

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2019～2022

課題番号：19KK0212

研究課題名（和文）神経変性疾患における蛋白特異的PET分子イメージング法の開発

研究課題名（英文）Development of protein-specific PET molecular imaging in neurodegenerative disorders

研究代表者

谷内 一彦 (Yanai, Kazuhiko)

東北大学・医学系研究科・名誉教授

研究者番号：50192787

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,200,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者らは反応性アストロサイトに高発現するモノアミン酸化酵素B（MAO-B）に選択的なPETプローブ[18F]SMBT-1を新たに開発した。本研究開発では国際共同研究により、[18F]SMBT-1のヒト初期投与試験を豪メルボルン大学で実施し、その安全性および有用性を明らかにすることを目的とした。その結果、[18F]SMBT-1のヒトにおける安全性およびMAO-Bにおける選択性が実証された。さらに、[18F]SMBT-1の結合の増加はアミロイドが蓄積している認知機能正常な状態（Preclinical AD）から観察され、アストログリオーシスは病初期から顕在化していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アストログリオーシスのバイオマーカーはアルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患において病態解明や疾患修飾薬のサロゲートマーカーとして有用であると考えられ、ヒトに利用できるものが求められていた。本研究により[18F]SMBT-1がヒトにおいてMAO-Bに選択的であることが実証された。また、Preclinical ADという病初期からアストログリオーシスが顕在化していることを見出し、今後病態解明や疾患修飾薬の評価などの応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：We have developed a novel PET tracer, [18F]SMBT-1, which is selective for monoamine oxidase B (MAO-B) highly expressed in reactive astrocytes. First-in-human study of [18F]SMBT-1 was conducted at the University of Melbourne, Australia, in an international collaborative study to clarify its safety and usefulness. The results confirmed the safety of [18F]SMBT-1 and its selectivity against MAO-B in humans. Furthermore, elevated [18F]SMBT-1 binding was observed from the cognitively normal in the presence of amyloid accumulation (Preclinical AD), indicating that astrogliosis is manifested from the early stage of the disease.

研究分野：薬理学

キーワード：分子イメージング 神経変性疾患 ミスフォールディング グリオーシス PET

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

(1) アルツハイマー病患者数は全世界的に増加傾向にあり、その予防的対策が急務とされている。アルツハイマー病の二大病理所見である老人斑(アミロイド) 神経原線維変化(タウ)はPETプローブ開発研究の進展により生体画像化が実現した。グリオシスはアミロイドやタウなどのミスフォールディング蛋白の蓄積と神経細胞死を結び付ける介在因子として有力である。グリオシスはアルツハイマー病だけでなく、様々な神経変性疾患と関わっており、神経病理学的にミスフォールディングタンパク質の近傍に出現するが、グリア細胞(アストロサイト・ミクログリア)がいかなる時期に神経細胞に傷害的に作用するかは不明である。したがって、生体脳において個々のグリア病変を画像化し、ミスフォールディング蛋白質の蓄積や神経変性マーカーとの関連性を明らかにすることが神経変性疾患の病態解明および治療薬開発において重要となる。グリオシスの有力な標的の一つにアストロサイトのミトコンドリア外膜に発現するモノアミン酸化酵素B(MAO-B)がある。MAO-Bを認識するプローブとしてMAO-B阻害薬セレギリンの<sup>11</sup>C標識体である[<sup>11</sup>C]deuterium-L-deprenyl(DED)が臨床応用されており、アルツハイマー病発症初期における結合上昇は確認されているが、発症後期では健常高齢者と差を認めないとされている。しかし、アルツハイマー病患者の剖検脳では高度なグリオシスが確認されているため、これは感度不足によるものだと考えられる。

(2) 我々はタウPETプローブとして[<sup>18</sup>F]THK-5351を開発して国際展開を図り臨床応用を進めてきたが<sup>1)</sup>、妥当性の検証研究により[<sup>18</sup>F]THK-5351がMAO-Bと強く結合することが判明した<sup>2)</sup>。タウ選択的PETプローブの開発という当初の目的から外れた結果となったが、MAO-Bを高発現するアストログリオシスが顕著な神経変性疾患のグリア病変を既存のプローブよりも高感度に検出可能であることがわかり、MAO-B画像化の高い臨床的有用性が示されたことが本研究を提案する動機となっている。我々はこれまでの研究で[<sup>18</sup>F]THK-5351をリード化合物として、化合物の最適化をすすめることでMAO-Bに選択的なPETプローブ[<sup>18</sup>F]SMBT-1を開発することに成功し(図1)安全性試験も完了した<sup>3)</sup>。[<sup>18</sup>F]SMBT-1がMAO-B選択的プローブであることを検証する上で重要なステップは、ヒトにおけるブロッキング研究、すなわちMAO-B阻害薬であるセレギリンの服用前後でPET撮像を実施し、セレギリン服用後に[<sup>18</sup>F]SMBT-1の特異的結合が消失することを確認することであった。このようなデザインの臨床研究を日本国内で実施することは難しく、[<sup>18</sup>F]THK-5351の臨床研究においてブロッキング研究の実績があるメルボルン大学との共同研究が必要と考えられた。

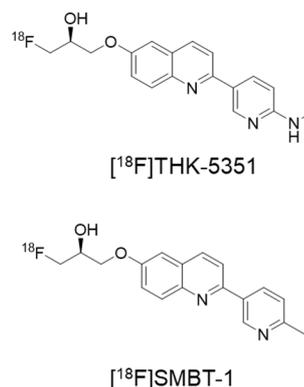


図1 [<sup>18</sup>F]THK-5351と[<sup>18</sup>F]SMBT-1の構造式

### 2. 研究の目的

本研究の目的は健常高齢者(CN)およびアルツハイマー病(AD)患者を対象とした臨床PET研究を実施し、[<sup>18</sup>F]SMBT-1のバイオマーカーとしての有用性を確立する。アミロイド、タウPETとアストログリオシスPETの縦断研究により、神経変性疾患におけるミスフォールディング蛋白質とアストログリオシスの病態形成における関係を明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

(1) 本研究ではまず豪メルボルン大学に[<sup>18</sup>F]SMBT-1の注射剤製造法を移植し、ヒト初期投与試験を実施し、[<sup>18</sup>F]SMBT-1の安全性を評価した。

(2) CNおよびAD、9名を対象にMAO-Bに対して不可逆的かつ選択的な阻害薬セレギリンを朝食後と昼食後に5mgずつ5日間内服後に、[<sup>18</sup>F]SMBT-1PETを施行し、ベースラインと比較して、[<sup>18</sup>F]SMBT-1のMAO-Bに対する選択性を評価した。

(3) 対象を拡大し、CN、55名、軽度認知障害(MCI)、12名、AD、8名について[<sup>18</sup>F]SMBT-1検査を実施した。同一被験者は全例、神経心理検査、アミロイドPETを実施し、そのうち72名はタウPET([<sup>18</sup>F]MK-6240あるいは[<sup>18</sup>F]PI-2620)およびMRI検査を実施した。アミロイドはCentiloidを用いて評価した。20CLを閾値にして、高アミロイド(Aβ+)、低アミロイド(Aβ-)と分類した。タウPETはmeta-temporal composite領域(嗅内皮質、扁桃核、海馬、海馬傍回、紡錘状回、中下側頭回)のSUVR(小脳皮質を参照領域)がそれぞれ1.19([<sup>18</sup>F]MK-6240)、1.20([<sup>18</sup>F]PI-2620)を閾値として高タウ(T+)、低タウ(T-)と分類した。[<sup>18</sup>F]SMBT-1は投与60-80分後の各領域のSUV値について皮質下白質を参照領域としてSUVRとして半定量評価をした。

## 4. 研究成果

### (1) $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$ のヒト初期投与試験

東北大学で確立した $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  の注射剤製造法を豪メルボルン大学に移植し、安定して高比放射能 ( $>400 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$ ) な $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  の注射剤の供給を可能にした。 $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  の投与による有害事象は発生しなかった。

### (2) $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$ の選択性評価

不可逆かつ選択的な MAO-B 阻害薬セレギリンにより *In vivo* における $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  の選択性を評価した。これまでに同一のプロトコルで $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$  の評価を実施している。 $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$  ではセレギリン内服後では大脳皮質が $\sim 63\%$ 、内側側頭葉が $\sim 71\%$ 、基底核が $\sim 82\%$ 、小脳皮質が $\sim 54\%$ 、ベースライン画像と比較してシグナルが減少した。最も重要なことは、CN と AD で統計学的差は認められなかったが、セレギリン内服後の PET 画像において AD では大脳皮質においても残存するシグナルが確認されることであり、これはタウに対する結合によるものだと考えられた。AD 剖検脳切片を用いて MAO-B 阻害薬存在下で *In vitro* オートラジオグラフィーを実施すると MAO-B への結合は消失し、タウへの結合が確認できる<sup>3)</sup>。一方、 $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  ではすべての領域において 85% 以上のシグナルが減少し、CN と AD でシグナルの減少に差がなかった (図 2)<sup>4)</sup>。以上のことから、 $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  は *In vivo* において MAO-B に選択的に結合していることが実証された。

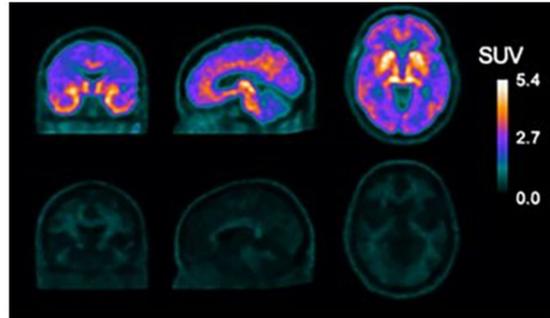


図2 ベースライン(上)とセレギリン内服後の $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  PET画像 (文献4から引用)

### (3) アストログリオシス、アミロイド、タウ、脳萎縮との関係

$\text{A}\beta\text{-CN}$  と比較して、 $\text{A}\beta\text{-MCI}$  グループは $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  の結合に統計学的な差は認められなかった。一方、 $\text{A}\beta\text{-AD}$  グループはいくつかの領域で $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  の結合は統計学的有意差をもって高かった。最も興味深かったのは、 $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  の結合は $\text{A}\beta\text{-CN}$  と比較して  $\text{A}\beta\text{-CN}$  (Preclinical AD) で統計学的有意差をもって高かったことである (図 3)<sup>5)</sup>。すなわち、アストログリオシスはアミロイドが蓄積しているが認知機能障害が起きていない病初期において顕在化していることを示唆している。全グループを入れて解析すると、 $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  の結合はタウよりもアミロイドと高い相関を認めた。一方で、 $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  の結合は脳体積とは相関を認めなかった。また、いくつかの領域 (前頭葉、外側側頭葉、supramarginal gyrus) の $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  の結合は神経心理検査の MMSE と AIBL PACC と負の相関を認めた。

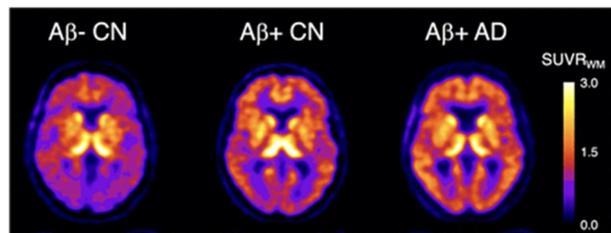


図3  $\text{A}\beta\text{-CN}$ 、 $\text{A}\beta\text{-CN}$ 、 $\text{A}\beta\text{-AD}$  患者の $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  PET画像 (文献5から引用)

以下に重要な成果をまとめた。

$[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  はヒトにおいて MAO-B を選択的に画像化できる PET 薬剤であった。

$\text{A}\beta\text{-AD}$  だけでなく、 $\text{A}\beta\text{-CN}$  においても  $\text{A}\beta\text{-CN}$  と比較して  $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  の結合が高いことが明らかとなった。

いくつかの領域において、 $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  の結合はアミロイドの蓄積量と高い関連を認めた。増加した $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  の結合は Preclinical AD ( $\text{A}\beta\text{-CN}$ ) のステージで検出可能であり、AD continuum におけるアストログリオシスのサロゲートマーカーとして有用であることが示唆された。

今回の検討は横断的な $[^{18}\text{F}]\text{SMBT-1}$  PET 研究により得られたものであり、今後は縦断研究により個人レベルでのアストログリオシスの変化を明らかにしていく必要がある。

### <引用文献>

- 1) 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.  $^{18}\text{F}\text{-THK5351}$ : A Novel PET Radiotracer for Imaging Neurofibrillary

- Pathology in Alzheimer Disease. *J Nucl Med.* 2016 Feb;57(2):208-14.
- 2) 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 <sup>18</sup>F-THK5351 PET with Postmortem Burden of Tau and Astrogliosis in Alzheimer Disease. *J Nucl Med.* 2018 Apr;59(4):671-674.
  - 3) Harada R, Hayakawa Y, Ezura M, Lersdirisuk P, Du Y, Ishikawa Y, Iwata R, Shidahara M, Ishiki A, Kikuchi A, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Furumoto S, Okamura N. <sup>18</sup>F-SMBT-1: A Selective and Reversible PET Tracer for Monoamine Oxidase-B Imaging. *J Nucl Med.* 2021 Feb;62(2):253-258.
  - 4) Villemagne VL, Harada R, Doré V, Furumoto S, Mulligan R, Kudo Y, Burnham S, Krishnadas N, Bozinovski S, Huang K, Lopresti BJ, Yanai K, Rowe CC, Okamura N. First-in-Humans Evaluation of <sup>18</sup>F-SMBT-1, a Novel <sup>18</sup>F-Labeled Monoamine Oxidase-B PET Tracer for Imaging Reactive Astrogliosis. *J Nucl Med.* 2022 Oct;63(10):1551-1559.
  - 5) Villemagne VL, Harada R, Doré V, Furumoto S, Mulligan R, Kudo Y, Burnham S, Krishnadas N, Bourgeat P, Xia Y, Laws S, Bozinovski S, Huang K, Ikonovic MD, Fripp J, Yanai K, Okamura N, Rowe CC. Assessing Reactive Astrogliosis with <sup>18</sup>F-SMBT-1 Across the Alzheimer Disease Spectrum. *J Nucl Med.* 2022 Oct;63(10):1560-1569.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kobayashi R, Nakamura T, Naganuma F, Harada R, Morioka D, Kanoto M, Furumoto S, Kudo Y, Kabasawa T, Otani K, Futakuchi M, Kawakatsu S, Okamura N	4. 巻 82
2. 論文標題 In vivo [18F]THK-5351 imaging detected reactive astrogliosis in argyrophilic grain disease with comorbid pathology: A clinicopathological study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Neuropathol Exp Neurol	6. 最初と最後の頁 427-437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlad018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Michinori Ezura, Nobuyuki Okamura, Aiko Ishiki, Ryuichi Harada, Shozo Furumoto, Kazuhiko Yanai, et al	4. 巻 13
2. 論文標題 18F-THK5351 Positron Emission Tomography Imaging in Neurodegenerative Tauopathies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2021.761010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Harada Ryuichi, Shimizu Yuki, Du Yiqing, Ishikawa Yoichi, Iwata Ren, Kudo Yukitsuka, Yanai Kazuhiko, Okamura Nobuyuki, Furumoto Shozo	4. 巻 13
2. 論文標題 The Role of Chirality of [18F]SMBT-1 in Imaging of Monoamine Oxidase-B	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Chemical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 322 ~ 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchemneuro.1c00655	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Villemagne Victor L, Harada Ryuichi, Dore Vincent, Furumoto Shozo, Mulligan Rachel, Kudo Yukitsuka, Burnham Samantha, Krishnadas Natasha, Bourgeat Pierrick, Xia Ying, Laws Simon, Bozinovski Svetlana, Huang Kun, Ikonovic Milos D, Fripp Jurgen, Yanai Kazuhiko, Okamura Nobuyuki, Rowe Christopher C	4. 巻 -
2. 論文標題 Assessing reactive astrogliosis with 18F-SMBT-1 across the Alzheimer's disease spectrum	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2967/jnumed.121.263255	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Villemagne Victor L, Harada Ryuichi, Dore Vincent, Furumoto Shozo, Mulligan Rachel, Kudo Yukitsuka, Burnham Samantha, Krishnadas Natasha, Bozinovski Svetlana, Huang Kun, Lopresti Brian J, Yanai Kazuhiko, Rowe Christopher C, Okamura Nobuyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 First-in-human evaluation of 18F-SMBT-1, a novel 18F-labeled MAO-B PET tracer for imaging reactive astrogliosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2967/jnumed.121.263254	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Harada Ryuichi, Furumoto Shozo, Kudo Yukitsuka, Yanai Kazuhiko, Villemagne Victor L., Okamura Nobuyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Imaging of Reactive Astroglia by Positron Emission Tomography	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2022.807435	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Harada Ryuichi, Hayakawa Yoshimi, Ezura Michinori, Lerdsiriruk Pradith, Du Yiqing, Ishikawa Yoichi, Iwata Ren, Shidahara Miho, Ishiki Aiko, Kikuchi Akio, Arai Hiroyuki, Kudo Yukitsuka, Yanai Kazuhiko, Furumoto Shozo, Okamura Nobuyuki	4. 巻 62
2. 論文標題 18F-SMBT-1: A Selective and Reversible PET Tracer for Monoamine Oxidase-B Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 253 ~ 258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2967/jnumed.120.244400	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morito Takahiro, Harada Ryuichi, Iwata Ren, Du Yiqing, Okamura Nobuyuki, Kudo Yukitsuka, Yanai Kazuhiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Synthesis and pharmacokinetic characterisation of a fluorine-18 labelled brain shuttle peptide fusion dimeric affibody	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-82037-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 26
2. 論文標題 Longitudinal changes in 18 F-THK5351 positron emission tomography in corticobasal syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur J Neurol.	6. 最初と最後の頁 1205-1211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.13966.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 原田龍一、盛戸貴裕、谷内一彦	4. 巻 36
2. 論文標題 ポジトロン放出核種標識タンパク質の新規合成方法の開発	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 バイオインダストリー	6. 最初と最後の頁 46-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 原田龍一、盛戸貴裕、谷内一彦	4. 巻 155
2. 論文標題 タンパク質医薬品開発のためのポジトロン放出核種標識タンパク質	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本薬理学会雑誌	6. 最初と最後の頁 159-163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計42件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 田代学, 平岡宏太良, 平岡宏太良, 富田尚希, 石木愛子, 小林良太, 四月朔日聖一, メスフィン ベリフ, 武田和子, 草場美津江, 菊池昭夫, 渡部浩司, 麦倉俊司, 古川勝敏, 加藤隆司, 石井賢二, 川勝忍, 原田龍一, 古本祥三, 岡村信行
2. 発表標題 認知症疾患の層別化における [18F]SMBT-1の有用性の検討プロジェクトの経過報告 2022
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡村信行
2. 発表標題 アルツハイマー病の画像診断と治療の最前線
3. 学会等名 第147回日本医学放射線学会北日本地方会・第92回日本核医学会北日本地方会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡村信行
2. 発表標題 ヒト脳内の神経炎症を非侵襲的に可視化する画像診断技術
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会創薬シーズ特設シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fontana IC, Kumar A, Okamura N, Nordberg A
2. 発表標題 PET tracer SMBT-1 discriminates between BU99008 and Deprenyl binding sites on reactive astrocytes in Alzheimer's disease brain
3. 学会等名 AAIC2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tashiro M, Ishioka Y, Mesfin B, Watanuki S, Hiraoka K, Harada R, Furumoto S, Okamura N, Yanai K, Watabe H
2. 発表標題 Physiological uptake of [18F]SMBT-1, a new astroglial tracer, in whole-body organs
3. 学会等名 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Okamura N
2. 発表標題 PET imaging of reactive astrocytes with [18F]SMBT-1 in dementia
3. 学会等名 13th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Okamura N
2. 発表標題 Development of novel PET tracer [18F]SMBT-1 for imaging reactive astroglia
3. 学会等名 Center for Cognition and Sociality, Institute for Basic Science (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Okamura N
2. 発表標題 Visualizing reactive astroglia using positron emission tomography
3. 学会等名 The 13th BRI International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Okamura N, Harada R, Lerdsirisuk P, Shimizu Y, Yokoyama Y, Du Y, Ezura M, Arai H, Kudo Y, Furumoto S
2. 発表標題 Development of a highly sensitive tau tracer 18F-SNFT-1 for imaging early tau pathology in Alzheimer's disease
3. 学会等名 AD/PD2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 古本祥三
2. 発表標題 神経病理イメージング剤開発の現状と展望
3. 学会等名 第13回世界核医学会（国際学会）（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田 龍一, 陳 夢格, 工藤 幸司, 谷内 一彦, 岡村 信行
2. 発表標題 フェルラ酸誘導体の シヌクレイン凝集 ・ 抑制効果の検討
3. 学会等名 第23回応用薬理学会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 盛戸 貴裕, 原田 龍一, 岩田 錬, 岡村 信行, 谷内 一彦
2. 発表標題 神経炎症モデルラットにおけるグリア線維性酸性タンパク質イメージング手法の開発
3. 学会等名 第23回応用薬理学会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡村信行
2. 発表標題 認知症克服へ向けた薬剤開発の現状と展望
3. 学会等名 第23回応用薬理学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横山裕香, 原田龍一, 石川洋一, 岩田錬, 工藤幸司, 谷内一彦, 村山繁雄, 岡村信行, 古本祥三
2. 発表標題 レビー小体型認知症(DLB)剖検脳を用いた神経炎症PETプローブの結合性評価
3. 学会等名 第23回応用薬理学会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 横山裕香, 原田龍一, 石川洋一, 岩田錬, 工藤幸司, 岩崎靖, 谷内一彦, 岡村信行, 古本祥三
2. 発表標題 ヒト剖検脳を用いたTDP-43型前頭側頭葉変性症における[18F]SMBT-1の有用性の検討
3. 学会等名 第5回日本核医学会分科会 放射性薬品科学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水悠暉, 原田龍一, 横山裕香, Pradith Lerdsiriruk, 石川洋一, 岩田錬, 工藤幸司, 谷内一彦, 岡村信行, 古本祥三
2. 発表標題 [18F]SNFT-1の結合選択性評価および第二世代タウPET トレーサーとのADタウに対する結合性比較
3. 学会等名 第5回日本核医学会分科会 放射性薬品科学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田龍一, 堵怡青, 工藤幸司, 岡村信行, 古本祥三, 谷内一彦
2. 発表標題 アストロサイト画像化を目的とした PETプローブ[18F]SMBT-1の代謝特性の検討
3. 学会等名 日本分子イメージング学会・第15回総会・学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水悠暉, 原田龍一, Pradith Lerdsirisuk, 堵怡青, 工藤幸司, 石川洋一, 岩田錬, 岡村信行, 谷内一彦, 古本祥三
2. 発表標題 Off-target結合のない新規タウPETプローブの開発
3. 学会等名 第61回日本核医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田 龍一, Pradith Lerdsirisuk, 清水悠暉, 堵怡青, 石川洋一, 荒井啓行, 工藤 幸司, 岩田錬, 谷内 一彦, 古本 祥三, 岡村 信行
2. 発表標題 第二世代タウPETトレーサーの結合性の比較
3. 学会等名 第61回日本核医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田龍一、堵怡青、横山裕香、古本祥三、工藤幸司、荒井啓行、畠野雄也4、石原智彦4、小野寺理、吉田眞理、北本哲之、岩崎靖、谷内一彦、岡村信行
2. 発表標題 ヒト剖検脳に対するMAO-B PETプローブ[18F]SMBT-1の結合
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡村信行、原田龍一、清水悠暉、Pradith Lerdsirisuk、堵怡青、石川洋一、荒井啓行、谷内一彦、工藤幸司、古本祥三
2. 発表標題 PHFタウへの感度・特異度に優れた新規タウプローブ[18F]SNFT-1の開発
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山 裕香, 原田 龍一, 荒井 啓行, 工藤 幸司, 古本 祥三, 岡村 信行, 谷内 一彦
2. 発表標題 アミロイド・タウPETプローブのアストロサイト様構造物に対する結合性評価
3. 学会等名 第40回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山 裕香, 原田 龍一, 荒井 啓行, 工藤 幸司, 古本 祥三, 岡村 信行, 谷内 一彦
2. 発表標題 前頭側頭型変性症で認めるアストロサイト様構造物に対する アミロイド・タウPETプローブの結合性評価
3. 学会等名 第72回 日本薬理学会北部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田 龍一, 堵 恰青, Pradith Lerdsiriruk, 工藤 幸司, 古本 祥三, 岡村 信行, 谷内 一彦
2. 発表標題 嗜銀顆粒性認知症に対するPETバイオマーカーの探索
3. 学会等名 第72回 日本薬理学会北部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryuichi Harada
2. 発表標題 Advances in MAO-B Imaging
3. 学会等名 34th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田 龍一, Pradith Lerdsirisuk, 清水悠暉, 堵怡青, 石川洋一, 荒井啓行, 工藤 幸司, 谷内 一彦, 岩田錬, 古本 祥三, 岡村 信行
2. 発表標題 オフターゲット結合を示さない 高感度タウPETプローブの開発
3. 学会等名 放射性薬品科学研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田龍一, 工藤幸司, 荒井啓行, 田代学, 古本祥三, 岡村信行, 谷内一彦
2. 発表標題 反応性アストロサイトを標的としたPET プローブ [18F]SMBT-1
3. 学会等名 第42回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡村信行
2. 発表標題 アルツハイマー病脳病理像のPETイメージング
3. 学会等名 第42回日本臨床薬理学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石岡 有生, 四月朔日 聖一, 平岡 宏太良, 石川 洋一, 船木 善仁, 原田 龍一, 岡村 信行, 荒井 啓行, 古本 祥三, 谷内 一彦, 渡部 浩司, 田代 学
2. 発表標題 健常者を対象としたPET診断薬18F-SMBT-1の全身臓器における生理的集積の観察
3. 学会等名 第42回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山 裕香, 原田 龍一, Pradith Lerdsirisuk, 清水悠暉, 堵 怡青, 石川 洋一, 工藤 幸司, 岡村 信行, 荒井 啓行, 谷内 一彦
2. 発表標題 第二世代タウPETトレーサーの結合性比較
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田 龍一
2. 発表標題 アストログリオーシスを画像化するための PETプローブの開発とその応用
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原田 龍一
2. 発表標題 PETプローブを用いた神経病理画像化に関する研究
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Victor L Villemagne Ryuichi Harada, Vincent Dore, Shozo Furumoto, Rachel Mulligan, Yukitsuka Kudo, Samantha Burnham, Natasha Krishnadas, Kun Huang, Kazuhiko Yanai, Christopher C Rowe, and Nobuyuki Okamura
2. 発表標題 Amyloid, tau and reactive astrocytosis imaging in aging and Alzheimer ' s disease
3. 学会等名 ADPD2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名	Victor L Villemagne Ryuichi Harada, Vincent Dore, Shozo Furumoto, Rachel Mulligan, Yukitsuka Kudo, Samantha Burnham, Natasha Krishnadas, Kun Huang, Kazuhiko Yanai, Christopher C Rowe, and Nobuyuki Okamura
2 . 発表標題	Evaluation of the novel 18F-labeled PET tracer SMBT-1 for imaging astrogliosis in healthy elderly controls and in Alzheimer ' s disease
3 . 学会等名	AAIC2020 ( 国際学会 )
4 . 発表年	2020年

1 . 発表者名	Aiko Ishiki, Ryuichi Harada, Pradith Lerdsirisuk, Du Yiqing, Michinori Ezura, Kazuhiko Yanai, Shozo Furumoto, Yukitsuka Kudo, Hiroyuki Arai, Nobuyuki Okamura
2 . 発表標題	Development of [18F]SNFT-1, a novel tau PET tracer with little off-target binding
3 . 学会等名	AAIC2020 ( 国際学会 )
4 . 発表年	2020年

1 . 発表者名	Pradith Lerdsirisuk, Ryuichi Haradac, Yuki Shimizub, Yiqing Du, Yoichi Ishikawa, Ren Iwata, Kazuhiko Yanai, Yukitsuka Kudo, Nobuyuki Okamurab, Shozo Furumoto
2 . 発表標題	Development and Identification of [18F]SNFT-1 (THK-5562), a Promising Candidate for Selective Tau PET Tracer in Alzheimer ' s Disease
3 . 学会等名	EANM2020 ( 国際学会 )
4 . 発表年	2020年

1 . 発表者名	原田龍一
2 . 発表標題	Monoamine oxidase-B for Imaging of Reactive Astrocytes
3 . 学会等名	第60回日本核医学会学術総会
4 . 発表年	2020年

1. 発表者名 Harada R, Lerdsirisuk P, Du Y, Ezura M, Shimizu Y, Morito T, Arai H, Yanai K, Kudo Y, Furumoto S, Okamura N
2. 発表標題 Preclinical characterization of [18F]THK-5562, a novel tau PET tracer with little off-target binding
3. 学会等名 HUMAN AMYLOID IMAGING CONFERENCE 2020 (マイアミ) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Victor L Villemagne, Ryuichi Harada, Kazuhiko Yanai, et al.
2. 発表標題 Assessing Aβ, tau, and reactive astrogliosis in aging and AD
3. 学会等名 HUMAN AMYLOID IMAGING CONFERENCE 2020 (マイアミ) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 盛戸貴裕、原田龍一、堵 怡青、岩田錬、古本祥三、谷内一彦
2. 発表標題 脳内PETイメージングに向けたBBB透過性ペプチド融合affibodyの薬物動態
3. 学会等名 第70回日本薬理学会北部会 (札幌)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Du Y, Harada R, Lerdsirisuk P, Ezura M, Shimizu Y, Morito T, Arai H, Kudo Y, Furumoto S, Yanai K
2. 発表標題 Discovery and evaluation of a novel tau PET tracer [F-18]THK-5562 for Alzheimer's disease
3. 学会等名 第93回日本薬理学会 (横浜)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田龍一
2. 発表標題 アストロサイトのPETトレーサー
3. 学会等名 第38回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Okamura N, Harada R	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 430
3. 書名 Aging Mechanisms II	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 タウを画像化する新規化合物	発明者 原田龍一他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-240189	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	古本 祥三  (Furumoto Shozo)  (00375198)	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   (11301)	
研究分担者	原田 愛子 (石木愛子)  (Harada Aiko)  (30778634)	東北医科薬科大学・大学病院・助教   (31305)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	岡村 信行  (Okamura Nobuyuki)  (40361076)	東北医科薬科大学・医学部・教授    (31305)	
研究 分 担 者	原田 龍一  (Harada Ryuichi)  (60735455)	東北大学・医学系研究科・助教    (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
オーストラリア	メルボルン大学	Austin Health		
米国	ピッツバーグ大学			