

令和 2 年 3 月 19 日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26117003

研究課題名(和文) 蛋白特異的PETイメージングによる神経回路破綻機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of neural network disruption mechanisms by protein specific PET imaging

研究代表者

谷内 一彦(Yanai, Kazuhiko)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50192787

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 100,300,000円

研究成果の概要(和文)：タンパクの蓄積過程を生体で計測するPET検査は、疾患特異的な病変を発症前段階で検出することを可能とし、また上記タンパク質を標的とした治療薬開発におけるサロゲートマーカーとしても活用可能である。本研究では、健常高齢者、軽度認知障害、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症などの様々な神経変性疾患の患者を対象として、タンパク特異的プローブを用いたPET検査とタンパク質特異的プローブの開発を実施した。東北大学で開発したタウPETプローブ[18F]THK-5351はタウ以外にアストロサイトに発現するモノアミン酸化酵素B(MAO-B)に結合し、神経炎症も合わせて捉えていることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究期間にタウ病変を画像化するためのPETプローブが開発され、世界中で研究が進められている。PET画像が真にタウの病理を反映しているのを検証するのは研究を進めていく上で重要な課題である。本研究では、3名の画像病理相関の症例を蓄積し、[18F]THK-5351の画像の意味を明らかにした。その結果、選択的なタウPETプローブの必要性、そして神経変性疾患において神経炎症が局所的にダイナミックに変化していることが明らかとなった。より選択的なPETプローブを開発することでより詳細な現象を捉えられることが期待され、本研究は国際的に高く評価されて、ALZFORUMのタウPETプローブとして紹介されている。

研究成果の概要(英文)：We performed the investigation of clinical utility of [18F]THK-5351 in neurodegenerative diseases such as tauopathies and validation studies of PET images such as imaging-pathology correlations. Recent validation studies revealed that dominant off-target substrate of [18F]THK-5351 was monoamine oxidase-B (MAO-B), suggesting that [18F]THK-5351 PET has limited utility for selective detection of tau pathology. The aim of study was to develop next generation of selective tau PET tracers, which showed no off-target binding. We synthesized about 200 compounds and screened using the binding assay for tau aggregates from AD and recombinant MAO-B. After identifying candidates for further evaluation of F-18 labeled compounds, we performed in vitro autoradiography using human brain tissues, led to the discovery of F-18 labeled compounds, a promising tau PET tracer candidate that was shown to have a selective binding profile to tau without off-target binding and suitable pharmacokinetics.

研究分野：薬理学、放射線科学

キーワード：老化 脳神経疾患 認知症 トランスレーショナルリサーチ イメージング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

コンフォメーション病では、アミロイド、タウ、シヌクレインなどのタンパク質の脳内濃度が発症前から高まり、神経変性やシナプス障害の原因となる。これらのタンパク質の蓄積過程を生体で計測する PET 検査は、疾患特異的な病変を発症前段階で検出することを可能とし、また上記タンパク質を標的とした治療薬開発におけるサロゲートマーカーとしても活用可能である。したがって将来的には早期治療介入による発症抑止に大きく貢献する技術として期待されている。研究代表者らは世界に先駆けてタウ選択的 PET プローブの開発に着手し、コントラストに優れた ^{18}F THK-5351 を開発した。

2. 研究の目的

本研究では、健常高齢者、軽度認知障害、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症などの様々な神経変性疾患の患者を対象として、タンパク質特異的プローブを用いた PET 検査を実施し、アミロイド、タウ蛋白の脳内蓄積量を計測し、各タンパク質蓄積の時間的・空間的進展の相違を明確化することで、脳タンパク質老化がもたらす神経回路破綻機序の解明をめざす。さらにこれと並行して、研究グループが保有する化合物ライブラリー等を利用して、シヌクレインや TDP43 などのミスフォールディング蛋白質を選択的に検出することを可能にする新たな生体用プローブの探索を進め、PET プローブとしての実用化をめざすことを目的とする。

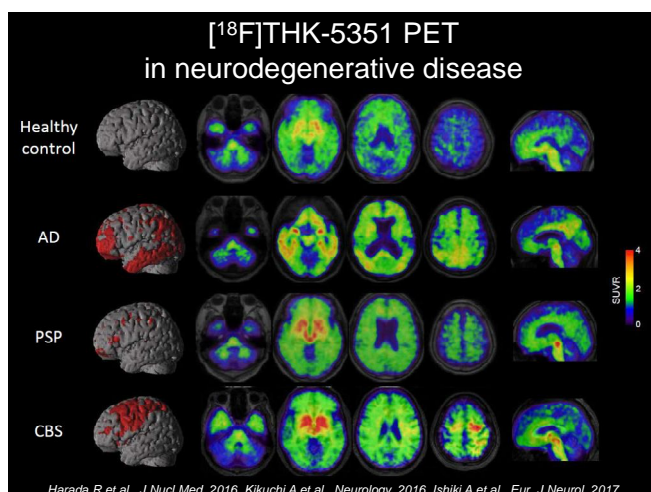
3. 研究の方法

健常高齢者、軽度認知障害、アルツハイマー病患者、非アルツハイマー型タウオパチーの計 100 名の被検者を対象に ^{11}C PiB、 ^{18}F THK-5351 を用いた PET 検査を実施する。蛋白蓄積量とその分布の変化を縦断的に追跡し、アミロイド、タウの各タンパク質蓄積速度を測定する。また MRI 画像の解析を通じて脳萎縮変化も縦断的に評価する。 ^{18}F THK-5351、 ^{11}C PiB の脳局所集積量と脳萎縮との相関性の有無を調べ、さらに各認知機能や認知症重症度とアミロイド、タウ蛋白蓄積量との相関性を調べる。剖検例が出た場合には、画像病理相関研究によりその選択性を評価する。

新規 PET プローブの開発においては、ミスフォールディング蛋白質に対して結合親和性が高く、かつ A β ・タウ蛋白に対する結合親和性が相対的に低い化合物を探索する。化合物の患者脳標本上で結合の有無を顕微鏡下で評価し、結合選択性に優れたプローブを探索し、脳血液関門透過性に優れた化合物をスクリーニングする。ヒット化合物が見つかった場合には、化合物の最適化を推し進め、 ^{18}F 標識化合物を用いて、詳細な結合特性と体内動態の評価を実施する。

4. 研究成果

最初に 4 名の被検者において、 ^{18}F THK-5351 PET 検査を短期間で 2 度実施することによって、計測値の再現性を確認した。続いて、昨年度までに PET 検査を実施済の被検者 (アルツハイマー病 (AD) 患者 10 名、軽度認知障害 (MCI) 5 名、健常認知機能の高齢者 7 名、皮質基底核症候群 (CBS) 患者 5 名) において 2 回目の PET 計測を実施し、脳各領域における集積量の年間変化率を算出した。MCI 群では海馬傍回における ^{18}F THK-5351 集積量の年間変化率 (+2.2%) が上昇していたものの、大脳皮質領域における集積量変化は軽微であった。AD 患者群では MMSE スコア 20 点未満の中等度進行群で大脳皮質における ^{18}F THK-5351 集積上昇 (平均 +2~3%/年) が認められた。一方、5 名の CBS 患者では、中心前回付近での集積上昇 (平均 +5%/年) が顕著であり、AD 患者とは集積変化部位が異なることから、疾患特異的な病理変化を検出できていることが強く示唆された。認知機能正常のアミロイド PET 陽性例 (プレクリニカル AD) においても、側頭頭頂皮質における ^{18}F THK-5351 集積上昇 (+4.8%) が認知機能障害の進行とともに観察され、 ^{18}F THK-5351 集積で反映される AD 病変の進行が脳機能障害の進行と密接に関連していると考えられた。



生前の画像所見と病理所見との対応を検討するため、 ^{18}F THK-5351 PET を実施した AD 患者 1 名、進行性核上性麻痺 2 名において病理解剖を実施した。その結果、大脳皮質における ^{18}F THK-5351 局所集積量が PHF-tau 濃度と高い相関を示すことが確認された、一方で ^{18}F THK-5351 局所集積量はアストロサイトに主に発現している MAO-B 濃度とも相関することから、タウ病理像に共同在するアストロサイトの増殖も併せて反映している可能性が考えられた。

剖検脳の解析において、タウの蓄積と神経炎症 (特に、アストログリオシス) が脳の分布的にも密接に関わっていることが明らかとなったが、その時系列な関係は不明である。それを

明らかにするために、アストログリオシス(MAO-B)に選択的な PET プローブとタウに選択的な PET プローブの開発に着手した。化合物合成ならびにスクリーニングを実施し、MAO-B への結合親和性および結合選択性に優れた新規プローブ候補化合物を見出した。同化合物は [¹⁸F]THK5351 を上回る優れた体内動態特性を示し、急性毒性試験において臨床応用可能な安全域を有していた。さらに、カセット式の汎用自動合成装置 FASTLab を用いて [¹⁸F]標識合成にも成功した。また、タウに対する化合物に関しても結合選択性に優れ、薬物動態にも優れる臨床候補化合物を同定した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 23 件)

1. Ezura M, Kikuchi A, Ishiki A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, Watanuki S, Funaki Y, Hiraoka K, Baba T, Sugeno N, Oshima R, Yoshida S, Kobayashi J, Kobayashi M, Tano O, Nakashima I, Mugikura S, Iwata R, Taki Y, Furukawa K, Arai H, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Takeda A, Aoki M. Longitudinal changes in 18F-THK5351 PET in corticobasal syndrome. *Eur J Neurol*. 2019. doi: 10.1111/ene.13966.
2. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Yanai K. Imaging Protein Misfolding in the Brain Using β -Sheet Ligands. *Front Neurosci*. 2018 Aug 21;12:585. doi: 10.3389/fnins.2018.00585. eCollection 2018.
3. Ishiki A, Harada R, Kai H, Sato N, Totsune T, Tomita N, Watanuki S, Hiraoka K, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Furumoto S, Tashiro M, Sasano H, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Furukawa K, Okamura N, Arai H. Correlations of ¹⁸F-THK5351 PET with post-mortem burden of tau and astrogliosis in Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2018. Jun 29;6(1):53. doi: 10.1186/s40478-018-0556-7.
4. Yokoi T, Watanabe H, Yamaguchi H, Bagarinao E, Masuda M, Imai K, Ogura A, Ohdake R, Kawabata K, Hara K, Riku Y, Ishigaki S, Katsuno M, Miyao S, Kato K, Naganawa S, Harada R, Okamura N, Yanai K, Yoshida M, Sobue G. Involvement of the Precuneus/Posterior Cingulate Cortex Is Significant for the Development of Alzheimer's Disease: A PET (THK5351, PiB) and Resting fMRI Study. *Front Aging Neurosci*. 2018 Oct 5;10:304. doi: 10.3389/fnagi.2018.00304. eCollection 2018.
5. Iwata R, Pascali C, Terasaki K, Ishikawa Y, Furumoto S, Yanai K. Practical microscale one-pot radiosynthesis of 18 F-labeled probes. *J Labelled Comp Radiopharm*. 2018 Jun 15;61(7):540-549. doi: 10.1002/jlcr.3618.
6. 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 18F-THK5351 PET with post-mortem burden of tau and astrogliosis in Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2018 Apr;59(4):671-674. doi: 10.2967/jnumed.117.197426.
7. Okamura N, Yanai K. Brain imaging: Applications of tau PET imaging. *Nat Rev Neurol*. 2017 Apr;13(4):197-198. doi: 10.1038/nrneurol.2017.38.
8. Lee H, Seo S, Lee SY, Jeong HJ, Woo SH, Lee KM, Lee YB, Park KH, Heo JH, Yoon CW, Kang JM, Cho J, Okamura N, Furumoto S, Yanai K, Na DL, Ido T, Villemagne VL, Noh Y. [¹⁸F]THK-5351 PET Imaging in Patients With Semantic Variant Primary Progressive Aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2018 Jan-Mar;32(1)62-69. doi: 10.1097/WAD.0000000000000216.
9. Kang JM, Lee SY, Seo S, Jeong HJ, Woo SH, Lee H, Lee YB, Yeon BK, Shin DH, Park KH, Kang H, Okamura N, Furumoto S, Yanai K, Villemagne VL, Seong JK, Na DL, Ido T, Cho J, Lee KM, Noh Y. Tau positron emission tomography using [¹⁸F]THK-5351 and cerebral glucose hypometabolism in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2017 Nov;59:210-219. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.08.008.
10. Sedjahtera A, Gunawan L, Bray L, Hung LW, Parsons J, Okamura N, Villemagne VL, Yanai K, Liu XM, Chan J, Bush AI, Finkelstein DI, Barnham KJ, Cherny RA, Adlard PA. Targeting metals rescues the phenotype in an animal model of tauopathy. *Metalomics*. 2018 Sep 19; 10(9):1339-1347. doi: 10.1039/c8mt00153g.
11. Shimozawa A, Ono M, Takahara D, Tarutani A, Imura S, Masuda-Suzukake M, Higuchi M, Yanai K, Hisanaga SI, Hasegawa M. Propagation of pathological β -synuclein in marmoset brain. *Acta Neuropathol Commun*. 2017 Feb 2;5(1):12. doi: 10.1186/s40478-017-0413-0.
12. Arakawa Y, Nai Y, Shidahara M, Furumoto S, Seki C, Okamura N, Tashiro M, Kudo Y, Yanai K, Gonda K, Watabe H. Prediction of the clinical standardized uptake value ratio in amyloid PET imaging using a bio-mathematical modeling approach towards the efficient development of a radioligand. *J Nucl Med*. 2017 Aug;58(8):1285-1292. doi: 10.2967/jnumed.116.183566.

13. 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. doi: 10.1111/ene.13164.
14. 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 Nov 29;87(22):2309-2316. DOI:10.1212/WNL.0000000000003375
15. Lockhart SN, Baker SL, Okamura N, Furukawa K, Ishiki A, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y, Harada R, Tomita N, Hiraoka K, Watanuki S, Jagust WJ. Dynamic PET Measures of Tau Accumulation in Cognitively Normal Older Adults and Alzheimer's Disease Patients Measured Using [¹⁸F]THK-5351. *PLoS One*. 2016 Jun 29;11(6):e0158460. doi: 10.1371/journal.pone.0158460. eCollection 2016.
16. Harada R, Furumoto S, Tago T, Katsutoshi F, 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(12):2211-2218. DOI:10.1007/s00259-016-3453-y
17. 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 Sep;30:107-113. DOI:10.1016/j.arr.2015.12.010
18. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Characteristics of Tau and Its Ligands in PET Imaging. *Biomolecules*. 2016; 6: 7. doi: 10.3390/biom6010007.
19. 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. doi: 10.2967/jnumed.115.166652.
20. Tago T, Furumoto S, Okamura N, Harada R, Adachi H, Ishikawa Y, Yanai K, Iwata R, Kudo Y. Preclinical Evaluation of [¹⁸F]THK-5105 Enantiomers: Effects of Chirality on Its Effectiveness as a Tau Imaging Radiotracer. *Mol Imaging Biol*. 2016; 18: 258-266. doi: 10.1007/s11307-015-0879-8.
21. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Tago T, Hiraoka K, Watanuki S, Shidahara M, Miyake M, Ishikawa Y, Matsuda R, Inami A, Yoshikawa T, Funaki Y, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. ¹⁸F-THK5351: A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary Pathology in Alzheimer's Disease. *J Nucl Med*. 2016; 57: 208-214. doi: 10.2967/jnumed.115.164848.
22. Ishiki A, Okamura N, Furukawa K, Furumoto S, Harada R, Tomita N, Hiraoka K, Watanuki S, Ishikawa Y, Tago T, Funaki Y, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Longitudinal Assessment of Tau Pathology in Patients with Alzheimer's Disease Using [¹⁸F]THK-5117 Positron Emission Tomography. *PLoS One*. 2015; 10: e0140311. doi: 10.1371/journal.pone.0140311. eCollection 2015.
23. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Hiraoka K, Watanuki S, Shidahara M, Miyake M, Ishikawa Y, Matsuda R, Inami A, Yoshikawa T, Tago T, Funaki Y, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. [¹⁸F]THK-5117 PET for assessing neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42: 1052-1061. doi: 10.1007/s00259-015-3035-4.

[学会発表](計 32 件)

1. Harada R et al、Discovery of [¹⁸F]SMBT-1: a novel selective MAO-B PET tracer for imaging astrogliosis、The 12th Human Amyloid Imaging (HAI) meeting、2019 年
2. Okamura N. PET imaging of neuropathology in Alzheimer's disease. 3th International Symposium on Molecular Imaging、八幡大学(キューバ)、2019 年
3. Harada R et al、Pathological correlates of [¹⁸F]THK-5351 in tauopathies、WFNMB2018、2018 年
4. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Arai H, Kudo Y, Yanai K. Development of selective tau and MAO-B PET through compound optimization of [¹⁸F]THK-5351. WCP2019、2018 年
5. Okamura N, Harada R, Ishiki A, Furumoto S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Potential application of ¹⁸F-THK5351 and its derivatives for PET imaging of astrogliosis in human brain. AAIC 2018、シカゴ、2018 年
6. Okamura N. Toward the development of novel imaging agents for protein misfolding diseases. 2018 International Conference on Neurodegenerative Disorders, CGMH、台

北、2018年

7. Harada R, Ishiki A, Kai H, Furukawa K, Furumoto S, Tashiro M, Kitamoto T, Kudo Y, Yanai K, Arai H, Okamura N. Imaging-autopsy correlation of ^{18}F -THK5351 in typical and atypical cases of progressive supranuclear palsy. The 11th Human Amyloid Imaging (HAI) meeting, 2018年
8. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Yoshikawa T, Kudo Y, Yanai K, Development of a lanthanide complex labeled β -sheet ligand for high-throughput screening using time-resolved fluorescence method. 第90回日本薬理学会年会、2017年
9. Harada R, Hayakawa Y, Ezura M, Furumoto S, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y, Okamura N. Successful reduction of off-target binding of quinoline derivatives as tau-selective PET tracers. AAIC 2017, July 19, 2017年
10. Okamura N. Amyloid and Tau Imaging in Neurodegenerative Diseases. XXIII World Congress of Neurology, 2017年
11. Okamura N. Imaging tau and astrocyte with ^{18}F -THK5351 - analysis of autopsy cases -. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2017年
12. 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年
13. Harada R, Ishiki A, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Arai H, Yanai K, Kudo Y, Okamura N. Characterizing the "off-target" binding of ^{18}F -THK5351 in Alzheimer's disease: correlation between ante-mortem and postmortem findings. The 10th Human Amyloid Imaging (HAI) meeting, 2017年
14. Yanai K, Harada R, Okamura N. Advances of the Development of Tau PET Radiotracers and Their Clinical Application. CINP2016, 2016年
15. Okamura N. Novel PET Probes for Imaging of Tau in Alzheimer's Disease. Symposium of Medical Imaging - PET/MR and Molecular Images, 2016年
16. Okamura N. Development of THK tau tracers. Tau PET Futures Meeting, 2016年
17. Okamura N, Ishiki A, Furukawa K, Harada R, Tomita N, Furumoto S, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. [^{18}F]THK5351 retention is associated with the progression of brain atrophy in patients with Alzheimer's disease. AAIC 2016, 2016年
18. Okamura N. Recent clinical studies with THK tau tracers. SNMMI 2016 Annual Meeting, 2016年
19. Okamura N. Tau imaging. AONeuro Symposium - Neurotrauma, February 28, 2016年
20. Okamura N. Tau PET Imaging. Current status and future directions. Mind Brain Conference "From Molecules to the Universe: Advancing Biomedical Sciences and Engineering", February 24, 2016年
21. Okamura N, Kikuchi A, Furukawa K, Ishiki A, Harada R, Hasegawa T, Takeda A, Furumoto S, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Aoki M, Arai H, Kudo Y. Distinct patterns of [^{18}F]THK-5351 retention in AD and non-AD tauopathies. The 10th Human Amyloid Imaging (HAI) meeting, 2016年
22. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Furukawa K, Ishiki A, Iwata R, Tashiro M, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Metabolite analysis of tau PET tracer [^{18}F]THK-5351. The 10th Human Amyloid Imaging (HAI) meeting, January 14, 2016,
23. Okamura N. Experience with Tau PET. Busan Paik Hospital Neurodegenerative Disease Symposium, 2015年
24. Okamura N. Tau PET imaging with THK tau tracers. 2015 IPA 17th International Congress, 2015年
25. Yanai K, Okamura N. Molecular PET imaging of tau pathology in Alzheimer disease using THK tracers. 1st International Symposium of Brain Protein Aging and Dementia Control, 2015年
26. Okamura N. PET imaging of misfolded proteins in Alzheimer's disease. Tohoku Forum for Creativity: Frontier of Brain Science Satellite Symposium "Neuroimaging and its impact on our lives", 2015年
27. Harada R, Okamura N, Furumoto S, Ishiki A, Furukawa K, Tomita N, Tago T, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Validation of the binding specificity of tau PET tracer [^{18}F]THK-5351 on postmortem human brain samples. AAIC 2015, 2015年
28. Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, Harada R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Distribution of tau pathology in the patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease measured with [^{18}F]THK-5351 PET. AAIC 2015, 2015年
29. Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Harada R, Iwata R, Tashiro M, Yanai K, Arai H, Kudo Y. PET imaging of tau pathology in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with [^{18}F]THK-5351. SNMMI 2015 Annual Meeting, 2015年

30. Okamura N. Tau imaging in dementia. Molecular Imaging of Dementia: Beyond Amyloid PET, SNMMI 2015 Annual Meeting, 2015 年
31. Tago T., Furumoto S., Okamura N., Harada R., Adachi H., Ishikawa Y., **Yanai K.**, Iwata R., Kudo Y., Preclinical characterization of [¹⁸F]THK-5117 enantiomers as a PET tau probe for tau pathology in Alzheimer's disease, 21st International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Columbia, 2015 年
32. Tago T., Furumoto S., Okamura N., Harada R., Adachi H., Ishikawa Y., **Yanai K.**, Iwata R., Kudo Y., Chirality of [¹⁸F]THK-5105 affects its preclinical characteristics as a PET tau imaging probe, 9th Human Amyloid Imaging, 2015 年

〔図書〕(計 2 件)

1. 原田龍一、岡村信行、古本祥三、**谷内一彦**、PETを用いた脳タンパク質の可視化 **細胞**：特集「脳タンパク質老化と認知症制御」、ニュー・サイエンス社、Vol60(6):295-298, 2018
2. 原田龍一、岡村信行、古本祥三、**工藤幸司**、**谷内一彦**。最新医学：特集「認知症」診断・バイオマーカー タウイメージング 18F-THK5351、最新医学社、71巻3月増刊:595-600, 2016

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称：モノアミンオキシダーゼBイメージングプローブ
発明者：原田龍一、古本祥三、**工藤幸司**、岡村信行
権利者：同上
種類：特許
番号：P260496
出願年：2018
国内外の別： 国内

名称：アンバーコドンを用いたポジトロン標識タンパク質合成法
発明者：原田龍一、岩田錬、古本祥三、谷内亜衣、**谷内一彦**
権利者：同上
種類：特許
番号：特願 2017-219798
出願年：2017
国内外の別： 国内

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：田代 学

ローマ字氏名：Tashiro Manabu

所属研究機関名：東北大学

部局名：サイクロトロンラジオアイソトープセンター

職名：教授

研究者番号(8桁)：00333477

(2)研究協力者

研究協力者氏名：岡村 信行

ローマ字氏名：Okamura Nobuyuki

研究協力者氏名：古本 祥三

ローマ字氏名：Furumoto Shozo

研究協力者氏名：原田 龍一

ローマ字氏名：Harada Ryuichi