

201308008A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 工藤 幸司

平成26年（2014年） 5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 臨床研究推センター）

II. 分担研究報告

1. [¹⁸ F] THK-5117の探索的臨床評価-----	27
---	----

岡村信行（東北大学医学系研究科）

2. THK-5117の光学異性体の結合特性の検討-----	41
--------------------------------	----

工藤 幸司（東北大学病院 臨床研究推センター）

3. 臨床用 [¹⁸ F] THK-5117注射剤の製造法の確立-----	53
---	----

古本祥三（東北大学サイクロトロンRIセンター）

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 25 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 臨床研究推進 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	東北大学サイクロトロン RI センター・核薬学部・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：平成25年度、東北大学における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の探索的臨床研究の結果、アルツハイマー病（AD）患者でタウ蛋白病理像の好発する側頭葉や海馬で $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の集積がみられた。健常高齢者とAD患者間で最も差がみられた脳部位は側頭葉であった。また同一AD患者を用い $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ との集積パターンを比較すると、両プローブの集積には大きな差がみられた。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の集積はタウとADの臨床症状顕在化に関する研究として有名な「葛原・井原学説（脳神経：41.465-470.1989）」を裏付けていた。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の光学異性体のうち、(S)体の方が(R)体よりもタウに対する結合性が高かった。臨床使用に耐えうる $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 注射剤の自動合成装置製造法を確立し、安定的に臨床PET検査用途に同薬剤を供給することが可能となった。

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。

昨年度 (3年計画の1年目) の総括・分担報告書では研究代表者らによって開発された $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ (化学構造は図1) の探索的臨床研究がオーストラリア・メルボルン大学において実施された結果、AD患者においてタウ蛋白病理像の好発する側頭葉や海

馬で $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ の集積がみられることを報告した。

本報告では当該課題の3年計画の2年目の進捗状況の概略を述べる。

本年度は $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ の類縁体であり、これまでの薬理的、薬物動態学的な特性から見て、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ に比しより明瞭な PET 画像が得られるものと期待される $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ (化学構造は図 1) の探索的臨床研究を東北大学において実施したので、その結果を報告するとともに、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の光学異性体 (S 体および R 体) の薬理作用および臨床用 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 注射剤の製造法につき検討したので報告する。

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. 東北大学における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の探索的臨床研究

AD 患者 8 名 (年齢 79.8 ± 10.6 歳、男性 2 名、女性 6 名、MMSE スコア 18.5 ± 4.6 点) および健常高齢者 6 名 (年齢 73.0 ± 5.1 歳、男性 4 名、女性 2 名、MMSE スコア 28.7 ± 1.6) を対象とした。PET 検査は東北大学サイクロトロン RI センターにおいて実施した。また同一被検者で $[^{11}\text{C}]\text{PiB-PET}$ スキャンを実施した。

AD患者においてタウ病変が存在しないとされている小脳皮質を参照領域として、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 投与後60～80分あるいは $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 投与後40～70分の平均SUV値の対小脳比 (SUV ratio) を算出した。

2. 脳ホモジネートを用いたTHK-5117光学異性体の結合実験

タウリッチAD脳ホモジネート標本における $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ の結合に対する (S) および (R) THK-5117 (図6) の阻害作用を検討した。

3. (S)および(R) $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ オートラジオグラフィ

(S)および(R) $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 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. 臨床用 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 注射剤の製造法

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の臨床応用を実現するために、標識合成装置を使用した臨床用 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 注射剤の製造法を検討した。

5. 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、種々の薬理作用を検討した。

(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. 東北大学における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の探索的臨床研究

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 投与50-60分後のPET画像、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 投与40-70分後のPET画像を図2に示した。AD患者における $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ の集積は、過去の報告と同様、前頭葉や楔前部で顕著であり、大脳皮質の広い範囲でびまん性の集積を示した。これに対し $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の集積は側頭葉および海馬で相対的に優位であり、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ の集積パターンとは大きく異なっていた。

健常人に比べてAD患者で有意に $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の集積上昇がみられたのは、側頭葉、海馬、海馬傍回、頭頂葉、外側後頭葉、眼窩前頭皮質、後部帯状回であった(図3)。健常高齢者では海馬における集積が側頭葉や他の大脳皮質に比べて高かった(図3)。

部分容積効果の補正を行った画像では、内側側頭葉領域における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の集積が明瞭に観察された。また認知症重症化に伴う $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 集積量および集積範囲の拡大も顕著であった(図4)。

海馬における部分容積効果補正後の $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ SUVR値は、AD患者の海馬容積と有意な負の相関を示しが、一方、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ の集積量は認知症重症度や海馬容

積と相関しなかった(図5)。

2. 脳ホモジネートを用いた THK-5117 光学異性体の結合実験

タウリッチ AD 脳ホモジネート標本における $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ の結合に対する(S)- THK-5117 の阻害作用は(R)- THK-5117 のそれより高かった (K_i はそれぞれ 9.4 ± 3.4 および 25.7 ± 6.2 nM、図7)。

3. (S)および(R) $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ オートラジオグラフィ

両光学異性体ともにAD患者脳の嗅内皮質近傍の分子層ではクラスター状の、灰白質の深い層ではラミナー状の集積分布が確認され、その集積分布はタウの免疫染色、タウの病理像を特異的に染色するガリアスブランク染色の染色パターンと良く一致した。その一方で、アミロイド選択的なPETプローブであるPiBの集積パターン(灰白質上に細かいスポットがびまん性に見られる)とは明らかに異なっていた(図8)。

4. 臨床用 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 注射剤の製造法

一連の製造工程の各条件を最適化した結果、一度の製造で複数回の臨床PET撮像が可能となる十分な放射エネルギーを製造できた。また、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 注射剤の放射化学的純度、比放射能、安全性、残留溶媒は、臨床使用するための基準をクリアーしていた(図9、10)。

5.更なる化合物の最適化

図11 にAD患者脳切片における代表的な最適化化合物 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5}_{\text{XYZ}}$ のオートラジオグラフィのデータを示した。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5}_{\text{XYZ}}$ は $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ を凌ぐ優れた性質を有していた。

D. 考察

東北大学における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 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 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の集積がみられた。健常高齢者とAD患者間で最も差がみられた脳部位は側頭葉であった。

タウとAD症状の顕在化に関する研究に「タウの蓄積が海馬、海馬傍回にとどまる段階ではADに陥らないが、側副溝を越えて側頭葉に達するとADに陥る」とする有名な「葛原・井原学説（脳神経：41.465-470.1989）」がある（参考資料1）。

「葛原・井原学説」に従えば健常高齢者では側頭葉に殆どタウイメージングプローブの集積はない筈であり、最も健常高齢者とAD患者間で最も顕著な差がみられるのは側頭葉の筈である。また海馬においては健常高齢者においてもAD患者ほどではないがタウの蓄積がみられる筈である。

図3で示したように側頭葉（図3ではInferior Temporal:下部側頭葉）における

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ のSUVRはまさに「葛原・井原学説」を裏付けており、また、海馬においても「葛原・井原学説」の通りであった。

参考資料2で示したMorris & Price (J Neurosci. 17.101-118. 2001)によればアルツハイマー病特有の臨床症状が顕在化される(CDR3)と側頭葉にタウ病変が現れるが、それ以前では同部位にタウ病変はほとんど見られないと報告されている。これは「葛原・井原学説」と同じ所見であり、当然のことながら図3の側頭葉における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ のSUVRはまた、Morris & Priceの報告をも裏付けていた。

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ にはSとRの2つの光学異性体がある。AD患者脳ホモジネートを用いた試験ではS体の方がタウに対する結合性が高かったが、オートラジオグラフィでは両異性体間で差は見られなかった。

また、臨床使用に耐えうる $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 注射剤の自動合成装置製造法を確立し、安定的に臨床PET検査用途に同薬剤を供給することが可能となった。

図11では更なる最適化化合物として $[^{18}\text{F}]\text{THK-5}_{\text{XYZ}}$ を紹介したが、研究代表者らはこれ以外にも優れた特性を有する複数の最適化化合物を確認している。トータルすればかなりの臨床応用が可能なプローブ候補があるが、あくまでも臨床試験結果を基

に次に進める（＝治験に供する）プローブを決したいと考えている。

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^[18F]THKタウプローブ（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（^[18F]THK-5117に関して臨床研究を実施中または計画中の共同研究機関を図12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

平成25年度、東北大学における^[18F]THK-5117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^[18F]THK-5117の集積がみられた。健常高齢者とAD患者間で最も差がみられた脳部位は側頭葉であった。また同一AD患者を用い^[11C]PiBとの集積パターンを比較すると、両プローブの集積には大きな差がみられた。^[18F]THK-5117の集積はタウとADの臨床症状顕在化に関する研究として有名な「葛原・井原学説（脳神経：41.465-470.1989）」を裏付けていた。^[18F]THK-5117の光学異性体のうち、(S)体の方が(R)体よりもタウに

対する結合性が高かった。臨床使用に耐えうる^[18F]THK-5117注射剤の自動合成装置製造法を確立し、安定的に臨床PET検査用途に同薬剤を供給することが可能となった。

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) Okamura N, Furumoto S, Federo-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pejoska S, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Villemagne VL: Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using ^{18F}-THK-5105 PET. *Brain*. doi:10.1093/brain/awu064.
- 2) Federo-Tavoletti MT, Furumoto S, Taylor L, McLean CA, Mulligan RS, Birchall I, Harada R, Masters CL, Yanai K, Kudo Y, Rowe CC, Okamura N, Villemagne VL: Assessing THK523 selectivity for tau deposits in Alzheimer's disease and non Alzheimer's disease tauopathies. *Alzheimers Res Ther* 26.11-19.2014
- 3) Tago T, Furumoto S, Okamura N, Harada R, Ishikawa Y, Arai H, Yanai K, Iwata R, Kudo Y.: Synthesis and preliminary evaluation of 2-arylhydroxyquinoline derivatives for tau imaging. *J Labelled Comp Radiopharm* . 57(1):18-24.2014
- 4) Villemagne VL, Furumoto S, Federo-Tavoletti MT, Mulligan RS, Hodges J, Harada R, Yates P, piguet O, Pejoska S, Dore V, Yanai K, Masters CL, Kudo Y, Rowe CC, Okamura N.: In vivo evaluation of a novel tau imaging tracer for alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 41.816-826.2014
- 5) 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.* 13.215-21.2013

- 6) 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
- 7) 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.* 15.497-506.2013
- 8) 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.* 3.32.2013
- 9) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Yoshikawa T, Arai H, Yanai K, Kudo Y.: Use of a Benzimidazole Derivative BF-188 in Fluorescence Multispectral Imaging for Selective Visualization of Tau Protein Fibrils in the Alzheimer's Disease Brain. *Mol Imaging Biol.* 16.19-27.2013
- 10) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavletto M, Mulligan R, Villemagne V, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y.: Novel ¹⁸F-Labeled Arylquinoline Derivatives for Noninvasive Imaging of Tau Pathology in Alzheimer Disease. *Journal of Nuclear Medicine.* 54.1-8.2013
- 11) Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Bin J, Maeda J, M.R.Z, Trojanowski J.Q, Lee V.M.Y, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido C.T, Takashima A, Jada L, M.K.J, Aoki I, Ito H, Higuchi M.: Imaging of Tau Pathology in a Ttauopathy Mouse Model and in Alzheimer Patients Compared to Normal Controls. *Neuron.* 79.1094-1108.2013

2. 学会発表

海外

- 1) Barret O, Alagille D, Jennings D, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Marek K, Seibyl J, Tamagnan G.: In Vivo assessment of two isomers of [¹⁸F]-THK5105 and [¹⁸F]-THK5117. 8th Human Amyloid Imaging Miami, Florida January 15-17, 2014
- 2) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Furukawa K, Ishiki A, Fodero-Tavoletti M, Mulligan R, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Masters C, Arai H, Rowe C, Villemagne V, Kudo Y.: PET imaging of tau deposits in Alzheimer's disease patients using ¹⁸F-THK5105 and ¹⁸F-THK5117. 8th Human Amyloid Imaging Miami, Florida January 15-17, 2014
- 3) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y.: PET imaging of tau pathology in patients with Alzheimer's disease using ¹⁸F-THK5117. 6th Clinical Trials Conference on Alzheimer's Disease (CTAD) アメリカ カルフォルニア州 サンディエゴ. 2013年11月14-16日
- 4) Okamura N.: Imaging tau pathology in Alzheimer's disease using ¹⁸F-THK-5105 and ¹⁸F-THK5117 PET. ADNI2 Private Partner Scientific Board Meeting アメリカ・メリーランド州 ゲイザースバーグ 2013年10月25-26日
- 5) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Yoshikawa T, Tago T, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y.: Binding characterization of novel PET tracer ¹⁸F THK-5117 in the brain of people with Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference (国際アルツハイマー病学会 2013) ポストンコンベンション & エキジビジョンセンター (アメリカ・ポストン) 2013年7月13日~18日
- 6) Fodero-tavoletti MT, Okamura N, Taylor L, Furumoto S, McLean C, Mulligan RS, Birchall I, Harada R, Masters C, Yanai K, Rowe C, Kudo Y, Villemagne V.: THK-523 selectively binds in neurofibrillary tangles and neuropils in people with Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference (国際アルツハイマー病学会 2013) ポストンコンベンション & エキジビジョンセンター (アメリカ・ポストン) 2013年7月13日~18日
- 7) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavletto M, Mulligan R, Yanai K, Kudo Y, Masrers C, Rowe C, Villemagne V.: In vivo detection of tau protein deposits in Alzheimer's disease using

18F-labeled 2-phenylquinoline derivatives. Alzheimer's Association International Conference(国際アルツハイマー病学会 2013) ポストコンベンション&エキシビジョンセンター(アメリカ・ポスト) 2013年7月13日~18日

- 8) Okamura N, Furumoto S, Fodero-tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pijoska S, Kudo Y, Masters C, Yanai K, Rowe C, Villemagne V.: In vivo pattern of tau and beta-amyloid deposition in the brain might distinguish healthy controls from preclinical Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference(国際アルツハイマー病学会 2013) ポストコンベンション&エキシビジョンセンター(アメリカ・ポスト) 2013年7月13日~18日
- 9) 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.: PET tau imaging in Alzheimer's disease using 18F-labeled 2-phenyl derivatives. Society of nuclear medicine and molecular imaging 2013 カナダ バンクーバーコンベンションセンター 2013年6月8日~12日
- 10) Villemagne V.L., Furumoto S, Harada R, Fodero-Tavoletti M.T, Mulligan R.S, Masters C.L, Yanai K., Kudo Y, Rowe C.C, Okamura N.: In vivo tau imaging in Alzheimer's disease. Society of nuclear medicine and molecular imaging 2013 カナダ バンクーバーコンベンションセンター 2013年6月8日~12日

国内

- 1) 原田龍一、岡村信行、古本祥三、多胡哲郎、古川勝敏、石木愛子、富田尚希、岩田錬、田代学、荒井啓行、谷内一彦、工藤幸司: タウ蛋白を標的とした分子イメージングプローブの開発. 日本薬学会 第134年会 熊本大学、パレアホール、ホテル日航、同仁堂ホール、水道町エリア、鶴屋百貨店、平成26年3月29日
- 2) 原田龍一、岡村信行、古本祥三、古川勝敏、石木愛子、富田尚希、多胡哲郎、吉川雄朗、岩田錬、田代学、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦: Binding characterization and clinical application of novel PET tracer 18F-THK5117 for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. 第88回日本薬理学学会東北大学百周年記念会館川内萩ホール 仙台国際センター. 平成26年3月20日岡村信行、原田龍一、古本祥三、谷内一彦、荒

井啓行、工藤幸司: PET tau imaging in Alzheimer's disease using 18F-THK-5105 and 18F-THK5117. 第88回日本薬理学学会 東北大学百周年記念会館川内萩ホール 仙台国際センター. 平成26年3月18日

- 3) 岡村 信行、古本 祥三、原田 龍一、多胡 哲郎、古川 勝敏、石木 愛子、富田尚希、平岡 宏太良、四月朔日 聖一、松田 林、石川 洋一、田代 学、岩田 錬、谷内 一彦、荒井 啓行、Mulligan RS, Rowe CC, Villemagne VL, 工藤幸司: タウ蛋白検出用 PET プローブ [18F]THK-5105, [18F]THK-5117 の開発. 分子イメージング研究戦略推進プログラム成果報告シンポジウム 日経ホール、平成26年2月18日
- 4) 岡村 信行、古本 祥三、原田 龍一、荒井 啓行、谷内 一彦、工藤 幸司、レイチェル マリガン、クリストファー ロウ、ピクター ビルマーニ: THK-5105 PET を用いたアルツハイマー病タウ病理像の生体画像化. 第32回日本認知症学会学術集会 キッセイ文化ホール、松本市総合体育館(長野県松本市) 2013年11月8日~10日
- 5) 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: タウイメージング用トレーサー[18F]THK-5117 の前臨床評価. 第32回日本認知症学会学術集会 キッセイ文化ホール、松本市総合体育館(長野県松本市) 2013年11月8日~10日
- 6) 工藤 幸司、岡村 信行、古本 祥三、原田 龍一、古川 勝敏、樋口 真人、Victor L Villemagne、谷内 一彦、荒井 啓行: タウイメージング用 PET プローブの現状. 第32回日本認知症学会学術集会 ホットトピック. キッセイ文化ホール、松本市総合体育館(長野県松本市) 2013年11月8日~10日
- 7) 多胡 哲郎、古本 祥三、岡村 信行、原田 龍一、石川 洋一、谷内 一彦、工藤 幸司、岩田 錬: PET 用タウイメージング剤 [18F]THK-5105 のエナンチオマー体の合成と評価. 第53回日本核医学会学術総会福岡国際会議場 2013年11月8日~10日
- 8) 岡村 信行、古本 祥三、原田 龍一、多胡 哲郎、谷内 一彦、工藤 幸司、レイチェル マリガン、クリストファー ロウ、ピクター ビルマーニ: アルツハイマー病患者におけ

る[18F]THK-5105の臨床評価. 第53回日本
核医学会学術総会 福岡国際会議場 2013
年11月8日～10日

び次々ページに示しました。

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許出願・取得

特許出願状況(すべて国内移行)を次およ

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	出願人	出願登録区分	出願番号（出願日）	出願区分	出願国	メモ
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	14102100.7（2014年3月3日）	国外	香港	国内移行
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	2013124812(2013年5月28日)	国外	ロシア	国内移行
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	2011321310（2013年4月21日）	国外	オーストラリア	国内移行
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	225888（2013年4月22日）	国外	イスラエル	国内移行
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	2013-7013588(2013年5月28日)	国外	韓国	国内移行
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	11836445.4(2013年5月23日)	国外	ヨーロッパ	国内移行
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	2815960(2013年4月25日)	国外	カナダ	国内移行
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	B R 112013010333-7 (2013年4月26日)	国外	ブラジル	国内移行
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	201303398-0(2013年4月29日)	国外	シンガポール	国内移行
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	13/881872（2013年4月26日）	国外	アメリカ	国内移行
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	特願：2012-540957 (2013年4月25日)	国内	日本	国内移行
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	201180062845.8（2013年6月16日）	国外	中国	国内移行

発明の名称	発明者	出願人	出願登録区分	出願番号（出願日）	出願区分	出願国	メモ
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	W 00201301795（2013年4月26日）	国外	インドネシア	国内移行
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	MX/A2013/004834(2013年4月29日)	国外	メキシコ	国内移行
タウイメージングプローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	3985/CHENP/2013(2013年5月21日)	国外	インド	国内移行

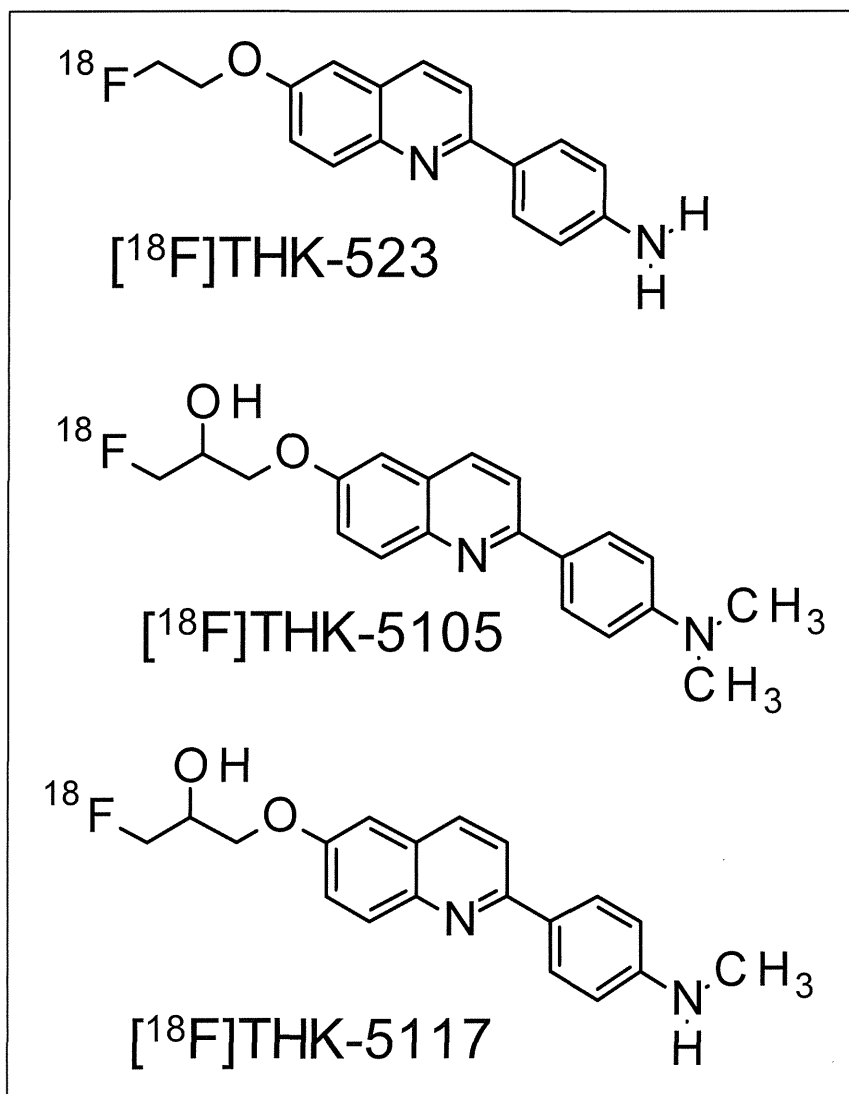


図1. タウイメーキング用 PET プローブ ^{18}F THK-523、 ^{18}F THK-5105（中段）および ^{18}F THK-5117（下段）の化学構造

中段および下段プローブに加えて、研究代表者らが開発した タウイメーキング用 PET プローブとしては ^{18}F THK-523（第1図下段）が探索的臨床研究に供されている

それぞれの探索的臨床研究に関する論文

^{18}F THK-523 Villemagne et al.: Eur J Nucl Med Mol Imaging. 41:816-826.2014

^{18}F THK-5105 Okamura et al.: Brain. doi:10.1093/brain /awu064.

^{18}F THK-5117 Harada et al.: 投稿中

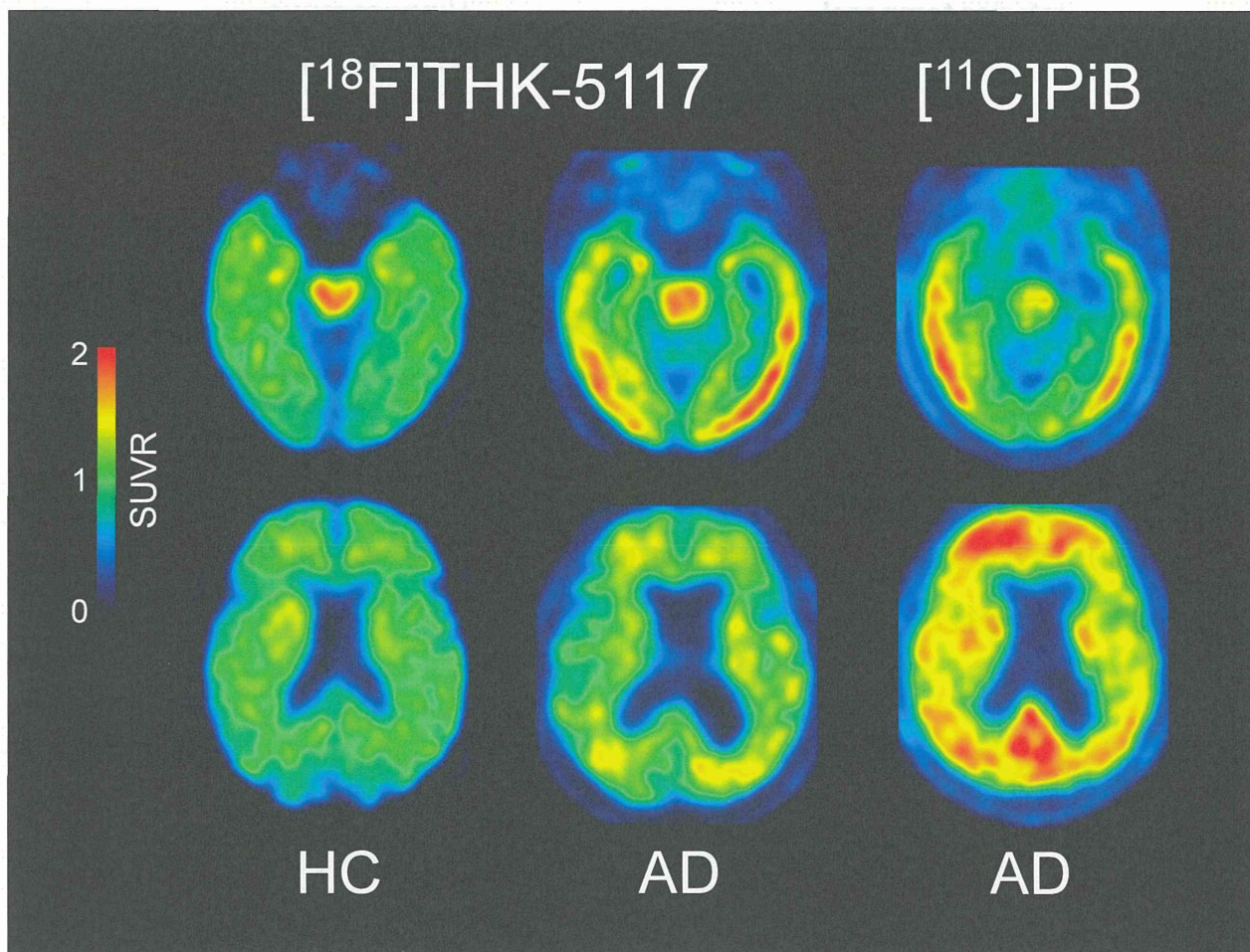


図2 健常高齢者 (HC) (78 歳男性)、アルツハイマー病患者 (AD) (72 歳女性、MMSE スコア 10 点)における $[^{18}\text{F}]$ THK-5117 PET 画像(投与後 50~60 分の SUV 加算画像) と同一 AD 患者の $[^{11}\text{C}]$ PiB PET 画像 (投与後 40~70 分の SUV 加算画像)

健常高齢者とアルツハイマー病患者間における $[^{18}\text{F}]$ THK-5117の集積は側頭葉および海馬で相対的に優位であった。同一アルツハイマー病患者における $[^{11}\text{C}]$ PiBの集積は、過去の報告と同様、前頭葉や楔前部で顕著であり、大脳皮質の広い範囲でびまん性の集積を示し、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5117の集積パターンとは大きく異なっていた。

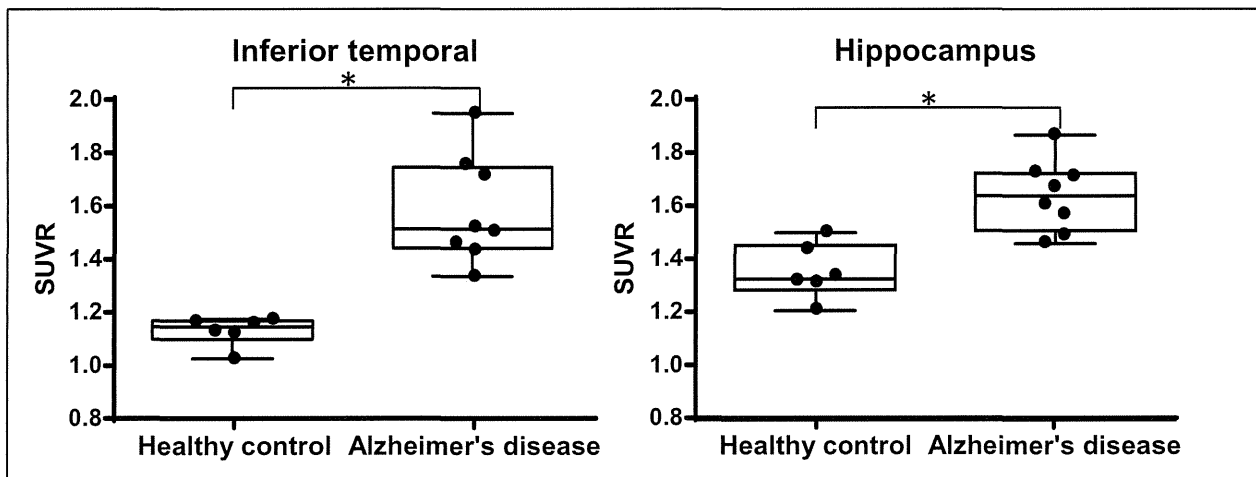
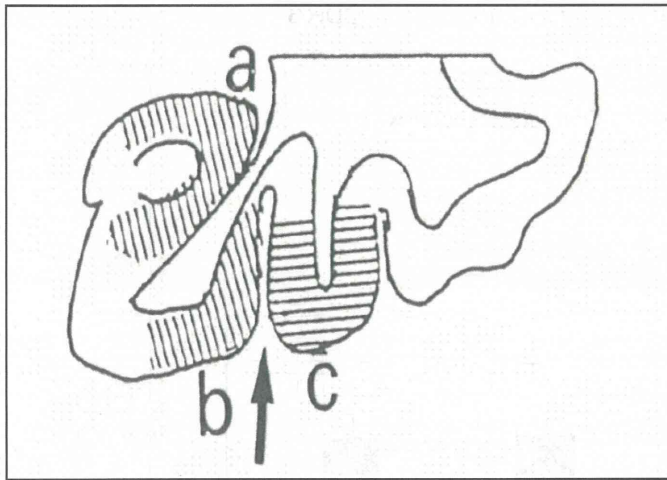


図3 下部側頭葉 (Inferior temporal)、海馬 (Hippocampus) における健常高齢者 (Healthy control) とアルツハイマー病患者 (Alzheimer's disease) の ^{18}F THK-5117 SUVR 値 (投与 60-80 分後)

図3の詳しい解説は次ページおよび次々ページに記載しました。

参考資料 1.

タウと AD の臨床症状顕在化に関する研究に有名な「葛原・井原学説（脳神経：41.465-470.1989）」がある（参考図 1）。彼らの学説とは「タウの蓄積が海馬（参考図 1 の a）および海馬傍回（同 b）までにとどまる段階では AD に陥らない。タウの蓄積が側副溝（同矢印）を越えて新皮質の側頭葉（同 c）に達すると AD に陥る」とする主張であり、広く AD 研究者に受け入れられている。



参考図 1. タウ病理像の進展

（葛原、井原ら：脳神経.41.465-470.1989 より引用）

海馬 (a)

海馬傍回 (b)

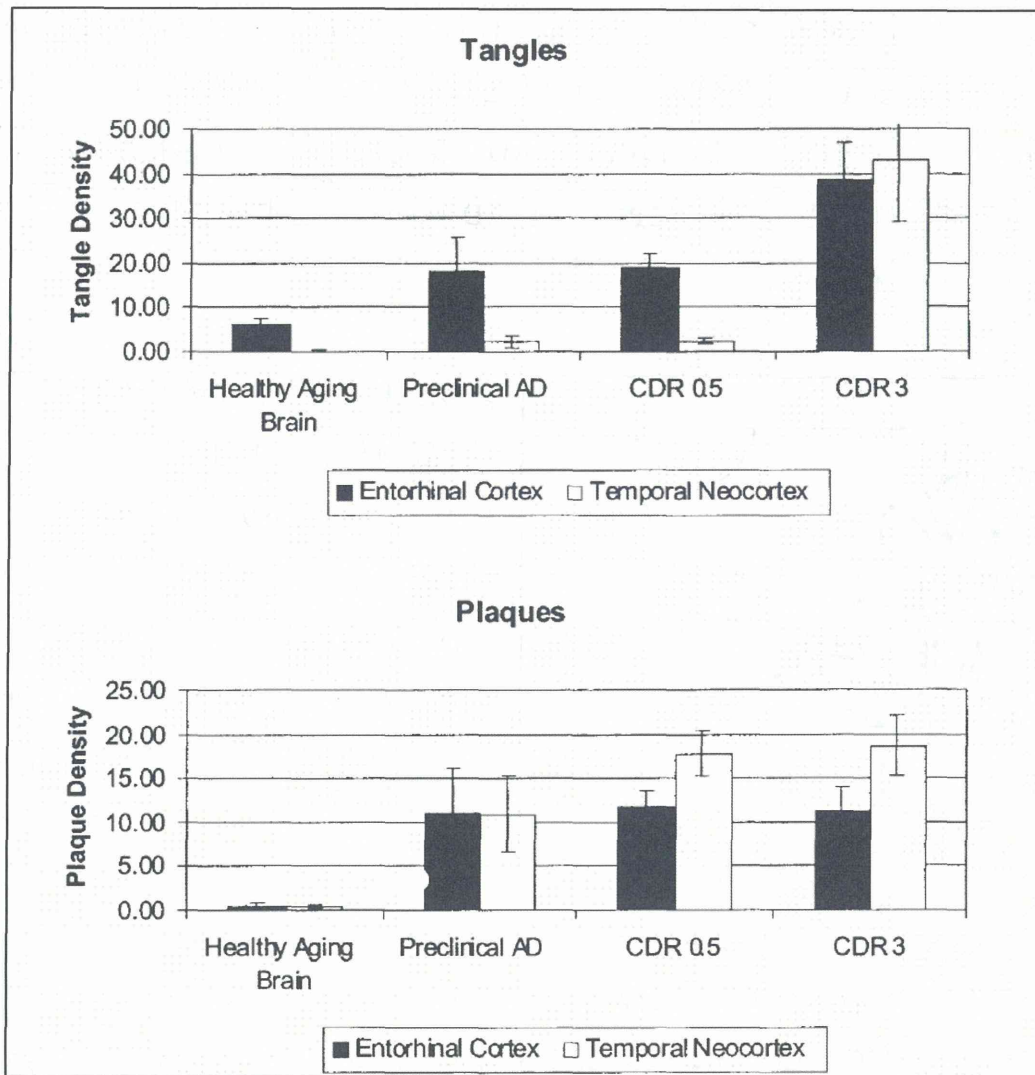
側頭葉 (c、論文では外側後頭側頭回)

矢印は側副溝

「葛原・井原学説」に従えば健常高齢者では側頭葉に殆どタウイメージングプローブの集積はない筈であり、最も健常高齢者と AD 患者間で差が顕著なのは側頭葉の筈である。また海馬においては健常高齢者においても AD 患者ほどではないがタウの蓄積がみられる筈である。

前ページ図 3 で示したように側頭葉における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の SUVR はまさに「葛原・井原学説」を裏付けており、また、海馬においても「葛原・井原学説」の通りであった。

参考資料 2.



参考図 2. タウ病理像（上段）とアミロイド病理像（下段）の発現時期

(Morris & Price: J Neurosci. 17:101-118.2001 より引用)

Morris & Price によればアルツハイマー病特有の臨床症状が顕在化される(CDR3)と初めて側頭葉にタウ病変が現れるが、それ以前では同部位に殆どタウ病変は見られない。これは前ページ **参考資料 1** で示した「葛原・井原学説」と同じ所見である。

当然のことながら図 3 の側頭葉における¹⁸F]THK-5117 の SUVR はまた、Morris & Price の報告の通りであった。

Entorhinal cortex(嗅内皮質)におけるタウ病変はアミロイド病変に先んじて現れる(いわゆる Braak のタウステージの I-II、Acta Neuropathol.82. 239-259. 1991)。

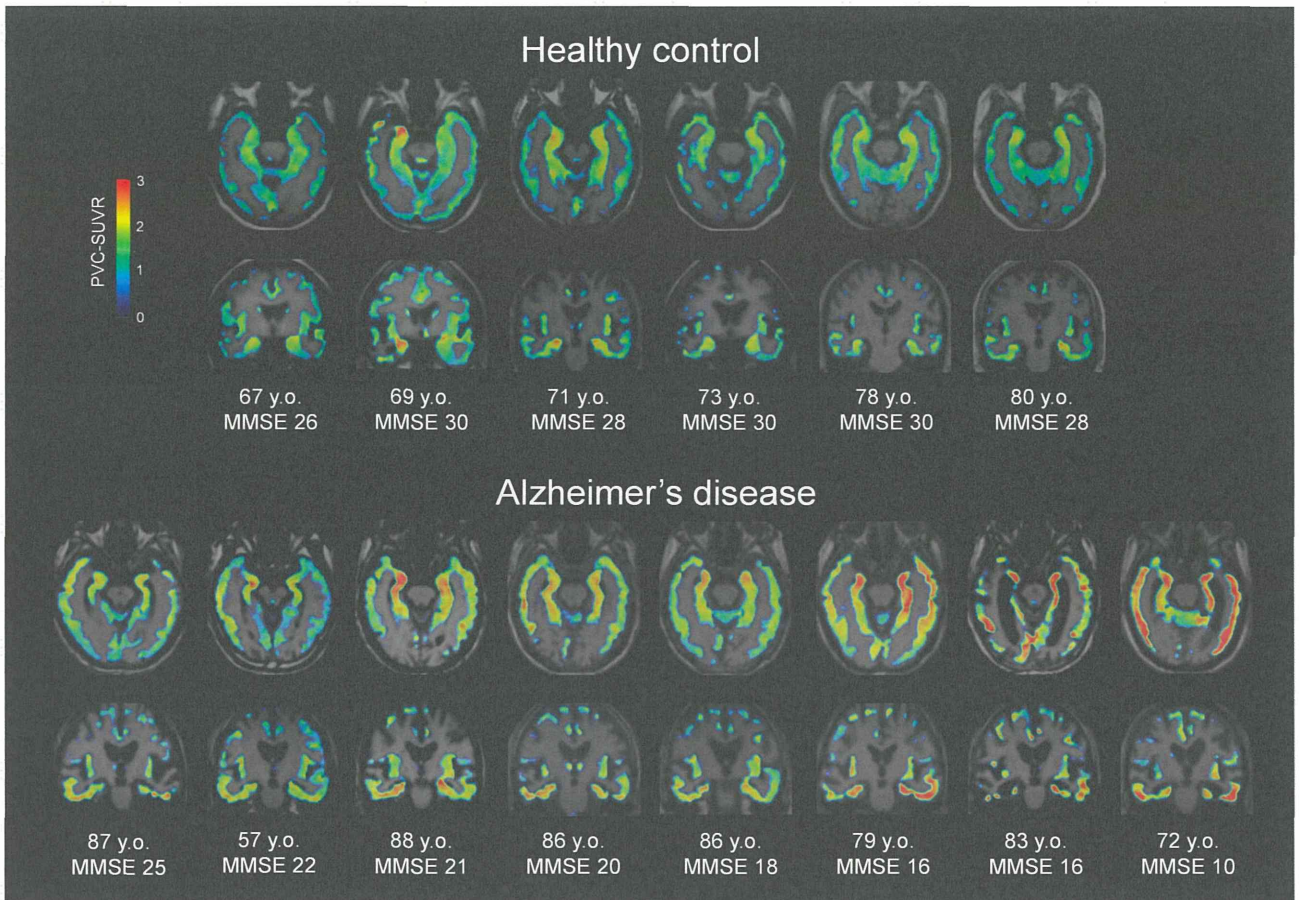


図4 健常高齢者（Healthy control）、アルツハイマー病患者（Alzheimer's disease）の ^{18}F THK-5117 PET 画像（部分容積効果補正後）

部分容積効果補正後の画像では、内側側頭葉領域における ^{18}F THK-5117の集積が明瞭に観察された。また認知症重症化に伴う ^{18}F THK-5117集積量および集積範囲の拡大も顕著であった。