

201011006B

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

タウイメージングによるアルツハイマー病診断

平成20～22年度 総合研究報告書

研究代表者 工藤 幸司

平成23年（2011年） 6月

目 次

I. 総合研究報告

タウイメージングによるアルツハイマー病診断	-----1
-----------------------	--------

工藤 幸司（東北大学未来医工学治療開発センター）

II. 分担研究報告

1. タウ画像化プローブの標識合成と評価	-----41
----------------------	---------

古本祥三（東北大学医学系研究科）

2. 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脳移行性評価研究	-----57
------------------------------	---------

岡村信行（東北大学医学系研究科）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----79
---------------------	---------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----87
-----------------	---------

総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金

(医療機器開発推進研究)

平成 20-22 年度 総合研究報告書

タウ イメージングによるアルツハイマー病診断

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：平成 20-22 年度にわたる研究計画の目標は、研究期間内に、1) ヒト探索的臨床研究を実施するに耐えうると思われるレベルまで達した複数のタウプローブを拾い上げる、2) それら複数のプローブの拡張型単回静脈内毒性試験を実施すること、3) 可能ならば、ヒト探索的臨床研究を実施するに当たり、東北大学倫理委員会等への申請資料を揃え、同委員会等へ申請する、4) 複数の候補プローブのうち、可能ならば 1 プローブの探索的臨床研究を本研究課題の研究期間内に実施する、であった。3 年間の研究により約 4500 の化合物をスクリーニングし、選ばれたヒット化合物を $[^{18}\text{F}]$ 標識してオートラジオグラフィ、体内動態等を検討した結果、1)については $[^{18}\text{F}]$ Cpd.E を始めとする 3 化合物を拾い上げることができた。2) については 3 化合物の拡張型単回静脈内毒性試験を実施し、特に問題のないことを確かめることができた。3) および 4) については東北大学の研究用 PET センターの予算のひっ迫および東日本大震災によって同センターが被災したことから、本研究期間内の倫理委員会等への申請および探索的臨床研究は実施することができなかった。 $[^{18}\text{F}]$ Cpd.E の探索的臨床研究はできるだけ速やかに海外または国内の共同研究先での実施を考えている。

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

A 究目的

本課題はアルツハイマー病(AD) 発症前からの病理像のうち、過剰リン酸化タウ蛋白を主構成成分とする神経原線維変化(以下これらをまとめてタウ)に特異的選択的に結合し、しかも血液-脳関門を容易に透過するプローブ(=低分子有機化合物)を見だし、このプローブをPET(Positron Emission Tomography; 陽電子断層撮影装置)で扱える核種で標識後、静脈内投与して、得られるPET画像を基に脳内標識プローブの集積(=タウの集積)の定量およびその空間的分布からADを診断しようとするものである。

AD においては患者の周辺または臨床家がこの疾患特有の臨床症状に気付いた時には、アミロイド β 蛋白を主構成成分とする老人斑(以下これらをまとめてA β)およびタウはもはや手の施しようのない状態まで進んでいることが知られている。すなわち、現状のAD診断を癌のそれに例えるなら、末期状態に達した時点でしか検出されていないことになる。

近年、ADの一部前駆状態と考えられているMCI(Mild Cognitive Impairment; 軽度認知障害)に相当するVery Mild ADという極めて早期の症例であっても、その剖検例ではすでに多数のA β およびタウが出現し、病理学的にはすでに立派なAD状態であることが明らかにされていることから、ADは物忘れ症状が発現するかなり以前か

らその病理像がスタートしていることになる。つまりADの病理像と臨床像との間には極めて大きな乖離が存在していることになる(いわゆるPathological ADとClinical ADとの乖離)。

AD脳におけるA β とタウの蓄積のスタートは図1に示すようにA β の方が10年以上先行していると考えられている。図1からも明らかなようにADを超早期ないしは発症前に診断するためにはA β を追跡することが最も妥当と考えられたことから、20世紀から21世紀にかけてのAD診断用PETプローブの殆どすべてがA β を追跡する、いわゆるアミロイドイメージング用プローブであった。当初は ^{11}C 標識プローブが主であったが、その後、半減期が長く、臨床で使用しやすい ^{18}F 標識プローブの開発が試みられている。

2002年初頭、世界で初めてAD患者にアミロイドイメージング用PETプローブが投与された画像が紹介された¹⁾。この栄誉に浴したのはUCLA Barrioらのチーム、プローブは ^{18}F FDDNPであった。しかし、その後、アミロイドイメージングプローブの主流となったのは、今や臨床例1000例を超すであろうピッツバーグ大学・General Electricの ^{11}C PIBである²⁾。

AD診断におけるアミロイドイメージングは高い感度および特異度をもって同病を診断できると共に、早期診断、鑑別診断、重症度(ないしは進行度)診断、さらに発

症前診断（いわゆる発症前高リスク者の検出）をも可能にする、いわゆる万能診断法であろうと多くの研究者が想定していたことは確実であり、研究代表者らもそう考えていた。

しかし臨床研究が進むにつれ、万能診断法と考えられていたアミロイドイメージングにも少しずつ綻びが表れてきた。それらの綻びを ^{11}C PIB を例に説明すると、以下のとおりである。

まず第1に重症度（ないしは進行度）診断が不可能であることが挙げられる。すなわち ^{11}C PIB によってADと診断された患者の2年後においては、臨床症状の進行の早遅に関係なく同プローブの集積に増減が全く見られなかった（表1）³⁾。これはAD発症をさかのぼるMCIのはるか以前にすでに ^{11}C PIB が結合するA β の蓄積はプラトー状態に達しているためと考えられている。したがって ^{11}C PIB ではアルツハイマー病の重症度ないしは進行度は診断不可能である。

次はかなりの偽陽性者が見られるという問題である。2008年7月シカゴでの国際アルツハイマー病学会に先駆けて開催されたADNI（Alzheimer's Disease imaging Initiative）において健常高齢者の53%が ^{11}C PIB 陽性であったという驚くべき報告がなされた⁴⁾。AD発症率は65歳以上人口の4から6%と考えられているが、ADNIの報告はAD患者を除いた高齢者の53%が

^{11}C PIB 陽性であったということである。

53%は多少 over estimate と研究代表者は考えるが、 ^{11}C PIB の開発者自身、かなりの偽陽性が現れることを認めている⁵⁾。

なぜこれほどの偽陽性者が出るかについては以下のように説明できると研究代表者は考えている。図2に研究代表者らが開発したアミロイドイメージングプローブ ^{11}C BF-227のヒトにおけるPET画像を示したが、図2からでも明らかなように、脳内A β の蓄積量と認知症状との間の相関はそれほど高くないことが示唆される。すなわち正常健常者、MCIおよびADのいずれにおいてもA β 蓄積にはかなりのばらつきが存在する。 ^{11}C BF-227は ^{11}C PIBに比較して正常健常者における偽陽性者が極めて少ないプローブであることが判明しているが、そのプローブ ^{11}C BF-227においてでさえ図2の結果である。 ^{11}C PIBを用いて図2を描いたならばおそらくNormal（正常健常者）の約半数に高集積者が見られたのであろう。

さらに2008年6月から7月にかけて、それまでADの病因の主流を占めていたAD・アミロイド（ないしはA β ）仮説に基づく根本治療薬として大きな期待をかけられていた治療薬（ワクチンおよびセクレターゼ阻害薬類）群の効果がいずれもはるかに期待を下回る成績しか得られなかったことが次々と報告された。その中でも最も衝撃を受けたのはA β ワクチンによりAD患

者の脳内からA β は除去されたが、それにもかかわらず臨床症状の進行は全く食い止めることができなかった、というLancetのHolmesらの報告であった(表2にそのデータを示した)⁶⁾。表2の症例7および8ではA β ワクチンにより脳内A β はほぼ完全に除去されたにも関わらず、認知機能テストとしてのMMSEスコアは0であった。

しかしこのLancetの報告にはもう1つの重要な情報が記載されていた。即ちLancetの患者のタウ蓄積度はすべて最終Stageまで進行していたことであった(表2参照)。図3にADにおけるA β とタウの蓄積のBraakのstageを示したが、症例7および8の死亡後のBraakのStageを見てみると、A β 蓄積はCases devoid of amyloid(またはStage A)と考えられたが、一方タウ蓄積はStage VIであった。すなわち両症例においてはA β 蓄積は軽度以下であるが、タウは最も蓄積レベルの高いStage VIであったことを意味している。

1990年代初頭にADの臨床症状に相関する病理像はA β よりもタウであるとする幾つかの報告がある⁷⁾が、Holmesの報告によって図らずもこれが再認識される結果となった。

これらのことはAD発症後のA β ワクチンは治療薬としての効果が乏しいことを示唆するとともに、A β の蓄積度は必ずしもADの重症度を反映していないことを強く示唆するとともに、ADの重症度診断はA β を追

跡するよりも、タウを追跡する方がより妥当性が高いことをも強く示唆している。

ワクチン類、その他の治療薬およびアミロイド イメージングプローブの臨床成績から、ADにおけるアミロイド(ないしはA β)とタウとの関連は図4に改められるべきであろう、と研究代表者ら考えている。図4に示すようにアミロイド蓄積がそれほど多くない場合でも、タウ蓄積が閾値に達するとMCI、ADが発症し、またアミロイドが蓄積が極めて多くても、タウ蓄積が閾値に達しない場合、MCI、ADは発症しない。つまり、アミロイド蓄積の多寡は、MCI、AD発症には関係なく、タウ蓄積がこれを規定する。言い換えると「アミロイド(ないしはA β)には閾値がない、タウには閾値がある」、が研究代表者らの提唱である。

以上述べてきたようにADの重症度(ないしは進行度)診断、また真のADの発症前高リスク者の正確な抽出にはタウイメージングの方が優れていることが強く示唆される。

さて、開発に成功すればAD診断に画期的な進歩をもたらすことが確実であろうタウイメージング用PETプローブであるが、その開発には克服することが難しいいくつかのハードルがある。

その第1はAD患者脳におけるタウをインビトロで再現できにくいことである。ADのもう1つの代表的な病理像である β シート構造をとったA β を主構成成分とする老

人斑（ないしは $A\beta$ ）は、市販の $A\beta$ を購入して比較的容易に β シート構造をとった AD 患者様の $A\beta$ をインビトロにおいて作り出すことができる。これに対してタウは正常または変異をもったタウのいずれにおいても、AD 患者に見られる β シート構造をとった AD 型-、成熟型-、または過剰リン酸化型-タウをインビトロにおいて再現することが極めて難しいことが知られている。

第 2 に前述の状態はインビボ、特に Tg マウスにおいても同様である。 $A\beta$ が蓄積する Tg マウスでは 20 カ月ほどの飼育が必要ではある(代表的な Tg2576 マウスの場合)が AD 型にかなり類似した $A\beta$ を再現させることができる。これに対してタウが蓄積する Tg マウスにおいては正常なタウが主として蓄積するのみで β シート構造をとる割合が不十分であり、AD 型-、成熟型-、または過剰リン酸化型-タウを再現できにくいのが現状である。

第 3 にはタウ特異的選択的プローブ開発の難しさが挙げられる。 $A\beta$ とタウの両者に結合するプローブまでは到達できても、このプローブから $A\beta$ に対する親和性を失わせた（またはタウのみに親和性を持たせた）プローブまでにはなかなか辿り着きにくい。化合物の最適化を繰り返してもタウ特異的選択的な特性を持たせることができずに行き詰った末、その基本骨格を持つ一連の化合物群そのものを放棄してしまった

ことを著者らは何度も経験している。

第 4 に標識方法の難しさが挙げられる。これはアミロイドイメージングおよびタウプローブを実際に開発（ないしは開発中）の経験者として感じていることであるが、アミロイドイメージングプローブでは化合物の化学構造における標識位置および側鎖としての標識体の化学構造にはかなりの許容範囲が存在したが、タウはこの範囲が極めて狭いことを痛感している。母化合物とこれの標識体では全く特性が異なることをしばしば経験させられている。

タウプローブではその標識合成法の開発も重要な課題の 1 つであることは上述したが、古本らは分担研究報告書「タウ画像化プローブの脳移行性評価研究」において主として標識合成法および同標識化合物を用いた脳移行性等を評価した。

岡村らは分担研究報告書「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-」においてプローブ候補化合物のタウ親和性および選択性を検討した。

B.研究方法

1. スクリーニングに用いた化合物

平成 22 年度末（実際は震災ため平成 23 年 5 月末まで）スクリーニングに供した化合物は約 4500 化合物であった。その内訳は研究室で所蔵している化合物ライブラリー約 4380、研究代表者らが更なる作用の増強

を目論んでドラッグデザインした、いわゆる最適化化合物 約 120 であった。

なお、特許申請のため、THK 化合物の番号は一定の法則のもとに変更してあります。但し、THK-523 (プロトタイプ タウ プローブ F. 研究発表、1. 論文発表の 24) はすでに論文発表されており、そのままが化合物番号です。

2. AD 患者脳標本における化合物による染色

病理学的にアルツハイマー病と確定診断された症例のパラフィン包埋脳標本を使用した。パラフィン包埋された脳組織は厚さ $8\mu\text{m}$ で薄切し、ポリ-L-リジンコート付きのスライドグラス (MICRO SLIDE GLASS, S7441, MATSUNAMI) 上に伸展、乾燥させたものを使用した。

パラフィン脳切片は、100% xylene 10 分間 $\times 2$ 回、100% ethanol 5 分間 $\times 2$ 回、95% ethanol 5 分間、90% ethanol 5 分間、流水洗浄 10 分間の順で脱パラフィン化した。

化合物による染色の前処理として、リポフスチンによる自己蛍光を除去する処理を行った。脱パラフィン化した脳切片を、PBS 5 分間、0.25% KMnO_4 20 分間、PBS 2 分間 $\times 2$ 回、0.1% $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ / oxalic acid 約 5 秒、PBS 2 分間 $\times 3$ 回の順で処理を行った。

各化合物は 100% エタノールで $200\mu\text{M}$ の濃度に溶解後、純水で $100\mu\text{M}$ に希釈した。

脱パラフィンおよびリポフスチン自己蛍光除去処理した脳切片に、 $100\mu\text{M}$ 化合物溶液を滴下し 10 分間反応させた後、水道水で数回洗い反応を止めた。蛍光顕微鏡 (ECLIPSE 80i, Nikon) で観察し、デジタルカメラ (DXM 1200F, Nikon) で撮影した。

タウ免疫染色は以下のように行った。脱パラフィン処理したスライドガラス上の切片の周囲を DAKO ペンで取り囲み、3% 過酸化水素メタノール溶液 (30% 過酸化水素水 (WAKO 081-04215), メタノール (WAKO 131-01826)) を切片に滴下して室温で 10 分反応させた。その後冷 PBS-tween20 (0.2g tween20 in 1L PBS) で 5 分間の洗浄を 2 回行い、ブロッッキング用血清 (WAKO 299-56701) を滴下、室温で 30 分反応させた。その後一次抗体 (AT8, 1:20, INNOGENETICS 90206) を滴下し、室温で一晩反応させた。反応後に切片を冷 PBS-tween20 で 2 分間の洗浄を 5 回繰り返し、二次抗体 (抗マウス IgG(H+L), ヤギ, ビオチン結合溶液, WAKO 229-56701) を滴下して 1 時間反応させた。次に冷 PBS-tween20 で 2 分間の洗浄を 3 回繰り返し、ABC 溶液 (WAKO 229-56701) を滴下して 30 分反応させた。最後に冷 PBS-tween20 で 2 分間の洗浄を 3 回繰り返し、DAB (WAKO 049-22831) / 0.05mol/L Tris-HCl buffer (pH 7.6, WAKO 208-14691) = 10mg / 20mL を滴下して発色したところを水道水に入れて反応を停止させた。免疫

染色した切片は顕微鏡 (Nikon, Eclips E800) で観察, デジタルカメラ (Nikon, DMX1200F) で撮像を行った。

なおブロッキング用血清、二次抗体、ABC 溶液にはアミロイド β -プロテイン免疫組織染色キット (WAKO 299-56701) のものを用いた。

3. [^{18}F]標識体の合成

オートラジオグラフィおよび血液-脳関門透過性検討のために [^{18}F]標識体合成法を [^{18}F]Cpd.E を例に示した。その他の標識体も [^{18}F]Cpd.E とほぼ同様に標識体合成した。サイクロトロン HM12(住友重機械工業)で加速した 12 MeV の陽子ビームを同位体純度 98%以上の [^{18}O]H₂O に照射して $^{18}\text{F}^-$ を製造した。続いてその溶液を陰イオン交換樹脂 (AG1-X8)に通して $^{18}\text{F}^-$ を樹脂上に捕捉し、33 mM K₂CO₃ 溶液で溶出させた。この $^{18}\text{F}^-$ 含有 K₂CO₃ 水溶液 200 μL (3.13 GBq)を褐色バイアルにとり、Kryptofix222 (16 mg)、アセトニトリル(2.3 mL)を加えてオイルバス(110℃)で加熱しながら He ガスを吹き付け、水を共沸させながらアセトニトリルを完全に除去した。さらにアセトニトリル(1.5 mL)を加え同様に加熱条件下でアセトニトリルを除去する操作を 2 回繰り返して、バイアル内を無水の状態にした。そこに、標識前駆体(3.0 mg)を溶解した DMSO 溶液 (0.70 mL)を加え、オイルバス(110℃)で 10 分間加熱攪拌した。その後、反応溶液に塩

酸(2M、0.2 mL)を添加してさらに 110℃で 3 分間反応させた後、酢酸カリウム溶液(4M、0.1 mL)と蒸留水(7.0 mL)で反応溶液を希釈して Sep-Pak tC18 カートリッジ(Waters)にロードし、蒸留水でカートリッジを洗浄後、粗生成物をエタノールで溶出した。もっとも放射能の高いエタノール画分を蒸留水で希釈してセミ分取高速液体クロマトグラフィー(カラム: Inertsil ODS-4 (10 \times 250 mm)、移動相: MeCN/NaH₂PO₄ (20 mM) = 50/50、流速: 5.0 mL/min)にかけ、約 18.5 分に溶出する [^{18}F]Cpd.E 由来の放射性ピーク(988 MBq、減衰未補正值)を分取した。分取サンプルを分析したところ、放射化学的純度は 98%以上、比放射能は 137 GBq/ μmol (分析時)であった。

4. 脳移行性評価

非標識体は HPLC (SHISEIDO NANOSPACE SI-2) で、標識体は γ カウンター(アロカ、AccuFLEX γ 7000)で測定した。体重 30-40g の Slc:ICR 雄性マウスに非標識または標識化合物を静脈内投与し、1 群 4 匹として実験に用いた。

5. オートラジオグラフィ実験

[^{18}F]標識体を AD 海馬-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 β 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。

6. タウトランスジェニックマウスに対する in vivo 投与実験

タウトランスジェニック（Tg）マウス（rTg(TauP301L)4510, n=8）および野生型（Wt）マウス（n=7）に [^{18}F]THK-523 を尾静脈より投与し、小動物用 PET スキャナー（Philips Mosaic microPET）で撮像を行い、投与後 30 分後の局所放射能濃度を Tg マウスと Wt マウスで比較した。

7. マウスにおける拡張型単回静脈内投与による毒性試験

Cpd.E、F（Cpd.E の近縁化合物）および THK-6236 の 3 化合物につきマウスにおける拡張型単回静脈内投与による毒性試験を専門業者（三菱化学メディエンス）に委託した。

外部の専門業者に委託した Cpd.E、F（Cpd.E の近縁化合物）および THK-6236 の拡張型単回静脈内投与による毒性試験の結果、臨床想定用量の 10000 倍の用量を投与しても特に問題となる作用は見られなかった。

8. 理委員会等への申請およびヒトにおける

探索的臨床研究

考察にて詳述します。

（倫理面への配慮）

AD 患者脳標本を使用する場合、ヘルシンキ宣言を基準として倫理面に配慮し、東北大学医学部倫理委員会の承認を得た上で使用する。新規標識プローブを用いた探索的 PET 臨床研究では「東北大学における新規 PET 薬剤の臨床開発の指針」に従って、東北大学放射性薬剤品質管理委員会、同放射性核種を用いる臨床研究委員会、同医学部倫理委員会の承認を得るとともに東北大学利益相反マネジメント委員会の承認を得た上で実施する。

また臨床研究においてはヘルシンキ宣言を基準として倫理面に十分配慮し、研究の目的、ご協力いただきたい内容、PET 検査の概要、予想される危険性・副作用、健康被害が生じた場合の補償、プライバシー（秘密）の保護、検査内容・結果の説明、研究結果の公表、利害関係（利益相反）、問い合わせ・苦情の窓口等について患者様および家族に十分なる説明を行うとともに「患者様とご家族へのご協力の同意文書」、または「被験者の方への協力の同意文書」に同意・署名（インフォームド・コンセント）をいただいた上で実施する。

動物実験においては、東北大学における動物実験に関する指針（S 63.3.24）に従

い、十分なる愛護精神をもってできるだけ動物に苦痛を与えぬように配慮する。放射性同位元素を取り扱う試験においては 東北大学放射線障害予防規定（H14.6.18）を遵守し、被曝および汚染の防護に努める。

C.研究結果

1.スクリーニングに用いた化合物

平成 23 年 4 月 30 日までに約 4500 化合物を試験に供した。

2. AD 患者脳標本における化合物による染色

図 5-1 から 5-5 に AD 患者脳標本においてタウを特異的・選択的、且つ明瞭に染色した化合物 (THK-2153、-1062、-1074、-5X3X、-6162、-6169、-6175、-6182、-6189、-6236、-6267、-6264、および Cpd.E) の染色像を示した。いずれの化合物によっても染色される構築物はタウ特有の形態を示していた。

また、AD 患者脳切片における THK-5X3X および Cpd.E の染色像は、タウ免疫染色陽性構築物とその形態像を含めてよく一致していた (図 5-4 および 5-5)。

3. ^{18}F 標識体の合成

本研究課題遂行に求められるオートラジオグラフィ、脳移行性評価等用の高品質な標識体を供給することができた。

4. 脳移行性評価

HPLC で測定した 10 個の非標識体 (THK-1017、-1043、-1049、-5X3X、-6162、6182、-6236、-6239、6297、および Cpd.E)、4 個の標識体 (^{11}C]THK-1062、 ^{18}F]THK-2352、 ^{18}F]THK-523、 ^{18}F]Cpd.E) はいずれも高い脳移行性を示した (表 1-1 から 1-3、図 6)。

一方、脳からのウォッシュアウトに関しても THK-2352 および-523 以外は優れた動態を示していた。

^{18}F]Cpd.E は非標識および ^{18}F 標識体の両方で検討したがいずれも優れた脳内動態を示した (表 1-4、図 6)。

5. オートラジオグラフィ実験

図 7-1 および 7-2 に示すように AD 海馬-側頭葉脳切片における ^{18}F]THK-5X3X の集積分布はアミロイドイメージングプローブ ^{18}F]BF-227 とは異なっており、海馬領域における集積は ^{18}F]THK-5X3X の方が顕著であった。また ^{18}F]THK-5X3X の集積は同化合物の非標識体を添加することによりブロックされた (図 7-1)。

図 7-3 および 7-4 に示すように AD 海馬-側頭葉脳切片における ^{18}F]Cpd.E は、プロトタイプタウプローブ ^{18}F]THK-523 に比し、より明瞭なタウ免疫染色と対応したオートラジオグラフィ画像を示し、また ^{18}F]Cpd.E の集積は非標識 Cpd.E を添加することによりブロックされた。

6. タウトランスジェニックマウスに対する in vivo 投与実験

プロトタイププローブ ^{18}F THK-523 (F. 研究発表、1. 論文発表の 24) の in vivo でのタウ蛋白との結合能力を評価するため、タウ Tg マウスおよび Wt マウスに ^{18}F THK-523 を投与し、PET スキャンを実施した結果、投与 30 分後の段階で、Tg マウスの脳においてより選択的な ^{18}F THK-5XX の集積が確認された (図 8)。

7. マウスにおける拡張型単回静脈内投与による毒性試験

外部の専門業者に委託した Cpd.E、F (Cpd.E の近縁化合物) および THK-6236 の拡張型単回静脈内投与による毒性試験の結果、臨床想定用量の 10000 倍の用量を投与しても特に問題となる作用は見られなかった。

8. 理委員会等への申請およびヒトにおける探索的臨床研究

考察にて詳述します。

D. 考察

平成 20 年度から 3 年間にわたる研究計画の目標は、研究期間内に、1) ヒト探索的臨床研究を実施するに耐えうるとされるレベルまで達した複数のタウプローブを拾い上げること、2) それら複数のプローブの拡張型単回静脈内毒性試験を実施すること、3) 可能ならば、ヒト探索的臨床研究を実施す

るに当たり、東北大学倫理委員会等への申請資料を揃え、同委員会等へ申請する、4) 複数の候補プローブのうち、可能ならば 1 プローブの探索的臨床研究を本研究課題の研究期間内に実施する、であった。3 年間の研究により約 4500 の化合物をスクリーニングし、選ばれたヒット化合物を ^{18}F 標識してオートラジオグラフィ、体内動態等を検討した結果、1)については ^{18}F Cpd.E、 ^{18}F Cpd.F (^{18}F Cpd.E の近縁体) および ^{18}F THK-6236 の 3 化合物を拾い上げることができた。 ^{18}F Cpd.F および ^{18}F THK-6236 の詳細はここでは記述しなかったが、タウ特異性・選択制、薬物動態とも ^{18}F Cpd.E に匹敵する標識化合物である。

2) については上述非標識 3 化合物の拡張型単回静脈内毒性試験を実施し、臨床想定用量の 10000 倍の用量を投与しても特に問題となる作用は認められないことを確かめることができた。

タウプローブとして優れた特性を示す標識体に辿り着くことに成功し、それらが PET プローブ用薬剤としての毒性試験をクリアしたなら、臨床試験を目指して作業を進めるのが普通であると思われる。しかし折り悪く、探索的臨床研究の実施場所として想定していた東北大学の研究用 PET センター (東北大学サイクロトロン R I センター) の予算のひっ迫 (平成 22 年度後半から末頃) と東日本大震災により同センターが被災したことから、臨床研究を目指した

倫理委員会等（東北大学では薬剤委員会、臨床研究委員会、利益相反委員会、倫理委員会）への申請および引き続いての探索的臨床研究は実施することをあきらめざるを得なかった。。現時点（平成 23 年 6 月末）では東北大学の研究用 PET センターの再開は平成 23 年度末頃との見通しであることから、 ^{18}F Cpd.E の探索的臨床研究はできるだけ速やかに海外または国内の共同研究先での実施を考えている。

結論

^{18}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。東北大学の研究用 PET センターの予算の逼迫および東日本大震災によって同センターが被災したことから、本研究期間内の探索的臨床研究は実施することができなかった。

参考文献

- 1) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Read S, Satyamurthy N, Petric A, Huang SC, Barrio JR: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **10**, 24-35 .2002
- 2) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergstrom M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausen B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA and Langstrom B. : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.***55**.306-319(2004)
- 3) Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomqvist G, Larsson E, Savitcheva I, Wall A, Ringheim A, Långström B, Nordberg A: Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain.* 129.2856-2866.2006
- 4) Weiner: International Conference on Alzheimer' s Disease (ICAD) meeting, Chicago, 2008. Jul 19.
- 5) Aizenstein HJ, Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Ziolkowski SK, James JA, Snitz BE, Houck PR, Bi W, Cohen AD, Lopresti BJ, DeKosky ST, Halligan EM, Klunk WE. : Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol.* 65.1509-1517. 2008
- 6) Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JA : Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet.* 372.2132-2142. 2008.
- 7) Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT:

Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology*. 42. 631-639. 1992

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) 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.
- 3) Suzuki M, Okamura N, Kawachi Y, Tashiro M, Arao H, Hoshishiba T, Gyoba J, Yanai K. Discrete cortical regions associated with the musical beauty of major and minor chords. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 8: 126-131. 2008.
- 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*. 107: 167-174. 2008.
- 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*. 23: 139-150. 2008.
- 6) Waragai M, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Funaki Y, Kato M, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H.: Comparison study of amyloid PET and voxel-based morphometry analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 285:100-105. 2009.
- 7) Fujiwara H, Tabuchi M, Yamaguchi T, Iwasaki K, Furukawa K, Sekiguchi K, Ikarashi Y, Kudo Y, Higuchi M, Saido TC, Maeda S, Takashima A, Hara M, Yaegashi N, Kase Y, Arai H.: A traditional medicinal herb *Paeonia suffruticosa* and its active constituent 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-beta-D-glucopyranose have potent anti-aggregation effects on Alzheimer's amyloid beta proteins in vitro and in vivo.. *J Neurochem*. 109:1648-1657. 2009.
- 8) Okamura N, Fodero-Tavoletti MT, Kudo Y, Rowe CC, Furumoto S, Arai H, Masters CL, Yanai K, Villemagne VL.: Advances in molecular imaging for the diagnosis of dementia. *Expert Opin. Med. Diagn*. 3:705-716. 2009.
- 9) Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Okamura N, Furumoto S, Rowe CC, Kudo Y, Masters CL, Cappai R, Yanai K, Villemagne VL : In vitro characterisation of BF227 binding to alpha-synuclein/Lewy bodies. *Eur J Pharmacol*. 617: 54-58. 2009.
- 10) Takino N, Sakurai E, Kuramasu A, Okamura N, Yanai K. Roles of the histaminergic neurotransmission on methamphetamine-induced locomotor sensitization and reward: a study of receptors gene knockout mice. *Int Rev Neurobiol*. 85: 109-116. 2009.
- 11) Okuda T, Zhang D, Shao H, Okamura N, Takino N, Iwamura T, Sakurai E, Yoshikawa T, Yanai K. Methamphetamine- and 3,4-methylenedioxymethamphetamine-induced behavioral changes in histamine H3-receptor knockout mice. *J Pharmacol Sci*. 111: 167-174. 2009.
- 12) Hiraoka K, Okamura N, Funaki Y, Watanuki S, Tashiro M, Kato M, Hayashi A, Hosokai Y, Yamasaki H, Fujii T, Mori E, Yanai K, Watabe H. Quantitative analysis of donepezil binding to acetylcholinesterase using positron emission tomography and [5-(11)C-methoxy]donepezil. *Neuroimage*. 46: 616-623. 2009.
- 13) 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.

- 14) 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.
- 15) 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 ¹⁸F-AV-133. *J Nucl Med.*,51: 223-228.2010.
- 16) 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.
- 17) 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 [11C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease . *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 30:101-111.2010.
- 18) 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 α -synuclein deposition by [11C]-BF-227 PET in multiple system atrophy. *Brain* 133:1772-1778.2010.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Arai H, Kudo Y, Yanai K. Noninvasive detection of misfolded proteins in the brain using [11C]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.
- 26) 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 β 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.
- 27) 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.
 - 28) 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.
 - 29) 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.
 - 30) 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.
 - 31) 岡村信行、谷内一彦、古本祥三、工藤幸司、古川勝敏、荒井啓行. [^{11}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.
 - 32) 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.
 - 33) 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.
 - 34) 工藤幸司:アミロイドーシスの分子イメージング. In”アミロイドーシス UPDATE”企画 山田正仁. 医学のあゆみ. 299:430-435.2009.医歯薬出版、東京
 - 35) 岡村信行. PET をもちいた脳アミロイドの画像化. 臨床神経学, 49(11):922-924, 2009.
 - 36) 谷内一彦、岡村信行. 分子イメージング研究における PET の現状と今後の展望 アルツハイマー病への応用を中心に. MEDICAL NOW 65:8-10, 2009.
 - 37) 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.
 - 38) 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.
 - 39) 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.
 - 40) 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[^{18}F]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.
 - 41) 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.
 - 42) 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.
 - 43) 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.
 - 44) 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
 - 45) 岡村信行. アミロイドイメージング. Medico 41(8):15-18, 2010.
 - 46) 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.
 - 47) 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.
 - 48) 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 10:8-12.2011.
 - 49) 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. アミロイドーシス診療のすべて. 第1版第1号、149-156.2011.
 - 50) 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.28:96-103.2010.
2. 学会発表
(国内学会)
 - 1) 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) 2008年5月23日 大宮
 - 2) 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
- 3) 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
 - 4) 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 新潟
 - 5) 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 2008年9月27日 仙台
 - 6) 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 2008年9月27日 仙台
 - 7) 杉健太郎、岡村信行、加藤元久、森雅憲、田代学、岩田錬、工藤幸司、谷内一彦：[11C]BF-227 を用いたアルツハイマー病早期診断法の確立. 第59回日本薬理学会北部会 2008年9月27日 仙台
 - 8) 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 2008年10月10日～12日 前橋
 - 9) 岡村信行、古川勝敏、藁谷正明、古本祥三、田代学、森雅憲、岩田錬、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 2008年10月10日～12日 前橋
 - 10) 工藤幸司：アルツハイマー病の分子イメージング： β アミロイドイメージング. 第5回 Molecular Imaging 研究会 2008年10月24日 千葉
 - 11) 古本祥三、岡村信行、加藤元久、石川洋一丸山将浩、岩田錬、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 2008年10月24日～26日 千葉
 - 12) 岡村信行、志賀裕正、古本祥三、田代学、岩田錬、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 2008年10月24日～26日 千葉
 - 13) 岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、船木善仁、岩田錬、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦：軽度認知症害による B F 227- P E T 画像所見. 第48回日本核医学会学術総会 2008年10月24日～26日 千葉
 - 14) 工藤 幸司：アルツハイマー病診断法の T R. 東北大学未来医工学治療開発センターシンポジウム 2008年11月17日 仙台
 - 15) 岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、藁谷正明、岩田錬、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像化. CYRIC 共同実験第29回報告会 2008年11月18日 仙台
 - 16) 岡村信行、古本祥三、田代学、岩田錬、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. 2008年11月18日 仙台
 - 17) 杉健太郎、岡村信行、加藤元久、森雅憲、古川勝敏、藁谷正明、田代学、岩田錬、工藤 幸司、谷内一彦、荒井啓行：アルツハイマー病早期診断における[11C]BF-227 PET 有用性の検討. CYRIC 共同実験第29回報告会 2008年11月18日 仙台
 - 18) 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：[11C]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 2009年3月23日 横浜
 - 19) 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 2009年3月23日 横浜
 - 20) 杉健太郎、岡村信行、石井賢二、石渡

- 喜一、伊藤健吾、加藤隆司、工藤幸司、谷内一彦: [^{11}C]BF227 を用いたアルツハイマー病早期診断法の多施設共同臨床試験. 日本分子イメージング学会 第4回総会・学術集会. 2009年5月14日・15日 東京
- 21) 岡村信行. PET を用いた脳アミロイドの画像化. 第50回日本神経学会総会 シンポジウム「神経機能画像の進歩」2009年5月22日 仙台
- 22) 古川勝敏、藁谷正明、岡村信行、田代学、谷内一彦、古本祥三、工藤幸司、荒井啓行. 健常者、MCI、アルツハイマー病症例におけるFDG-PETとBF-227アミロイドPETの検討. 第50回日本神経学会総会 2009年5月22日 仙台
- 23) 藁谷正明、岡村信行、古川勝敏、谷内一彦、工藤幸司、荒井啓行. アルツハイマー病早期診断における[^{11}C]BF227-PETとVSRADの比較研究. 第50回日本神経学会総会 2009年5月22日 仙台
- 24) 岡村信行. PET を用いたアルツハイマー病の超早期診断法の確立と普及について. 第15回CYPRIS技術交流会 2009年8月27日 東京
- 25) 杉健太郎、岡村信行、石井賢二、石渡喜一、伊藤健吾、加藤隆司、鷺野谷利幸、工藤幸司、谷内一彦: 【 ^{11}C 】BF227-PETによるアルツハイマー病早期診断法の多施設共同臨床試験. 第49回日本核医学会学術総会. 2009年10月1日-3日 旭川
- 26) 岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、杉健太郎、船木善仁、岩田錬、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦: アルツハイマー病診断における[^{18}F]FACT-PETの有用性の検討. 第49回日本核医学会学術総会. 2009年10月1日-3日. 旭川
- 27) 古本祥三、岡村信行、工藤幸司、谷内一彦: ポジトロン標識アミロイド画像化プローブの開発研究. 第37回薬物活性シンポジウム. 2009年10月9日 仙台
- 28) 岡村信行. アミロイドイメージングの現状と展望. 第18回東北老年期認知症研究会 2009年11月14日 仙台
- 29) 工藤幸司: タウイメージング. 第28回日本認知症学会(シンポジウム). 2009年11月20日~11月22日. 仙台
- 30) 藁谷正明、岡村信行、古川勝敏、谷内一彦、工藤幸司、荒井啓行: 軽度認知障害の予後予測におけるBF227-PETとMRIの比較検討. 第28回日本認知症学会. 2009年11月20日~11月22日. 仙台
- 31) 岡村信行、古本祥三、荒井啓行、谷内一彦、工藤幸司: 神経原線維変化を検出する ^{18}F 標識PETプローブの開発. 第28回日本認知症学会(ポスター). 2009年11月20日~11月22日. 仙台
- 32) 岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、杉健太郎、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦. アミロイドイメージングプローブ[^{18}F]FACTのアルツハイマー病早期診断における有用性の検討. 第16回東北脳循環カンファランス 2009年11月28日 仙台
- 33) 岡村信行、谷内一彦. 脳神経疾患におけるバイオマーカー. 第30回日本臨床薬理学会年会 ワークショップ1「臨床試験とバイオマーカー」 2009年12月3日 横浜
- 34) 岡村信行. 最近の話題 PET. AD画像診断サブコミTEE 2010年2月6日 東京
- 35) 岡村信行、古本祥三、杉健太郎、田代学、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦. アミロイド β 蛋白を検出する ^{18}F 標識PETプローブの開発と臨床応用. 第83回日本薬理学会年会 2010年3月17日 大阪
- 36) 菊池昭夫、岡村信行、工藤幸司、他17名: 多系統萎縮症における脳内 α -シヌクレイン蛋白凝集体のPETによる画像化. 第51回日本神経学会総会. 2010年5月20日-22日 東京
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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

- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 古川勝敏, 岡村信行, 富田尚希, 田代学, 工藤幸司, 谷内一彦, 荒井啓行: BF-227 を用いたアミロイド PET と Biofluid バイオマーカー. 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
- 44) 工藤幸司: 特異的プローブによるタウおよびA β 蓄積メカニズムの解明. キックオフシンポジウム 2010 (分子イメージング研究戦略推進プログラム (J-AMP)). 2010 年 11 月 24 日 東京
- 45) 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
- 46) 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: α シヌクレイノパチーにおける [11C]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

- 47) 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 [18F]AV-133 PET. 第 50 回日本核医学会学術総会 2010 年 11 月 11 日 さいたま
- 48) 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
- 49) 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TEE 2011 年 2 月 5 日 東京

(国際学会)

- 1) 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. 2008 年 6 月 14 日-18 日 ニューオリンズ
- 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. International conference on Alzheimer's disease. 2008 年 7 月 26 日-31 日 シカゴ
- 3) 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. 2008 年 7 月 26 日-31 日 シカゴ
- 4) 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". 2008 年 7 月 26 日 シカゴ