

## C. 研究結果

3.5 GBq のフッ素 18 アニオンを出発原料として標識合成を行い、分取 HPLC で目的生成物を 988 MBq(減衰未補正值)することができた。放射化学的には約 40~50% 程度の収率で合成ができた。分析 HPLC による検定では、放射化学的純度は 98% 以上、比放射能は 137 GBq/ $\mu$ mol (分析時)であった。

結合試験で使用する AD 脳病理組織からの粗抽出液については、リン酸化タウ蛋白質(pTau) およびアミロイド  $\beta$  タンパク質について ELISA 法で濃度を測定したところ、pTau は 29700 pg/mL、アミロイド  $\beta$  タンパク質は 25 pmol/L 以下であった。結合試験では、pTau の最終濃度は 500 pg/mL となるように調製して使用した。すると、粗抽出液を使用した場合、被験化合物の結合割合は濃度の上昇とともに飽和性が観察され、その飽和曲線から算出された解離定数  $K_d$  は 85nM となった。一方、 $A_{\beta 42}$  の場合も同様に結合飽和性が確認され、それから求めた  $K_d$  は 290nM となった。

## D. 考察

Cpd-E の標識合成に関しては、先に報告したフッ素 18 標識化合物 THK-5X3X と比べて良好な収率で目的とする標識体を合成することができ、実用性の観点からは大変好ましいと考えられる。放射化学的純度もイメージングプローブとして十分に使用できる値となった。

タウ画像化プローブとしての実用性の観点からは、病理組織中のタウに対する結合親和性の評価が重要となる。本研究では、AD 患者脳について神経原線維変化の好発部位からリン酸化

結果として得られた解離定数  $K_d$  の値は 85nM となり、通常アミロイド画像化プローブなどで議論されている最低限必要とされる最大  $K_d$  値 20nM よりも大きい値となった。別に実施したオートラジオグラフィーの結果からは、この被験化合物はタウ病変に対して十分な結合親和性を有していることが強く示唆されている。従ってこの結合試験の結果は、今回使用したサンプルが粗抽出液であり、病理学的に重要なリン酸化タウ以外の夾雑物も多く含まれていたために、それらに対して弱い結合性を示し、見かけ上大きな  $K_d$  を示した可能性がある。従って、この  $K_d$  の絶対値からは有用性の有無を正確に議論することはできないが、Ab42 の  $K_d$  との相対的な比較でみると、3 倍以上に強い結合性を有していると推察され、オートラジオグラフィーで観察されたタウに対する選択的結合を支持する結果と考えられる。これらの結果から、Cpd-E はタウ特異的結合を有していることが示唆され、画像化プローブとしての有用性があると考えられる。結合性の正確な評価を実施するためには、今後は、より純度を高めた病理リン酸化タウ試料を使用した結合試験を実施する必要があるであろう。

## E. 結論

本研究によって、新規フッ素 18 標識タウ画像化プローブの標識合成に成功し、十分実用的な収率、純度で目的標識体を得ることができた。結合試験においても被験化合物はタウ特異的結合性を示し、タウ画像化プローブとしての有用性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Okamura N, Shiga Y, Furumoto S, Tashiro M, Tsuboi Y, Furukawa K, Yanai K, Iwata R, Arai H, Kudo Y, Itoyama Y, Doh-ura K. In vivo detection of prion amyloid plaques using [<sup>11</sup>C]BF-227 PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.*, 37: 934-941. 2010.
- 2) Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy] benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain* 133:1772-1778. 2010.
- 3) Shao H, Okamura N, Sugi K, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Iwata R, Matusda H, Kudo Y, Arai H, Fukuda H, Yanai K : Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe [<sup>11</sup>C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease . *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 30:101-111. 2010.
- 4) Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y. : In vivo visualization of  $\alpha$ -synuclein deposition by [<sup>11</sup>C]-BF-227 PET in multiple system atrophy. *Brain* 133:1772-1778. 2010.
- 5) Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Waragai M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. : Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: Comparison to FDG-PET. *J Neurol* 257:721-727. 2010.
- 6) Okamura N, Mori M, Furumoto S, Yoshikawa T, Harada R, Ito S, Fujikawa Y, Arai H, Yanai K, Kudo Y. In vivo detection of amyloid plaques in the mouse brain using the near-infrared fluorescence probe THK-265. *J Alzheimers Dis.* 23:37-48. 2011.
- 7) Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, Mulligan RS, Connor AR, McLean CA, Cao D, Rigopoulos A, Cartwright GA, O'Keefe G, Gong S, Adlard PA, Barnham KJ, Rowe CC, Masters CL, Kudo Y, Cappai R, Yanai K, Villemagne VL.: 18F-THK523: a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain.* 134:1089-1100. 2011.
- 8) Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Arai H, Kudo Y, Yanai K. Noninvasive detection of misfolded proteins in the brain using [<sup>11</sup>C]BF-227 PET. *Early detection and rehabilitation technologies for dementia: Neuroscience and biomedical application*, edited by Jinglong Wu, Hershey,

- IGI Global, p.212-219, 2011.
- 9) Tashiro M, Okamura N, Watanuki S, Furumoto S, Furukawa K, Funaki Y, Iwata R, Kudo Y, Arai H, Watabe H, Yanai K. Quantitative analysis of amyloid  $\beta$  deposition in patients with Alzheimer's disease using positron emission tomography. Early detection and rehabilitation technologies for dementia: Neuroscience and biomedical application, edited by Jinglong Wu, Hershey, IGI Global, p.220-230, 2011.
- 10) 工藤幸司、岡村信行、古本祥三、古川勝敏、谷内一彦、荒井啓行. タウイメージング. *Dementia Japan* 24:146-154.2010.
- 11) 岡村信行、古本祥三、杉健太郎、邵和、谷内一彦、田代学、岩田錬、荒井啓行、古川勝敏、工藤幸司. アミロイドイメージングプローブ[18F]FACT のアルツハイマー病早期診断における有用性の検討. *東北脳循環カンファレンス* 16:13-15.2010.
- 12) 岡村信行、古本祥三、渋谷勝彦、原田龍一、谷内一彦、工藤幸司. 認知症のアミロイド分子イメージング. *PET Journal*. 10:28-30, 2010.
- 13) 岡村信行、古本祥三、谷内一彦、工藤幸司. 新しい PET 製剤の開発. アミロイド・タウイメージングプローブ開発の現状. *インナービジョン* 26(1):50-53, 2011.
- 14) 古本祥三、田代学、谷内一彦. 脳神経受容体イメージングの臨床応用とこれからの課題. *BIO Clinica* 25 (9), 45-50, 2010.
- 15) 谷内一彦、吉川雄朗、古本祥三. 分子イメージングによる受容体占拠率の解析. *遺伝子医学 MOOK18 創薬研究への分子イメージングの応用*(佐治英郎編)、133-138, 2010.
2. 学会発表  
(国内学会)
- 1) 岡村信行、古本祥三、邵和、渋谷勝彦、谷内一彦、田代学、古川勝敏、富田尚希、荒井啓行、工藤幸司. アミロイド PET 画像評価への Easy Z-score Imaging System の活用. 第 17 回東北脳循環カンファレンス 2010 年 10 月 23 日 仙台
- 2) 岡村信行、古川勝敏、富田尚希、藁谷正明、古本祥三、田代学、岩田錬、工藤幸司、荒井啓行、谷内一彦: 18F 標識アミロイドイメージング用 PET プローブ FACT の臨床評価. 第 29 回日本認知症学会学術集会 2010 年 11 月 5 日~7 日 名古屋
- 3) 古本祥三、岡村信行、石川洋一、岩田錬、谷内一彦、工藤幸司: M. Fodero-Tavoletti, V. Villemagne. フッ素 18 標識タウ画像化プローブの開発. 第 50 回日本核医学会学術総会. 2010 年 11 月 11~13 日 さいたま
- 1) 岡村信行、菊池昭夫、武田篤、古本祥三、田代学、船木善仁、工藤幸司、岩田錬、谷内一彦:  $\alpha$  シヌクレイノパチーにおける

る[<sup>11</sup>C]BF-227PET 画像所見. 第 50 回日本核医学会学術総会. 2010 年 11 月 12 日 さいたま

(国際学会)

- 1) Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Arai H, Yanai K, Kudo Y. : Binding and pharmacokinetic properties of novel <sup>18</sup>F-labeled agents for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. International Conference on Alzheimer's Disease 2010. 2010年7月10日～15日. ハワイ
- 2) Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Mulligan R, Furumoto S, Connor AR, Kudo Y, Cao DX, Rigopoulos A, O'Keefe G, Gong S, Adlard PA, Masters CL, Cappai R, Yanai K, Villemagne VL. : Characterisation of [<sup>18</sup>F]-THK523, a novel in vivo tau imaging ligand. International Conference on Alzheimer's Disease 2010. 2010年7月10日～15日. ハワイ
- 3) Waragai M, Okamura N, Furukawa K, Shao H, Tashiro M, Furumoto S, Sugi K, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with [<sup>11</sup>C]BF-227: comparison to voxel-based morphometric MRI. International Conference on Alzheimer's Disease 2010. 2010年7月10日～15日. ハワイ
- 4) Shao H, Okamura N, Furumoto S, Furukawa

K, Waragai M, Arai H, Kudo Y, Yanai K. PET amyloid Imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using novel amyloid ligand [<sup>18</sup>F]FACT-the hydroxylated BF-227 derivative. International Conference on Alzheimer's Disease 2010. 2010年7月10日～15日. ハワイ

- 5) Okamura N, Mori M, Furumoto S, Yanai K, Kudo Y. Noninvasive detection of amyloid deposits using near-infrared fluorescence probe X50 in mice. 2010 World Molecular Imaging Congress, 2010年9月8-11日, 京都

A. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし

但し出願あり(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/JP2008/061032	(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	出願	特願 2010-243532	タウイメーjingグループ	平成 22 年 10 月 29 日	クリノ株式会社/東北大学	工藤幸司 岡村信行 古本祥三

**厚生労働科学研究費補助金  
(医療機器開発推進研究)  
平成 22 年度 分担研究報告書**

**タウイメージングによるアルツハイマー病診断**

**—プローブの結合親和性および選択性の検討—**

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・准教授
分担研究者	古本祥三	東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野・准教授
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

**研究要旨：** タウイメージング用プローブ候補化合物  $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$  のタウ病変への結合性と脳移行性を評価した。AD 患者脳切片を用いたオートラジオグラフィーでは、 $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$  の神経原線維変化への選択的な結合性が認められた。また $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$  は $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$  よりも脳移行性および正常脳組織からのクリアランスに優れており、プローブの有力候補化合物と考えられた。

## 1. 研究目的

PiB-PET に代表されるアミロイドイメージングは、アミロイド $\beta$ 蛋白 ( $A\beta$ ) による初期病変の検出感度がきわめて高く、 $A\beta$  病理のみられる症例を効率よくスクリーニングすることに成功している。また脳内  $A\beta$  蓄積量を計測するバイオマーカーとして、抗  $A\beta$  療法の臨床治験に積極的に導入されている。その一方で、神経原線維変化などのタウ病理像を検出するタウイメージングは、いまだ実用化されていない。老人斑・神経原線維変化の両者を独立して検出することができれば、AD の診断精度が一層向上し、正確な病態把握が可能となる。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もできる。

本年度は、タウ蛋白検出用プローブの最適化合物である $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$  について、そのタウ蛋白との結合性を調べた。また $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$  の脳移行性と正常脳組織からのクリアランスをマウスで評価し、既報の $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$  と比較した。

## 2. 研究方法

### 1. AD 脳切片における染色性の検討

$\text{Cpd.E}$  を 50%エタノールに溶解し、 $100\ \mu\text{M}$  の化合物溶液を作成した。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、V-2A フィルター (励起波長 380-420 nm, 蛍光波長 450~nm) を用いて蛍光顕微鏡 (Nikon, Eclipse 80i) で鏡検した。また同一脳切片において AT8 を一次抗体に用いてタウ蛋白の免疫染色を行った。

### 2. オートラジオグラフィー実験

$[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$  を AD 海馬一側頭葉脳切片に滴下し、室温で 10 分間反応させた。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、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. 脳血液関門透過性の評価

[<sup>18</sup>F]Cpd.E を ICR マウス (6 週齢、オス) の尾静脈より投与し、静注 2 分、10 分、30 分、60 分および 120 分後の脳、血液、骨組織濃度を、組織 1g 当たりの投与量に対する集積率(%ID/g) で算出した。

### 3. 研究結果

Cpd.E の A $\beta$ 、タウ蛋白病変との結合性を評価するため、AD 患者脳切片を用いて染色を行ったところ、神経原線維変化が明瞭に染色された。その染色像は、同一切片上で行ったタウ蛋白の免疫染色像と一致していた (図 1)。また Cpd.E の <sup>18</sup>F 標識体を用いたオートラジオグラフィにおいても、AD 脳切片におけるタウ免疫染色像と一致した集積像が観察された (図 2)。<sup>18</sup>F]Cpd.E を用いたオートラジオグラフィ像における、タウ病変部のバックグラウンドに対するコントラスト比 (5.91) は、同条件で実施された<sup>18</sup>F]THK-523 のコントラスト比 (1.33) を大きく上回っていた。一方、健康人の海馬脳組織においては、<sup>18</sup>F]Cpd.E の集積はごく軽微であり、AD 患者脳と明瞭に区別された (図 3)。また AD 患者脳における<sup>18</sup>F]Cpd.E の集積の大半は非標識体の付加によりブロックされたことから、特異的な結合によるものと考えられた。

続いて<sup>18</sup>F]Cpd.E の静注投与後の脳内濃度を ICR マウスで計測した (図 4)。投与 2 分、10 分、30 分、60 分、120 分の脳集積量は、それぞれ 9.2  $\pm$  0.5 %ID/g、8.6  $\pm$  0.5 %ID/g、3.6  $\pm$  0.6 %ID/g、1.0  $\pm$  0.08 %ID/g、0.4  $\pm$  0.04 %ID/g であった。既報の<sup>18</sup>F]THK-523 (2 分: 2.7  $\pm$  0.3 %ID/g、60 分: 1.5  $\pm$  0.05 %ID/g) と比較すると、<sup>18</sup>F]Cpd.E の方が投与 2 分後の脳移行量が約 3.4 倍高く、またより速やかなクリアランス特性を示した。また脱フッ素化による骨集積も認められなかった。

### 4. 考察

本研究の結果から、<sup>18</sup>F]Cpd.E は<sup>18</sup>F]THK-523 よりも静注投与後の体内動態に優れており、PET プローブにより適していると思われた。また<sup>18</sup>F]Cpd.E は、タウ蛋白への高い結合親和性と非特異的結合の軽減を実現しており、THK-523 よりも高コントラストにタウ病変を検出できる可能性が高い。さらに<sup>18</sup>F]THK-523 と同様、神経原線維変化に対する結合選択性を有しており、BF-227 などの従来のアミロイド

イメージングプローブとは異なる結合特性をもつ PET プローブとして、今後の実用化に期待がかかる。

### 5. 結論

<sup>18</sup>F]Cpd.E はタウイメージング用 PET プローブの有力候補化合物と考えられた。

### 6. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, Mulligan RS, Connor A, McLean CA, Cao D, Rigopoulos A, O'Keefe G, Gong S, Adlard PA, Barnham KJ, Rowe CC, Masters CL, Kudo Y, Cappai R, Yanai K, Villemagne VL. [<sup>18</sup>F]-THK523, a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain* 2011; 134: 1089-1100.
2. Okamura N, Mori M, Furumoto S, Yoshikawa T, Harada R, Ito S, Fujikawa Y, Arai H, Yanai K, Kudo Y. In vivo detection of amyloid plaques in the mouse brain using the near-infrared fluorescence probe THK-265. *J Alzheimers Dis.* 2011; 23: 37-48.
3. Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Arai H, Kudo Y, Yanai K. Noninvasive detection of misfolded proteins in the brain using [<sup>11</sup>C]BF-227 PET. *Early detection and rehabilitation technologies for dementia: Neuroscience and biomedical application*, edited by Jinglong Wu, Hershey, IGI Global, p.212-219, 2011
4. Tashiro M, Okamura N, Watanuki S, Furumoto S, Furukawa K, Funaki Y, Iwata R, Kudo Y, Arai H, Watabe H, Yanai K. Quantitative analysis of amyloid  $\beta$  deposition in patients with Alzheimer's disease using positron emission tomography. *Early detection and rehabilitation technologies for dementia: Neuroscience and biomedical application*, edited by Jinglong Wu, Hershey, IGI Global, p.220-230, 2011
5. Zhang D, Tashiro M, Shibuya K, Okamura N, Funaki Y, Yoshikawa T, Kato M, Yanai K. Next-day residual sedative effect after nighttime administration of an over-the-counter antihistamine sleep aid, diphenhydramine, measured by positron emission tomography. *J Clin Psychopharmacol.* 2010; 30: 694-701.
6. Xu A, Sakurai E, Kuramasu A, Zhang J, Li J, Okamura N, Zhang D, Yoshikawa T, Watanabe T, Yanai K. Roles of hypothalamic subgroup histamine and orexin neurons on behavioral responses to sleep deprivation induced by the treadmill method in adolescent rats. *J Pharmacol Sci.* 2010; 114: 444-453.
7. Okamura N, Yanai K. Florbetapir (<sup>18</sup>F), a PET imaging agent that binds to amyloid plaques for detection of Alzheimer's disease. *IDrugs* 2010; 13:

890-899.

8. Shao H, Okamura N, Sugi K, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Iwata R, Matsuda H, Kudo Y, Arai H, Fukuda H, Yanai K. Voxel-based analysis of amyloid PET probe [<sup>11</sup>C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010; 30: 101-111.
9. Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy] benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain* 2010; 133: 1772-1778.
10. Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Waragai M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: Comparison to FDG-PET. *J Neurol*. 2010; 257: 721-727.
11. Arai H, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y. Geriatric medicine, Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative and biomarker development. *Tohoku J Exp Med.*, 2010; 221: 87-95.
12. 岡村信行, 古本祥三, 谷内一彦, 工藤幸司. 新しいPET製剤の開発. アミロイド・タウイメージングプローブ開発の現状. *インナービジョン* 26(1): 50-53, 2011.
13. 岡村信行. PETアミロイドイメージングを中心に. *臨床放射線* 55(11): 1419-1426, 2010.
14. 岡村信行. アミロイドイメージングの基礎. *Cognition and Dementia*. 9(4): 7-12, 2010.
15. 岡村信行. PiB以外のアミロイドイメージング. 見て診て学ぶ認知症の画像診断. 改訂第2版. P374-379. 永井書店
16. 岡村信行. アミロイドイメージング. *Medico* 41(8): 15-18, 2010.
17. 工藤幸司, 岡村信行, 古本祥三, 古川勝敏, 谷内一彦, 荒井啓行. タウイメージング. *Dementia Japan* 24(2):146-154, 2010.
18. 岡村信行, 谷内一彦, 古川勝敏, 荒井啓行, 工藤幸司. 脳神経疾患におけるバイオマーカー. *臨床薬理* 41(3): 101-106, 2010.
19. 岡村信行, 古本祥三, 渋谷勝彦, 原田龍一, 谷内一彦, 工藤幸司. 認知症のアミロイド分子イメージング. *PET Journal*. 10: 28-30, 2010.
20. 谷内一彦, 田代学, 古本祥三, 吉川雄朗, 岡村信行. ヒスタミンH1受容体占拠率による脳内移行性評価. 遺伝子医学MOOK別冊 創薬技術の革新 マイクロドーズからPET分子イメージングへの新展開. P147-152. 株式会社

メディカルドゥ

21. 岡村信行. 認知症の分子イメージング. *臨床放射線* 55(4): 487-495, 2010.
22. 荒井啓行, 岡村信行, 藁谷正明, 古川勝敏, 谷内一彦, 工藤幸司. アルツハイマー病の病態とバイオマーカー開発. *日本薬理学雑誌* 135(1): 3-7, 2010.

## 2. 学会発表

1. Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Binding and Pharmacokinetic Properties of Novel <sup>18</sup>F-labeled Agents for In Vivo Imaging of Tau Pathology in Alzheimer's Disease. 2010 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 12, 2010, Honolulu
2. Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Mulligan R, Furumoto S, Connor AR, Kudo Y, Cao DX, Rigopoulos A, O'Keefe G, Gong S, Adlard PA, Masters CL, Cappai R, Yanai K, Villemagne VL. Characterisation of [<sup>18</sup>F]-THK523, a novel in vivo tau imaging ligand. 2010 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 12, 2010, Honolulu
3. Waragai M, Okamura N, Furukawa K, Shao H, Tashiro M, Furumoto S, Sugi K, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with [<sup>11</sup>C]BF-227: comparison to voxel-based morphometric MRI. 2010 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 11, 2010, Honolulu
4. Shao H, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Waragai M, Arai H, Kudo Y, Yanai K. PET amyloid imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using novel amyloid ligand [<sup>18</sup>F]FACT - the hydroxylated BF-227 derivative. 2010 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 11, 2010, Honolulu
5. Okamura N, Mori M, Furumoto S, Yanai K, Kudo Y. Noninvasive detection of amyloid deposits using near-infrared fluorescence probe X50 in mice. 2010 World Molecular Imaging Congress, September 8-11, 2010, Kyoto
6. 岡村信行. タウイメージング用プローブの開発状況. AD画像診断サブコミッティ 2011年2月5日 東京
7. 岡村信行, 古川勝敏, 藁谷正明, 富田尚希, 田代学, 工藤幸司, 荒井啓行, 谷内一彦. 軽度認知障害の進行予後予測のための画像バイオマーカーの比較検討. 第31回日本臨床薬理学会年会 2010年12月1日 京都
8. 古本祥三, 岡村信行, 石川洋一, 岩田錬, 谷内一彦, 工藤幸司, M. Fodero-Tavoletti, V. Villemagne フッ素18標識タウ画像化プローブ



の開催 第 50 回日本核医学会学術総会 2010 年 11 月 11 日 大宮

9. Okamura N, Villemagne VL, Pejoska S, Mulligan RS, O'Keefe G, Jones G, Skovronsky D, Rowe CC. Measurement of Vesicular Monoamine Transporter Type 2 Density in Parkinson's Disease and Dementia with Lewy Bodies with [<sup>18</sup>F]AV-133 PET. 第 50 回日本核医学会学術総会 2010 年 11 月 11 日 大宮

10. 岡村信行、菊池昭夫、武田篤、古本祥三、田代学、船木善仁、工藤幸司、岩田錬、谷内一彦.  $\alpha$  シヌクレイノパチーにおける [<sup>11</sup>C]BF-227PET 画像所見. 第 50 回日本核医学会学術総会 2010 年 11 月 12 日 大宮

11. 岡村信行、古川勝敏、富田尚希、藁谷正明、古本祥三、田代学、岩田錬、工藤幸司、荒井啓行、谷内一彦. <sup>18</sup>F 標識アミロイドイメージング用 PET プローブ FACT の臨床評価. 第 29 回日本認知症学会学術集会 2010 年 11 月 4 日 名古屋

12. 岡村信行、古本祥三、邵和、渋谷勝彦、谷内一彦、田代学、古川勝敏、富田尚希、荒井啓行、工藤幸司. アミロイド PET 画像評価への Easy Z-score Imaging System の活用. 第 17 回東北脳循環カンファランス 2010 年 10 月 23 日 仙台

13. 岡村信行. 認知症の分子イメージング. シ

ンポジウム 9. イメージングによる精神・神経疾患研究の新しい展開. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会合同年会 2010 年 9 月 16 日 仙台

14. 岡村信行. 蓄積分子を可視化する分子イメージング. スタディグループ 3 次世代の対認知症戦略. 第 20 回日本臨床精神神経薬理学会・第 40 回日本神経精神薬理学会 合同年会 2010 年 9 月 15 日 仙台

15. 岡村信行. 蛋白ミスフォールディングの分子イメージング. 第 8 回脳核医学画像解析研究会 2010 年 9 月 4 日 東京

16. 岡村信行. アルツハイマー病のアミロイドイメージング. J-CAN 2010 年 8 月 28 日 東京

#### 7. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得  
なし

但し出願あり (次ページ)

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	出願	特願 2010-243532	タウイメーキンググループ	平成 22 年 10 月 29 日	ク リ ノ 株 式 会 社 / 東 北 大 学	工 藤 幸 司 岡 村 信 行 古 本 祥 三

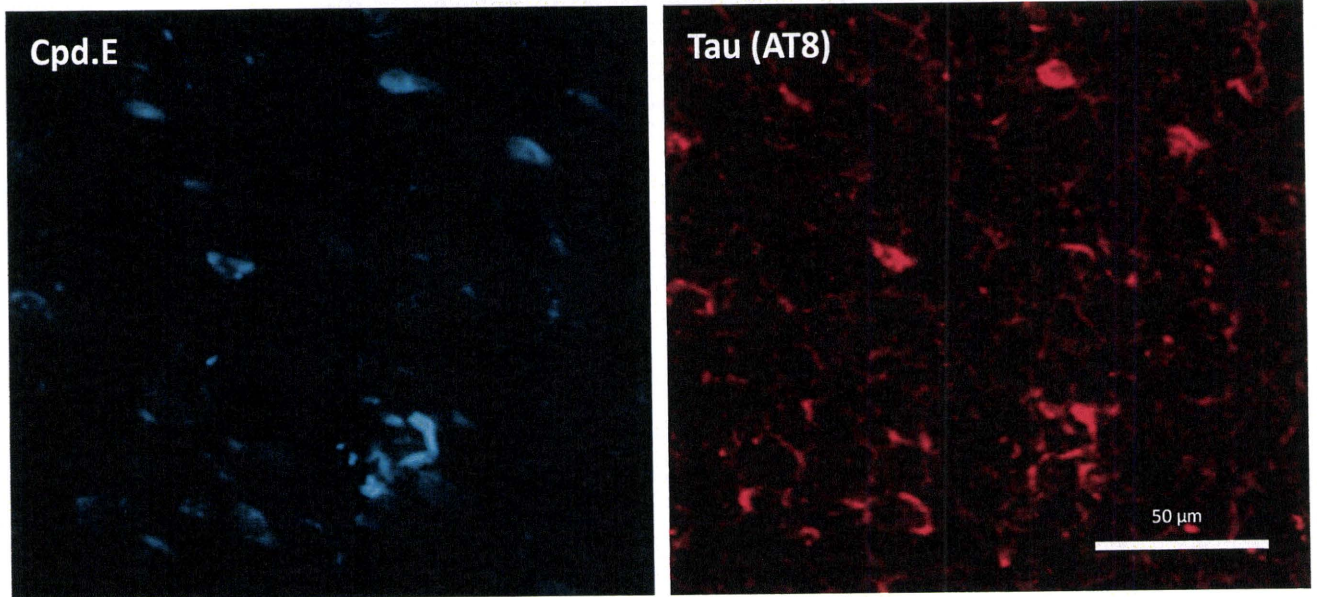
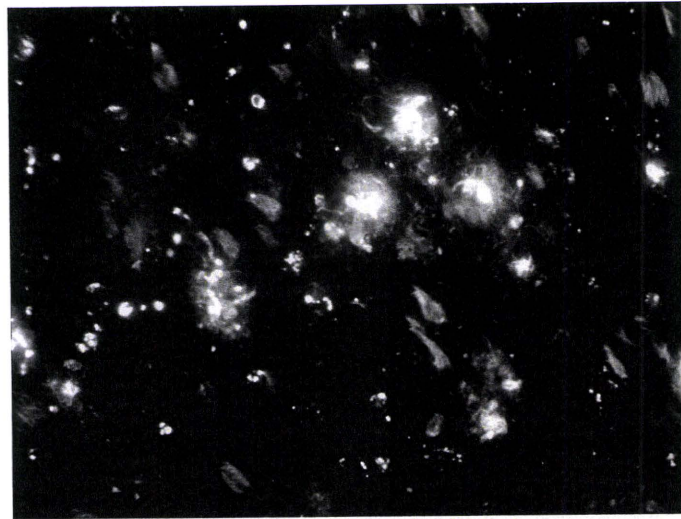
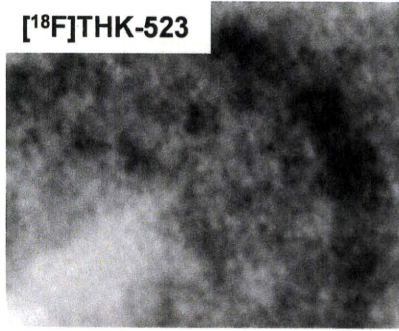


図1 Cpd.Eによるアルツハイマー病脳切片染色像（上、左下）と同一切片でのタウ免疫染色像（右下）

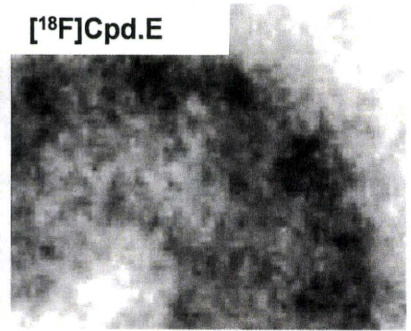
[<sup>18</sup>F]THK-523



[<sup>18</sup>F]THK-523



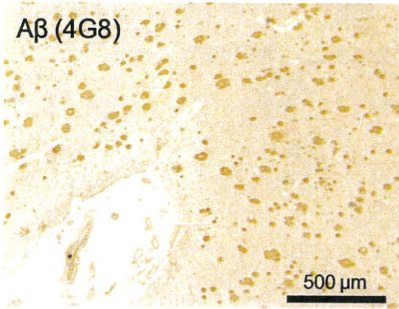
[<sup>18</sup>F]Cpd.E



[<sup>18</sup>F]Cpd.E



Aβ (4G8)



Tau (AT8)

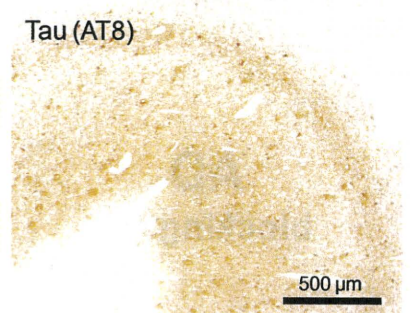


図2 [<sup>18</sup>F]THK-523、[<sup>18</sup>F]Cpd.Eによるアルツハイマー病患者海馬一側頭葉脳切片のオートラジオグラフィ像（左、右上）と隣接切片におけるアミロイドβ蛋白（Aβ）、タウ蛋白免疫染色像（右下）

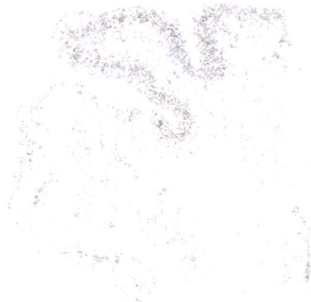
**AD**  
blocking (-)



**Control**  
blocking (-)



**AD**  
blocking (+)



**Control**  
blocking (+)



図3  $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$  を用いたアルツハイマー病患者 (AD ; 左)、健常コントロール (Control ; 右) の海馬脳切片のオートラジオグラフィ画像 (上段) と非標識体 ( $25\ \mu\text{M}$ ) 付加によるブロッキング像 (下段)

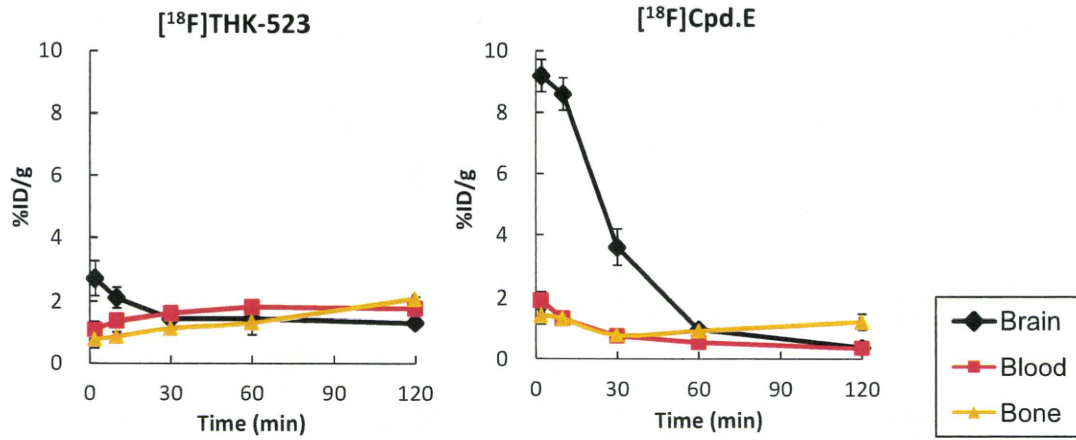


図4 ICR マウスへの<sup>18</sup>F]THK-523、<sup>18</sup>F]Cpd.E 静注後の脳 (Brain)、血液 (Blood)、骨 (Bone) における放射エネルギーの時間変化

## 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
岡村信行	PiB以外のアミロイドイメージング	松田博史, 朝田隆	見て診て学ぶ認知症の画像診断. 改訂第2版	永井書店	日本	2010	374-379
工藤幸司	βアミロイドおよびタウイメージング分子プローブとそれらのイメージ	米倉義晴	先端医療シリーズ41 臨床医とコメディカルのための最新クリニカルPET	先端医療技術研究所出版	日本	2010	270-274
工藤幸司	アミロイドイメージングー脳や全身のアミロイドを検出する.	山田正仁	アミロイドーシス診療のすべて	医歯薬出版	日本	2011	149-156

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, Shiga Y, Furumoto S, Tashiro M, Tsuboi Y, Furukawa K, Yanai K, Iwata R, Arai H, Kudo Y, Itoyama Y, Doh-ura K.	In vivo detection of prion amyloid plaques using [11C]BF-227 PET.	Eur J Nucl Med Mol Imaging.	37	934-941	2010
Arai H, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y	Geriatric medicine, Japanese Alzheimer's disease Neuroimaging initiative and biomarker development	Tohoku J Exp Med	221	87-95	2010
Okamura N, Villemagne VL, Drago J, Pejoska S, Dhamija RK, Mulligan RS, Ellis JR, Ackermann U, O'Keefe G, Jones G, Hughes A, Kung HF, Pontecorvo MJ, Skovronsky D, Rowe CC	In vivo measurement of vesicular monoamine transporter type 2 density in Parkinson's disease with <sup>18</sup> F-AV-133.	J Nucl Med.	51	223-228	2010



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shao H, Okamura N, Sugi K, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Iwata R, Matusda H, <b>Kudo Y</b> , Arai H, Fukuda H, Yanai K	Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe [11C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease	Dementia and Geriatric Cognitive Disorders	30	101-111	2010
Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Fukuda H, Arai H, <u>Kudo Y</u> , Yanai K, Itoyama Y.	In vivo visualization of $\alpha$ -synuclein deposition by [11C]-BF-227 PET in multiple system atrophy.	Brain	133	1772-1778	2010
Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Waragai M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, <u>Kudo Y</u> , Arai H.	Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: Comparison to FDG-PET.	J Neurol	257	721-727	2010
Okamura N, Yanai K	Florbetapir (18F), a PET imaging agent that binds to amyloid plaques for detection of Alzheimer's disease.	IDrugs	13	890-899	2010
Zhang D, Tashiro M, Shibuya K, Okamura N, Funaki Y, Yoshikawa T, Kato M, Yanai K	Next-day residual sedative effect after nighttime administration of an over-the-counter antihistamine sleep aid, diphenhydramine, measured by positron emission tomography.	J Clin Psychopharmacol	30	694-701	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Xu A, Sakurai E, Kuramasu A, Zhang J, Li J, Okamura N, Zhang D, Yoshikawa T, Watanabe T, Yanai K	Roles of hypothalamic subgroup histamine and orexin neurons on behavioral responses to sleep deprivation induced by the treadmill method in adolescent rats.	J Pharmacol Sci	114	444-453	2010
N Okamura,M Mori,S Furumoto,T Yoshikawa,R Harada,S Ito,Y Fujikawa,H Arai,K Yanai,Y Kudo	In vivo Detection of Amyloid Plaques in the Mouse Brain using the Near-Infrared Fluorescence Probe THK-265	Journal of Alzheimer's Disease	23	37-48	2011
Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, Mulligan RS, Connor AR, McLean CA, Cao D, Rigopoulos A, Cartwright GA, O'Keefe G, Gong S, Adlard PA, Barnham KJ, Rowe CC, Masters CL, Kudo Y, Cappai R, Yanai K, Villemagne VL	<sup>18</sup> F-THK523: a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease.	Brain.	134	1089 -1100	2011
Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Arai H, Kudo Y, Yanai K	Noninvasive detection of misfolded proteins in the brain using [ <sup>11</sup> C]BF-227 PET. Early detection and rehabilitation technologies for dementia.	Neuroscience and biomedical application, edited by Jinglong Wu, Hershey, IGI Global		212-219	2011
Tashiro M, Okamura N, Watanuki S, Furumoto S, Furukawa K, Funaki Y, Iwata R, Kudo Y, Arai H, Watabe H, Yanai K	Quantitative analysis of amyloid $\beta$ deposition in patients with Alzheimer's disease using positron emission tomography. Early detection and rehabilitation technologies for dementia.	Neuroscience and biomedical application, edited by Jinglong Wu, Hershey, IGI Global		220-230	2011
荒井啓行、岡村信 行、藁谷正明、古 川勝敏、谷内一彦、 工藤幸司	アルツハイマー病の病態とバイオマーカー開発	日薬理誌	135	3-7	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
工藤幸司、岡村信行、古本祥三、古川勝敏、谷内一彦、荒井啓行	タウ イメージング	Dementia Japan	24	146-154	2010
工藤 幸司	アルツハイマー病脳のアミロイド蓄積の生体画像化研究	老年期認知症研究会誌	17	85-87	2010
岡村信行、古本祥三、杉健太郎、邵和、谷内一彦、田代学、岩田錬、荒井啓行、古川勝敏、工藤幸司	アミロイドイメージングプローブ[18F]FACT のアルツハイマー病早期診断における有用性の検討	東北脳循環カンファランス	16	13-15	2010
岡村信行、古本祥三、谷内一彦、工藤幸司	新しいPET製剤の開発 — アミロイド・タウイメージングプローブ開発の現状—	INNERVISION (医療と画像の総合情報誌)	6	50-53	2010
岡村信行、古本祥三、渋谷勝彦、原田龍一、谷内一彦、工藤幸司	認知症のアミロイド分子イメージング	PET Journal	10	28-30	2010
岡村信行	PET アミロイドイメージングを中心に	臨床放射線	55	1419-1426	2010
岡村信行	アミロイドイメージングの基礎	Cognition and Dementia	99	7-12	2010
岡村信行	アミロイドイメージング	Medico	41	15-18	2010
岡村信行、谷内一彦、古川勝敏、荒井啓行、工藤幸司	脳神経疾患におけるバイオマーカー	臨床薬理	41	101-106	2010
荒井啓行、工藤幸司、古川勝敏、富田尚希	MCIの概念とpreclinical ADの提唱	Cognition and Dementia 特集：Pre-MCIとpreclinical AD	10	8-12	2011
工藤幸司、荒井啓行	認知症のPET・アミロイドイメージング	Mebio	28	96-103	2011

研究成果の刊行物・別刷