

201408002A

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 工藤 幸司

平成27年（2015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 加齢医学研究所）

II. 分担研究報告

1. 最適化プローブ [^{18}F] THK-5351の結合性・薬物動態特性の検討-----27

工藤幸司（東北大学 加齢医学研究所）

2. [^{18}F]THK-5351の探索的臨床評価-----41

岡村信行（東北大学 医学系研究科）

3. 臨床用 [^{18}F] THK-5351注射剤の製造法の確立-----55

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 -----69

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26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	東北大学加齢医学研究所 ニューロイメージング研究・教授
分担研究者	古本祥三	東北大学サイクロトロン・ラジオ アイソトープセンター・核薬学部・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
研究協力者	原田龍一	東北大学加齢医学研究所ニューロ イメージング研究・JSPS 特別研究員(PD)
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26年度、東北大学において実施された前臨床研究の結果、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ はタウに対する親和性および選択性が高く、薬物動態に優れ、また探索的臨床研究においてはアルツハイマー病 (AD) 患者で海馬、側頭葉、頭頂葉において顕著に集積し、大脳皮質全体に広範に集積する $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ の集積パターンとは異なっていた。AD患者における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ の集積はタウ病理像の好発部位である側頭葉領域を中心に観察されたことから、タウ蛋白病理像を選択的に認識している可能性が高いと考えられた。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ 集積量と認知症重症度の指標となるADAS-cogスコアとの関係について調べた結果、海馬傍回、中下側頭回、上頭頂小葉におけるTHK-5351 SUVR値はADAS-cogスコアと有意な正の相関を示した。臨床使用に耐えうる $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ 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2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 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ (化学構造は図1) の探

索的臨床研究の結果を報告したが、今年度 (3年計画の3年目) は $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の類縁体でありさらに進化した最適化プローブである $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ について検討を加えた。

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ はこれまでの薬理学的、薬物動態学的な特性から見て、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ に比しより明瞭なPET画像が得られるものと期待され、その探索的臨床研究は東北大学において実施されたので、その結果を報告するとともに、併せて $[^{18}\text{F}]\text{THK-51351}$ の注射剤の製造法につき検討したので報告する。

今年度(3年計画の3年目)には本研究課題に関する幾つかなの特記すべき出来事があった。その詳細な情報は本報告書の最後の3ページに記載したがその要約は以下の通りである。

- 1) アメリカ核医学会において” Image of the Year Award 2014”を受賞した。
- 2) ADに関する最新情報が記載されているサイト、Alzforumにおいて $[^{18}\text{F}]\text{THK-51351}$ が高い評価を得た。
- 3) タウイメージングプローブ関連知財をある製版業者にライセンスアウトした。
- 4) THKシリープローブは40を超える内外の研究機関と共同研究中である。
- 5) 健康・医療戦略推進専門部会 (第8回)

で本研究課題の成果が紹介された。

B. 研究方法

1. 脳ホモジネートを用いた結合実験

ヒト剖検脳をリン酸バッファー(PBS)で溶解させ、ホモジネートした(1 mL/0.1g)。脳ホモジネートと標識化合物を反応させ、B/F 分離を行った後に、結合した標識化合物量を算出し、結合解離定数 K_d を算出した。また、結合-解離のキネティクスを明らかにするために、 k_{on} は脳ホモジネートと標識化合物を反応させてから、各時間後に反応を止め、結合量を算出し、 k_{off} は脳ホモジネートと標識化合物を反応させてから 2 時間後に、非標識化合物を加え、結合解離を開始し、各時間後に反応を止め、結合量を算出した。各結合パラメーターは GraphPad Prism 5 を用いて求めた。

2. オートラジオグラフィー実験

[^{18}F]THK-5351 (6 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$)をアルツハイマー病患者脳切片に滴下し、室温で 30 分間反応させた。その後、PBS, 1%BSA に 5 分間浸漬し、次いで PBS に 5 分間浸漬し、その後 PBS に 5 分間浸漬した後、切片を乾燥させた。その後、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 FLA-8000 (GE ヘルスケア) にて画像の読み取りを行った。 [^3H]THK-5351, [^3H]THK-5117, [^3H]PiB (3 nM)でも同様に

オートラジオグラフィーを行い、切片をトリチウム用イメージングプレート (BAS TR-2025)にコンタクトして 3 日間静置し、FLA-7000 (GE ヘルスケア) にて画像の読み取りを行った。さらに、オートラジオグラフィー後の切片に原子核乳剤(Kodak NTB)を塗布し、冷蔵庫で 2 週間静置し、現像処理を行い、顕微鏡で観察した。連続切片を抗タウ抗体 (AT8、AT100)、 $\text{A}\beta(6\text{F}/3\text{D})$ を用いて免疫染色した。さらに、タウ特異的染色する嗜銀染色法 Gallyas Braaks 染色でも同様にタウ病理像の分布を確認した。

3. 脳血液脳関門透過性の評価

[^{18}F]THK-5351 を ICR マウスの尾静脈より投与し、静注 2 分、10 分、30 分、60 分および 120 分後の脳組織濃度を、組織 1 g 当たりの投与量に対する集積量(%ID/g)で算出した。

4.臨床用[^{18}F]THK-5351 注射剤の製造

[^{18}F]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}F]THK-5117注射剤の製造法を検討した。

5. [^{18}F]THK-5351 の探索的臨床研究

AD 患者 13 名 (年齢 76.5 ± 9.1 歳、男性 9 名、女性 4 名、MMSE スコア 19.2 ± 4.2 点)、軽度認知障害 (MCI) 4 名 (年齢 80.5

±1.3 歳、男性 1 名、女性 3 名、MMSE スコア 26.5±1.9 点)、健常人 17 名 (うち健常高齢者 9 名 (年齢 71.6±6.6 歳、男性 5 名、女性 4 名、MMSE スコア 28.6±1.5 点) を対象とした。AD の臨床診断は NINCDS-ADRDA による probable AD の基準を、また MCI の診断は 1996 年に Petersen らが定義した基準をそれぞれ使用した。本臨床研究は、ヘルシンキ宣言を遵守して倫理面で最大限の配慮を行い、東北大学病院倫理委員会の承認 (受付番号: 2014-2-159) を経て実施した。

PET 検査は東北大学サイクロトロン RI センターで実施した。PET スキャナーは Eminence STARGATE (島津製作所製) を使用し、185 MBq の $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ を静脈内投与直後より 90 分間のダイナミックスキャンを実施した。また同一被検者で PiB-PET スキャンを実施した。296 MBq の $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 投与後、70 分間のダイナミックスキャンを実施した。

PET 画像の解析においては、まず SPM8 ソフトウェアを用いて解剖学的標準化を行った後、Hammers の maximum probability atlas によって関心領域 (VOI) を設定した。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を参照領域として、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ 投与後 50~60 分の平均 SUV 値の対小脳比 (SUV ratio) を算出した。上記 VOI 解析は PMOD (ver. 3.6) ソフ

トウェアを用いて実施した。

(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. 脳ホモジネートを用いた結合実験

[¹⁸F]THK-5351 はアルツハイマー病海馬脳ホモジネートに対して、 $K_d = 2.9$ nM と高い結合親和性を示した。また、非特異的結合を示すパラメーターである NS は 2.1 と THK-5117 と比較して低い値を示した (表 1)。

THK-5351 と THK-5117 の 1 nM における結合量の相関を評価したところ、高い相関が認められた ($r = 0.98$, $P < 0.0001$)。その一方で、同濃度におけるトレーサーの結合量は THK-5351 の方が高い値を示した。THK-5351 の健常人白質脳ホモジネートに対する k_{off} は THK-5117 と比較して、小さく、白質からの解離が速いことが明らかとなった。

2. オートラジオグラフィ実験

オートラジオグラフィの結果、上記の結合実験の結果を反映するように、THK-5351 は白質への集積が低く、アルツハイ

マー病脳切片において高いシグナル-バックグラウンド比を示した。THK-5351 は THK-5117 同様、灰白質にラミナー状の集積パターンが見られ、その分布はタウの免疫染色と一致した (図 2)。また、アミロイド PET プローブ PiB とは明らかに異なる集積パターンを示した。ミクロオートラジオグラフィの結果、THK-5351 のタウ病理像への選択的な結合が確認され、そのラベリング像は Gallyas Braak 染色像とそっくりであった (図 3)。

3. 脳血液脳関門透過性の評価

[¹⁸F]THK-5351 と [¹⁸F]THK-5117 の脳血液脳関門透過性を正常組織からのクリアランスを ICR マウスで比較した (図 4)。投与 2 分後の [¹⁸F]THK-5351 の脳集積量は、 $4.36 \pm 0.19\%$ ID/g と [¹⁸F]THK-5117 ($6.95 \pm 0.33\%$ ID/g) よりも低い。脳イメージングプローブとしては十分であり、[¹⁸F]THK-5351 の正常組織からのクリアランスは [¹⁸F]THK-5117 よりも速やかであった。また、脱フッ素による骨への集積は [¹⁸F]THK-5117 同様、[¹⁸F]THK-5351 においても認められなかった。

4. 臨床用 [¹⁸F]THK-5351 注射剤の製造

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}F THK-5351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5, 6)。

5. ^{18}F THK-5351 の探索的臨床研究

図7に ^{18}F THK-5351投与後50-60分後のPET画像、図8に健常高齢者とAD患者における ^{18}F THK-5351投与後の時間放射能曲線を示した。 ^{18}F THK-5351はAD患者の海馬、側頭葉、頭頂葉において顕著に集積し、大脳皮質全体に広範に集積する ^{11}C PiBの集積パターンとは異なっていた(図7)。AD患者では健常高齢者に比べて下部側頭葉でのトレーサー排出が遅延していた(図8A-B)。AD患者の下部側頭葉における ^{18}F THK-5351 SUVR値は投与50分前後でピークに達し(図8C)、その後一定化したことから、 ^{18}F THK-5351 PETにおける最適な撮像時間帯は投与後50分以降と判断された。 ^{18}F THK-5117 PETを併せて実施したAD患者において、 ^{18}F THK-5351と ^{18}F THK-5117投与後のPET画像(図9)と時間放射能曲線(図10)を比較した。その結果、 ^{18}F THK-5351は ^{18}F THK-5117よりも皮質下白質や小脳から速やかに排出され、皮質における特異的集積をより高いコントラストで描出した。 ^{18}F THK-5351集積量と認知症重症度の指標となるADAS-cogスコアとの関係に

ついて調べた。その結果、海馬傍回、中下側頭回、上頭頂小葉におけるTHK-5351 SUVR値はADAS-cogスコアと有意な正の相関を示した(図11)。なお本研究において、薬剤投与に伴う有害事象の発生はみられなかった。

D. 考察

前臨床研究においては ^{18}F THK-5351はタウに対する親和性および選択性が高く、薬物動態に優れていた。また探索的臨床研究においてはアルツハイマー病(AD)患者で海馬、側頭葉、頭頂葉において顕著に集積し、大脳皮質全体に広範に集積する ^{11}C PiBの集積パターンとは異なっていた。AD患者における ^{18}F THK-5351の集積はタウ病理像の好発部位である側頭葉領域を中心に観察されたことから、タウ蛋白病理像を選択的に認識している可能性が高いと考えられた。

^{18}F THK-5351と昨年度報告した ^{18}F THK-5117とを比較した結果、タウに対する親和性、薬物動態とも ^{18}F THK-5351の方が優れており、また臨床PET画像においても ^{18}F THK-5351の方が優れていた。

^{18}F THK-5351集積量と認知症重症度の指標となるADAS-cogスコアとの関係について調べた結果、海馬傍回、中下側頭回、上頭頂小葉におけるTHK-5351 SUVR

値は ADAS-cog スコアと有意な正の相関を示した。

臨床使用に耐えうる[18F]THK-5351 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。

今年度(3 年計画の 3 年目)には本研究課題に関する幾つかの特記すべき出来事があった。その詳細な情報は本報告書の最後の 3 ページに記載した

E. 結論

[18F]THK-5351 はタウに対する親和性および選択性が高く、探索的臨床研究においては AD 患者における集積はタウ病理像の好発部位である側頭葉領域を中心に観察されたことから、タウ蛋白病理像を選択的に認識している可能性が高いと考えられた。。臨床使用に耐えうる[18F]THK-5351 注射剤を供給することが可能となった。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) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Hiraoka K, Watanuki S, Shidahara M, Miyake M, Ishikawa Y, Matsuda R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y.: [18F]THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Eur Nucl Med Mol Imaging*. DOI 10.1007/s00259-015-3035-4
- 2) Li Y, Tsui W, Rusinek H, Butler T, Mosconi L, Pirraglia E, Mozley D, Vallabhajosula S, Harada R, Furumoto S, Furukawa K, Arai H, Kudo Y, Okamura N : Cortical Lamina Binding of PET Amyloid and Tau Tracers in Alzheimer's disease. *J N M* (2015)56.270-273
- 3) Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-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*(2014) DOI 10.1007/s00259-013-2681-7
- 4) Okamura N, Harada R, Furumoto S, Arai H, Yanai K, Kudo Y: Tau PET Imaging in Alzheimer's Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2014) DOI 10.1007/s11910-014-0500-6
- 5) Fodero-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* (2014)26.11
- 6) Okamura N, Furumoto S, Fedoro-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* (2014) doi:10.1093/brain /awu064
- 7) 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(2014)57.18-24

- 8) Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-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

2. 学会発表

海外学会発表

1. Okamura N, Furumoto S, Harada R, Furukawa K, Ishiki A, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Masters CL, Arai H, Rowe CC, Villemagne VL, Kudo Y. PET imaging of tau deposits in Alzheimer's disease patients using ^{18}F -THK5105 and ^{18}F -THK5117. Human Amyloid Imaging 2014, January 16, 2014, Miami, USA
2. 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 ^{18}F -THK5117. Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CtaD) 2013, November 14, 2013, San Diego, USA
3. Okamura N, Furumoto S, Harada R, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Masters CL, Yanai K, Kudo Y, Rowe CC, Villemagne VL. In vivo detection of tau protein deposits in Alzheimer's disease using ^{18}F -labeled 2-phenylquinoline derivatives. Alzheimer's Association International Conference 2013, July 13-17, 2013, Boston, USA
4. Villemagne VL Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pejoska S, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Okamura N. In vivo pattern of tau and A β deposition in the brain might distinguish healthy controls from preclinical Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2013, July 16, 2013, Boston, USA

5. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Yoshikawa T, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Binding characterization of a novel PET tracer [^{18}F]THK-5117 in Alzheimer's disease brain. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2013, July 13-17, 2013, Boston, USA
6. Okamura N, Furumoto S, Harada R, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Masters CL, Yanai K, Kudo Y, Rowe CC, Villemagne VL. PET tau imaging in Alzheimer's disease using novel ^{18}F -labeled 2-phenylquinoline derivatives. SNMMI Annual Meeting, June 11, 2013, Vancouver, Canada
7. 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. SNMMI Annual Meeting, June 11, 2013, Vancouver, Canada

国内学会発表

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、パレオホール、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. 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 ^{18}F -THK-5105 and ^{18}F -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21日
3. 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 ^{18}F -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

4. 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、工藤幸司、Rachel S Mulligan、Christopher C Rowe、Victor L Villemagne. アルツハイマー病患者における [¹⁸F]THK-5105, [¹⁸F]THK-5117 の臨床評価. 第 53 回日本核医学会学術総会 2013 年 11 月 8 日 福岡
5. 岡村信行、古本祥三、原田龍一、古川勝敏、石木愛子、富田尚希、荒井啓行、谷内一彦、工藤幸司、Rachel S Mulligan、Christopher C Rowe、Victor L Villemagne. [¹⁸F]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 2013 年 11 月 8 日 松本
6. 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 2013 年 11 月 8 日 松本
7. 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 2013 年 11 月 8 日~10 日 松本

8. 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、Michelle T Fodero-Tavoletti、Christopher C Rowe、Victor L. Villemagne. [¹⁸F]THK-5105 を用いたアルツハイマー病脳内タウ蛋白の PET イメージング. 第 8 回日本分子イメージング学会総会・学術総会 2013 年 5 月 30 日 横浜
6. 原田龍一、岡村信行、古本祥三、多胡哲郎、吉川雄朗、荒井啓行、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 の結合性評価. 第 8 回日本分子イメージング学会総会・学術総会 2013 年 5 月 30 日 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得
特許出願状況を次および次々ページに示しました（すべて国内移行）。
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

特許出願状況

下記への国内移行手続き中である。特許として成立したものはない。「2015年夏以降、次々と成立するのではないか」との、学内知財担当者の意見である。

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)	海外	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)	海外	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)	海外	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)	海外	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)	海外	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)	海外	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)	海外	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)	海外	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)	海外	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)	海外	アメリカ	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	W00201301795 (2013年4月26日)	海外	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)	海外	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)	海外	インド	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)	海外	中国	国内移行

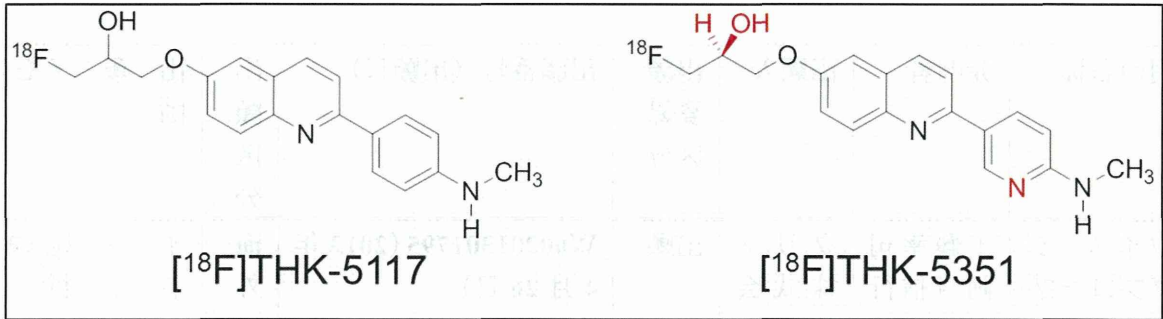


図1 [¹⁸F]THK-5117 と [¹⁸F]THK-5351 の化学構造式

表 1 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ と $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ のアルツハイマー病患者、健常脳ホモジネートに対する結合パラメーター

	$[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$	$[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$
K_D (nM)* ¹	10.8	2.9
B_{max} (pmol/g tissue) * ¹	1485	368.3
B_{max}/K_D * ¹	137.5	127.0
NS* ¹	12.6	2.10
k_{on} (min ⁻¹ /nM) (AD GM)	0.0025	0.0053
k_{off} (min ⁻¹) (AD GM)	0.016	0.017
k_{off} (min ⁻¹) (Normal WM)	0.005	0.021

*¹ hippocampal AD brain homogenate

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ はAD病海馬脳ホモジネートに対して、 $K_D = 2.9$ nMと極めて高い結合親和性を示した。

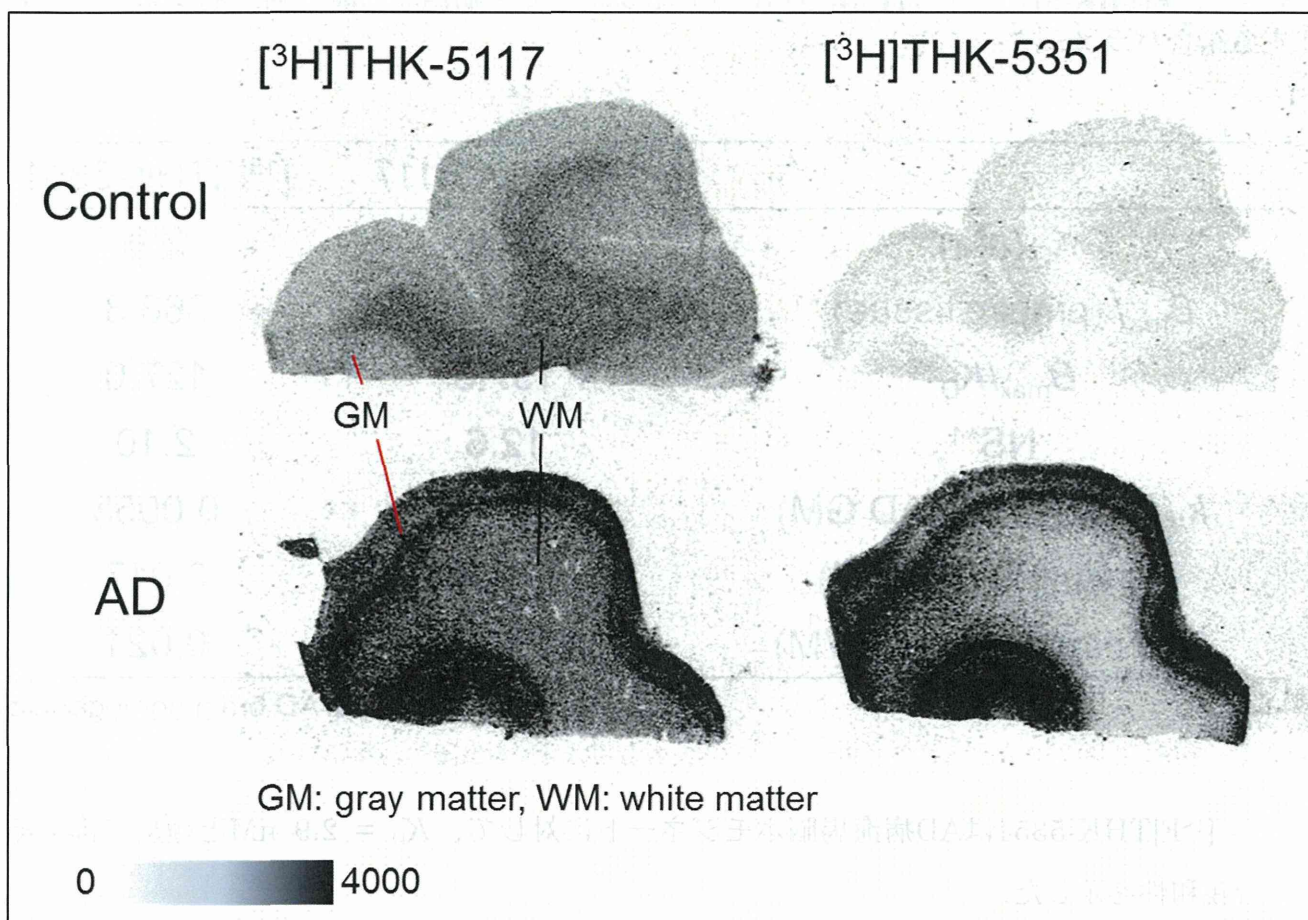


図 2 健常脳(Control)とアルツハイマー病患者(AD)脳切片における³H]THK-5117 と³H]THK-5351 のオートラジオグラフィー像

表1の結合実験の結果を反映するように、THK-5351は白質への集積が低く、AD脳切片において高いシグナル-バックグラウンド比を示した。

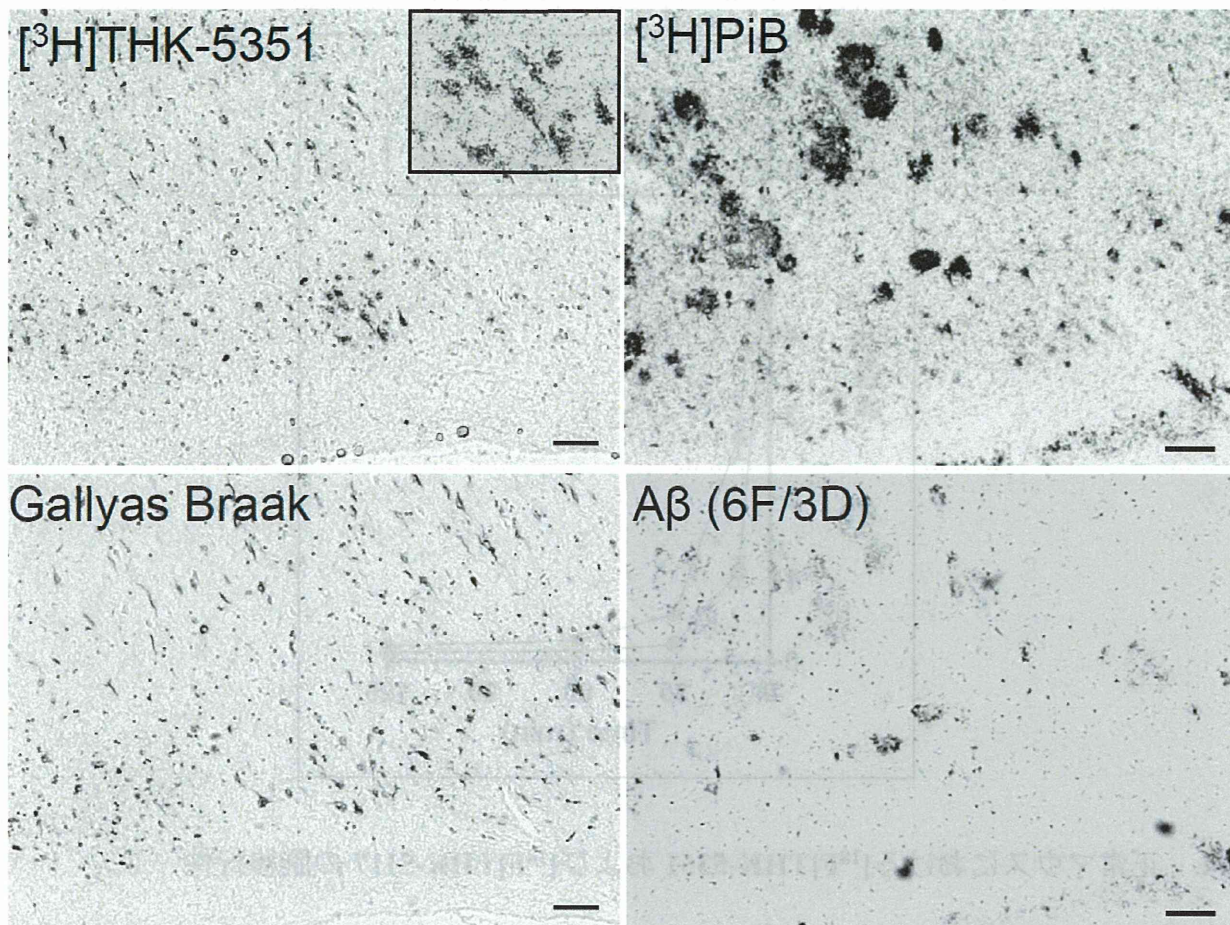


図 3 アルツハイマー病患者(AD)脳切片における $[^3\text{H}]$ THK-5351、 $[^3\text{H}]$ PiB のオートラジオグラフィー像および Gallyas Braak 染色像、A β 免疫染色像

マイクロオートラジオグラフィーの結果、THK-5351のタウ病理像への選択的な結合が確認され、そのラベリング像はGallyas Braak（タウ特異的染色法として有名）染色像ときわめて類似していた。

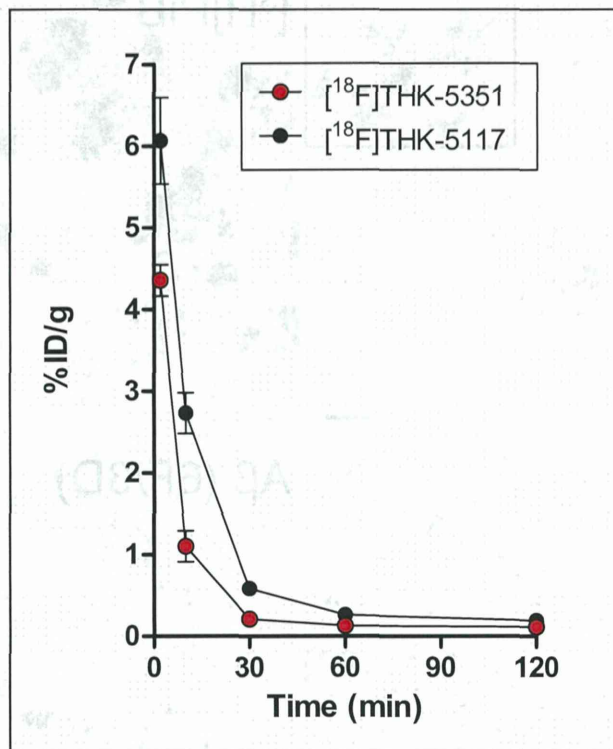


図 4. 正常マウスにおける^[18F]THK-5351 および^[18F]THK-5117 の脳移行性

^[18F]THK-5351 投与 2 分後の脳集積量は、4.36%ID/g であり、脳イメージングプローブとしては十分であった。またクリアランスも速やかであり、脱フッ素による骨への集積は認められなかった。

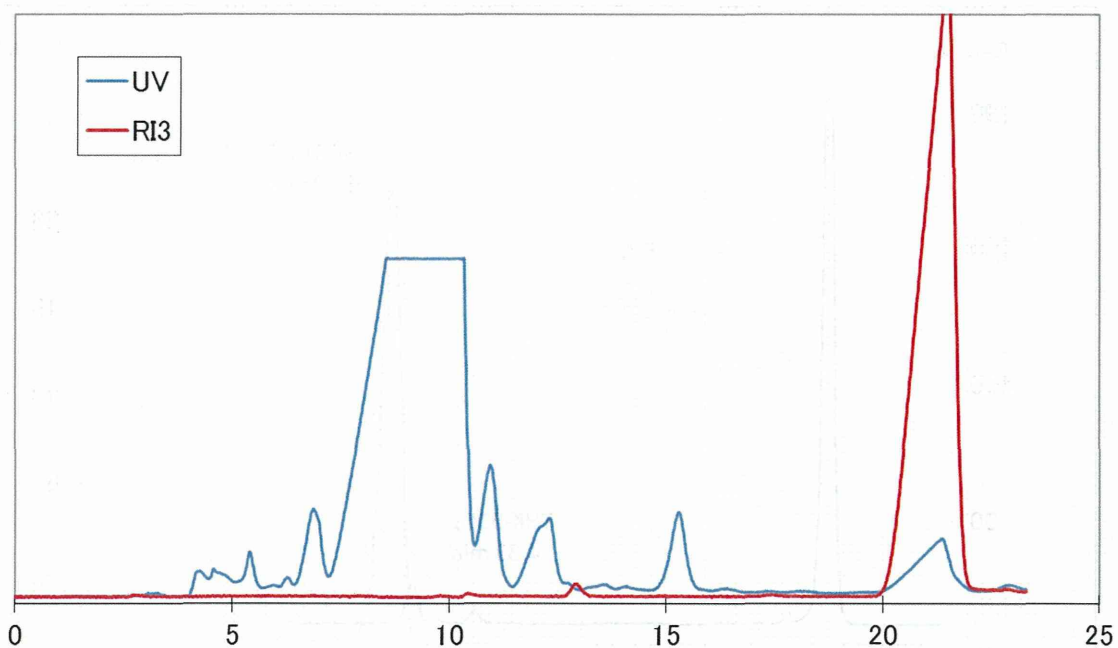


図5 セミ分取高速液体クロマトグラフィーで得られたクロマトグラムの典型例。横軸スケールは溶出時間(分)、青線はUV吸収、赤線は放射能のクロマトグラムを表している。20から22分にかけて目的とするTHK-5351が溶出した。