

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 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

—プローブの結合親和性および選択性の検討—

研究代表者	工藤幸司	東北大学加齢医学研究所 ・教授
研究協力者	原田龍一	東北大学加齢医学研究所 ・JSPS 特別研究員(PD)
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

研究要旨： $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ からより白質などへの非特異的結合の低減化を目指した $[^{18}\text{F}]\text{THK}$ 化合物についてタウ病変との結合性、マウスにおける静注投与後の体内動態を評価した。アミロイドイメージングプローブである PiB と比較して、 $[^{18}\text{F}]\text{THK}$ 化合物は老人斑への結合性は低く、一方、神経原線維変化への結合選択性を有していた。その中で、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ は $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ より優れた特性を有しており、タウイメージング用 PET プローブの有力候補化合物と考えられた。

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 β 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 プローブは未だ存在しない。もし老人斑・神経原線維変化の両者をそれぞれ独立して検出することができれば、AD の診断精度がさらに向上し、病態をより正確に把握することが可能となる。またタウ蛋白を標的とした

新しいアルツハイマー病治療薬の薬効評価を正確に行うことが可能となる。

そこで我々は、神経原線維変化を選択的に検出するための PET プローブの開発を進めてきた。近年、その最適化プローブである $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の探索的臨床研究により、アルツハイマー病患者におけるタウ病理像の生体画像化に成功した。しかし、これらは白質・脳幹などへの非特異的集積が高く、早期のタウ病変を高感度に検出するために化合物のさらなる最適化を進めた。ここでは、最適化化合物(図)についてその結合特性および薬物動態特性を検討することを目的とした。

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 $[^{18}\text{F}]\text{THK}$ 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

$[^{18}\text{F}]\text{THK}$ 化合物(6 $\mu\text{Ci}/\text{mL}$)をアルツハイマー病患者および Non-AD タウオパチ一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。 $[^3\text{H}]\text{THK-5351}$ 、 $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ 、 $[^3\text{H}]\text{PiB}$ (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

$[^{18}\text{F}]\text{THK}$ 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 1 g 当たりの投与量に対する集積量(%ID/g)で算出した。

4. THK タウトレーサーのタウ病変への結合様式の検討

神経原線維変化は β シート化した過剰リ

ン酸化させたタウ蛋白質が主成分である。さらに、AD 脳ではタウ蛋白に存在する微小管結合リピードドメインの数が3 リピードと4 リピードのアイソフォームが存在する。THK-5117 の結合がどのような要因に起因しているか、AD 脳切片を用いて検討を行った。AD 脳切片に対して、90%ギ酸処理(β シート破壊)あるいはアルカリフォスファターゼ処理(脱リン酸化)を行い、 $[^3\text{H}]\text{THK-5351}$ のオートラジオグラフィーを行うことでその影響を検討した。また、タウのリピードを認識する抗体(RD3, RD4)を用いた免疫染色と THK-5117 の蛍光染色とを比較することにより、どのタイプのタウ蛋白に結合しているのかを検討した。

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

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ と比較して、評価した $[^{18}\text{F}]\text{THK}$ 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)。3 フルオロ-2-プロパノール側鎖を含む THK タウプローブには不斉炭素があり、エナンチオマーが存在する。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$, -5117 , -5151 の各エナンチオマーを $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ を用いた競合結合実験を行ったところ、S-エナンチオマーの方がR-エナンチオマーよりも AD 脳ホモジネートに対して高い結合

親和性を有していた(図 2)

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 $[^{18}\text{F}]\text{THK}$ 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 3)。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 4)。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 5)。

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 6)。

AD 以外のタウオパチー(前頭側頭型認知症(FTD)、進行性核状性麻痺(PSP)、皮質基底核変性症(CBD)など)の画像診断への応用

の可能性を評価するために、これらの疾患の脳標本に対しても $[^3\text{H}]\text{THK-5351}$ の結合性を検討した。その結果、THK-5351 は CBD および PSP のタウ病変に結合し、Pick 小体などのタウ病変には結合しなかった(図 7)。

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 8 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. THK タウトレーサーのタウ病変への結合様式の検討

THK タウトレーサーはタウ病変への高い結合選択性を有していることが明らかとなった。そこでさらに、その結合様式の検討を行った。 $[^3\text{H}]\text{THK-5351/5117}$ の結合は蟻酸処理した標本では完全に消失していたのに対し、アルカリフォスファターゼ処理した標本では処理なしの場合と変わらなかった(図 9)。さらにタウ蛋白質のリピードタイプの検討では、THK-5117 の染色パターンは RD3, RD4 (リピード特異的抗体) の染色パターンと一致しており、THK-5117 の結合性

はタウ蛋白質のリピードタイプには依存しないことが明らかとなった(図 10)。

D. 考察

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ から化合物のさらなる最適化を進め、より非特異的結合が少ない $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ を開発した。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ は $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 同様タウに対して高い結合選択性を示した。さらに、薬物動態特性もこれまで評価した化合物の中で最も優れていた。

タウ病変への結合様式は、タウ病変の β シートコンフォメーションであり、タウ蛋白質のリン酸化、微小管結合リピードの数には依存しないことが明らかとなった。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ は Pick's 小体などのタウ病変には結合性を示さなかったが、PSP や CBD の神経、グリアのタウ病変に結合性を示したことから、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ の non-AD タウオパチーへの応用も期待される。

E. 結論

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ はタウイメージングプローブの有力候補化合物と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

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
 - 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 β 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 [(18F)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 (18F)-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 ¹⁸F-labelled amyloid imaging probe [¹⁸F]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 ¹⁸F-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, Saïdo 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 Association International Conference(国際アルツハイマー病学会 2013)ボストン コンベンション &エキシビションセンター (アメリカ・ボストン) 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)ボストン コンベンション&エキシビションセンター (アメリカ・ボストン) 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)ボストン コンベンション&エキシビションセンター (アメリカ・ボストン) 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)ボストン コンベンション&エキシビションセンター (アメリカ・ボストン) 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. コクヨショールーム (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

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

下記参照。

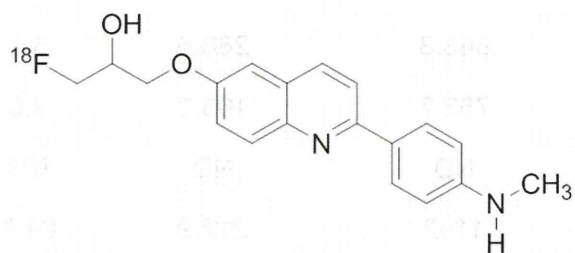
特許出願状況

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	タウイメーキング 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

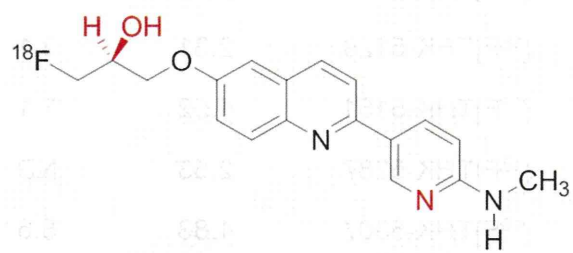
特許出願状況

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。

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。



[¹⁸F]THK-5117



[¹⁸F]THK-5351

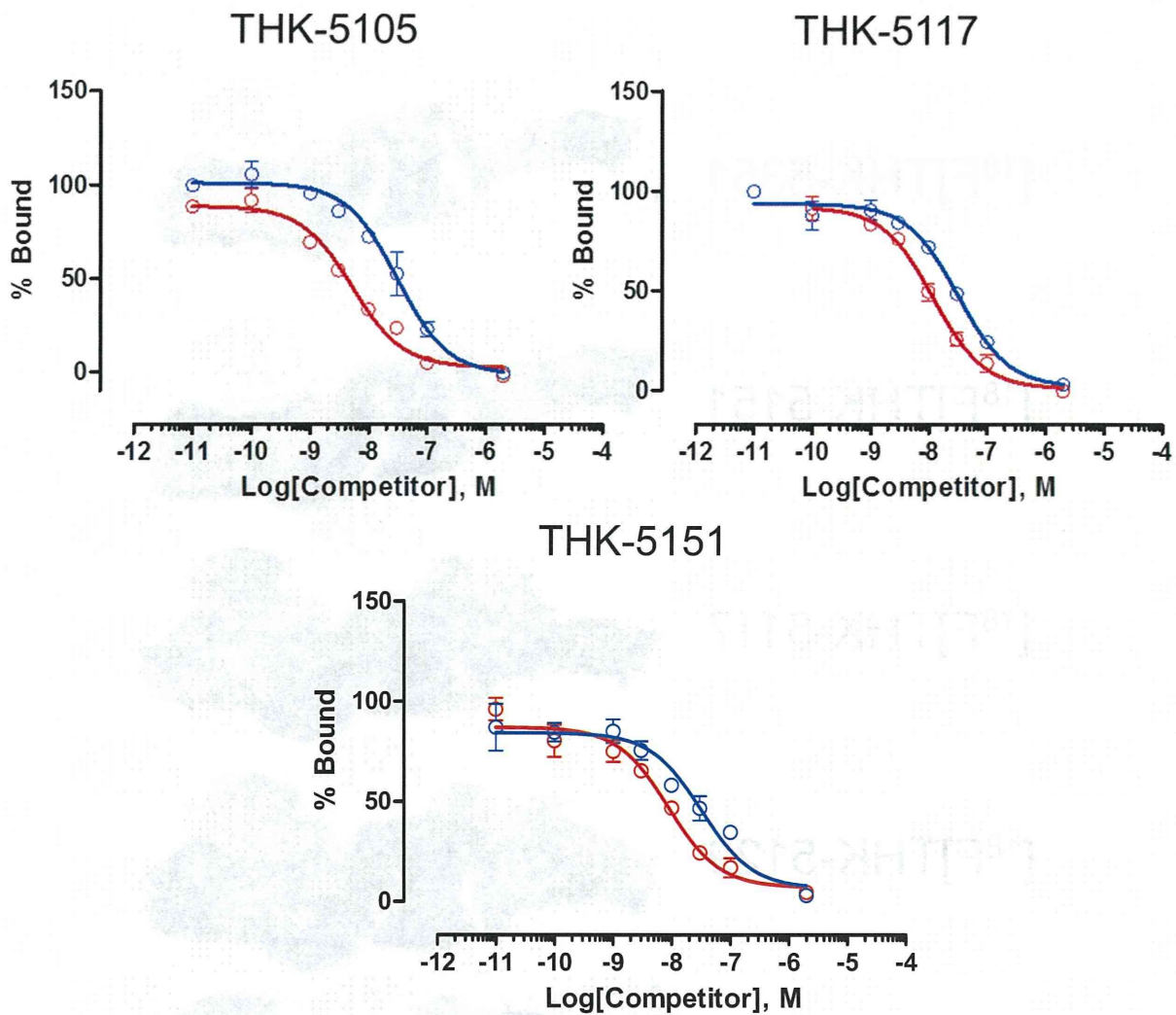
図1 [¹⁸F]THK-5117 と [¹⁸F]THK-5351 の化学構造式

	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

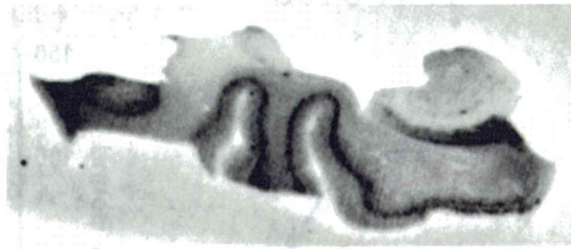
表1 アルツハイマー病患者海馬脳ホモジネートに対する[¹⁸F]THK 化合物の結合パラメーター



	THK-5105 K_i (nM)	THK-5117 K_i (nM)	THK-5151 K_i (nM)
S enantiomer	3.6 ± 1.0	9.4 ± 3.4	7.2 ± 0.1
R enantiomer	21.9 ± 5.5	25.7 ± 6.2	23.4 ± 3.6

図2 アルツハイマー病患者海馬脳ホモジネートに対する THK-5105、THK-5117、THK-5151 の各エナンチオマーの競合結合実験

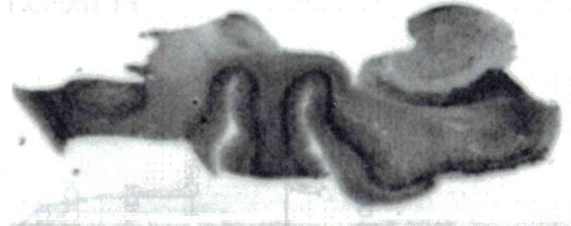
[¹⁸F]THK-5351



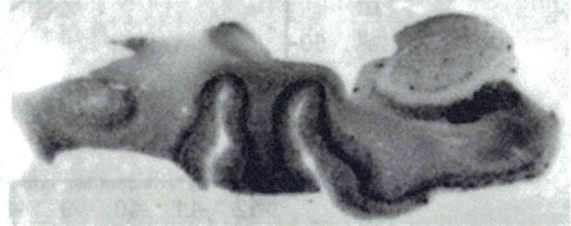
[¹⁸F]THK-5151



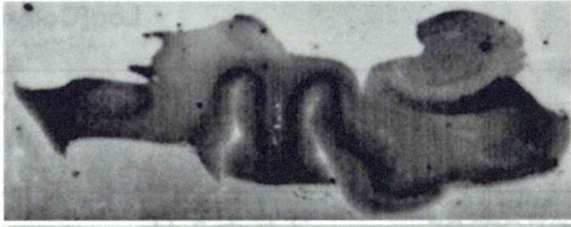
[¹⁸F]THK-5117



[¹⁸F]THK-5129



[¹⁸F]THK-5307



[¹⁸F]THK-5287

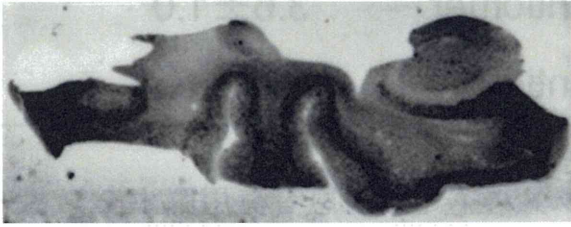


図3 アルツハイマー病脳切片を用いた¹⁸F]THK 化合物のオートラジオグラフィー像

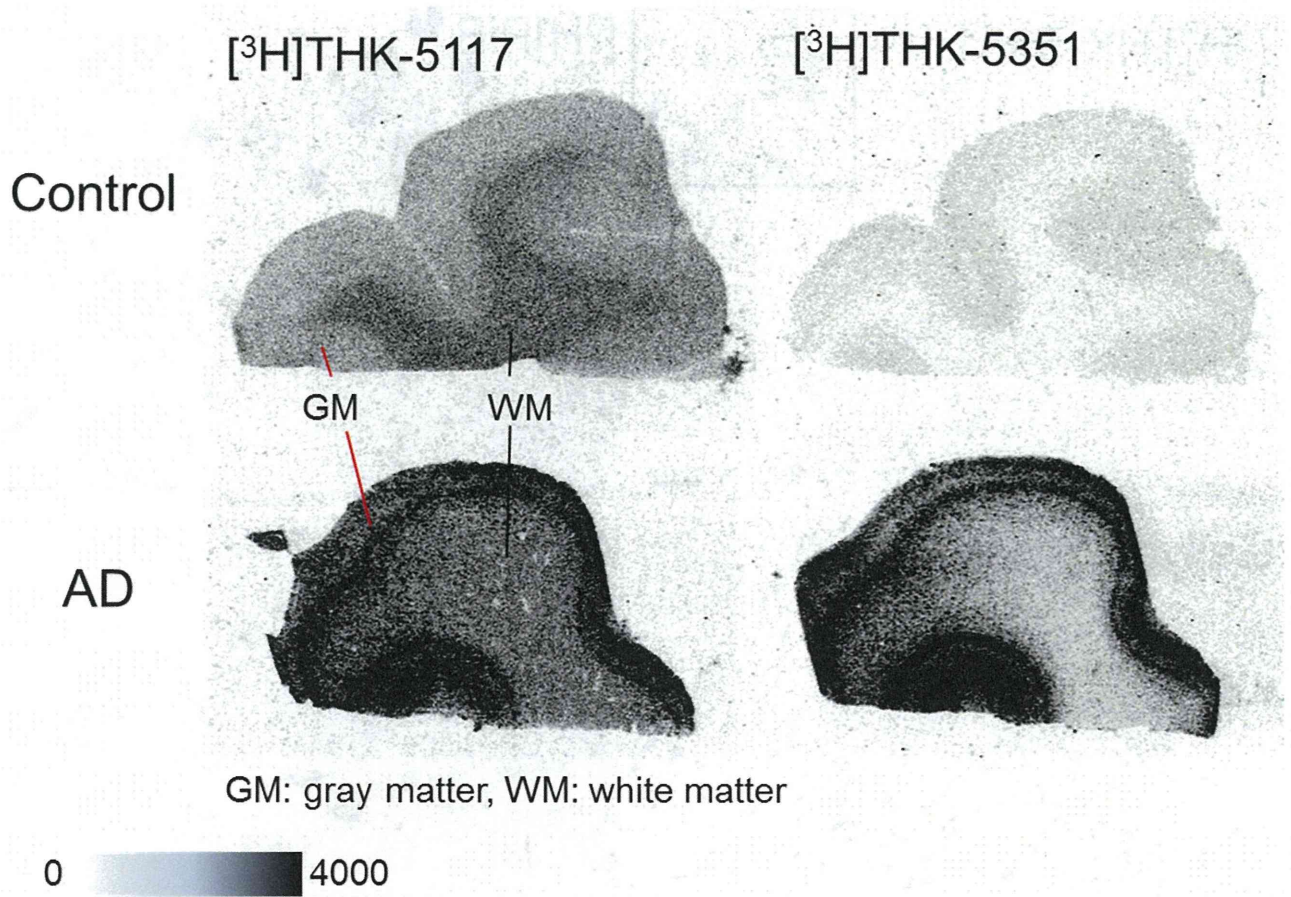


図4 健常脳(Control)とアルツハイマー病患者(AD)脳切片における [³H]THK-5117 と [³H]THK-5351 のオートラジオグラフィ像

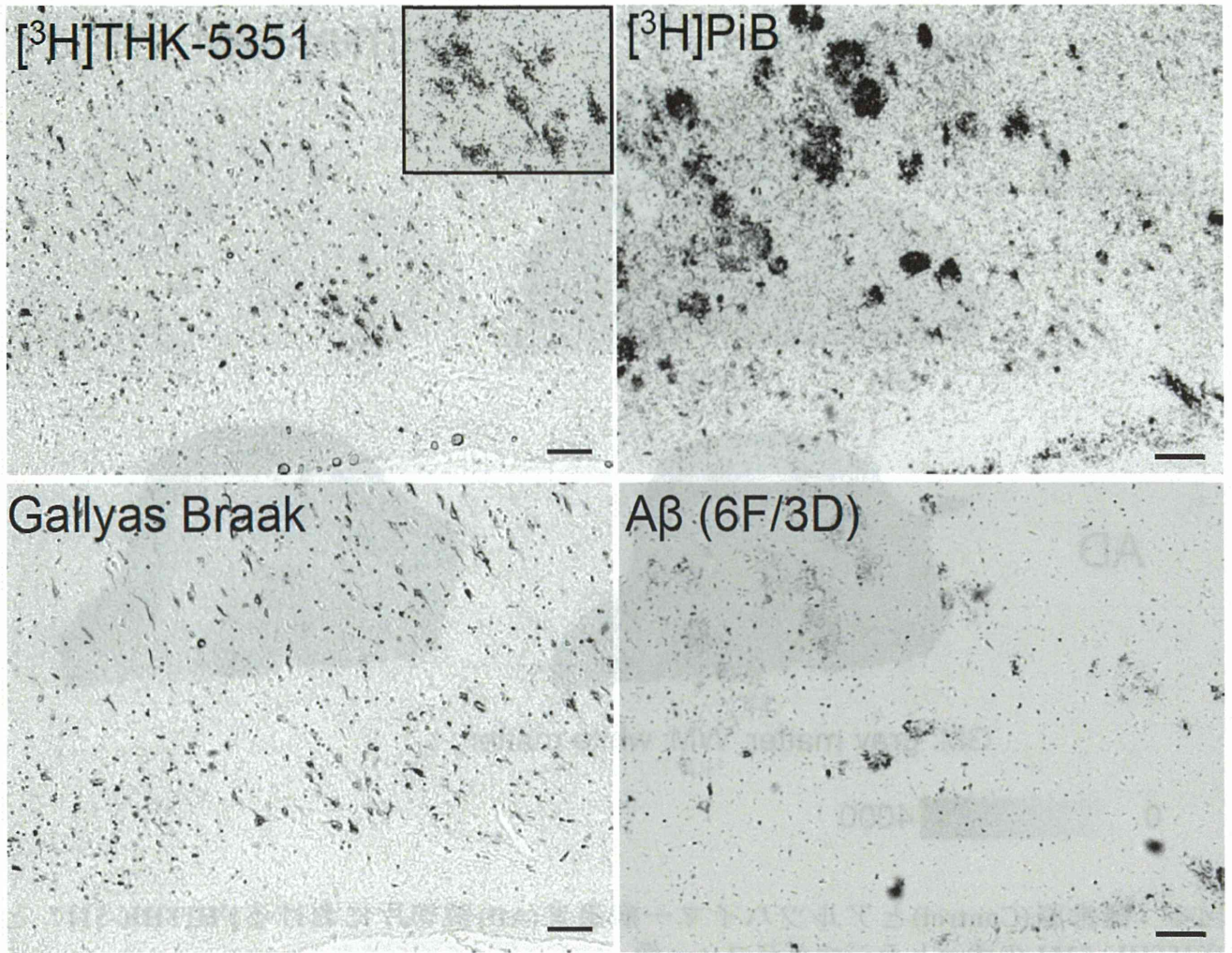


図5 アルツハイマー病患者(AD)脳切片における $[^3\text{H}]\text{THK-5351}$ 、 $[^3\text{H}]\text{PiB}$ のオートラジオグラフィ像および Gallyas Braak 染色像、 $\text{A}\beta$ 免疫染色像

[³H]THK-5351

[¹¹C]PiB

Tau (AT8)
(Braak stage IV)



AD /69M

図6 アルツハイマー病患者(AD)脳切片における[³H]THK-5351、[¹¹C]PiBのオートラジオグラフィ像と隣接切片におけるタウの免疫染色像

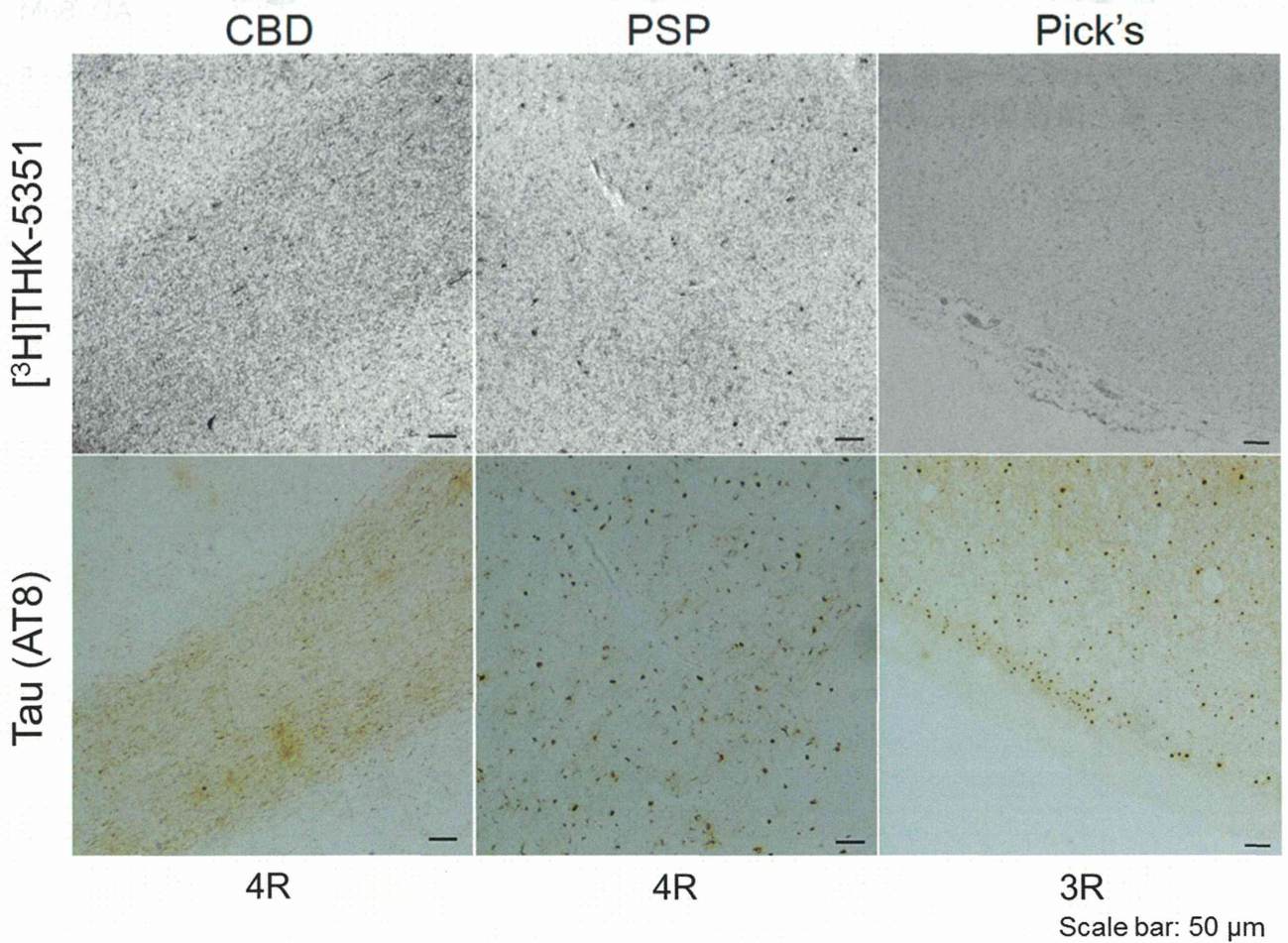
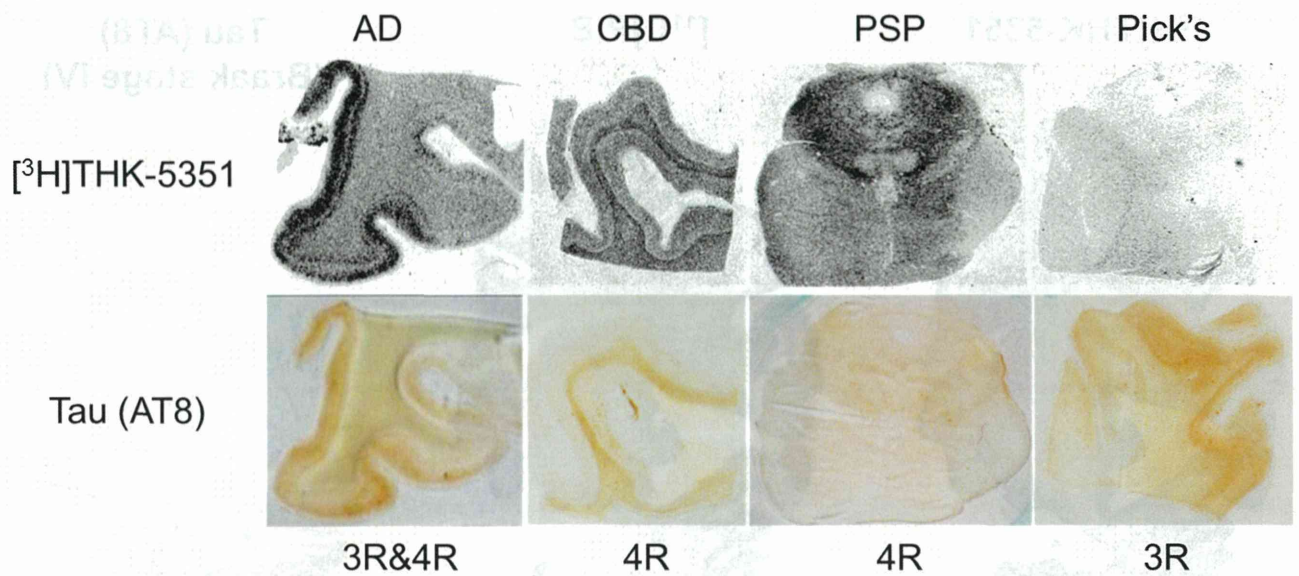


図7 Non-AD タウオパチー(CBD, PSP, Pick's)脳切片に対する $[^3\text{H}]\text{THK-5351}$ のオートラジオグラフィ像とマイクロオートラジオグラフィ像

Brain

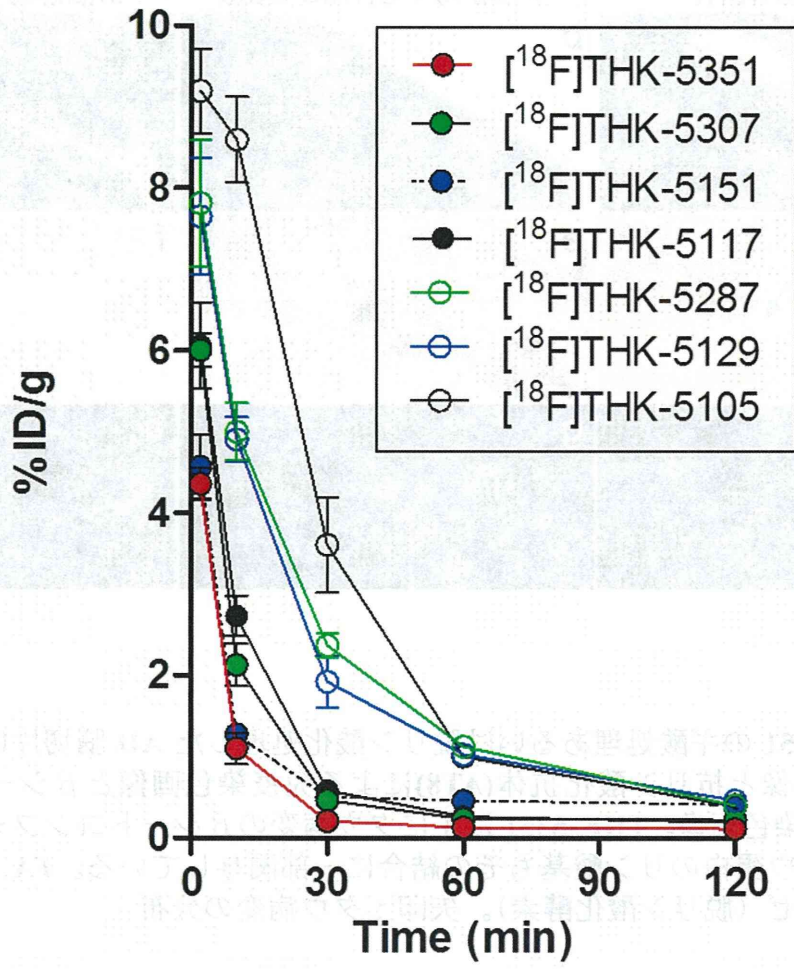


図 8 正常マウスにおける $[^{18}\text{F}]$ THK 化合物の脳内移行性とクリアランス

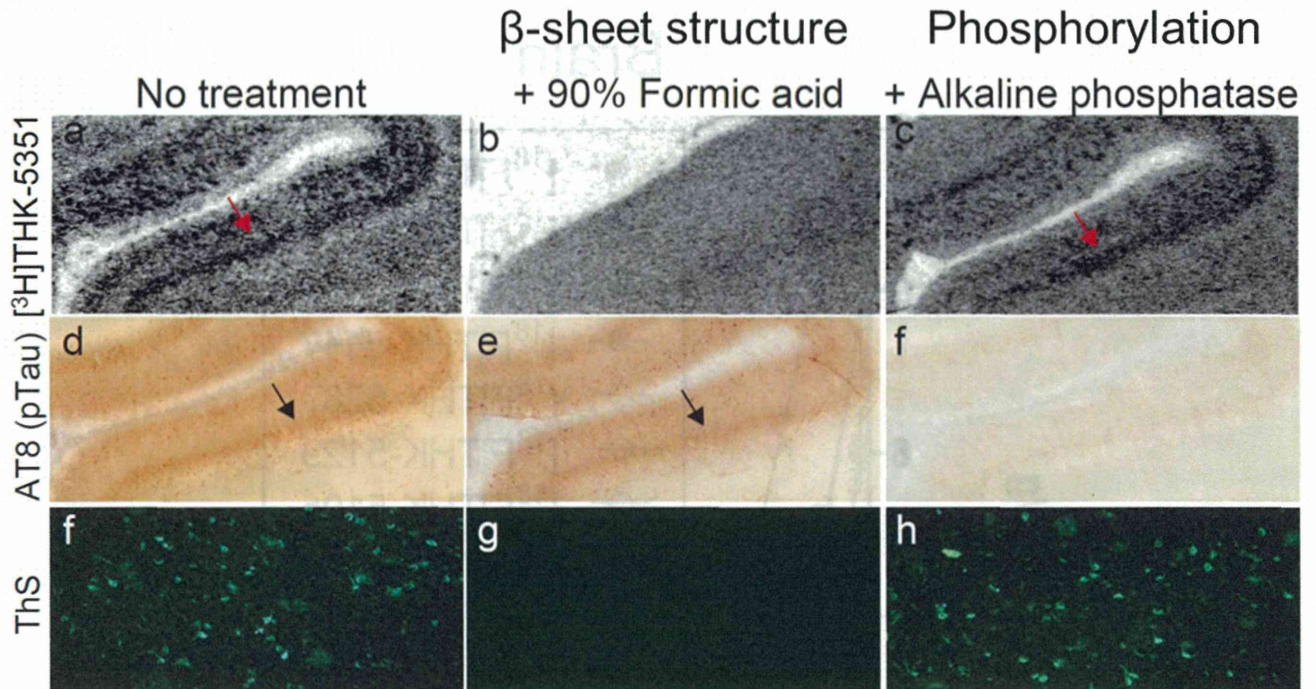


図9 ^3H THK-5351 のギ酸処理あるいは脱リン酸化処理した AD 脳切片におけるオートラジオグラフィ画像と抗リン酸化抗体(AT8)による免疫染色画像と β シート構造に結合する Thioflavin-S の染色画像。THK-5351 は主にタウ病変の β シートコンフォメーションを認識しているが、タウ蛋白のリン酸基もその結合に一部関与している。FA:ギ酸、AP:アルカリフォスファターゼ (脱リン酸化酵素)。矢印: タウ病変の分布