

添付図 8. 同一切片における THK-5117 の蛍光染色画像とタウ蛋白のリピードドメインに対する抗体(RD3, RD4)の免疫染色画像。

THK-5117 の染色パターンは RD3, 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ドタイプには依存しない。

矢印：THK-5117 染色陽性構築物（上段左または下段左）と抗 RD3（上段右）または RD4（下段右）抗体染色陽性構築物とがそれぞれ一致していることを示している。

5. 要約

化合物 05 (注射剤) の急性静脈内投与毒性を検討するために、6 週齢の ICR 系雌雄マウス (CrIj:CD1(ICR)) を用い、化合物 05 (注射剤) を単回静脈内投与した。使用動物数は各群雌雄 5 匹とし、投与用量は 0.5 および 5 mL/kg とした。投与液の調製は 0.5 mL/kg 群のみ実施し、生理食塩液で原液を 10 倍希釈した。5 mL/kg 群には原液をそのまま投与し、対照群には生理食塩液を投与した。投与経路は尾静脈とし、投与液を毎分約 1 mL の速度で、体重 1 kg あたり 5 mL を投与した。検査項目としては、一般状態、体重および剖検を実施した。

投与の結果、死亡例はなく、一般状態、体重推移および剖検にも異常は認められなかった。

本試験条件下、化合物 05 (注射剤) を 0.5 および 5 mL/kg の用量で雌雄のマウスに単回静脈内投与しても、被験物質投与に起因した急性毒性変化は認められないと結論する。

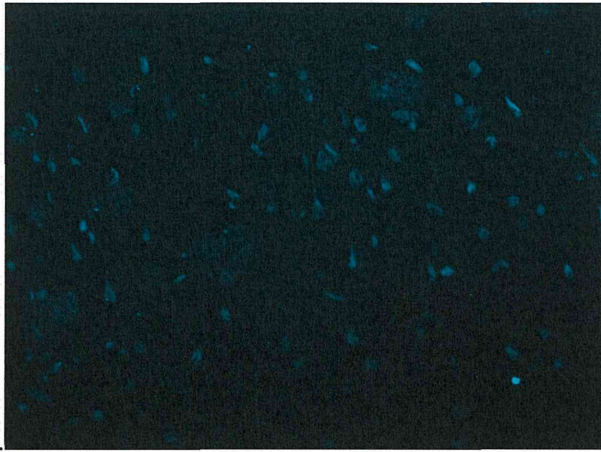
5. 要約

化合物 17 (注射剤) の急性静脈内投与毒性を検討するために、6 週齢の ICR 系雌雄マウス (CrIj:CD1(ICR)) を用い、化合物 17 (注射剤) を単回静脈内投与した。使用動物数は各群雌雄 5 匹とし、投与用量は 0.5 および 5 mL/kg とした。投与液の調製は 0.5 mL/kg 群のみ実施し、生理食塩液で原液を 10 倍希釈した。5 mL/kg 群には原液をそのまま投与し、対照群には生理食塩液を投与した。投与経路は尾静脈とし、投与液を毎分約 1 mL の速度で、体重 1 kg あたり 5 mL を投与した。検査項目としては、一般状態、体重および剖検を実施した。

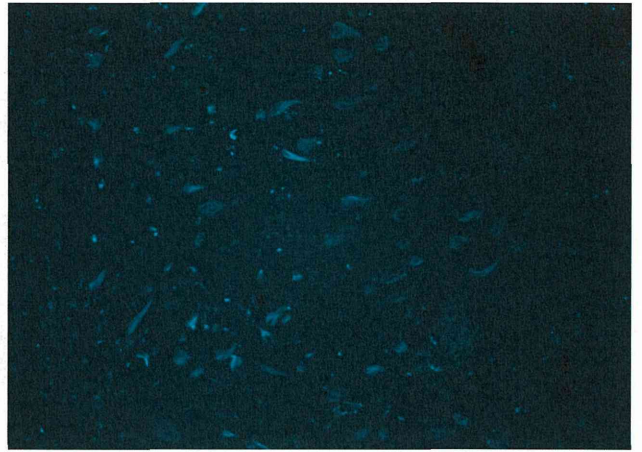
投与の結果、死亡例はなく、一般状態、体重推移および剖検にも異常は認められなかった。

本試験条件下、化合物 17 (注射剤) を 0.5 および 5 mL/kg の用量で雌雄のマウスに単回静脈内投与しても、被験物質投与に起因した急性毒性変化は認められないと結論する。

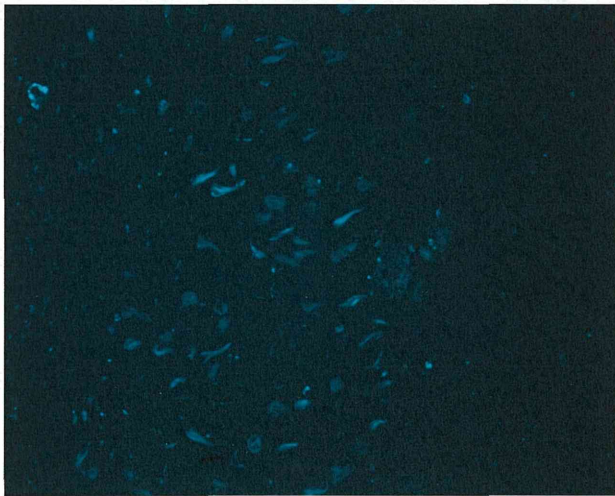
添付図 9. 05 (上段 ; THK-5105 注射剤) および 17 (下段 ; THK-5117 注射剤) の毒性試験結果の要約



THK-6241



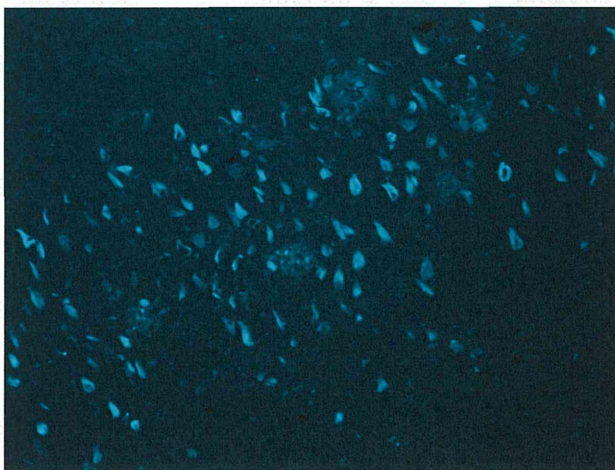
THK-6253



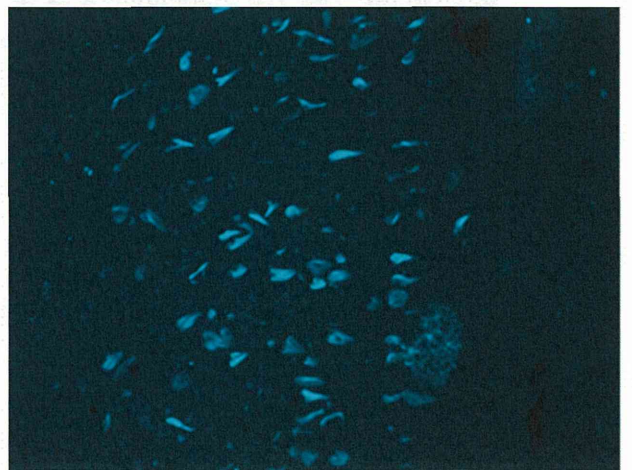
THK-6262



THK-6277



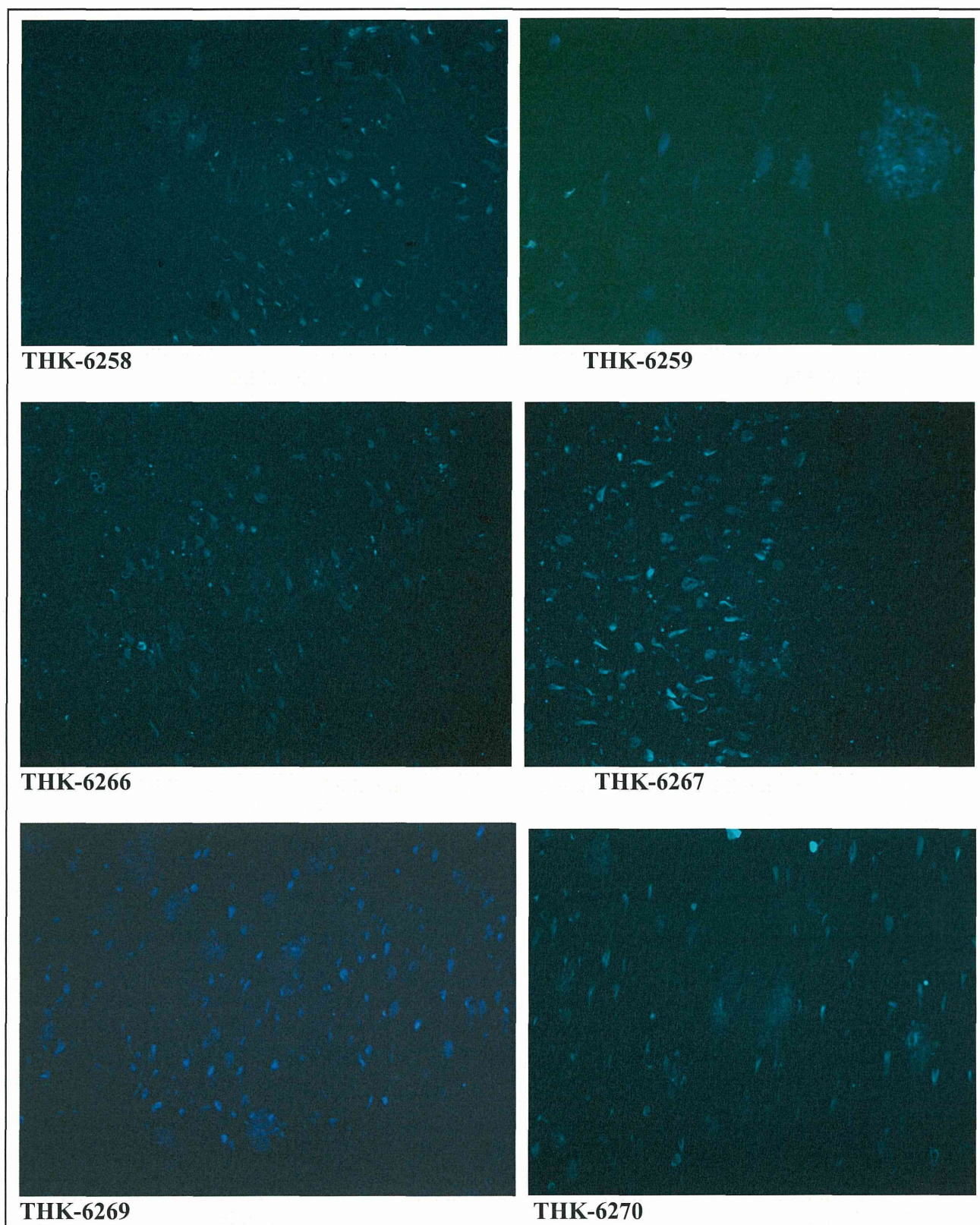
THK-6247



THK-6264

添付図 11-1. AD 患者脳切片における最適化化合物による染色像

THK 番号は正式の番号を暗号化して示してあります。



添付図 11-2. AD 患者脳切片における最適化化合物による染色像

THK 番号は正式の番号を暗号化して示してあります。

	2012 下期	2013 上期	2013 下期	2014 上期	2014 下期	
[¹⁸F] THK-5105 臨床研究						
Melbourne大						
米 Massachusetts General Hospital		交渉中				
[¹⁸F] THK-5117臨床研究						
東 北 大 学						
米 Molecular Neuro-Imaging						
米 NFL Neurological Center						
スウェーデン Karolinska Institute						
放射線医学総合研究所						
国立精神・神経医療研究 センター						

添付図12. [¹⁸F]TH-5105および[¹⁸F]TH-5105の国内外研究機関との臨床研究に関する共同研究

東北大学の矢印が途中で切れているのはこの期間 研究用PET施設の改修工事のため。

アメリカン フットボール選手は現役時代の脳損傷のため、リタイア後脳内タウの蓄積の結果、認知症に陥ることが多いと言われている。NFL（ナショナル フットボール リーグ）Neurological Center より共同研究の申し込みがあった。

参考資料1. [¹⁸F]TH-5105および[¹⁸F]TH-5105の国内外研究機関との臨床研究
に関する契約の状況

	共同研研究契約の状況
[¹⁸F]THK-5105	
Melbourne大	契 約 済
米 Massachusetts General Hospital (MGH)	MGHは共同研究で得られた知財は総てMGHに属するとの主張。東北大学知財が交渉中
[¹⁸F]THK-5117	
米 Molecular Neuro Imaging	契約済
米 NFL Neurological Center	契約書 東北大病院・研究協力係にて チェック中
スウェーデン Karolinska Institute	契約書 東北大病院・研究協力係にて チェック中
放射線医学総合研究所	契約済
国立精神・神経医学研究センター	2013年6月4日面談の予定。直ちに契約書を交わし、共同研究に入る予定。

添付表 1. [³H]THK-5117 および[³H]PiB の A β -free/tau-rich (NAD2)、A β -rich(AD5) 脳ホモジネートに対する結合親和性評価。

	K_d (nM)		B_{max} (pmol/g tissue)	
	NAD2	AD5	NAD2	AD5
THK-5117	4.49 \pm 0.75	123.2 \pm 25.2	354.2 \pm 16.1	3150 \pm 424
PiB	n.d.	4.31 \pm 0.46	n.d.	2982 \pm 88

[³H]THK-5117 は A β -free/tau-rich な脳である NAD2 に対して、 $K_d = 4.49$ nM と高い結合親和性を示し、その一方で、A β -rich な脳である AD5 に対しては $K_d = 123$ nM と低い結合親和性を示した。アミロイド(ないしは A β) イメージング プローブとして知られている [³H]PiB は、A β -free/tau-rich な脳である NAD5 には結合性を示さず、A β -rich な脳である AD5 に対しては $K_d = 4.31$ nM と高い結合親和性を示した。

添付表 2. 最適化化合物の脳移行と脳からのウォッシュアウト

	%ID/g 脳 (mean)	
	2 分後	30 分後
THK-6277	5.42	0.42
THK-6247	6.15	0.70
THK-6264	4.86	3.06
THK-6266	8.33	4.47
THK-6267	4.40	0.56
THK-6269	3.42	0.39
THK-6270	5.12	0.79

使用動物；正常雄性マウス、 投与ルート；静脈内、N=4

%ID/g 脳：投与された化合物のトータル量を 100%として
脳内化合物含量をHPLCで測定。脳内%を算出
して、脳の重量で除した値。

プローブの特性として静脈内投与後速やかに脳へ移行し、その後もまた速やかに脳からウォッシュアウトされることが求められる（但し正常動物の場合）。当然 AD 患者およびタウTgマウスでは化合物はタウ病理像に長く結合し、それ以外からは速やかにウォッシュアウトされることが求められる。

その意味で THK-6264 および THK-6266 以外の最適化化合物は理想的な特性を有していた。

THK 番号は正式の番号を暗号化して示してあります。

分 担 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 分担研究報告書

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

— ^{18}F THK-5117 の前臨床評価—

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
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

研究要旨： タウイメージング用プローブ候補化合物 ^{18}F THK-5117 の前臨床評価を実施した。 ^{18}F THK-5117 はタウ蛋白線維に対して高い結合親和性を示し、アルツハイマー病患者脳切片においてタウ蛋白病理像へ選択的に結合した。マウスにおける ^{18}F THK-5117 静脈内投与後の体内動態は優れており、高い脳移行性と正常組織からの速やかなクリアランス特性を示した。またマウスにおける単回投与毒性試験の結果から、THK-5117 は PET プローブとして十分な安全域を有することが確認された。 ^{18}F THK-5117 を用いた臨床研究を本年度中に東北大学で実施する予定である。また姉妹化合物である ^{18}F THK-5105 の臨床研究を海外で実施し、タウ蛋白病理像へのプローブの結合を示唆する画像所見が得られた。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) の二大病理像である老人斑・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 AD 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化合物である $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の臨床応用へ向けた準備として、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の前臨床評価を実施した。

B. 研究方法

1. タウ蛋白に対する結合親和性の検討

異なる濃度 (0.1–250 nM) の $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ と合成蛋白線維、脳ホモジネートを反応させ、その後、フィルターに吸着させたサンプルの放射能濃度を計測することによって、結合解離定数 (Kd) を算出した。データ解析には GraphPad Prism ソフトウェアを使用した。

2. オートラジオグラフィーによる検討

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ (濃度 5 nM) を脳切片に滴下し、室温で 10 分間反応させた。その後、蒸留水、50% エタノールにて洗浄し、乾燥させた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 (富士フイルム) にて画像の読み

取りを行った。

3. 脳血液関門透過性の評価

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 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。

4. マウスにおける単回投与毒性試験

THK-5117 をマウスに 0.1 mg/kg、1 mg/kg の用量で単回投与し、2 週間の観察期間においてマウスの死亡の有無、臨床症候、体重のモニタリング、血液検査、病理組織検査を実施した。

5. 被ばく線量の推定

正常 (ICR) マウスにおいて $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 投与後の全身臓器への体内分布を計測し、MIRD 法を用いて、ヒトに投与した際の被ばく線量を推定した。

C. 研究結果

1. タウ蛋白及び AD 脳病理組織への結合特性の検討

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の合成蛋白線維、AD 患者脳病理サンプルとの結合親和性を評価した。その結果、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ のタウ蛋白線維に対する結合親和性を示す Kd 値は 6.8 nM であり、アミロイド β 線維 (Kd 値

14.4 nM) よりも相対的に高い結合親和性を示した。またタウ蛋白線維を高濃度を含む AD 患者海馬のホモジネートに対しても、Kd 値 5.19 nM と高い結合親和性を示した。

2. オートラジオグラフィーによる結合選択性の評価

[¹⁸F]THK-5105 および [¹⁸F]THK-5117 を AD 患者内側側頭葉脳切片に滴下し、オートラジオグラフィーにて結合性を評価した (図 1)。その結果、海馬 CA1 や嗅内皮質などの領域で、タウ蛋白病理像と一致した選択的な結合像が確認された。一方、AD 患者の小脳において特異的結合像は観察されず、また健常高齢者の脳組織においても目立った特異的結合は認められなかった。

3. マウスにおける投与後の脳内分布

正常マウスに対して [¹⁸F]THK-5117 静脈内投与後の脳組織濃度を算出した。その結果、投与 2 分後の脳集積率は 6.06 %ID/g と速やかに脳組織内へ移行し、現在臨床で使用されている脳イメージング用薬剤と同等の高い脳移行性を示した。また投与 60 分後の脳集積率は 0.26 %ID/g ときわめて低く、姉妹化合物である [¹⁸F]THK-5105 よりも正常組織からのクリアランスが良好であった。

4. 単回投与毒性試験

THK-5117 をマウスに単回投与し、その毒性を評価した。THK-5117 投与後 2 週間の観察期間において、マウスの死亡は確認されず、また臨床症候、体重、血液検査、病理組織検査にて薬剤投与に関連した異常は観察されなかった。この結果から、THK-5117 は PET 検査時に想定される臨床での投与量の 10,000 倍以上の安全域を有すると考えられた。また ¹⁸F 標識合成後の注射剤をマウスに 0.5 および 5 mL/kg の投与量で単回投与し、その毒性も同様に評価した。その結果、薬剤投与に関連したマウスの死亡は確認されず、またいかなる異常所見も認められなかった。

5. 推定被ばく線量

MIRD 法により [¹⁸F]THK-5117 の被ばく線量を推定した結果、全身の実効線量当量は 14.7 μSv/MBq (男)、19.5 μSv/MBq (女) であった。検査時の投与量を 185 MBq (5 mCi) に設定した場合、全身の実効線量は 2.7 mSv (男)、3.6 mSv (女) と推定された。

6. [¹⁸F]THK-5105 の臨床研究

AD 患者を対象とした [¹⁸F]THK-5105 の臨床研究をオーストラリア・メルボルン大学にて開始した。図 2 に示すように、AD

患者でタウ蛋白病理像の好発する側頭葉や海馬で本プローブの集積がみられ、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}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。

D. 考察

本研究の結果から、 ^{18}F THK-5117はタウ蛋白への結合性、静注投与後の体内動態に優れており、タウイメージング用PETプローブに適していると考えられた。平成25年度から ^{18}F THK-5117を用いた臨床研究を東北大学で実施予定である。 ^{18}F THK-5117は ^{18}F THK-5105と同等の結合親和性を示しつつ、正常脳組織からの排出がより速やかであるため、病変部のコントラスト向上、検査時間の短縮が期待できる。

E. 結論

^{18}F THK-5117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。

F. 研究発表

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 ^{18}F -labelled amyloid

imaging probe ^{18}F 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 ^{18}F -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, Ohrui 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 β 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 F] T H K -5117 reflects the amount of tau in Alzheimer's Disease Brain. The 11th 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 F] T H K -5105. The 11th 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: [18F]THK-5105 and [18F]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, Tago 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 18F-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: [11C]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 18F 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 β 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 β 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 β 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、吉川雄朗、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)

G. 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

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 W02012/057312 公開日 <u>2012年5月3日</u>

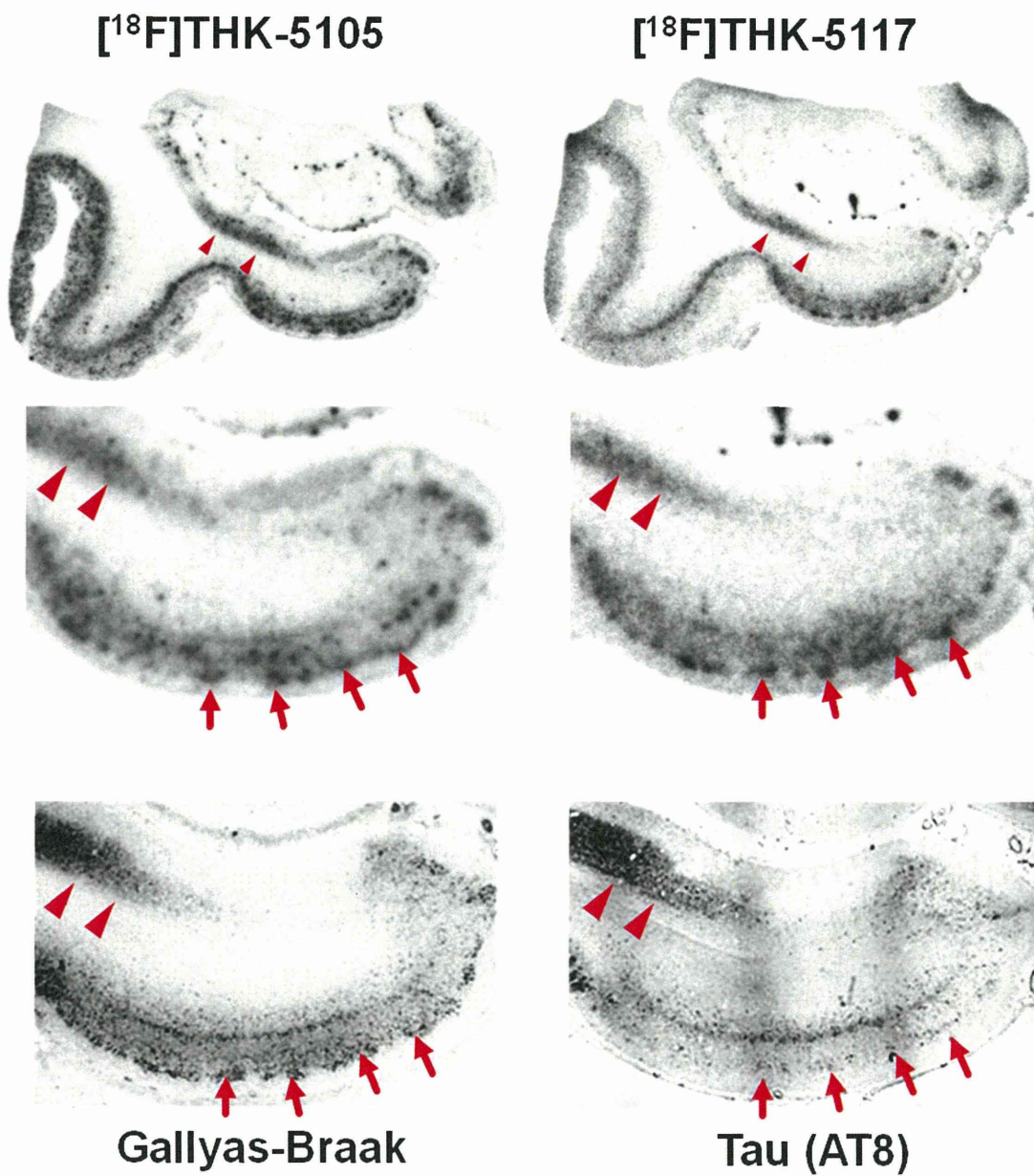


図1 アルツハイマー病患者海馬脳切片における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ のオートラジオグラフィ像

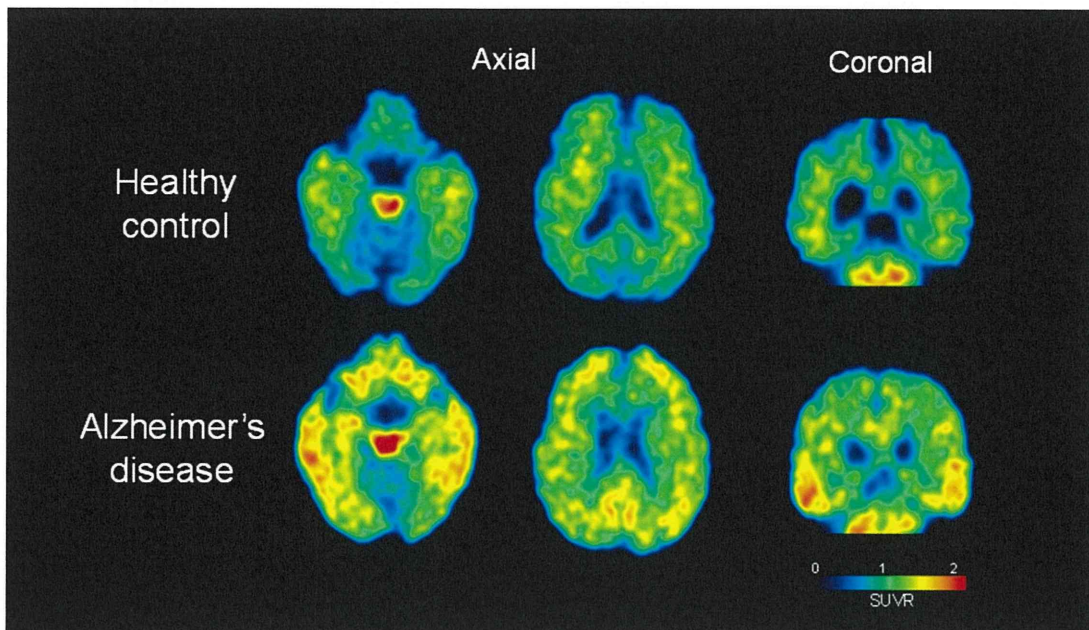


図2 アルツハイマー病患者における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ PET 画像（投与後 80~100 分の加算画像）
 健常高齢者（Healthy control）の脳画像（上）と比較して、アルツハイマー病（Alzheimer's disease）
 患者の脳画像（下）では側頭葉を中心に $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ の顕著な集積を認める（オーストラリア・
 メルボルン大学オースチン病院で実施）

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 分担研究報告書

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

—THK-5117 の結合親和性・選択性および結合様式の検討—

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
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	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

研究要旨：タウイメージング用プローブ候補化合物 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ のタウ病変への結合性・選択性およびその結合様式について検討した。 $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ はタウ病変に高い結合親和性を示し、脳標本を用いたオートラジオグラフィーでは、 $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ の AD 脳の神経原線維変化への選択的な結合性が認められた。その結合様式は主にタウ病変の β シートコンフォメーションであり、タウ蛋白のリン酸化、微小管結合リピートの数には依存しないことがわかった。

A. 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 β 蛋白 ($\text{A}\beta$) による初期病

変の検出感度がきわめて高く、 $\text{A}\beta$ 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 $\text{A}\beta$ 蓄積量を計測す