

を確認した(図7)。 $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$ 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 $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ のコントラスト比(1.33)を大きく上回っていた。一方、健常人の海馬脳組織においては、 $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$ 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8)。またAD患者脳における $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$ 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。

2. 化合物の合成タウ蛋白線維との結合親和性

タウ蛋白の結合実験系として、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 Δ 280)の凝集体を使用した。その結果、効率よくタウ蛋白の線維化が促進され、チオフラビンTの蛍光増強を確認することができた(図9A)。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9B)。本蛋白線維を用いて、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ のA β 線維、タウ蛋白線維との結合親和性を評価した。その結果、K18 Δ 280-tau fibril に対する $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ のKd値は1.67 nMと算出され、A β 1-42 fibril (Kd: 20.68 nM)よりも高い結合親和性を示すことが確認された。

3. 化合物の脳移行性とクリアランス

$[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5X3X}$ の脳血液関門透過性と正常脳組織からのクリアランスをICRマウスで比較した(図10)。投与2分後の脳集積量は、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ (2.72 ± 0.31 %ID/g)よりも $[^{18}\text{F}]\text{THK-5X3X}$ (6.01 ± 0.54 %ID/g)の方が2倍以上高い集積を示した。一方、投与60分以降の脳集積量は、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ (60分: 1.46 ± 0.05 %ID/g、120分: 1.34 ± 0.06 %ID/g)よりも $[^{18}\text{F}]\text{THK-5X3X}$ (60分: 1.32 ± 0.07 %ID/g、120分: 0.72 ± 0.08 %ID/g)の方が低く、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5X3X}$ の方がより速やかに正常脳組織からwash outされた。また $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$ の静注投与2分、10分、30分、60分、120分後の脳集積量は、それぞれ 9.2 ± 0.5 %ID/g、 8.6 ± 0.5 %ID/g、 3.6 ± 0.6 %ID/g、 1.0 ± 0.08 %ID/g、 0.4 ± 0.04 %ID/gであった(図11)。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ と比較すると、 $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$ 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. タウトランスジェニックマウスに対する In vivo 投与実験

$[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ 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 $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ を投与し、PETスキャンを実施した。その結果、投与30分後の段階で、Tgマウスの脳において $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ の集積が確認された(図12)。Tgマウス脳における集積量はWtマウスよりも有意に高かったが、脳以外の臓器においては、TgマウスとWtマウスの集積に有意差を認めなかった(図13)。

4. 考察

評価した4化合物はタウ蛋白に対する十分な結合親和性を有しており、AD患者脳における神経原線維変化に対しても同様の結合親和性を有するものと考えられる。また $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ のタウTgマウスにおけるin vivo実験から、本プローブは生体脳におけるタウ蛋白を非侵襲的に検出する能力も持つことを確認することができた。

最適化プローブの一つである $[^{18}\text{F}]\text{THK-5X3X}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$ 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、生体用プローブとしては $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ よりも有望と思われる。また $[^{18}\text{F}]\text{THK-5X3X}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$ は $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ 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有することが示唆された。

5. 結論

$[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{THK-951}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5X3X}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$ 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。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 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.
- 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.
- 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*. 2008; 8: 126-131.
- 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. [¹¹C]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.
9. 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.* 2009; 3: 705-716.
10. 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.* 2009; 285: 100-108.
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.* 2009; 111: 167-174.
12. 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.* 2009; 85: 109-116.
13. 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.* 2009; 617: 54-58.
14. 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.* 2009; 46: 616-623.
15. 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.
16. 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.*, 2010; 37: 934-941.
17. 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.*, 2010; 51: 223-228.
18. 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.
19. 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.
20. Okamura N, Yanai K. Florbetapir (¹⁸F), a PET imaging agent that binds to amyloid plaques for detection of Alzheimer's disease. *IDrugs* 2010; 13: 890-899.
21. 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 [¹¹C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010; 30: 101-111.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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・タウイメーシングプローブ開発の現状. *インナービジョン* 26(1): 50-53, 2011.
26. 岡村信行. PET アミロイドイメーシングを中心に. *臨床放射線* 55(11): 1419-1426, 2010.
27. 岡村信行. アミロイドイメーシングの基礎. *Cognition and Dementia*. 9(4): 7-12, 2010.
28. 岡村信行. PiB 以外のアミロイドイメーシング. 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
29. 岡村信行. アミロイドイメーシング. *Medico* 41(8): 15-18, 2010.
30. 工藤幸司, 岡村信行, 古本祥三, 古川勝敏, 谷内一彦, 荒井啓行. タウイメーシング. *Dementia Japan* 24(2):146-154, 2010.
31. 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.
32. 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シング. *PET Journal*. 10: 28-30, 2010.
33. 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 分子イメーシングへの新展開. P147-152. 株式会社メディカルドゥ
34. 岡村信行. 認知症の分子イメーシング. *臨床放射線* 55(4): 487-495, 2010.
35. 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.
36. 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. [¹⁸F]-THK523, a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain* 2011; 134: 1089-1100.
37. 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.
38. 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
39. 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
2. 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 [¹¹C]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: アミロイドイメーシングによる解析. 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 アミロイドイメーシ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シング. 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

10. Okamura N, Kikuchi A, Takeda A, Furumoto S, Furukawa K, Arai H, Fodero-Tavoletti MT, Villemagne VL, Itoyama Y, Yanai K, Kudo Y. Non-invasive detection of α -synuclein deposits in human brain using [^{11}C]BF227-PET. 2009 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 15, 2009, Vienna

11. Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. PET imaging for mild cognitive impairment with FDG and beta-amyloid tracer, ^{11}C -BF-227. 2009 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 14, 2009, Vienna

12. Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Funaki Y, Kikuchi A, Shiga Y, Furukawa K, Arai H, Doh-ura K, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. [^{11}C]BF-227 PET Study in Protein Conformational Diseases. EANM'09 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 10 - 14, 2009, Barcelona

13. Sugi K, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Funaki Y, Arai H, Kudo Y, Iwata R, Yanai K. [^{18}F]FACT PET is Useful for Noninvasive Detection of Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. EANM'09 Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 10 - 14, 2009, Barcelona

14. Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Arai H, Doh-ura K, Kudo Y, Yanai K. [^{11}C]BF-227 PET study of patients with protein misfolding diseases. The 2009 International Symposium on Early Detection and Rehabilitation Technology of Dementia-DRD2009, December 11, 2009, Okayama

15. Tashiro M, Okamura N, Furumoto S, Kumagai K, Furukawa K, Sugi K, Funaki Y, Kimura Y, Iwata R, Kudo Y, Arai H, Watabe H, Yanai K. Quantitative Analysis of Amyloid Deposition in Alzheimer's Disease Patients and Healthy Volunteers Using PET and [^{11}C]BF-227. The 2009 International Symposium on Early Detection and Rehabilitation Technology of Dementia-DRD2009, December 11, 2009, Okayama

16. 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

17. 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

18. 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

19. 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

20. 岡村信行. 認知症の分子イメージング. 第49回日本核医学会学術総会 シンポジウム「脳疾患における分子イメージング」2009年10月1日 旭川

21. 杉健太郎, 岡村信行, 石井賢二, 石渡喜一, 伊藤健吾, 加藤隆司, 鷲野谷利幸, 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. 第49回日本核医学会学術総会 2009年10月1日 旭川

22. 岡村信行, 古本祥三, 田代学, 古川勝敏, 杉健太郎, 船木善仁, 岩田鍊, 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2日 旭川

23. 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

24. 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回日本認知症学会学術集会 2009年11月20日 仙台

25. 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回日本認知症学会学術集会 2009年11月20日 仙台

26. 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レンス 2009年11月28日 仙台

27. 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

28. Okamura N, Kudo Y. Development of novel imaging probe for senile plaques and neurofibrillary tangles. International Symposium for Molecular Imaging Educational Course of Tohoku University 2010, March 12, 2010, Sendai
29. Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Binding and Pharmacokinetic Properties of Novel ¹⁸F-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
30. 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 [¹⁸F]-THK523, a novel in vivo tau imaging ligand. 2010 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 12, 2010, Honolulu
31. 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 [¹¹C]BF-227: comparison to voxel-based morphometric MRI. 2010 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 11, 2010, Honolulu
32. 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 [¹⁸F]FACT - the hydroxylated BF-227 derivative. 2010 International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), July 11, 2010, Honolulu
33. 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
34. 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
35. 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日 大宮
36. 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 大宮
37. 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 大宮
38. 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4日 名古屋
39. 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
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。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
42. 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
43. 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
44. 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. 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	タウイメージングブ ローブ	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

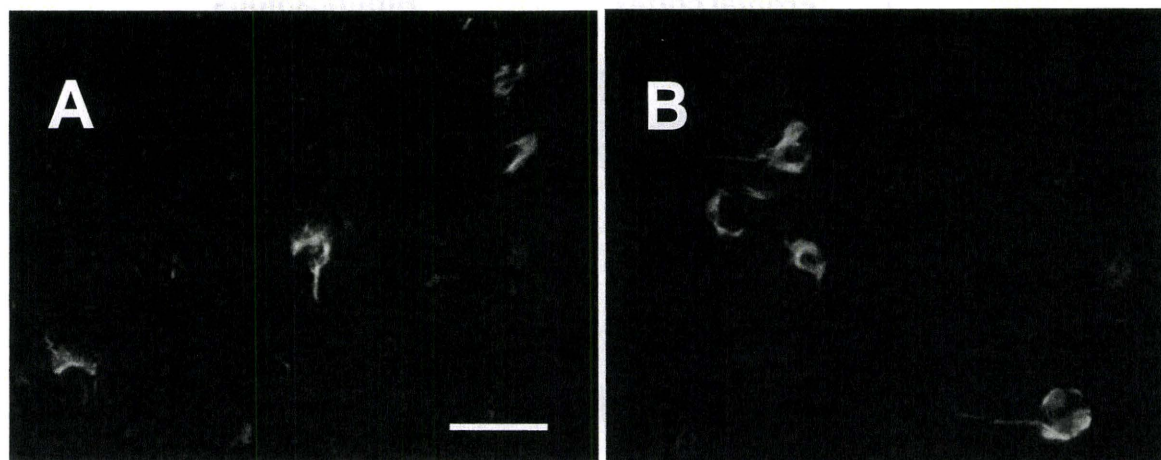


図1 THK-523 (A)、THK-951 (B) によるアルツハイマー病脳切片の染色像 (Bar = 30 μ m)

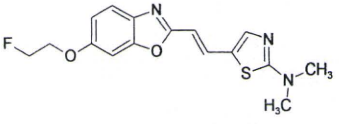


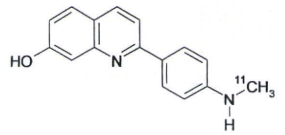
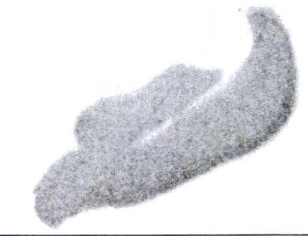

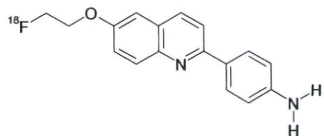
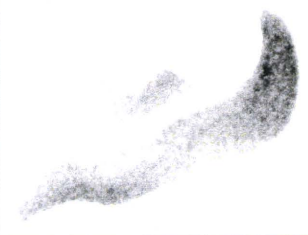

	Frontal cortex	Hippocampus
<p>[¹¹C]BF-227</p> 		
<p>[¹¹C]THK-951</p> 		
<p>[¹⁸F]THK-523</p> 		

図2 [¹¹C]BF-227, [¹¹C]THK-951, [¹⁸F]THK-523 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

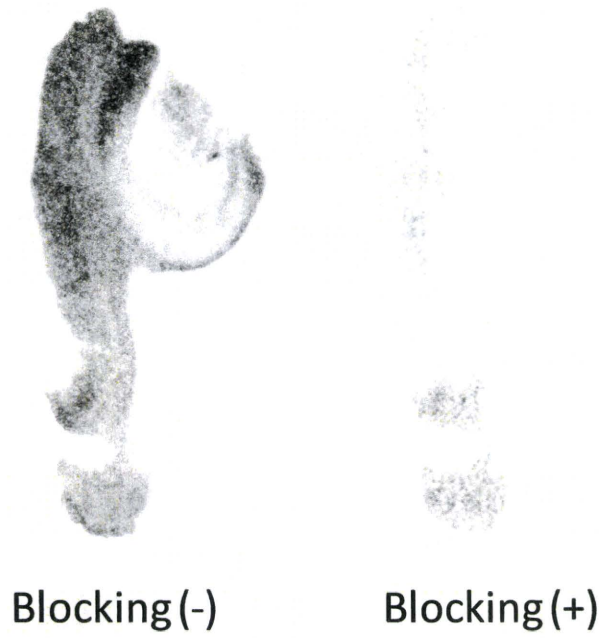


図3 $[^{18}\text{F}]$ THK-523 によるアルツハイマー病患者海馬 (Hippocampus) オートラジオグラフィー像 (左) と非標識 THK-523 によるブロッキング (右)

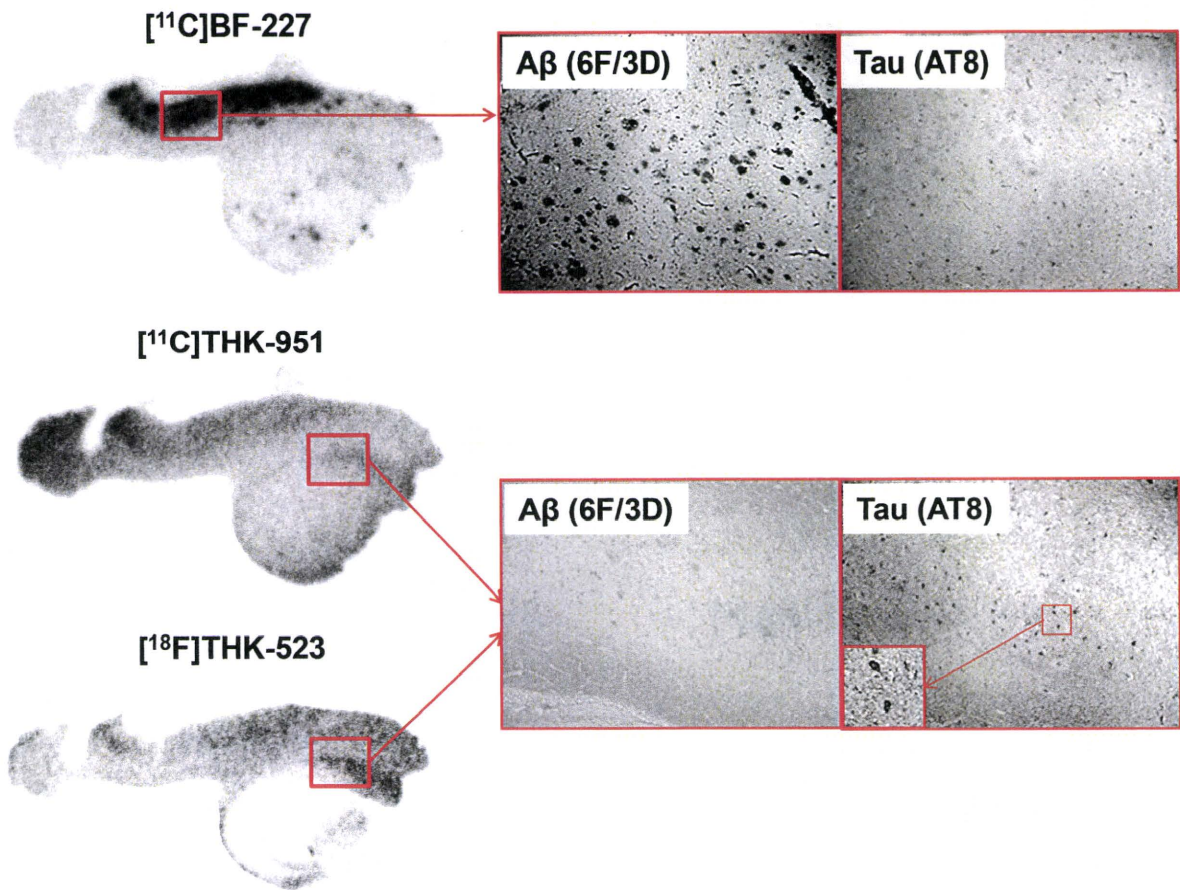
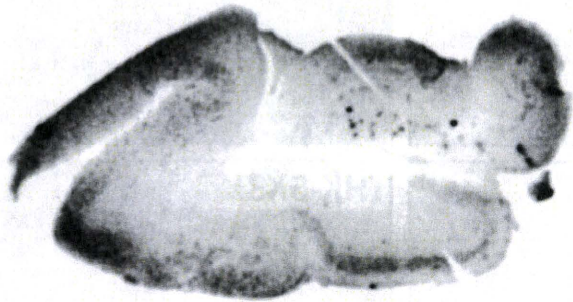
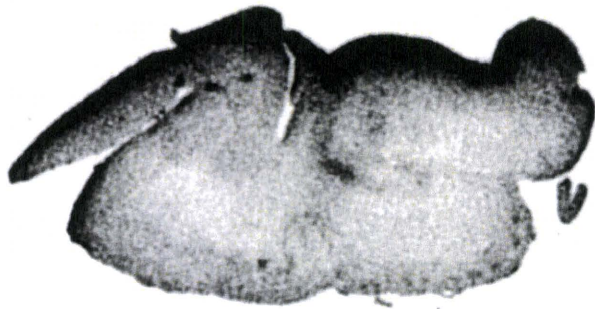
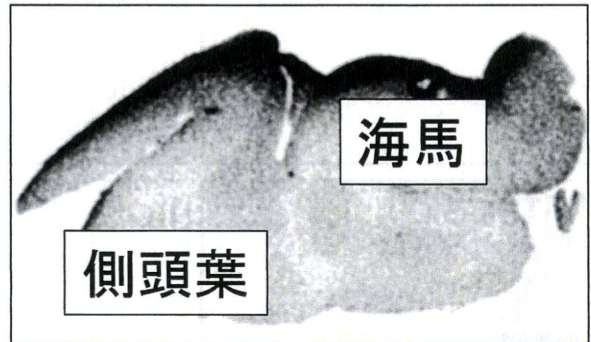


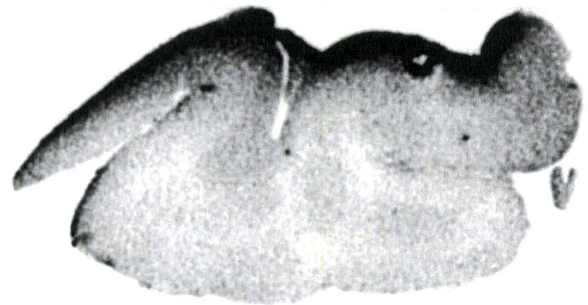
図4 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$, $[^{11}\text{C}]\text{THK-951}$, $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ によるオートラジオグラフィ像とアミロイドβ蛋白 ($\text{A}\beta$)、タウ蛋白 (Tau) 免疫染色との対比



[¹⁸F]BF-227



[¹⁸F]THK-5X3X



**[¹⁸F]THK-5X3X
+ 10 μM THK-5X3X
(non-specific binding)**

図5 [¹⁸F]THK-5X3X、^{[18F]BF-227}によるアルツハイマー病患者海馬—側頭葉脳切片のオートラジオグラフィー像

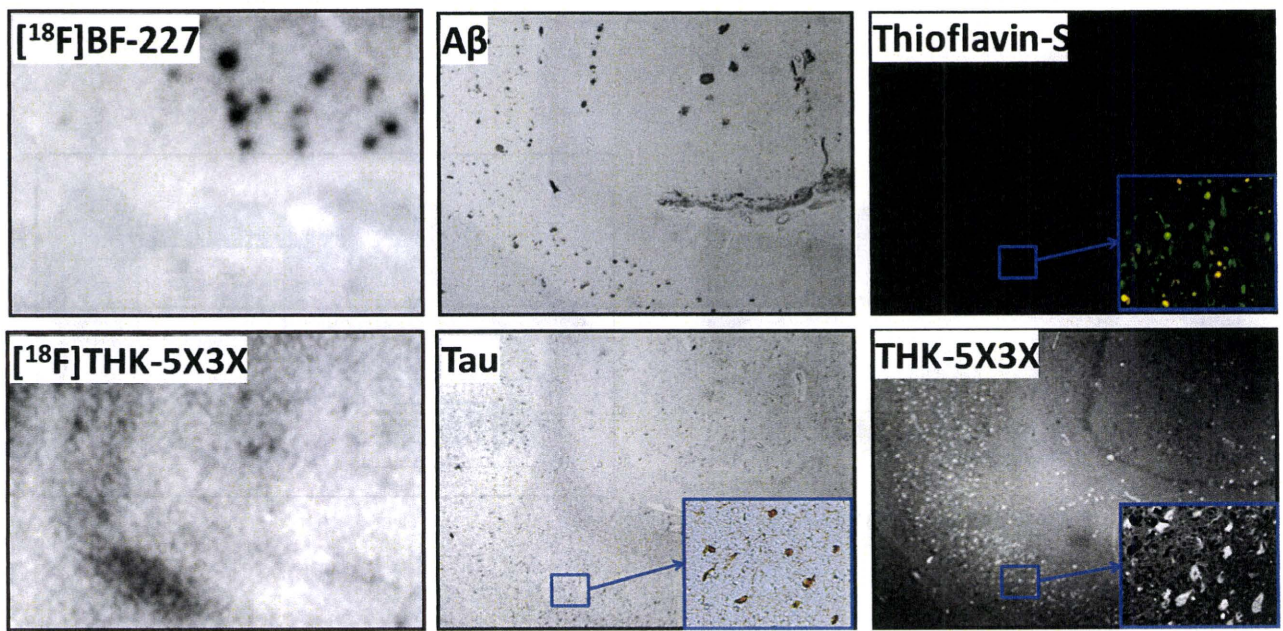


図6 $[^{18}\text{F}]\text{BF-227}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5X3X}$ によるアルツハイマー病患者海馬脳切片のオートラジオグラフィと免疫染色との比較

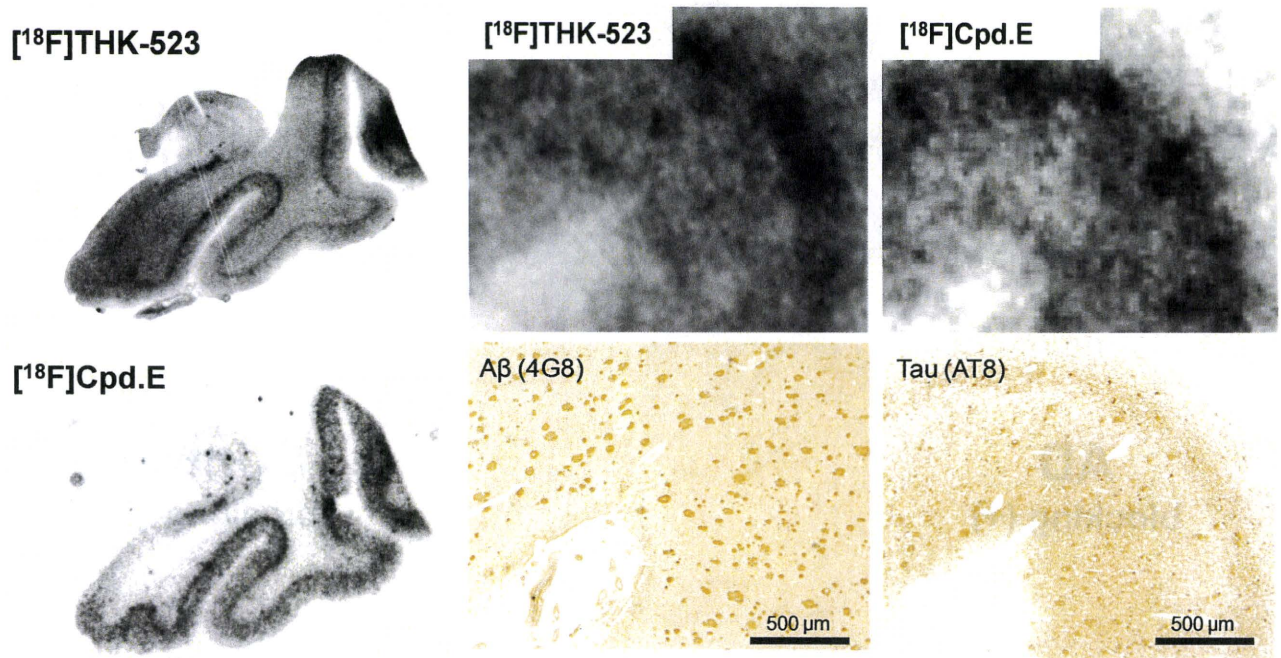


図7 $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$ によるアルツハイマー病患者海馬一側頭葉脳切片のオートラジオグラフィ像（左、右上）と隣接切片におけるアミロイド β 蛋白（ $\text{A}\beta$ ）、タウ蛋白免疫染色像（右下）

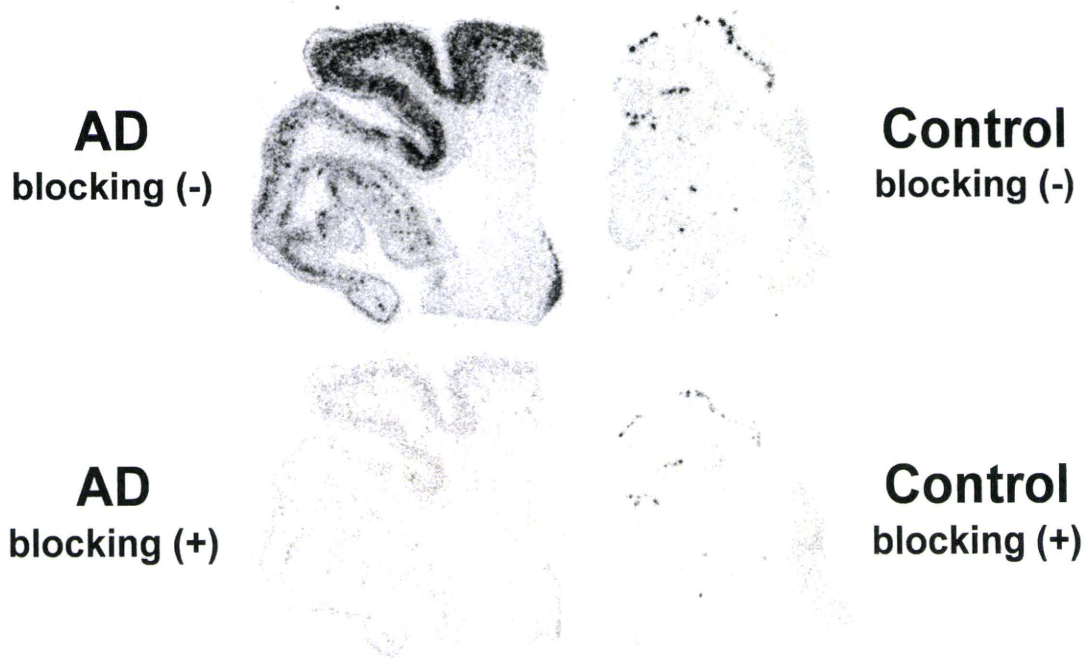


図8 $[^{18}\text{F}]\text{Cpd.E}$ を用いたアルツハイマー病患者 (AD ; 左)、健常コントロール (Control ; 右) の海馬脳切片のオートラジオグラフィ画像 (上段) と非標識体 ($25\ \mu\text{M}$) 付加によるブロッキング像 (下段)

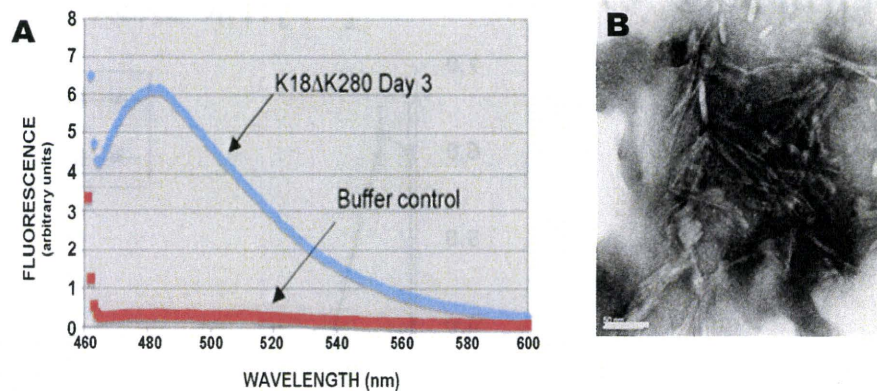


図9 線維化タウ K18 (Δ 280K)-チオフラビン T 複合体の蛍光スペクトル (A) と線維化タウ K18 (Δ 280K)の電顕像 (Bar = 50nm)

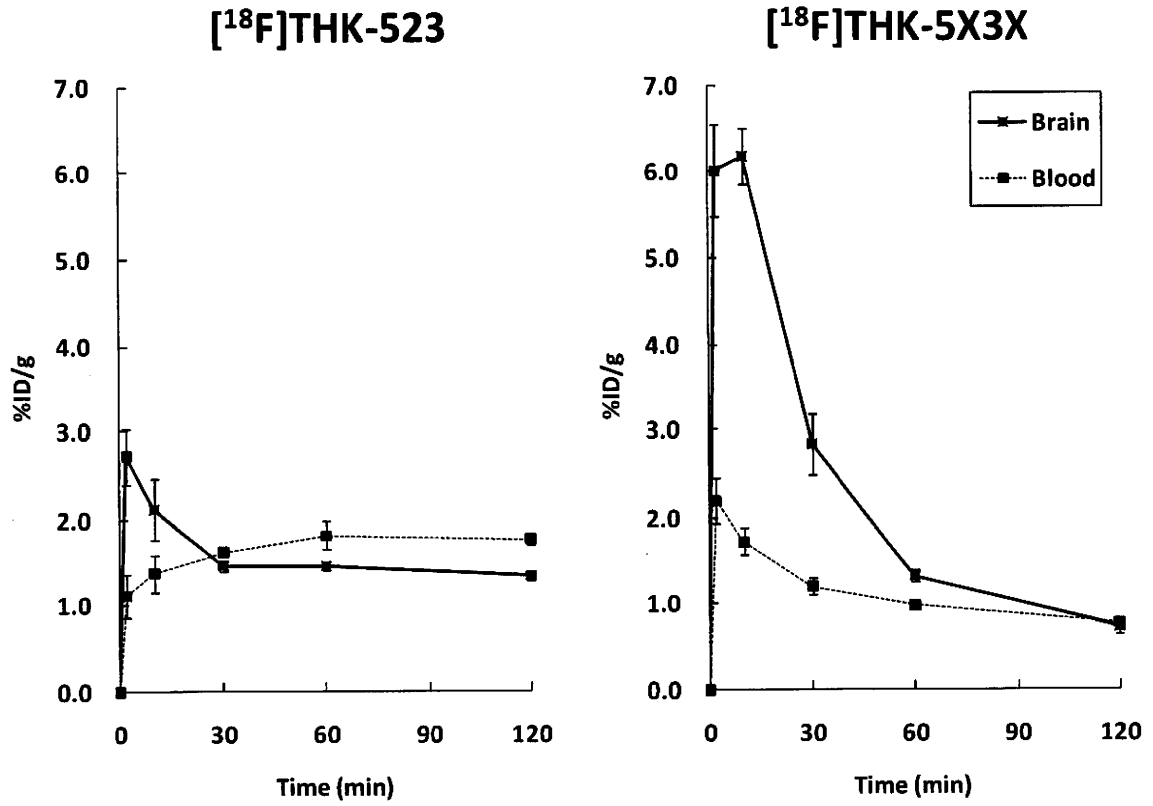


図 10 正常 (ICR) マウスにおける [¹⁸F]THK-523、 [¹⁸F]THK-5X3X 静注後の脳および血液放射能の時間変化

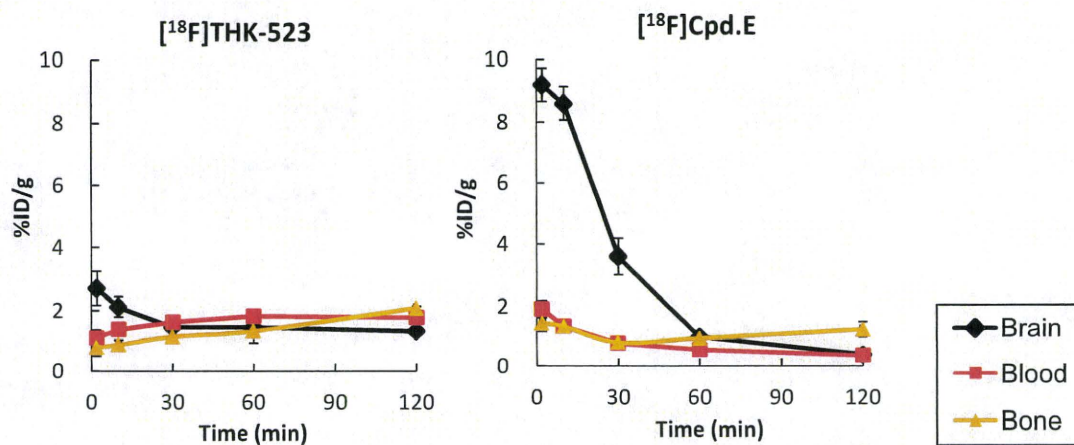


図 11 ICR マウスへの[¹⁸F]THK-523、[¹⁸F]Cpd.E 静注後の脳 (Brain)、血液 (Blood)、骨 (Bone) における放射能の時間変化

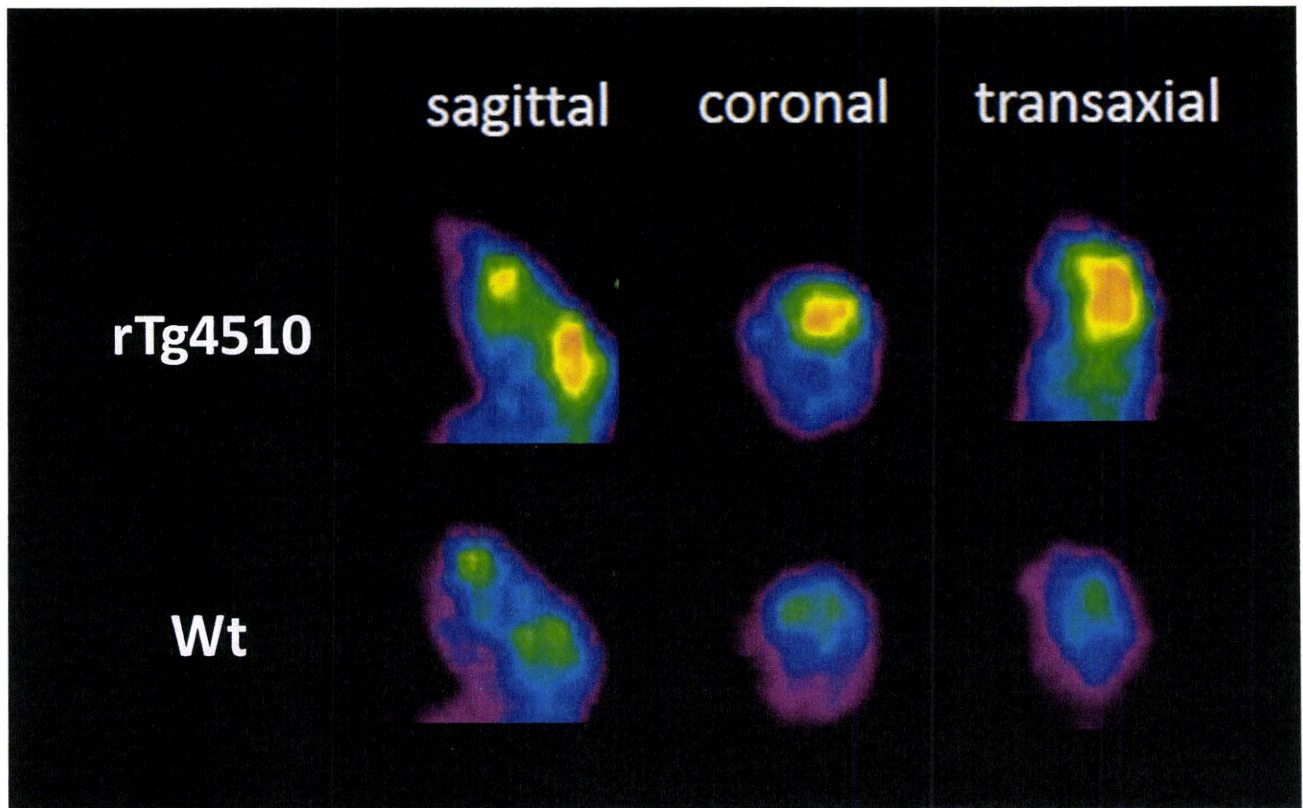


図 12 タウトランスジェニックマウス (rTg4510)、野生型マウス (Wt) の $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ 投与 30 分後の PET 画像

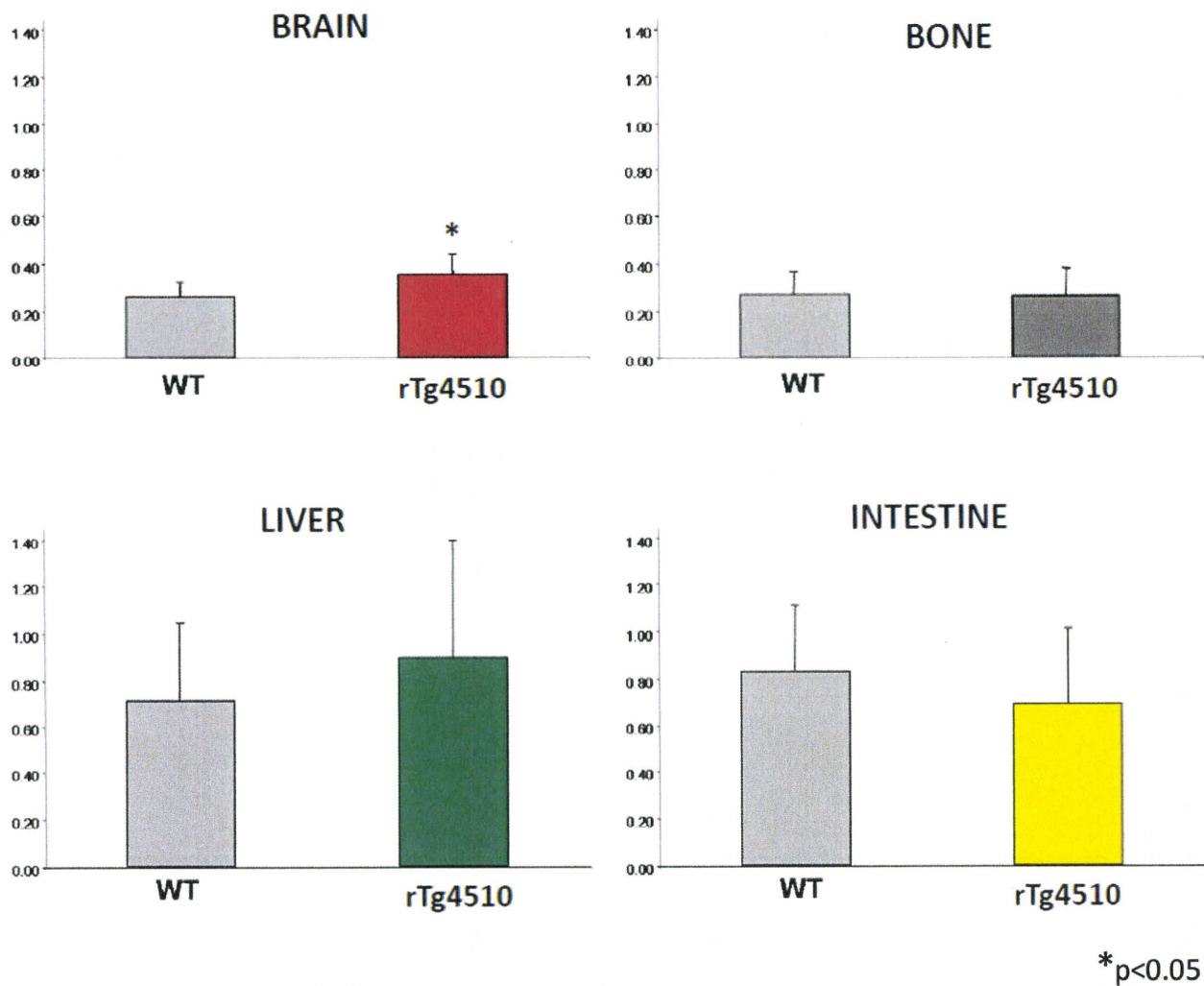


図 13 タウトランスジェニックマウス (rTg4510)、野生型マウス (WT) における $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ 投与 30 分後の脳 (Brain)、骨 (Bone)、肝臓 (Liver)、小腸 (Intestine) のトレーサー集積量の比較

研究成果の刊行に関する一覧表