

- mouse model of Alzheimer's disease., *Neurosci Lett*, 581:103-108, 2014
25. Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Fujimoto O, Kitamura C, Matsushima S, Fujinaga M, Zhang MR, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Ono M, Higuchi M, Suhara T, Yamada K, Ji B. Synthesis and biological evaluation of novel radioiodinated imidazopyridine derivatives for amyloid- β imaging in Alzheimer's disease., *Bioorg Med Chem*, 22(15):4189-4197, 2014
 26. Ito H, Shimada H, Shinotoh H, Takano H, Sasaki T, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Takahata K, Seki C, Kodaka F, Eguchi Y, Fujiwara H, Kimura Y, Hirano S, Ikoma Y, Higuchi M, Kawamura K, Fukumura T, Böö EL, Farde L, Suhara T. Quantitative Analysis of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using PET and the Radiotracer ¹¹C-AZD2184., *J Nucl Med*, 55(6):932-938, 2014
 27. Hajime Tabuchi, Mika Konishi, Fumie Saito, Motoichiro Kato, Masaru Mimura. Reverse Fox Test for Detecting Visuospatial Dysfunction Corresponding to Parietal Hypoperfusion in Mild Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 29(2) : 177-182, 2014.
 28. Miki Bundo, Manabu Toyoshima, Junko Ueda, Taeko Nemoto-Miyauchi, Fumiko Sunaga, Michihiro Toritsuka, Daisuke Ikawa, Akiyoshi Kakita, Yohei Okada, Wado Akamatsu, Motoichiro Kato, Hideyuki Okano, Kiyoto Kasai, Toshifumi Kishimoto, Hiroyuki Nawa, Takeo Yoshikawa, Tadafumi Kato, Kazuya Iwamoto. Increased L1 Retrotransposition in the Neuronal Genome in Schizophrenia. *Neuron* 81:306-313, 2014
 29. Mitsuhiro Sado, Joichiro Shirahase, Kimio Yoshimura, Yuki Miura, Kazuhiro Yamamoto, Hajime Tabuchi, Motoichiro Kato, Masaru Mimura. Predictors of repeated sick leave in the workplace because of mental disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 10 : 193-200, 2014
 30. Keisuke Takahata, Fumie Saito, Taro Muramatsu, Makiko Yamada, Joichiro Shirahase, Hajime Tabuchi, Tetsuya Suhara, Masaru Mimura, Motoichiro Kato*. Emergence of realism: Enhanced visual artistry and high accuracy of visual numerosity representation after left prefrontal damage. *Neuropsychologia* 57: 28-49, 2014
 31. Motoko Maekawa, Kazuo Yamada, Manabu Toyoshima, Tetsuo Ohnishi, Yoshimi Iwayama, Chie Shimamoto, Tomoko Toyota, Yayoi Nozaki, Shabeesh Balan, Hideo Matsuzaki, Yasuhide Iwata, Katsuaki Suzuki, Mitsuhiro Miyashita, Mitsuru Kikuchi, Motoichiro Kato, Yohei Okada, Wado Akamatsu, Norio Mori, Yuji Owada, Masanari Itokawa, Hideyuki Okano, Takeo Yoshikawa. Utility of Scalp Hair Follicles as a Novel Source of Biomarker Genes for Psychiatric Illnesses. *Biological Psychiatry*, 2014 : 2014 Sep 11. pii: S0006-3223(14)00570-8. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.025. [Epub ahead of print]
 32. 朝山 健太郎(日本医科大学 精神神経科), 福田 敬子, 大久保 善朗. Clozapine による一過性の発熱の経過中に心筋炎をきたした症例. *精神科* 25(2):227-233, 2014
 33. 森山 泰, 吉野相英, 南里和紀, 今坂康志, 村松太郎, 加藤元一郎, 三村 將. 醜形恐怖症状に情景付加幻聴を伴った3例. *精神科治療学* 29(8):1069-1072, 2014
 34. 須原 哲也, 樋口 真人, 南本 敬史, 山田 真希子, 木村 泰之, 島田 斉, 佐原 成彦, 丸山 将浩, 季 斌, 前田 純, 篠遠 仁, 小野 麻衣子, Barron Anna, 大西 新, 永井 裕司, 堀 由紀子, 菊池 瑛理佳, 高畑 圭

- 輔, 平野 成樹, 市瀬 正則, 丹羽文俊, 伊藤 岳人, 北村 聡一郎, 徳永 正希, 下條 雅文. 脳とこころの分子イメージング. 放射線医学, 58(1), 4-29, 2015-02
35. 梅田聡、加藤元一郎. アルツハイマー型認知症の記憶喪失機序. 日本医事新報 4680 : 42-43, 2014
 36. 沖村幸、前田貴記、加藤元一郎. ワーキングメモリーと社会的行動. 老年精神医学雑誌 25 : 522-529, 2014
 37. 加藤元一郎, 加藤隆. 臨床におけるミラーニューロン-特に心的側面について. Brain and Nerve 66(6): 665-672, 2014.
 38. 加藤元一郎. 遂行機能障害と注意障害の検査. 神経心理学 30:140-149, 2014
 39. 加藤元一郎. 高齢者のうつ. 交詢雑誌 593 : 109-134, 2014
- ## 2. 学会発表
1. Shimada H, Shinotoh H, Sahara N, Hirano S, Furukawa S, Takahata K, Kimura Y, Yamada M, Yoshiyama Y, Zhang MR, Ito H, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T. Diagnostic Utility and Clinical Significance of Tau PET imaging with [11C]PBB3 in Diverse Tauopathies. Human Amyloid Imaging 2015, Massachusetts General Hospital Harvard Medical School, 2015-01-16
 2. Sahara N, Ono M, Koga S, Maeda J, Matsumoto I, Dickson DW, Wszolek ZK, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M. Visualization of tau lesions in brains of tauopathy patients and model mice using tau ligand PBB3. 2014 北米神経科学学会, 北米神経科学学会, 2014-11-17
 3. 須原 哲也. In vivo Tau PET Imaging Using [11C]PBB3 in Alzheimer's Disease and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies. 2014 Taiwan International Symposium of Molecular Imaging and 2014 Annual Meeting of Taiwanese Society for Molecular Imaging, BMIRC, 2014-09-12
 4. Sahara N, Lin WL, Pablo P, Higuchi M, Suhara T, Febo M. Age-related white matter pathogenesis in a mouse model of tauopathy. Alzheimer's Association International Conference 2014, Alzheimer's Association, 2014-07-13
 5. Shinotoh H, Shimada H, Hirano S, Furukawa S, Eguchi Y, Takahata K, Kimura Y, Yamada M, Takano H, Zhang MR, Kuwabara S, Ito H, Suhara T, Higuchi M. Imaging of tau pathology in patients with non-Alzheimer's disease tauopathies by [11C]PBB3-PET. Alzheimer Imaging Conference, Alzheimer's Association, 2014-07-12
 6. Suhara T. In vivo tau PET imaging using [11C]PBB3 in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease tauopathies. The 10th International Symposium on Functional NeuroReceptor Mapping of the Living Brain (NRM2014), NeuroReceptor Mapping, 2014-05-22
 7. Suhara T, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Furukawa S, Eguchi Y, Takahata K, Kodaka F, Kimura Y, Yamada M, Maruyama M, Sahara N, Takano H, Zhang MR, Ito H, Higuchi M. In vivo tau PET imaging using [11C]PBB3 in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease tauopathies. NeuroReceptor Mapping 2014, NeuroReceptor Mapping, 2014-05-22
 8. Sahara N, Lin WL, Pablo P, Higuchi M, Suhara T, Febo M, "Age-related white matter pathogenesis in a mouse model of tauopathy", Alzheimer's Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, July 13, 2014
 9. Barron A, Tokunaga M, Ji B, Suhara T, Higuchi M, "PET imaging of synergistic, but modally distinct obesity- and A β -triggered

- abnormalities in cerebral glucose metabolism and gliosis in mice” , Alzheimer’ s Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, July 16, 2014
10. Sahara N, Ono M, Koga S, Maeda J, Matsumoto I, Dickson DW, Wszolek ZK, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M, “Visualization of tau lesions in brains of tauopathy patients and model mice using tau ligand PBB3” , Neuroscience 2014, Washington, DC, USA, November 17, 2014.
 11. Higuchi M, “Brain imaging of microglial activation in neurodegeneration” 18th International Congress of Parkinson’ s Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, June 12, 2014.
 12. Higuchi M, Shimada H, Sahara N, Suhara T. “Tau PET imaging in animal models and humans” , Alzheimer’ s Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, July 16, 2014.
 13. Higuchi M, Shimada H, Sahara N, Maruyama M, Shinotoh H, Zhang MR, Suhara T, “Imaging diverse tau fibril strains in tauopathies” , 9th International Conference on Frontotemporal Dementias. Bancouver, Canada, October 23, 2014.
 14. Higuchi M, Shimada H, Sahara N, Maruyama M, Shinotoh H, Zhang MR, Suhara T, “Imaging distinct strains of tau fibrils in Alzheimer’ s disease and related neurodegenerative disorders” , Brain Conference 2014, Seoul, Korea, November 7, 2014.
 15. Higuchi M, “Translational molecular Imaging of Alzheimer’ s disease and related neurodegenerative disorders” , Neurocentrum Ulm, Ulm, Germany, December 8, 2014.
 16. Higuchi M, “Translational PET imaging of tau and related pathologies in Alzheimer’ s disease” , Workshop on New Imaging Markers in Early Diagnosis and Treatment of Alzheimer’ s Disease, Stockholm, Sweden, March 30, 2015.
 17. Suhara T, Shimada T, Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Takahata K, Kimura Y, Yamada M, Ito H, Higuchi M. In vivo tau PET imaging using [11C]PBB3 in Alzheimer’ s disease and non-Alzheimer’ s disease tauopathies. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2014, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2014-06-10
 18. Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, Furukawa S, Eguchi Y, Takahata K, Kimura Y, Ikoma Y, Yamada M, Zhang MR, Ito H, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T. In vivo tau PET imaging using [11C]PBB3 in patients with PSP and CBS. 第18回国際パーキンソン病・運動障害疾患会議 (MDS2014) , International Parkinson and Movement Disorder Society, 2014-06-09
 19. Ji B, 他13名, Suhara T, Higuchi M, Yamada K, “SPECT imaging for amyloid plaques with a novel radioiodinated ligand in Alzheimer’ s disease model” , Alzheimer’ s Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, July 15, 2014
 20. Ono M, Ji B, Sahara N, Tokunaga M, Komatsu M, Tanaka K, Ichikawa M, Warabi E, Suhara T, Higuchi M. Pivotal roles of p62 and selective autophagy in neurodegeneration revealed with tauopathy mouse models. Alzheimer’ s Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, July 15, 2014
 21. Barron A, Christensen A, Ji B, Suhara T, Higuchi M, Pike C, “The role of steroid biosynthesis in the protective actions of ligands for

- the translocator protein (TSPO)”, Alzheimer’s Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, July 15, 2014
22. Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T. Neuromolecular imaging provides new insights into drug treatment strategy. 第 19 回日本神経精神医学会・第 14 回 ICGP 合同会議, 筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学, 2014-10-01
 23. Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Furukawa S, Eguchi Y, Takahata K, Kimura Y, Kodaka F, Maruyama M, Takano H, Sahara N, Yamada M, Ikoma Y, Zhang MR, Ito H, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T. Tau tangles estimated by PET reflect a dementia severity in Alzheimer’s disease. 第 55 回日本神経学会学術大会、日本神経学会、2014-05-21
 24. Takaki Maeda, Keisuke Takahata, Tsukasa Okimura, Akihiro Koreki, Sho Moriguchi, Masaru Mimura, Motoichiro Kato. Depersonalization in the schizophrenia spectrum: lack of sense of agency at the current time of action due to delayed prediction signals. 4th Schizophrenia International Research Society conference, 5-9 April 2014, Florence, Italy.
 25. Tabuchi H, Konishi M, Ito D, Saito N, Kato M, Mimura M. Neuropsychological predictors of conversion to Alzheimer’s disease in patients with mild cognitive impairment. American Association for Geriatric Psychiatry’s 2014 Annual Meeting, 2014. 3, Orlando, USA
 26. 大久保善朗. 新規 PET リガンドを用いた精神疾患の診断と治療評価-アミロイドおよびドパミントランスポーターイメージング. 第 3 回むさし精神科地域医療研究会. 2014. 4. 15.
 27. 大久保善朗. 分子イメージングからみた統合失調症の病態と治療. つくばアカデミー・オブ・サイカイアトリー 2014. 7. 25
 28. 大久保善朗. 糖尿病と認知症. 鶴見区メンタルヘルス懇話会 2014. 8. 21.
 29. 大久保善朗. 分子イメージングによる高齢者うつ病の診断と治療評価. 理化学研究研セミナー. 2015. 1. 27
 30. 金 禹瑣, 舘野 周, 池田 裕美子, 坂寄健, 荒川 亮介, 鈴木 秀典, 大久保善朗. セレギリンのドパミン情報伝達系への作用に関する PET 研究. 第 24 回日本臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会プログラム. 2014. 11.
 31. 肥田 道彦 (日本医科大学 大学院精神・行動医学), 池田 裕美子, 舘野 周, 鈴木 秀典, 大久保 善朗. 非言語性感感情音声聴取時の脳賦活に対するマジンドールの効果 fMRI 研究. 日本第 24 回臨床精神神経薬理学会・第 44 回日本神経精神薬理学会合同年会プログラム. 2014. 11.
 32. 朝山 健太郎, 舘野 周, 大久保 善朗. 反復性傾眠症 1 症例の傾眠期/間欠期における FDG-PET による糖代謝の比較. 第 39 回日本睡眠学会定期学術集会. 2014. 07.
 33. 島田 斉. 脳機能画像研究の精神・神経疾患への応用神経伝達と精神・神経疾患. 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回神経化学会大会合同年会, 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回神経化学会大会合同年会, 2014-09-30
 34. 島田 斉, 篠遠 仁, 平野 成樹, 古川 彰吾, 江口 洋子, 高畑 圭輔, 木村 泰之, 小高 文聡, 丸山 将浩, 高野 晴成, 佐原 成彦, 山田 真希子, 生駒 洋子, 張 明榮, 伊藤 浩, 樋口 真人, 桑原 聡, 須原 哲也. [11C]PBB3 PET で推定したタウ蓄積量はアルツハイマー病の認知症重症度を反映する. 第 55 回日本神経学会学術大会, 日本神経学会, 2014-05-22
 35. 島田 斉. 創薬の推進に資する分子イメージング研究. 第 55 回日本神経学会学術大会, 日本神経学会, 2014-05-21
 36. 島田 斉. 精神神経疾患の画像-病態-病理連関の解明を目指して. Chiba

- Neuroimaging And Physiology Symposium (CNAPS), 千葉大学神経内科&放医研, 2014-04-25
37. 樋口真人, “脳タンパク老化の個別モニタリングを目指した生体イメージング”, 第14回日本抗加齢医学会総会, 大阪府大阪市, 2014年6月7日
 38. 樋口真人, “神経病理の分子イメージングの診療における展望”, 第20回近畿老年期認知症研究会, 大阪府大阪市, 2014年7月5日
 39. 樋口真人, “神経病理の分子イメージングの診療における展望”, 第28回老年期認知症研究会, 東京都港区, 2014年7月26日
 40. 樋口真人, “タウの in vivo イメージング”, 2014 タウ研究ミーティング, 東京都中央区, 2014年8月1日
 41. 樋口真人, “神経変性を見る-分子イメージングの現在と展望”, 第37回日本神経科学大会, 神奈川県横浜市, 2014年9月13日
 42. 樋口真人, 島田 斉, 丸山将浩, 佐原成彦, 篠遠仁, 平野成樹, 小野麻衣子, 張明栄, 須原哲也, “認知症タウ病変のイメージング”, 第33回日本認知症学会学術集会, 神奈川県横浜市, 2014年11月30日
 43. 小野麻衣子, 樋口真人, 他, “オートファジー関連因子 p62 のタウ病態への関与”, 第33回日本認知症学会学術集会, 神奈川県横浜市, 2014年11月30日
 44. 樋口真人, “病的秩序が支配する高齢者の脳, 脳と心のメカニズム”, 第15回冬のワークショップ, 北海道留寿都村, 2015年1月9日
 45. 樋口真人, “認知症タウタンパク病変の生体イメージング”, 第7回名古屋分子標的イメージングセミナー, 愛知県名古屋市, 2015年2月6日
 46. 樋口真人, “タウ PET の現状”, アルツハイマー病研究会画像診断サブコミッティ 2015, 東京都千代田区, 2015年2月7日
 47. 樋口真人, “認知症タウイメージングの開発と臨床への応用”, 第7回関東脳核医学研究会, 東京都千代田区, 2015年2月28日
 48. 樋口真人, “次世代の認知症分子イメージング”, 精神科 認知症エキスパートミーティング, 山梨県甲府市, 2015年3月6日
 49. 樋口真人, “タウ病変のイメージング”, 北陸認知症プロフェッショナル養成プラン キックオフシンポジウム, 石川県金沢市, 2015年3月22日
 50. 舘野周: 老年期うつ病と認知症 第4回認知症予防学会 2014.9、東京
 51. 曾原康二、水村直、桑子智之、桐山智成、福嶋善光、永山寛、舘野周、汲田伸一郎: DAT SPECT 診断の線条体集積比における操作者間、解析ツール (QSPECT・DATview) 間の再現性 第534日本核医学会総会 2014、11、大阪
 52. 丹羽 文俊, 島田 斉, 北村 聡一郎, 遠藤 浩信, 篠遠 仁, 樋口 真人, 須原 哲也 Does hypertension contribute to tau load in Alzheimer's disease? Cross-sectional positron emission tomography study using [11C]PBB3. AD/PD 2015, AD/PD 2015, 2015-03-20
 53. 篠遠 仁, 島田 斉, 平野 成樹, 古川 彰吾, 高畑 圭輔, 木村 泰之, 山田 真希子, 伊藤 浩, 樋口 真人, 須原 哲也. [11C]PBB3 PET は進行性核上性麻痺および大脳基底核変性症におけるタウ病変を捉える. 第33回日本認知症学会学術大会, 日本認知症学会, 2014-12-01
 54. 石川 愛, 佐原 成彦, 徳永 正希, 南久松 丈晴, 内田 翔子, 松本 いづみ, 平野 成樹, 桑原 聡, 須原 哲也, 樋口 真. rTg4510 タウオパチーマウスによるタウリガンド PBB3 フッ素誘導体の特性評価. 第33回日本認知症学会学術集会, 日本認知症学会, 2014-11-30
 55. 篠遠 仁, 島田 斉, 平野 成樹, 古川 彰吾, 高野 晴成, 山田 真希子, 伊藤 浩, 須原 哲也, 樋口 真人. 健常高齢者における脳内タウ蛋白の蓄積について —[11C]PBB3 PET による

- | | |
|---|--------------------------------------|
| <p>検討一. 第 55 回日本神経学会学術大会,
日本神経学会, 2014-05-23</p> <p>56. 橋本裕輝, 河村和紀, 山崎友照, 古塚
賢士, 伊藤岳人, 樋口真人, 張明榮,
“脳内タウイメーキング用 PET プロー
ブ[11C]PBB3 の安定性の検討”, 第 54
回日本核医学会学術総会, 大阪府大阪
市, 2014 年 11 月 6 日</p> <p>57. 季斌, 陳忠正, 坂東和則, 芦野広樹,
北村千枝美, 内田圭祐, 中原勇人, 笠
原裕之, 樋口真人, 須原哲也, 山田一
孝, “SPECT 用新規アミロイドリガン
ドの開発”, 第 54 回日本核医学会学術
総会, 大阪府大阪市, 2014 年 11 月 6
日</p> <p>58. 関千江, 小野麻衣子, 季斌, 徳永正希,
丸山将浩, 前田純, 須原哲也, 樋口真
人, 伊藤浩. “モデルマウスの画像病
理相関解析による[11C]PIB の主要標的
病変の同定”, 第 33 回日本認知症学会
学術集会, 神奈川県横浜市, 2014 年 11
月 30 日</p> <p>59. 石川愛, 佐原成彦, 徳永正希, 南久松
丈晴, 内田翔子, 松本いつみ, 平野成
樹, 桑原聡, 須原哲也, 樋口真人,
“rTg4510 タウオパチーマウスによる
タウリガンド PBB3 フッ素誘導体の特
性評価”, 第 33 回日本認知症学会学術
集会, 神奈川県横浜市, 2014 年 11 月
30 日</p> | <p>2. 実用新案登録 なし</p> <p>3. その他 なし</p> |
|---|--------------------------------------|

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許

1. 名称：NOVEL COMPOUNDS FOR IMAGING TAU PROTEINS THAT ACCUMULATE IN BRAIN、発明者：樋口真人・須原哲也・丸山将浩・張明榮・島田斉、国際特許公開、公開日：2014年6月26日、公開番号：WO 2014/097474 A1
2. 名称・発明者：上に同じ、欧州特許公開、公開日：2014年8月20日、公開番号：EP2767532 A1
3. 名称・発明者：上に同じ、中華民國台湾特許公開、公開日：2014年11月1日、公開番号：TW201441214

II-1 分担研究報告書

タウイメージングの定量解析法に関する研究

須原哲也

独立行政法人放射線医学総合研究所

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業
障害者対策総合研究開発事業（精神障害分野）

タウイメージングの定量解析法の検討

分担研究者 須原 哲也

研究協力者 ○北村聡一郎、木村泰之、島田斉、市瀬正則、伊藤浩、樋口真人

研究要旨

[11C]PBB3 は脳内タウ蛋白病変に対して高い親和性をもつ PET プローブであり、神経精神疾患における疾患特異的な神経細胞障害を反映するイメージングバイオマーカーとして期待される。一方で、[11C]PBB3 は体内で投与早期より代謝され、その代謝物が未変化体とともに脳内に移行する可能性が考えられる。この点を考慮し、[11C]PBB3 の未変化体と代謝物の dual-input graphical analysis により binding potential (BPND) を推定し、さらに小脳比率を参照領域とした multilinear reference tissue model (MRTMo) 法による定量解析との関連性を検討したところ、良好な関連性を認めた。また、従来用いてきた小脳皮質を参照領域とした standard uptake value (SUV) の小脳比 (standard uptake value ratio: SUVR) は、MRTMo により算出した BPND と概ね良好な相関関係を示した。これらをふまえて、SUVR による定量法は撮像時間を短縮でき、簡便な解析法であることから高齢者を対象とした横断研究において有用であることが考えられた。一方で、SUVR は脳血流や全身状態の影響を受ける可能性があり、同一被験者における縦断研究を行うときには MRTMo 法による解析の検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

$[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ は脳内タウ蛋白病変に高い親和性を有する PET プロブである一方で、体内動態として投与早期より代謝され、その代謝物が未変化体とともに脳内に移行するリガンドである可能性があることが分かってきた。本研究はこの点を考慮した $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ の定量解析法の妥当性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究の実施にあたり放射線医学総合研究所の研究倫理審査委員会より承認を得た。また全被験者より口頭と文書による説明を行い、本人ないし家族から研究参加の同意を書面で得た。

対象

$[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ にて $\text{A}\beta$ 蓄積を認めた Alzheimer 病患者 (AD) 7 例と、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ の集積を認めない健常対象者 (HC) 7 例とした。

PET 撮像と解析

$[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ を約 370MBq 静注後から 70 分間のダイナミック撮像を施行し、さらに動脈採血および HPLC 分析より入力関数を求めた。

$[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ の未変化体および代謝物について dual-input graphical analysis model により binding potential (BP_{ND}) を算出した。さらに動脈血データを用いない方法として、小脳皮質を参照領域とした multilinear reference tissue model (MRTMo) により BP_{ND} の、また小脳皮質を参照領域とした standard uptake value の小脳比 (standard uptake value ratio: SUVR) による SUVR-1 のパラメトリックイメージ (30-50 分の平均化画像) による解析により、各パラメータの比較検討を行った。

C. 研究結果

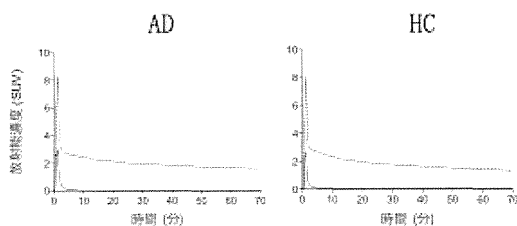


図 1 AD 及び HC における $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ 動脈血 (点線: 総放射線量、実線: 未変化体放射線量) データの Time-activity curve

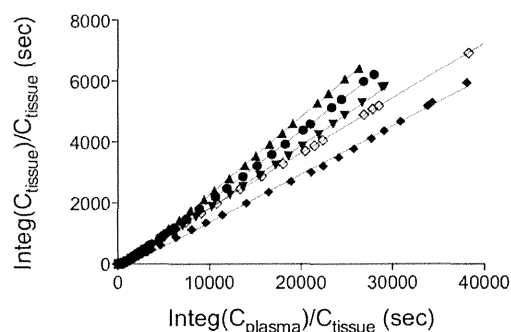


図 2 dual-input graphical analysis model による $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ データのプロット

▲ : high, ● : middle, ▼ : low, ◆ : no-binding of tau

◇ : 小脳

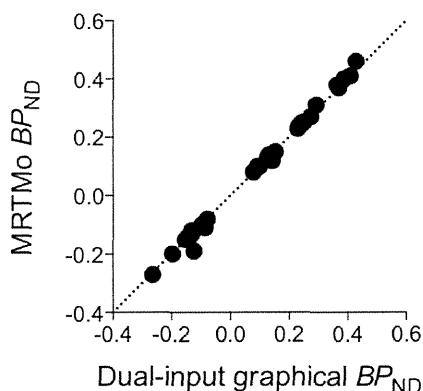
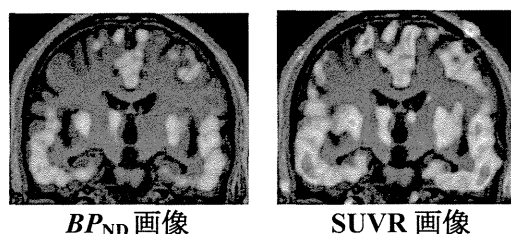


図 3 dual-input graphical analysis と MRTMo による BP_{ND} の関連性



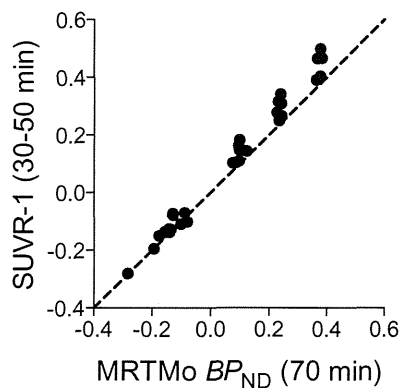


図4 MRTMoによる BP_{ND} とSUVR-1の関連性

D. 考察

動脈血データにより、 $[^{11}C]PBB3$ はADおよびHCにおいて、体内に投与された後に速やかに代謝されることが確認された(図1)。

未変化体のみを入力関数としたsingle-input graphical analysisでは $[^{11}C]PBB3$ の分布容積を算出することができなかったが、未変化体と代謝物を入力関数としたdual-input graphical analysisでは良好な BP_{ND} の推定を行うことができた(図2)。またこの結果はMRTMoによる BP_{ND} と良好な相関関係を示した(図3; $r^2 = 1.00$)。一方、従来使用してきた簡易なSUVR画像による解析法は、MRTMoによる BP_{ND} と比べてリガンドの集積がやや過大評価される傾向があるものの、概ね良好な相関関係を示した(図4; $r > 0.9$)。またMRTMoによる解析では70分間のダイナミックスキャンが必要であるが、SUVRではより撮像時間を短縮することが可能であった。このことから、横断研究の解析方法としてSUVRを用いる解析方法は簡便で被験者の負担を減らしうると考えられた。しかし、SUVRによる解析方法は脳血流や代謝の影響を受けやすく、同一被験者を対象にした縦断研究ではMRTMoによる解析方法の検討を要することが考えられた。

E. 結論

$[^{11}C]PBB3$ は、投与後速やかに代謝され、その未変化体と代謝物の双方が脳内に移行する可能性が考えられ、これを考慮したdual-input graphical analysisにより良好な薬

物動態のパラメータ推定を行うことができた。またMRTMoによる BP_{ND} はこれと良好な相関を示し、さらにSUVRによる解析とも比較的良好な相関を示した。 $[^{11}C]PBB3$ の定量を行うにあたり、代謝物の影響や研究方法など、目的に応じた解析方法の検討が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

a. 論文

- 1) Endo T, Saijo T, Haneda E, Maeda J, Tokunaga M, Zang MR, Kannami A, Asai H, Suzuki M, Suhara T, Higuchi M. Quantification of central substance P receptor occupancy by aprepitant using small animal positron emission tomography., *Int J Neuropsychopharmacol*, 18(2):1-10, 2015
- 2) Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Shima K, Fujimoto O, Kitamura C, Matsushima S, Uchida K, Nakahara Y, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Zhang MR, Ono M, Tokunaga M, Suhara T, Higuchi M, Yamada K, Ji B. In Vivo SPECT Imaging of Amyloid- β Deposition with Radioiodinated Imidazo[1,2-a]Pyridine Derivative DRM106 in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Nucl Med*, 56(1):120-126, 2015
- 3) Hashimoto H, Kawamura K, Igarashi N, Takei M, Fujishiro T, Aihara Y, Shiomi S, Muto M, Ito T, Furutsuka K, Yamasaki T, Yui J, Xie L, Ono M, Hatori A, Nemoto K, Suhara T, Higuchi M, Zhang MR. Radiosynthesis, Photoisomerization, Biodistribution, and Metabolite Analysis of $[^{11}C]PBB3$ as a Clinically Useful PET Probe for Imaging of Tau Pathology. *J Nucl Med*, 55(9):1532-1538, 2014
- 4) Sahara N, Murayama M, Higuchi M, Suhara T, Takashima A. Biochemical Distribution of Tau Protein in Synaptosomal Fraction of Transgenic Mice Expressing Human P301L Tau., *Front Neurol*, 5:26, 2014
- 5) Ito H, Shinotoh H, Shimada H, Miyoshi M, Yanai K, Okamura N, Takano H,

- Takahashi H, Arakawa R, Kodaka F, Ono M, Eguchi Y, Higuchi M, Fukumura T, Suhara T. Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and [¹⁸F]FACT: comparison with [¹¹C]PIB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 41(4):745-754, 2014
- 6) Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Shima K, Fujimoto O, Kitamura C, Morimoto Y, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M, Yamada K, Ji B. Biological evaluation of the radioiodinated imidazo[1,2-a]pyridine derivative DRK092 for amyloid-β imaging in mouse model of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 581:103-108, 2014
- 7) Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Fujimoto O, Kitamura C, Matsushima S, Fujinaga M, Zhang MR, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Ono M, Higuchi M, Suhara T, Yamada K, Ji B. Synthesis and biological evaluation of novel radioiodinated imidazopyridine derivatives for amyloid-β imaging in Alzheimer's disease. *Bioorg Med Chem*, 22(15):4189-4197, 2014
- 8) Ito H, Shimada H, Shinotoh H, Takano H, Sasaki T, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Takahata K, Seki C, Kodaka F, Eguchi Y, Fujiwara H, Kimura Y, Hirano S, Ikoma Y, Higuchi M, Kawamura K, Fukumura T, Böö EL, Farde L, Suhara T. Quantitative Analysis of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using PET and the Radiotracer ¹¹C-AZD2184. *J Nucl Med*, 55(6):932-938, 2014
- b. 総説**
- 1) 須原 哲也, 樋口 真人, 南本 敬史, 山田 真希子, 木村 泰之, 島田 斉, 佐原 成彦, 丸山 将浩, 季 斌, 前田 純, 篠遠 仁, 小野 麻衣子, Barron Anna, 大西 新, 永井 裕司, 堀 由紀子, 菊池 瑛理佳, 高畑 圭輔, 平野 成樹, 市瀬 正則, 丹羽 文俊, 伊藤 岳人, 北村 聡一郎, 徳永 正希, 下條 雅文
脳とこころの分子イメージング
放射線医学, 58(1), 4-29, 2015-02
- 2. 学会発表**
- a. 口頭発表**
- 1) Shimada H, Shinotoh H, Sahara N, Hirano S, Furukawa S, Takahata K, Kimura Y, Yamada M, Yoshiyama Y, Zhang MR, Ito H, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T
Diagnostic Utility and Clinical Significance of Tau PET imaging with [¹¹C]PBB3 in Diverse Tauopathies
Human Amyloid Imaging 2015, Massachusetts General Hospital Harvard Medical School, 2015-01-16
- 2) Sahara N, Ono M, Koga S, Maeda J, Matsumoto I, Dickson DW, Wszolek ZK, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M
Visualization of tau lesions in brains of tauopathy patients and model mice using tau ligand PBB3
2014 北米神経科学学会, 北米神経科学学会, 2014-11-17
- 3) 島田 斉
脳機能画像研究の精神・神経疾患への応用神経伝達と精神・神経疾患
第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回神経化学会大会合同年会, 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回神経化学会大会合同年会, 2014-09-30
- 4) 須原 哲也
In vivo Tau PET Imaging Using [¹¹C]PBB3 in Alzheimer's Disease and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies
2014 Taiwan International Symposium of Molecular Imaging and 2014 Annual Meeting of Taiwanese Society for Molecular Imaging, BMIRC, 2014-09-12
- 5) Sahara N, Lin WL, Pablo P, Higuchi M, Suhara T, Febo M
Age-related white matter pathogenesis in a mouse model of tauopathy
Alzheimer's Association International Conference 2014, Alzheimer's Association, 2014-07-13
- 6) Shinotoh H, Shimada H, Hirano S, Furukawa S, Eguchi Y, Takahata K, Kimura Y, Yamada M, Takano H, Zhang MR, Kuwabara S, Ito H, Suhara T, Higuchi M
Imaging of tau pathology in patients with non-Alzheimer's disease tauopathies by [¹¹C]PBB3-PET
Alzheimer Imaging Conference, Alzheimer's Association, 2014-07-12
- 7) Suhara T
In vivo tau PET imaging using [¹¹C]PBB3 in Alzheimer's disease and

- non-Alzheimer's disease tauopathies
The 10th International Symposium on Functional NeuroReceptor Mapping of the Living Brain (NRM2014), NeuroReceptor Mapping, 2014-05-22
- 8) 島田 斉, 篠遠 仁, 平野 成樹, 古川 彰吾, 江口 洋子, 高畑 圭輔, 木村 泰之, 小高 文聰, 丸山 将浩, 高野 晴成, 佐原 成彦, 山田 真希子, 生駒 洋子, 張 明榮, 伊藤 浩, 樋口 真人, 桑原 聡, 須原 哲也
[¹¹C]PBB3 PET で推定したタウ蓄積量はアルツハイマー病の認知症重症度を反映する
第 55 回日本神経学会学術大会, 日本神経学会, 2014-05-22
- 9) Suhara T, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Furukawa S, Eguchi Y, Takahata K, Kodaka F, Kimura Y, Yamada M, Maruyama M, Sahara N, Takano H, Zhang MR, Ito H, Higuchi M
In vivo tau PET imaging using [¹¹C]PBB3 in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease tauopathies. NeuroReceptor Mapping 2014, NeuroReceptor Mapping, 2014-05-22
- 10) 島田 斉
創薬の推進に資する分子イメージング研究
第 55 回日本神経学会学術大会, 日本神経学会, 2014-05-21
- 11) 島田 斉
精神神経疾患の画像-病態-病理連関の解明を目指して
Chiba Neuroimaging And Physiology Symposium (CNAPS), 千葉大学神経内科&放医研, 2014-04-25
- b. ポスター発表**
- 1) 丹羽 文俊, 島田 斉, 北村 聡一郎, 遠藤 浩信, 篠遠 仁, 樋口 真人, 須原 哲也
Does hypertension contribute to tau load in Alzheimer's disease? Cross-sectional positron emission tomography study using [¹¹C]PBB3
AD/PD 2015, AD/PD 2015, 2015-03-20
- 2) 篠遠 仁, 島田 斉, 平野 成樹, 古川 彰吾, 高畑 圭輔, 木村 泰之, 山田 真希子, 伊藤 浩, 樋口 真人, 須原 哲也
[¹¹C]PBB3 PET は進行性核上性麻痺および大脳基底核変性症におけるタウ病変を捉える
第 33 回日本認知症学会学術大会, 日本認知症学会, 2014-12-01
- 3) 石川 愛, 佐原 成彦, 徳永 正希, 南久松 丈晴, 内田 翔子, 松本 いくみ, 平野 成樹, 桑原 聡, 須原 哲也, 樋口 真人
rTg4510 タウオパチーマウスによるタウリガンド PBB3 フッ素誘導体の特性評価
第 33 回日本認知症学会学術集会, 日本認知症学会, 2014-11-30
- 4) Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T
Neuromolecular imaging provides new insights into drug treatment strategy
第 19 回日本神経精神医学会・第 14 回 ICGP 合同会議, 筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学, 2014-10-01
- 5) Suhara T, Shimada T, Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Takahata K, Kimura Y, Yamada M, Ito H, Higuchi M
In vivo tau PET imaging using [¹¹C]PBB3 in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease tauopathies. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2014, Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2014-06-10
- 6) Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, Furukawa S, Eguchi Y, Takahata K, Kimura Y, Ikoma Y, Yamada M, Zhang MR, Ito H, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T
In vivo tau PET imaging using [¹¹C]PBB3 in patients with PSP and CBS
第 18 回国際パーキンソン病・運動障害疾患会議 (MDS2014), International Parkinson and Movement Disorder Society, 2014-06-09
- 7) 篠遠 仁, 島田 斉, 平野 成樹, 古川 彰吾, 高野 晴成, 山田 真希子, 伊藤 浩, 須原 哲也, 樋口 真人
健常高齢者における脳内タウ蛋白の蓄積について —[¹¹C]PBB3 PET による検討—
第 55 回日本神経学会学術大会, 日本神

経学会, 2014-05-23

- 8) Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Furukawa S, Eguchi Y, Takahata K, Kimura Y, Kodaka F, Maruyama M, Takano H, Sahara N, Yamada M, Ikoma Y, Zhang MR, Ito H, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T

Tau tangles estimated by PET reflect a dementia severity in Alzheimer's disease.

第 55 回日本神経学会学術大会、日本神経学会、2014-05-21

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許

- 1) 名称：NOVEL COMPOUNDS FOR IMAGING TAU PROTEINS THAT ACCUMULATE IN BRAIN、発明者：樋口真人・須原哲也・丸山将浩・張明榮・島田斉、国際特許公開、公開日：2014年6月26日、公開番号：WO 2014/097474 A1

- 2) 名称・発明者：上に同じ、欧州特許公開、公開日：2014年8月20日、公開番号：EP2767532 A1

名称・発明者：上に同じ、中華民國台湾特許公開、公開日：2014年11月1

II-2 分担研究報告書

タウイメージングの開発と評価研究

樋口 真人

独立行政法人放射線医学総合研究所

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業
障害者対策総合研究開発事業（精神障害分野）
分担研究報告書

タウイメージングの開発と評価研究

分担研究者 樋口正人
独立行政法人放射線医学総合研究所 チームリーダー

研究要旨

タウ病変を画像化する新規ポジトロン断層撮影（PET）プローブの開発と基礎評価を目的とした。タウ病変 PET プローブ [11C]PBB3 を用いて、タウ病変モデルマウス病態の経時的な変化を同一個体で PET により解析し、同時に神経炎症 PET と形態 MRI を施行した。その結果、PBB3 陽性タウ病変の蓄積、神経炎症、神経細胞死が同時期に出現し、互いに密接な相関を有することが明らかになった。前年度より開発を進めてきた新規の 18F 標識 PBB3 誘導体 2 化合物は、タウ病変モデルマウスの PET により評価を行い、生体脳でタウ病変に結合することが示された。

A. 研究目的

高齢者うつ病の分子病態基盤となりうるタウタンパクの脳内蓄積を可視化する新規 PET プローブを作製し、モデルマウスや脳切片を用いた基礎研究により特性を明らかにする。

B. 研究方法

タウ病変モデルマウスである rTg4510 マウスと正常コントロールマウスに対して、タウ病変プローブ $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ および神経炎症プローブ $[^{11}\text{C}]\text{Ac5216}$ を用いて PET で病態を可視化すると共に、MRI で脳萎縮を評価する。これらのスキャンを同一個体において 2・4・6 ヶ月齢で実施する。

前年度の研究でタウ病変への選択性と脳移行性が確認された ^{18}F 標識 PBB3 誘導体 2 種類を用いて、13 ヶ月齢の rTg4510 マウスと正常コントロールマウスで PET スキャンを実施し、これらの誘導体が rTg4510 マウスのタウ病変に結合することを証明する。

(倫理面への配慮)

動物実験は、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」に基づき放射線医学総合研究所で定められた規程に従って実施した。これに際して放射線医学総合研究所内で実験計画を動物実験委員会に申請し、承認・受理された。

C. 研究結果

2 ヶ月齢および 4 ヶ月齢の rTg4510 マウス前脳における $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ ならびに $[^{11}\text{C}]\text{Ac5216}$ の集積は、正常コントロールと同程度であり、MRI でも明らかな前脳萎縮を認めなかった。これに対して生後 6 ヶ月齢の rTg4510 マウス前脳では、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ と $[^{11}\text{C}]\text{Ac5216}$ のいずれの集積も正常コントロールに比して有意に増加し、MRI で有意な前脳萎縮を認めた。生後 6 ヶ月齢における

前脳萎縮は、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ および $[^{11}\text{C}]\text{Ac5216}$ の前脳集積度と有意な相関を認めた。

^{18}F 標識 PBB3 誘導体 2 種を、生後 13 ヶ月齢の rTg4510 マウスおよび正常コントロールマウスに投与し、PET でプローブ集積を調べた結果、rTg4510 マウスの前脳では正常コントロールに比して有意なプローブ集積増加が認められた。また、これら誘導体の集積が、神経炎症プローブ $[^{11}\text{C}]\text{Ac5216}$ の集積と相関することが判明した。

D. 考察

rTg4510 マウスでは $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ で可視化されるタウ病変が、神経炎症や神経細胞死に密接な結び付きを有すると考えられた。6 ヶ月齢ではじめて病的変化が PET および MRI で見出されたことから、例えば 2 ヶ月齢よりタウ・神経炎症・神経細胞死のいずれかを標的とする治療を開始し、6 ヶ月齢の時点でイメージングにより効果判定を行う評価系を構築できると見込まれる。

新規に開発中の ^{18}F 標識 PBB3 誘導体 2 種は、いずれも rTg4510 マウス生体脳のタウ病変に結合することが、PET により示された。半減期が比較的長い ^{18}F で標識されていることから、1 回の合成で多数のマウスを PET により解析することが可能になり、タウ病態解明に関する基礎実験のスループットが向上すると期待される。また、ヒトでの有用性も見込まれることから、安全性・品質試験を行なってヒトへ応用することを計画中である。

E. 結論

$[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ -PET はタウ病変モデル動物の経時的な病態変化追跡に有用である。 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ が可視化するタウ病変は、神経変性と密接な関連を有する。 ^{18}F 標識 PBB3 誘導体も、モデル動物ひいてはヒトで有用性が見込まれ、タウを標的と

するトランスレーショナルな病態解明ならびに治療薬開発に役立つ。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Endo T, Saijo T, Haneda E, Maeda J, Tokunaga M, Zang MR, Kannami A, Asai H, Suzuki M, Suhara T, Higuchi M. Quantification of central substance P receptor occupancy by aprepitant using small animal positron emission tomography., *Int J Neuropsychopharmacol*, 18(2):1-10, 2015
- 2) Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Shima K, Fujimoto O, Kitamura C, Matsushima S, Uchida K, Nakahara Y, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Zhang MR, Ono M, Tokunaga M, Suhara T, Higuchi M, Yamada K, Ji B. In Vivo SPECT Imaging of Amyloid- β Deposition with Radioiodinated Imidazo[1,2-a]Pyridine Derivative DRM106 in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Nucl Med*, 56(1):120-126, 2015
- 3) Hashimoto H, Kawamura K, Igarashi N, Takei M, Fujishiro T, Aihara Y, Shiomi S, Muto M, Ito T, Furutsuka K, Yamasaki T, Yui J, Xie L, Ono M, Hatori A, Nemoto K, Suhara T, Higuchi M, Zhang MR Radiosynthesis, Photoisomerization, Biodistribution, and Metabolite Analysis of ^{11}C -PBB3 as a Clinically Useful PET Probe for Imaging of Tau Pathology. *J Nucl Med*, 55(9):1532-1538, 2014
- 4) Sahara N, Murayama M, Higuchi M, Suhara T, Takashima A. Biochemical Distribution of Tau Protein in Synaptosomal Fraction of Transgenic Mice Expressing Human P301L Tau.,

Front Neurol, 5:26, 2014

- 5) Ito H, Shinotoh H, Shimada H, Miyoshi M, Yanai K, Okamura N, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Kodaka F, Ono M, Eguchi Y, Higuchi M, Fukumura T, Suhara T. Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and [^{18}F]FACT: comparison with [^{11}C]PIB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 41(4):745-754, 2014
- 6) Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Shima K, Fujimoto O, Kitamura C, Morimoto Y, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M, Yamada K, Ji B. Biological evaluation of the radioiodinated imidazo[1,2-a]pyridine derivative DRK092 for amyloid- β imaging in mouse model of Alzheimer's disease., *Neurosci Lett*, 581:103-108, 2014
- 7) Chen CJ, Bando K, Ashino H, Taguchi K, Shiraishi H, Fujimoto O, Kitamura C, Matsushima S, Fujinaga M, Zhang MR, Kasahara H, Minamizawa T, Jiang C, Ono M, Higuchi M, Suhara T, Yamada K, Ji B. Synthesis and biological evaluation of novel radioiodinated imidazopyridine derivatives for amyloid- β imaging in Alzheimer's disease., *Bioorg Med Chem*, 22(15):4189-4197, 2014
- 8) Ito H, Shimada H, Shinotoh H, Takano H, Sasaki T, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Takahata K, Seki C, Kodaka F, Eguchi Y, Fujiwara H, Kimura Y, Hirano S, Ikoma Y, Higuchi M, Kawamura K, Fukumura T, Böö EL, Farde L, Suhara T. Quantitative Analysis of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using PET and the Radiotracer ^{11}C -AZD2184., *J Nucl Med*, 55(6):932-938, 2014

2. 学会発表

a) 招待講演

- 1) 樋口真人, “脳タンパク老化の個別モニタリングを目指した生体イメージング”, 第 14 回日本抗加齢医学会総会, 大阪府大阪市, 2014 年 6 月 7 日
- 2) Higuchi M, “Brain imaging of microglial activation in neurodegeneration” 18th International Congress of Parkinson’s Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, June 12, 2014.
- 3) 樋口真人, “神経病理の分子イメージングの診療における展望”, 第 20 回近畿老年期認知症研究会, 大阪府大阪市, 2014 年 7 月 5 日
- 4) Higuchi M, Shimada H, Sahara N, Suhara T. “Tau PET imaging in animal models and humans”, Alzheimer’s Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, July 16, 2014.
- 5) 樋口真人, “神経病理の分子イメージングの診療における展望”, 第 28 回老年期認知症研究会, 東京都港区, 2014 年 7 月 26 日
- 6) 樋口真人, “タウの in vivo イメージング”, 2014 タウ研究ミーティング, 東京都中央区, 2014 年 8 月 1 日
- 7) 樋口真人, “神経変性を見る-分子イメージングの現在と展望”, 第 37 回日本神経科学大会, 神奈川県横浜市, 2014 年 9 月 13 日
- 8) Higuchi M, Shimada H, Sahara N, Maruyama M, Shinotoh H, Zhang MR, Suhara T, “Imaging diverse tau fibril strains in tauopathies”, 9th International Conference on Frontotemporal Dementias. Bancouver, Canada, October 23, 2014.
- 9) 樋口真人, 島田斉, 丸山将浩, 佐原成彦, 篠遠仁, 平野成樹, 小野麻衣子, 張明榮, 須原

哲也, “認知症タウ病変のイメージング”, 第 33 回日本認知症学会学術集会, 神奈川県横浜市, 2014 年 11 月 30 日

10) 小野麻衣子, 樋口真人, 他, “オートファジー関連因子 p62 のタウ病態への関与”, 第 33 回日本認知症学会学術集会, 神奈川県横浜市, 2014 年 11 月 30 日

11) Higuchi M, Shimada H, Sahara N, Maruyama M, Shinotoh H, Zhang MR, Suhara T, “Imaging distinct strains of tau fibrils in Alzheimer’s disease and related neurodegenerative disorders”, Brain Conference 2014, Seoul, Korea, November 7, 2014.

12) Higuchi M, “Translational molecular Imaging of Alzheimer’s disease and related neurodegenerative disorders”, Neurocentrum Ulm, Ulm, Germany, December 8, 2014.

13) 樋口真人, “病的秩序が支配する高齢者の脳, 脳と心のメカニズム”, 第 15 回冬のワークショップ, 北海道留寿都村, 2015 年 1 月 9 日

14) 樋口真人, “認知症タウタンパク病変の生体イメージング”, 第 7 回名古屋分子標的イメージングセミナー, 愛知県名古屋市, 2015 年 2 月 6 日

15) 樋口真人, “タウ PET の現状”, アルツハイマー病研究会画像診断サブコミッティ 2015, 東京都千代田区, 2015 年 2 月 7 日

16) 樋口真人, “認知症タウイメージングの開発と臨床への応用”, 第 7 回関東脳核医学研究会, 東京都千代田区, 2015 年 2 月 28 日

17) 樋口真人, “次世代の認知症分子イメージング”, 精神科 認知症エキスパートミーティング, 山梨県甲府市, 2015 年 3 月 6 日

18) 樋口真人, “タウ病変のイメージング”, 北陸認知症プロフェッショナル養成プラン キックオフシンポジウム, 石川県金沢市, 2015 年

3月22日

19) Higuchi M, “Translational PET imaging of tau and related pathologies in Alzheimer’s disease”, Workshop on New Imaging Markers in Early Diagnosis and Treatment of Alzheimer’s Disease, Stockholm, Sweden, March 30, 2015.

b) 口頭発表

1) Sahara N, Lin WL, Pablo P, Higuchi M, Suhara T, Febo M, “Age-related white matter pathogenesis in a mouse model of tauopathy”, Alzheimer’s Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, July 13, 2014

2) Barron A, Tokunaga M, Ji B, Suhara T, Higuchi M, “PET imaging of synergistic, but modally distinct obesity- and $A\beta$ -triggered abnormalities in cerebral glucose metabolism and gliosis in mice”, Alzheimer’s Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, July 16, 2014

3) Sahara N, Ono M, Koga S, Maeda J, Matsumoto I, Dickson DW, Wszolek ZK, Zhang MR, Suhara T, Higuchi M, “Visualization of tau lesions in brains of tauopathy patients and model mice using tau ligand PBB3”, Neuroscience 2014, Washington, DC, USA, November 17, 2014.

c) ポスター発表

1) Ji B, 他 13 名, Suhara T, Higuchi M, Yamada K, “SPECT imaging for amyloid plaques with a novel radioiodinated ligand in Alzheimer’s disease model”, Alzheimer’s Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, July 15, 2014

2) Ono M, Ji B, Sahara N, Tokunaga M, Komatsu

M, Tanaka K, Ichikawa M, Warabi E, Suhara T, Higuchi M. Pivotal roles of p62 and selective autophagy in neurodegeneration revealed with tauopathy mouse models. Alzheimer’s Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, July 15, 2014

3) Barron A, Christensen A, Ji B, Suhara T, Higuchi M, Pike C, “The role of steroid biosynthesis in the protective actions of ligands for the translocator protein (TSPO)”, Alzheimer’s Association International Conference 2014, Copenhagen, Denmark, July 15, 2014

4) 橋本裕輝, 河村和紀, 山崎友照, 古塚賢士, 伊藤岳人, 樋口真人, 張明榮, “脳内タウイメージング用PETプローブ ^{11}C PBB3の安定性の検討”, 第54回日本核医学会学術総会, 大阪府大阪市, 2014年11月6日

5) 季斌, 陳忠正, 坂東和則, 芦野広樹, 北村千枝美, 内田圭祐, 中原勇人, 笠原裕之, 樋口真人, 須原哲也, 山田一孝, “SPECT用新規アミロイドリガンドの開発”, 第54回日本核医学会学術総会, 大阪府大阪市, 2014年11月6日

6) 関千江, 小野麻衣子, 季斌, 徳永正希, 丸山将浩, 前田純, 須原哲也, 樋口真人, 伊藤浩. “モデルマウスの画像病理相関解析による ^{11}C PIBの主要標的病変の同定”, 第33回日本認知症学会学術集会, 神奈川県横浜市, 2014年11月30日

7) 石川愛, 佐原成彦, 徳永正希, 南久松丈晴, 内田翔子, 松本いづみ, 平野成樹, 桑原聡, 須原哲也, 樋口真人, “rTg4510 タウオパチーマウスによるタウリガンド PBB3 フッ素誘導体の特性評価”, 第33回日本認知症学会学術集会, 神奈川県横浜市, 2014年11月30日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許

1) 名称：NOVEL COMPOUNDS FOR IMAGING TAU PROTEINS THAT ACCUMULATE IN BRAIN、発明者：樋口真人・須原哲也・丸山将浩・張明榮・島田斉、国際特許公開、公開日：2014年6月26日、公開番号：WO 2014/097474 A1

2) 名称・発明者：上に同じ、欧州特許公開、公開日：2014年8月20日、公開番号：EP2767532 A1

3) 名称・発明者：上に同じ、中華民國台湾特許公開、公開日：2014年11月1日、公開番号：TW201441214