

**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**

プローブの前臨床評価および探索的臨床評価

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： タウイメージング用プローブ ^{18}F THK-5117 の前臨床評価と探索的臨床評価、 ^{18}F THK-5351 の探索的臨床評価を実施した。 ^{18}F THK-5117 はタウ蛋白線維に対して高い結合親和性を示し、アルツハイマー病 (AD) 患者脳切片においてタウ蛋白病理像へ選択的に結合した。マウスにおける ^{18}F THK-5117 静脈内投与後の体内動態は優れており、高い脳移行性と正常組織からの速やかなクリアランス特性を示した。健常高齢者 6 名、AD 患者 8 名の計 14 名を対象として、 ^{18}F THK-5117 の臨床評価を実施した。AD 患者ではタウ病理像の好発する下部側頭葉や海馬で ^{18}F THK-5117 の集積を認め、健常高齢者でも海馬における軽度の ^{18}F THK-5117 集積を認めた。認知症の重症化に伴い、AD 患者の大脳皮質における ^{18}F THK-5117 集積量および集積範囲は拡大し、AD 患者の臨床的重症度と有意な相関を示した。さらに新たに開発したタウイメージング用プローブ ^{18}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 名を対象として臨床評価を実施した。 ^{18}F THK-5351 は ^{18}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 ^{18}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 ^{11}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 ^{18}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、 ^{18}F THK-5117 および ^{18}F THK-5351 はタウ 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。

A. 研究目的

アルツハイマー病(AD)では、老人斑(主要構成成分：アミロイド 蛋白)と神経原線維変化(主要構成成分：過剰リン酸化タウ蛋白)の脳組織内への沈着が特徴的な病変として知られている。病初期段階で上記病変を脳内から排除することが理想的な治療と考えられることから、上記蛋白を標的とした根本治療薬の開発が進められている。治療戦略上、脳内に蓄積した上記蛋白を高感度に検出し、モニタリングする手法を確立することが重要と考えられる。

これまでの研究で AD 患者のタウ病理像に高い結合親和性・選択性を有する低分子化合物として、 ^{18}F]THK-523、 ^{18}F]THK-5105、 ^{18}F]THK-5117、 ^{18}F]THK-5351 を開発した。我々は ^{18}F]THK-5117、 ^{18}F]THK-5351 のタウ蛋白 PET プローブとしての有用性を検証するため、AD 患者を対象とした探索的臨床評価を実施した。

B. 研究方法

1. タウ蛋白に対する結合親和性の検討

異なる濃度(0.1-250 nM)の ^{18}F]THK-5117 と合成蛋白線維、脳ホモジネートを反応させ、その後、フィルターに吸着させたサンプルの放射能濃度を計測することによって、結合解離定数(Kd)を算出した。データ解析には GraphPad Prism ソフトウェアを使用した。

2. オートラジオグラフィーによる検討

^{18}F]THK-5117(濃度 5 nM)を脳切片に滴下し、室温で 10 分間反応させた。その後、蒸留水、50% エタノールにて洗浄し、乾燥させた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 BAS5000(富士フイルム)にて画像の読み取りを行った。

3. 脳血液関門透過性の評価

^{18}F]THK-5117 を ICR マウス(6 週齢、オス)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、血液、骨組織濃度を、組織 1g 当たりの投与量に対する集積率(%ID/g)で算出した。

4. マウスにおける単回投与毒性試験

THK-5117 をマウスに 0.1 mg/kg、1 mg/kg の用量で単回投与し、2 週間の観察期間においてマウスの死亡の有無、臨床症候、体重のモニタリング、血液検査、病理組織検査を実施した。

5. 被ばく線量の推定

正常(ICR)マウスにおいて ^{18}F]THK-5117 投与後の全身臓器への体内分布を計測し、MIRD 法を用いて、ヒトに投与した際の被ばく線量を推定した。

6. ^{18}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 ^{18}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 ^{11}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 MRI T1 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、 ^{18}F]THK-5117 投与後 60~80 分あるいは ^{11}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。

7. [¹⁸F]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 [¹⁸F]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 [¹¹C]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、[¹⁸F]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

1. THK-5117 のタウ蛋白及び AD 脳病理組織への結合特性の検討

[¹⁸F]THK-5117 の合成蛋白線維、AD 患者脳病理サンプルとの結合親和性を評価した。その結果、[¹⁸F]THK-5117 のタウ蛋白線維に対する結合親和性を示す Kd 値は 6.8 nM であり、アミロイド線維 (Kd 値 14.4 nM) よりも相対的に高い結合親和性を示した。またタウ蛋白線維を高濃度に含む AD 患者海馬のホモジネートに対しても、Kd 値 5.19

nM と高い結合親和性を示した。

2. オートラジオグラフィーによる結合選択性の評価

[¹⁸F]THK-5105 および [¹⁸F]THK-5117 を AD 患者内側側頭葉脳切片に滴下し、オートラジオグラフィーにて結合性を評価した (図 1)。その結果、海馬 CA1 や嗅内皮質などの領域で、タウ蛋白病理像と一致した選択的な結合像が確認された。一方、AD 患者の小脳において特異的結合像は観察されず、また健常高齢者の脳組織においても目立った特異的結合は認められなかった。

3. マウスにおける投与後の脳内分布

正常マウスに対して [¹⁸F]THK-5117 静脈内投与後の脳組織濃度を算出した。その結果、投与 2 分後の脳集積率は 6.06 %ID/g と速やかに脳組織内へ移行し、現在臨床で使用されている脳イメージング用薬剤と同等の高い脳移行性を示した。また投与 60 分後の脳集積率は 0.26 %ID/g ときわめて低く、姉妹化合物である [¹⁸F]THK-5105 よりも正常組織からのクリアランスが良好であった。

4. 単回投与毒性試験

THK-5117 をマウスに単回投与し、その毒性を評価した。THK-5117 投与後 2 週間の観察期間において、マウスの死亡は確認されず、また臨床症候、体重、血液検査、病理組織検査にて薬剤投与に関連した異常は観察されなかった。この結果から、THK-5117 は PET 検査時に想定される臨床での投与量の 10,000 倍以上の安全域を有すると考えられた。また ¹⁸F 標識合成後の注射剤をマウスに 0.5 および 5 mL/kg の投与量で単回投与し、その毒性も同様に評価した。その結果、薬剤投与に関連したマウスの死亡は確認されず、またいかなる異常所見も認められなかった。

5. 推定被ばく線量

MIRD 法により [¹⁸F]THK-5117 の被ばく線量を推定した結果、全身の実効線量当量は 14.7 μSv/MBq (男)、19.5 μSv/MBq (女) であった。検査時の投与量を 185 MBq (5

mCi) に設定した場合、全身の実行線量は 2.7 mSv(男) 3.6 mSv(女)と推定された。

6. [¹⁸F]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。^{[18F]THK-5117} は静脈内投与後、速やかに脳内へ移行した。図 2 に健常高齢者と AD 患者の^{[18F]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^{[18F]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 2C)。このことから^{[18F]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^{[18F]THK-5117} PET 画像、投与 40-70 分後の^{[11C]PiB} PET 画像を図 3 に示した。AD 患者における^{[11C]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^{[18F]THK-5117} の集積は側頭葉および海馬で相対的に優位であり、^{[11C]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^{[18F]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 4)。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^{[18F]THK-5117}、^{[11C]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、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^{[18F]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 5 に示

す補正後の画像では、内側側頭葉領域における^{[18F]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^{[18F]THK-5117} 集積量および集積範囲の拡大も顕著であった(図 5)。ROI 解析の結果においても、腹外側前頭前野における^{[18F]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、^{[18F]THK-5117} 集積と脳萎縮との関連性を調べた。その結果、図 6 に示すように海馬における部分容積効果補正後の^{[18F]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、^{[11C]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。

7. [¹⁸F]THK-5351 の探索的臨床研究

図 7 に^{[18F]THK-5351} 投与後 50-60 分後の PET 画像、図 8 に健常高齢者と AD 患者における^{[18F]THK-5351} 投与後の時間放射能曲線を示した。^{[18F]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^{[11C]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 8 A-B)。AD 患者の下部側頭葉における^{[18F]THK-5351} SUVR 値は投与 50 分前後でピークに達し(図 8 C)。その後一定化したことから、^{[18F]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。^{[18F]THK-5117} PET を併せて実施した AD 患者において、^{[18F]THK-5351} と^{[18F]THK-5117} 投与後の PET 画像(図 9)と時間放射能曲線(図 10)を比較した。その結果、^{[18F]THK-5351} は^{[18F]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^{[18F]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。最後に ^{18}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 11)。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}F THK-5117 および ^{18}F THK-5351 の集積は側頭葉皮質を中心に観察された。過去の病理研究でも側頭葉における神経原線維変化は他の皮質領域よりも顕著であることが報告されており、本 PET 所見はこうした病理研究の結果と矛盾しない。 ^{18}F THK-5117 の皮質下白質における非特異的集積は、画像読影上の妨げになる可能性が考えられたが、 ^{18}F THK-5351 は白質組織への集積が軽減しており、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。

現在までに東北大学で開発されたタウ PET トレーサー以外には、放射性医学総合研究所で開発された ^{11}C PBB3、シーメンス社で開発された ^{18}F T-807 (AV-1451)、 ^{18}F T-808 が臨床応用されている。 ^{11}C PBB3 は非 AD タウオパチー病変に対する感度が優れていることが特徴とされているが、AD 患者のタウ病変の検出感度は論文で報告されたデータを見る限り、 ^{18}F THK-5117 や ^{18}F THK-5351 よりも低いと思われる。 ^{18}F T-807 は ^{11}C PBB3 よりも高いコントラストで AD 患者のタウ病変を描出し、実用性に優れた PET プローブと思われる。 ^{18}F THK-5351 は ^{18}F T-807 よりも高いコントラストでタウ病変を描出すると考えられ、また SUVR 値がピークに達するまでの時間が (投与 50 分後) が ^{18}F T-807 (投与 80 分後) よりも早く、より早い時間帯での撮像が可能である。このような特性

は、認知症患者の検査時の拘束時間を短縮する上で重要といえる。 ^{18}F THK-5351 に関しては、今後、AD 以外のタウオパチー病変の検出性能について検証することも重要と思われる。

E. 結論

^{18}F THK-5117、 ^{18}F THK-5351 はタウイメージングプローブとして有用である。

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.: [^{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
- 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, Yoshikawa 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-Tavoletti 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, Sahara 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 Tauopathy 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 [¹⁸F]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 [¹⁸F]THK-5351. AD/PD 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 [¹⁸F]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 [¹⁸F]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 [¹⁸F]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
16. 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
17. 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
18. Okamura N. Imaging tau pathology in Alzheimer's disease using ¹⁸F-THK5105

- and ^{18}F -THK5117 PET. ADNI PPSB meeting, October 26, 2013, Washington DC, USA
19. 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 ^{18}F -labeled 2-phenylquinoline derivatives. Alzheimer's Association International Conference 2013, July 13-17, 2013, Boston, USA
 20. 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 A β 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
 21. 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 [^{18}F]THK-5117 in Alzheimer's disease brain. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2013, July 13-17, 2013, Boston, USA
 22. 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 ^{18}F -labeled 2-phenylquinoline derivatives. SNMMI Annual Meeting, June 11, 2013, Vancouver, Canada
 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. SNMMI Annual Meeting, June 11, 2013, Vancouver, Canada
 24. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Yoshikawa, Arai H, Yanai K, Kudo Y : Binding of the novel pet tracer [^{18}F]THK-5117 reflects the amount of tau in Alzheimer's Disease Brain. The 11th International conference on Alzheimer's & Parkinson's diseases. March 6-10, 2013, Florence, Italy
 25. 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.: In vivo tau imaging in Alzheimer's Disease using [^{18}F]THK-5105. The 11th International conference on Alzheimer's & Parkinson's diseases. March 6-10, 2013, Florence, Italy
 26. Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Fodero-Tavoletti M, Villemagne VL, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y: [^{18}F]THK-5105 and [^{18}F]THK-5117 as possible PET probes for in vivo detection of tau pathology in Alzheimer's disease. Human Amyloid Imaging 2013. January 16-18, 2013, Miami
 27. Furumoto S, Kawauchi T, Okamura N, Tago T, Harada R, Zhang MR, Higuchi M, Yanai K, Iwata R, Kudo Y: Novel fluorine-18 labeled benzothiazole derivatives for amyloid imaging by PET. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine October 26-31, 2012, Milano, Italy
 28. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Yoshikawa T, Arai H, Kudo Y, Yanai K: Wavelength-dependent selective detection of tau pathology in Alzheimer's disease using a novel fluorescent probe THK-1188. Alzheimer's Association International Conference 2012, July 14-19, 2012, Vancouver, Canada
 29. Suzuki M, Tomita N, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y, Arai H: The relationships between memory impairment and dense beta-amyloid deposition reflected by BF-227. Alzheimer's Association International Conference 2012, July 14-19, 2012, Vancouver, Canada
 30. Villemagne V L, Furumoto S, Fodero-Tavoletti M T, Mulligan R S, Hodges J, Piguet O, Pejoska S, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Okamura N: In vivo tau imaging in Alzheimer's disease and other dementias. Alzheimer's Association International Conference 2012, July 14-19, 2012, Vancouver, Canada
 31. Okamura N, Furumoto S, Harada R, Fodero-Tavoletti M, Villemagne V, Iwata R, Yanai K, Kudo Y: Novel ^{18}F -labeled quinoline derivatives for in vivo detection of tau pathology in Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International

Conference 2012, July 14-19, 2012, Vancouver, Canada

32. Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Harada R, Arai H, Kudo Y, Yanai K: [¹¹C]BF-227 PET study in patients with dementia with Lewy bodies. SNM 2012, June 12, 2012, Miami

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[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 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¹⁸F-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．¹⁸F-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
10. 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
11. 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
12. 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
13. Okamura N. Tau PET imaging in Alzheimer's disease using novel 2-phenylquinoline derivatives. The Fifteenth Conference of Peace through Mind Brain Science, 2014年2月19日 浜松
14. 岡村信行．認知症患者におけるアミロイド・タウの分子イメージング．薬物動態・個体差要因可視化による個別化EBMの促進 学術講演会 2014年2月7日 金沢
15. 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
16. 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
17. 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
 18. 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
 19. 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
 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、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
 21. 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: タウイメージングプローブ候補化合物 ¹⁸F 標識アリアルキノリン誘導体の前臨床評価. 第 86 回日本薬理学会年会. 2013 年 3 月 21 日 ~ 23 日、福岡国際会議場
 22. 岡村信行、原田龍一、古本祥三、吉川雄朗、工藤幸司、谷内一彦: 生体内のアミロイド線維を非侵略的に検出する近赤外蛍光プローブ X65 の開発. 第 86 回日本薬理学会年会 2013 年 3 月 21 日 ~ 23 日、福岡国際会議場
 23. 古本祥三、岡村信行、多胡哲郎、原田龍一、石川洋一、岩田錬、谷内一彦、工藤幸司 . 2-アリアルキノリンを母核とするフッ素 18 標識タウ画像化プローブ. 第 52 回日本核医学会学術総会、2012 年 10 月 11 日 ~ 13 日、ロイトン札幌
 24. 工藤幸司、丸山将浩: 特異的プローブによるタウ及び Aβ 蓄積メカニズムの解明. 分子イメージング研究戦略推進プログラム 成果発表シンポジウム 2012 2012 年 8 月 1 日、神戸国際会議場
 25. 岡村信行、古本祥三、工藤幸司: 特異的プローブによるタウ及び Aβ 蓄積メカニズムの解明 (タウイメージング). 分子イメージング研究戦略推進プログラム 成果発表シンポジウム 2012、2012 年 8 月 1 日、神戸国際会議場
 26. 古本祥三、岡村信行、工藤幸司: 特異的プローブによるタウ及び Aβ 蓄積メカニズムの解明 (アミロイド イメージング) 分子イメージング研究戦略推進プログラム 成果発表シンポジウム 2012、2012 年 8 月 1 日、神戸国際会議場
 27. 原田龍一、岡村信行、古本祥三、吉川雄朗、工藤幸司、谷内一彦: アルツハイマー病病理像検出のための光イメージング. 分子イメージング研究戦略推進プログラム 成果発表シンポジウム 2012、2012 年 8 月 1 日、神戸国際会議場
 28. 原田龍一、岡村信行、古本祥三、吉川雄朗、谷内一彦、工藤幸司 . アルツハイマー病病理像を生体画像化するための光イメージングプローブの開発. 第 7 回日本分子イメージング学会総会・学術集会、2012 年 5 月 24-25 日、アクトシティ浜松
 29. 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: 新規 ¹⁸F 標識プローブ THK-5105 によるタウ蛋白の生体イメージング. 第 7 回日本分子イメージング学会総会・学術集会、2012 年 5 月 24-25 日、アクトシティ浜松
 30. 原田龍一、岡村信行、古本祥三、吉川

雄朗、谷内一彦、工藤幸司：波長依存性
蛍光プローブによるアミロイド・タウ
の選択的検出。第7回日本分子イメー
ジング学会総会・学術集会、2012年5
月24-25日、アクトシティ浜松

- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

7. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

- 1. 特許
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。

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。

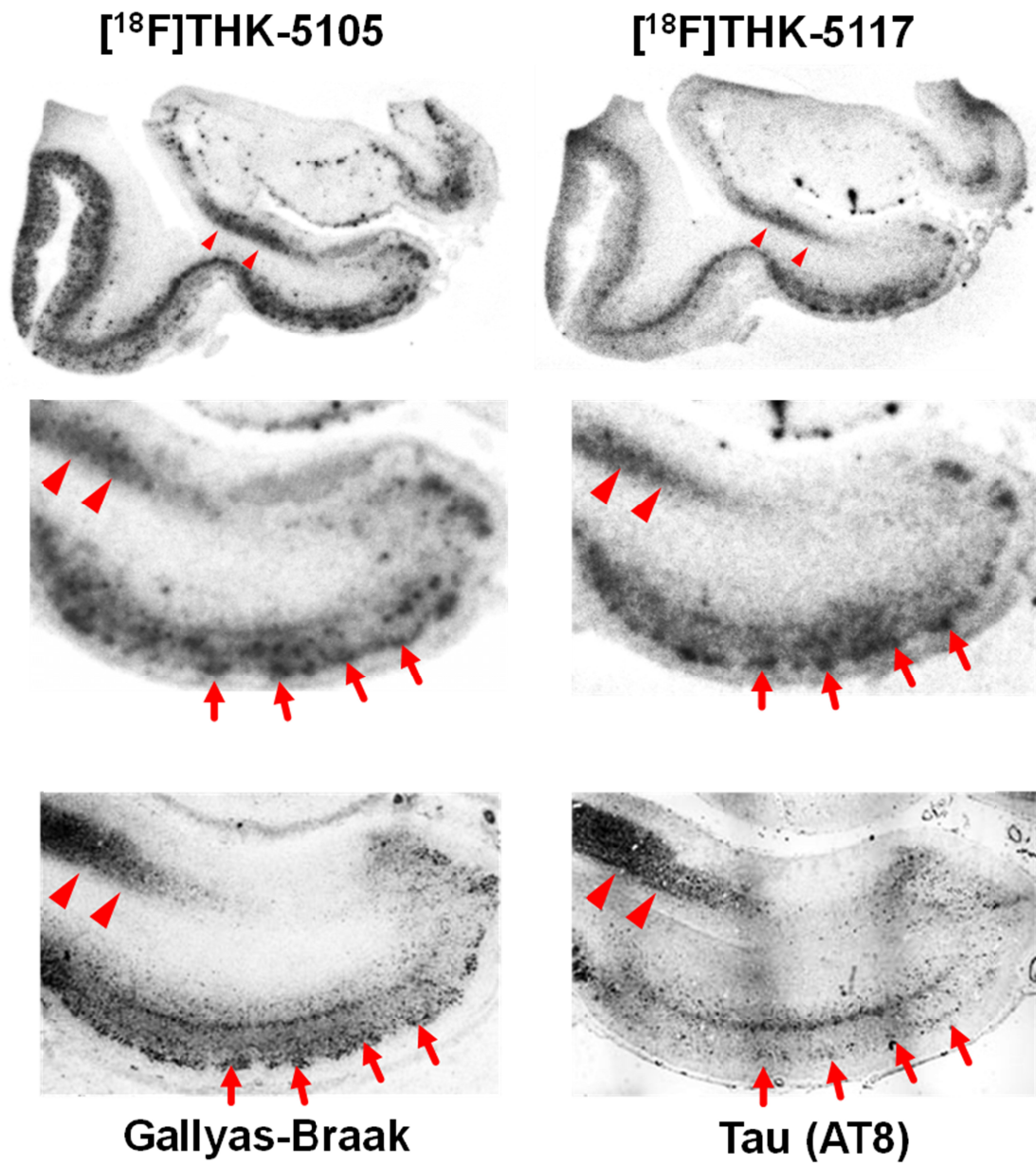


図1 アルツハイマー病患者海馬脳切片における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ のオートラジオグラフィ像

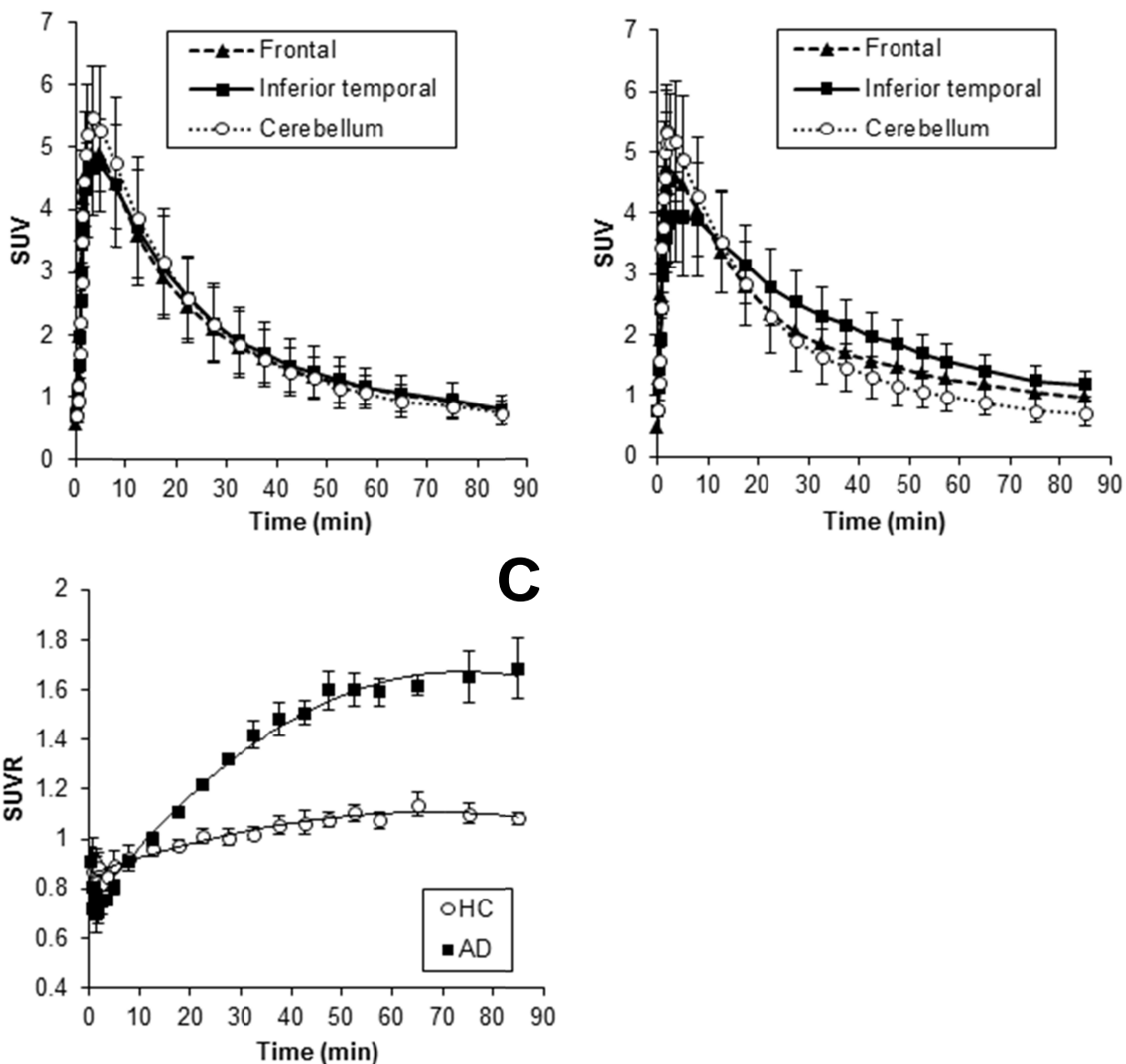


図2 健常高齢者(A)およびアルツハイマー病患者(B)における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 投与後の時間放射能曲線(○は前頭葉(Frontal)、■は下部側頭葉(Inferior temporal)、○は小脳(Cerebellum)における時間放射能曲線を表す)と下部側頭葉におけるSUVR時間放射能曲線(C)(○は健常高齢者(HC)、■はアルツハイマー病患者(AD))

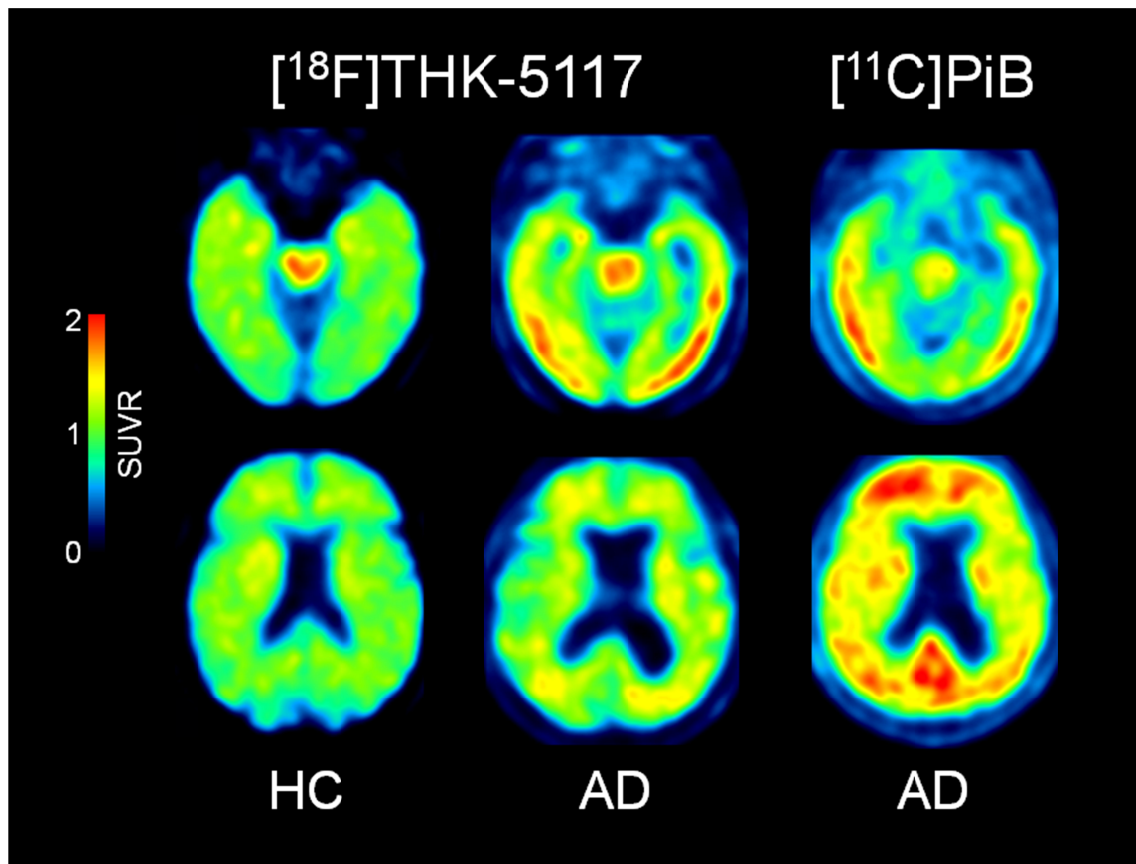


図3 健常高齢者 (HC) (78 歳男性)、アルツハイマー病患者 (AD) (72 歳女性、MMSE スコア 10 点) における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ PET 画像 (投与後 50 ~ 60 分の SUV 加算画像) と同一 AD 患者の $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ PET 画像 (投与後 40 ~ 70 分の SUV 加算画像)

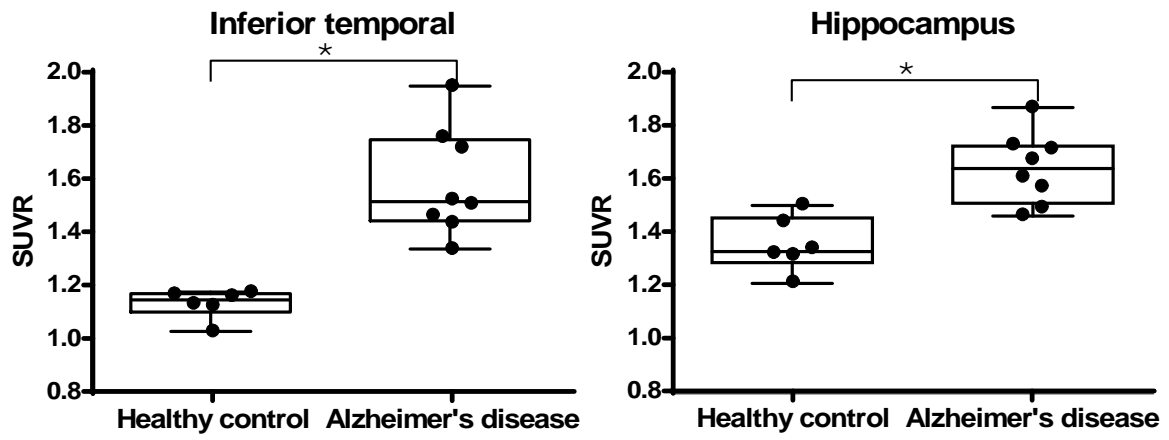


図4 下部側頭葉(Inferior temporal)、海馬(Hippocampus)における健常高齢者(Healthy control)とアルツハイマー病患者(Alzheimer's disease)の ^{18}F THK-5117 SUVR値(投与60-80分後)

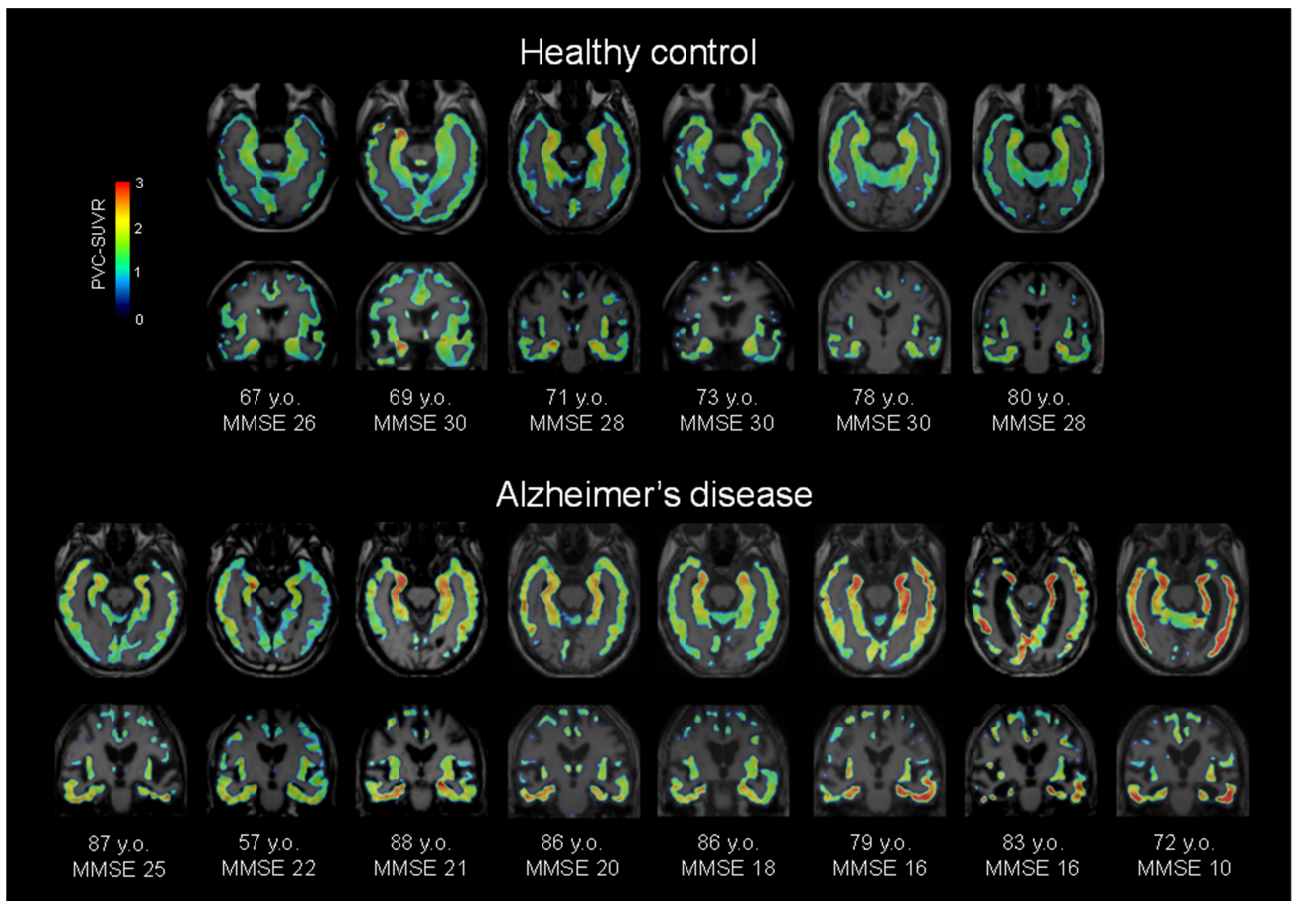


図5 健常高齢者(Healthy control)、アルツハイマー病患者(Alzheimer's disease)の $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ PET 画像(部分容積効果補正後)

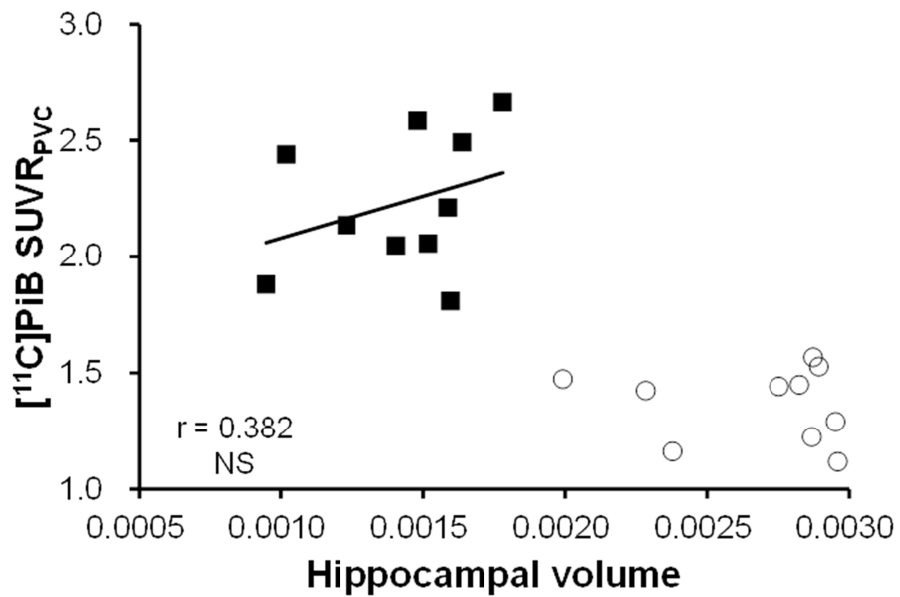
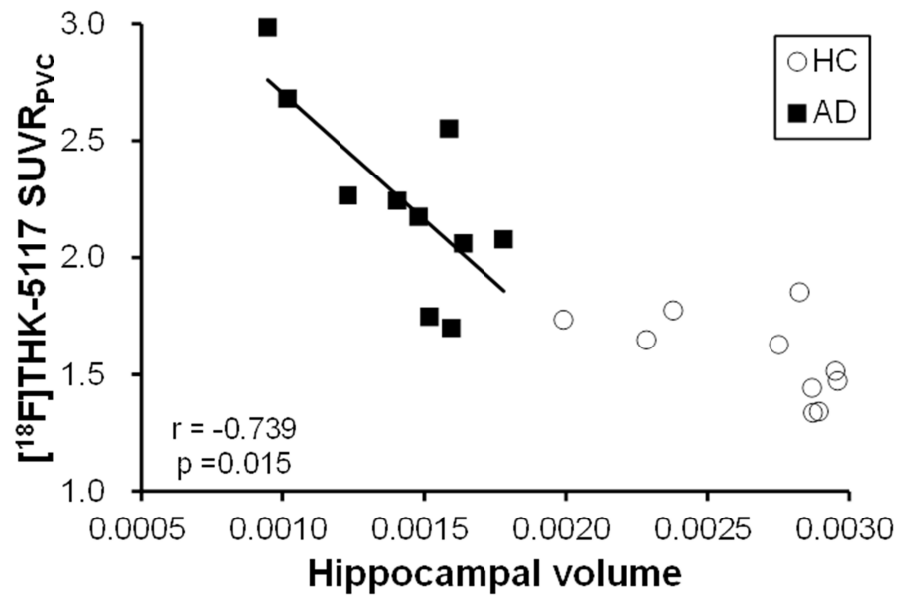


図6 海馬におけるトレーサー集積量と海馬容積との相関(○は健常高齢者(HC)、 ■はアルツハイマー病(AD)患者)

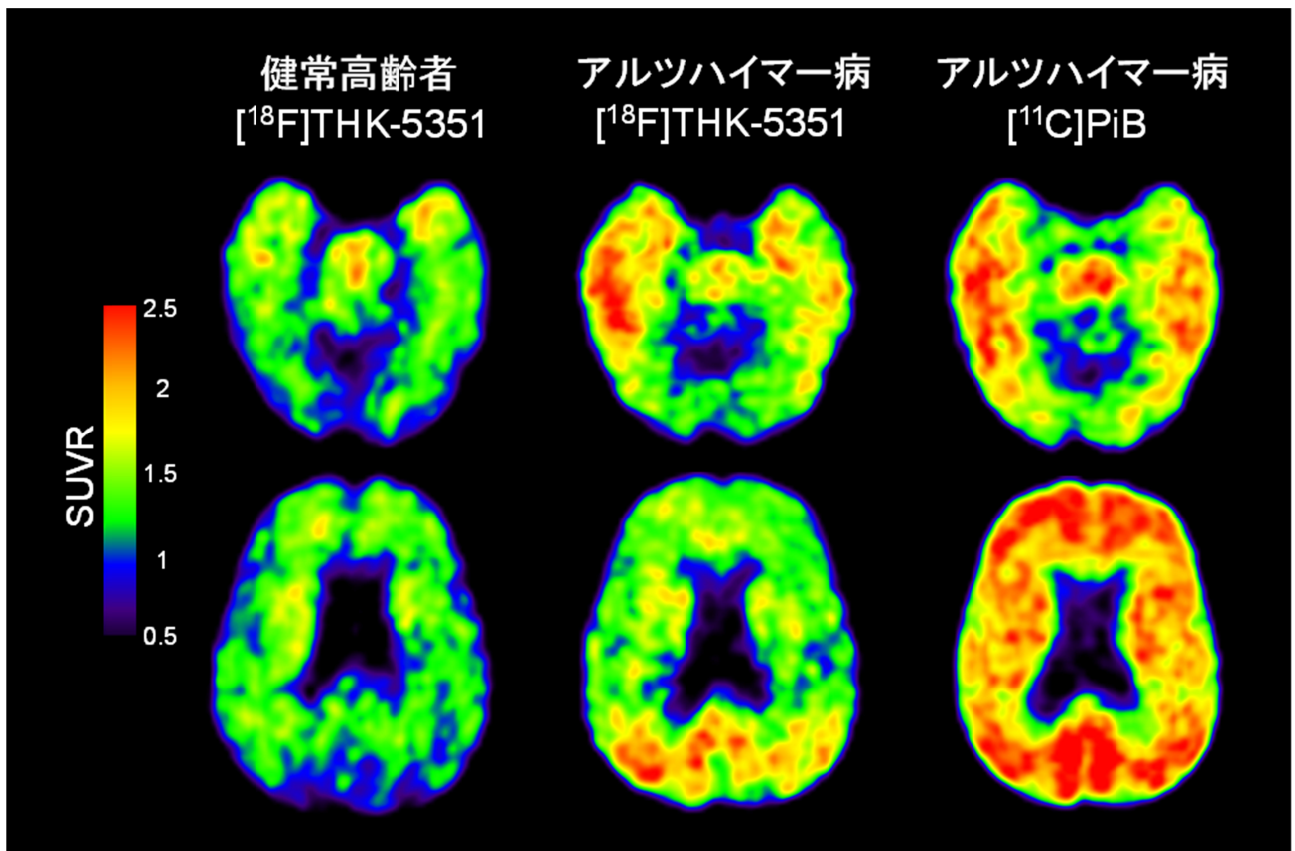


図7 健常高齢者、アルツハイマー病 (AD) 患者における $[^{18}\text{F}]$ THK-5351 PET 画像 (投与後 50 ~ 60 分の SUV 加算画像) と同一 AD 患者の $[^{11}\text{C}]$ PiB PET 画像 (投与後 50 ~ 70 分の SUV 加算画像)

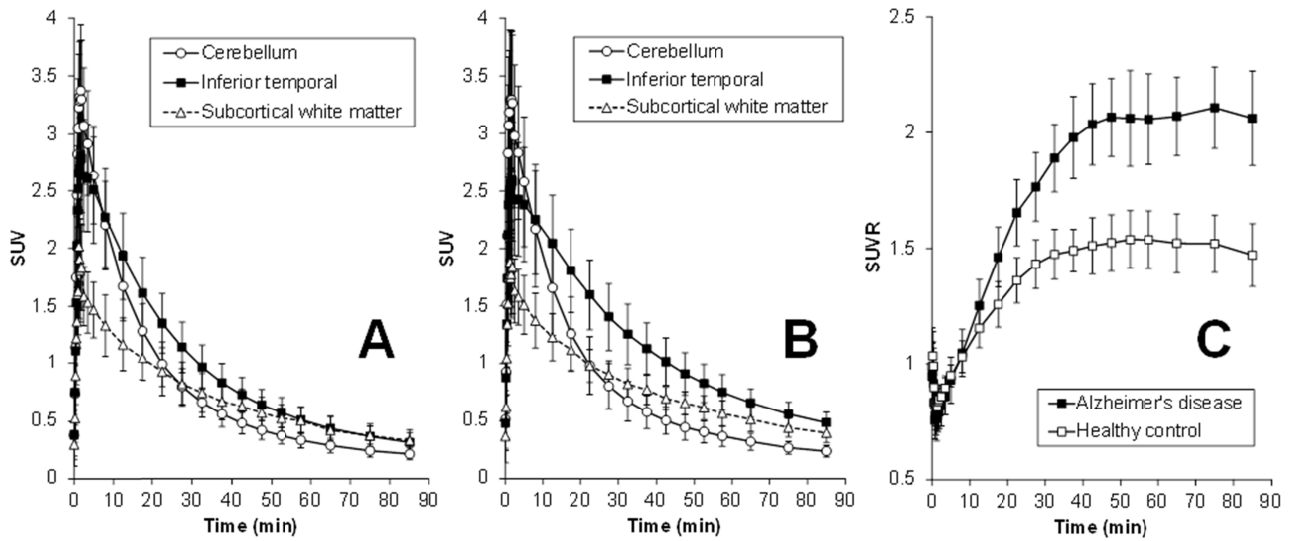


図 8 健常高齢者 (A) およびアルツハイマー病患者 (B) における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ 投与後の時間放射能曲線 (は下部側頭葉 (Inferior temporal)、 は小脳 (Cerebellum)、 は皮質下白質 (Subcortical white matter)) と下部側頭葉における SUVR 時間放射能曲線 (C) (は健常高齢者 (Healthy control)、 はアルツハイマー病患者 (Alzheimer's disease))

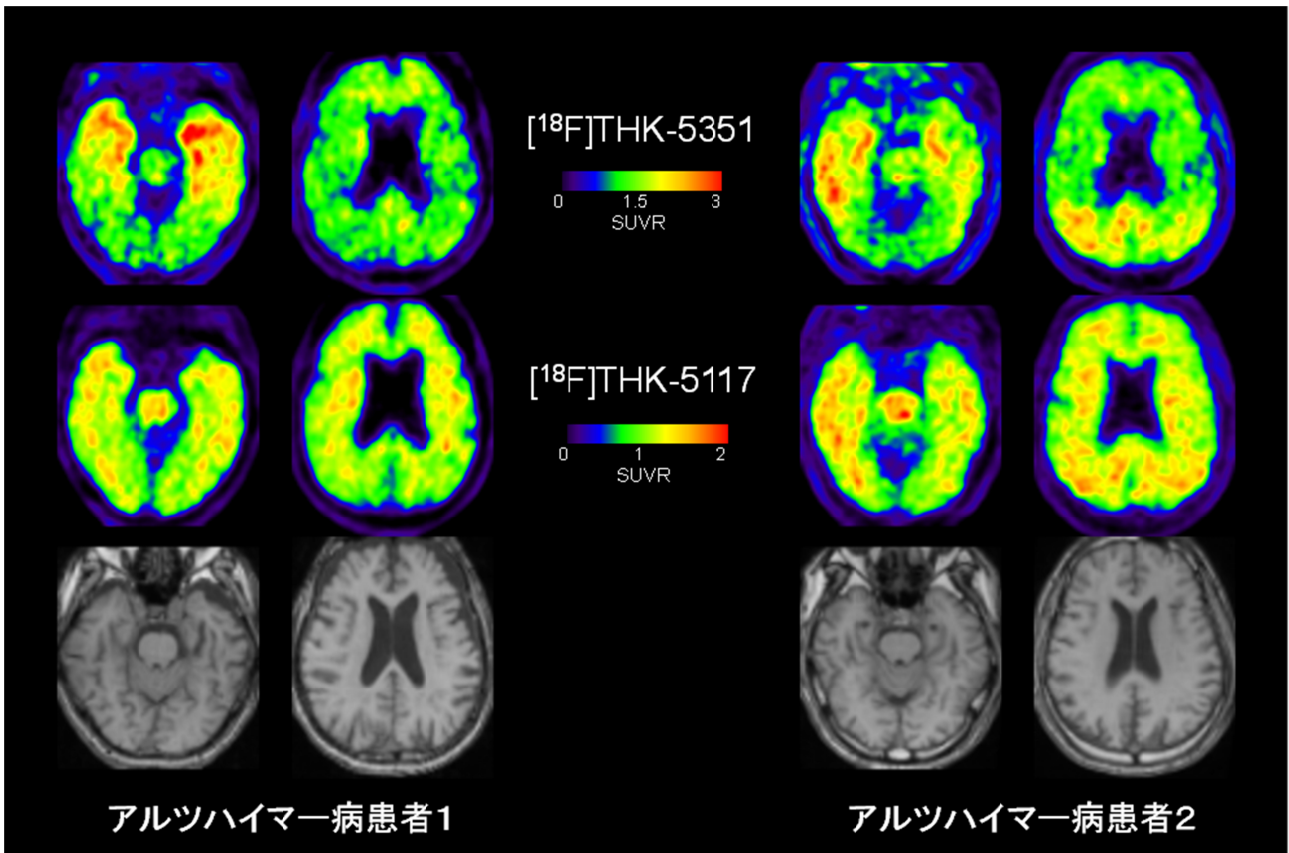


図9 2名のアルツハイマー病患者における[¹⁸F]THK-5351 PET 画像(上段)と[¹⁸F]THK-5117 PET 画像(中段)、MRI 画像(下段)の比較

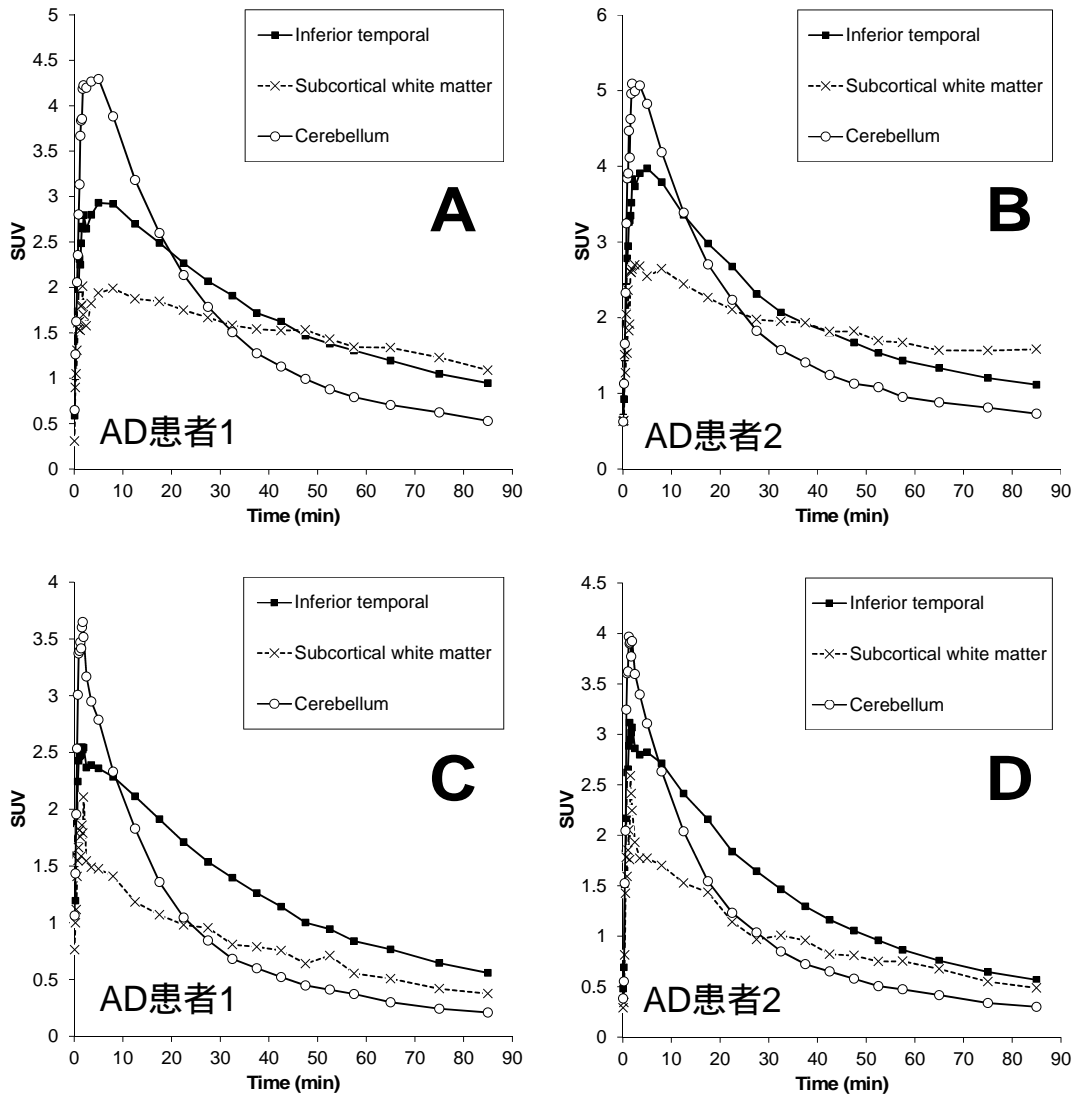


図 10 2 名のアルツハイマー病患者における¹⁸F]THK-5117 (A, B) ¹⁸F]THK-5351 (C, D) 投与後の時間放射能曲線の比較 (■ は下部側頭葉 (Inferior temporal), ○ は小脳 (Cerebellum), × は皮質下白質 (Subcortical white matter) における時間放射能曲線を表す)

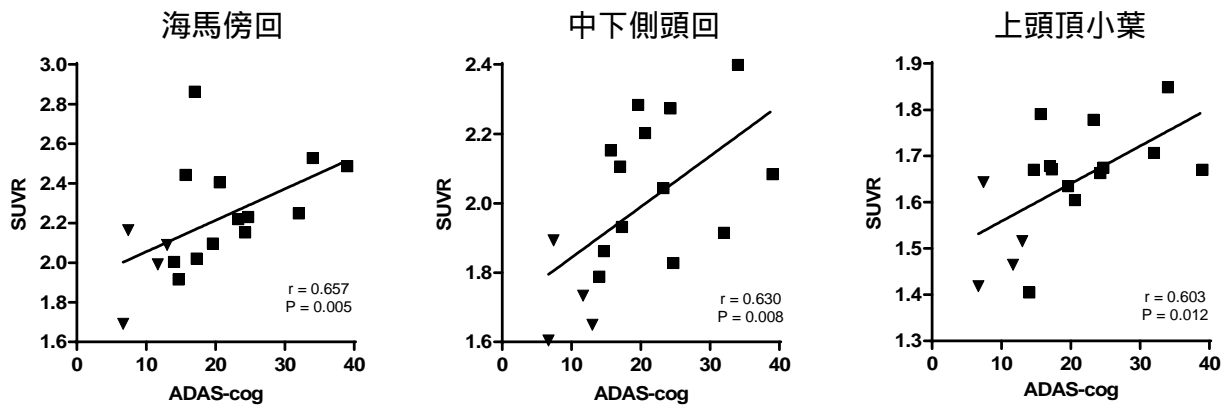


図 11 海馬傍回、中下側頭回、上頭頂小葉における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ SUVR 値と ADAS-cog スコアの相関 (\blacktriangledown は軽度認知障害、 \blacksquare はアルツハイマー病患者)