

**厚生労働科学研究費補助金
医療機器開発推進研究事業**

**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**

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 工藤 幸司

平成26年（2014年） 5月

目 次

I. 総括研究報告

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-----	1
-------------------------------------	---

工藤 幸司（東北大学病院 臨床研究推進センター）

II. 分担研究報告

1. [^{18}F]THK-5117の探索的臨床評価-----	27
---	----

岡村信行（東北大学医学系研究科）

2. THK-5117の光学異性体の結合特性の検討-----	41
--------------------------------	----

工藤 幸司（東北大学病院 臨床研究推進センター）

3. 臨床用[^{18}F]THK-5117注射剤の製造法の確立-----	53
--	----

古本祥三（東北大学サイクロトロンRIセンター）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	67
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	71
-----------------------	----

**厚生労働科学研究費補助金
(医療機器開発推進研究)
平成 25 年度 総括研究報告書**

**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**

研究代表者	工藤幸司	東北大学病院 臨床研究推進 センター・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
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・核薬学部・准教授
研究協力者	原田龍一	東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野・大学院生
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： 平成25年度、東北大学における ^{18}F THK-5117の探索的臨床研究の結果、アルツハイマー病（AD）患者でタウ蛋白病理像の好発する側頭葉や海馬で ^{18}F THK-5117の集積がみられた。健常高齢者とAD患者間で最も差がみられた脳部位は側頭葉であった。また同一AD患者を用い ^{11}C PiBとの集積パターンを比較すると、両プローブの集積には大きな差がみられた。 ^{18}F THK-5117の集積はタウとADの臨床症状顕在化に関する研究として有名な「葛原・井原学説（脳神経：41.465-470.1989）」を裏付けていた。 ^{18}F THK-5117の光学異性体のうち、(S)体の方が(R)体よりもタウに対する結合性が高かった。臨床使用に耐えうる ^{18}F THK-5117注射剤の自動合成装置製造法を確立し、安定的に臨床PET検査用途に同薬剤を供給することが可能となった。

A. 研究目的

研究代表者らはアルツハイマー病 (AD) における代表的な病理像、すなわち脳内過剰リン酸化タウ蛋白 (以下タウ) を検出するための PET (Positron Emission Tomography; 陽電子断層撮影装置) プローブ (陽電子標識化合物) を開発中である。本研究課題ではこれらプローブを探索的臨床研究に供するとともに、さらにマイクロドージング的手法によりプローブの最適化を図り、日本発・世界標準のヒト タウイメージングプローブを開発しようとするものである。

タウ イメージングは現時点で最も優れたAD診断法、すなわちアミロイドイメージングにおいても不可能である「**ADの重症度 (進行度) 診断**」、「**真の発症前高リスク者の正確な抽出**」を可能にすると予測されている。さらにこのイメージング法は 今後、臨床治験が次々と実施されることが予想されている**タウを標的とした治療薬の効果のモニター (いわゆるコンパニオン診断薬)** になるであろうことは容易に推察される。

昨年度 (3年計画の1年目) の総括・分担報告書では研究代表者らによって開発された ^{18}F THK-5105 (化学構造は図1) の探索的臨床研究がオーストラリア・メルボルン大学において実施された結果、AD患者においてタウ蛋白病理像の好発する側頭葉や海

馬で ^{18}F THK-5105の集積がみられることを報告した。

本報告では当該課題の3年計画の2年目の進捗状況の概略を述べる。

本年度は ^{18}F THK-5105の類縁体であり、これまでの薬理学的、薬物動態学的な特性から見て、 ^{18}F THK-5105 に比しより明瞭な PET 画像が得られるものと期待される ^{18}F THK-5117 (化学構造は図 1) の探索的臨床研究を東北大学において実施したので、その結果を報告するとともに、 ^{18}F THK-5117 の光学異性体 (S 体および R 体) の薬理作用および臨床用 ^{18}F THK-5117 注射剤の製造法につき検討したので報告する。

研究代表者らのプローブを世界標準にするための取り組みについては考察でより具体的に述べた。

B. 研究方法

1. 東北大学における ^{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。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。また同一被検者で ^{11}C PiB-PET スキャンを実施した。

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、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 投与後60～80分あるいは $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 投与後40～70分の平均SUV値の対小脳比（SUV ratio）を算出した。

2. 脳ホモジネートを用いた THK-5117 光学異性体の結合実験

タウリッチAD脳ホモジネート標本における $[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ の結合に対する（S）および（R） THK-5117 （図6）の阻害作用を検討した。

3. （S）および（R） $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ オートラジオグラフィ

（S）および（R） $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ のAD患者脳切片におけるオートラジオグラフィを実施した。

4. 臨床用 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 注射剤の製造法

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 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 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 注射剤の製造法を検討した。

5. 更なる化合物の最適化

更に優れたプローブを開発するために最適化化合物を合成し、種々の薬理作用を検討した。

（倫理面への配慮）

AD患者脳標本を使用する場合、ヘルシ

ンキ宣言を基準として倫理面に配慮し、東北大学医学部倫理委員会の承認を得た上で使用する。新規標識プローブを用いた探索的PET臨床研究では「東北大学における新規PET薬剤の臨床開発の指針」に従って、東北大学放射性薬剤品質管理委員会、同放射性核種を用いる臨床研究委員会、同医学部倫理委員会の承認を得るとともに東北大学利益相反マネジメント委員会の承認を得た上で実施する。

また臨床研究においてはヘルシンキ宣言を基準として倫理面に十分配慮し、研究の目的、ご協力いただきたい内容、PET検査の概要、予想される危険性・副作用、健康被害が生じた場合の補償、プライバシー（秘密）の保護、検査内容・結果の説明、研究結果の公表、利害関係（利益相反）、問い合わせ・苦情の窓口等について患者様および家族に十分なる説明を行うとともに「患者様とご家族へのご協力の同意文書」、または「被験者の方への協力の同意文書」に同意・署名（インフォームド・コンセント）をいただいた上で実施する。

動物実験においては、東北大学における動物実験に関する指針（S63.3.24）に従い、十分なる愛護精神をもってできるだけ動物に苦痛を与えぬように配慮する。放射性同位元素を取り扱う試験においては東北大学放射線障害予防規定（H14.6.18）を遵守

し、被曝および汚染の防護に努める。

C. 研究結果

1. 東北大学における ^{18}F THK-5117 の探索的臨床研究

^{18}F THK-5117投与50-60分後のPET画像、 ^{11}C PiB投与40-70分後のPET画像を図2に示した。AD患者における ^{11}C 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 ^{18}F THK-5117の集積は側頭葉および海馬で相対的に優位であり、 ^{11}C 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 ^{18}F 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3)。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(図3)。

部分容積効果の補正を行った画像では、内側側頭葉領域における ^{18}F 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 ^{18}F THK-5117集積量および集積範囲の拡大も顕著であった(図4)。

海馬における部分容積効果補正後の ^{18}F THK-5117 SUVR 値は、AD患者の海馬容積と有意な負の相関を示しが、一方、 ^{11}C 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(図5)。

2. 脳ホモジネートを用いたTHK-5117光学異性体の結合実験

タウリッチ AD 脳ホモジネート標本における ^3H THK-5117の結合に対する(S)-THK-5117の阻害作用は(R)-THK-5117のそれより高かった (K_i はそれぞれ 9.4 ± 3.4 および 25.7 ± 6.2 nM 、図7)。

3. (S)および(R) ^{18}F THK-5117オートラジオグラフィ

両光学異性体ともにAD患者脳の嗅内皮質近傍の分子層ではクラスター状の、灰白質の深い層ではラミナー状の集積分布が確認され、その集積分布はタウの免疫染色、タウの病理像を特異的に染色するガリアスブラック染色の染色パターンと良く一致した。その一方で、アミロイド選択的なPETプローブであるPiBの集積パターン(灰白質上に細かいスポットがびまん性に見られる)とは明らかに異なっていた(図8)。

4. 臨床用 ^{18}F THK-5117注射剤の製造法

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。また、 ^{18}F THK-5117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ーしていた(図9、10)。

5.更なる化合物の最適化

図11 にAD患者脳切片における代表的な最適化化合物 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5}_{\text{XYZ}}$ のオートラジオグラフィのデータを示した。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5}_{\text{XYZ}}$ は $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ を凌ぐ優れた性質を有していた。

D. 考察

東北大学における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の探索的臨床研究の結果、AD 患者でタウ蛋白病理像の好発する側頭葉や海馬で $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の集積がみられた。健常高齢者とAD 患者間で最も差がみられた脳部位は側頭葉であった。

タウとAD 症状の顕在化に関する研究に「タウの蓄積が海馬、海馬傍回にとどまる段階ではAD に陥らないが、側副溝を越えて側頭葉に達するとAD に陥る」とする有名な「葛原・井原学説（脳神経：41.465-470.1989）」がある（参考資料1）。

「葛原・井原学説」に従えば健常高齢者では側頭葉に殆どタウイメージングプローブの集積はない筈であり、最も健常高齢者とAD 患者間で最も顕著な差がみられるのは側頭葉の筈である。また海馬においては健常高齢者においてもAD 患者ほどではないがタウの蓄積がみられる筈である。

図3で示したように側頭葉（図3ではInferior Temporal:下部側頭葉）における

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ のSUV_Rはまさに「葛原・井原学説」を裏付けており、また、海馬においても「葛原・井原学説」の通りであった。

参考資料2で示したMorris & Price (J Neurosci. 17.101-118. 2001)によればアルツハイマー病特有の臨床症状が顕在化される(CDR3)と側頭葉にタウ病変が現れるが、それ以前では同部位にタウ病変はほとんど見られないと報告されている。これは「葛原・井原学説」と同じ所見であり、当然のことながら図3の側頭葉における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ のSUV_Rはまた、Morris & Priceの報告をも裏付けていた。

$[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ にはSとRの2つの光学異性体がある。AD患者脳ホモジネートを用いた試験ではS体の方がタウに対する結合性が高かったが、オートラジオグラフィでは両異性体間で差は見られなかった。

また、臨床使用に耐えうる $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 注射剤の自動合成装置製造法を確立し、安定的に臨床PET検査用途に同薬剤を供給することが可能となった。

図11では更なる最適化化合物として $[^{18}\text{F}]\text{THK-5}_{\text{XYZ}}$ を紹介したが、研究代表者らはこれ以外にも優れた特性を有する複数の最適化化合物を確認している。トータルすればかなりの臨床応用が可能なプローブ候補があるが、あくまでも臨床試験結果を基

に次に進める（＝治験に供する）プローブを決したいと考えている。

研究代表者らのタウプローブを広く国内外で普及させるためには可及的速やかに多くの研究者・研究機関（特に海外）に^[18F]THKタウプローブ（を配布し、競合研究者のプローブに先んじて多数の臨床例を重ね世界標準化することが必要である。このために国内外の多くの研究者・研究機関との共同研究を企画し既に一部は進行中である（^[18F]THK-5117に関して臨床研究を実施中または計画中の共同研究機関を図12に示した）。

今後とも積極的に国内外に展開したいと考えている。

E. 結論

平成 25 年度、東北大学における^[18F]THK-5117 の探索的臨床研究の結果、AD 患者でタウ蛋白病理像の好発する側頭葉や海馬で^[18F]THK-5117 の集積がみられた。健常高齢者と AD 患者間で最も差がみられた脳部位は側頭葉であった。また同一 AD 患者を用い^[11C]PiB との集積パターンを比較すると、両プローブの集積には大きな差がみられた。^[18F]THK-5117 の集積はタウと AD の臨床症状顕在化に関する研究として有名な「葛原・井原学説（脳神経：41.465-470.1989）」を裏付けていた。^[18F]THK-5117 の光学異性体のうち、(S)体の方が(R)体よりもタウに

対する結合性が高かった。臨床使用に耐える^[18F]THK-5117 注射剤の自動合成装置製造法を確立し、安定的に臨床 PET 検査用途に同薬剤を供給することが可能となった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Fedoro-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 26.11-19.2014
- 3) 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):18-24.2014
- 4) Villemagne VL, Furumoto S, Fedoro-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
- 5) 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

- 6) 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 [(18)F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 40.125-132.2013
- 7) 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 (18)F-Labeled BF-227 Derivative as a Potential Radioligand for Imaging Dense Amyloid Plaques by Positron Emission Tomography. *Mol Imaging Biol.* 15.497-506.2013
- 8) 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 ^{18}F -labelled amyloid imaging probe [^{18}F]FACT in humans. *EJNMMI Res.* 3.32.2013
- 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.* 16.19-27.2013
- 10) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavletto M, Mulligan R, Villemagne V, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y.: Novel ^{18}F -Labeled Arylquinoline Derivatives for Noninvasive Imaging of Tau Pathology in Alzheimer Disease. *Journal of Nuclear Medicine.* 54.1-8.2013
- 11) 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, Saido 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

2. 学会発表

海外

- 1) 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 [^{18}F]-THK5105 and [^{18}F]-THK5117. 8th Human Amyloid Imaging Miami, Florida January 15-17, 2014
- 2) 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 ^{18}F -THK5105 and ^{18}F -THK5117. 8th Human Amyloid Imaging Miami, Florida January 15-17, 2014
- 3) 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 ^{18}F -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
- 4) Okamura N.: Imaging tau pathology in Alzheimer's disease using ^{18}F -THK-5105 and ^{18}F -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
- 5) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Yoshikawa T, Tago T, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y.: Binding characterization of novel PET tracer ^{18}F THK-5117 in the brain of 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 & エキジビジョンセンター (アメリカ・ボストン) 2013年7月13日~18日
- 6) 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 & エキジビジョンセンター (アメリカ・ボストン) 2013年7月13日~18日
- 7) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavletto M, Mulligan R, Yanai K, Kudo Y, Masters 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) ポスト コンベンション&エキシビジョンセンター(アメリカ・ポスト) 2013 年 7 月 13 日~18 日

- 8) 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) ポスト コンベンション&エキシビジョンセンター(アメリカ・ポスト) 2013 年 7 月 13 日~18 日
- 9) 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 18F-labeled 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
- 10) 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、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
- 2) 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 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

- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

び次々ページに示しました。

2. 実用新案登録
なし

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

3. その他
なし

1. 特許出願・取得
特許出願状況(すべて国内移行)を次およ

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	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	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	3985/CHENP/2013(2013年5月21日)	国外	イ ン ド	国内移行

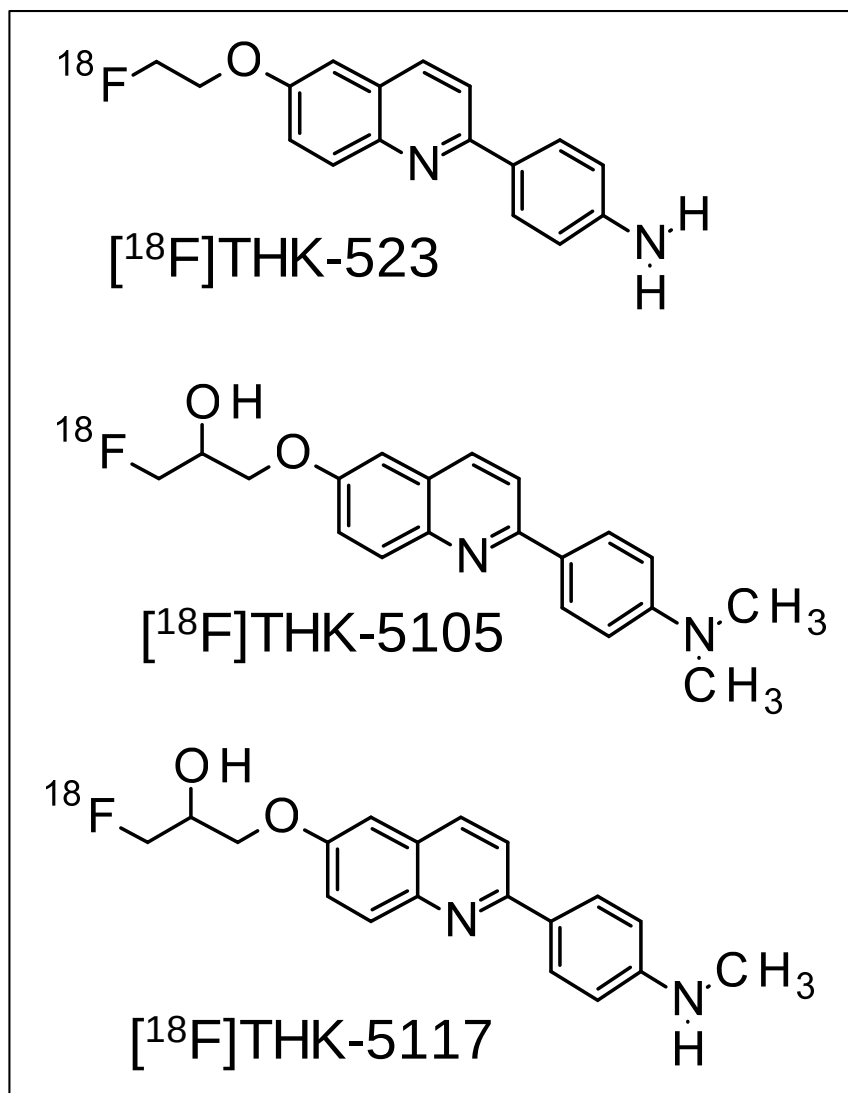


図 1. タウイメーシング用 PET プローブ $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ （中段）および $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ （下段）の化学構造

中段および下段プローブに加えて、研究代表者らが開発した タウイメーシング用 PET プローブとしては $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ （第 1 図下段）が探索的臨床研究に供されている

それぞれの探索的臨床研究に関する論文

- $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ Villemagne et al: Eur J Nucl Med Mol Imaging. 41.816-826.2014
 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ Okamura et al.: Brain. doi:10.1093/brain /awu064.
 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ Harada et al.: 投稿中

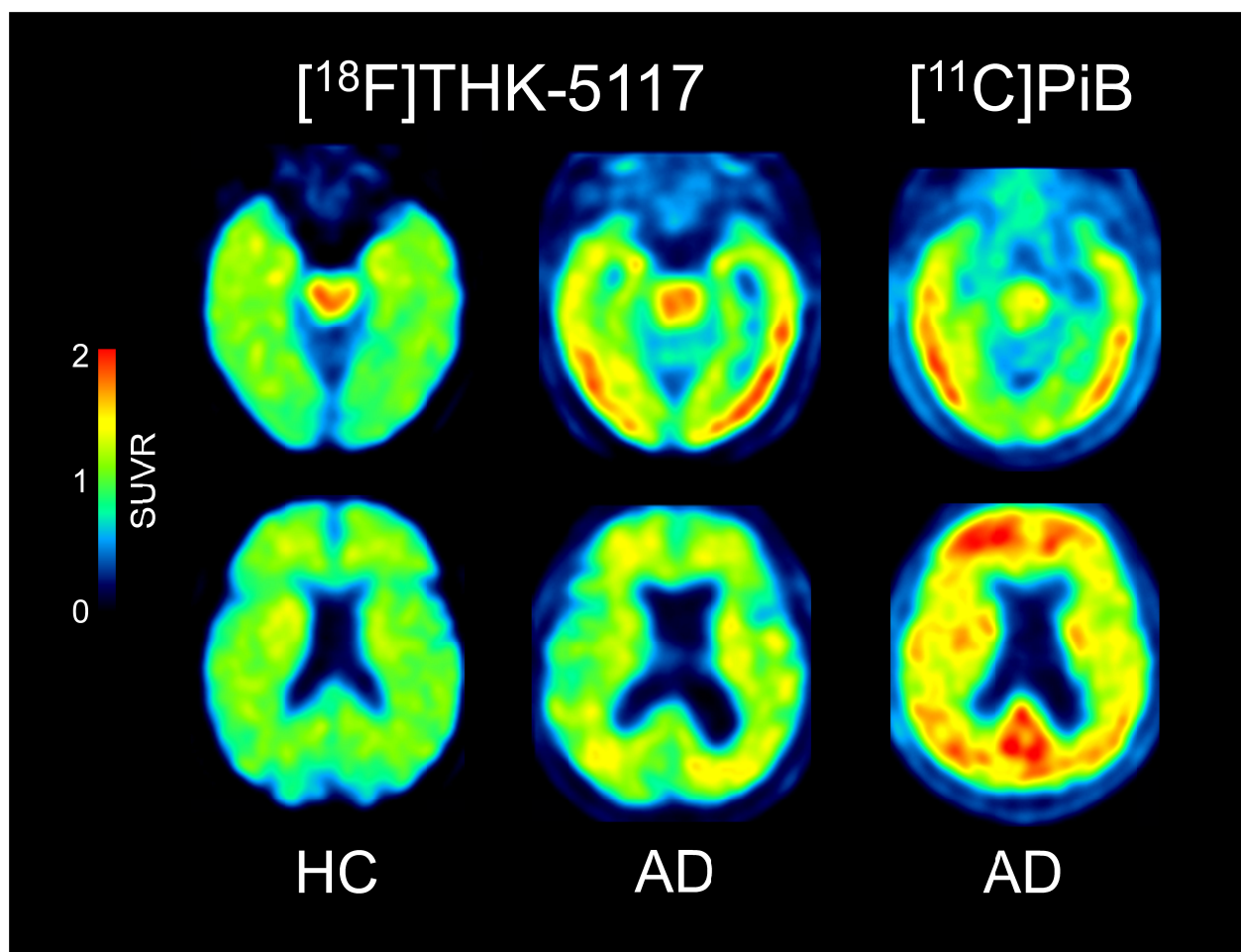


図2 健常高齢者 (HC) (78 歳男性)、アルツハイマー病患者 (AD) (72 歳女性、MMSE スコア 10 点)における $[^{18}\text{F}]$ THK-5117 PET 画像(投与後 50～60 分の SUV 加算画像) と同一 AD 患者の $[^{11}\text{C}]$ PiB PET 画像 (投与後 40～70 分の SUV 加算画像)

健常高齢者とアルツハイマー病患者間における $[^{18}\text{F}]$ THK-5117の集積は側頭葉および海馬で相対的に優位であった。同一アルツハイマー病患者における $[^{11}\text{C}]$ 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、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5117の集積パターンとは大きく異なっていた。

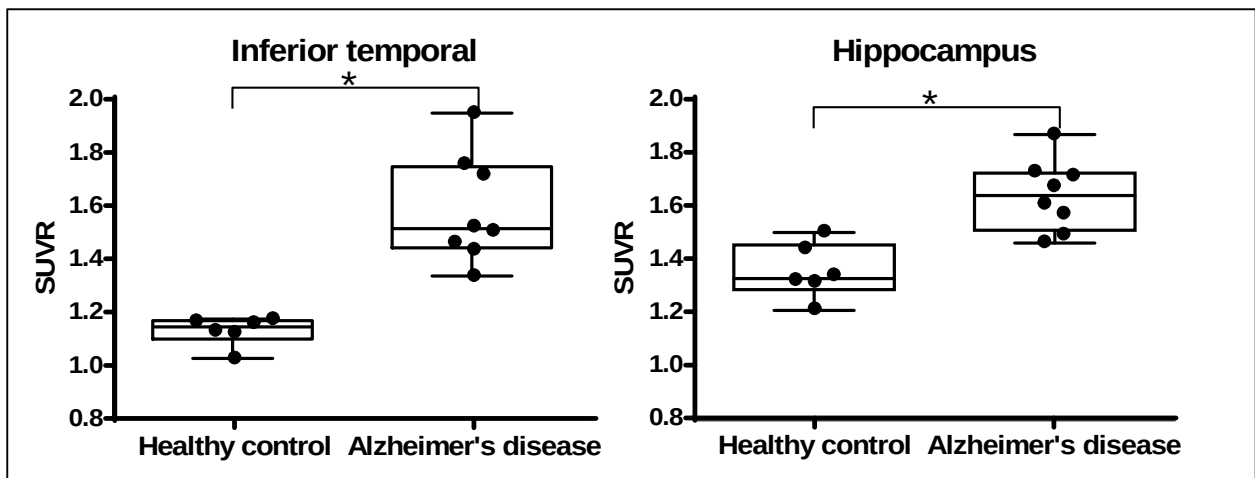
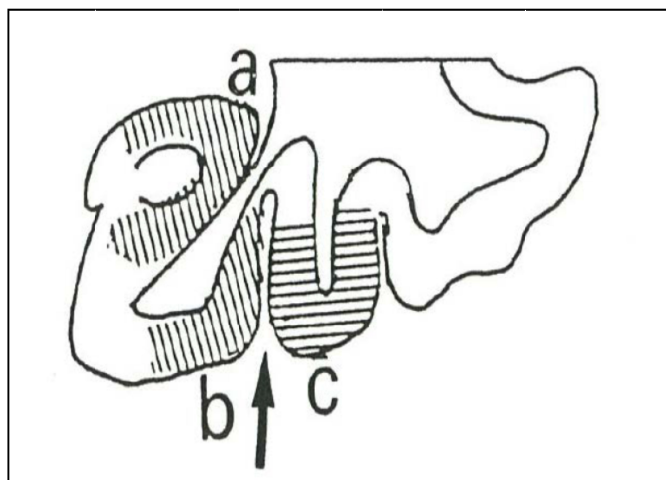


図3 下部側頭葉 (Inferior temporal)、海馬 (Hippocampus) における健常高齢者 (Healthy control) とアルツハイマー病患者 (Alzheimer's disease) の $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ SUVR 値 (投与 60-80 分後)

図3の詳しい解説は次ページおよび次々ページに記載しました。

参考資料 1.

タウと AD の臨床症状顕在化に関する研究に有名な「葛原・井原学説（脳神経：41.465-470.1989）」がある（参考図 1）。彼らの学説とは「タウの蓄積が海馬（参考図 1 の a）および海馬傍回（同 b）までにとどまる段階では AD に陥らない。タウの蓄積が側副溝（同矢印）を越えて新皮質の側頭葉（同 c）に達すると AD に陥る」とする主張であり、広く AD 研究者に受け入れられている。



参考図 1. タウ病理像の進展

（葛原、井原ら：脳神経41.465-470.1989 より引用）

海馬（a）

海馬傍回（b）

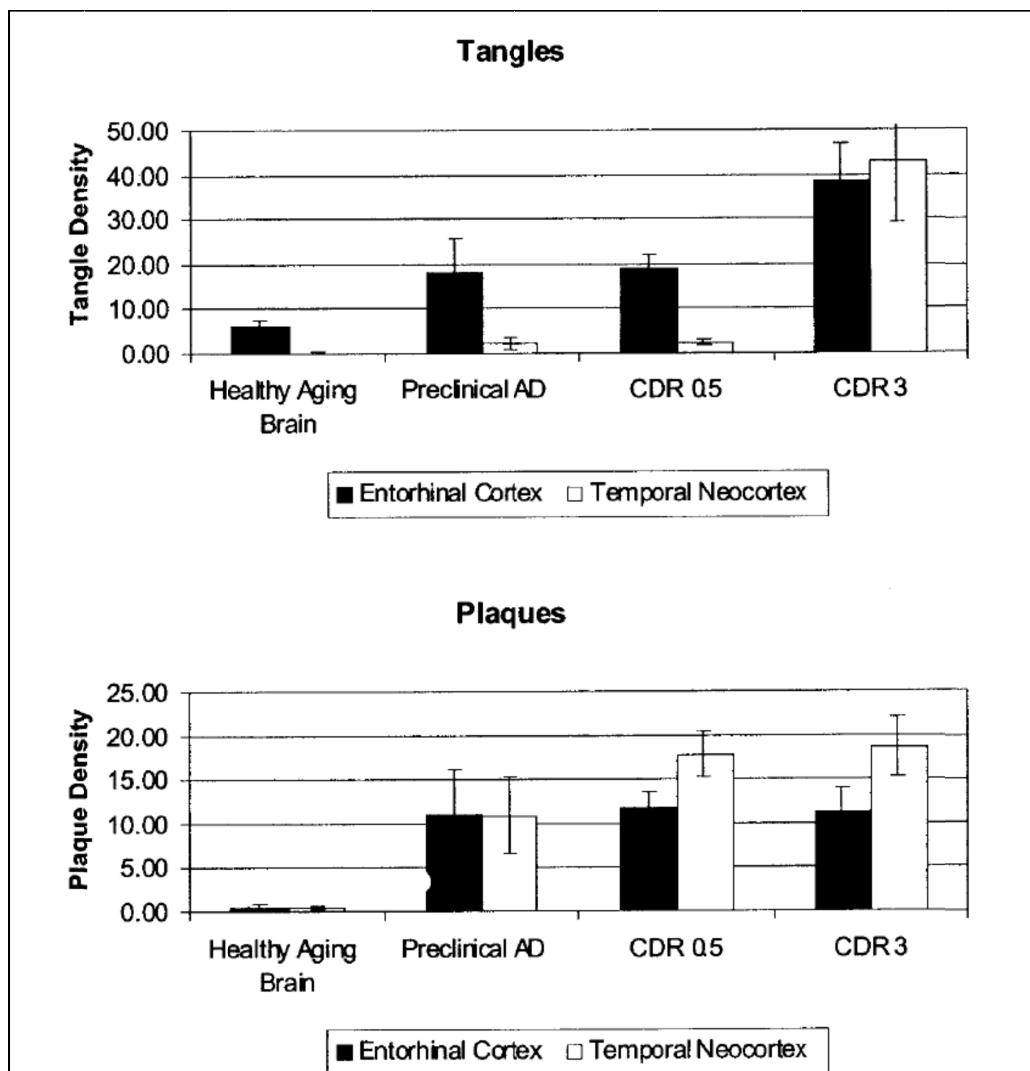
側頭葉（c、論文では外側後頭側頭回）

矢印は側副溝

「葛原・井原学説」に従えば健常高齢者では側頭葉に殆どタウイメージングプローブの集積はない筈であり、最も健常高齢者と AD 患者間で差が顕著なのは側頭葉の筈である。また海馬においては健常高齢者においても AD 患者ほどではないがタウの蓄積がみられる筈である。

前ページ図 3 で示したように側頭葉における ^{18}F THK-5117 の SUVR はまさに「葛原・井原学説」を裏付けており、また、海馬においても「葛原・井原学説」の通りであった。

参考資料 2.



参考図 2. タウ病理像（上段）とアミロイド病理像（下段）の発現時期

(Morris & Price: J Neurosci. 17:101-118.2001 より引用)

Morris & Price によればアルツハイマー病特有の臨床症状が顕在化される(CDR3)と初めて側頭葉にタウ病変が現れるが、それ以前では同部位に殆どタウ病変は見られない。これは前ページ [参考資料 1](#) で示した「葛原・井原学説」と同じ所見である。

当然のことながら図 3 の側頭葉における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の SUVR はまた、Morris & Price の報告の通りであった。

Entorhinal cortex(嗅内皮質)におけるタウ病変はアミロイド病変に先んじて現れる（いわゆる Braak のタウステージの I-II、Acta Neuropathol.82. 239-259. 1991）。

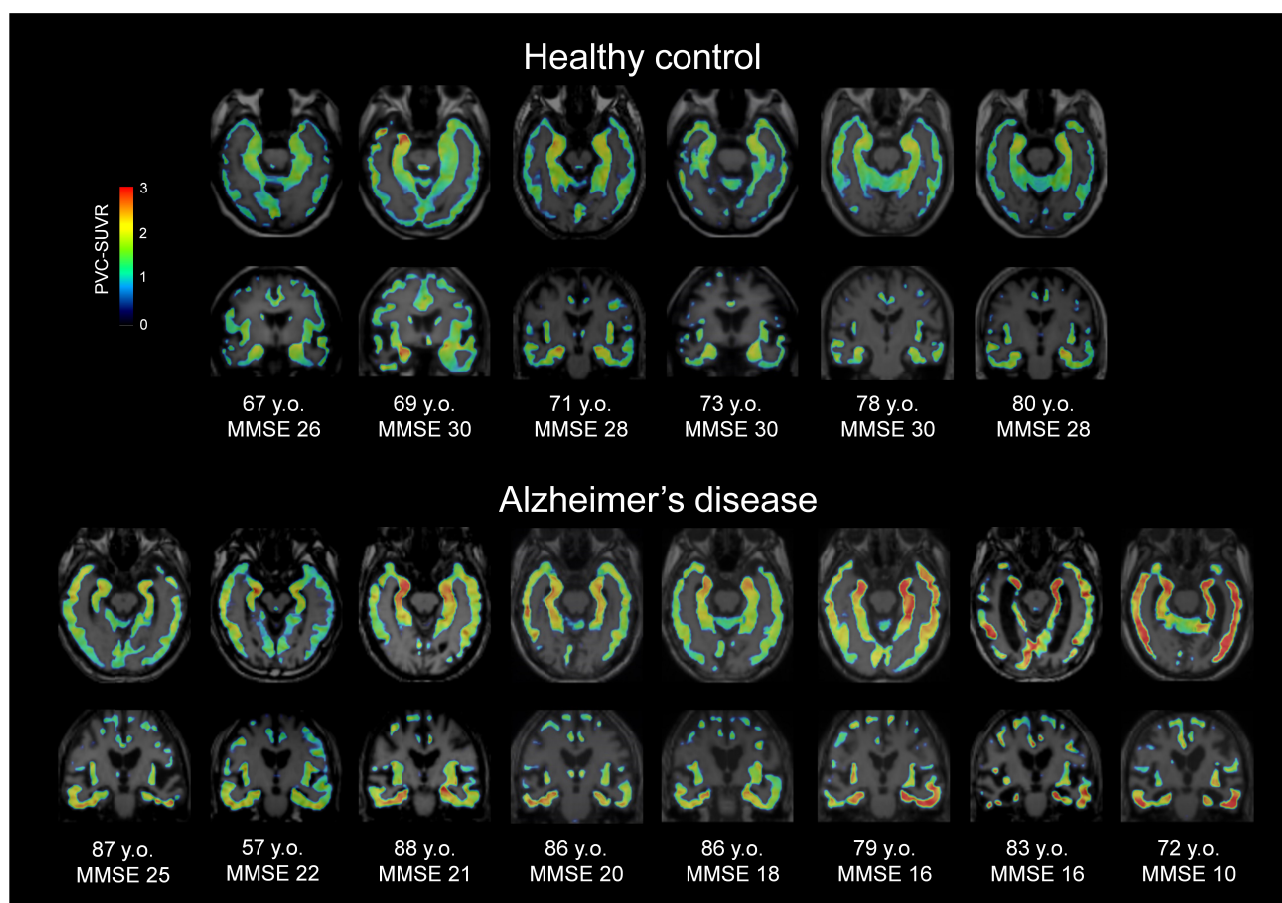


図4 健常高齢者（Healthy control）、アルツハイマー病患者（Alzheimer's disease）の $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ PET 画像（部分容積効果補正後）

部分容積効果補正後の画像では、内側側頭葉領域における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の集積が明瞭に観察された。また認知症重症化に伴う $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 集積量および集積範囲の拡大も顕著であった

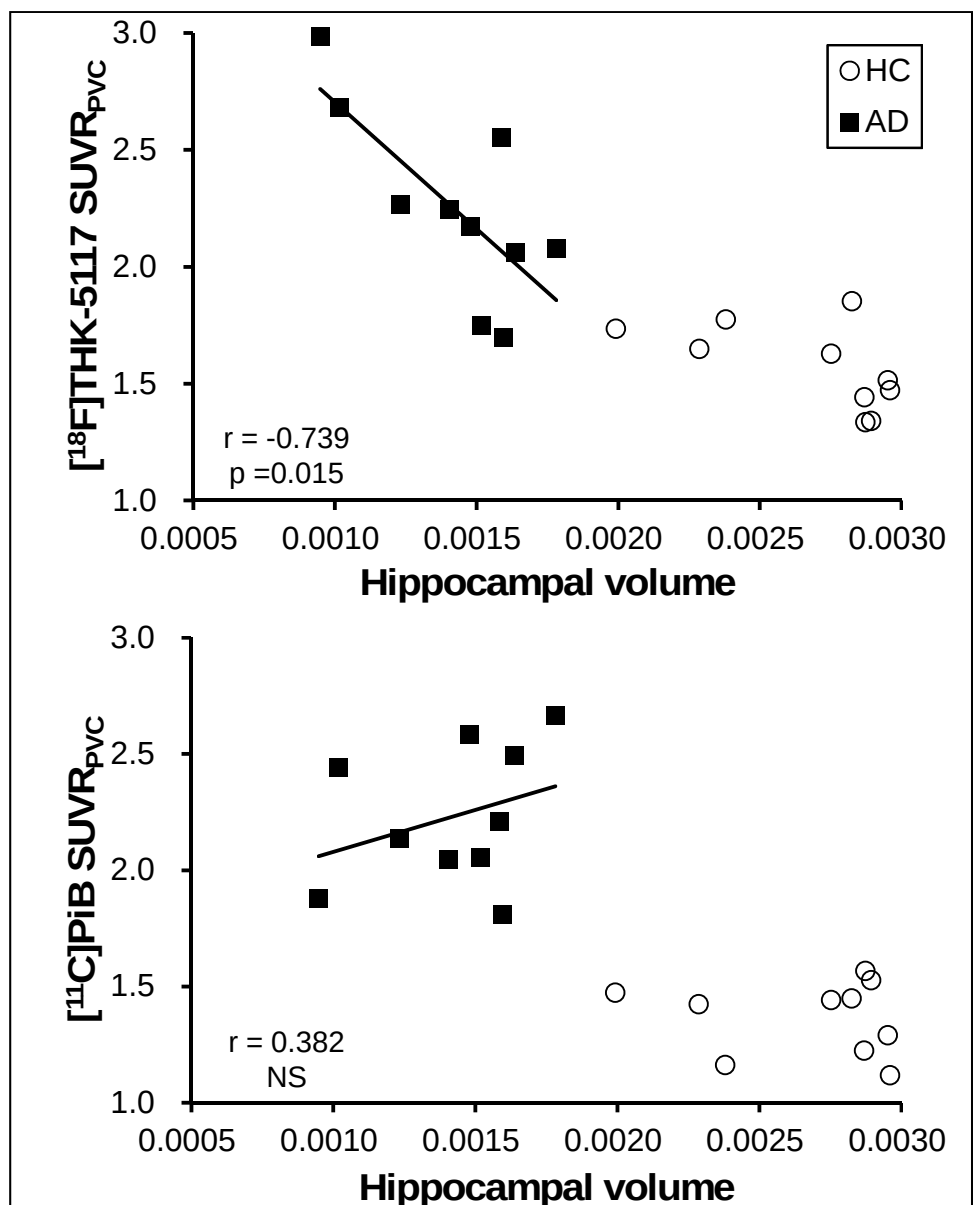


図5 海馬におけるトレーサー集積量と海馬容積との相関（上段： $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 、下段： $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ ）（○は健常高齢者（HC）、■はアルツハイマー病（AD）患者）

海馬における部分容積効果補正後の $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117 SUVR}$ 値は、アルツハイマー病患者の海馬容積と有意な負の相関を示した。一方、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ の集積量は認知症重症度や海馬容積と相関しなかった。

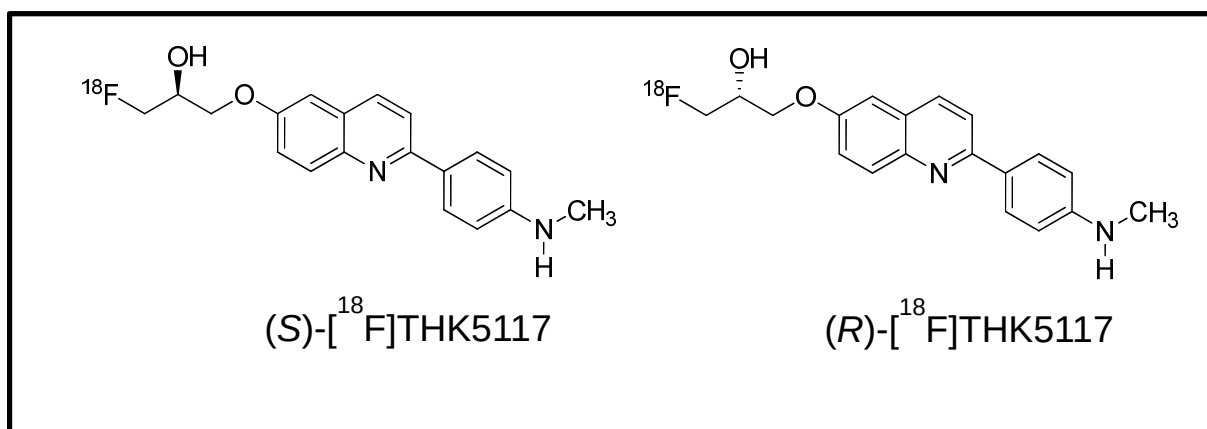


図 6 (S)-[¹⁸F]THK-5117 と(R)-[¹⁸F]THK-5117 の化学構造

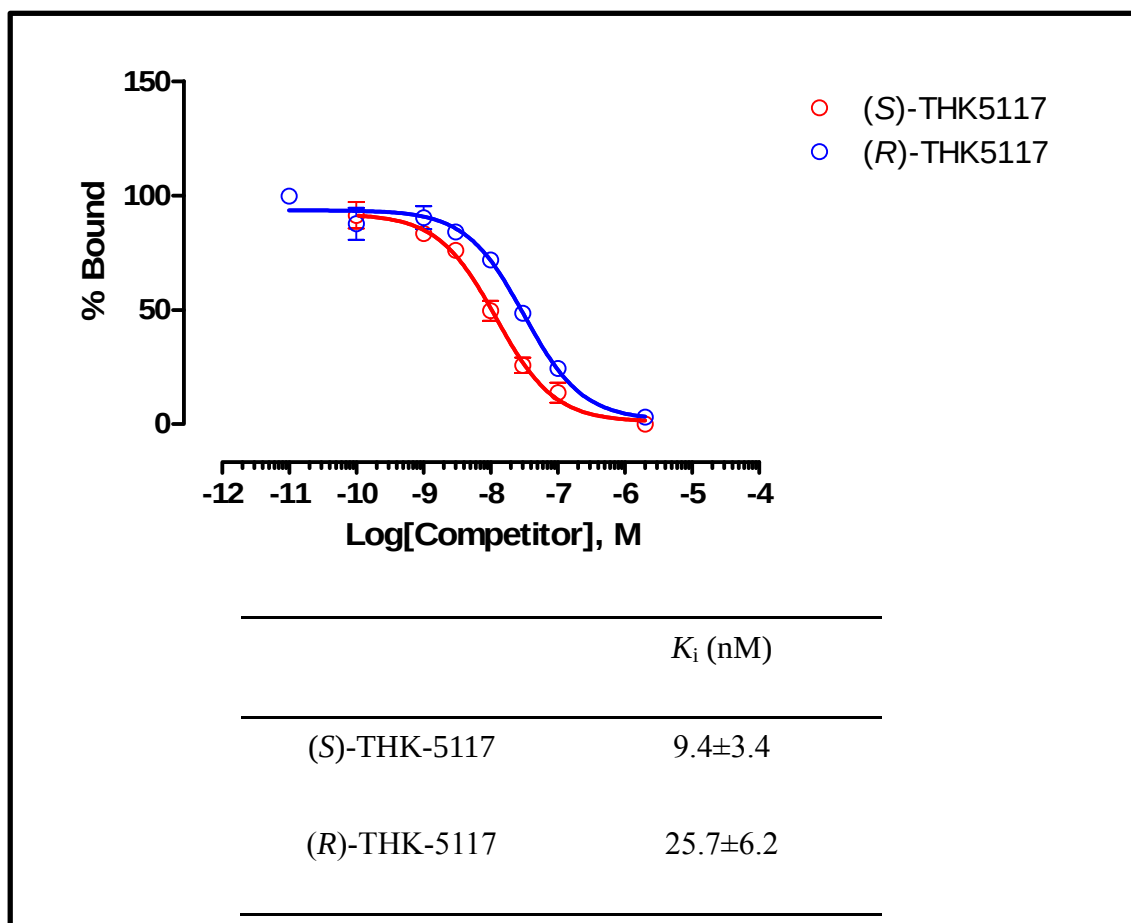


図 7. (±)-[³H]THK-5117 を用いたアルツハイマー病患者脳ホモジネートに対する (S) および (R)-THK-5117 の競合結合実験結果

AD 患者脳ホモジネートを用いた試験では S 体の方が R 体よりもタウに対する結合性が高かった。

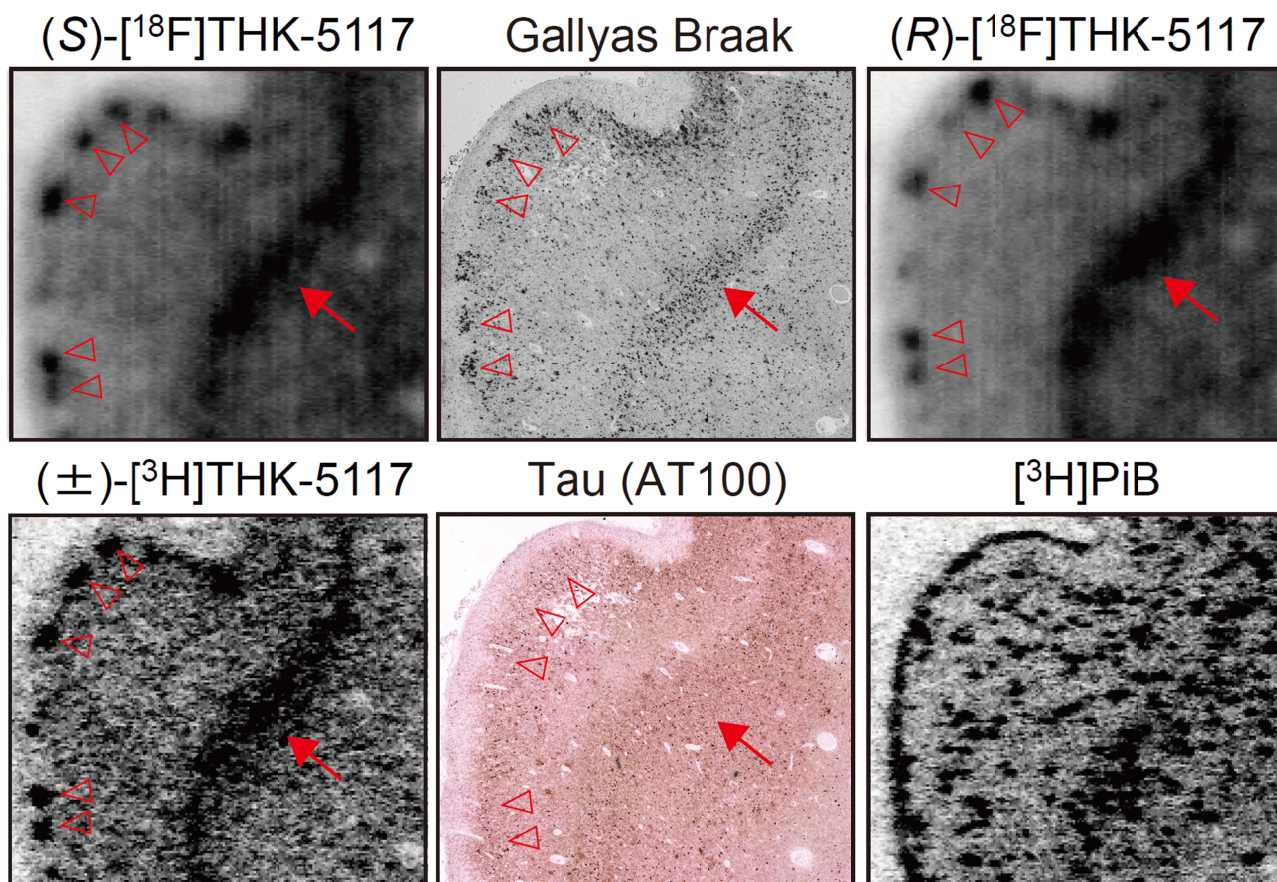


図 8 アルツハイマー病患者脳切片における嗅内皮質近傍の(S)-[^{18}F]THK-5117 と (R)-[^{18}F]THK-5117 のオートラジオグラフィー像

矢印：灰白質におけるラミナー状のタウの病理像、矢じり：嗅内皮質におけるタウ病理像のクラスター状の分布 THK-5117 の光学異性体、ラセミ体ともにタウ病理像に対して選択的な結合が確認できる。

アミロイド PET プローブである PiB ではスポット状の集積がびまん性に見られ、THK-5117 の集積分布とは明らかに異なっている。コントラストを比較しても、ARG 実験では光学異性体間で差は認められなかった。

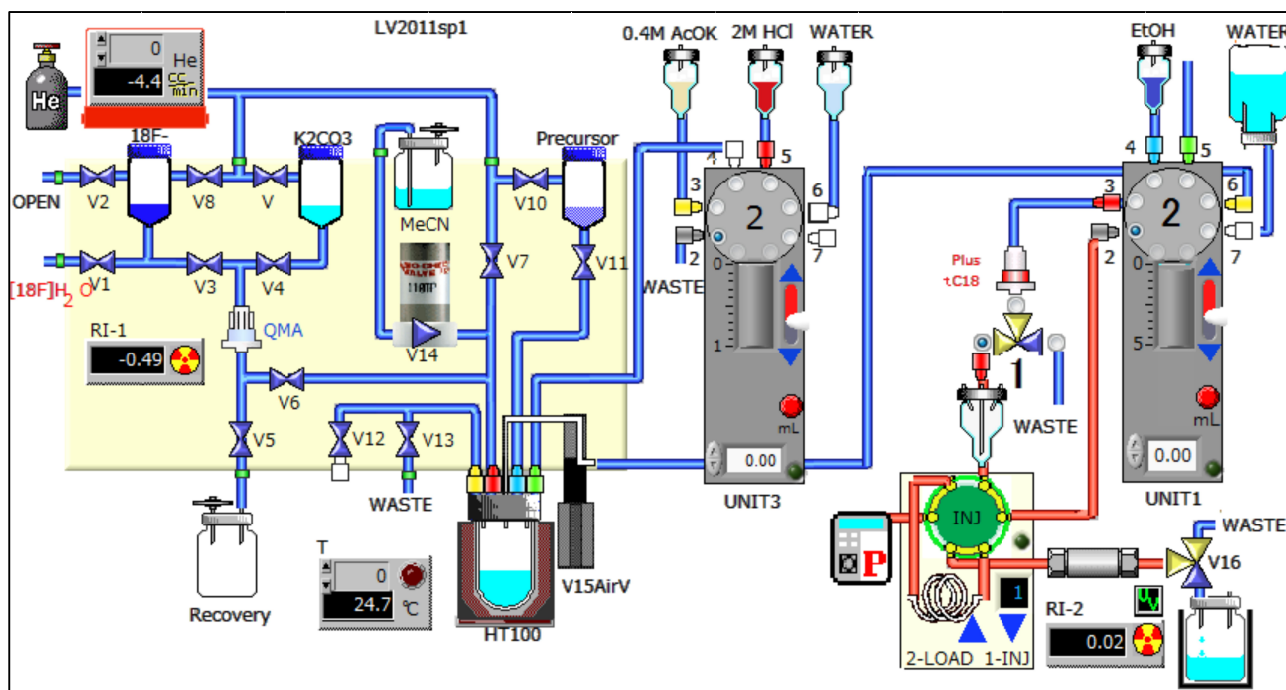


図9 $[^{18}\text{F}]$ THK-5117 標識合成装置の制御画面図。

標識合成装置は流路接続、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から構成されている。

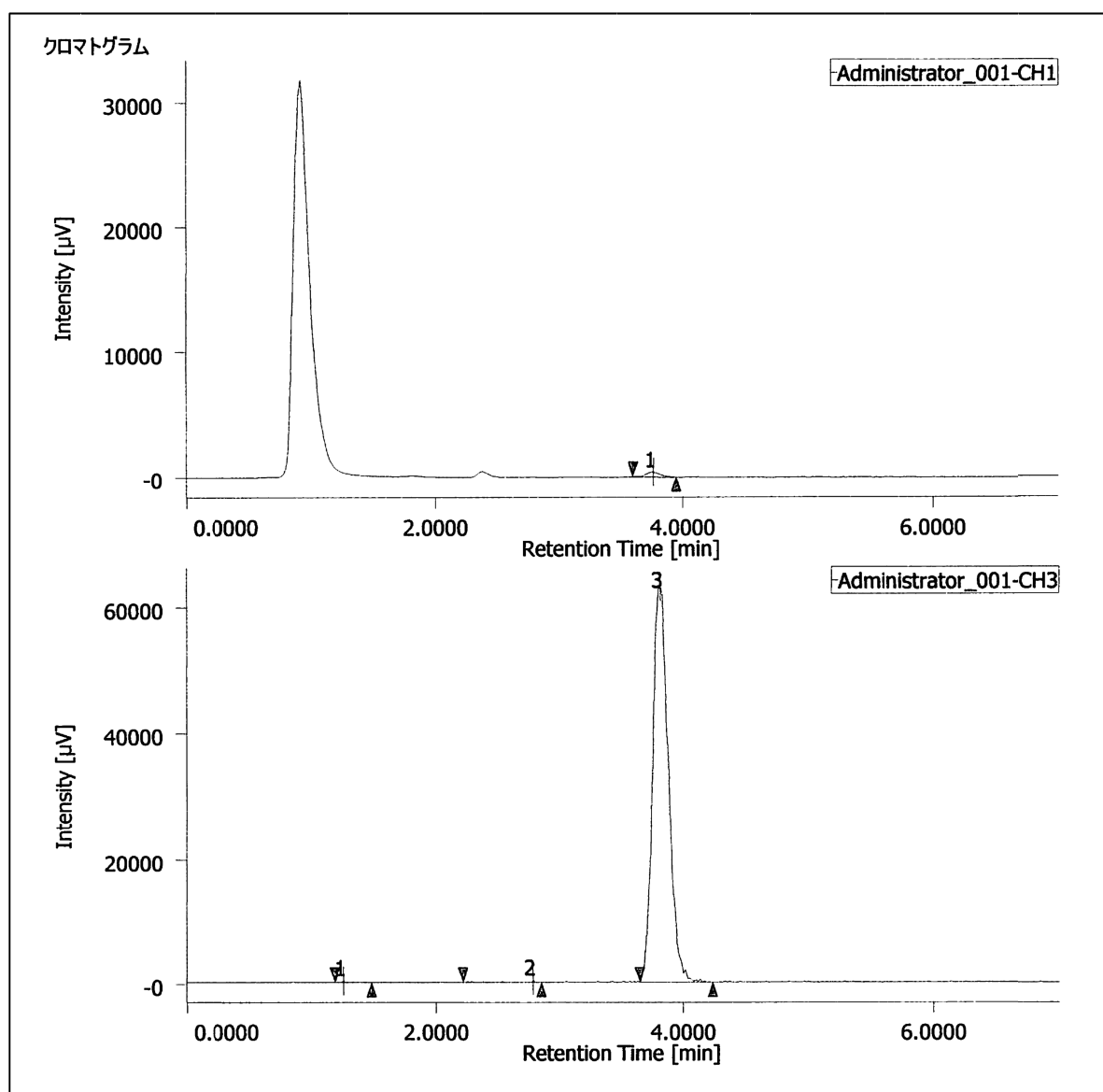


図 10 分析高速液体クロマトグラフィーで得られた $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ のクロマトグラム。

上段は UV 吸収のクロマトグラムで、保持時間約 3.6 分のピーク 1 が THK-5117 である。
下段は放射線のクロマトグラムで、保持時間約 3.6 分のピーク 3 が $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ である。
 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 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。

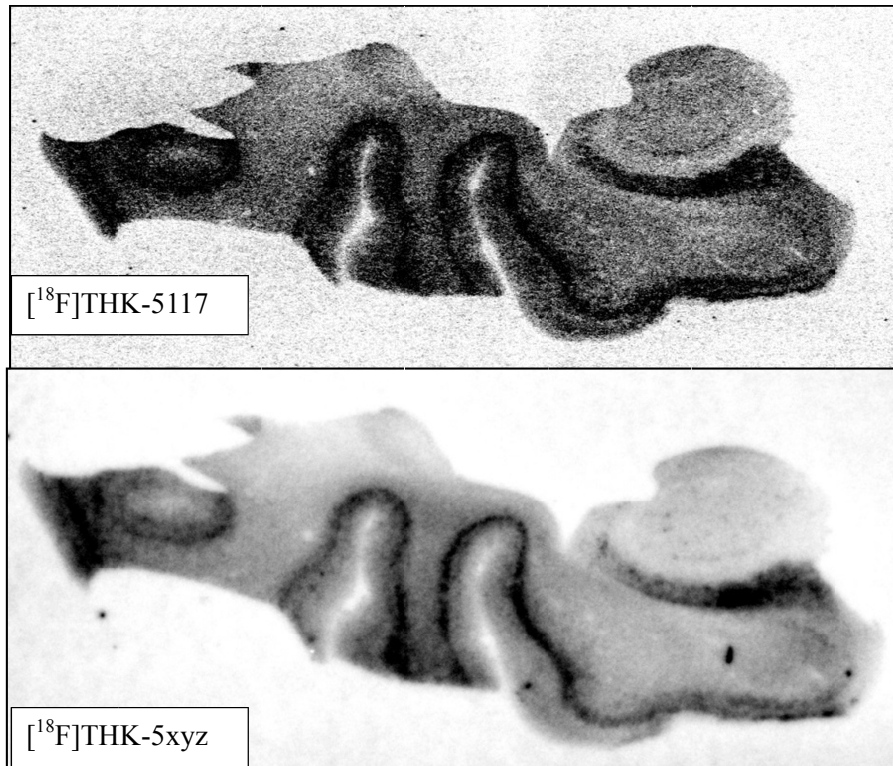
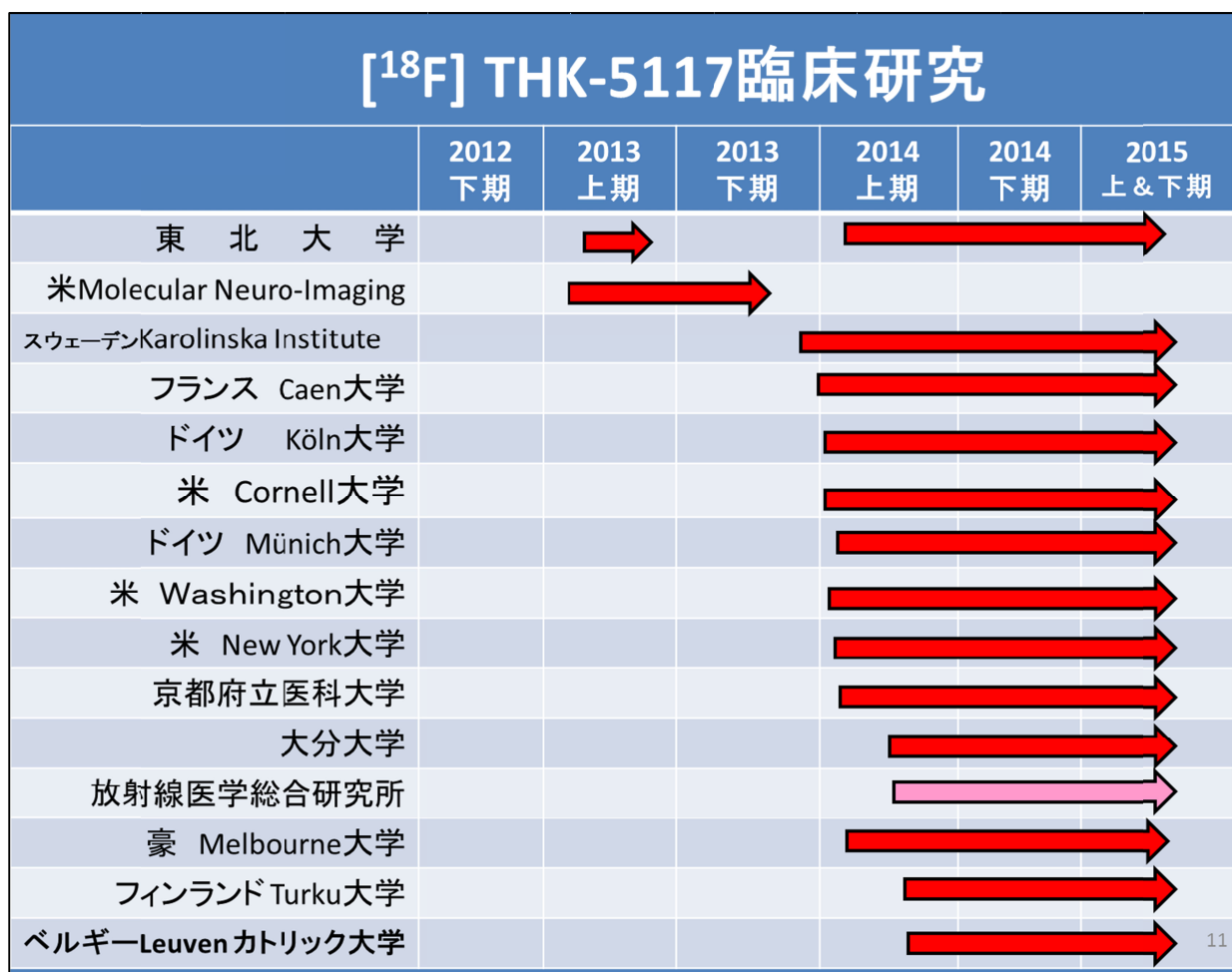


図 11. AD 患者脳における $[^{18}\text{F}]$ THK-5117(上段)と最適化プローブ $[^{18}\text{F}]$ THK-5 xyz (下段)のオートラジオグラフィ

両 $[^{18}\text{F}]$ 標識プローブはほとんど同じ脳部位に集積したが Signal/Noise 比は明らかに $[^{18}\text{F}]$ THK-5 xyzの方が優れていた。その他、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5 xyzのタウイメージング用 PET プローブとしての特性を以下に示す。

- ①タウ蛋白に対する K_d 値は $[^{18}\text{F}]$ THK-5117 よりも優れていた。Non-specific binding は $[^{18}\text{F}]$ THK-5117 のほぼ 1/10 であった。
- ②アミロイド β 蛋白に対する K_d 値はタウに対するその数百倍であった。
- ③マウスにおける静脈内投与後の $t_{1/2}$ は $[^{18}\text{F}]$ THK-5117 より短かった。

研究代表者らは長年アミロイドおよびタウイメージング用 PET プローブの開発に携わってきた。オートラジオグラフィおよびその他の薬理作用から見て、またその基本化学構造からみて $[^{18}\text{F}]$ THK-5 xyzはタウ選択性が高く、葛原・井原学説に忠実、画像はコントラストに優れ、且つ非特異的結合の少ないタウイメージング用 PET プローブになりうる可能性が高いと研究代表者らは推測している。例えば、図 3 に SUVR (対小脳比) を示したが、 $[^{18}\text{F}]$ THK-5xyzのそれらは $[^{18}\text{F}]$ THK-5117 を凌ぐことは確実であろう。



11

図 12. タウイメージング用 PET プローブ[¹⁸F]THK-5117 に関して臨床研究を実施中（または計画中）の共同研究機関

総て MTA（Material Transfer Agreement）を取り交わした後、共同研究をスタートさせている。

**厚生労働科学研究費補助金
(医療機器開発推進研究)
平成 25 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**

— ^{18}F THK-5117 の探索的臨床評価—

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 R I センター・核薬学部・准教授
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	東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野・大学院生
研究代表者	工藤幸司	東北大学病院 臨床研究推進 センター・教授

研究要旨： 健常高齢者 6 名、アルツハイマー病 (AD) 患者 8 名の計 14 名を対象として、タウイメージング用プローブ ^{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、アミロイド PET プローブ ^{11}C PiB とは異なる集積パターンを示した。また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た。腹外側前頭前野における ^{18}F THK-5117 集積量は、AD 患者の臨床的重症度と有意な相関を示した。さらに海馬における ^{18}F THK-5117 集積量は、AD 患者の海馬容積と有意な負の相関を示した。以上の結果から、 ^{18}F THK-5117 は実用性に優れたタウイメージング用 PET プローブであり、重症度を反映するバイオマーカーと考えられた。

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 β 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、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-523}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ を開発した。このうち $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ はタウ蛋白への結合性が高く、かつ体内動態に優れた PET プローブ候補化合物であることが確認されている。そこで今年度は $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ のタウ蛋白 PET プローブとしての臨床的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

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ترون 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 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 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 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 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、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 投与後 60~80 分あるいは $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 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。

C. 研究結果

薬剤投与に伴う有害事象の発生はみられなかった。 ^{18}F THK-5117 は静脈内投与後、速やかに脳内へ移行した。図 1 に健常高齢者と AD 患者の ^{18}F 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 ^{18}F 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 1 C）。このことから ^{18}F 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 ^{18}F THK-5117 PET 画像、投与 40-70 分後の ^{11}C PiB PET 画像を図 2 に示した。AD 患者における ^{11}C 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 ^{18}F THK-5117 の集積は側頭葉および海馬で相対的に優位であり、 ^{11}C 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 ^{18}F 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 3）。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 ^{18}F THK-5117、 ^{11}C PiB 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、 β 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 ^{18}F 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 4 に示す補正後の画像では、内側側頭葉領域における ^{18}F 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 ^{18}F THK-5117 集積量および集積範囲の拡大も顕著であった（図 4）。ROI 解析の結果においても、腹外側前頭前野における ^{18}F 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、 ^{18}F THK-5117 集積と脳萎縮との関連性を調べた。その結果、図 5 に示すように海馬における部分容積効果補正後の ^{18}F 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。

D. 考察

AD 患者における [¹⁸F]THK-5117 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。図 3 に示すように、海馬における [¹⁸F]THK-5117 の集積は AD 患者と健常高齢者でオーバーラップがみられた。これは内側側頭葉領域における加齢に伴うタウの沈着を反映していると思われる。また重症の AD 症例では脳萎縮の影響でトレーサーの取り込みが減少し、集積量が低下している可能性も考えられる。したがって図 4 で示したように部分容積効果の補正を行うことで、トレーサー集積分布をより正確に把握できると考えられる。

現在までに東北大学で開発されたタウ PET トレーサー（ [¹⁸F]THK-5105、 [¹⁸F]THK-5117）以外に、放射性医学総合研究所で開発された [¹¹C]PBB3、シーメンス社で開発された [¹⁸F]T-807、 [¹⁸F]T-808 が臨床応用されている。 [¹¹C]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、 [¹⁸F]THK-5117 よりも低いと思われる。 [¹⁸F]T-807 は [¹¹C]PBB3 よりも高コントラストに AD 患者のタウ病変を検出し、実用性に優れた PET プローブと思われる。 [¹⁸F]THK-5117 を [¹⁸F]T-807 を比較した場合、AD 患者の大脳皮質における SUVR 値はほぼ同程度であることから、両プローブのタウ病変検出感度に大きな差はないと思われる。ただし SUVR 値がピークに達するまでの時間は [¹⁸F]THK-5117（投与 50 分後）が [¹⁸F]T-807（投与 80 分後）よりも早く、 [¹⁸F]THK-5117の方が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。一方、皮質下白質への非特異的集積の少なさという点では、 [¹⁸F]T-807 が [¹⁸F]THK-5117 よりも優れている。ただし白質への非特異的集積は多くのアミロイド PET プローブでも共通してみられる特性であり、適切な読影手順を踏むことによって視覚的読影の大きな障害とはならないと考えられる。

E. 結論

[¹⁸F]THK-5117 は AD 患者の臨床的重症度、神経変性との関連性が強く、実用性に優れたタウイメージング用 PET プローブであることが臨床研究によって確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pejoska S, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Villemagne VL. Noninvasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using ^{18}F -THK5105 PET. Brain (in press)
2. Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-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.
3. 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 [^{11}C]BF-227 PET, and its application for anatomical standardization of late-phase images for 3D-SSP analysis. Jpn J Radiol. 2014; 32: 138-144.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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 ^{18}F -labeled arylquinoline derivatives for non-invasive imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. J Nucl Med. 2013; 54: 1420-1427.
8. Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. Neuron 2013; 79: 1094-1108.
9. 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 ^{18}F -Labeled BF-227 Derivative as a Potential Radioligand for Imaging Dense Amyloid Plaques by Positron Emission Tomography. Mol Imaging Biol. 2013; 15: 497-506.

2. 学会発表

海外学会発表

1. 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 ^{18}F -THK5105 and ^{18}F -THK5117. Human Amyloid Imaging 2014, January 16, 2014, Miami, USA
2. 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 ^{18}F -THK5117. Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CtaD) 2013, November 14, 2013, San Diego, USA
3. Okamura N. Imaging tau pathology in Alzheimer's disease using ^{18}F -THK5105 and ^{18}F -THK5117 PET. ADNI PPSB meeting, October 26, 2013, Washington

- DC, USA
4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 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、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
 2. 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
 3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. 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 [^{18}F]THK-5105, [^{18}F]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

7. 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. [^{18}F]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
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、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[^{18}F]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
9. 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
10. 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、
[^{18}F]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[^{18}F]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
次および次々ページに特許出願状況 (すべて国内移行)を示しました。
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	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	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	3985/CHENP/2013(2013年5月21日)	国外	インド	国内移行

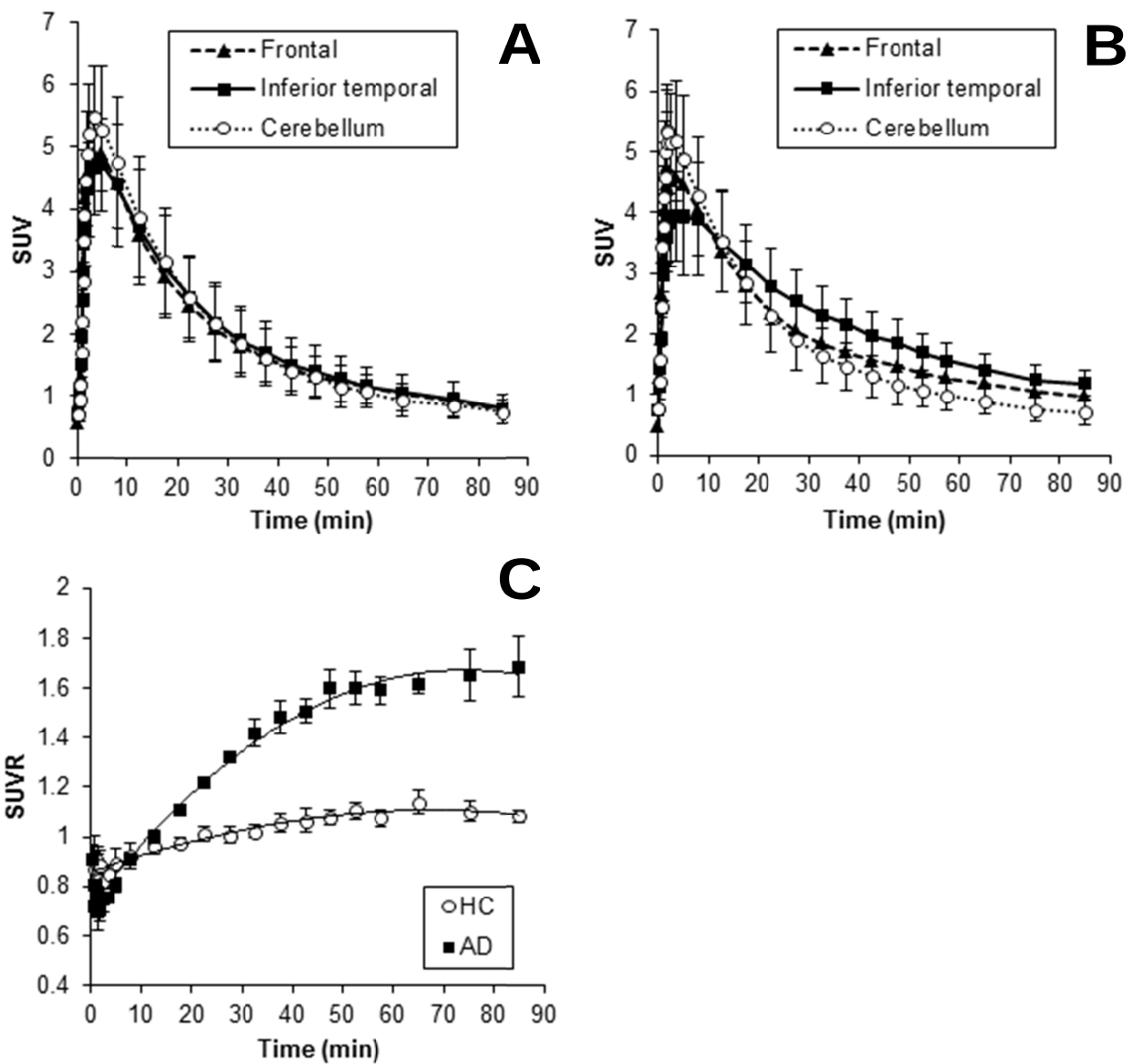


図1 健常高齢者 (A) およびアルツハイマー病患者 (B) における $[^{18}\text{F}]$ THK-5117 投与後の時間放射能曲線 (▲は前頭葉 (Frontal)、■は下部側頭葉 (Inferior temporal)、○は小脳 (Cerebellum) における時間放射能曲線を表す) と下部側頭葉における SUVR 時間放射能曲線 (C) (○は健常高齢者 (HC)、■はアルツハイマー病患者 (AD))

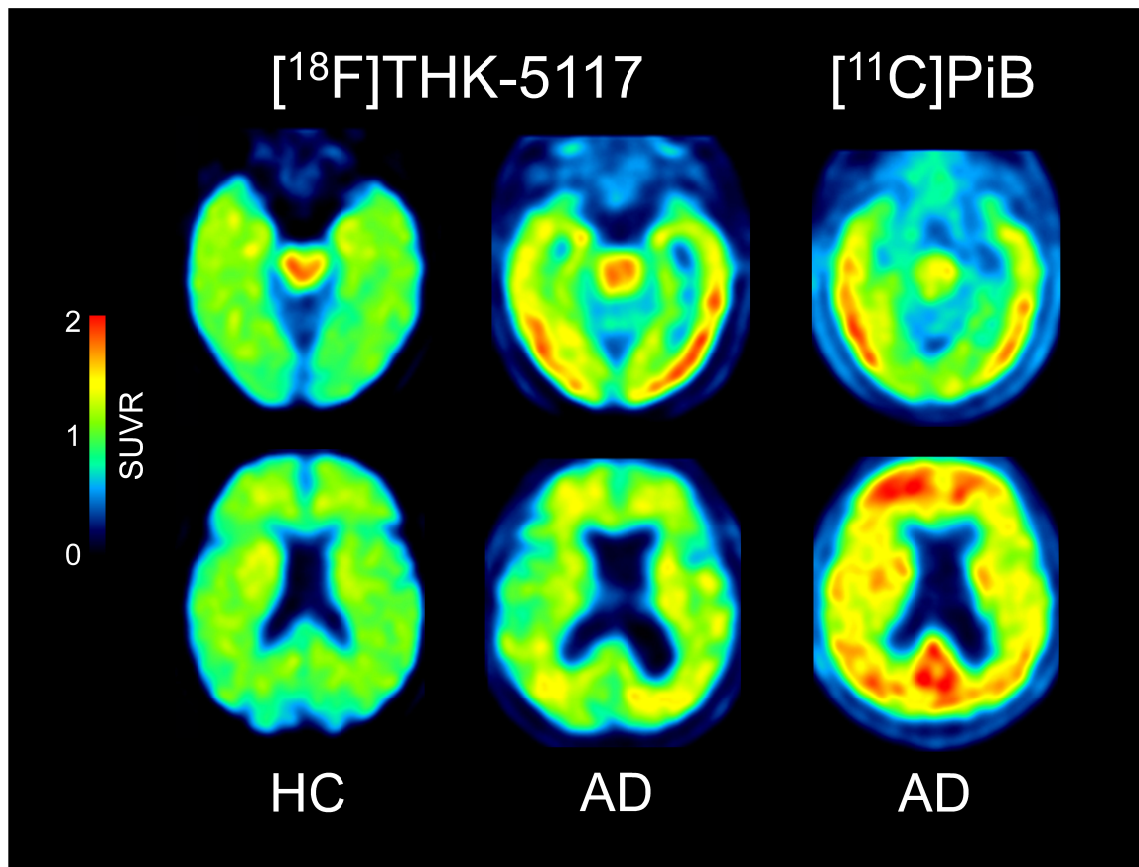


図2 健常高齢者 (HC) (78 歳男性)、アルツハイマー病患者 (AD) (72 歳女性、MMSE スコア 10 点) における $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ PET 画像 (投与後 50～60 分の SUV 加算画像) と同一 AD 患者の $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ PET 画像 (投与後 40～70 分の SUV 加算画像)

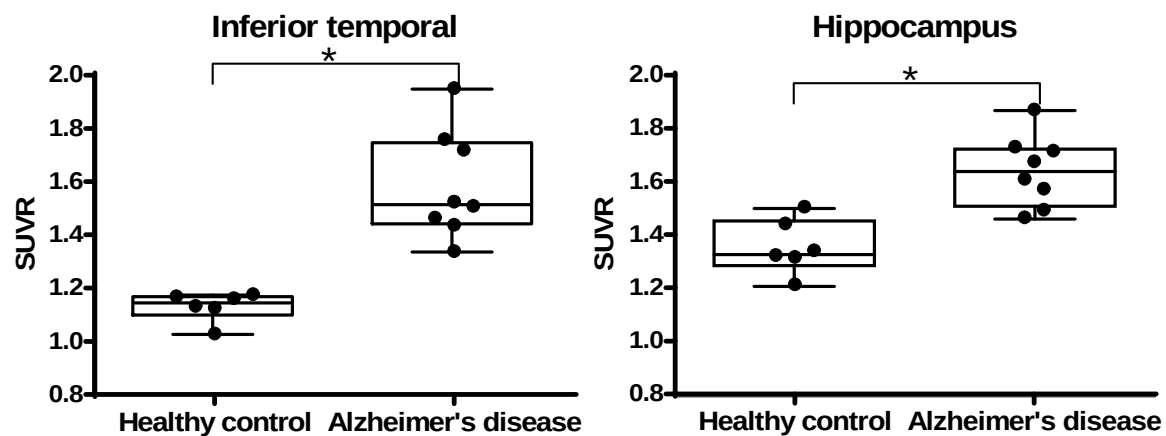


図3 下部側頭葉 (Inferior temporal)、海馬 (Hippocampus) における健常高齢者 (Healthy control) とアルツハイマー病患者 (Alzheimer's disease) の ^{18}F THK-5117 SUVR 値 (投与 60-80 分後)

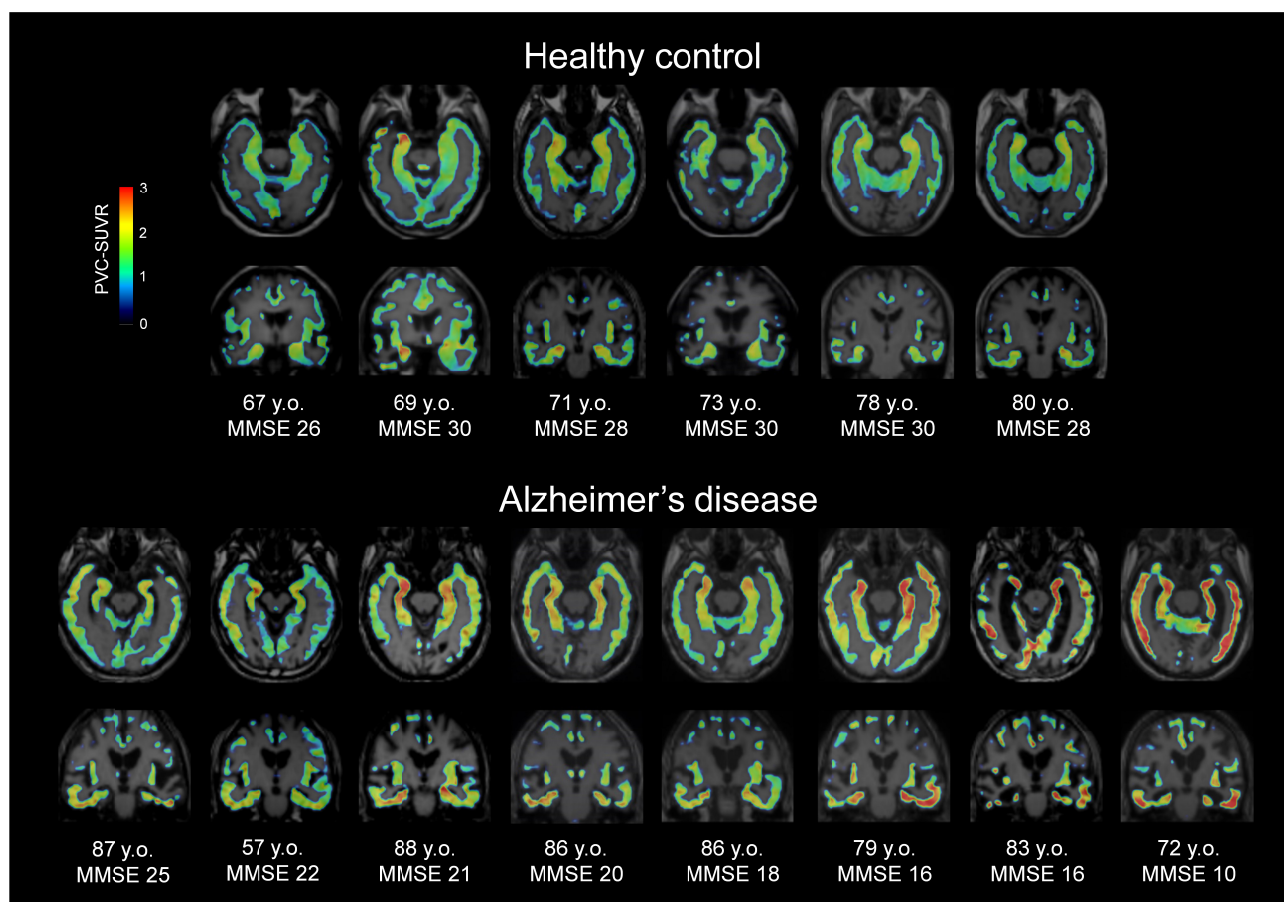


図4 健常高齢者 (Healthy control)、アルツハイマー病患者 (Alzheimer's disease) の $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ PET 画像 (部分容積効果補正後)

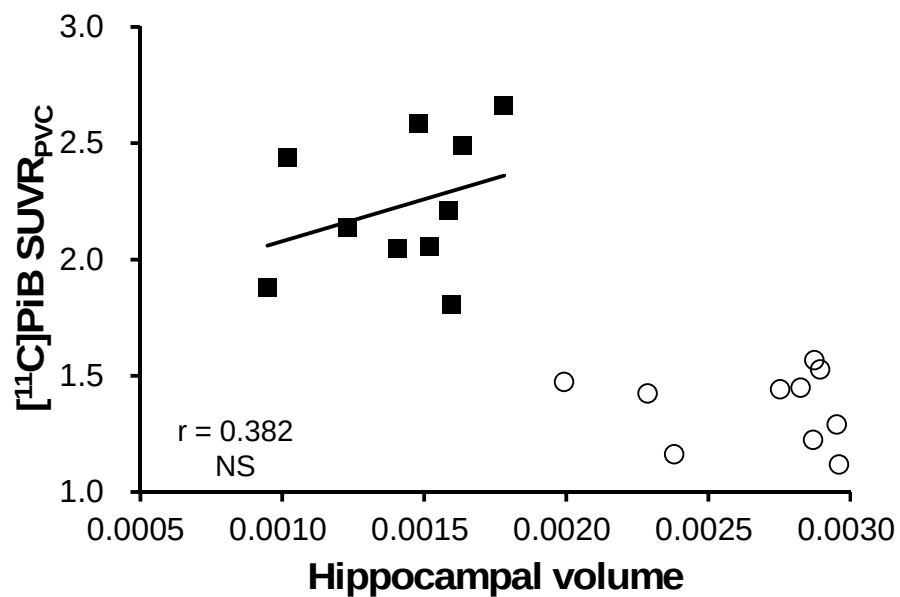
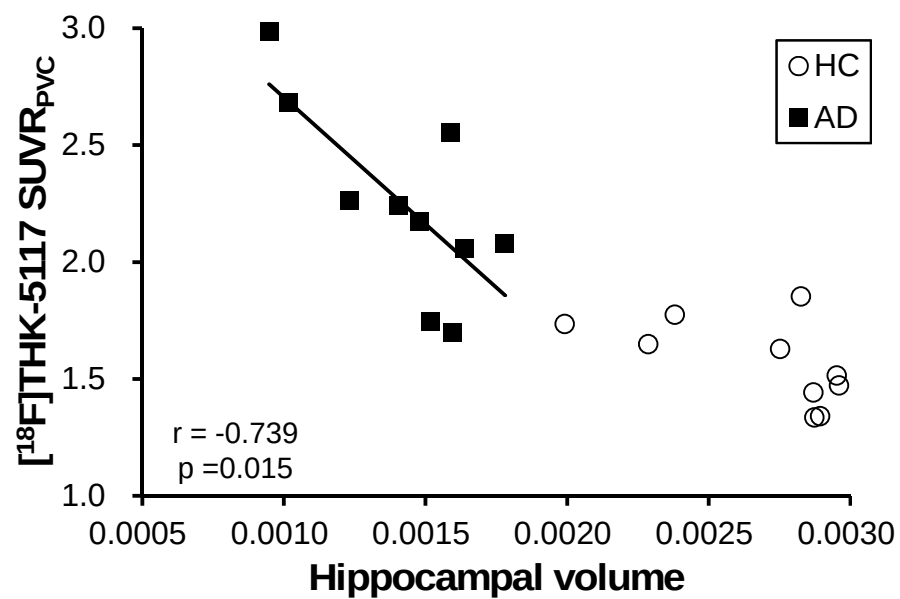


図5 海馬におけるトレーサー集積量と海馬容積との相関 (○は健常高齢者 (HC)、■はアルツハイマー病 (AD) 患者)

**厚生労働科学研究費補助金
(医療機器開発推進研究)
平成 25 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**

—THK-5117 の光学異性体の結合特性の検討—

研究代表者	工藤幸司	東北大学病院 臨床研究推進 センター・教授
研究協力者	原田龍一	東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野・大学院生
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・核薬学部・准教授
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：タウイメージング用プローブ $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ はフルオロプロパノール側鎖に不斉炭素を有しているため、光学異性体が存在する。そこで今年度はタウ蛋白質への結合性が高く、かつ薬物動態に優れた $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の光学異性体の結合性検討について検討した。 $(\pm)\text{-}[^3\text{H}]\text{THK-5117}$ を用いて、アルツハイマー病患者脳ホモジネートに対する結合親和性を評価したところ、 $(R)\text{-THK-5117}$ の方が $(S)\text{-THK-5117}$ よりも 2~3 倍程度高い K_i 値を示し、結合性が弱いことが示された。 $(S)\text{-}$ あるいは $(R)\text{-}[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ を用いたアルツハイマー病脳切片におけるオートラジオグラフィの結果、 $(S)\text{-}$ 、 $(R)\text{-}[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ ともにタウの病理像に対して高い結合選択性を示した。ARG 画像のコントラストを比較したが、光学異性体間で有意差は認められなかった。以上の結果から、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の光学異性体間で結合親和性が異なり、 $(S)\text{-}[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の方が優れた特性を示す可能性が示唆された。

A. 研究目的

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・選択性を有する候補化合物として ^{18}F THK-5117 を開発した。 ^{18}F THK-5117 はフルオロプロパノール側鎖に不斉炭素を有しているため、光学異性体が存在する。光学異性体はしばし標的への結合性や薬物動態特性など生理活性が異なることが知られている。そこで本年度は、(S)- ^{18}F THK-5117 と(R)- ^{18}F THK-5117(図 1)のアルツハイマー病患者の病理像に対する結合性を比較し、それぞれの結合特性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. アルツハイマー病患者脳ホモジネートを用いた競合結合試験

アルツハイマー病患者脳を PBS で溶解させ、ホモジネートした。不溶性タウ蛋白を多く含むアルツハイマー病患者脳ホモジネートと 2 nM のラセミ体の ^3H THK-5117、様々な濃度(0.1 – 10,000 nM) の (S)-THK-5117 あ る い は (R)-THK-5117 とを混合し、3 時間室温で反応させた。結合が定常に達した後、B/F 分離を行い、 ^3H THK-5117 の結合量を算出することにより各化合物の結合親和性を評価した。GraphPad Prism 5.01 を用いてフィッティングを行い、 K_i 値を算出した。

2. オートラジオグラフィー実験

(S)-あるいは(R)- ^{18}F THK-5117(6 $\mu\text{Ci/mL}$, Specific activity: 1.1-1.2 Ci/ μmol)をアルツハイマー病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 2 分間浸漬し、それを 2 回繰り返す、その後蒸留水に 2 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。比較として、(±)- ^3H THK-5117, ^3H PiB でも同様に行い、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2週間静置し、翌日 FLA-7000 (GE ヘルスケア) にて画像の読み取りを行った。さらに連続切片を抗タウ抗体 (AT100) を用いて免疫染色し、タウの病理像の分布を確認した。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。

(倫理面への配慮)

AD患者脳標本を使用する場合、ヘルシンキ宣言を基準として倫理面に配慮し、東北大学医学部倫理委員会の承認を得た上で使用する。新規標識プローブを用いた探索的PET臨床研究では「東北大学

における新規PET薬剤の臨床開発の指針」に従って、東北大学放射性薬剤品質管理委員会、同放射性核種を用いる臨床研究委員会、同医学部倫理委員会の承認を得るとともに東北大学利益相反マネジメント委員会の承認を得た上で実施する。

また臨床研究においてはヘルシンキ宣言を基準として倫理面に十分配慮し、研究の目的、ご協力いただきたい内容、PET 検査の概要、予想される危険性・副作用、健康被害が生じた場合の補償、プライバシー（秘密）の保護、検査内容・結果の説明、研究結果の公表、利害関係（利益相反）、問い合わせ・苦情の窓口等について患者様および家族に十分なる説明を行うとともに「**患者様とご家族へのご協力の同意文書**」、または「**被験者の方への協力の同意文書**」に**同意・署名（インフォームド・コンセント）をいただいた上で実施する。**

動物実験においては、東北大学における動物実験に関する指針（S63.3.24）に従い、十分なる愛護精神をもってできるだけ動物に苦痛を与えぬように配慮する。放射性同位元素を取り扱う試験においては東北大学放射線障害予防規定（H14.6.18）を遵守し、被曝および汚染の防護に努める。

C. 研究結果

T (±)-[³H]THK-5117 を用いたアルツハ

イマー病患者脳ホモジネートに対する競合結合実験の結果、(S)-THK-5117 は $K_i = 9.4 \pm 3.4$ nM、(R)-THK-5117 は $K_i = 25.7 \pm 6.2$ nM と(R)-THK-5117の方が、AD 脳ホモジネートに対する結合性が弱いことが示された (図 2)。

次に、THK-5117 の光学異性体の結合選択性を評価するためにオートラジオグラフィを行った。その結果、両光学異性体ともにアルツハイマー病患者脳の嗅内皮質近傍の分子層ではクラスター状の、灰白質の深い層ではラミナー状の集積分布が確認され、その集積分布はタウの免疫染色、タウの病理像を特異的に染色するガリアスブラック染色の染色パターンと良く一致した。その一方で、アミロイド選択的な PET プローブである PiB の集積パターン (灰白質上に細かいスポットがびまん性に見られる)とは明らかに異なっていた(図 3)。以上のことから、THK-5117 の光学異性体はタウ病変に高い結合選択性を有していることが示された。THK-5117 の光学異性体の結合選択性の違いはオートラジオグラフィの結果からは区別することはできなかった。また、オートラジオグラフィの画像から画像解析ソフトを用いて画像コントラスト (Signal-to-noise (S/N)) を比較したが、光学異性体間で有意な差は認められなかった。

D. 考察

THK-5117 の光学異性体は結合親和性に差が認められ、(R)-THK-5117の方が結合親和性が低いことが示された。このことは、THK-5117のフルオロプロパノール側鎖がタウ病変への結合に重要であることを示唆している。

E. 結論

[¹⁸F]THK-5117の光学異性体間で結合親和性が異なり、(S)-[¹⁸F]THK-5117の方が優れた特性を示す可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pejoska S, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Villemagne VL. Noninvasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using ¹⁸F-THK5105 PET. Brain (in press)
2. Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-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.
3. 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.
4. 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.

5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. Neuron 2013; 79: 1094-1108.
9. 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.

2. 学会発表 海外学会発表

1. 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 ^{18}F -THK5105 and ^{18}F -THK5117. Human Amyloid Imaging 2014, January 16, 2014, Miami, USA
2. 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 ^{18}F -THK5117. Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CtaD) 2013, November 14, 2013, San Diego, USA
3. Okamura N. Imaging tau pathology in Alzheimer's disease using ^{18}F -THK5105 and ^{18}F -THK5117 PET. ADNI PPSB meeting, October 26, 2013, Washington DC, USA
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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、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
2. 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 ^{18}F -THK-5105 and ^{18}F -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
3. 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 ^{18}F -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
4. 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
5. 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
 6. 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 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$, $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 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
 7. 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. $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ 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
 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、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 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 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
 9. 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
 10. 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 . $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ 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 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 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
次および次々ページに特許出願状況を (すべて国内移行) を示しました。
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	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	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	3985/CHENP/2013(2013年5月21日)	国外	インド	国内移行

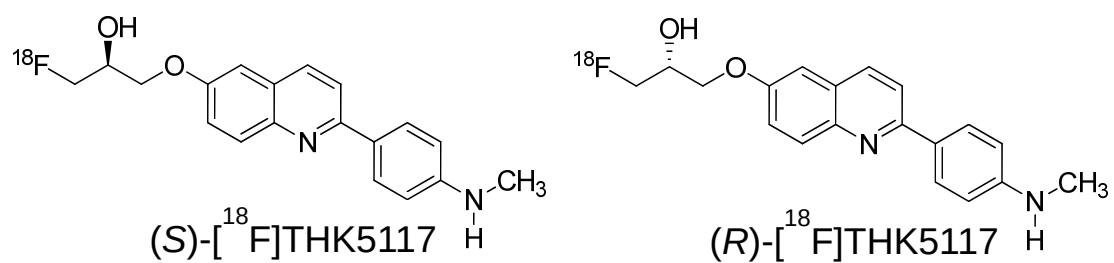
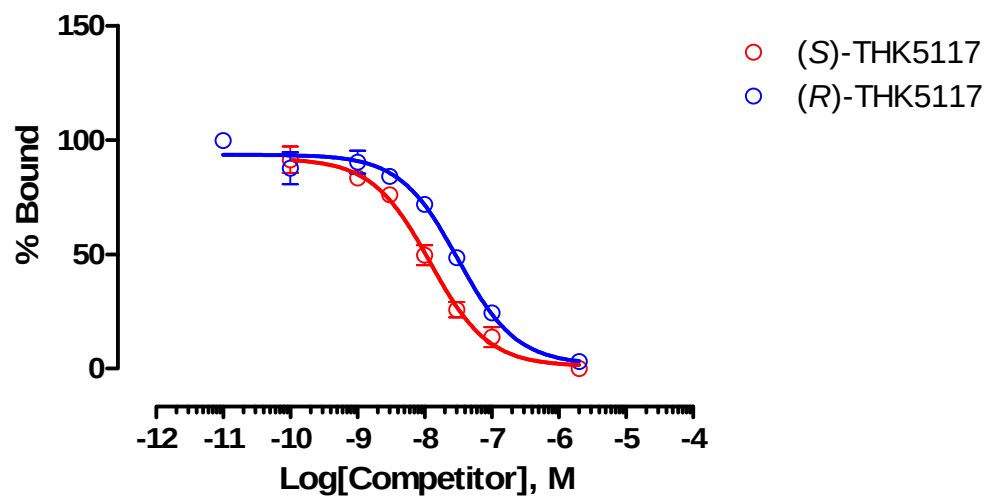


図1 $(S)\text{-}[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ と $(R)\text{-}[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ の化学構造式



	K_i (nM)
(S)-THK-5117	9.4±3.4
(R)-THK-5117	25.7±6.2

図2 (±)-[³H]THK-5117 を用いたアルツハイマー病患者脳ホモジネートに対する競合結合実験結果

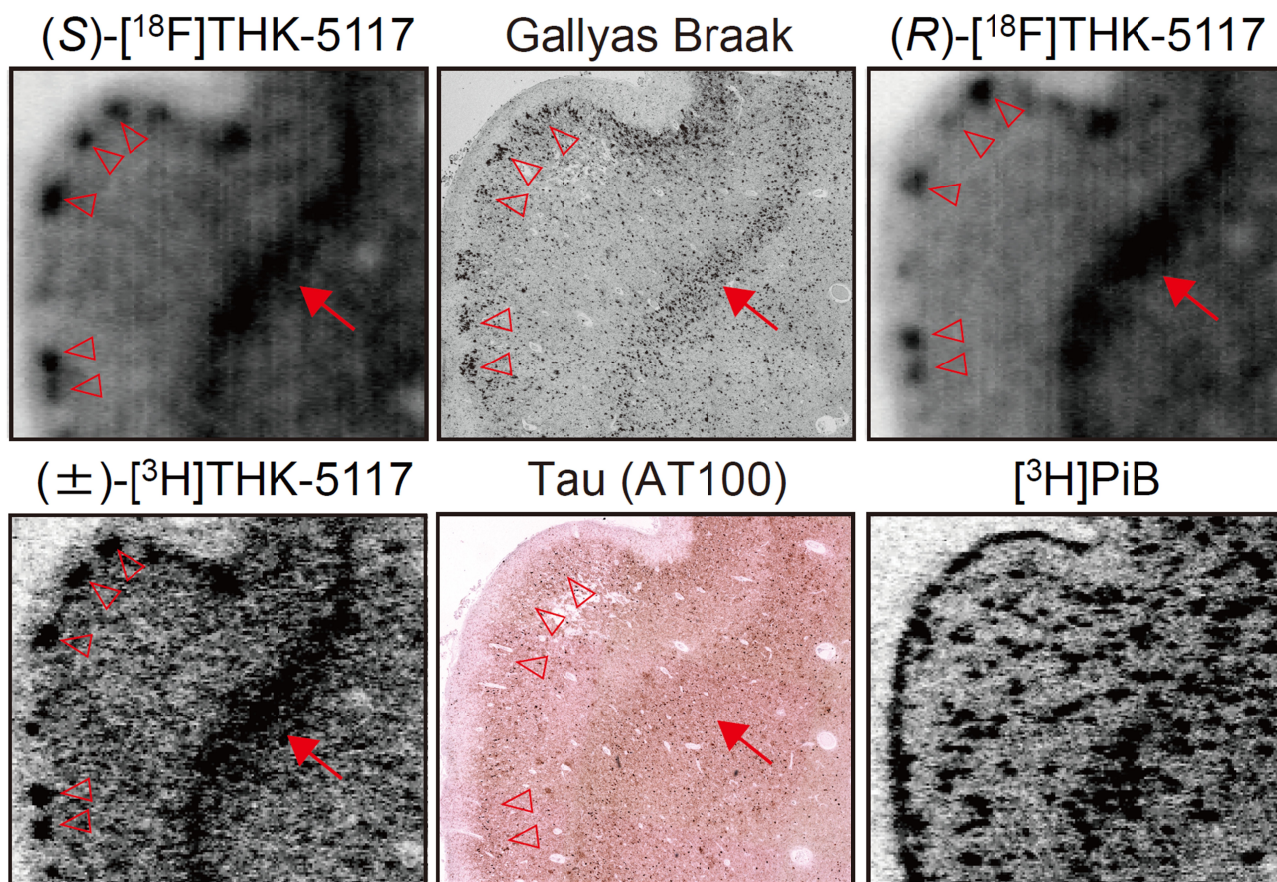


図3 アルツハイマー病患者脳切片における嗅内皮質近傍の(S)-[¹⁸F]THK-5117 と (R)-[¹⁸F]THK-5117 のオートラジオグラフィー像 矢印：灰白質におけるラミナー状のタウの病理像、矢じり：嗅内皮質におけるタウ病理像のクラスター状の分布 THK-5117 の光学異性体、ラセミ体ともにタウ病理像に対して選択的な結合が確認できる。アミロイド PET プローブである PiB ではスポット状の集積がびまん性に見られ、THK-5117 の集積分布とは明らかに異なっている。コントラストを比較しても、ARG 実験では光学異性体間で差は認められなかった。

**厚生労働科学研究費補助金
(医療機器開発推進研究)
平成 25 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}F THK-5117 注射剤の製造法の確立—

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・核薬学部・准教授 機能薬理学分野・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	原田龍一	東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野・大学院生
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 臨床研究推進 センター・教授

研究要旨：タウイメージングプローブ ^{18}F THK-5117 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 ^{18}F THK-5117 注射剤の製造法を検討した。DMSO 溶媒中で ^{18}F アニオンの求核置換反応により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、セミ分取 HPLC で目的とする ^{18}F THK-5117 を単離した。そして分取フラクションから ^{18}F THK-5117 を固相抽出した後、製剤化を行って ^{18}F THK-5117 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。 ^{18}F THK-5117 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}F THK-5117 注射剤の製造法を確立できた。

A. 研究目的

老年性認知症の主要原因疾患であるアルツハイマー病の患者脳内には、アミロイドβタンパク質とタウタンパク質が異常凝集を起こし、蓄積している。このような神経病理学的変化はアルツハイマー病を診断する際の重要なマーカーとなっている。そのタンパクの異常蓄積現象は、臨床的に認知症の症状が出現する10年以上前から脳内で進行することが病理学的研究で明らかにされている。そこで、そのようなタンパク質の異常蓄積をPETによって非侵襲的に定量評価できれば、非常に精度の高いアルツハイマー病の早期診断を実現できると期待されている。また、現在、アルツハイマー病治療薬の開発トレンドとしては、アミロイドβやタウの異常蓄積を阻止するタイプの根治療法薬が主流となっている。このようなタイプの治療薬の薬効評価や治療対象患者の選別に、アミロイドβやタウのPETイメージング技術が有用であると期待されている。

このような背景から、我々は世界に先駆けて独自のPET用タウイメージング薬剤の開発研究を開始した。これまでに ^{18}F THK-523や ^{18}F THK-5105を開発し、臨床研究を展開してタウイメージングの実用性を検証してきた。その結果、

^{18}F THK-5105はタウイメージング薬剤としての有用性は確認できたものの、実用性の観点からは、脳内動態性能の改善の位置があることも明らかになった。そこで、 ^{18}F THK-5105よりも白質への非特異的結合性を低減し、脳内動態性の改善を目指した改良型薬剤 ^{18}F THK-5117を開発するに至った。前年度は、バッチ合成法で ^{18}F THK-5117の標識合成条件を検証し、臨床合成への適用が可能であることを確認した。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}F THK-5117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 ^{18}F THK-5117注射剤の製造法を検討した。

B. 研究方法

^{18}F THK-5117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 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ を単離した。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、 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 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 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ 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、フローカウンタ放射能検出器を備えた分析 HPLC システムで放射化学的純度と担体濃度を測

定し、またその結果を基に比放射能も算出した。安全性については、無菌試験、エンドトキシン試験等を行った。さらにガスクロマトグラフィーで溶液中の残留溶媒濃度を測定した。

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 70~80%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(図 2)。その固相への放射能の補足効率はほぼ定量的であった。しかし、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。

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 の放射性ピークは約 18 分から 19 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 3)。

[¹⁸F]THK-5117 の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 [¹⁸F]THK-5117 を回収することができた。その後の製剤化過程では、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た。そのため、最終 [¹⁸F]THK-5117 注射液の放射能収量は製剤化の過程で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。

得られ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 4)。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 74GBq/μmol であった。

注射剤の pH 及び残留溶媒(エタノール、アセトニトリル)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 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 注射液を製造することが可能になったと考えられる。

製造された [¹⁸F]THK-5117 注射液の品質検定では、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薬剤基準を満たす結果となり、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 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。

E. 結論

以上の結果より、本研究において臨床使用に耐えうる¹⁸F]THK-5117 注射剤の自動合成装置製造法を確立し、安定的に臨床PET 検査用途に同薬剤を供給できるようになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pejoska S, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Villemagne VL. Noninvasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using ¹⁸F-THK5105 PET. *Brain* (in press)
2. Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.

2. 学会発表

海外学会発表

9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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**
11. 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
 12. 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 ^{18}F -THK-5105 and ^{18}F -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
 13. 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 ^{18}F -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
 14. 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 [^{18}F]THK-5105, [^{18}F]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
 15. 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. [^{18}F]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
 16. 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 [^{18}F]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
17. 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: タウイメーシング用 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
 18. 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 イメーシン
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. タウイメーシング用トレー

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	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	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	3985/CHENP/2013(2013年5月21日)	国外	イ ン ド	国内移行

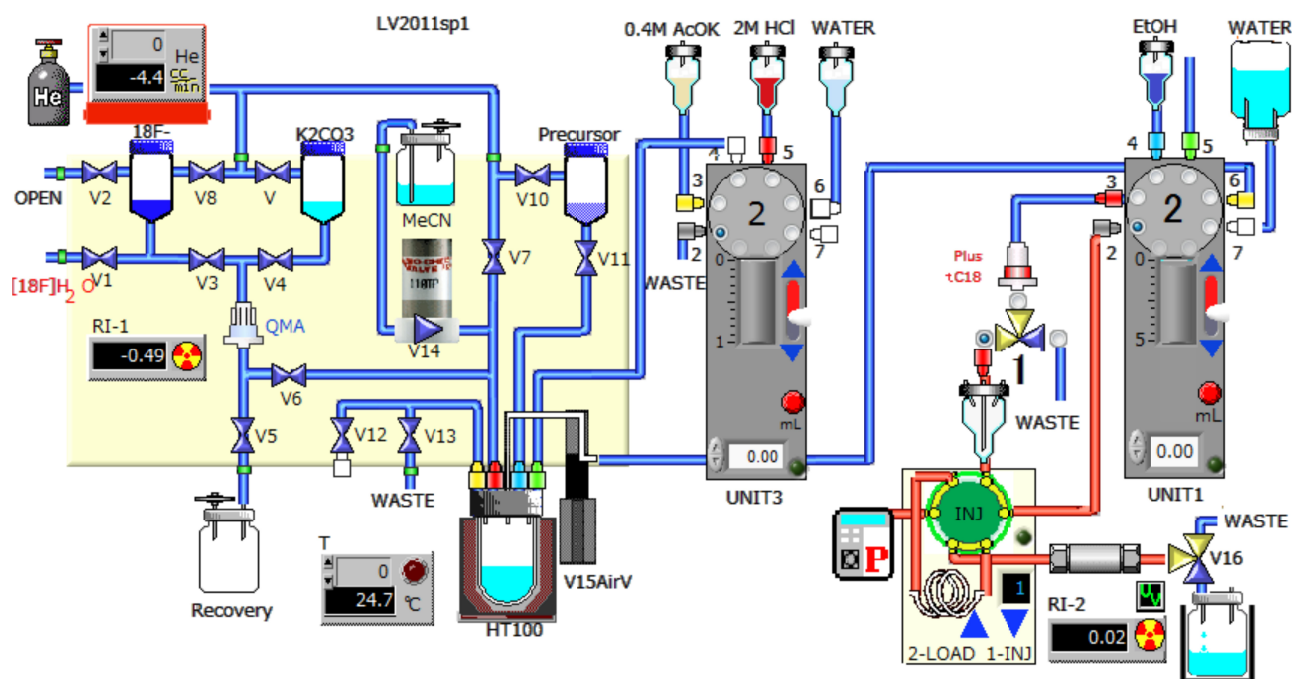


図1 標識合成装置の制御画面図。流路接続、電磁弁、温度モニター、流量モニター、放射能モニター、電動シリンジ、固相抽出ユニット、HPLC 送液システム、HPLC カラム、各種リザーバーなどが表示されている。



反応液回収

水洗浄

溶出

図2 標識合成後の固相抽出操作のモニター画像。黄色の脂溶性粗生成物が固相上に補足され、洗浄操作で流出することなく、その後の溶出操作で溶出していく様子が確認できる。

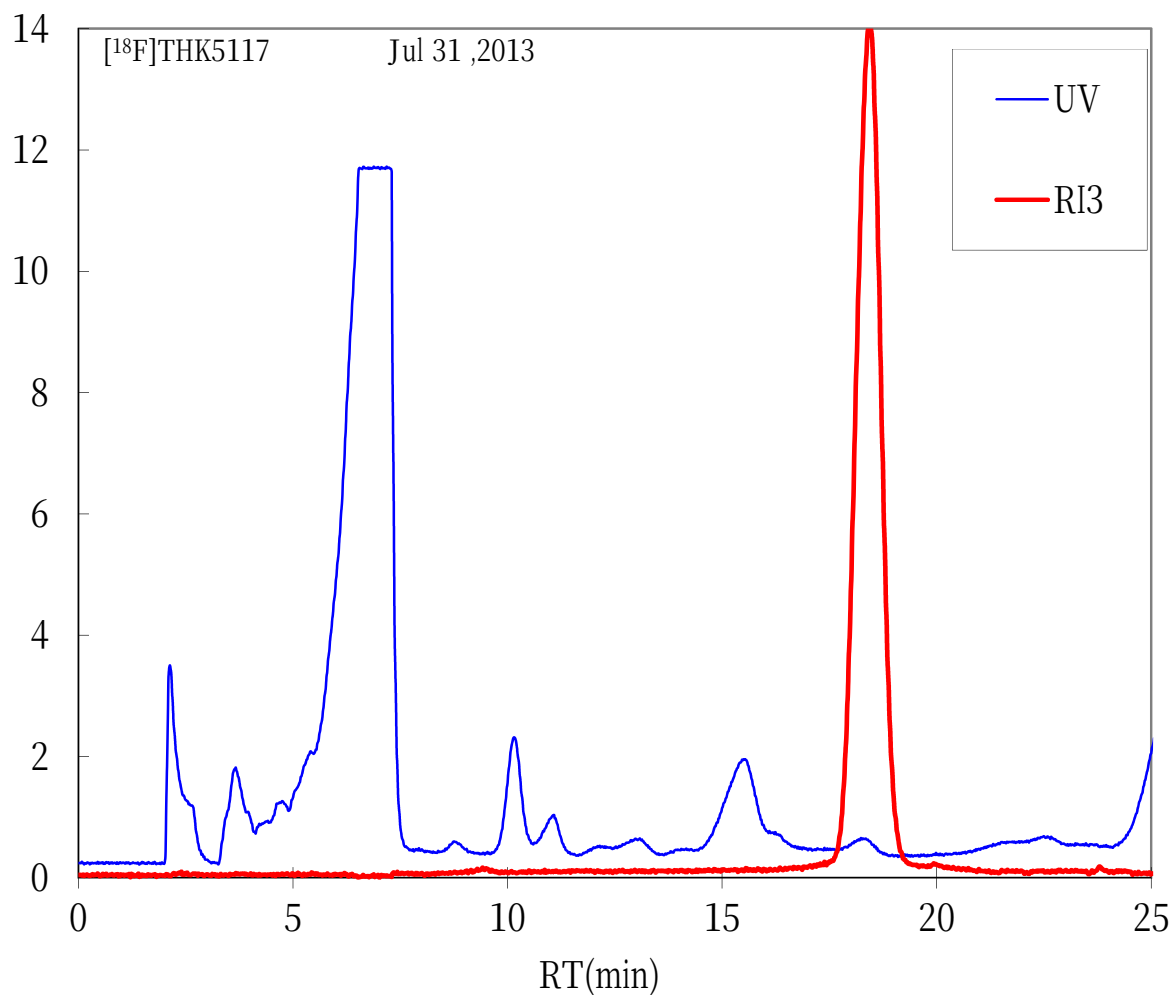


図3 セミ分取高速液体クロマトグラフィーで得られたクロマトグラムの典型例。青線は UV 吸収のクロマトグラムを表し、赤線は放射能のクロマトグラムを表している。UV クロマトグラムから明らかなように、目的とする THK5117 以外の非放射性夾雑物の混入は見られない。UV ピークサイズが小さいことは、製造された¹⁸F]THK5117 の比放射能が高いことを示している。

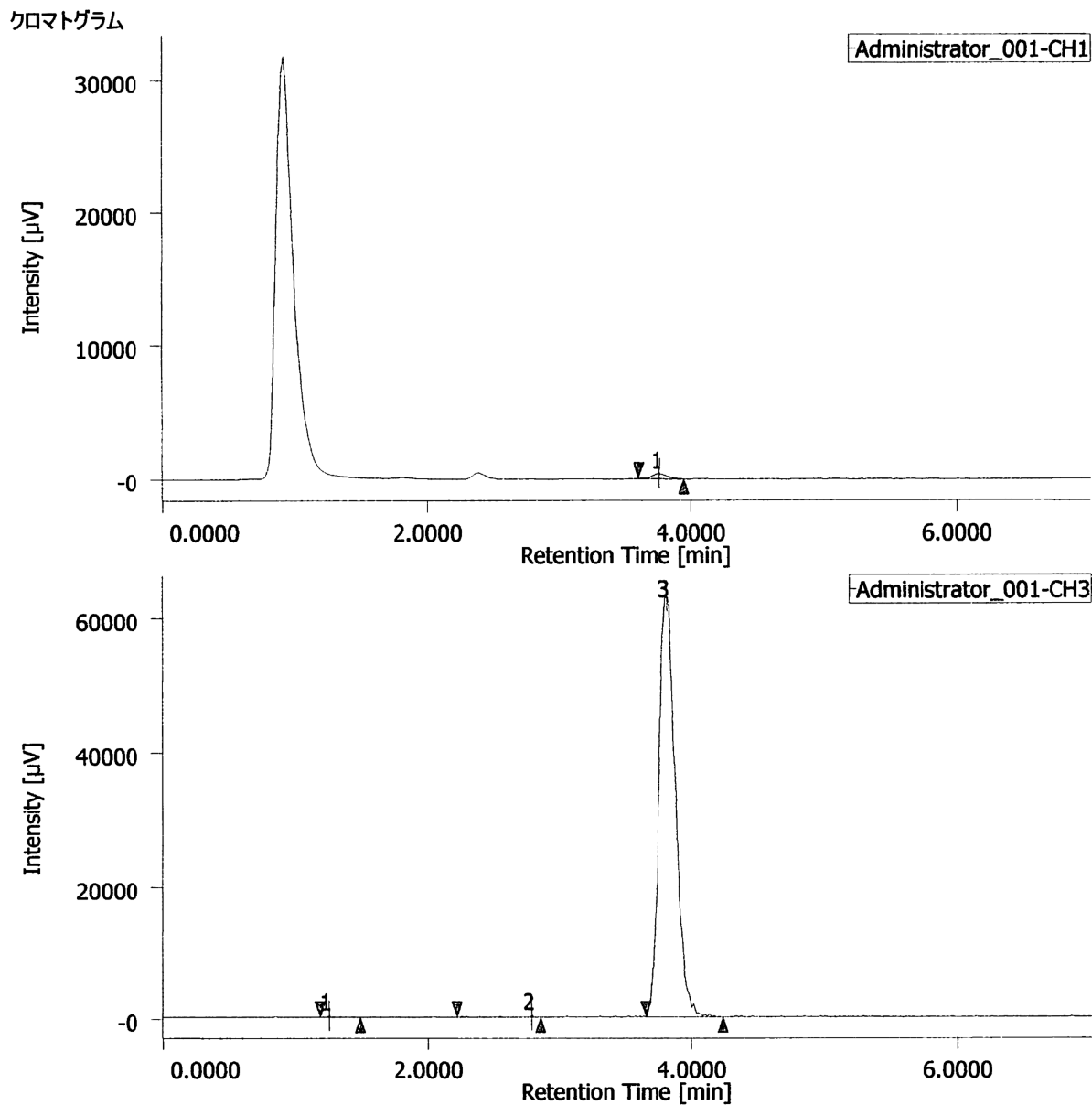


図4 分析高速液体クロマトグラフィーで得られた ^{18}F THK5117のクロマトグラム。上段はUV吸収のクロマトグラムで、保持時間約3.6分のピーク1がTHK5117である。下段は放射線のクロマトグラムで、保持時間約3.6分のピーク3が ^{18}F THK5117である。 ^{18}F THK5117以外の放射性ピークはほとんど観察されず、放射化学的純度は非常に高いことが分かる。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

下記「Brain. doi:10.1093/brain /awu064」の内容が「Nature Reviews Neurology. Doi:10.1038/nmeurol.2014.71」に紹介されました。

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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		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-Taboletti 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

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	13	215-221	2013
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 [(18)F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology	Int J Nucl Med Mol Imaging 40.125-132	40	125-132	2013
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 (18)F-Labeled BF-227 Derivative as a Potential Radioligand for Imaging Dense Amyloid Plaques by Positron Emission Tomography	Mol Imaging Biol. 15.497-506	15	497-506	2013
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. 3.32-41	3	32-41	2013
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	16	19-27	2013

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,Saido 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	79	1094-1108	2013
---	--	-------------------------	----	-----------	------

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
工藤幸司 荒井啓行	脳アミロイドーシス	田村和夫	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	2013	648 -652