

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04900

研究課題名(和文) 高感度タウPETプローブによる新規画像バイオマーカーの創出

研究課題名(英文) Development of novel imaging biomarker using highly-sensitive tau PET probes

研究代表者

岡村 信行 (OKAMURA, Nobuyuki)

東北医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：40361076

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：新規開発したPETプローブ18F-THK5351を用いて縦断的臨床研究を実施した。アルツハイマー病患者では、神経原線維変化の好発部位に一致したプローブ集積が観察され、その集積量および集積変化は認知症の重症度や臨床症状の進行と密接に関連していた。また進行性核上性麻痺の患者では、淡蒼球や中脳における有意なプローブ集積を認めた。THK5351の集積は、タウ病変がみられない線条体においても観察され、モノアミン酸化酵素Bへの結合と関連していた。PET撮像を行った剖検例の脳病理所見を解析した結果、THK5351の集積はタウ蓄積およびアストログリオシスを反映していた。

研究成果の概要(英文)：Longitudinal 18F-THK5351 PET studies were conducted in patients with Alzheimer's disease. In patients with Alzheimer's disease, significant radiotracer retention was observed in the frequent areas of neurofibrillary tangle formation. The amount and spatial extension of radiotracer binding was closely associated with clinical severity and progression of dementia. Significant THK5351 retention was also observed in the globus pallidus and midbrain of patients with progressive supranuclear palsy. THK5351 retention in the basal ganglia was additionally observed in healthy control subjects and associated with radiotracer binding to monoamine oxidase B. Imaging-autopsy correlation analysis revealed that THK5351 retention was associated with both paired helical filament of tau and astroglialosis in the brain.

研究分野：薬理学、核医学

キーワード：アルツハイマー病 進行性核上性麻痺 PET タウ モノアミン酸化酵素 グリオシス

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病の神経病理所見は、アミロイド 蛋白とタウ蛋白の線維化凝集物である老人斑と神経原線維変化の脳内沈着によって特徴づけられる。両病変は臨床症状の出現よりも先行し、神経変性の原因と考えられてきた。アルツハイマー病の予防的治療を成功させるには、未発症ながらも脳内にアミロイド 蛋白、タウ蛋白が蓄積した発症初期の段階にある患者を見つけ出すことが重要である。高齢者でアミロイド 蛋白の発症前蓄積が高頻度にみられることは、近年の PET 研究で明らかにされてきた。その一方でタウ病変形成の自然史については未解明であり、これまでの病理横断研究の結果から推測するしかなかった。高感度かつ高精度なタウ病変検出法を確立し、加齢変化と病的変化を生体イメージングによって描き分けることが重要である。

我々はこれまでタウ PET プローブの開発を独自に進めてきた。タウ病理像への結合選択性が高いプロブ候補化合物群としてキノリン誘導体を見出し、その後、同誘導体の最適化を進め、 ^{18}F THK5105 と ^{18}F THK5117 を実用化し、臨床研究を進めてきた。我々は病初期のタウ病変の検出感度を高め、また白質への非特異的集積を軽減させる目的で新たに ^{18}F THK5351 を開発した。

2. 研究の目的

THK5351 を用いた PET 検査の臨床的有用性、再現性を検討する目的で、健常高齢者、軽度認知障害、アルツハイマー病患者を対象とした縦断的評価を実施した。またアルツハイマー病以外のタウオパチー診断への有用性を検討する目的で、進行性核上性麻痺の患者においても PET 撮像を実施した。さらに THK5351 集積の生物学的意義を明らかにする目的で、PET 撮像後に剖検を実施した 3 例において、生前の PET 画像と死後の病理所見との対応を検討した。

3. 研究の方法

(1)THK5351-PET 臨床研究

計 60 名の健常高齢者、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症、進行性核上性麻痺の患者を対象とし、THK5351 投与後 70 分間の PET スキャンを 1 年毎に実施した。同一被検者で PiB を用いた PET 検査を併せて実施し、アミロイド病理の有無を確認した。小脳を参照領域として、脳各領域における SUV 対小脳比 (SUVR) を算出し、プロブ集積量の指標とした。フォローアップ時の PET 画像を初回検査時の PET 画像と比較することによって、プロブ集積の空間的進展の有無を確認し、さらにプロブ集積速度を各脳部位で算出した。

健常高齢者 2 名、アルツハイマー病患者 2 名の計 4 名では PET 検査を短期間 (2 週間以内) に 2 度実施し、検査値の再現性を評価し

た。投与 40-60 分後の 2 回の PET 画像を重ね合わせ後、脳各領域における SUVR 値の経時的ばらつきについて調べた。

(2)画像 病理相関研究

生前に THK5351 PET 撮像を実施した計 3 名の剖検例 (アルツハイマー病 1 例、進行性核上性麻痺 2 例) において、病理組織所見と画像所見との対応について検討した。

4. 研究成果

(1)THK5351-PET 臨床研究

THK5351 投与直後からのダイナミック撮像を実施した結果、投与 40 分以降で SUVR 値が一定となった。このことから、本プロブの最適な撮像時間帯は投与 40 分以降と判断された。THK5117 と比較して、THK5351 によって得られた画像の方がコントラストの高い画像が得られ、皮質下白質からのクリアランスもより速やかであった。脳各領域における THK5351 SUVR 値を健常高齢者、軽度認知障害、アルツハイマー病患者の三群間で比較した結果、中下側頭回における SUVR 値によってアルツハイマー病群と健常高齢者の二群は感度・特異度 90% 以上で鑑別可能であった。軽度認知障害群の SUVR 値は健常高齢者とアルツハイマー病患者の中間的な値を示し、AD 病変形成が過渡期にあると考えられた。中下側頭回における THK5351 集積量は認知症重症度の指標となる ADAS-cog スコアと有意な正の相関を示した。

THK5351-PET 検査を 2 週間以内に繰り返し実施し、脳各領域の SUVR 値の再現性を評価した。その結果、2 回の検査での脳各領域における THK5351 SUVR 値は、健常高齢者、アルツハイマー病患者とともに高い相関を示した。また test-retest variability は大脳皮質領域で平均 2% 前後であり、既存のアミロイド PET プローブと遜色ない結果であった。

1~2 年間にわたる縦断的追跡評価の結果、軽度認知障害の患者群では、アミロイド陰性健常人に比べて、側頭葉内側部における THK5351 集積量の年間変化率 (+2.2%) が上昇していた。しかしながら大脳皮質領域における集積変化は健常人と同様、軽微であった。これに対し、アルツハイマー病患者群では、MMSE スコアが 20 点未満の中等度に行進した患者群で大脳皮質における THK5351 集積変化率の上昇 (平均 +2~3%/年) が顕著であった。このような大脳皮質における集積変化は、プレクリニカル・アルツハイマー病、すなわちアミロイド PET 陽性の健常認知機能高齢者でも観察された (図 1)。これに対し、アミロイド PET 陰性例では THK5351 の集積変化は軽微であった。このことから、アルツハイマー病においてはアミロイド病理の存在が大脳皮質におけるタウ関連病理の進展を加速させているものと推測された。

進行性核上性麻痺の患者では中脳および

淡蒼球における THK5351 集積が顕著であった(図2)。特に中脳におけるプローブ集積は、視覚読影によって容易に検出可能なレベルにあり、進行性核上性麻痺の診断において有用な所見と考えられた。

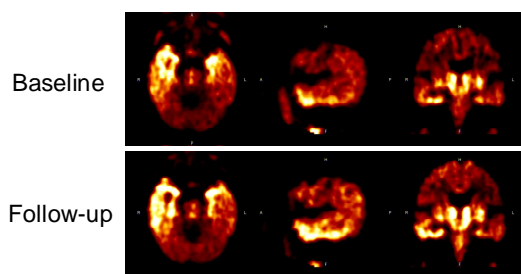


図1 アミロイド PET 陽性健常認知機能高齢者の THK5351-PET 画像(上段:初回、下段:1年後)

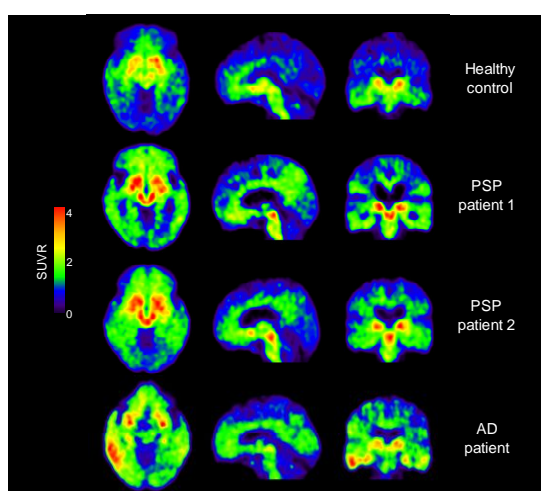


図2 健常高齢者(Healthy control)、進行性核上性麻痺(PSP)、アルツハイマー病患者(AD)の THK5351-PET 画像

(2)画像 病理相関研究

THK5351 PET 検査を生前に実施した3剖検例において、生前の画像所見と死後の病理所見との対応関係を調べた。生前の PET 画像で側頭頭頂皮質における THK5351 高集積が観察されていた患者は、剖検後にアルツハイマー病の確定診断が得られた。この患者の大脳皮質における THK5351 局所集積量は、剖検脳で測定した paired helical filament (PHF) タウ濃度と相関した。しかしながら THK5351 の集積は、タウ病変のみられない線条体においても観察された。その結合標的を明らかにするため、剖検脳を用いてオートラジオグラフィ実験を実施した。その結果、線条体における THK5351 結合はモノアミン酸化酵素 B (MAO-B) の阻害剤を加えることによって完全に阻害された。さらに剖検脳における THK5351 局所集積量は、MAO-B 濃度および GFAP 濃度と正の相関を示した。さらに進行性核上性麻痺、進行性非流暢性失語と診断された2例においても、PET 画像

と病理所見の対応関係を検討した。これらの患者の剖検脳では、ともに進行性核上性麻痺に特有の4リピートタウの病理像が観察され、病理診断は進行性核上性麻痺であった。生前の PET 画像における THK5351 集積量は、剖検脳におけるタウ蛋白蓄積量、MAO-B 濃度の両者と正の相関を示した。剖検脳のオートラジオグラフィにおいて、THK5351 の特異的結合は MAO-B 阻害剤によって完全に阻害された。以上の結果から、THK5351 は PHF タウに加えて MAO-B への結合性を有し、タウ病理像に共局在するアストログリオシスを併せて反映していると判断された。MAO-B はアストログリアのミトコンドリア外膜に強く発現していることから、反応性アストログリアを可視化するための指標となる。神経変性と密接に関連した THK5351 の集積所見は、タウオパチー以外の多様な病態においても観察されており、脳局所におけるアストログリオシスを反映した所見と考えられる。今後 THK5351 の構造改変により、MAO-B 選択的なアストログリア画像用 PET プローブを開発し、その実用化をめざしたいと考えている。また MAO-B との結合性を排除した次世代タウプローブを開発し、タウ病理像、グリオシス進展の時間的・空間的な違いを明らかにする予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 9 件)

- Harada R, Ishiki A, Kai H, Sato N, Furukawa K, Furumoto S, Tago T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Nakamura T, Yoshikawa T, Iwata R, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Yanai K, Arai H, Kudo Y, Okamura N. Correlations of ^{18}F -THK5351 PET with post-mortem burden of tau and astrogliosis in Alzheimer's disease. *J Nucl Med.* 2018; 59: 671-674. 査読有 DOI: 10.2967/jnumed.117.197426.
- Shidahara M, Thomas BA, Okamura N, Ibaraki M, Matsubara K, Oyama S, Ishikawa Y, Watanuki S, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Gonda K, Watabe H. A comparison of five partial volume correction methods for Tau and Amyloid PET imaging with ^{18}F THK5351 and ^{11}C PIB. *Ann Nucl Med.* 2017; 31: 563-569. 査読有 DOI: 10.1007/s12149-017-1185-0.
- Okamura N, Yanai K. Brain imaging: Applications of tau PET imaging. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13: 197-198. 査読有 DOI: 10.1038/nrneurol.2017.38.
- Ishiki A, Harada R, Okamura N,

Tomita N, Rowe CC, Villemagne VL, Yanai K, Kudo Y, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K. Tau imaging with [¹⁸F]THK-5351 in progressive supranuclear palsy. *Eur J Neurol*. 2017;24:130-136. 査読有

DOI: 10.1111/ene.13164.

Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Ezura M, Kobayashi M, Tano O, Mugikura S, Iwata R, Ishiki A, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by ¹⁸F-THK5351 PET. *Neurology*. 2016; 87:2309-2316. 査読有

DOI: 0.1212/WNL.0000000000003375

Harada R, Furumoto S, Tago T, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Iwata R, Tashiro M, Arai H, Yanai K, Kudo Y, Okamura N. Characterization of the radiolabeled metabolite of tau PET tracer ¹⁸F-THK5351. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 43: 2211-2218. 査読有

DOI: 10.1007/s00259-016-3453-y.

Okamura N, Harada R, Furukawa K, Furumoto S, Tago T, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Advances in the development of tau PET radiotracers and their clinical applications. *Ageing Res Rev*. 2016;30:107-113. 査読有

DOI: 10.1016/j.arr.2015.12.010.

Tago T, Furumoto S, Okamura N, Harada R, Adachi H, Ishikawa Y, Yanai K, Iwata R, Kudo Y. Structure-activity relationship of 2-arylquinolines as PET imaging tracers for tau pathology in Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2016;57:608-614. 査読有

DOI: 10.2967/jnumed.115.166652.

岡村信行, 原田龍一, 古本祥三, 中村正帆, 谷内一彦, 工藤幸司. アルツハイマー病理を標的とした分子イメージングプローブの開発. *日本薬理学雑誌* 150: 172-176, 2017 査読有

〔学会発表〕(計 12 件)

Okamura N, Harada R, Furumoto S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Structure-binding relationship of quinoline derivatives on monoamine oxidase B. The 12th Human Amyloid Imaging (HAI) meeting, January 17,

2018, Miami

岡村信行. THK5351-PET イメージングの有用性と課題. 第 36 回日本認知症学会学術集会 2017 年 11 月 24 日 ANA クラウンプラザホテル金沢

岡村信行. 認知症を標的とした分子イメージングプローブ開発の現状. 第 60 回日本脳循環代謝学会学術集会 2017 年 11 月 3 日 千里ライフサイエンスセンター

Okamura N. Amyloid and Tau Imaging in Neurodegenerative Diseases. XXIII World Congress of Neurology, September 18, 2017, Kyoto

岡村信行. 認知症を標的とした分子イメージングプローブ開発の現状. 第 32 回日本老年精神医学会 2017 年 6 月 15 日 ウィンクあいち 名古屋

Okamura N. Imaging tau and astrocyte with ¹⁸F-THK5351 - analysis of autopsy cases -. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, June 12, 2017, Denver

Okamura N. Novel tracer development and potential application for movement disorders. 3rd Taiwan International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, March 19, 2017, Taipei

Okamura N, Harada R, Ishiki A, Furukawa K, Kikuchi A, Hasegawa T, Aoki M, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Longitudinal analysis of [¹⁸F]THK5351 tau PET images in patients with Alzheimer's disease and corticobasal syndrome. CTAD 2016, December 10, 2016, San Diego

岡村信行. Impact of tau PET on dementia research. 第 56 回日本核医学会学術総会, 2016 年 11 月 5 日, 名古屋国際会議場

Okamura N, Ishiki A, Furukawa K, Harada R, Tomita N, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. [¹⁸F]THK5351 retention is associated with the progression of brain atrophy in patients with Alzheimer's disease. AAIC 2016, July 22-28, 2016, Toronto

Okamura N. Recent clinical studies with THK tau tracers. SNMMI 2016 Annual Meeting, June 13, 2016, San Diego

岡村信行. アルツハイマー病の PET 診断. 第 11 回日本分子イメージング学会総会・学術集会 2016 年 5 月 28 日 神戸国際会議場

〔図書〕(計 2 件)

Okamura N, Harada R, Furumoto S,

Kudo Y. Tau PET in neurodegenerative diseases manifesting dementia. Neuroimaging Diagnosis for Alzheimer's Disease and Other Dementias. Edited by Hiroshi Matsuda, Takashi Asada, Aya Midori Tokumaru, Springer, p.199-210, 2017

岡村信行,原田龍一,工藤幸司.タウ PET イメージングの最近の進歩. Annual Review 神経 2017 p47-53. 中外医学社

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: Monoamine oxidase B binders for use in the treatment and the diagnostic of alzheimer disease

発明者: 古本祥三、工藤幸司、岡村信行、原田龍一

権利者: クリノ株式会社

種類: 特許

番号: W02017103257A1

出願年月日: 2017 年 6 月 22 日

国内外の別: 国外

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

岡村 信行 (OKAMURA, Nobuyuki)

東北医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号: 40361076

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

古川 勝敏 (FURUKAWA, Katsutoshi)

東北医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号: 30241631

田代 学 (TASHIRO, Manabu)

東北大学・サイクロトロン RI センター・教授

研究者番号: 00333477

(4)研究協力者

原田 龍一 (HARADA, Ryuichi)

古本 祥三 (FURUMOTO, Shozo)

工藤 幸司 (KUDO, Yukitsuka)