

201408002B

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24～26年度 総合研究報告書

研究代表者 工藤 幸司

平成27年（2015年） 5月

# 目 次

## I. 総合研究報告

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. プローブの結合性および選択制の検討-----	37
工藤幸司 (東北大学 加齢医学研究所)	

2. プローブの前臨床評価および探索的臨床評価 -----	59
岡村信行 (東北大学 医学系研究科)	

3. 臨床用 [ $^{18}\text{F}$ ] THK-5117および-5351注射剤の製造法検討-----	81
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 -----	95
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	101
-----------------------	-----

# 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金  
(医療機器開発推進研究)  
平成 24-26 年度 総合研究報告書

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	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・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 24 年度から 26 年度に開発されたタウイメージングプローブ $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$  および $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$  はともにタウに対する親和性および薬物動態に優れ、アルツハイマー病 (AD) 患者における探索的臨床研究では両プローブ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。両プローブを比較すると $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$  の方がタウ選択性および薬物動態とも優れていた。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$  は 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。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$  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 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$  および $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$  注射剤の自動合成装置製造法を確立し、安定的に臨床 PET 検査用途に両薬剤を供給することが可能となった。

## A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) の神経病理学的特徴は、アミロイド  $\beta$  蛋白の凝集物である老人斑と、タウの凝集物である神経原線維変化の脳内への蓄積である。老人斑を検出するプローブは実用化されているが、神経原線維変化を選択的に検出する PET プローブは研究代表者ら以外に放射線医学総合研究所の [ $^{11}\text{C}$ ]PBB3 (Maruyama M et al.(2013) Neuron 79: 1094-1108)、Siemens-Avid-Lilly 社の [ $^{18}\text{F}$ ]T807 (Chien DT et al.(2013) J Alzheimer's Dis. 34: 457-468) および [ $^{18}\text{F}$ ]T808 (Chien DT et al. (2014) J Alzheimer's Dis 38: 171-184)が挙げられる。

研究代表者らは 2000 年ごろからタウイメージング用 PET プローブの開発に取り組み、これまでに [ $^{18}\text{F}$ ]THK-523、 $^{18}\text{F}$ ]THK-5105、 $^{18}\text{F}$ ]THK-5117 の探索的臨床研究を実施し、平成 26 年度はこれまでのプローブをさらに最適化した [ $^{18}\text{F}$ ]THK-5351 の前臨床および探索的臨床研究を実施したので報告する (プローブの化学構造は図 1)。

平成26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 [ $^{18}\text{F}$ ]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飽和結合実験

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 [ $^{18}\text{F}$ ]THK 化合物(0.1 – 50 nM)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 GraphPad Prism 5 を用いて算出した。

### 2. オートラジオグラフィー実験

[ $^{18}\text{F}$ ]THK 化合物(6  $\mu\text{Ci/mL}$ )をアルツハイマー病患者および Non-AD タウオパチー患者脳切片に滴下し、室温で 30 分間反応させた。その後、PBS1%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。

[<sup>3</sup>H]THK-5351, [<sup>3</sup>H]THK-5117, [<sup>3</sup>H]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)、Aβ(6F/3D)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

[<sup>18</sup>F]THK 化合物を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1g当たりの投与量に対する集積量(%ID/g)で算出した。

### 4. [<sup>18</sup>F]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。ADの臨床診断は、NINCDS-ADRDAによるprobable ADの基準を用いた。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、薬剤委員会の承認を経て実施した。

PET検査は東北大学サイクロトロンRIセンターにおいて実施した。PETスキャナーはEminence STARGATE(島津製作所製)を使用し、185 MBqの[<sup>18</sup>F]THK-5117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[<sup>11</sup>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。その後、同様に解剖学的標準化を行った各個人のMRIT1強調画像を参照して、脳各領域に関心領域(ROI)を設定し、そのROIをPET画像上に読み込んで、ROIデータを収集した。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、[<sup>18</sup>F]THK-5117投与後60~80分あるいは[<sup>11</sup>C]PiB投与後40~70分の平均SUV値の対小脳比(SUV ratio)を算出した。ROI解析にはPMOD(ver. 3.4)ソフトウェアを使用した。

### 5. [<sup>18</sup>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 [<sup>18</sup>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 [<sup>11</sup>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、[<sup>18</sup>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。

## 6. 臨床用 [<sup>18</sup>F]THK-5117 および-5351 注射剤の製造

[<sup>18</sup>F]THK-5117 および-5351 の標識合成に用いる合成装置は、東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターで開発された、マルチライン切り替えポート付電動シリンジを 2 台搭載した標識合成装置 (図 1) を用いた。<sup>18</sup>F アニオンの製造は、小型サイクロトロン HM-12 を使用した。製造した <sup>18</sup>F アニオンはターゲットから回収してイオン交換樹脂上に補足し、クリプトフィックス 222 を溶解したアセトニトリル溶液で反応容器に溶出した。アセトニトリルを用いた共沸操作により反応容器内の無水化を行い、標識前駆体を溶解した DMSO を加えて反応溶液とした。反応溶液を加熱して一定時間フッ素化反応を行った後、塩酸水溶液を添加して保護基の除去反応を行った。

脱保護を行った後、反応溶液を中和して、SepPak-tC18 を利用した固相抽出操作を行った。その固相に補足された放射性的の脂溶性物質を溶出して適量の水で希釈し、セミ分取高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって目的とする [<sup>18</sup>F]THK-5117、-5351 を分離し、単離した。セミ分取 HPLC では、オクタデシル逆相カラムを使用し、アセトニトリル-20mMNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 水溶液系を移動相とした。カラムからの溶出状態は紫外可視光検出器と放射能検出器で UV 吸収と放射能の経時変化をモニターして、[<sup>18</sup>F]THK-

5117、-5351 のピークを分取(単離)した。

分取フラクションは、アスコルビン酸注射液を添加した水で希釈し、固相法で [<sup>18</sup>F]THK-5351 を抽出した。可溶化剤としてポリソルベート 80 を使用して生理食塩液を調製し、濾過滅菌を施した。

得られた注射液については、ラジオ分析 HPLC システムで放射化学的純度と担体濃度を測定し、比放射能も算出した。安全性としては、エンドトキシン試験、無菌試験等を行った。注射液中の残留溶媒濃度はガスクロマトグラフィーで測定した。

#### (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.化合物の AD 脳ホモジネートとの結合親和性評価

[<sup>18</sup>F]THK-5117 と比較して、評価した [<sup>18</sup>F]THK 化合物のアルツハイマー病海馬脳ホモジネートに対する結合親和性は、 $K_d = 10 \text{ nM}$  以下と高い結合親和性を示した(表 1)。

### 2. オートラジオグラフィーによるタウ病変に対する結合選択性ならびにコントラスト評価

評価した [<sup>18</sup>F]THK 化合物はタウ病変に



対して高い結合選択性を有していた。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5129}$ ,  $-5307$ ,  $-5287$  は  $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$  とほぼ同等のコントラストでタウ病変を描出していたのに対し、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5151}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$  は  $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$  よりも高いコントラストでタウ病変を選択的に描出した(図 2)。さらに、THK-5351 のトリチウム体を用いて、 $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$  とそのコントラストを比較したところ THK-5351 の方が白質に対する結合が低く、高コントラストでタウ病変を描出した(図 3)。さらに、マイクロオートラジオグラフィーによりタウ病変に対する高い結合親和性が証明された(図 4)。

また、アルツハイマー病の半球切片を用いたオートラジオグラフィーにおいて、 $[^3\text{H}]\text{THK-5351}$  の集積パターンは広範な大脳皮質に広がる $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$  と明らかに異なり、内側側頭葉、下部側頭葉に局限していた。この集積パターンはタウの免疫染色像とよく一致していた(図 5)。

### 3. 脳血液脳関門透過性の評価

$[^{18}\text{F}]\text{THK}$  化合物の正常マウスにおける脳への集積量(%ID/g)を図 6 に示す。結合実験、オートラジオグラフィーで優れた結合特性を示した $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$  は優れた薬物動態特性を有していた。投与 2 分後の脳集積量は、4%ID/g を超え、その後のクリアランスは評価した化合物の中でも最も速かった。

また、脱フッ素による骨への集積は  $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$  同様、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$  においても認められなかった。

### 4. $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の探索的臨床研究

薬剤投与に伴う有害事象の発生はみられなかった。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$  は静脈内投与後、速やかに脳内へ移行した。図 7 に健常高齢者と AD 患者の $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$  投与後の時間放射能曲線を示した。健常高齢者では大脳皮質(前頭葉、下部側頭葉)と小脳の時間放射能曲線に差を認めなかったが、AD 患者では下部側頭葉でのトレーサー排出が小脳でのそれに比べて遅延していた。健常高齢者に比べて AD 患者の下部側頭葉における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$  SUVR 値は投与 25 分後以降に有意に上昇し、投与後 50 分以降で頭打ち(SUVR 1.6 前後)となった(図 7C)。このことから $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$  PET における最適な撮像時間帯は投与後 50 分以降と考えられた。投与後 50-60 分後の $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$  PET 画像、投与 40-70 分後の $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$  PET 画像を図 8 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 8)。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。また $^{18}\text{F}$ THK-5117、 $^{11}\text{C}$ PiB とともに皮質下白質と脳幹部で高集積を示したが、健常人と AD 患者間で集積量に差は見られなかったことから、 $\beta$ シート結合プローブ特有の非特異的集積と考えられた。

AD 患者における $^{18}\text{F}$ THK-5117 の集積は、海馬など脳萎縮の強い領域で好発するため、重症例では萎縮の影響によってトレーサー集積量が過小評価される可能性がある。そこで PMOD ソフトウェアを用いて、MRI 画像の情報をもとに PET 画像データにおける部分容積効果の補正を行った。図 9 に示す補正後の画像では、内側側頭葉領域における $^{18}\text{F}$ 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 $^{18}\text{F}$ THK-5117 集積量および集積範囲の拡大も顕著であった。ROI 解析の結果においても、腹外側前頭前野における $^{18}\text{F}$ THK-5117 SUVR 値は、AD 患者の MMSE スコア、CDR、Wechsler memory Scale-R における論理的記憶 II のスコアと有意な相関を示した。さらに各患者の海馬容積を FreeSurfer (Ver. 5.2)ソフトウェアで計測し、 $^{18}\text{F}$ THK-5117 集積と脳萎縮との関連性を調べた。その結果、図 10 に示すように海馬における部分容積効果補正後

の $^{18}\text{F}$ THK-5117 SUVR 値は、AD 患者の海馬容積と有意な負の相関を示した。一方、 $^{11}\text{C}$ 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。

## 5. $^{18}\text{F}$ THK-5351 の探索的臨床研究

図 11 に $^{18}\text{F}$ THK-5351 投与後 50-60 分後の PET 画像、図 12 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。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 12A-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 12C)、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 13) と時間放射能曲線 (図 14) 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 患者では多くの脳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。

[<sup>18</sup>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 15)。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。

## 6. 臨床用 [<sup>18</sup>F]THK-5117 および-5351 注射剤の製造

標識合成装置による合成では、製造途中で各操作ステップの放射能を測定することはできないため、製造終了後に、各ステップで生じた残留放射能のデータに基づいてフッ素化率等の反応・製造効率(収率)を調べた。その結果、標識合成第一段階のフッ素化反応では、約 60~80%と優れた収率でフッ素化体が得られた。

次いで、脱保護反応後、中和及び希釈して、固相抽出用逆相カートリッジに反応溶液を導入した。その固相への放射能の補足効率は [<sup>18</sup>F]THK-5117、-5351 いずれもほぼ

定量的であった。しかし、 [<sup>18</sup>F]THK-5117 はその後の溶出過程では、若干放射能的にロスすることが明らかになった。しかし、大半の放射能を回収することができた。一方、 [<sup>18</sup>F]THK-5351 は、その後の溶出過程では、エタノール 100%で行うと溶出初期の不要部分の溶出で放射能のロスが生じた。そこでエタノール濃度を下げた水溶液でマイルドに洗浄、溶出を行うと、若干放射能的にロスするが目的とする捕捉放射能を定量的に回収することが可能となった。

固相抽出で得られた回収溶液は、ほとんど放射能をロスすることなく、セミ分取 HPLC でインジェクションすることができた。インジェクション後は、UV 吸収のクロマトグラムは再現性良く同じピーク溶出変化パターンを示し、セミ分取 HPLC の安定性が確認された。目的とする [<sup>18</sup>F]THK-5117 および-5351 それぞれの放射性ピークは約 18-19 分、20-22 分にかけて溶出した。 [<sup>18</sup>F]THK-5117 の UV 吸収ピークは放射性ピークと同じ形状のシングルピークであることが確認され、十分な分離が達成された。

[<sup>18</sup>F]THK-5117 および-5351 の各ピークを分取した後の固相抽出では、ほぼ定量的に目的物の標識体を回収することができた。その後、エタノール溶出液をエバポレーターに導入し、アスコルビン酸とポリソルベート 80 を添加して溶媒を減圧留去した。その残渣を生理食塩液に溶解し、フィルター

滅菌して注射剤とした。その製剤化過程では、使用したガラス製容器内とその後の滅菌用フィルターに若干の放射能が残留し、最終注射液の放射能収量は製剤化の過程で若干ロスしたことになるが、その割合は小さく、臨床用注射薬剤として十分量が得られた。最終注射液の放射能収量はいずれも100-120mCi程度あり、3-4回のPET検査を十分に実施できる量が得られた。

製造した注射薬液について分析 HPLC で放射化学的純度を調べたところ、製剤化時の放射性分解等の影響はクロマトグラム上観察されず、再現性良く95%以上の純度であることが判明した(図 16)。そして分析 HPLC の結果に基づいて算出した比放射能は、平均で約74-240GBq/ $\mu$ molであった。

注射液のpHは約7、エタノールおよびアセトニトリルの残留溶媒はいずれも基準範囲内であった。また、発熱性物質試験及び無菌試験ではいずれも陰性であった。

#### D. 考察

タウイメージングプローブ $^{18}\text{F}$ THK-5117 および $^{18}\text{F}$ THK-5351 はともにタウに対する親和性および薬物動態に優れ、AD患者における探索的臨床研究では両プローブ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。両プローブを比較すると $^{18}\text{F}$ THK-5351の方がタウ選択性および薬物動態とも優れていた。 $^{18}\text{F}$ THK-5351は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 $^{11}\text{C}$ PiBの集積パターンとは異なっていた。 $^{18}\text{F}$ 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結果、海馬傍回、中下側頭回、上頭頂小葉におけるTHK-5351SUVR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 $^{18}\text{F}$ THK-5117および $^{18}\text{F}$ 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。

平成26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

3年間のプローブの最適化を繰り返し、優れたタウイメージング用PETプローブ $^{18}\text{F}$ THK-5351を開発することができた。

#### 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.: [ <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 <sup>18</sup>F-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
- 9) Tomita N, Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Une K, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H.: Brain accumulation of amyloid  $\beta$  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
- 10) 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 [(<sup>18</sup>F)]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 40.125-132.2013
- 11) 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 (<sup>18</sup>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
- 12) 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 <sup>18</sup>F-labelled amyloid imaging probe [<sup>18</sup>F]FACT in humans. *EJNMMI Res*. 3.32.2013
- 13) 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
- 14) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavpletto M, Mulligan R, Villemagne V, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y.: Novel <sup>18</sup>F-Labeled Arylquinoline Derivatives for Noninvasive Imaging of Tau Pathology in Alzheimer Disease. *Journal of Nuclear Medicine*. 54.1-8.2013
- 15) 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
- 16) 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 18F-labeled arylquinoline derivatives for non-invasive imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine*. (Accepted) 2013
- 17) Niu K, Guo H, Guo Y, Ebihara S, Asada M, Ohru 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 1) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Iwata R, H, Arai H, Yanai K, Kudo Y: [ 18F]THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. AD/PD 2015. March 10-17, 2015 Nice France
- 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 [18F]THK-5351. AD/PD 2015. March 10-17, 2015 Nice France
- 3) 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. 9th Human Amyloid Imaging. 2014年1月14日-16日. アメリカ・マイアミ
- 4) Tago T, Furumoto S, Okamura N, Harada R, Adachi H, Ishikawa Y, Yanai K, Iwata R, Kudo Y: Chirality of [ 18F]THK-5105 Affects its Preclinical Characteristics as a PET Tau Imaging Probe. 9th Human Amyloid Imaging. 2014年1月14日-16日. アメリカ・マイアミ
- 5) 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 [18F]THK-5351. 9th Human Amyloid Imaging. 2014年1月14日-16日. アメリカ・マイアミ
- 6) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Iwata R, Tashiro M, Furukawa K, Arai H, Yanai K, Kudo Y: Characterization of [18F]THK-5351, a novel PET tracer for imaging tau pathology in Alzheimer's disease. EANM'14 (ヨーロッパ核医学会). Oct 18, 2014. スウェーデン Gothenburg
- 7) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Iwata R, Tashiro M, Furukawa K, Arai H, Yanai K, Kudo Y: Characterization of [18F]THK-5351, a novel PET tracer for imaging tau pathology in Alzheimer's disease. EANM'14 (ヨーロッパ核医学会). Oct 18, 2014. スウェーデン Gothenburg
- 8) 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. 2014年10月23日. アメリカ ベセスダ
- 9) Ishiki A, Furumoto S, Harada R, Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Arai H : Accumulation of the novel tau imaging tracer, 18F-5117 is associated with brain atrophy in Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2014. 2014年7月12-17日. コペンハーゲン
- 10) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Yoshikawa T, Akatsu H, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y : Binding characterization of PET tracer 18F-5117 in non-Alzheimer's neurodegenerative diseases. Alzheimer's Association International Conference 2014. 2014年7月12-17日. コペンハーゲン
- 11) 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. Alzheimer's Association International Conference 2014. 2014年7月12-17日. コペンハーゲン
- 12) 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. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2014. 2014年6月7日-11日. セントルイス
  - 13) Barret O, Alagille D, Jennings D, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Marek K, Seibyl J, Tamagnan G: In vivo assessment of four tau protein tracers isomers of [18F]-THK5105 and [18F]-THK5117. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2014. 2014年6月7日-11日. セントルイス
  - 14) 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
  - 15) 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
  - 16) 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
  - 17) 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
  - 18) 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) ホストン コンベンション & エキジビションセンター (アメリカ・ホストン) 2013年7月13日~18日
  - 19) 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) ホストン コンベンション & エキジビションセンター (アメリカ・ホストン) 2013年7月13日~18日
  - 20) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavpletto 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) ホストン コンベンション & エキジビションセンター (アメリカ・ホストン) 2013年7月13日~18日
  - 21) 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) ホストン コンベンション & エキジビションセンター (アメリカ・ホストン) 2013年7月13日~18日
  - 22) 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 18Flabeled 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
  - 23) 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、岩田鍊、谷内一彦、荒井啓行、工藤幸司: タウイメージング用トレーサー [18F] THK-5351 の前臨床評価. 第 33 回日本認知症学会学術集会. 2014 年 12 月 1 日. パシフィコ横浜
- 2) 石木愛子、富田尚希、原田龍一、岡村信行、古川勝敏、工藤幸司、荒井啓行: アルツハイマー病患者における [18F] THK-5117PET 集積値と脳容積に関する検討. 第 33 回日本認知症学会学術集会. 2014 年 12 月 1 日
- 3) 原田龍一、岡村信行、古本祥三、古川勝敏、田代学、岩田鍊、谷内一彦、荒井啓行、工藤幸司: タウイメージング PET トレーサーで見る蛋白質のコンフォメーション. 第 33 回日本認知症学会学術集会. 平成 26 年 12 月 1 日. パシフィコ横浜
- 4) 原田龍一、岡村信行、古本祥三、古川勝敏、田代学、岩田鍊、谷内一彦、荒井啓行、工藤幸司: タウイメージング PET トレーサーで見る蛋白質のコンフォメーション. 第 33 回日本認知症学会学術集会. 平成 26 年 11 月 29 日~12 月 1 日. パシフィコ横浜
- 5) 岡村信行、原田龍一、古本祥三、工藤幸司: 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. 2014 年 11 月 6 日. 大阪国際会議場
- 6) 原田龍一、岡村信行、古本祥三、工藤幸司: アルツハイマー病診断用プローブの開発. Bio Japan 2014 セミナー. 平成 26 年 10 月 15 日-17 日. パシフィコ横浜
- 7) 工藤幸司: アルツハイマー病診断用タウプローブの開発. Bio Japan 2014 セミナー. 2014 年 10 月 17 日. パシフィコ横浜
- 8) 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、岩田鍊、田代学、荒井啓行、谷内一彦、工藤幸司: [18F]THK-5117PET によるアルツハイマー病のタウ病理像の生体画像化. 第 37 回日本神経科学大会. 2014 年 9 月 11-13 日. パシフィコ横浜
- 9) 原田龍一、岡村信行、古本祥三、古川勝敏、石木愛子、富田尚希、岩田鍊、田代学、谷内一彦、荒井啓行、工藤幸司: In vivo tau imaging in Alzheimer's disease using [18F]THK-5117PET. 第 4 回日本認知症予防学会学術集会. 2014 年 9 月 26-28 日. タワーホール船堀
- 10) 工藤幸司: 小動物の光イメージング. 第 10 回小動物インビボイメージング研究会. 2014 年 8 月 1 日. 東北大学医学部 長陵会館.
- 11) 工藤幸司: PET によるタウ病理像の生体画像化. 第 28 回老年期認知症研究会. 2014 年 7 月 26 日. コクヨシヨールーム(東京)
- 12) 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、岩田鍊、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 [18F]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. 平成 26 年 5 月 22-23 日. 千里ライフサイエンスセンター
- 13) 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 18F-THK-5117 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. 平成 26 年 5 月 22-23 日. 千里ライフサイエンスセンター
- 14) 多胡哲郎、古本祥三、岡村信行、原田龍一、安立創、石川洋一、谷内一彦、工藤幸司、岩田鍊: "PET 用タウイメージング剤 [18F]THK-5105 エナンチオマー体の評価. 第 9 回日本分子イメージング学会総会・学術集会. 平成 26 年 5 月 22-23 日. 千里ライフサイエンスセンター
- 15) 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、岩田鍊、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
- 16) 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、岩田鍊、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
- 17) 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

- 18) 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
- 19) 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、ビクター 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
- 20) 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

- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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、ビクター 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

#### H . 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

次ページ参照

## 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

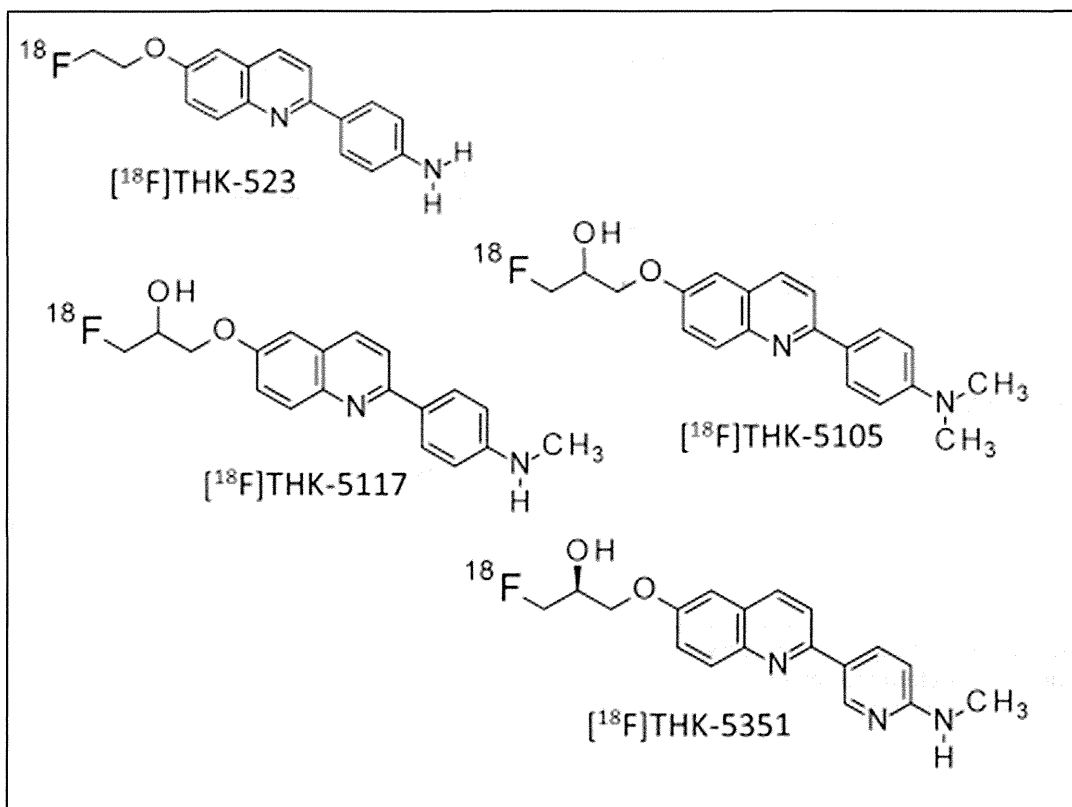


図.1  $[^{18}\text{F}]$ THK-523、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5105、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5117、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5351 の化学構造式