

201212020A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

アルツハイマー病診断用タウプローブの開発

および

探索的臨床研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 工藤 幸司

平成25年（2013年） 6月

# 目 次

## I. 総括研究報告

アルツハイマー病診断用タウプローブの開発および探索的臨床研究-----1

工藤 幸司（東北大学病院 臨床試験推センター）

## II. 分担研究報告

1. [<sup>18</sup>F] THK-5117の前臨床評価-----27

岡村信行（東北大学医学系研究科）

2. THK-5117の結合親和性・選択性および結合様式の検討-----37

工藤 幸司（東北大学病院 臨床試験推センター）

3. 2-(4-モノメチルアミノフェニル)キノリン構造を有する

フッ素18標識タウ画像化プローブの合成-----53

古本祥三（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 -----67

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----71

# 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金  
(医療機器開発推進研究)  
平成 24 年度 総括研究報告書

アルツハイマー病診断用タウプローブの開発  
および  
探索的臨床研究

研究代表者	工藤幸司	東北大学病院 臨床試験推進センター・教授
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
研究協力者	原田龍一	東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野・大学院生
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

**研究要旨：**メルボルン大学において探索的臨床研究が平成24年12月からスタートし、その結果はプローブ $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ はアルツハイマー病におけるタウ病変好発部位に集積することが明らかであった。オートラジオグラフィ等の試験では $[^{18}\text{F}]$ および $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ はタウ選択性が高く、アルツハイマー病以外のタウオパチイでは皮質基底核変性症(CBD)の病変のみに結合性を示し、 $\alpha$ シヌクレイノパチーやTDP-43プロテインパチーには結合性を示さず、アルカリファスファターゼ処理(脱リン酸化)した標本では処理なしの場合と変わらず、また結合はタウ蛋白のリピードタイプには依存しないことが判明した。更なるプローブの最適化のためにアルツハイマー病患者脳切片における最適化化合物染色および脳移行性を実施し、タウ選択性の高い幾つかの化合物を見出した。

## A. 研究目的

研究代表者らはアルツハイマー病 (AD) における代表的な病理像、すなわち脳内過剰リン酸化タウ蛋白 (以下タウ) を検出するための PET (Positron Emission Tomography; 陽電子断層撮影装置) プローブ (陽電子標識化合物) を開発中である。本研究課題ではこれらプローブを探索的臨床研究に供するとともに、さらにマイクロドージング的手法によりプローブの最適化を図り、日本発・世界標準のヒト タウイメージングプローブを開発しようとするものである。

タウ イメージングは現時点で最も優れたAD診断法、すなわちアミロイドイメージングにおいても不可能である「ADの重症度 (進行度) 診断」、「真の発症前高リスク者の正確な抽出」を可能にすると予測されている。さらにこのイメージング法は 今後、臨床治験が次々と実施されることが予想されているタウを標的とした治療薬の効果のモニター (いわゆるコンパニオン診断薬) になるであろうことは容易に推察される。

本稿では当該課題の3年計画の1年目の進捗状況の概略を述べる。

期間中に探索的臨床研究を実施するプローブとして $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ および $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$  (化学構造は添付図1) を選び出し、これらの1つを東北大学において同臨床研究

を実施することを計画したが、本学の研究用PETセンターの震災からの復旧が遅れに遅れ、残念ながら平成24年度中に実施することができなかった。当初は東北大に比べかなり遅くスタートする予定であったメルボルン大学において $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ の探索的臨床研究が平成24年12月からスタートした。

東北大学において探索的臨床研究を平成25年度移行に実施する予定の $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ につきタウ親和性、タウ選択性、疾病選択性、 $[^{18}\text{F}]$ 標識合成法等の検討を加えた。

更なるプローブの最適化については新規化合物のAD患者脳における染色性およびマウスにおける脳移行性を検討した。

研究代表者らのプローブを世界標準にするための取り組みについては考察でより具体的に述べた。

## B. 研究方法

1. オーストラリア メルボルン大学における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ の探索的臨床研究  
AD患者を対象とした $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ の探索的臨床研究がオーストラリア・メルボルン大学にて平成24年12月からスタートした。

### 2. 脳ホモジネートを用いた結合実験

タウリッチおよび $\text{A}\beta$ リッチホモジネート標本における $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ の結合性を検討した。

### 3.オートラジオグラフィによる検討

[<sup>18</sup>F]THK-5105および[<sup>18</sup>F]THK-5117のAD患者脳切片におけるオートラジオグラフィを実施した。

### 4.マイクロオートグラフィによる検討

より微細な（分解能の高い）画像が得られるトリチウム標識体（<sup>3</sup>H）THK-5117を用いたAD患者脳切片におけるオートラジオグラフィを実施した。

### 5.Non-ADタウオパチー等におけるマイクロオートラジオグラフィ

AD, non-AD タウオパチー, αシヌクレインノパチー, TDP-43プロテインノパチー脳切片における<sup>3</sup>H）THK-5117のマイクロオートラジオグラフィを実施した。

### 6. βシート構造破壊または脱リン酸化処理による結合性の変化

AD患者脳切片を蟻酸処理（βシート構造破壊）またはアルカリフォスファターゼ処理（脱リン酸化）による<sup>3</sup>H）THK-5117の結合性の変化をマイクロオートラジオグラフィで検討した。

### 7. 3リピートおよび4リピートタウに対する結合性

AD患者脳切片におけるTHK-5117蛍光染色像と抗3リピートタウ抗体または抗4リピ

ートタウ抗体染色像とを比較して、THK-5117がどのタイプのタウに結合しているかを検討した。

### 8. 注射剤製剤の毒性試験

[<sup>18</sup>F]THK-5105および[<sup>18</sup>F]THK-5117の注射剤製剤を1週間放置し、放射能レベルを殆ど無視できるレベルまで低下させた後、外部機関にこれらを送付し毒性試験を実施していただいた

### 9.非標識および[<sup>18</sup>F]標識THK-5117の合成法

非標識および[<sup>18</sup>F]標識THK-5117の前駆体ならびに[<sup>18</sup>F]標識THK-5117の合成法を検討した。

### 10.更なる化合物の最適化

更に優れたプローブを開発するために最適化化合物を合成し、AD患者切片におけるタウ病変の染色性およびマウスにおける脳移行性を検討した。

#### (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(S63.3.24)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. オーストラリア メルボルン大学における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ の探索的臨床研究  
AD患者でタウ蛋白病理像の好発する側頭葉や海馬で $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ の集積がみられ、

健常高齢者では同領域にプローブ集積を認めなかった(添付図2)。本所見から、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ を用いたPET検査によってタウ蛋白病理像の描出が可能であることが示唆された。

## 2. 脳ホモジネートを用いた結合実験

タウリッチホモジネート標本における $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ のKd値は4.49nM、A $\beta$ リッチホモジネート標本における $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ のKd値は123nMであった(添付表1)。

以上より $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ はタウ特異的・選択的な化合物であることが確かめられた。

一方、アミロイド(ないしはA $\beta$ )イメージングプローブとして知られている $[^3\text{H}]\text{PiB}$ はA $\beta$ 特異的・選択的であった(添付表1)。

## 3. オートラジオグラフィによる検討

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$  および $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ のオートラジオグラフィ像はタウ染色として有名なGallyas-Braak染色像ならびにリン酸化タウの抗体AT8染色像とほぼ一致した(添付図3)。

## 4. ミクロオートラジオグラフィによる検討

$[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ のミクロオートラジオグラフィを行った標本では、多くの神経原線維変化が観察され、 $[^3\text{H}]\text{PiB}$ の標本で見られる老人斑には結合像は観察されなかった。さらに、 $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ はneuritic plaqueの神経突起(dystrophic neurite)の部分に強く集積

しており、それはタウの免疫染色と一致していた（添付図4）

## 5. Non-ADタウオパチィ等におけるマイクロオートラジオグラフィ

[<sup>3</sup>H]THK-5117はAD以外のタウオパチィの内、皮質基底核変性症(CBD)の1部の病変には結合性を示したが、(前頭側頭型認知症(FTD)、進行性核状性麻痺(PSP)の病変、ピック病のピック小体には結合性を示さなかった（添付図5）

また、レビー小体病（DLB）に代表される $\alpha$ シヌクレインノパチィ、進行非流暢性失語（PNFA）に代表されるTDP-43プロテインノパチィの病変には結合性を示さなかった（添付図6）

## 6. $\beta$ シート構造破壊または脱リン酸化処理による結合性の変化

[<sup>3</sup>H]THK-5117の結合は蟻酸処理（ $\beta$ シート構造破壊）した標本では完全に消失していたのに対し、アルカリファスファターゼ処理（脱リン酸化）した標本では処理なしの場合と変わらなかった（添付図7）。

## 7. 3リピートおよび4リピートタウに対する結合性

THK-5117の蛍光染色パターンは抗3リピートタウ抗体RD3、抗4リピートタウ抗体RD4の免疫染色のパターンと一致しており、THK-5117の結合性はタウ蛋白のリピートタ

ウには依存しないことがわかった（添付図8）。

## 8. 注射剤製剤の毒性試験

[<sup>18</sup>F]THK-5105および[<sup>18</sup>F]THK-5117の注射剤製剤を1週間放置し、放射能レベルを殆ど無視できるレベルまで低下させた後、外部機関にこれらを送付し毒性試験を実施していただいた結果、両注射剤に起因すると思われる急性毒性変化は認められなかった（添付図9）。

## 9. 非標識および[<sup>18</sup>F]標識THK-5117の合成法

非標識および[<sup>18</sup>F]標識 THK-5117 の前駆体ならびに[<sup>18</sup>F]標識 THK-5117 の合成法を添付図 10 に示した。THK-5117 標品および標識前駆体を良好な収率で、またその標識前駆体から純度良く[<sup>18</sup>F]標識 THK-5117 を合成することができた。

## 10. 更なる化合物の最適化

添付図11 にAD患者脳切片における代表的な最適化化合物の染色像および添付表2に脳移行性を示した。比較的タウ選択性の高く、且つ薬物動態に優れた化合物（THK-6247、THK-6267等）については、次年度（平成25年度）に[<sup>18</sup>F]標識体を合成して、オートラジオグラフィ等の検討を加える予定である。



## D. 考察

オーストラリアメルボルン大学における $^{18}\text{F}$ THK-5105の探索的臨床研究の結果、AD患者でタウ蛋白病理像の好発する側頭葉や海馬で $^{18}\text{F}$ THK-5105の集積がみられ、健常高齢者では同領域にプローブ集積を認めなかった。本所見から、 $^{18}\text{F}$ THK-5105を用いたPET検査によってタウ蛋白病理像の描出が可能であることが示唆された。

東北大学において探索的臨床研究を実施する予定の $^{18}\text{F}$ THK-5117はこれまでの薬理学的、薬物動態学的な特性から見て、 $^{18}\text{F}$ THK-5105に比しより明瞭なPET画像が得られるものと研究代表者らは期待している。

種々の検討において $^{18}\text{F}$ THK-5117は以下のような薬理学的特性を示した。

AD患者脳切片におけるオートラジオグラフィでは $^{18}\text{F}$ THK-5117(および $^{18}\text{F}$ THK-5105)はタウ染色法として有名なGallyas-Braak染色像ならびにリン酸化タウの抗体AT8染色像とほぼ一致した。

次により微細なオートラジオグラフィが可能となる $^3\text{H}$ 標識体を用いた試験では、 $^3\text{H}$ THK-5117はneuritic plaqueの神経突起(dystrophic neurite)の部分に強く集積しており、それはタウの免疫染色と一致していた。

AD以外のタウオパチー、すなわち前頭側頭型認知症(FTD)、進行性核状性麻痺

(PSP)、皮質基底核変性症(CBD)などの画像診断への応用の可能性を評価するために、これらの疾患の脳標本に対して $^3\text{H}$ THK-5117の結合性を検討した。その結果、THK-5117はCBDの一部のタウ病変のみに結合し、その他のタウ病変(Pick小体など)には結合しないことがわかった。

さらに、 $\alpha$ シヌクレイノパチー(レビー小体型認知症:DLB)やTDP-43プロテインパチー(FTD、進行性非流暢性失語:PNFA)の病変への結合選択性を検討したところ、THK-5117はレビー小体やTDP-43病変には結合しないことがわかった。

$^3\text{H}$ THK-5117の結合は蟻酸処理( $\beta$ シート構造を破壊)した標本では完全に消失していたのに対し、アルカリファスファターゼ処理(脱リン酸化)した標本では処理なしの場合と変わらなかった。

さらに、タウ蛋白のリピートタイプの検討では、THK-5117の染色パターンはRD3(3リピート)、RD4(4リピート)の免疫染色のパターンと一致しており、THK-5117の結合性はタウ蛋白のリピートタイプには依存しないことがわかった。

$^{18}\text{F}$ THK-5105および $^{18}\text{F}$ THK-5117注射剤製剤を1週間放置し、放射能レベルを殆ど無視できるレベルまで低下させた後、外部機関にこれらを送付し毒性試験を実施していただいた結果、両注射剤に起因すると思われる急性毒性変化は認められなかった。

更に THK-5117 標品および標識前駆体を良好な収率で、またその標識前駆体から純度良く<sup>[18F]</sup>標識 THK-5117 を合成することができた。

以上、<sup>[18F]</sup>THK-5117 はタウ特異的・選択的 PET プローブとなりうる可能性が高いと考えられ、平成 25 年度に実施される探索的臨床研究の結果が待ち遠しい限りである。

更なるプローブの最適化のために AD 患者脳切片における最適化化合物染色および脳移行性を実施し、タウ選択性の高い幾つかの化合物を見出した。

研究代表者らのタウプローブを広く国内外で普及させるためには可及的速やかに多くの研究者・研究機関（特に海外）にタウプローブ（<sup>[18F]</sup>THK-5105 および<sup>[18F]</sup>THK-5117）を配布し、競合研究者のプローブに先んじて多数の臨床例を重ね世界標準化することが必要である。このために国内外の多くの研究者・研究機関との共同研究を企画し既に一部は進行中である（臨床研究および共同研究契約締結の状況をそれぞれ添付図12および参考資料1に示した）。今後とも積極的に国内外に展開したいと考えている。

## E. 結論

オーストラリア メルボルン大学における<sup>[18F]</sup>THK-5105 の探索的臨床研究の結果、AD 患者でタウ蛋白病理像の好発する脳部

位で集積がみられた。<sup>[18F]</sup>THK-5117 はタウ特異的・選択的 PET プローブとなりうる可能性が高いと考えられ、平成 25 年度に実施される探索的臨床研究の結果が待ち遠しい限りである。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1. 論文発表

- 1) Shidahara M, Tashiro M, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Watanuki S, Hiraoka K, Miyake M, Iwata R, Tamura H, Arai H, Kudo Y, Yanai K: Evaluation of the biodistribution and radiation dosimetry of the 18F-labelled amyloid imaging probe [18F]FACT in humans. *EJNMMI Res.* 3:32-41. 2013
- 2) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavoletti M, Mulligan R S, Villemagne V L, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K., Kudo Y: Novel 18F-labeled arylquinoline derivatives for non-invasive imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine.* (Accepted) 2013
- 3) Furumoto S, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Ishikawa Y, Sugi K, Tomita N, Waragai M, Harada R, Tago T, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y: A (18)F-Labeled BF-227 Derivative as a Potential Radioligand for Imaging Dense Amyloid Plaques by Positron Emission Tomography. *Mol Imaging Biol.* (Accepted) 2013
- 4) Niu K, Guo H, Guo Y, Ebihara S, Asada M, Ohru T, Furukawa K, Ichinose M, Yanai K, Kudo Y, Arai H, Okazaki T, Nagatomi R.: Royal jelly prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro. *Journal of Gerontology: Biological Sciences.* (Accepted) 2013
- 5) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Maruyama M, Higuchi M, Yosikawa T, Arai H, Iwata R, Kudo Y, Yanai K: Comparison of the binding characteristics of [(18)F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's

disease pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 40. 125-132. 2013

- 6) Tomita N, Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Une K, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H: Brain accumulation of amyloid  $\beta$  protein visualized by positron emission tomography and BF-227 in Alzheimer's disease patients with or without diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int*. 13. 215-221. 2013
- 7) Villemagne V L, Furumoto S, Fodero-Tavoletti M, Harada R, Mulligan R S, Kudo Y, Masters C L, Yanai K, Rowe C C, Okamura N: The challenges of tau imaging. *Future Neurology*. 7. 409-421. 2012
- 8) Furukawa K, Ikeda S, Okamura N, Tashiro M, Tomita N, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H : Cardiac positron-emission tomography images with an amyloid-specific tracer in familial transthyretin-related systemic amyloidosis. *Circulation*. 125. 556-557. 2012
- 9) 工藤幸司, 荒井啓行: 脳アミロイドーシス. 編集 田村和夫. In”血液症候群 (第2版) 別冊 日本臨床” 株式会社 日本臨床社. 大阪市. pp648-652. 2013

## 2. 学会発表

### 海外学会発表

- 1) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Yoshikawa, Arai H, Yanai K, Kudo Y: Binding of the novel pet tracer [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5117 reflects the amount of tau in Alzheimer's Disease Brain. The 11<sup>th</sup> International conference on Alzheimer's & Parkinson's diseases. 2013年3月6日~10日 (3月8日ポスターセッション) イタリア (フローレンス)
- 2) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Fodero-Tavoletti M, T, Mulligan R. S, Masters C. L, Yanai K., Kudo Y, Rowe C. C, Villemagne V. L.: In vivo tau imaging in Alzheimer's Disease using [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5105. The 11<sup>th</sup> International conference on Alzheimer's & Parkinson's diseases. 2013年3月6日~10日 (3月8日ポスターセッション) イタリア (フローレンス)
- 3) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Fodero-Tavoletti M, Villemagne VL, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y: [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5105 and [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5117 as possible PET probes for in vivo detection of tau pathology in Alzheimer's disease. *Human Amyloid Imaging 2013*. (2013年1月16日~18日) 米国・マイアミ
- 4) Furumoto S, Kawauchi T, Okamura N, T ago T,

Harada R, Zhang MR, Higuchi M, Yanai K, Iwata R, Kudo Y: Novel fluorine-18labeled benzothiazole derivatives for amyloid imaging by PET. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2012 (2012年10月26日~10月31日) MiCo-Milano Congressi (イタリア・ミラノ)

- 5) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Yoshikawa T, Arai H, Kudo Y, Yanai K: Wavelength-dependent selective detection of tau pathology in Alzheimer's disease using a novel fluorescent probe THK-1188. Alzheimer's Association International Conference 2012 (2012年7月14日~19日) バンクーバーコンベンションセンター (カナダ)
- 6) Suzuki M, Tomita N, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y, Arai H: The relationships between memory impairment and dense beta-amyloid deposition reflected by BF-227. Alzheimer's Association International Conference 2012 (2012年7月14日~19日) バンクーバーコンベンションセンター (カナダ)
- 7) Villemagne V L, Furumoto S, Fodero-Tavoletti M T, Mulligan R S, Hodges J, Piguet O, Pejoska S, Kudo Y, Masters C L, Yanai K, Rowe C C, Okamura N: In vivo tau imaging in Alzheimer's disease and other dementias. Alzheimer's Association International Conference 2012 (2012年7月14日~19日) バンクーバーコンベンションセンター (カナダ)
- 8) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Fodero-Tavoletti M, Villemagne V, Iwata R, Yanai K, Kudo Y: Novel  $^{18}\text{F}$ -labeled quinoline derivatives for in vivo detection of tau pathology in Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2012 (2012年7月14日~19日) バンクーバーコンベンションセンター (カナダ)
- 9) Okamura N, Furukawa k, Tashiro M, Furumoto S, Harada R, Arai H, Kudo Y, Yanai K: [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET study in patients with dementia with Lewy bodies. 第59回米国核医学会議 SNM 2012 (2012年6月12日) 米国・マイアミ

### 国内学会発表

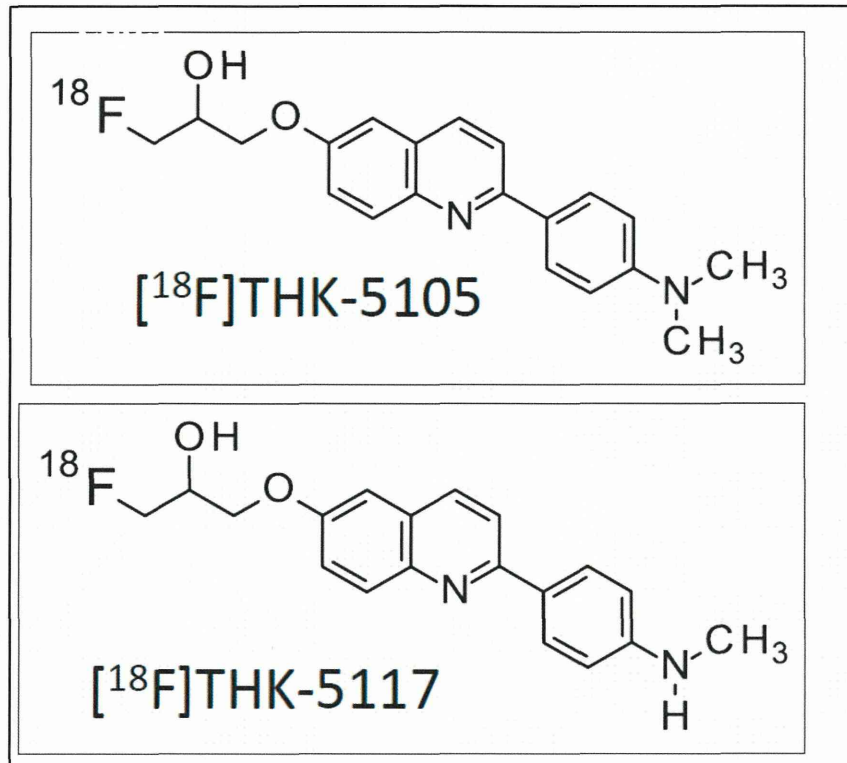
- 1) 原田龍一, 岡村信行, 古本祥三, 多胡哲郎, 吉川雄朗, 荒井啓行, 岩田錬, 谷内一彦, 工藤幸司: タウイメージングプローブ候補化合物  $^{18}\text{F}$  標識アリアルキノリン誘導体の前臨床評価. 第86回 日本薬理学会年会. 2013年3

- 月 21 日～23 日 (3 月 22 日 オーラルセッション) 福岡国際会議場
- 2) 岡村信行、原田龍一、古本祥三、吉川雄朗、工藤幸司、谷内一彦: 生体内のアミロイド線維を非侵略的に検出する近赤外蛍光プローブ X65 の開発. 第 86 回 日本薬理学会年会 2013 年 3 月 21 日～23 日 (3 月 23 日ポスター発表) 福岡国際会議場
  - 3) 古本祥三、岡村信行、多胡哲郎、原田龍一、石川洋一、岩田錬、谷内一彦、工藤幸司 2-アリアルキノリンを母核とするフッ素 18 標識タウ画像化プローブ. 第 52 回日本核医学会学術総会(2012 年 10 月 11 日～13 日) ロイトン札幌・さっぽろ芸術文化の館
  - 4) 工藤幸司、丸山将浩: 特異的プローブによるタウ及び A $\beta$  蓄積メカニズムの解明. 分子イメージング研究戦略推進プログラム 成果発表シンポジウム 2012 (2012 年 8 月 1 日) 神戸国際会議場メインホール
  - 5) 岡村信行、古本祥三、工藤幸司: 特異的プローブによるタウ及び A $\beta$  蓄積メカニズムの解明 (タウイメージング). 分子イメージング研究戦略推進プログラム 成果発表シンポジウム 2012 (2012 年 8 月 1 日) 神戸国際会議場メインホール
  - 6) 古本祥三、岡村信行、工藤幸司: 特異的プローブによるタウ及び A $\beta$  蓄積メカニズムの解明 (アミロイド イメージング) 分子イメージング研究戦略推進プログラム 成果発表シンポジウム 2012 (2012 年 8 月 1 日) 神戸国際会議場メインホール
  - 7) 原田龍一、岡村信行、古本祥三、吉川朗、工藤幸司、谷内一彦: アルツハイマー病病理像検出のための光イメージング. 分子イメージング研究戦略推進プログラム 成果発表シンポジウム 2012 (2012 年 8 月 1 日) 神戸国際会議場メインホール
  - 8) 原田龍一、岡村信行、古本祥三、吉川雄朗、谷内一彦、工藤幸司  
アルツハイマー病病理像を生体画像化するための光イメージングプローブの開発. 第 7 回日本分子イメージング学会総会・学術集会.(2012 年 5 月 24-25 日)アクトシティ浜松 (静岡県)
  - 9) 岡村信行、古本祥三、原田龍一、多胡哲郎、岩田錬、谷内一彦、工藤幸司: 新規 18F 標識プローブ THK-5105 によるタウ蛋白の生体イメージング. 第 7 回日本分子イメージング学会総会・学術集会.(2012 年 5 月 24-25 日)アクトシティ浜松 (静岡県)
  - 9) 原田龍一、岡村信行、古本祥三、吉川雄朗、谷内一彦、工藤幸司: 波長依存性蛍光プローブによるアミロイド・タウの選択的検出. 第 7 回日本分子イメージング学会総会・学術集会.(2012 年 5 月 24-25 日)アクトシティ浜松 (静岡県)
- H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
1. 特許取得  
次ページの出願が国際公開されました。  
(2013 年 4 月以降、次ページ特許を複数の国に各国移行させる予定)
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

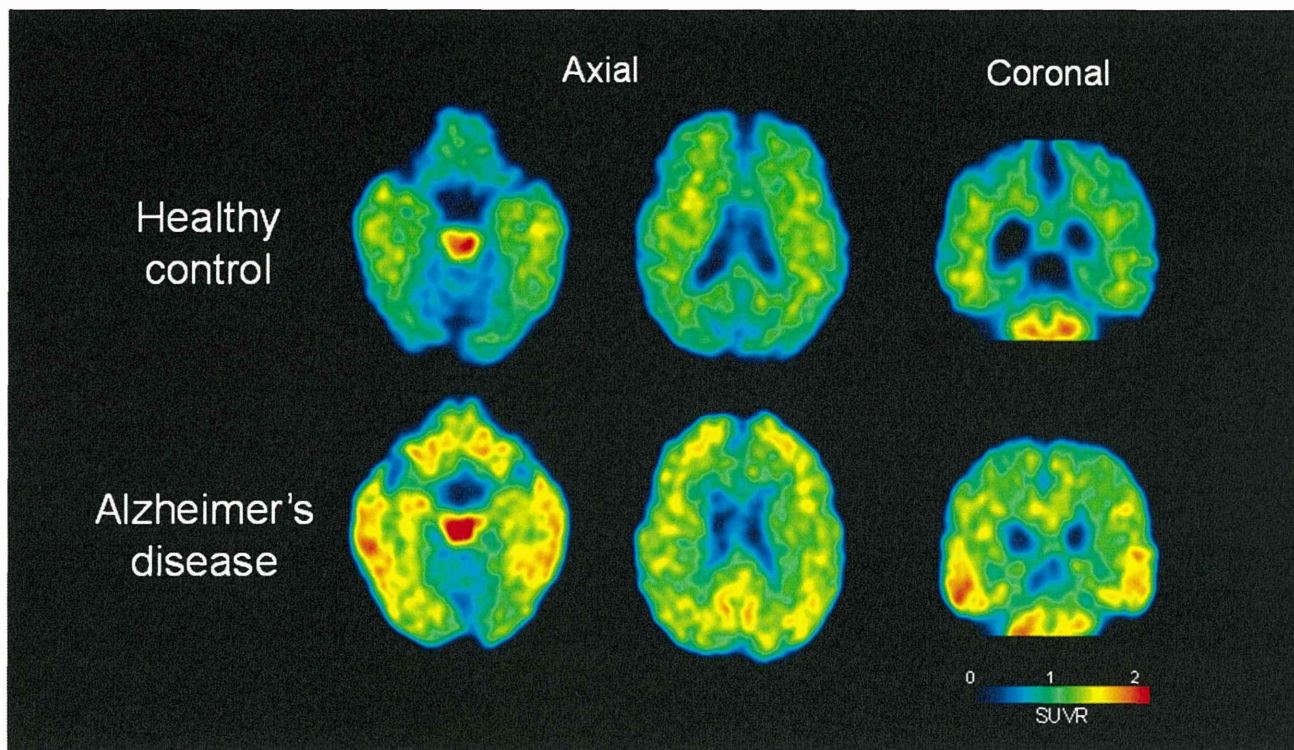
特許出願状況

以下の出願が国際公開されました。

発明の名称	発明者	出願登録区分	出願番号 (出願日)	出願区分	出願国	登録番号(登録日)	メモ
タウイメーキング プローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	出願	PCT/JP2011/0 74930 (2011 年10月28日)	P C T	日本		国際公開番号 <b>WO2012/057312</b>  公開日 <b>2012年5月3日</b>

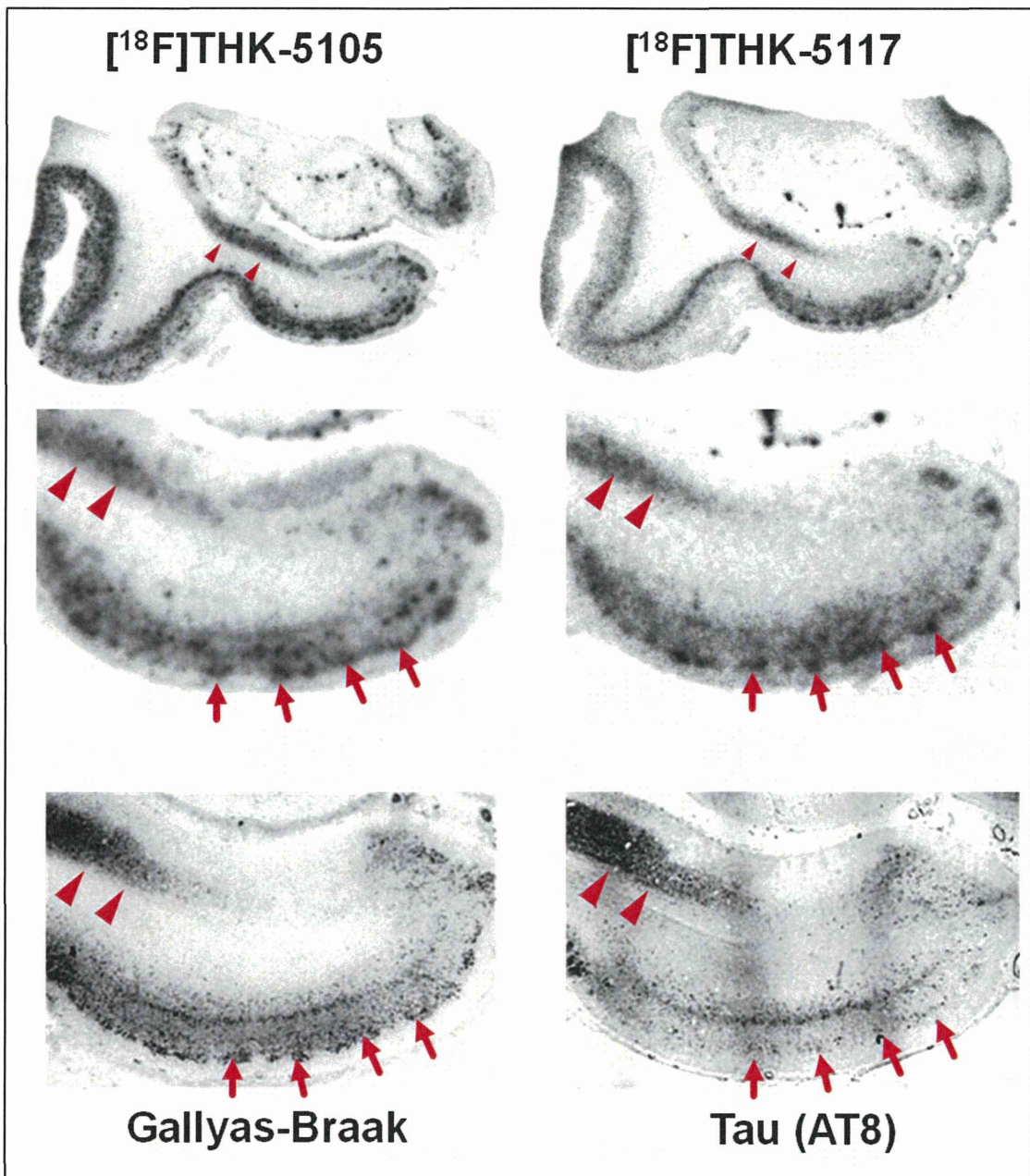


添付図 1. [<sup>18</sup>F]THK-5105 および [<sup>18</sup>F]THK-5117 の化学構造



添付図 2. アルツハイマー病患者における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$  PET 画像  
(投与後 80~100 分の加算画像)

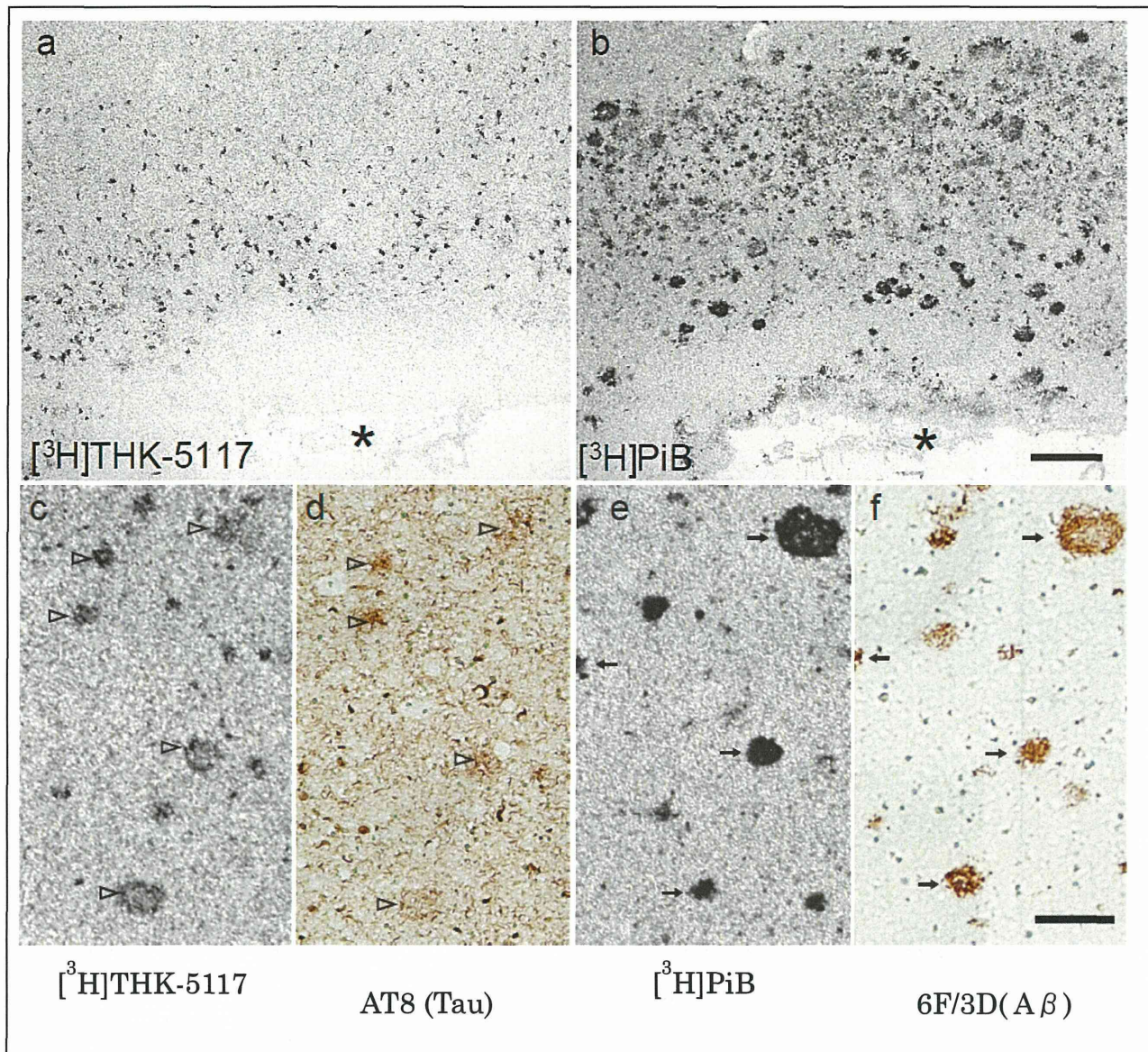
健常高齢者 (Healthy control) の脳画像 (上) と比較して、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease) 患者の脳画像 (下) では側頭葉を中心に $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$  の顕著な集積が認められた (オーストラリア・メルボルン大学にて実施)



添付図 3. アルツハイマー病患者脳切片における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$  および $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$  のオートラジオグラフィと Gallyas-Braak 染色ならびに抗リン酸化タウ抗体 (AT8) 染色。

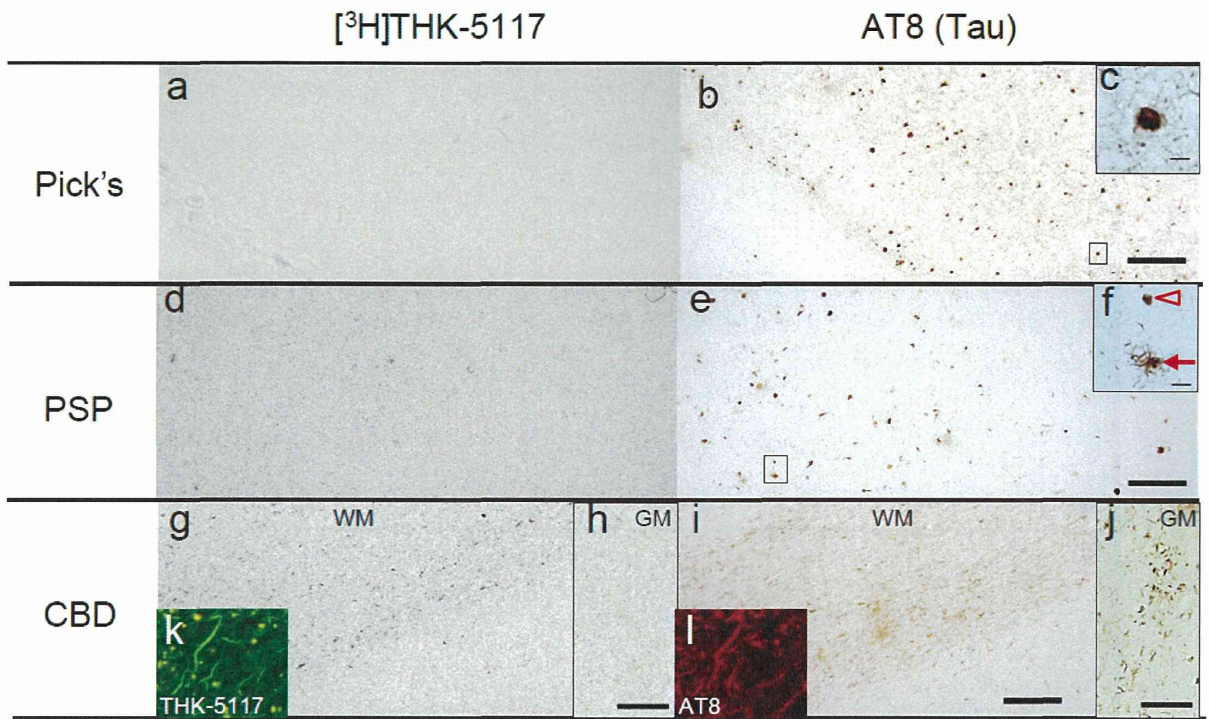
$[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$  および $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$  のオートラジオグラフィ像はタウ染色として有名な Gallyas-Braak 染色像ならびにリン酸化タウの抗体 AT8 染色像とほぼ一致した。





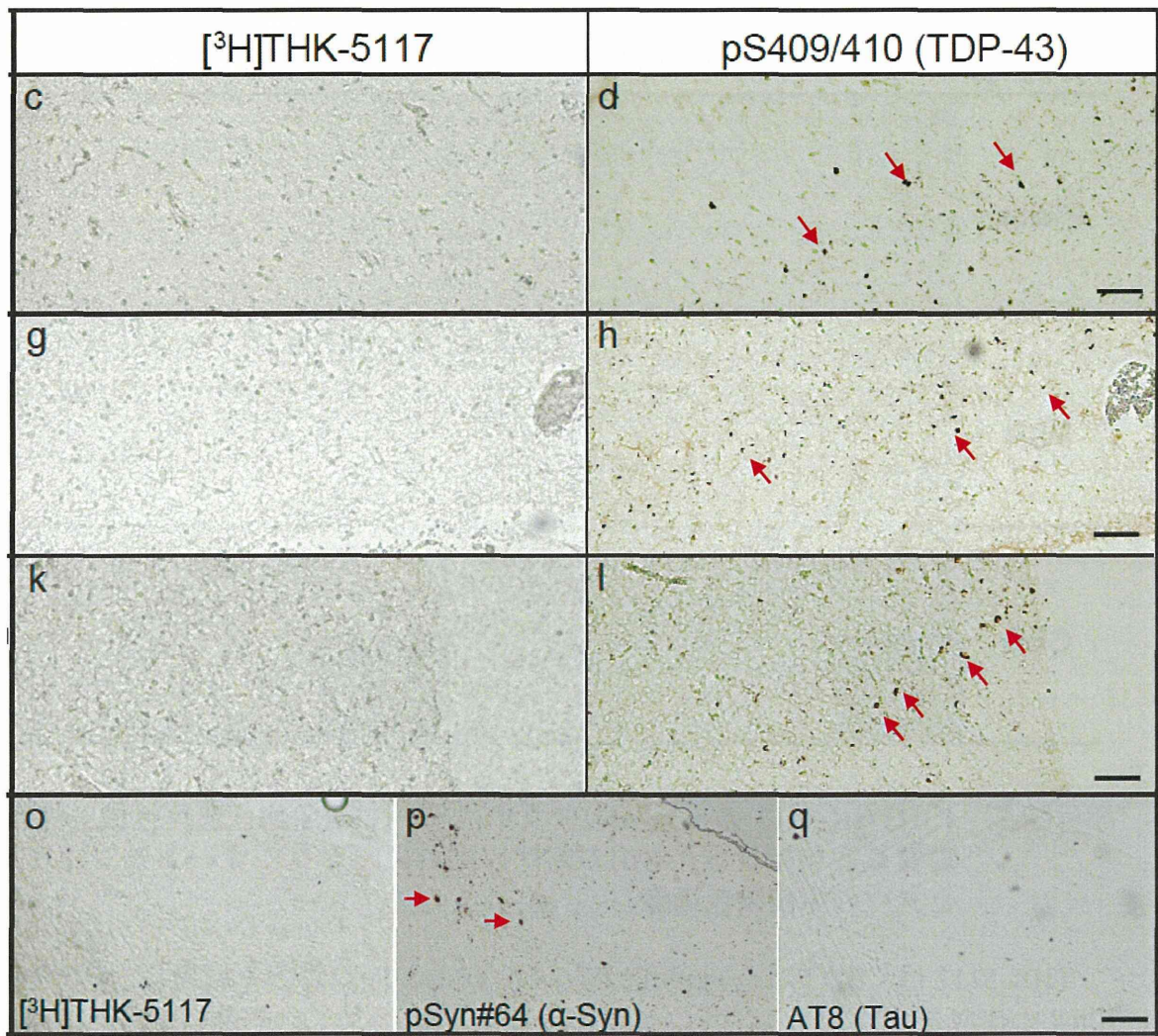
添付図 4.  $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$  (上段左および下段最左)、 $[^3\text{H}]\text{PiB}$  (上段右および下段左から 3 枚目) の AD 脳におけるマイクロオートラジオグラフィ画像と隣接切片における抗タウ抗体 (下段左から 2 枚目) ならびに抗  $\text{A}\beta$  抗体 (下段最右) による免疫染色画像。

$[^3\text{H}]\text{THK-5117}$  の標本では、多くの神経原線維変化が観察され、 $[^3\text{H}]\text{PiB}$  の標本で見られる老人斑は観察されなかった。さらに、 $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$  は neuritic plaque の神経突起の部分 (矢じり) に強く集積しており、それはタウの免疫染色と一致していた。矢印:  $\text{A}\beta$  プラーク、\*: 隣接切片で同じ場所を示す目印



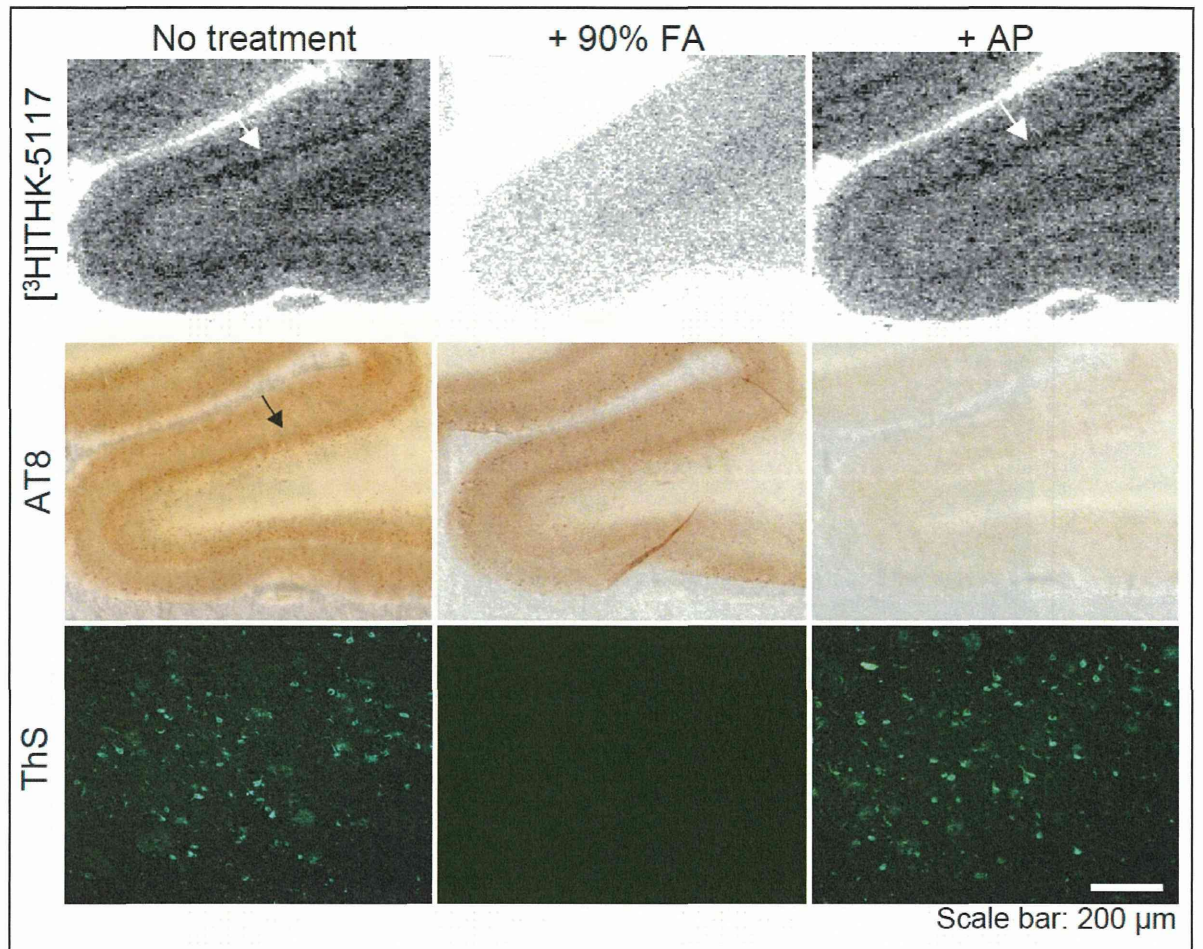
添付図 5.  $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$  の non-AD タウオパチー(Pick's 病、進行性核上性麻痺(PSP)、皮質基底核変性症(CBD)の脳切片におけるマイクロオートラジオグラフィ画像とタウの免疫染色画像。

THK-5117 は CBD の argyrophilic thread と coiled body にのみ結合し、その他のタウ病変 (Pick 小体など) には結合しない。c: Pick's 病の Pick 小体、e: PSP の tuft-shaped astrocyte (矢印) と globose tangle (矢じり)、j: CBD の astrocytic plaque。THK-5117 の蛍光染色画像(k)において CBD の argyrophilic thread が確認でき、タウの免疫染色画像(l)と一致する。



添付図 6.  $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$  の TDP-43 プロテインパチー（最上段と 2 段目：進行性非流暢性失語 PNFA、3 段目：FTD）、 $\alpha$  シヌクレインパチー（4 段目：DLB）脳切片におけるマイクロオートラジオグラフィ画像と TDP-43、タウ、 $\alpha$  シヌクレインの免疫染色画像。

$[^3\text{H}]\text{THK-5117}$  は  $\alpha$  シヌクレイン病変であるレビー小体や TDP-43 病変には結合しない。



添付図 7.  $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$  のギ酸処理あるいは脱リン酸化処理した AD 脳切片におけるオートラジオグラフィ画像と抗リン酸化タウ抗体(AT8)による免疫染色画像と  $\beta$  シート構造に結合する Thioflavin-S の染色画像。

THK-5117 は主にタウ病変の  $\beta$  シートコンフォメーションを認識しているが、タウ蛋白のリン酸基はその結合に関与していない。

FA:ギ酸、AP:アルカリフォスファターゼ（脱リン酸化酵素）。矢印：タウ病変の分布