨床	66	300-306	2008
岡村信行、古本祥三、 工藤幸司	アミロイドイメージング	分子精神医学	2	188-190	2008
古本祥三	マウスの脳内アミロイド斑 のポジトロン断層撮影に成 功	ファルマシア	44	993-994	2008
岡村信行、谷内一彦	アミロイド斑の生体 イメージング	日薬理誌	131	333-337	2008
荒井啓行	アルツハイマー病の制圧と 東洋医学	日東医誌	59	683-697	2008

研究成果の刊行物・別刷

## Imaging Amyloid Pathology in the Living Brain

Nobuyuki Okamura<sup>a,\*</sup>, Shozo Furumoto<sup>b</sup>, Hiroyuki Arai<sup>c</sup>, Ren Iwata<sup>d</sup>, Kazuhiko Yanai<sup>d</sup> and Yukitsuka Kudo<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine, Sendai 980-8575, Japan, <sup>b</sup>Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization (TUBERO), Sendai 980-8575, Japan, <sup>c</sup>Center for Asian Traditional Medicine, Department of Geriatrics and Gerontology, Tohoku University School of Medicine, Sendai 980-8574, Japan, <sup>d</sup>Division of Radiopharmaceutical Chemistry, Cyclotron and Radiolotope Center, Tohoku University, Sendai 980-8578, Japan

**Abstract:** Progressive deposition of amyloid plaques in the brain, which begins before the appearance of cognitive decline, is an initiating event in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Therefore, noninvasive detection of amyloid pathology is important for presymptomatic diagnosis and preventive therapy for Alzheimer's disease. Recent research advances have enabled the *in vivo* imaging of amyloid pathology in humans using nuclear medicine technology. Several amyloid-binding agents have been developed and evaluated by positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT) for their use as contrast agents. Available clinical evidence indicates that amyloid imaging enables the early diagnosis of Alzheimer's disease with high accuracy and suggests its usefulness for the prediction of progression to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment and probably also in cognitively normal individuals. Another application of this technology is as a surrogate marker for monitoring brain amyloid. In this review, we describe recent progress in the development of amyloid imaging technology and human clinical trials.

**Keywords:** Amyloid, Alzheimer's disease, Positron emission tomography (PET), molecular imaging, senile plaque, neurofibrillary tangle.

### INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the elderly. The definitive diagnosis of AD relies on postmortem assessment, with characteristic pathological changes such as neuron death, senile plaques (SPs), and neurofibrillary tangles (NFTs). Currently, the amyloid cascade hypothesis is widely accepted to account for the pathogenesis of AD [1]. SP is mainly composed of amyloid  $\beta$  ( $A\beta$ ), which is generated by proteolytic reaction of  $\beta$  and  $\gamma$ -secretase from the amyloid precursor protein (APP). In this hypothesis, the mismetabolism of APP is the initiating event in AD pathogenesis. Excessive generation of  $A\beta$  causes aggregation of  $A\beta$  and the formation of SPs, and this is followed by the formation of NFTs, neuron death, neurotransmitter deficit, and cognitive decline. If this hypothesis is correct, optimal therapeutic strategies for interrupting the disease process should be directed toward modifying the generation, clearance, and cytotoxicity of  $A\beta$ .

Early diagnosis and treatment of AD is important in maintaining the patient's activities of daily living as long as possible and preventing the patient from becoming bedridden. A notable feature of AD is a discrepancy between clinical symptoms and pathological findings in the brain (Fig. (1)). Even in the clinically early stage of dementia, a large amount of SP is already present in the brain [2, 3]. These changes in the brain probably start 10–20 years before clinical symptoms appear. Therefore, if the deposition of SPs in the brain can be measured noninvasively, subjects who are

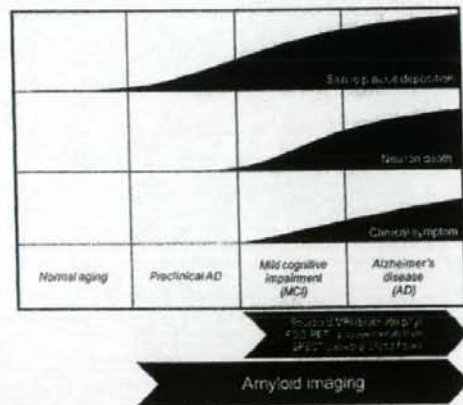


Fig. (1). Senile plaque deposition, neuron death and clinical symptom of Alzheimer's disease.

certain to develop AD (i.e., "preclinical AD") could be screened as candidates for preventive therapy.

Recently, several imaging techniques, including positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), magnetic resonance imaging and near-infrared imaging, have been developed for the noninvasive detection of SPs in AD patients. These techniques, recently classified as "amyloid imaging", are considered ideal for screening candidates for anti-amyloid therapy. PET is the most popular method for amyloid

\*Address correspondence to this author at the Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine, 2-1, Seiry-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan; Tel: + 81-22-717-8058; Fax: +81-22-717-8060; E-mail: oka@mail.tains.tohoku.ac.jp