

図9 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

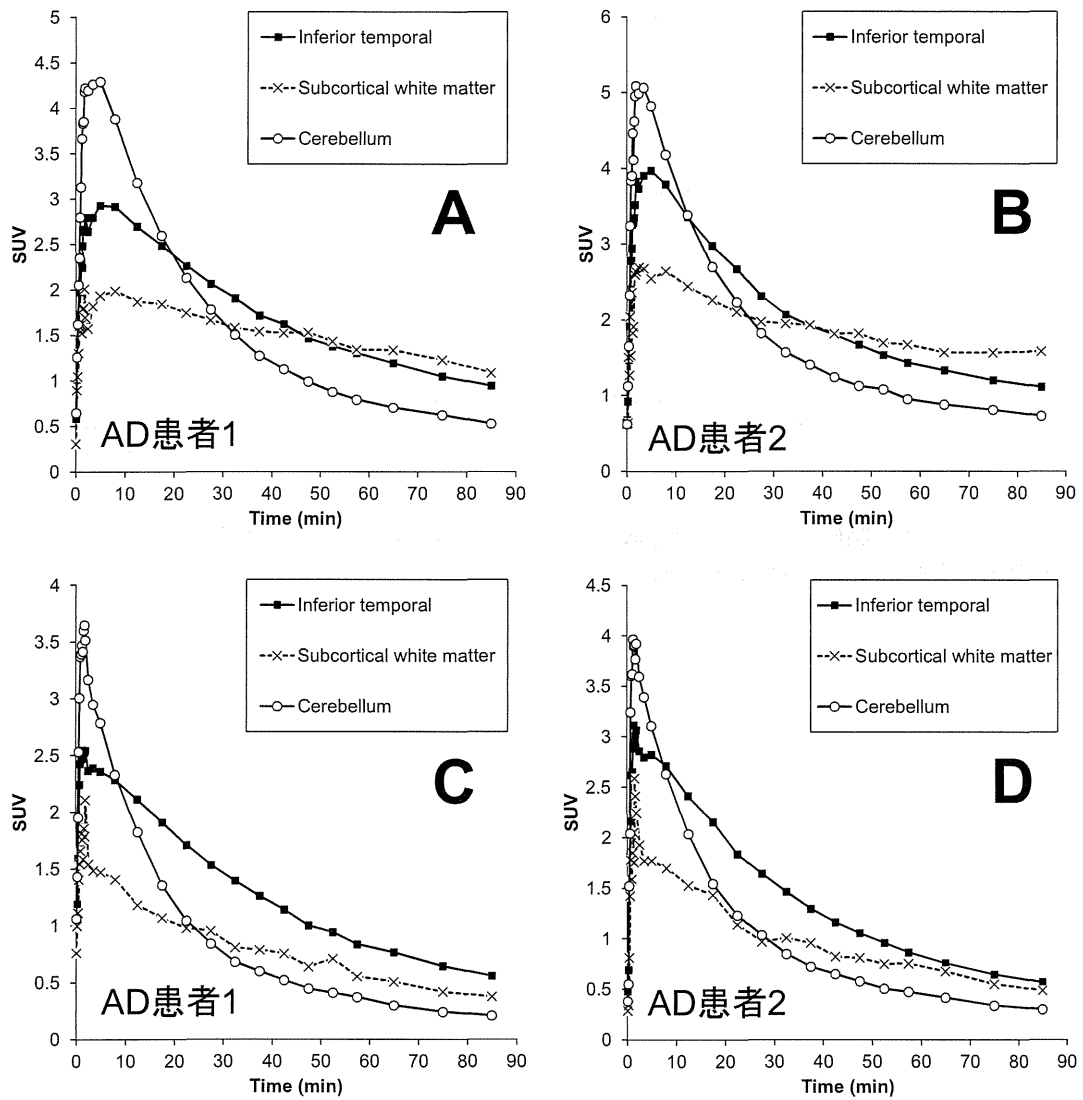


図 10 2名のアルツハイマー病患者における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ (A, B)、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ (C, D) 投与後の時間放射能曲線の比較 (■は下部側頭葉 (Inferior temporal)、○は小脳 (Cerebellum)、×は皮質下白質 (Subcortical white matter) における時間放射能曲線を表す)

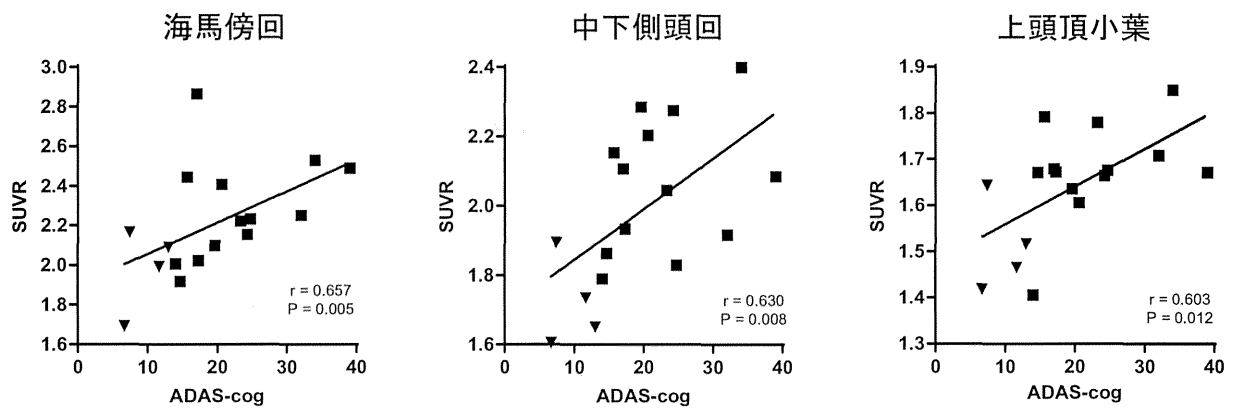


図 11 海馬傍回、中下側頭回、上頭頂小葉における¹⁸F]THK-5351 SUVR 値と ADAS-cog スコアの相関 (▼は軽度認知障害、■はアルツハイマー病患者)

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

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

分担研究者	古本祥三	東北大学学際科学フロンティア研究所・准教授
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	石川洋一	東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・助手
研究協力者	岩田錬	東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授
研究代表者	工藤幸司	東北大学病院 臨床試験推進センター・教授

研究要旨：タウイメージングプローブ $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ およびその新規誘導体 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ 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 PET 注射剤の製造法を検討した。いずれの化合物も構造的に同じ条件で標識合成できるように分子設計されている。まず活性化した ^{18}F アニオンの求核置換反応を利用して標識前駆体のフッ素化を行い、続いて酸性条件下で脱保護反応を実施した。その後固相抽出操作で粗精製を行い、高速液体クロマトグラフィーで目的とする各標識体を分離、単離した。そして分取フラクションから標識体を固相抽出した後、エバポレーター法で製剤化を行って各標識体の注射剤を製造した。この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。各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した。以上の結果より、臨床利用可能な $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ および $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ 注射剤の製造法を確立できた。

A. 研究目的

アルツハイマー病では、アミロイドβタンパク質とタウタンパク質がβシート構造を形成する異常凝集を起こし、脳内に蓄積する。このようなタンパク質の異常蓄積は、アルツハイマー病の臨床症状(認知機能障害)が発症する10年以上前から脳内で密かに進行していることが神経病理学研究によって明らかにされている。そして、その蓄積物もしくはプロセスがアルツハイマー病の本質的原因の可能性が高いと考えられており、それらの蓄積を阻止し、アルツハイマー病を根本から治療することを目指した治療薬開発が世界的に進められている。この根本治療を実現するためには、その治療薬の作用機序の検証や治療効果の確認、また治療に適した病理ステージある被験者の選別が重要になる。脳内に異常蓄積したアミロイドβやタウは、そのためのバイオマーカーとして有望であり、核医学画像化技術による非侵襲的な生体可視化・定量化の研究が近年に世界的に展開されてきた。このような観点から、近年、核医学的アプローチでアルツハイマー病に特徴的なアミロイドβタンパク質の脳内異常蓄積をPETにより可視化する研究が最近10年で大幅な進歩を遂げ、最近、複数のフッ素18標識PETプローブが欧米、

日本で承認を受けるところまで発展してきた。この成功を受けて、タウ病変の形成についてもイメージングを目的としたフッ素18標識PETプローブの開発が進められている。

当研究グループでは、フッ素18標識タウプローブとして、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ を開発し、探索的臨床PET研究を展開してきた。開発を重ねるにつれて、プローブのイメージング性能の向上は見られたものの、まだ白質への非特異的集積性について改善の余地があった。そこで我々はその改善を目的として本プロジェクトを進め、新規臨床候補誘導体として $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ および $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ を開発するに至った。

一般に、臨床PET用標識合成では、再現性良く安定的に高品質な薬剤を製造する必要があり、また、製造者の被曝防護の観点から、合成装置による薬剤製造が求められる。そこで本研究では、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ および $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ 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注射剤の製造法を検討した。

B. 研究方法

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ および $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ 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。 ^{18}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 ^{18}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 ^{18}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-20mMNaH₂PO₄ 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、 ^{18}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 ^{18}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。

C. 研究結果

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 ^{18}F]THK-5117、-5351 いずれもほぼ定量的であった。しかし、 ^{18}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、 ^{18}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 [¹⁸F]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。[¹⁸F]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(図 2)。

[¹⁸F]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 3)。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/ μ 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

臨床用 PET 薬剤は、製造終了後速やかに被検者に投与して PET 撮像に使用するため、細心の注意を払って製造する必要がある。安定した製造再現性を達成するためには合成装置による機械合成が必須である。前臨床段階の合成条件検討では、[¹⁸F]THK-5117 および-5351 の精製純度を高めるために合成反応後に固相抽出操作

を取り入れたが、本研究ではサイクロトロ
ン・ラジオアイソトープセンターで独自に
開発された装置を使用することで、その固
相抽出操作を容易に自動化することがで
きた。固相抽出操作では、高精度に制御で
きる電動シリンジを利用したため、固相抽
出時のロスを最小限に抑えることが可能
になった。これによってその後のセミ分取
HPLC において再現性の高い安定した精
製を行うことができ、結果として高品質の
[¹⁸F]THK-5117 および-5351 注射液を製造
することが可能になったと考えられる。

製造した[¹⁸F]THK-5117 および-5351 注
射液の品質は、放射化学的純度、pH、残
留溶媒、発熱性物質試験、無菌試験等にお
いて予め定められた薬剤基準を満たす結
果が得られたことから、臨床用 PET 薬剤
として問題なく使用できることが確認さ
れた。そして実際に確立した標識自動合成
法によって臨床用途に[¹⁸F]THK-5117 およ
び-5351 注射液を製造したところ、全ての
回において薬剤品質は基準を満たし、問題
なく安定的に臨床サイドに供給できた。同
一合成装置による異なるタウプローブを
臨床グレードで製造できるようになり、限
られた標識合成スペースの効果的な利用
につながる。また、効率的にタウプローブ
を製造することが可能になり、臨床 PET
研究の多様性や迅速化に大きく貢献でき
ると考えられる。

E. 結論

以上の結果より、以上、本研究において
臨床研究に供することが可能な
[¹⁸F]THK-5117 および-5351 注射剤の自動
合成装置製造法を構築し、放射能および品
質の観点で必要十分な供給体制が確立で
きた。

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.: [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. Okamura N, Harada R, Furumoto S, Arai H, Yanai K, Kudo Y: Tau PET imaging in Alzheimer's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, (2014) 14(11):500. doi: 10.1007/s11910-014-0500-6
4. 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*. doi:10.1093/brain /awu064.
5. Villemagne VL, Furumoto S, Fedoro-Tavoletti MT, Mulligan RS, Hodges J, Harada R, Yates P, Piguet O, Pejoska S, Doré 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; 41: 816-826.
6. Kaneta T, Okamura N, Arai A, Takanami K, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R, Takahashi S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Analysis of early phase [¹¹C]BF-227 PET, and its application for anatomical standardization of late-phase images for 3D-SSP analysis. *Jpn J Radiol*. 2014; 32: 138-144.
 7. 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; 6: 11.
 8. 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.
 9. 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*. 2014; 16: 19-27.
 10. Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavoletti M, Mulligan RS, Villemagne VL, 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. *J Nucl Med*. 2013; 54: 1420-1427.
 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*. 2013; 15: 497-506.
 12. 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. 215-221. 2013
 13. 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
 14. 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
2. 学会発表
海外学会発表
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, 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
 4. 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
 5. 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
6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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 ¹⁸F-THK5105 and ¹⁸F-THK5117. Human Amyloid Imaging 2014, January 16, 2014, Miami, USA
 11. 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. Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CtaD) 2013, November 14, 2013, San Diego, USA
 12. 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 ¹⁸F-labeled 2-phenylquinoline derivatives. Alzheimer's Association International Conference 2013, July 13-17, 2013, Boston, USA
 13. 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 Aβ 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
 14. 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 [¹⁸F]THK-5117 in Alzheimer's disease brain. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2013, July 13-17, 2013, Boston, USA
 15. 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 ¹⁸F-labeled 2-phenylquinoline derivatives. SNMMI Annual Meeting, June 11, 2013, Vancouver, Canada
 16. 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、岩田錬、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、岩田錬、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、岩田錬、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. 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
7. 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
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、岩田錬、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、岩田錬、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. 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[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
11. 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
12. 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、岩田錬: "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
13. 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
14. 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 21 日
 15. 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 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
 16. 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
 17. 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
 18. 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
 19. 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
 20. 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
- G. 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

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）	国外	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)	国外	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）	国外	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）	国外	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)	国外	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)	国外	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)	国外	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)	国外	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)	国外	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）	国外	アメリカ	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）	国外	中国	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
タウイメージンググローブ	工藤幸司 岡村信行 古本祥三	クリノ株式会社	出願	W 00201301795（2013年4月26日）	国外	インドネシア	国内移行
タウイメージンググローブ	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)	国外	メキシコ	国内移行
タウイメージンググローブ	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)	国外	インド	国内移行

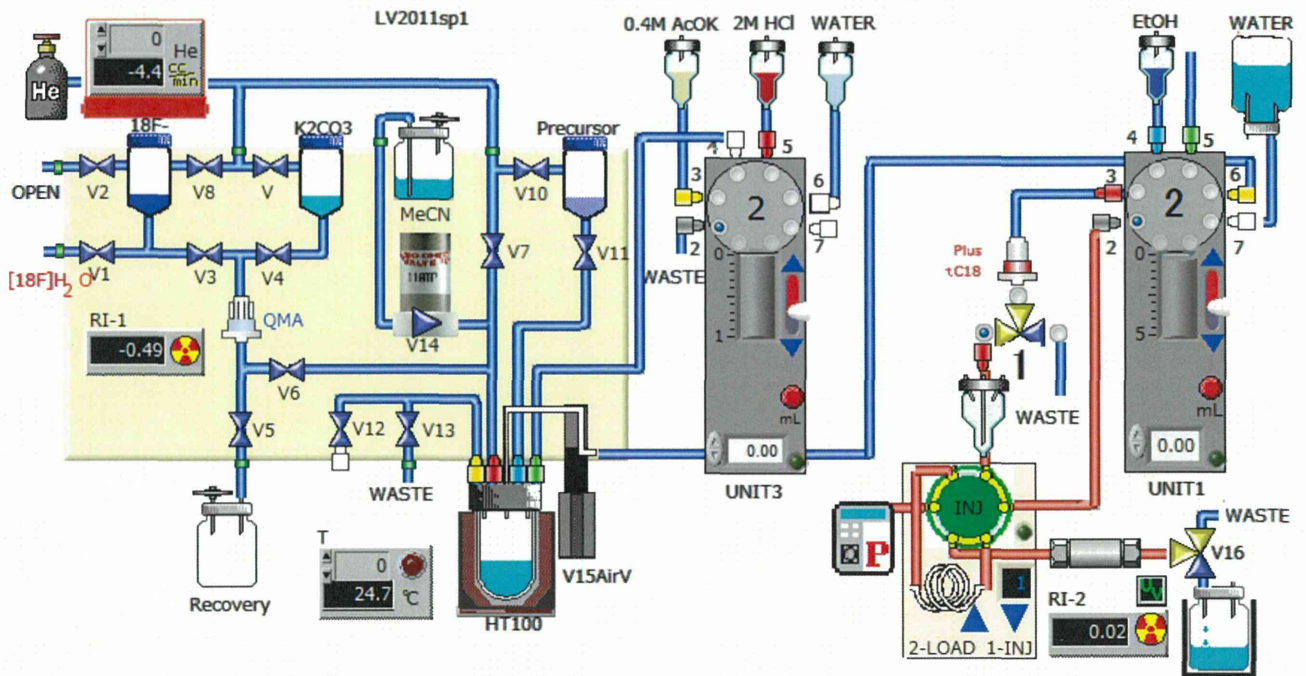
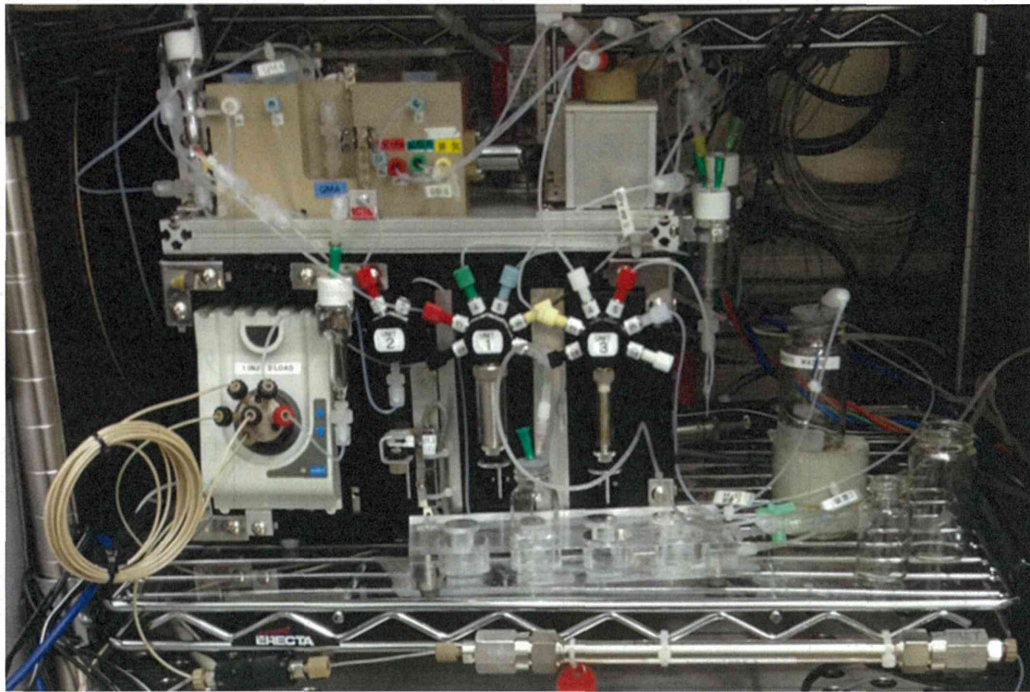


図1 標識合成装置の外観(上)と制御画面図(下)。(上) 6方バルブのついた電動シリンジ2機、HPLC用オートインジェクターを搭載。(下) 流路接続、電磁弁、温度モニター、流量モニター、放射能モニター、電動シリンジ、固相抽出ユニット、HPLC送液システム、HPLCカラム、各種リザーバーなどが表示されている。

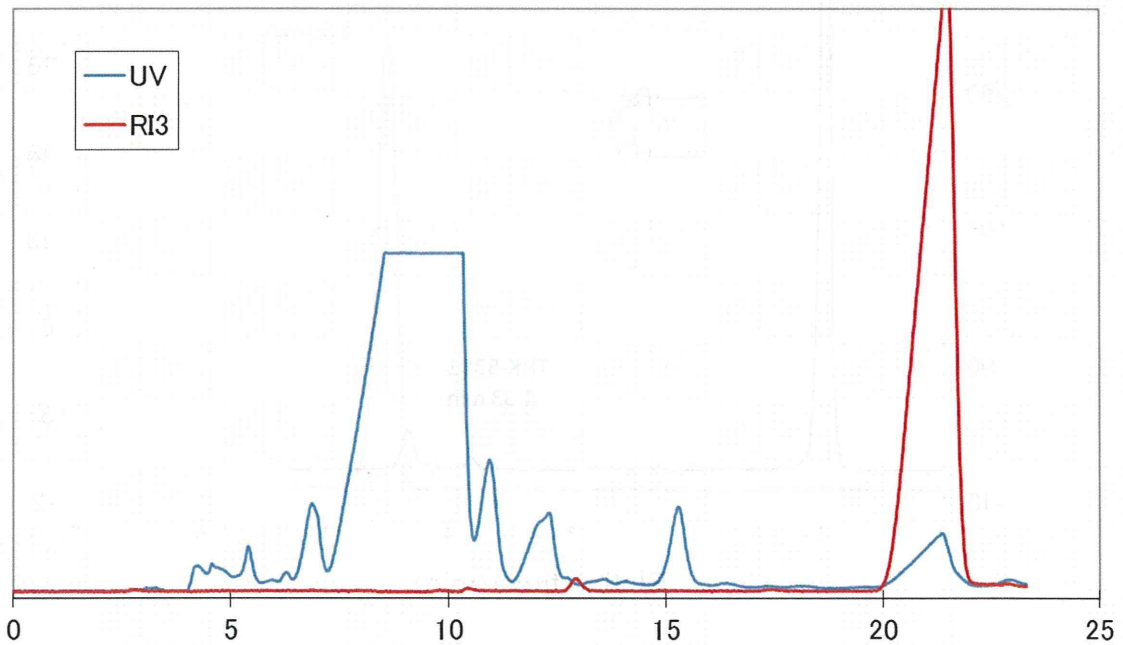
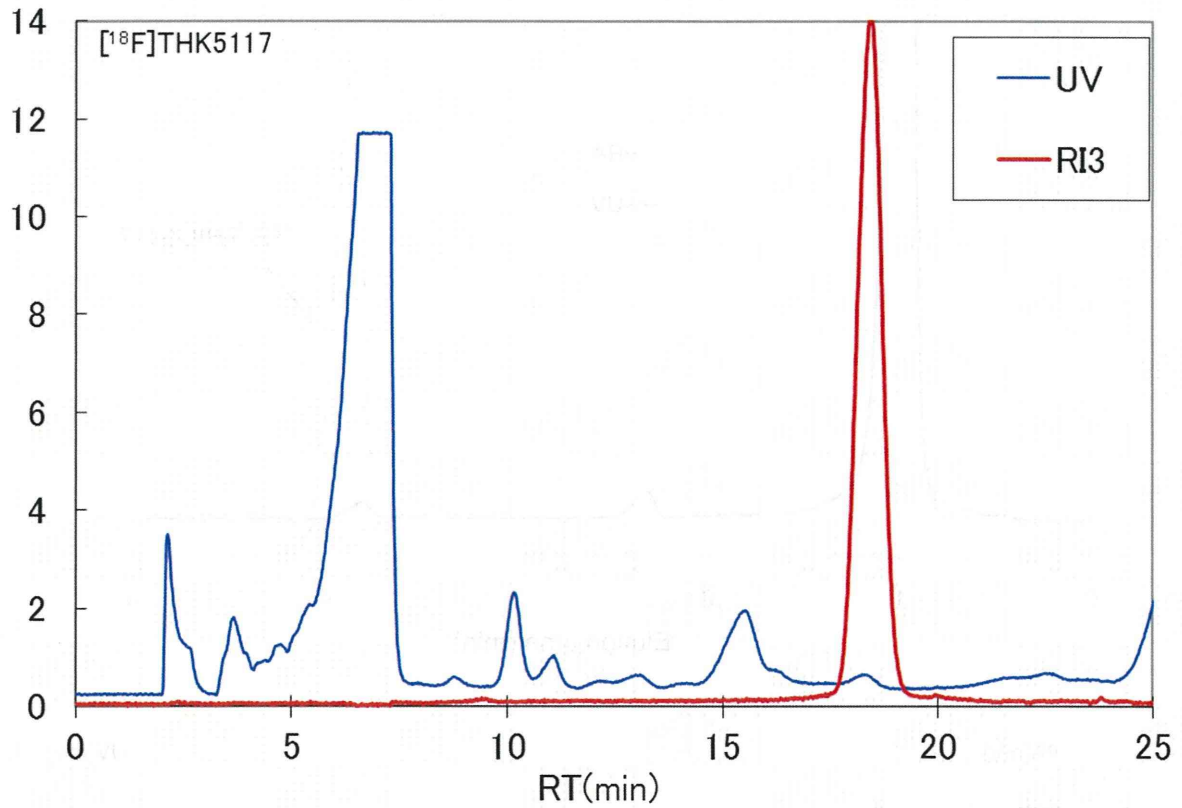


図2 セミ分取高速液体クロマトグラフィーで得られたクロマトグラムの典型例。(上) [¹⁸F]THK-5117、(下) [¹⁸F]THK-5351。青線はUV吸収のクロマトグラムを表し、赤線は放射能のクロマトグラムを表している。青線はUV吸収、赤線は放射能のクロマトグラムを表している。
[¹⁸F]THK-5117および[¹⁸F]THK-5351は、それぞれ18-19分および20-22分にかけて溶出した。

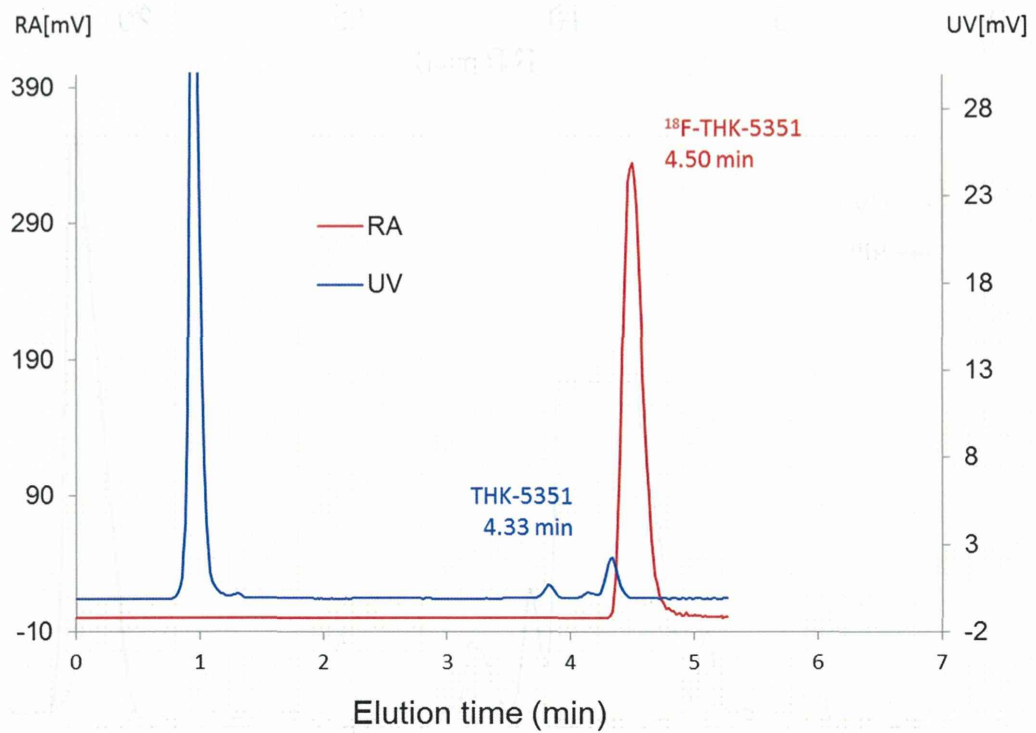
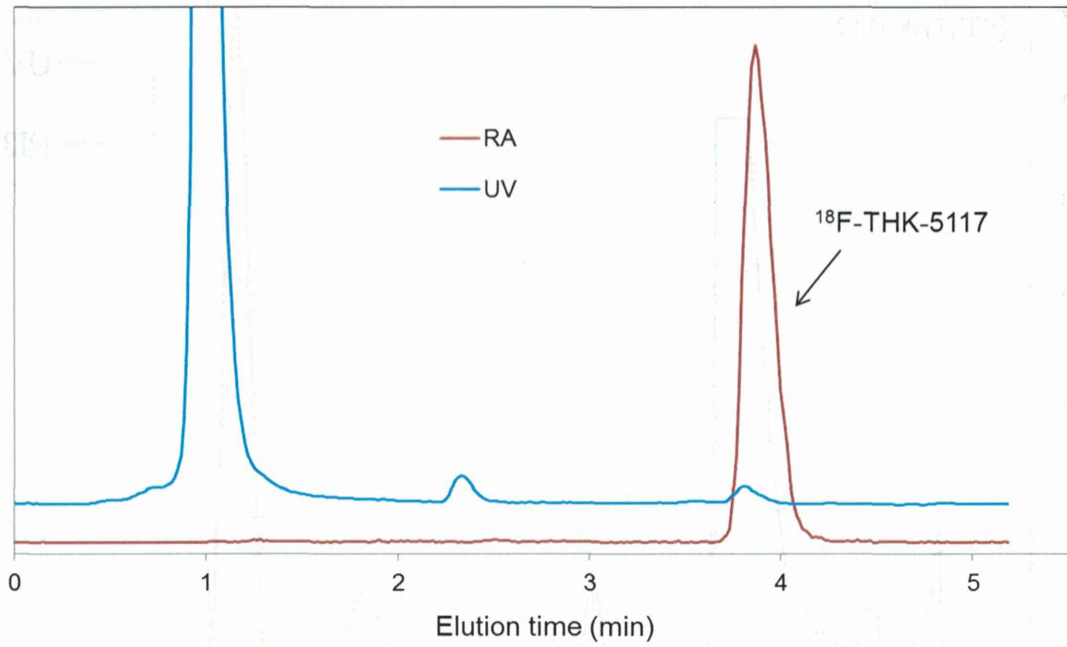


図3 分析高速液体クロマトグラフィーで得られた ^{18}F THK5117(上)および ^{18}F THK5351(下)のクロマトグラム。青線はUV吸収、赤線は放射能のクロマトグラムを表している。いずれの標識薬剤の場合も、目的物以外の放射性ピークはほとんど観察されず、放射化学的純度は非常に高いことが分かる。

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	[¹⁸ F]THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease	Eur Nucl Med Mol Imaging	DOI 10.1007/s00259-015-3035-4		2015
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	56	270-273	2015
岡村信行、原田龍一、古本祥三、谷内一彦、工藤幸司	アルツハイマー病の PET 分子画像診断	Medical Science Digest	41	16-19	2015
岡村信行、原田龍一、金田友里恵、工藤幸司	[¹⁸ F] THK-5117 を用いたタウ蛋白画像化の試み	神経内科	81	487-493	2015
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	The Journal of NUCLEAR MEDICINE	jnumed.114.149229		2015

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	DOI 10.1007/s00259-013-2681-7		2014
Okamura N, Harada R, Furumoto S, Arai H, Yanai K, Kudo Y.	Tau PET Imaging in Alzheimer's Disease	Curr Neurol Neurosci Rep	DOI 10.1007/s11910-014-0500-6		2014
Okamura N, Furumoto S, Federo-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 doi:10.1093/brain /awu064	doi:10.1093/brain /awu064		2014
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 2611-19	26	11-19	2014
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 57(1)18-24	57	18-24	2014
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	41	816-826	2014