

表1 アルツハイマー病患者海馬脳ホモジネートに対する¹⁸F]THK 化合物の結合パラメーター

	Log P ¹	K _D (nM)	B _{max} (pmol/g tissue)	B _{max} /K _D	NS
[¹⁸ F]THK-5105	3.03	4.4	705.9	160.4	55.0
[¹⁸ F]THK-5117	2.32	10.8	1485	137.5	12.6
[¹⁸ F]THK-5129	2.31	3.1	843.3	268.6	5.0
[¹⁸ F]THK-5151	1.52	7.1	753.7	106.2	3.0
[¹⁸ F]THK-5287	2.53	ND	ND	ND	ND
[¹⁸ F]THK-5307	1.83	5.6	1192	212.9	91.9
[¹⁸F]THK-5351	1.49	2.9	368.3	127.0	2.1

ND = not determined, nonspecific binding was higher than total binding.

¹Log P values were determined by the HPLC methods according to the guideline of the Organization of Economic Co-operation and Development

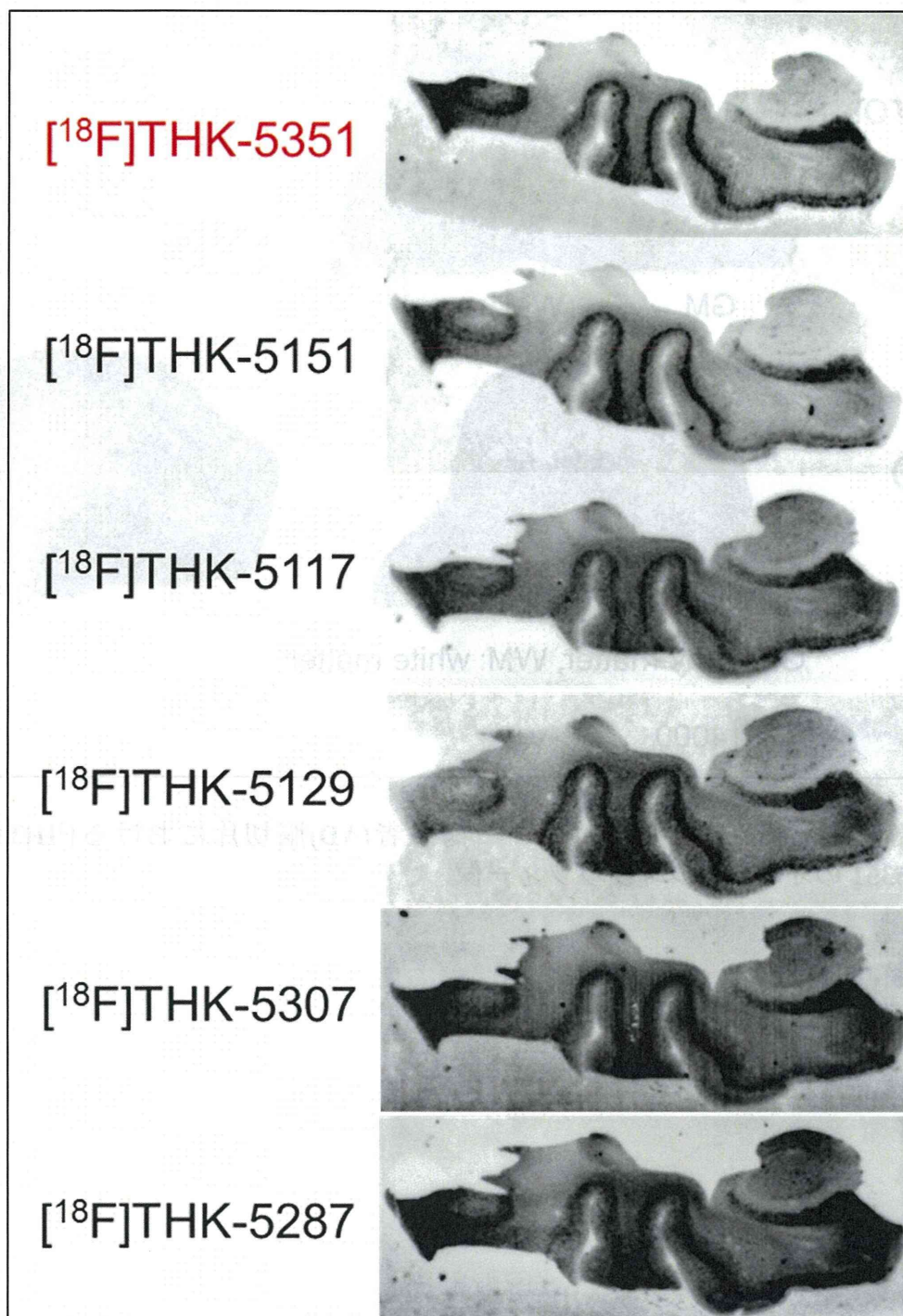


図2 アルツハイマー病脳切片を用いた $[^{18}\text{F}]$ THK化合物のオートラジオグラフィー像

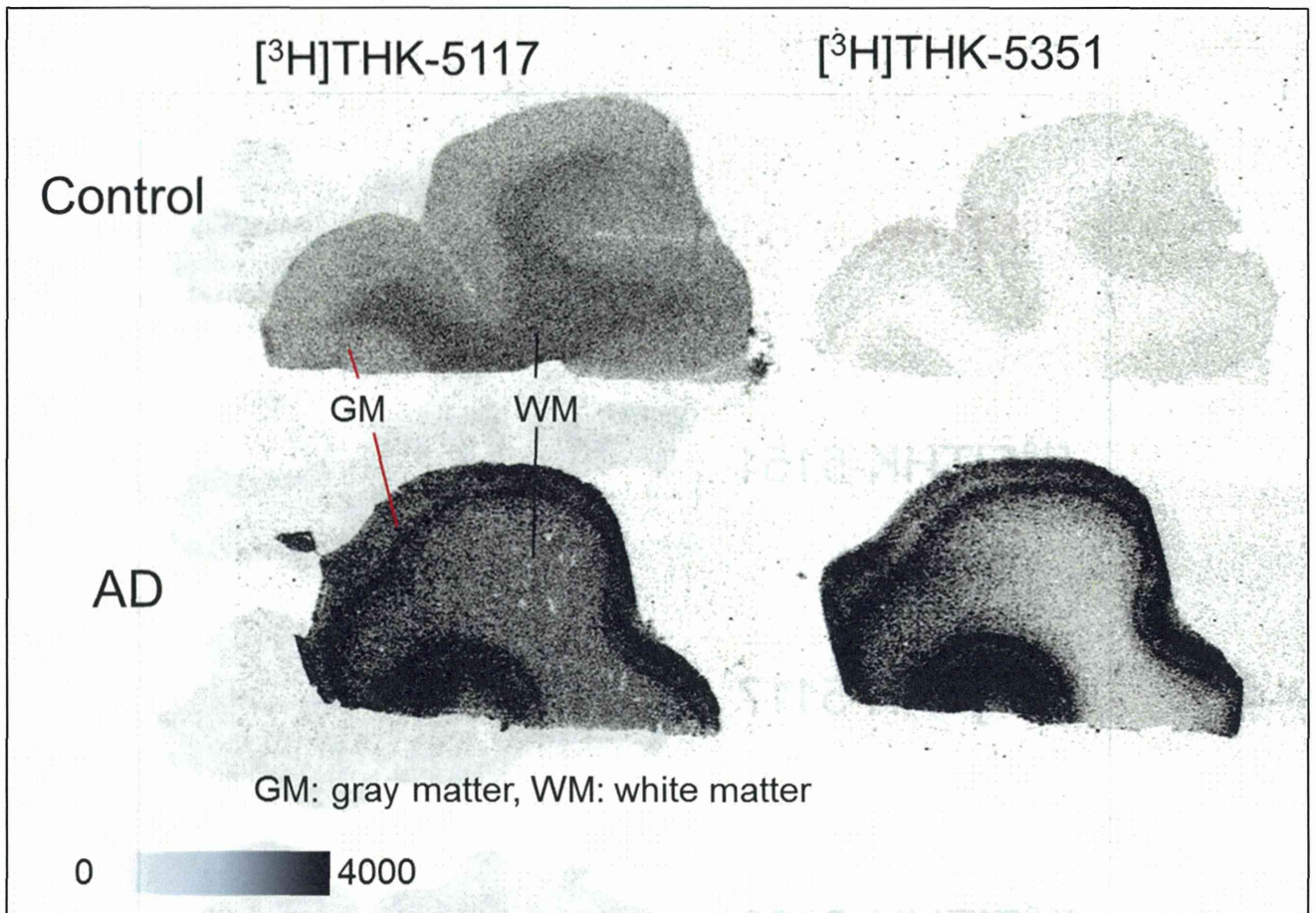
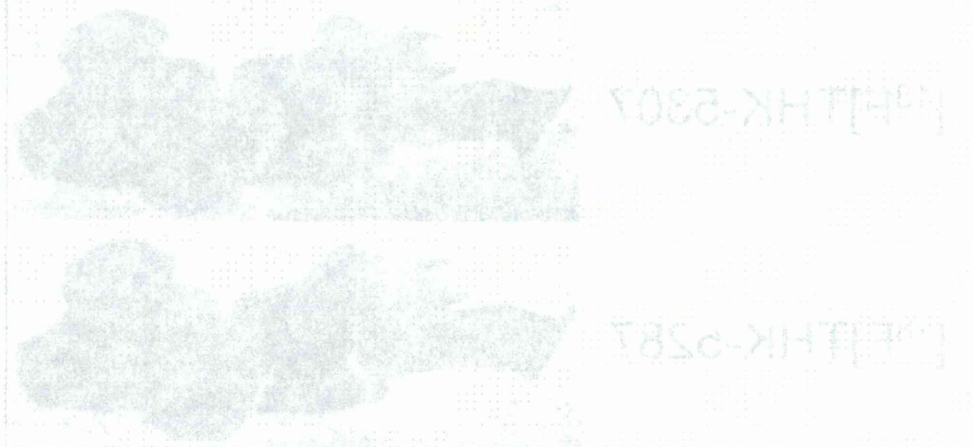


図 3 健常脳(Control)とアルツハイマー病患者(AD)脳切片における [³H]THK-5117 と [³H]THK-5351 のオートラジオグラフィ像



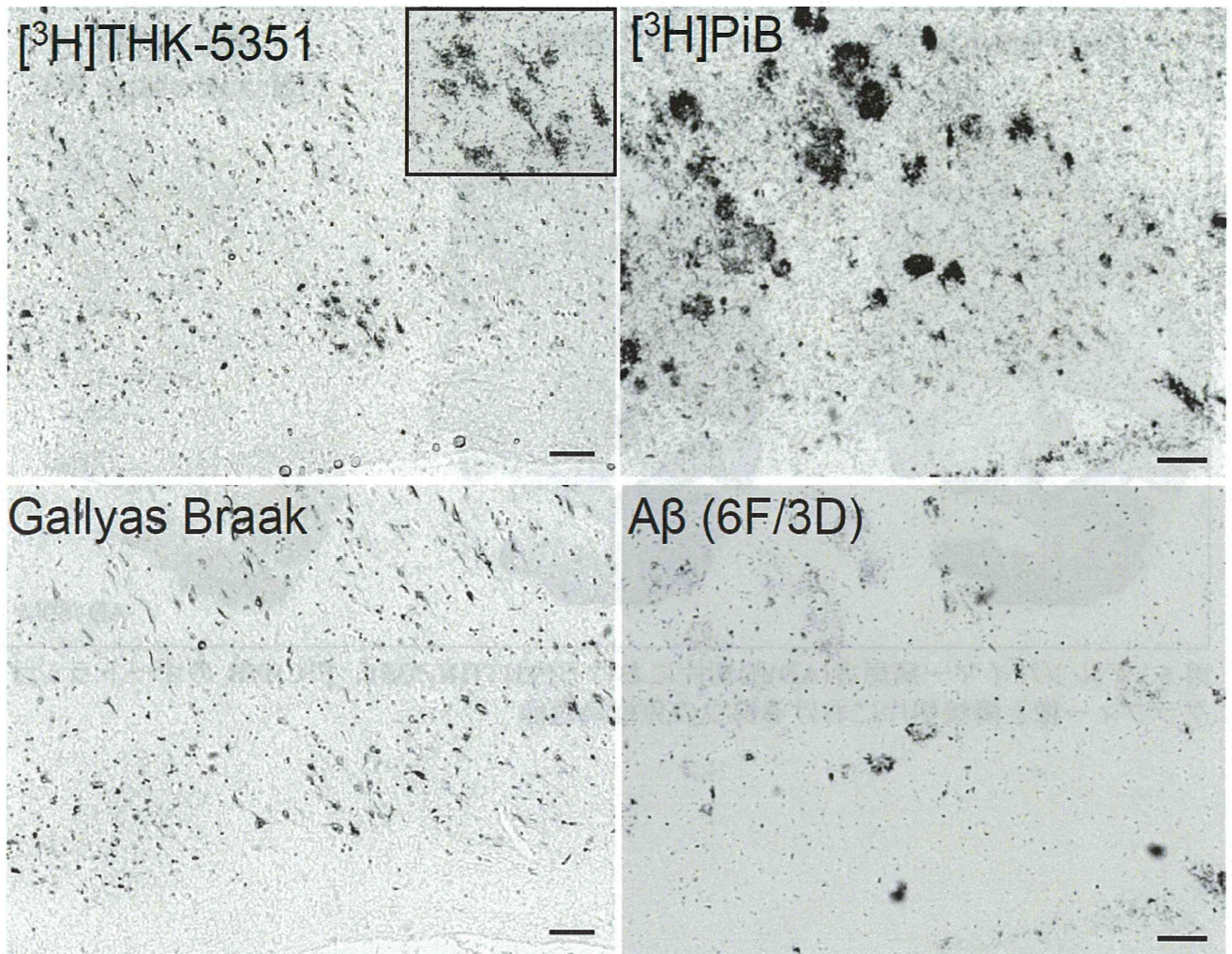


図 4 アルツハイマー病患者(AD)脳切片における $[^3\text{H}]\text{THK-5351}$ 、 $[^3\text{H}]\text{PiB}$ のオートラジオグラフィー像および Gallyas Braak 染色像、 $\text{A}\beta$ 免疫染色像

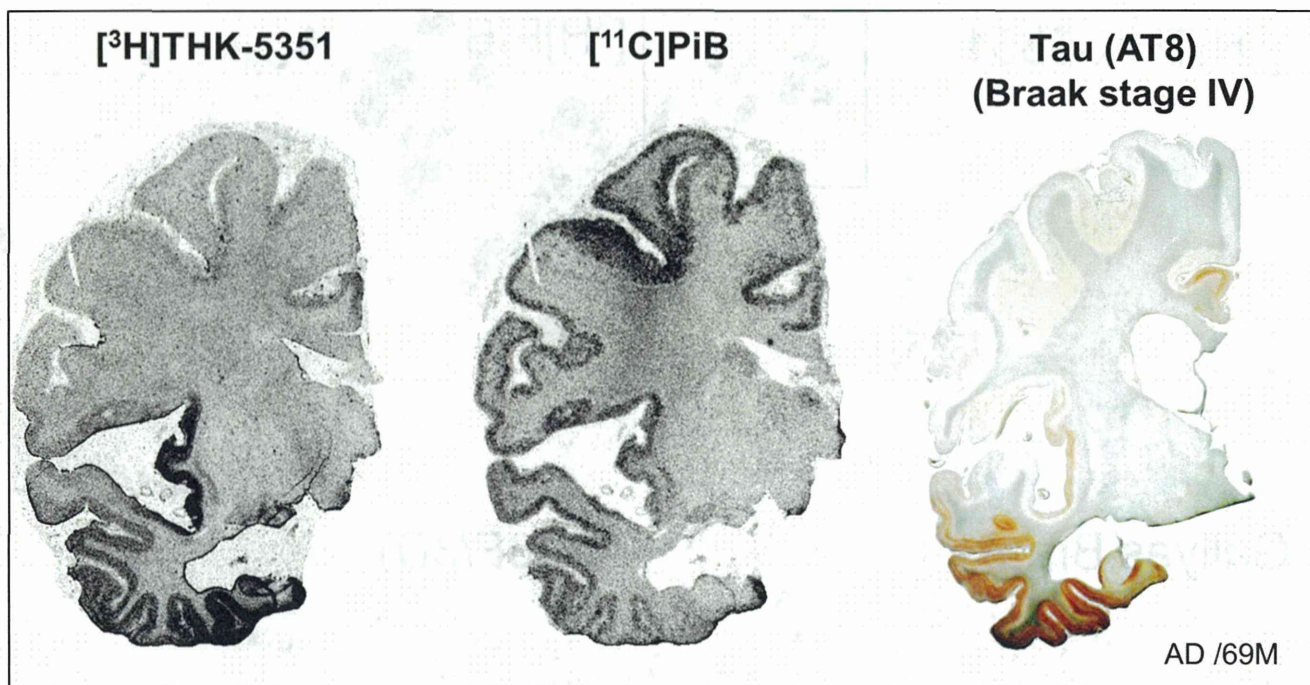


図5 アルツハイマー病患者(AD)脳切片における $[^3\text{H}]\text{THK-5351}$ 、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ のオートラジオグラフィー像と隣接切片におけるタウの免疫染色像

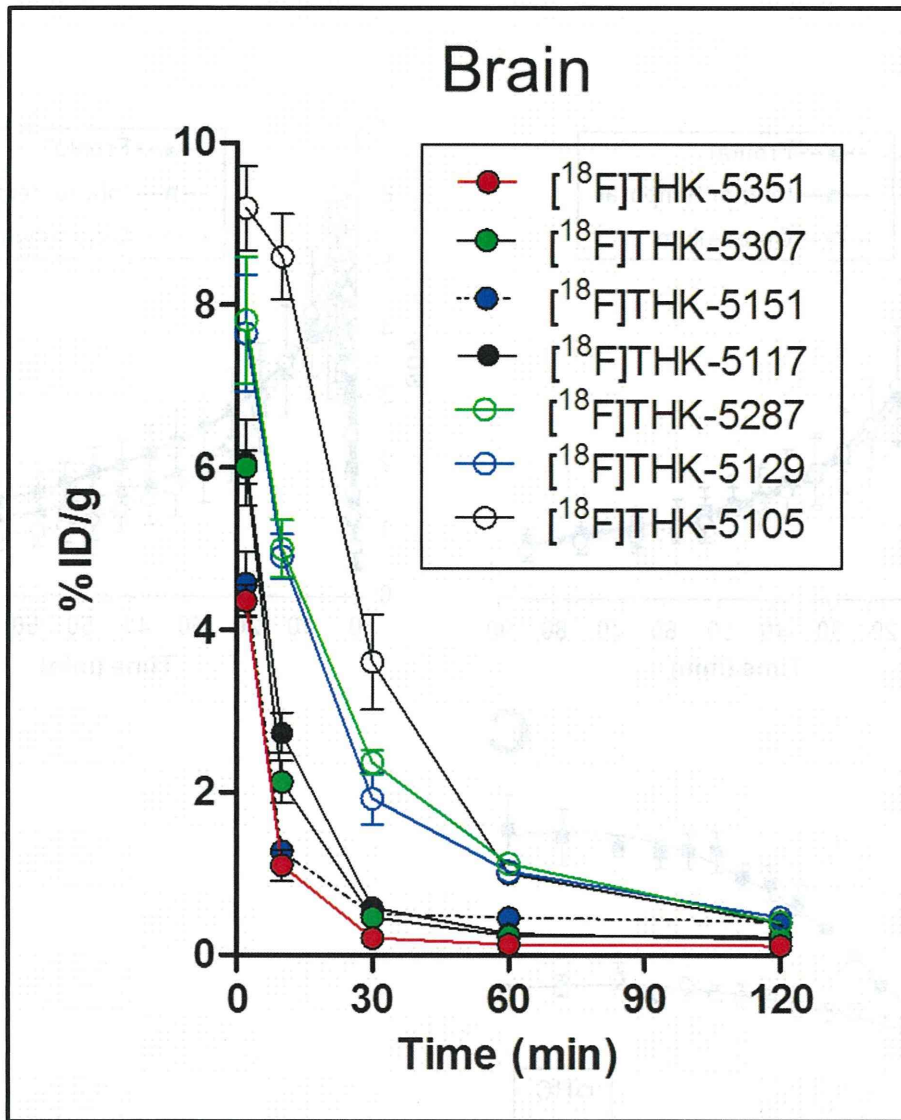


図6 正常マウスにおける¹⁸F]THK化合物の脳内移行性とクリアランス

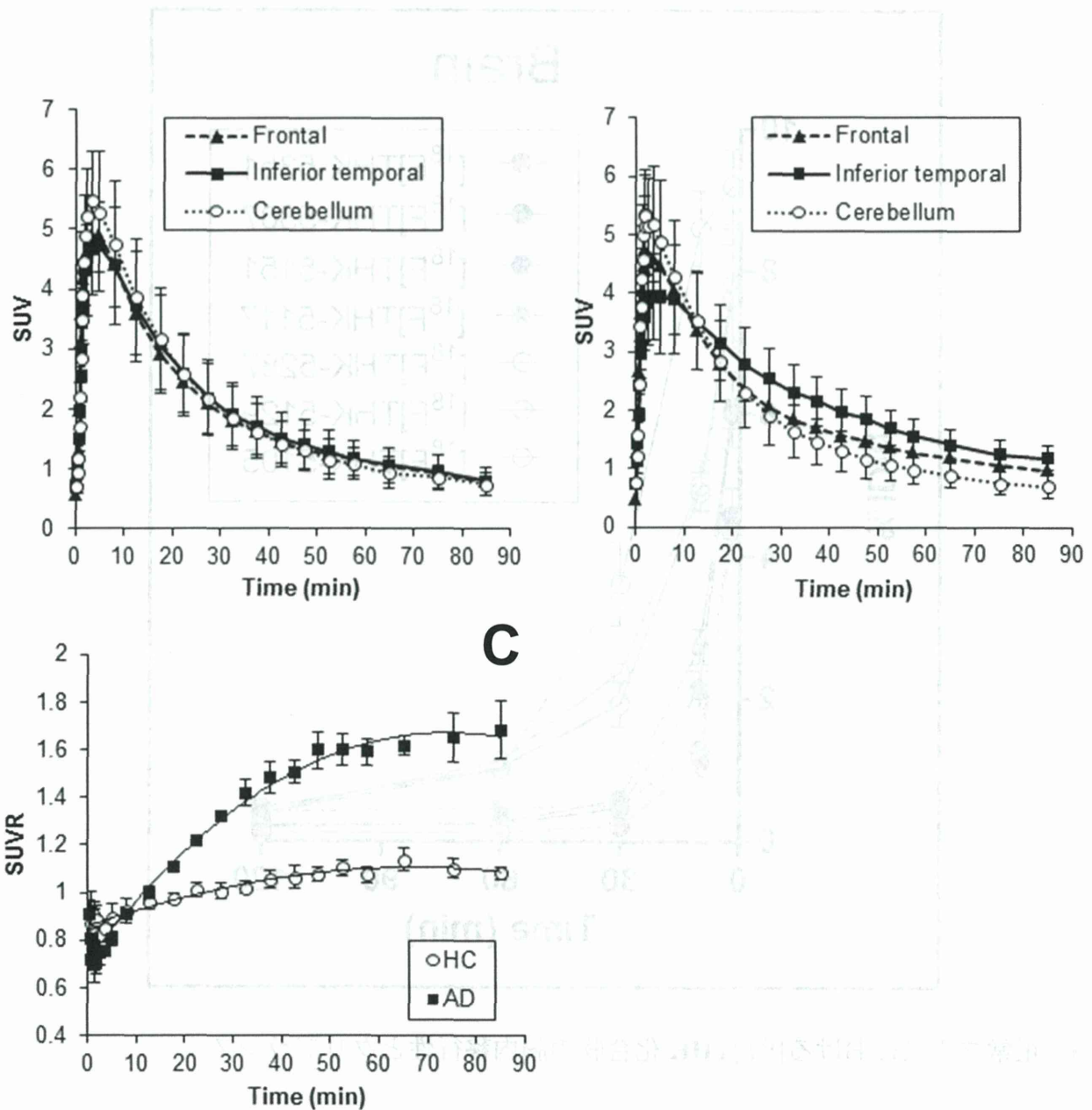


図7 健常高齢者 (A) およびアルツハイマー病患者 (B) における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 投与後の時間放射能曲線 (▲は前頭葉 (Frontal)、■は下部側頭葉 (Inferior temporal)、○は小脳 (Cerebellum) における時間放射能曲線を表す) と下部側頭葉における SUVR 時間放射能曲線 (C) (○は健常高齢者 (HC)、■はアルツハイマー病患者 (AD))

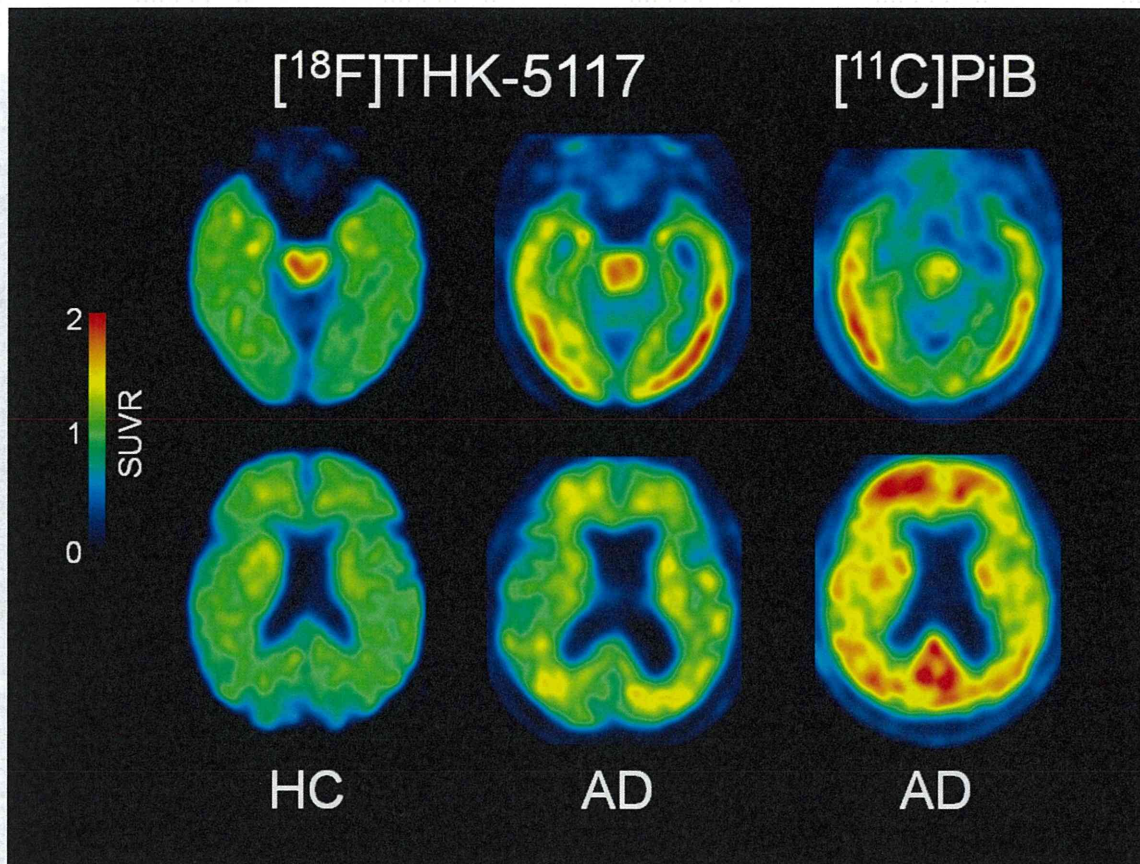


図 8 健常高齢者 (HC) (78 歳男性)、アルツハイマー病患者 (AD) (72 歳女性、MMSE スコア 10 点) における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ PET 画像 (投与後 50~60 分の SUV 加算画像) と同一 AD 患者の $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ PET 画像 (投与後 40~70 分の SUV 加算画像)

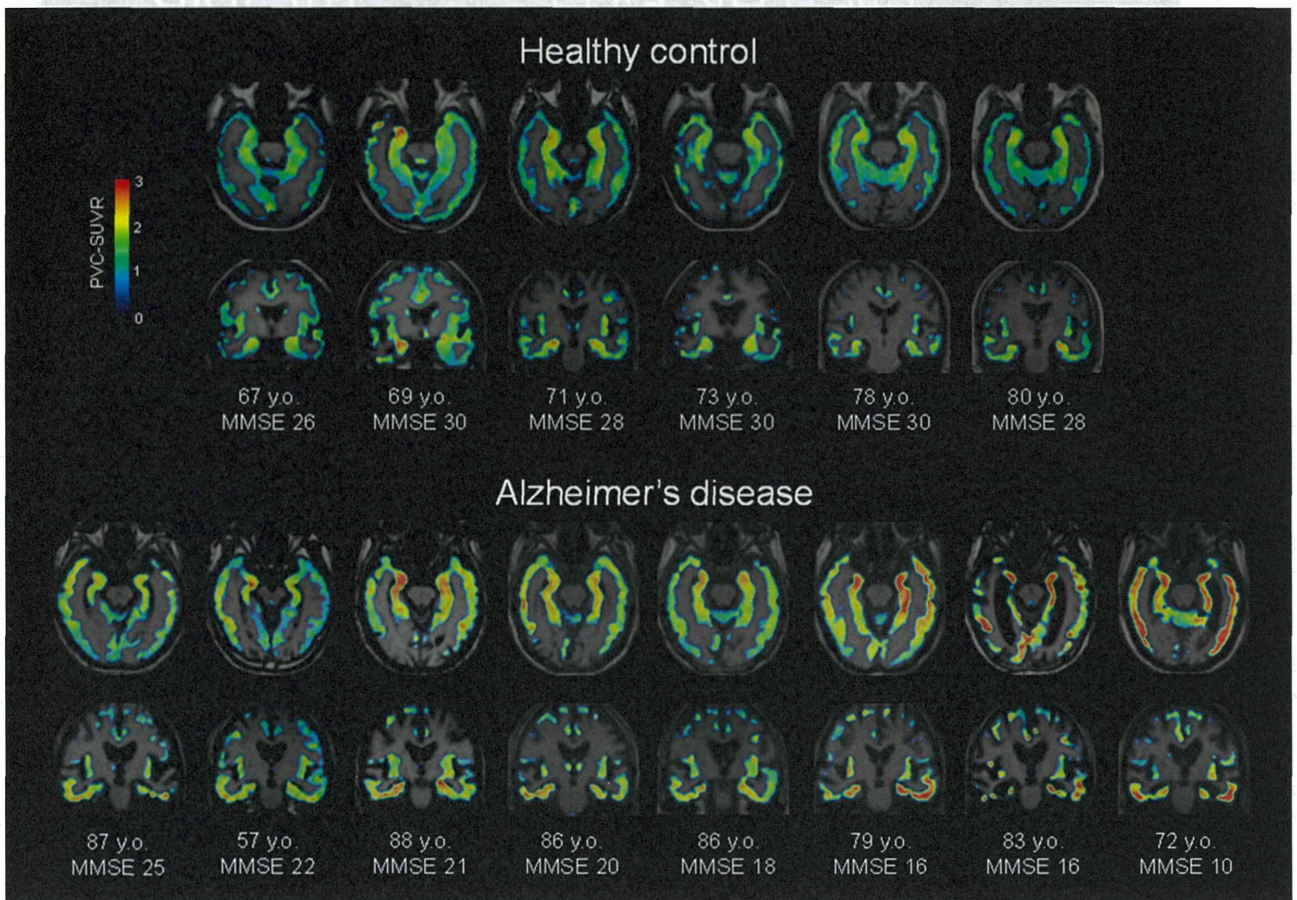


図9 健常高齢者 (Healthy control)、アルツハイマー病患者 (Alzheimer's disease) の $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ PET 画像 (部分容積効果補正後)

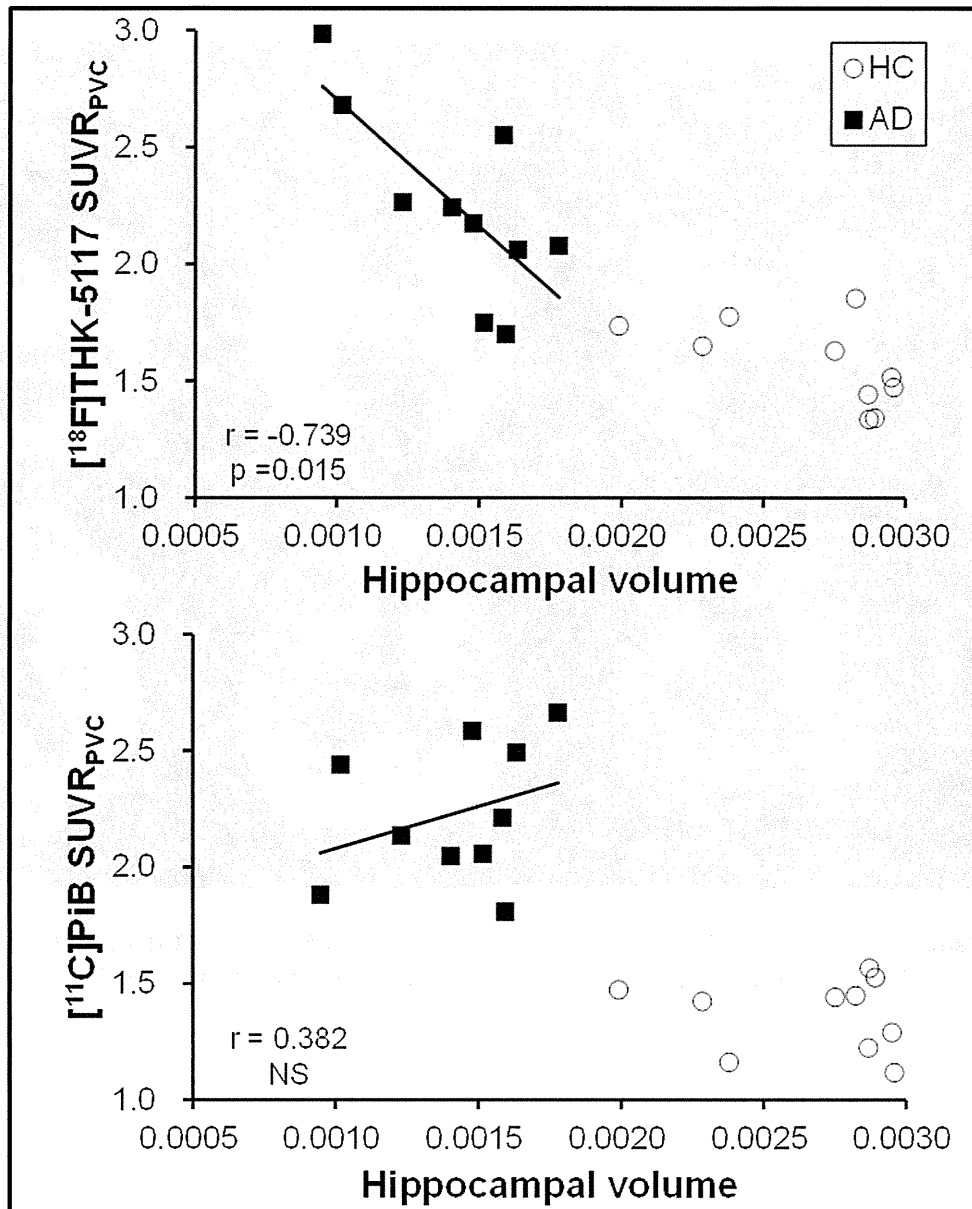


図 10 海馬におけるトレーサー集積量と海馬容積との相関 (○は健常高齢者 (HC)、■はアルツハイマー病 (AD) 患者)

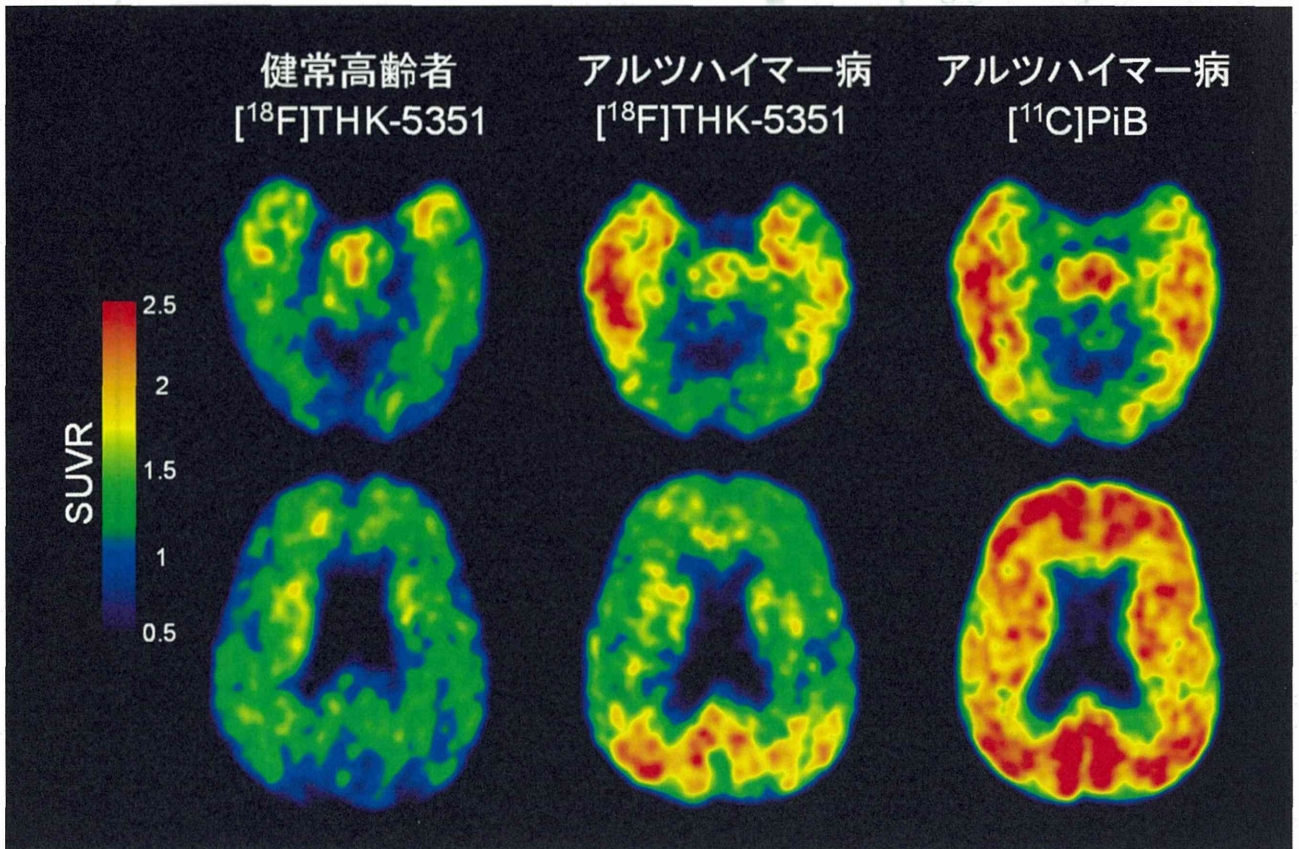


図 11 健常高齢者、アルツハイマー病 (AD) 患者における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ PET 画像 (投与後 50~60 分の SUV 加算画像) と同一 AD 患者の $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ PET 画像 (投与後 50~70 分の SUV 加算画像)

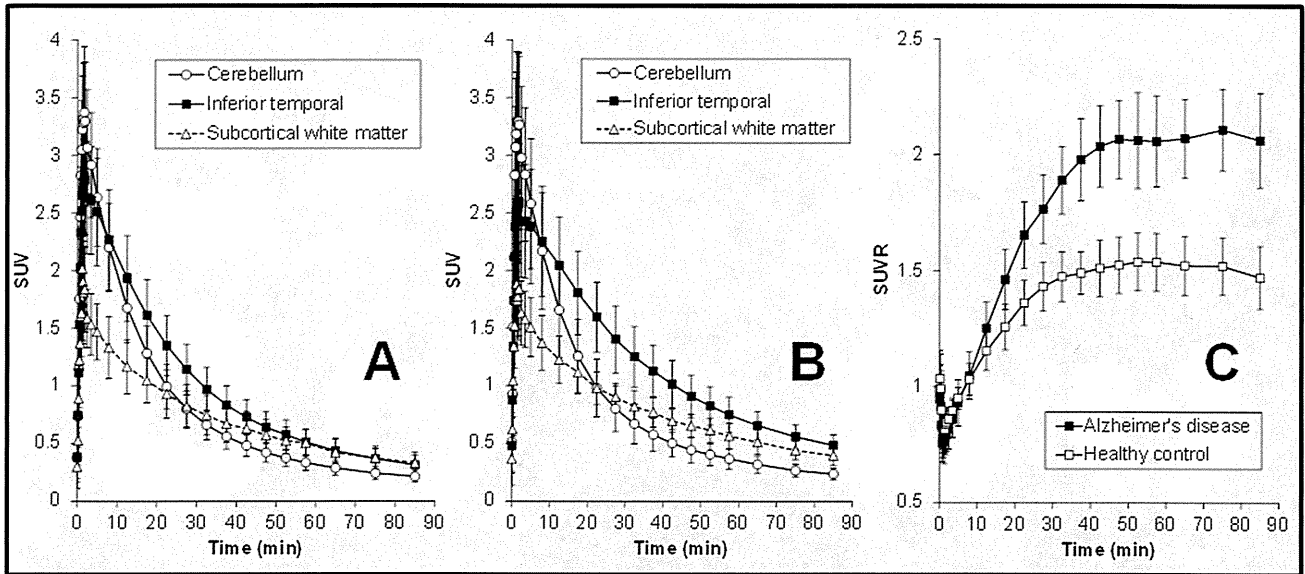


図 12 健常高齢者 (A) およびアルツハイマー病患者 (B) における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ 投与後の時間放射能曲線 (■は下部側頭葉 (Inferior temporal)、○は小脳 (Cerebellum)、△は皮質下白質 (Subcortical white matter)) と下部側頭葉における SUVR 時間放射能曲線 (C) (□は健常高齢者 (Healthy control)、■はアルツハイマー病患者 (Alzheimer's disease))

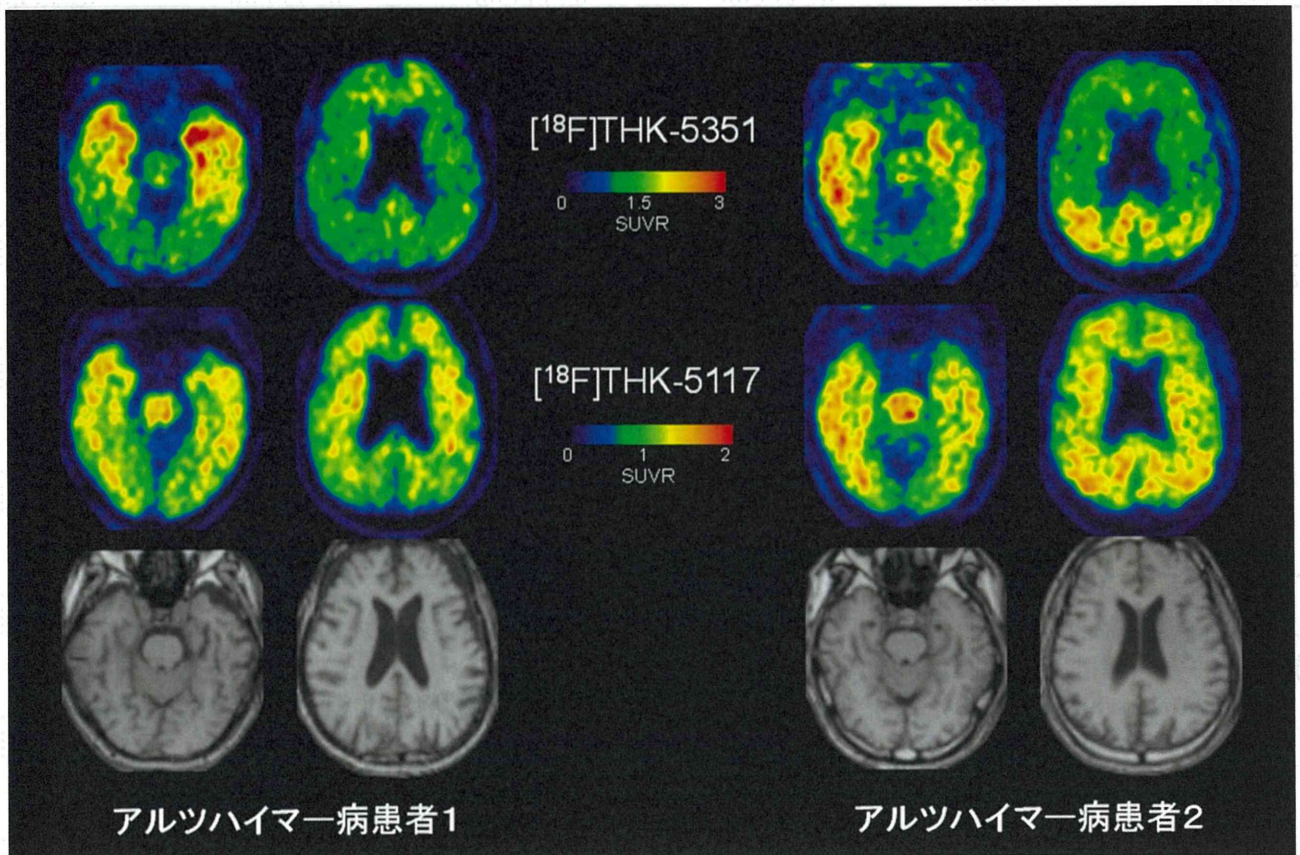


図 13 2名のアルツハイマー病患者における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ PET 画像（上段）と $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ PET 画像（中段）、MRI 画像（下段）の比較

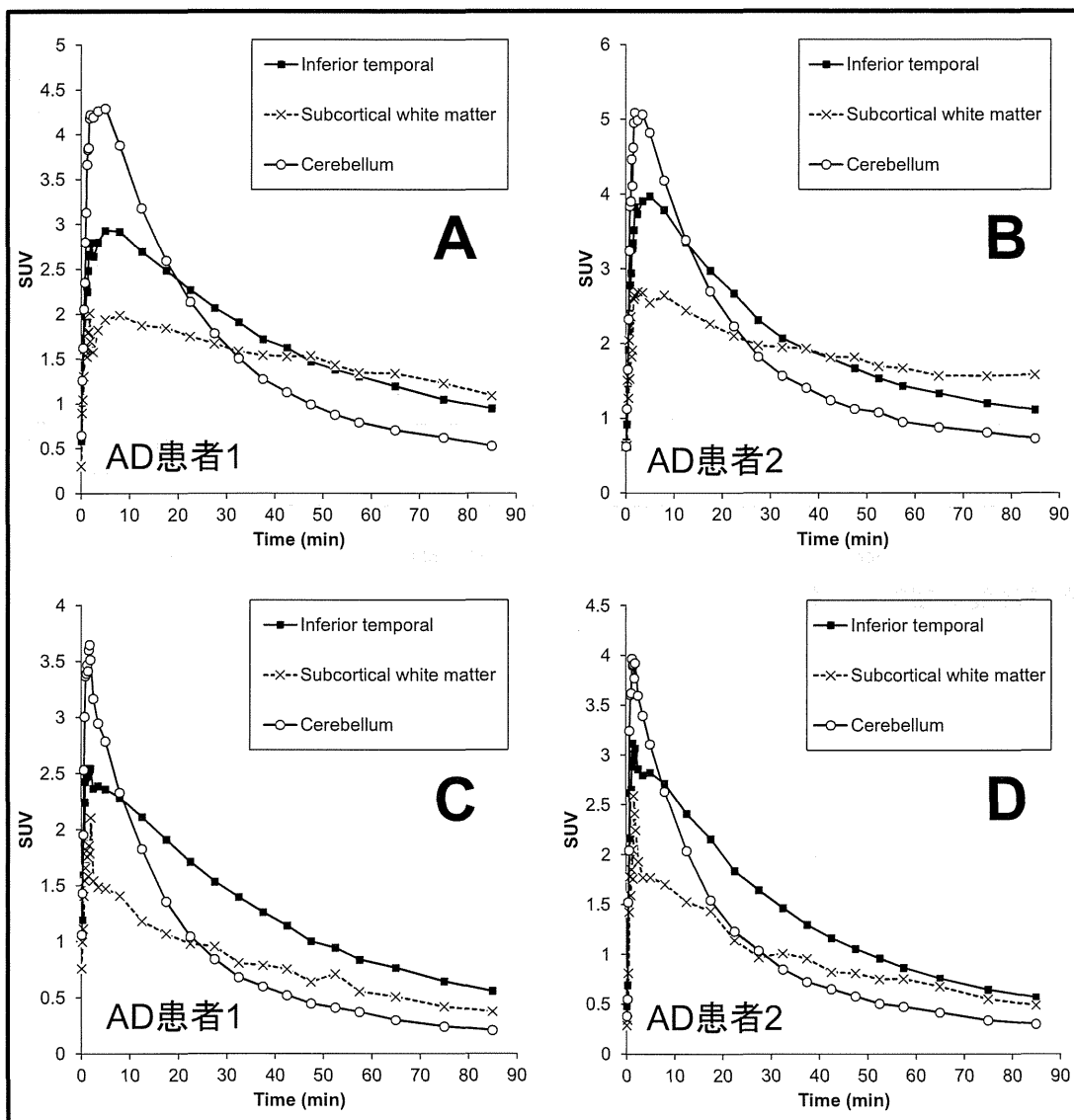


図 14 2名のアルツハイマー病患者における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ (A, B)、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ (C, D) 投与後の時間放射能曲線の比較 (■は下部側頭葉 (Inferior temporal)、○は小脳 (Cerebellum)、×は皮質下白質 (Subcortical white matter) における時間放射能曲線を表す)

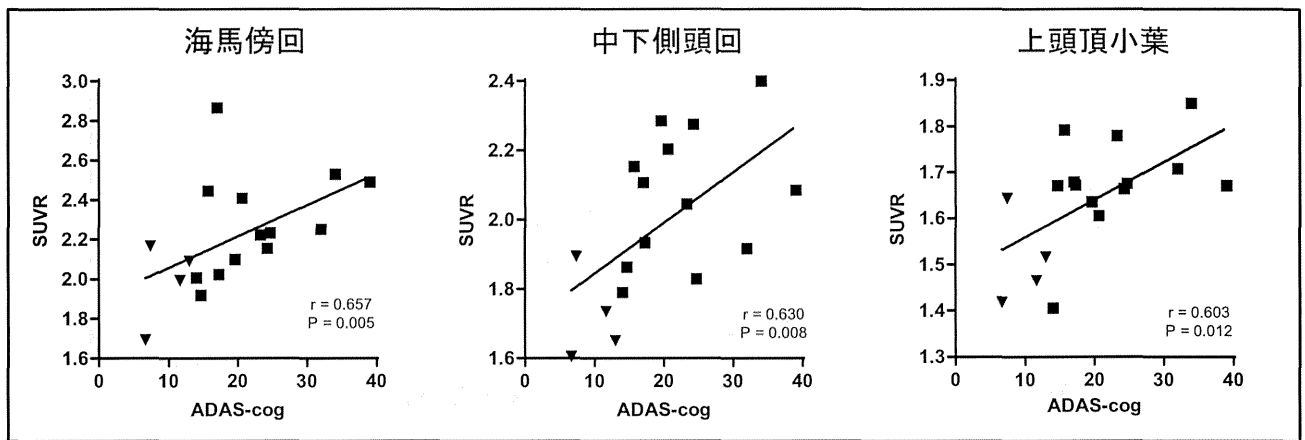


図 15 海馬傍回、中下側頭回、上頭頂小葉における¹⁸F]THK-5351 SUVR 値と ADAS-cog スコアの相関 (▼は軽度認知障害、■はアルツハイマー病患者)

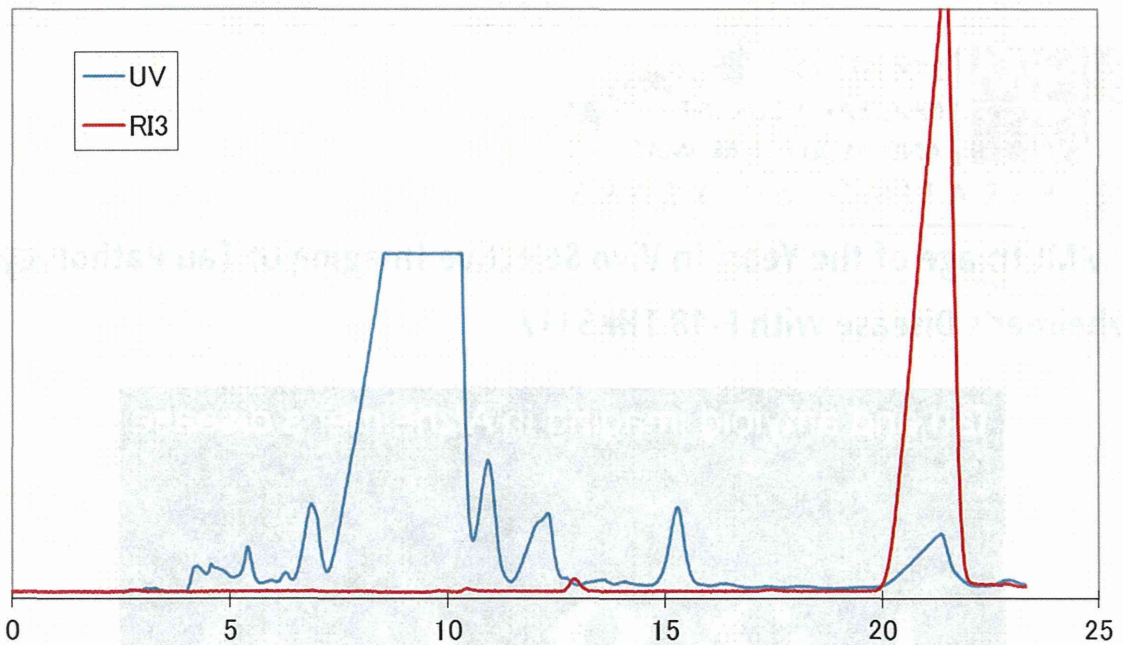
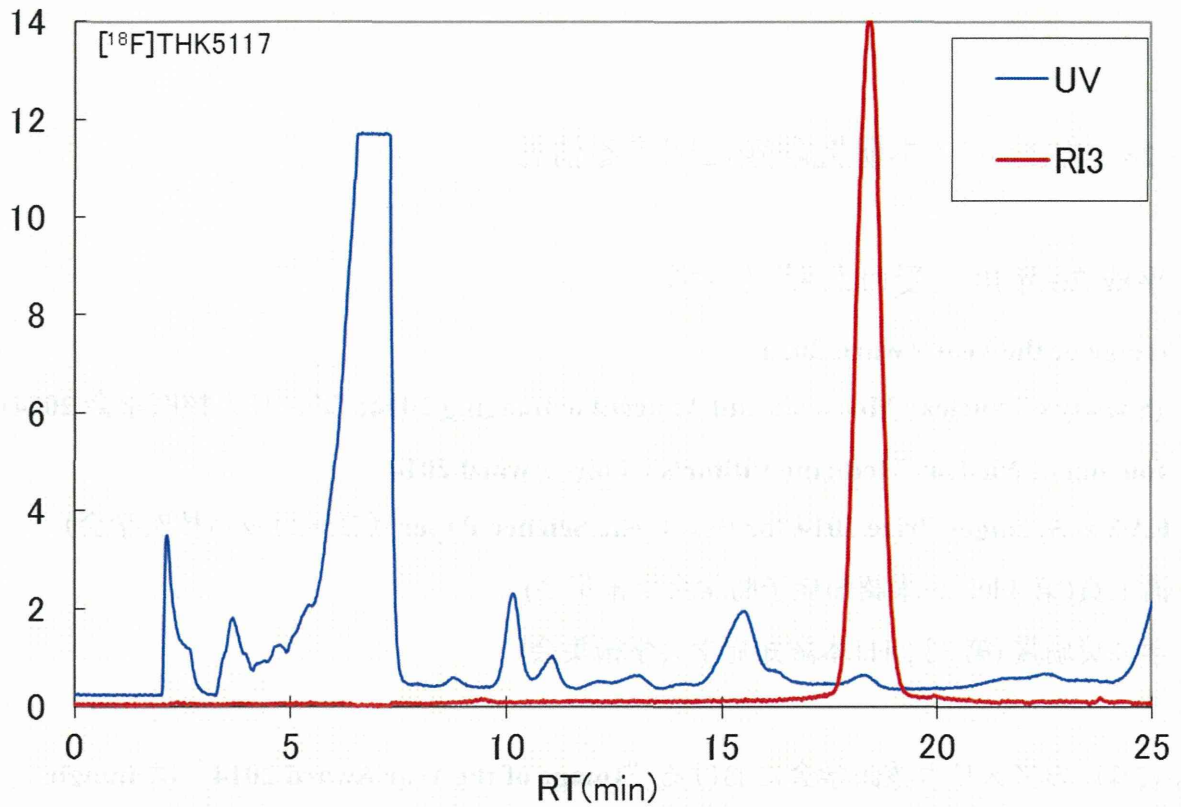


図 16 セミ分取高速液体クロマトグラフィーで得られたクロマトグラム の典型例。(上) $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 、(下) $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ 。青線は UV 吸収のクロマトグラムを表し、赤線は放射能のクロマトグラムを表している。青線は UV 吸収、赤線は放射能のクロマトグラムを表している。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ および $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ は、それぞれ 18-19 分および 20-22 分にかけて溶出した。

平成 26 年度における本研究課題に関する情報

1、平成 26 年度に受けた賞（表彰）

1) Image of the Year Award 2014

(Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2014; アメリカ核医学会 2014)

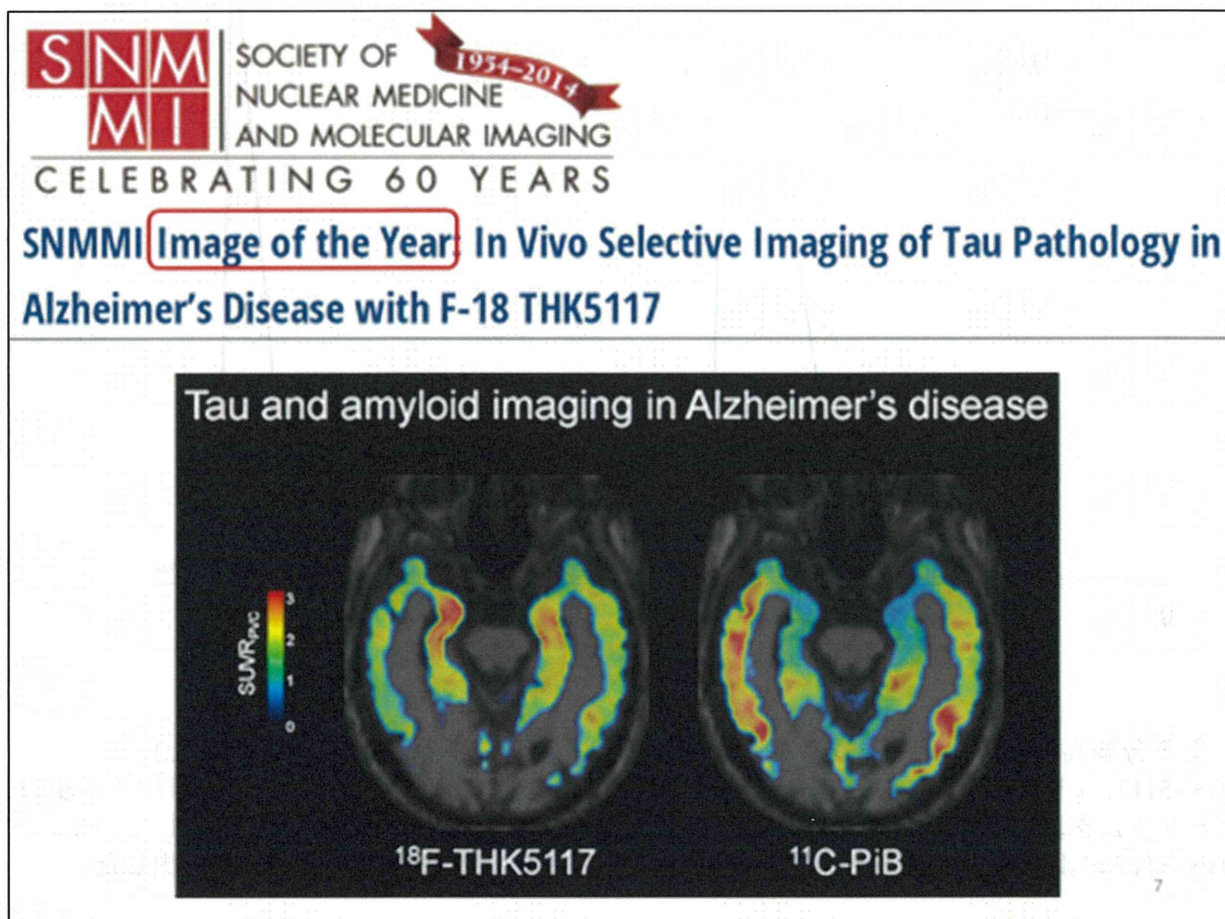
2) Journal of Nuclear Medicine Editor's Choice Award 2014

3) EANM Springer Prize 2014 for Best Basic Science Paper（ヨーロッパ核医学会）

4) 浦上賞(第 4 回 日本認知症予防学会学術集会)

5) 学会奨励賞(第 33 回日本認知症学会学術集会)

特に 1) のアメリカ核医学会における“Image of the Year Award 2014”は Imaging 分野における年間世界大賞に相当するものである。非常に名誉ある賞を頂いた。



2. Alzforum における [¹⁸F] THK-5351 の評価

ADの最新基礎研究および臨床研究情報を提供するサイトに Alzforum があるが、同サイトにおけるTHK-5351の評価は以下の通りである。

“There are not a lot of imaging data on the new THK compound, but it appears that THK-5351 may be the best tau compound in AD we have seen in vivo thus far. It has great kinetics, low white-matter binding, and a large specific signal,” said Mathis, who discovered PiB (with Klunk) and is working on tracers for both tau and α-synuclein. Other PET experts agreed.

<http://www.alzforum.org/news/conference-coverage/human-amyloid-imaging-meeting-was-abuzz-talk-tau>

3 知財のライセンスアウト

タウプローブ関連特許はクリノ株式会社（研究代表者らが設立した大学発ベンチャー）が取得しており、平成26年12月に同社を介してある製販事業者にライセンスアウトされた。

4. 40 を超える国内外の研究機関と共同研究

THK シリーズタウイメージングプローブは40を超える国内外の研究機関と共同研究中である。これをさらに拡大し、日本発グローバルスタンダードを実現したいと考えている。

5. 健康・医療戦略推進専門部会（第8回）における成果の公表

平成27年4月17日、中央合同庁舎第4号館1214特別会議室で開催された「健康・医療戦略推進専門部会（第8回）」において本研究課題の成果が紹介された。

<http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryuu/tyousakai/dai8/gijisidai.html>

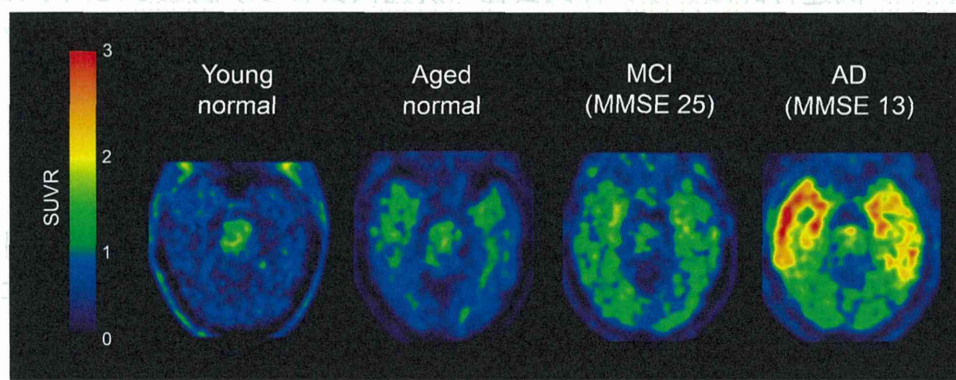
上記サイトの資料4「医療分野研究開発推進計画」の実行状況についてPDF:5, 127KB)の14ページで紹介されました。

2. オールジャパンでの医療機器開発 <参考2-⑤>

5. 「医療機器開発推進研究事業」における26年度の成果例

- 東北大学・加齢医学研究所(工藤幸司教授)において、アルツハイマー病診断用タウプローブの開発及び探索的臨床研究を実施(平成24～26年度)。
- タウプローブ $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ を開発。国内外で臨床研究を開始。
- 関連特許は、クリノ株式会社(東北大学発ベンチャー)が取得。
平成26年12月に、同社を介して製販事業者にライセンスアウトされた。

図. 健常人、MCI(軽度認知障害)、AD(アルツハイマー病)患者におけるタウプローブ $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ のPET画像



分 担 研 究 報 告