

**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 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**

**[<sup>18</sup>F]THK-5351 の探索的臨床評価**

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	東北大学サイクロトロン RI センター・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	東北大学加齢医学研究所 ニュー ロ・イメージング寄付研究部門
研究代表者	工藤幸司	東北大学加齢医学研究所 ニュー ロ・イメージング寄付研究部門

**研究要旨：** 新たに開発したタウイメージング用プローブ [<sup>18</sup>F]THK-5351 の有用性を評価する目的で、健常高齢者 17 名、軽度認知障害 (MCI) 4 名、アルツハイマー病 (AD) 患者 13 名の計 34 名を対象として、 [<sup>18</sup>F]THK-5351 の臨床評価を実施した。 [<sup>18</sup>F]THK-5351 は [<sup>18</sup>F]THK-5117 でみられた皮質下白質や脳幹部における非特異的集積が少なく、小脳からのクリアランスがより速やかであった。AD 患者では下部側頭葉領域を中心に [<sup>18</sup>F]THK-5351 の有意な集積を認め、病理研究で示されているタウ病理像の分布と一致した。またアミロイド PET プローブ [<sup>11</sup>C]PiB の集積パターンとは大きく異なっていた。側頭葉および頭頂葉における [<sup>18</sup>F]THK-5351 集積量は、AD 患者の認知機能スコアと有意な相関を示した。以上の結果から、 [<sup>18</sup>F]THK-5351 は従来のプローブよりも高いコントラストでタウ病変を描出し、臨床的有用性が高いことが確認された。

## A. 研究目的

脳内タウ蛋白の非侵襲的イメージングは、アルツハイマー病（AD）やその他のタウオパチーの診断や早期治療介入を図る上で重要な画像診断技術である。我々はAD患者のタウ病理像を生体画像化する目的で、これまでに2つのPETプローブ（ $^{18}\text{F}$ THK-5105、 $^{18}\text{F}$ THK-5117）の開発と臨床評価を実施してきた。これらのPETプローブはAD患者のタウ病理像好発部位への集積を示し、その臨床的有用性が確認されたが、白質組織に非特異的に集積することが欠点として指摘された。そこで白質組織への結合性を減弱させた最適化プローブ $^{18}\text{F}$ THK-5351を開発した。本年度は従来型プローブと比べた際の $^{18}\text{F}$ THK-5351の優位性を確認するため、AD患者を対象としたFirst-in-man研究を実施した。

## B. 研究方法

AD患者13名（年齢 $76.5 \pm 9.1$ 歳、男性9名、女性4名、MMSEスコア $19.2 \pm 4.2$ 点）、軽度認知障害（MCI）4名（年齢 $80.5 \pm 1.3$ 歳、男性1名、女性3名、MMSEスコア $26.5 \pm 1.9$ 点）、健常人17名（うち健常高齢者9名（年齢 $71.6 \pm 6.6$ 歳、男性5名、女性4名、MMSEスコア $28.6 \pm 1.5$ 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 $^{18}\text{F}$ 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 $^{11}\text{C}$ 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、 $^{18}\text{F}$ 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。

## C. 研究結果

図1に $^{18}\text{F}$ THK-5351投与後50-60分後のPET画像、図2に健常高齢者とAD患者における $^{18}\text{F}$ THK-5351投与後の時間放

射能曲線を示した。 $^{18}\text{F}$ 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  $^{11}\text{C}$ PiB の集積パターンとは異なっていた(図 1)。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 2 A-B)。AD 患者の下部側頭葉における  $^{18}\text{F}$ THK-5351 SUVR 値は投与 50 分前後でピークに達し(図 2 C)、その後一定化したことから、 $^{18}\text{F}$ 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。 $^{18}\text{F}$ THK-5117 PET を併せて実施した AD 患者において、 $^{18}\text{F}$ THK-5351 と  $^{18}\text{F}$ THK-5117 投与後の PET 画像(図 3)と時間放射能曲線(図 4)を比較した。その結果、 $^{18}\text{F}$ THK-5351 は  $^{18}\text{F}$ 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。健常高齢者、MCI、AD 患者の三群間で脳各領域における  $^{18}\text{F}$ THK-5351 SUVR 値を比較した結果、AD 患者では表 1 に示す多くの領域で有意な集積上昇を認めた。AD 群と健常高齢者の二群間の差の効果量は中下側頭回で最も高く、上頭頂小葉、紡錘状回がこれに続いた。また MCI 群においても上頭頂小葉、紡錘状回において有意な集積上昇を認めた。一方、皮質下白質では三群間で有意な集積の差を認めなかった。最後に  $^{18}\text{F}$ 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 5)。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

AD 患者における  $^{18}\text{F}$ 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。本トレーサーの結合選択性に関しては、画像所見と死後の病理所見との対応を調べることによって確認することが最終的には必要である。また皮質下白質、脳幹部における  $^{18}\text{F}$ THK-5351 の集積は  $^{18}\text{F}$ THK-5117 に比べて低く、*in vitro* での実験結果から期待された可逆性に優れた結合特性を *in vivo* でも確認することができた。大脳皮質における特異的集積量が比較的少ない MCI の症例では、 $^{18}\text{F}$ THK-5117 の皮質下白質における非特異的集積が読影上の妨げになる可能性があった。 $^{18}\text{F}$ THK-5351 は白質組織からの良好なクリアランスにより、病初期段階における軽微なタウ病理像の検出力向上が期待できる。また AD 以外のタウオパチー疾患では、脳幹部においてもタウ病変が形

成されることがあるため、このようなタウ病変の検出も期待できる。

[<sup>18</sup>F]THK-5351 の集積量は MCI、AD 患者の ADAS-cog スコアと相関することから、認知症重症度を反映するバイオマーカーと考えられる。MCI 症例におけるトレーサー集積パターンは AD 患者とほぼ共通していたが、AD 患者に比べて絶対的な集積量が低い傾向がみられた。このことから、MCI の大脳皮質ではタウ病理像が形成途上にあると思われる。今後、MCI 症例数を増やし、アミロイド病理像の有無がタウ病理像の形成に及ぼす影響について明らかにする予定である。

## E. 結論

[<sup>18</sup>F]THK-5351 は AD 患者のタウ病理像を高感度に検出する PET プローブとして臨床的有用性が高いことが確認された。

## F. 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.: [<sup>18</sup>F]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, Harada R, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Clinical PET study of a novel tau PET tracer [<sup>18</sup>F]THK-5351 in patients with Alzheimer's disease. ADPD 2015, March 20, 2015, Nice
2. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Iwata R, H, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Preclinical evaluation of a novel tau PET tracer [<sup>18</sup>F]THK-5351. AD/PPD 2015, March 18-22, 2015 Nice France
3. Okamura N. Recent experiences with THK compounds. ADPD Imaging Symposium 2015, March 17, 2015, Nice
4. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Furukawa K, Ishiki A, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. First-in-human PET study of a novel tau tracer [<sup>18</sup>F]THK-5351. Human Amyloid Imaging 2015, Jan 16, 2015, Miami
5. Okamura N, Harada R, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Validation of automated analysis of tracer binding on THK tau PET images. Human Amyloid Imaging 2015, Jan 16, 2015, Miami
6. Tago T, Furumoto S, Okamura N, Harada R, Adachi H, Ishikawa Y, Yanai K, Iwata R, Kudo Y. Chirality of [<sup>18</sup>F]THK-5105 affects its preclinical characteristics as a PET tau imaging probe. Human Amyloid Imaging 2015, Jan 16, 2015, Miami
7. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Development of tau selective PET tracers. NIH-Japan-JSPS Symposium., Oct 23, 2014, Bethesda
8. Okamura N. Tau and Amyloid Imaging. Outlook for the Future. EANM 2014, October 21, 2014, Gothenburg, Sweden
9. Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Iwata R, Tashiro M, Furukawa K, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Characterization of [<sup>18</sup>F]THK-5351, a novel PET tracer for imaging tau pathology in Alzheimer's disease. EANM 2014, October 21, 2014, Gothenburg, Sweden
10. Okamura N. Tau-Imaging. Results of First-in Human Studies. EANM 2014 Pre-Congress Symposium 6: TAU and Amyloid: From Neuropathology to Neuroimaging, October 18, 2014, Gothenburg, Sweden
11. Okamura N. Imaging neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease using novel tau PET tracer. 14th ICGP & 19th JSNP Joint Congress, October 3, 2014, Tsukuba, Japan
12. Okamura N, Harada R, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Tashiro M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Comparison of 18F-THK5117 and 11C-PiB PET images in the patients with Alzheimer's disease. AAIC 2014, July 12-17, 2014, Copenhagen
13. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Yoshikawa T, Akatsu H, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Binding characterization of tau PET tracer 18F-THK5117 in non-Alzheimer's neurodegenerative diseases. AAIC 2014, July 12-17, 2014, Copenhagen
14. Okamura N. Advances in Tau PET. SNMMI 2014 Annual Meeting, June 8, 2014, St. Louis
15. Okamura N, Furumoto S, Harada R, Furukawa K, Ishiki A, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. In vivo selective imaging of tau pathology in Alzheimer's disease with 18F-THK5117. SNMMI 2014 Annual Meeting, June 9, 2014, St. Louis

### 国内学会発表

1. 岡村信行 . 認知症のタウイメージング . 第8回関西脳核医学研究会 2015年3月14日 大阪
2. 岡村信行 . シヌクレインイメージング . AD 研究会画像診断サブコミッティ 2015 2015年2月7日 東京
3. 岡村信行 . タウイメージングの現状と可能性 . 第3回 関東脳神経外科認知症研究会 2014年11月8日 東京
4. 岡村信行 . F-18 THK PET によるタウ

- イメージングの臨床への応用．第 54 回 日本核医学会シンポジウム 日本発、次世代認知症イメージング 2014 年 11 月 6 日 大阪
5. 岡村信行 .アミロイドとタウの PET イメージング .第 29 回 神経内科認知症研究会 2014 年 11 月 5 日 名古屋
  6. 岡村信行 .認知症のタウ PET イメージング .PET サマーセミナー2014 .2014 年 8 月 30 日 小樽
  7. 岡村信行、古本祥三、原田龍一、多胡哲郎、石木愛子、古川勝敏、田代学、岩田錬、谷内一彦、荒井啓行、工藤幸司 .タウイメージング用 PET トレーサー<sup>[18F]</sup>THK-5117 の臨床評価 .第 9 回 日本分子イメージング学会総会・学術集会 2014 年 5 月 22 日 大阪
  8. 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 .タウイメージングトレーサー<sup>18F</sup>-THK5117 の結合メカニズムの検討 .第 9 回日本分子イメージング学会総会・学術集会 2014 年 5 月 22 日 大阪
  9. 岡村信行 .<sup>18F</sup>-THK5117 を用いたタウイメージング .脳 PET ワークショップ .2014 年 4 月 10 日 横浜
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)**
- 1 . 特許取得  
次ページ参照

出願/公開番号	発明の名称	出願/公開日	出願人	発明者
国際出願番号： PCT/JP2011/074930  公開番号 WO/2012/057312	タウイメージング プローブ	国際出願日 平成23年 10月28日 国際公開日 2012(H24)年 5月3日	クリノ(株) 東北大学	工藤幸司 岡村信行 古本祥三

特許出願状況

**PCT/JP2011/074930、公開番号 WO/2012/057312 については、現在、以下の14ヶ国（および地域）へ国内移行中。特許として成立したものはまだない。「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**

**日本、ロシア、オーストラリア、イスラエル、中国、韓国、ヨーロッパ、カナダ、ブラジル、インドネシア、メキシコ、シンガポール、インド、アメリカ。**

表：脳各領域における健常高齢者、軽度認知障害、アルツハイマー病患者群の $^{18}\text{F}$ THK-5351 SUVR 値、および健常高齢者群とアルツハイマー病群の差の効果量の比較

	健常高齢者 (Healthy control)	軽度認知障害 (MCI)	アルツハイマー病患者 (AD)	効果量 (Cohen's d)
下前頭回	1.28 ± 0.10	1.45 ± 0.12	1.50 ± 0.14 *	1.96
眼窩前頭皮質	1.53 ± 0.14	1.67 ± 0.20	1.90 ± 0.25 *	1.98
上頭頂小葉	1.34 ± 0.10	1.51 ± 0.10 *	1.68 ± 0.11 *#	3.64
後部帯状回	1.46 ± 0.10	1.65 ± 0.19	1.79 ± 0.16 *	2.41
外側後頭葉	1.33 ± 0.14	1.59 ± 0.30	1.74 ± 0.20 *	2.81
中下側頭回	1.51 ± 0.14	1.72 ± 0.13	2.07 ± 0.19 *#	3.88
紡錘状回	1.66 ± 0.15	1.98 ± 0.16 *	2.26 ± 0.23 *	3.54
海馬傍回	1.76 ± 0.14	1.98 ± 0.21	2.28 ± 0.26 *	2.64
皮質下白質	1.54 ± 0.12	1.53 ± 0.23	1.51 ± 0.20	0.13

\* P<0.05 compared with healthy control group, # P<0.05 compared with MCI group



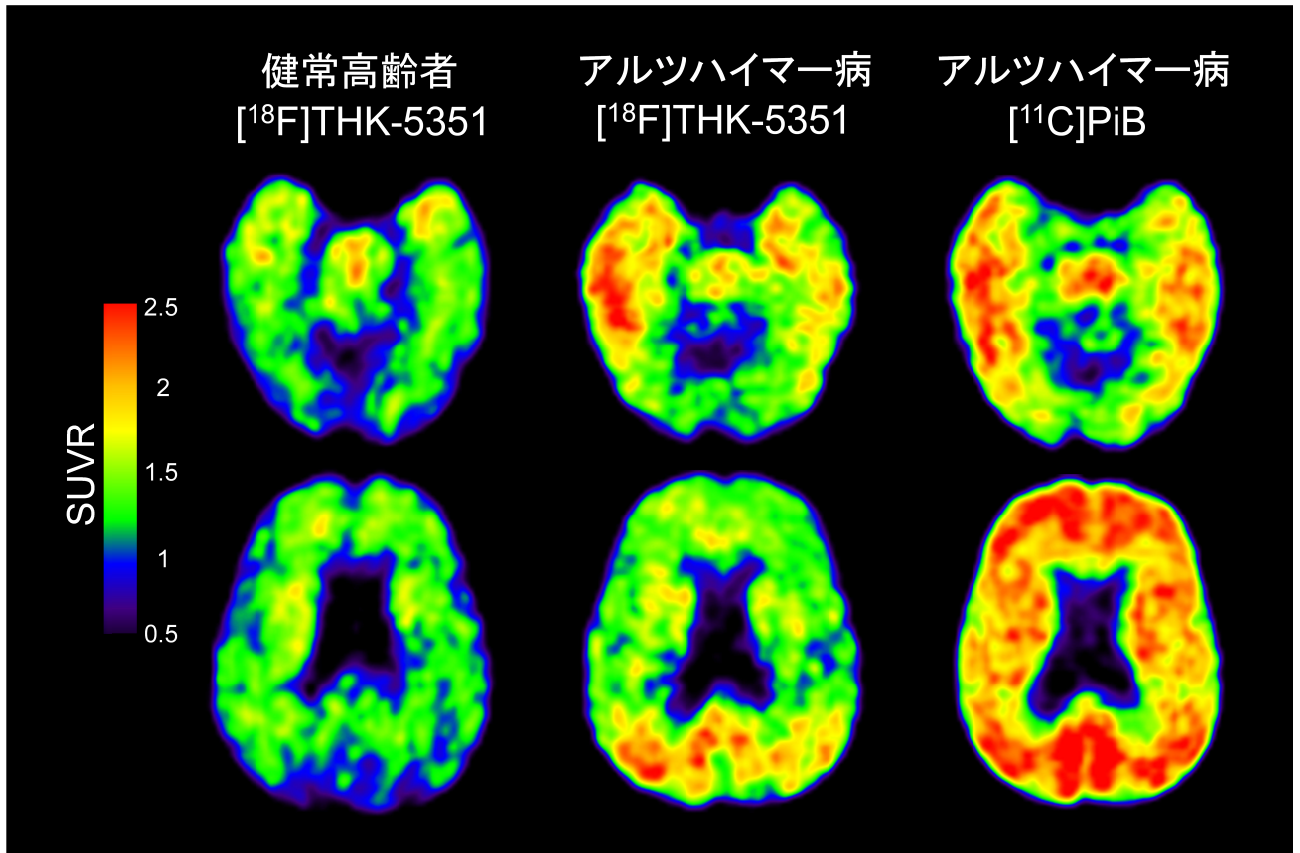
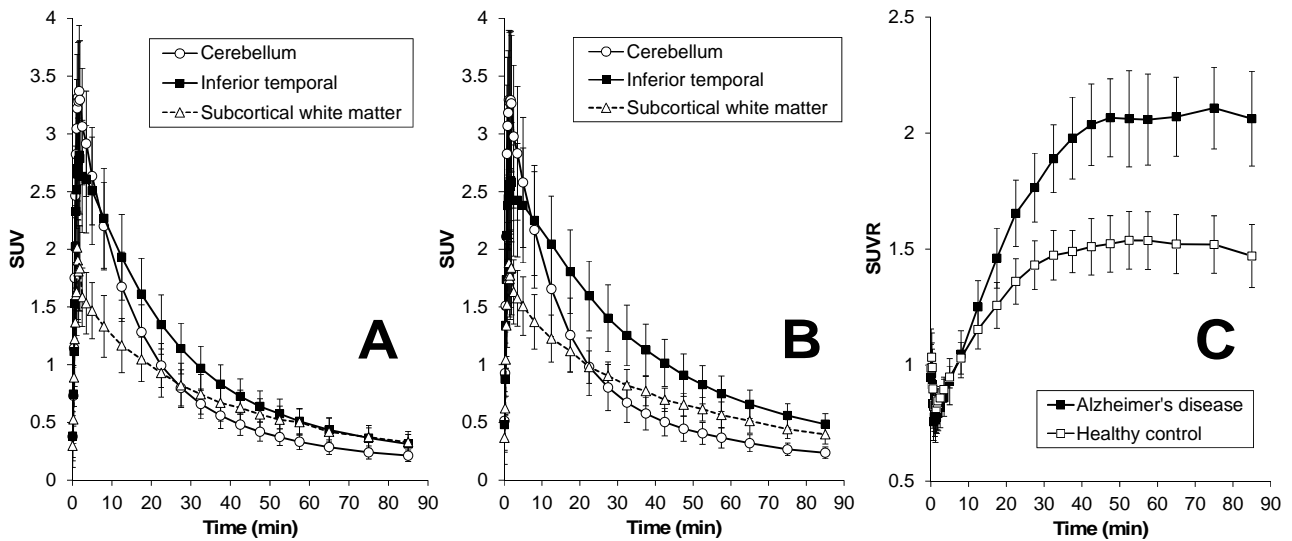


図1 健常高齢者、アルツハイマー病 (AD) 患者における $^{18}\text{F}$ THK-5351 PET 画像 (投与後 50 ~ 60 分の SUV 加算画像) と同一 AD 患者の $^{11}\text{C}$ PiB PET 画像 (投与後 50 ~ 70 分の SUV 加算画像)



**図2 健康高齢者(A)およびアルツハイマー病患者(B)における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ 投与後の時間放射能曲線( は下部側頭葉(Inferior temporal)、 は小脳(Cerebellum)、 は皮質下白質(Subcortical white matter))と下部側頭葉における SUVR 時間放射能曲線(C) ( は健康高齢者(Healthy control)、 はアルツハイマー病患者 (Alzheimer's disease))**

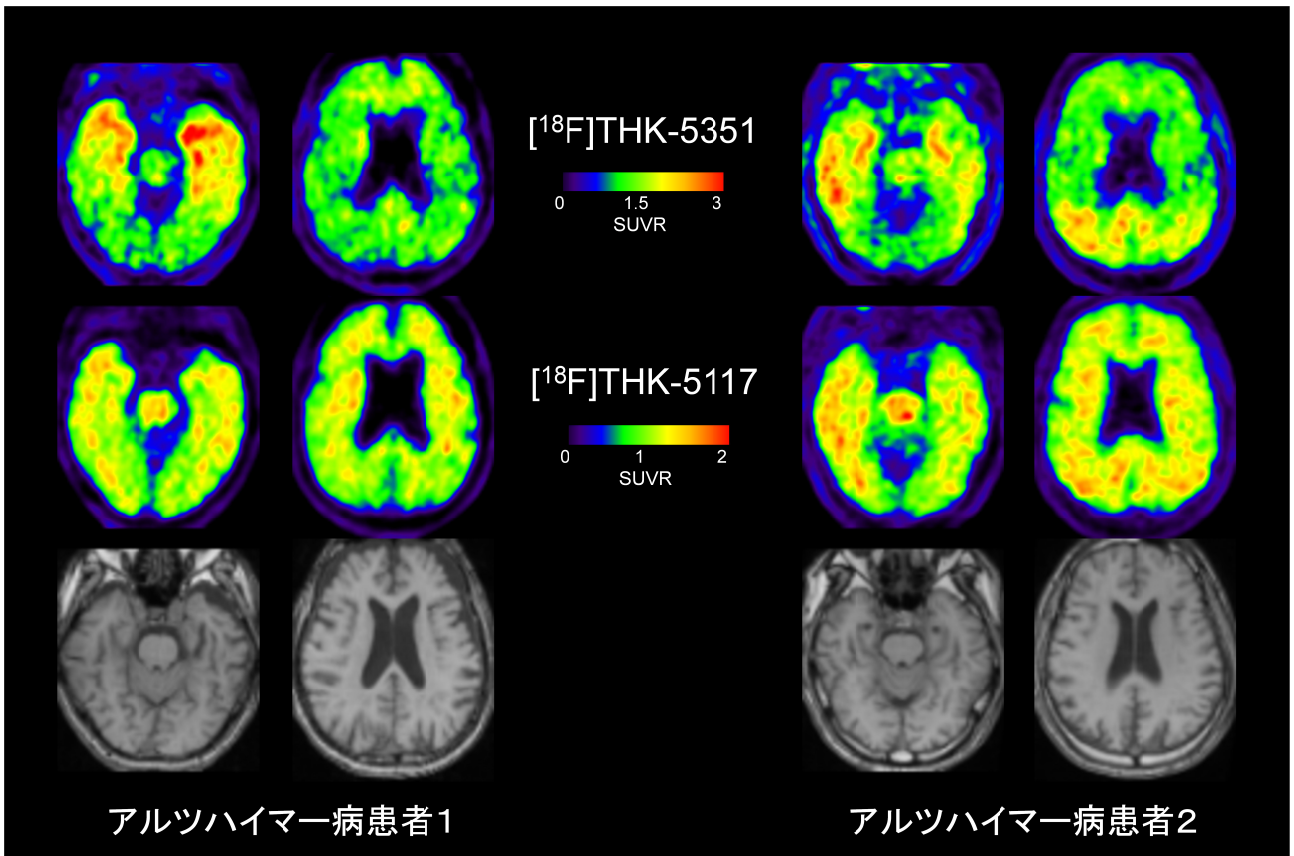


図3 2名のアルツハイマー病患者における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$  PET 画像(上段)と $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$  PET 画像(中段)、MRI 画像(下段)の比較

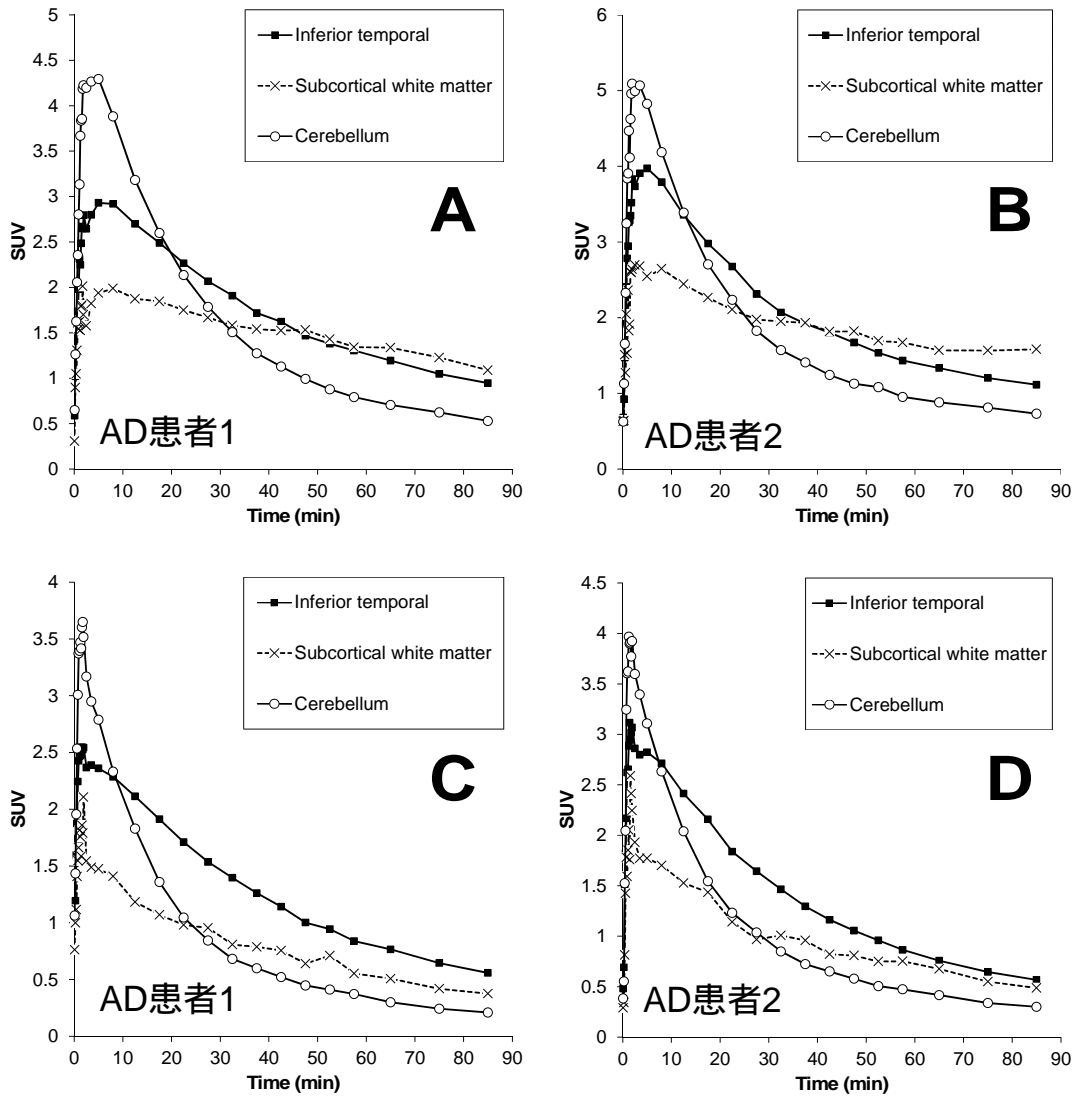


図4 2名のアルツハイマー病患者における $^{18}\text{F}$ THK-5117 (A, B)  $^{18}\text{F}$ THK-5351 (C, D) 投与後の時間放射能曲線の比較 (■は下部側頭葉 (Inferior temporal), ○は小脳 (Cerebellum), ×は皮質下白質 (Subcortical white matter) における時間放射能曲線を表す)

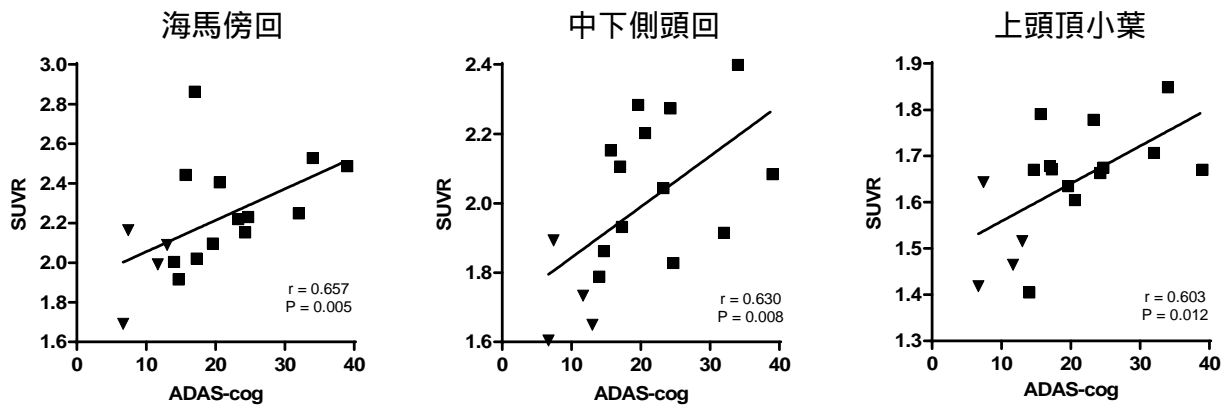


図5 海馬傍回、中下側頭回、上頭頂小葉における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$  SUVR値とADAS-cogスコアの相関（ $\blacktriangledown$ は軽度認知障害、 $\blacksquare$ はアルツハイマー病患者）

