

図5 海馬におけるトレーサー集積量と海馬容積との相関（上段： $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 、
 下段： $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ ）（○は健常高齢者（HC）、■はアルツハイマー病（AD）患者）

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、アルツハイマー病患者の海馬容積と有意な負の相関を示した。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。

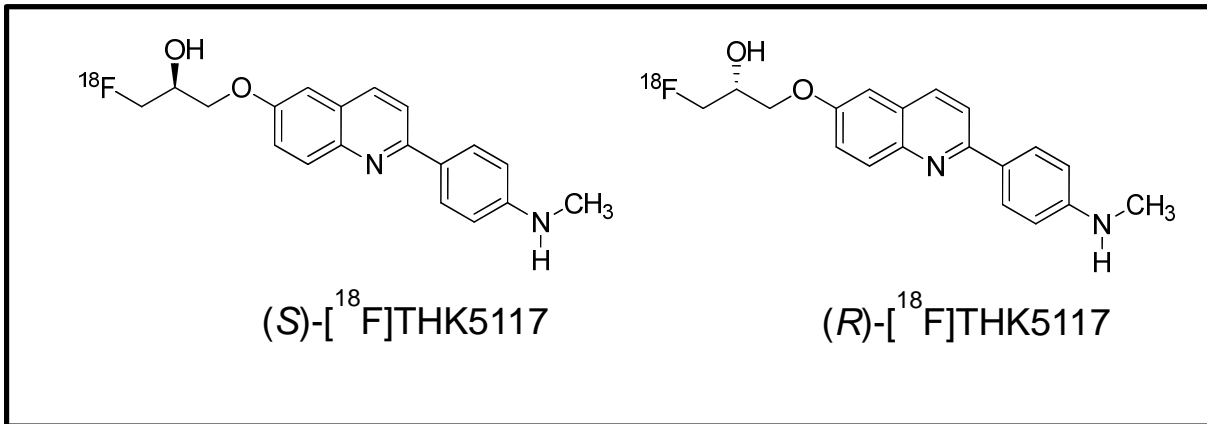


図6 (S)-[¹⁸F]THK-5117 と(R)-[¹⁸F]THK-5117 の化学構造

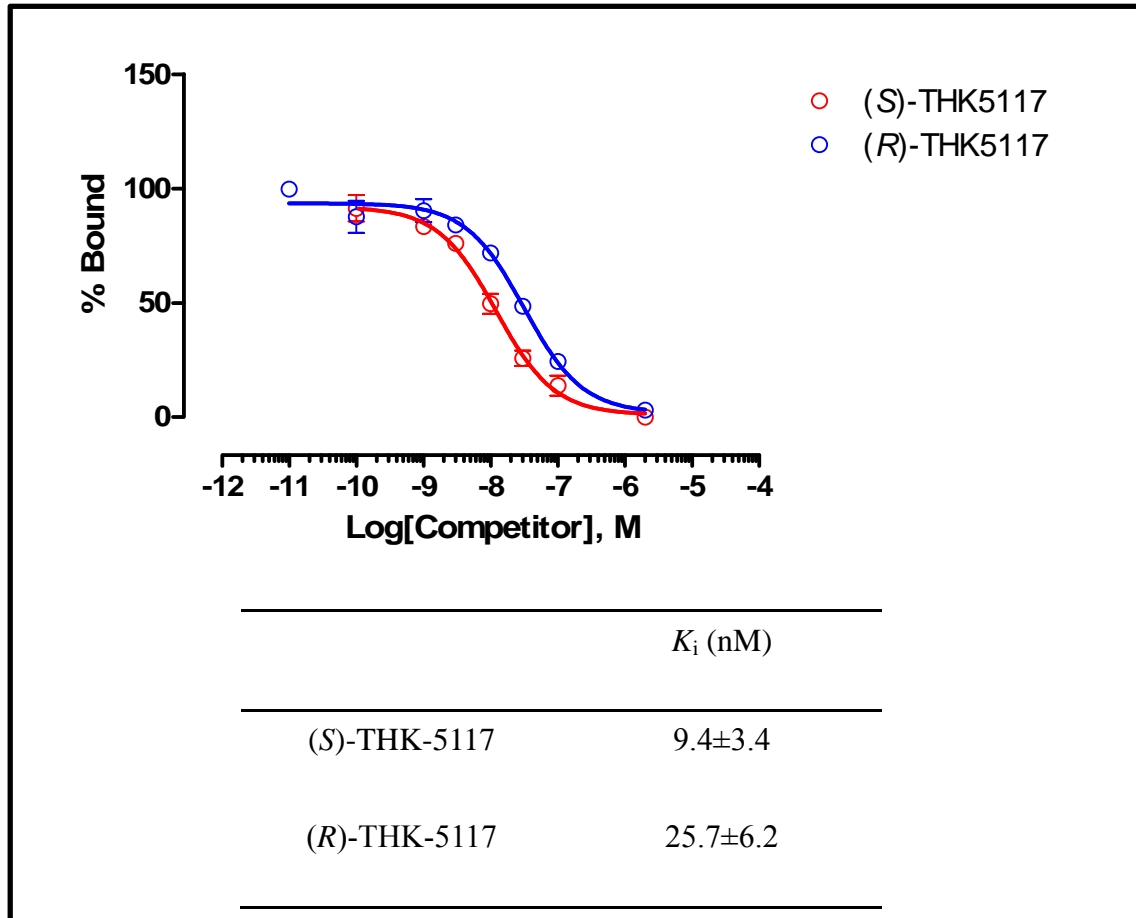


図7. (±)-[³H]THK-5117 を用いたアルツハイマー病患者脳ホモジネートに対する(S)および(R)THK-5117 の競合結合実験結果

AD 患者脳ホモジネートを用いた試験では S 体の方が R 体よりもタウに対する結合性が高かった。

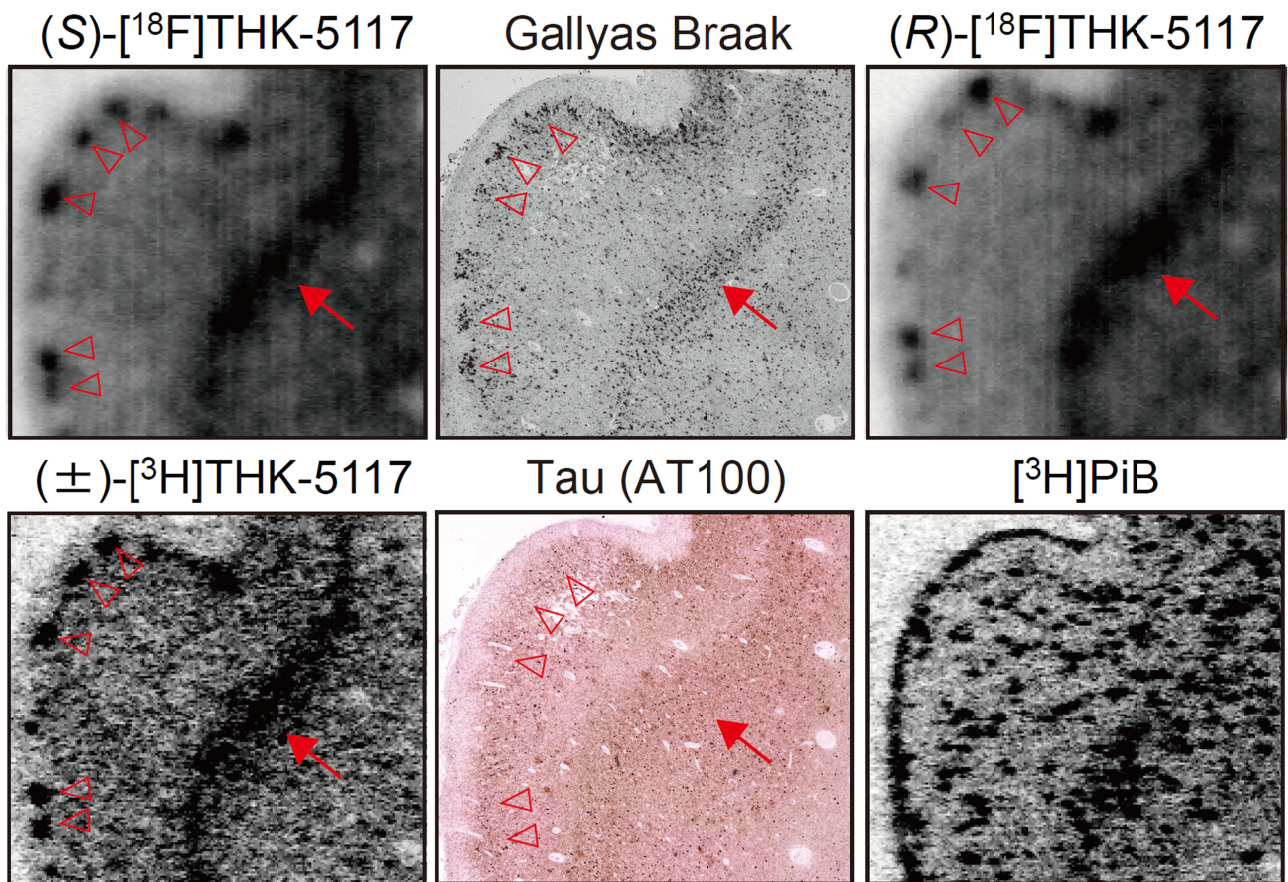


図 8 アルツハイマー病患者脳切片における嗅内皮質近傍の(S)-[¹⁸F]THK-5117 と (R)-[¹⁸F]THK-5117 のオートラジオグラフィー像

矢印：灰白質におけるラミナー状のタウの病理像、矢じり：嗅内皮質におけるタウ病理像のクラスター状の分布 THK-5117 の光学異性体、ラセミ体ともにタウ病理像に対して選択的な結合が確認できる。

アミロイド PET プローブである PiB ではスポット状の集積がびまん性に見られ、THK-5117 の集積分布とは明らかに異なっている。コントラストを比較しても、ARG 実験では光学異性体間で差は認められなかった。

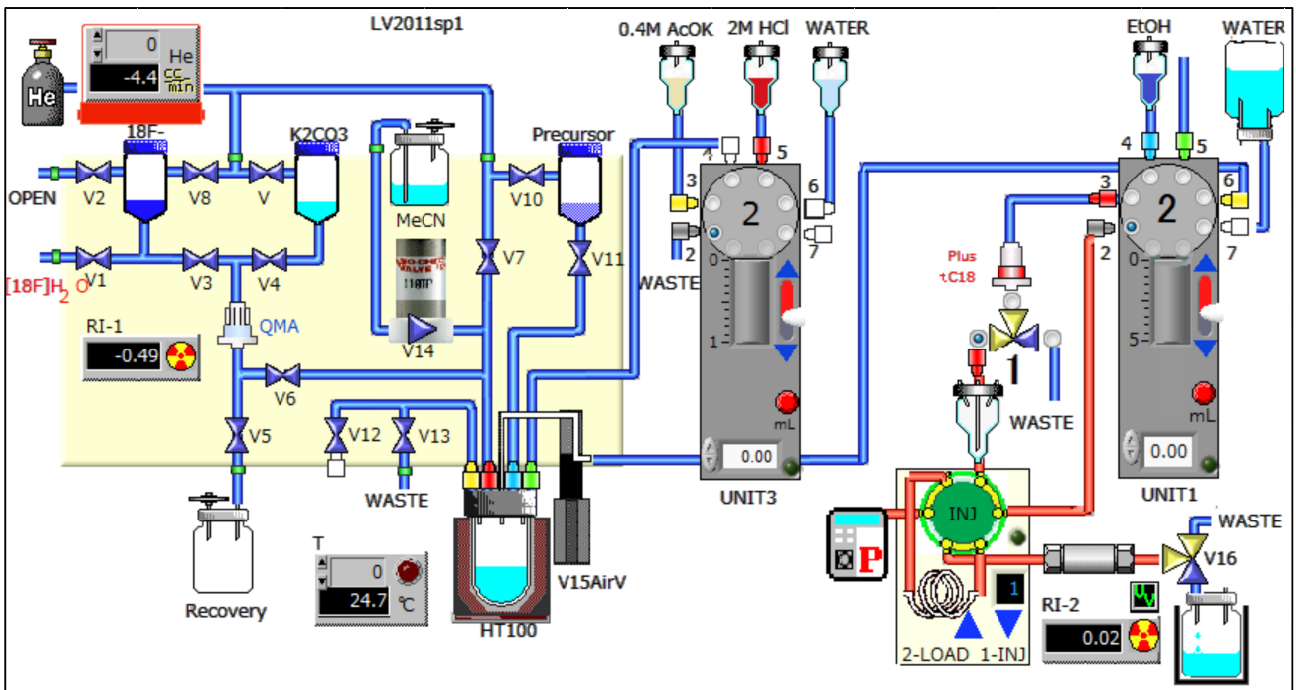


図9 $[^{18}\text{F}]$ THK-5117 標識合成装置の制御画面図。

標識合成装置は流路接続、電磁弁、温度モニター、流量モニター、放射能モニター、電動シリンジ、固相抽出ユニット、HPLC 送液システム、HPLC カラム、各種リザーバーなどから構成されている。

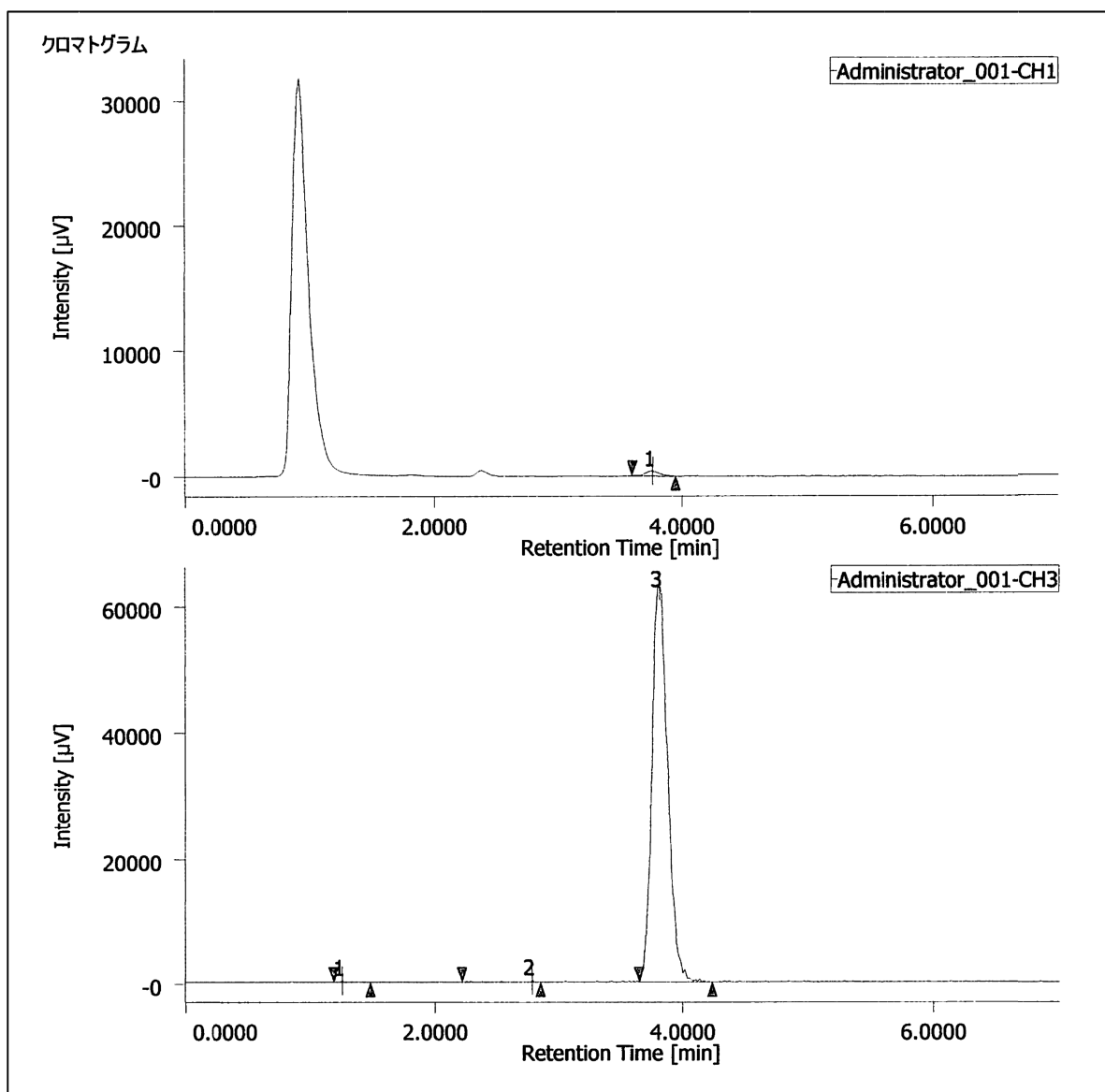


図 10 分析高速液体クロマトグラフィーで得られた ^{18}F THK-5117 のクロマトグラム。

上段は UV 吸収のクロマトグラムで、保持時間約 3.6 分のピーク 1 が THK-5117 である。下段は放射線のクロマトグラムで、保持時間約 3.6 分のピーク 3 が ^{18}F THK-5117 である。 ^{18}F THK-5117 以外の放射性ピークはほとんど観察されず、放射化学的純度は非常に高いことが分かる。

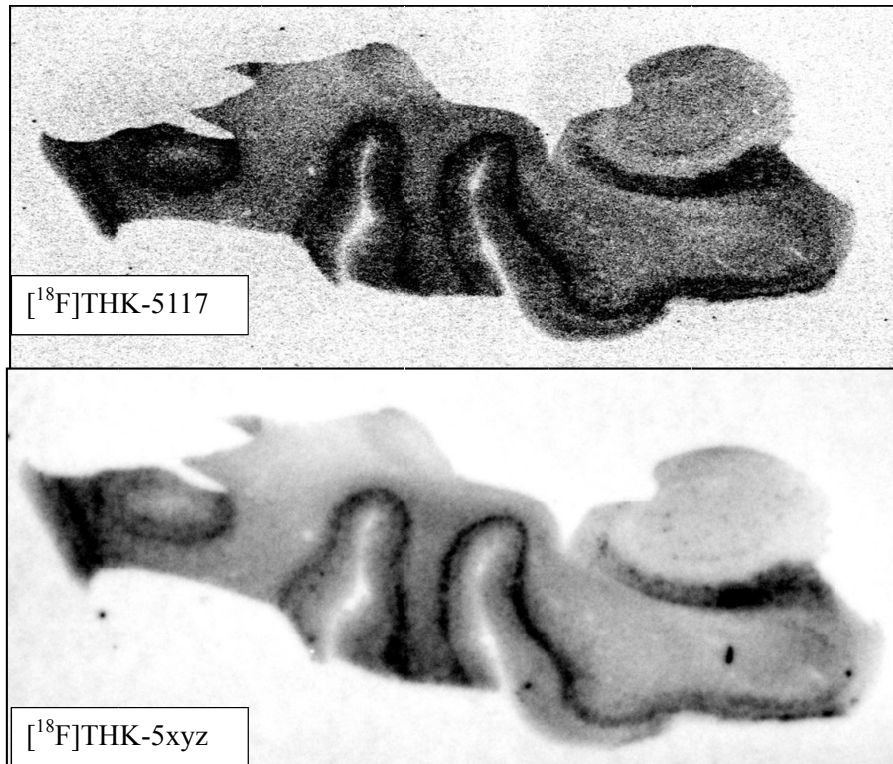


図 11. AD 患者脳における $[^{18}\text{F}]$ THK-5117(上段)と最適化プローブ $[^{18}\text{F}]$ THK-5 xyz (下段)のオートラジオグラフィ

両 $[^{18}\text{F}]$ 標識プローブはほとんど同じ脳部位に集積したが Signal/Noise 比は明らかに $[^{18}\text{F}]$ THK-5 xyzの方が優れていた。その他、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5 xyzのタウイメージング用PETプローブとしての特性を以下に示す。

タウ蛋白に対するKd値は $[^{18}\text{F}]$ THK-5117よりも優れていた。Non-specific bindingは $[^{18}\text{F}]$ THK-5117のほぼ1/10であった。

アミロイド蛋白に対するKd値はタウに対するその数百倍であった。

マウスにおける静脈内投与後の $t_{1/2}$ は $[^{18}\text{F}]$ THK-5117より短かった。

研究代表者らは長年アミロイドおよびタウイメージング用PETプローブの開発に携わってきた。オートラジオグラフィおよびその他の薬理作用から見て、またその基本化学構造からみて $[^{18}\text{F}]$ THK-5 xyzはタウ選択性が高く、葛原・井原学説に忠実、画像はコントラストに優れ、且つ非特異的結合の少ないタウイメージング用PETプローブになりうる可能性が高いと研究代表者らは推測している。例えば、図3にSUVR(対小脳比)を示したが、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5xyzのそれらは $[^{18}\text{F}]$ THK-5117を凌ぐことは確実であろう。

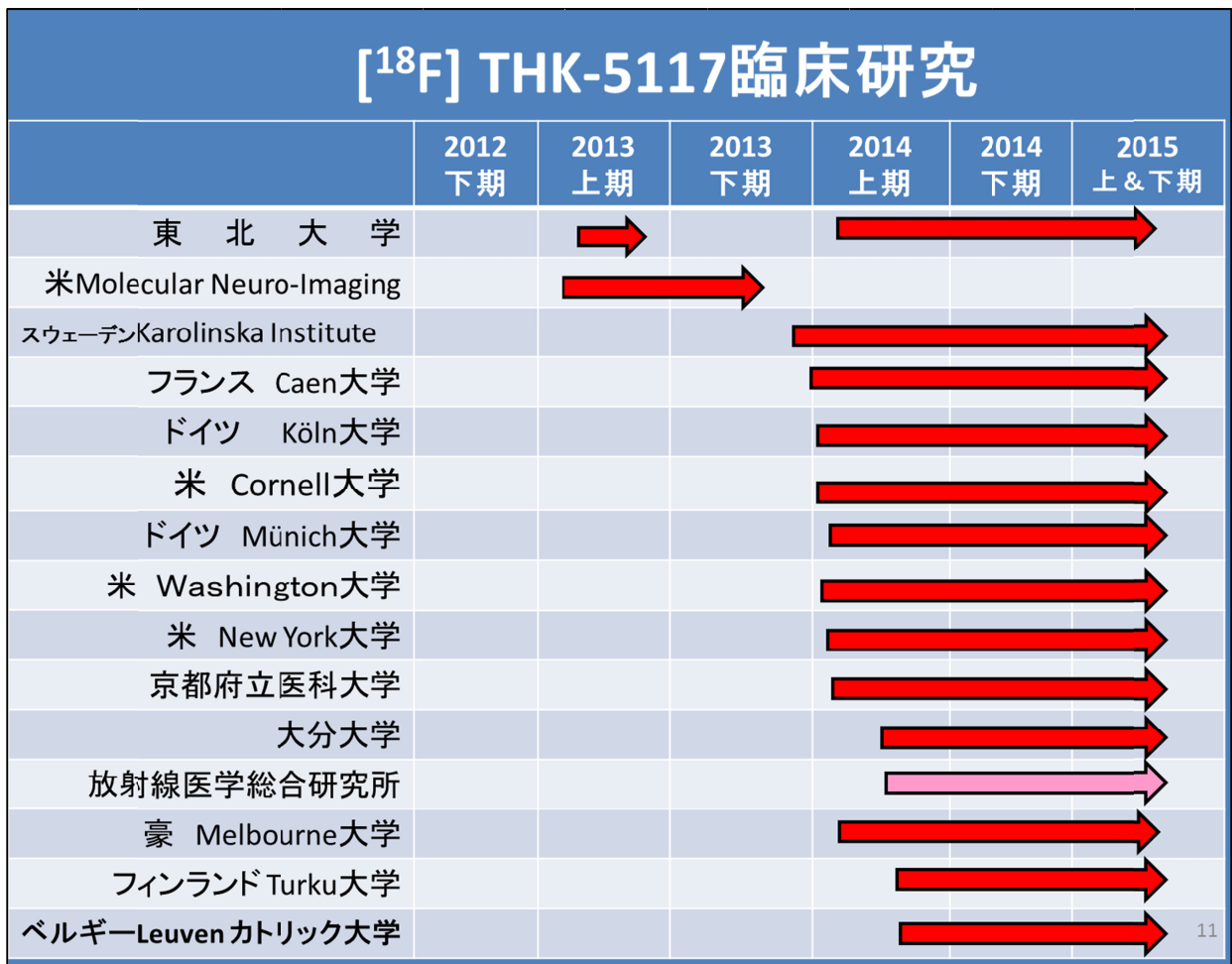


図 12. タウイメージング用 PET プローブ[¹⁸F]THK-5117 に関して臨床研究を実施中（または計画中）の共同研究機関

総て MTA (Material Transfer Agreement) を取り交わした後、共同研究をスタートさせている。

