

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08043

研究課題名（和文）アストログリオーシス画像化のリバーストランスレーショナルリサーチ

研究課題名（英文）Reverse translational research for imaging astrogliosis

研究代表者

原田 龍一（Harada, Ryuichi）

東北医科薬科大学・医学部・助教

研究者番号：60735455

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000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を開発し、臨床研究においてその有用性が示されていた。本研究であるリバーストランスレーショナルリサーチにより、[18F]SMBT-1の代謝特性（光学異性体も含めて）、臨床画像所見の妥当性の検証、およびSMBT-1のMAO-Bに対する可逆的な結合機構を明らかにすることができた。今後とも、[18F]SMBT-1をアストログリオーシスのバイオマーカーのゴールドスタンダードとして利用していくための基盤が確立できたと考えられる。

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る。[18F]SMBT-1の臨床評価において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所見が確認されていたが、その妥当性の検証が必要であった。本研究により、[18F]SMBT-1の臨床画像所見の妥当性の検証ができた。多施設での利用も始まっており、今後の[18F]SMBT-1 PETの応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：We developed a PET radiopharmaceutical, [18F]SMBT-1, selective for monoamine oxidase B (MAO-B), which is highly expressed in reactive astrocytes, and its utility had been demonstrated in previous exploratory clinical studies. This reverse translational research, the present study, has allowed us to validate the metabolic properties of [18F]SMBT-1 (including the effect of its chirality), the clinical findings, and to clarify the reversible binding mechanism of SMBT-1 to MAO-B by x-ray crystallography. We believe that we have established a foundation for the continued use of [18F]SMBT-1 as the gold standard for biomarkers of astrogliosis.

研究分野：放射線科学

キーワード：放射性医薬品 PETプローブ アストロサイト 代謝

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患の共通の病理学的所見は神経変性と“グリオシス(反応性アストロサイトと活性型ミクログリアの出現)”であるが、グリオシスの神経変性およびミスフォールディング蛋白質の蓄積における病理学的役割については不明な点が多い。近年、反応性アストロサイトにも二つのサブタイプが存在し、Neurotoxic な A1 と Neuroprotective な A2 があることが報告されている。ヒトにおけるアストログリオシスの生体画像化は神経変性疾患の病態解明に寄与するだけでなく、診断や治療薬のサロゲートマーカーとして利用できると考えられる。研究代表者らは、これまで開発してきた PET プローブ^[18F]THK-5351 の結合選択性を改良することで MAO-B に選択的に結合する ¹⁸F 標識 PET プローブ^[18F]SMBT-1 の開発に成功し、臨床応用した。

豪オースチン病院で実施された初期臨床研究の結果、^[18F]SMBT-1 は健常高齢者と比較してアルツハイマー病患者 (AD) において高集積を示した。これは従来利用されてきた不可逆的 MAO-B PET プローブ^[11C]L-deprenyl-D2 (DED) とは異なる所見であった。また、最近アストロサイトの PET プローブとして、^[11C]DED の他にイミダゾリン 2 結合サイトを標的とした^[11C]BU-99008 の臨床評価が進められている。今後、^[18F]SMBT-1 を MAO-B PET プローブとして利用していくためには^[18F]SMBT-1 の特性を明らかにすることが必須である。

2. 研究の目的

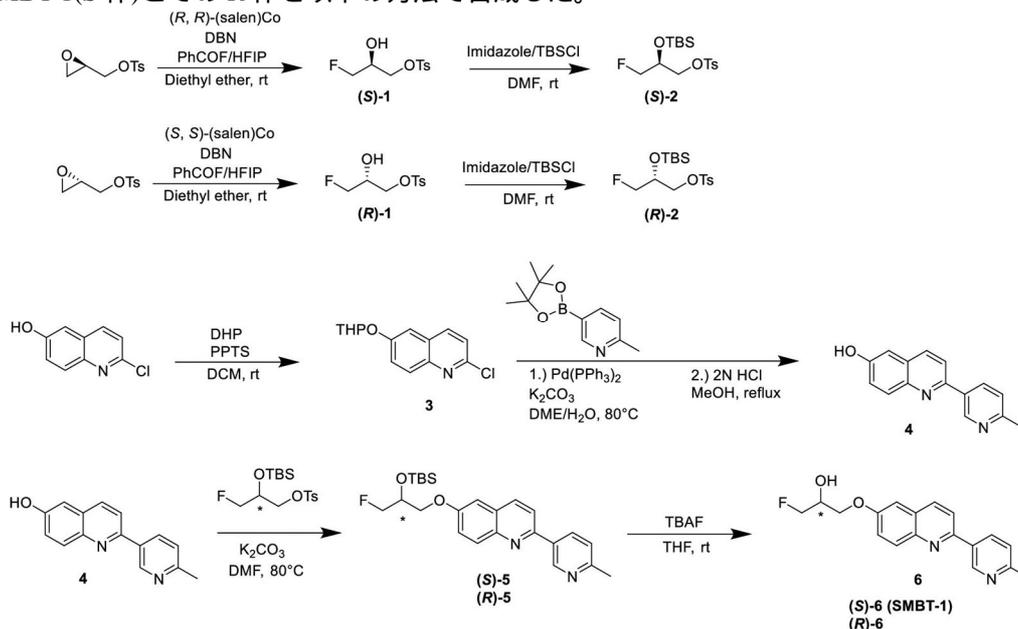
本研究ではこれまでに研究代表者らが開発したアストロサイトに多く発現する MAO-B に対する選択的な PET プローブ^[18F]SMBT-1 のリバーストランスレーショナルリサーチを実施し、臨床研究で使用していくための技術的基盤を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、SMBT-1 の光学異性体が MAO-B の画像化に与える影響を明らかにするとともに他の神経炎症画像化 PET プローブとの結合特性を比較し、SMBT-1 が MAO-B にどのように結合しているのかを明らかにすることを試みた。研究の方法は以下の通りである。

(1) SMBT-1 光学異性体の合成

SMBT-1(S 体)とその R 体を以下の方法で合成した。



(2) 標識化合物の合成

東北大学先端量子ビーム科学研究センター(旧サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター)のサイクロトロンを利用して、¹⁸O(p, n)¹⁸F 反応により ¹⁸F を製造し、標識化合物を合成した。イミダゾリン 2 結合サイトの PET プローブのトリチウム化合物^[3H]BU-99008 および Translocator protein 18kDa (TSPO)の PET プローブ^[18F]PK11195 は市販標識化合物から入手した。

(3) 結合実験

組換えヒト MAO-A、ヒト MAO-B および結晶構造解析用に調製した精製ヒト MAO-B に対して In vitro 結合実験を行った。標識化合物について MAO-B は^[18F]SMBT-1、MAO-A は

[¹⁸F]Fluoroethyl harmol を用いた。

(4) ¹⁸F 標識化合物を用いた体内動態評価と代謝分析

¹⁸F 標識化合物のエタノール含有量を 0.1% になるように生理食塩水で希釈し、740 kBq/マウスで静脈内投与した。投与 2 分、10 分、30 分後にマウスを解剖し、血液を回収し、脳を摘出した。回収した臓器は γ カウンターにより放射能を計測し、各臓器への放射性薬剤の取り込みを %ID/g として計算した。血漿と脳から放射性代謝物を抽出し、逆相 TLC により分析した。動物実験に関しては東北大学・環境安全委員会動物実験専門委員会の承認を得て実施した。

(5) 硫酸化アッセイ

各濃度(0.15 – 10 μ M)の SMBT-1(S 体)とその R 体、硫酸基ドナーである 3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸(PAPS)、ホモジネートあるいは硫酸転移酵素を混合し、37°C で 30 分反応させた。メタノールで反応をクエンチし、フィルターを過して HPLC で分析し、硫酸抱合体の量を定量した。ミカエリス-メンテンのグラフから、GraphPad Prism ソフトウェアを用いて K_m , V_{max} , K_i を算出した。各種 SULT 阻害剤は 50 μ M で用いた。

(6) オートラジオグラフィー

クリオスタットで薄切した凍結ヒト脳切片に対して標識化合物を反応させた。バッファで洗浄して乾燥させた後に、イメージングプレートにコンタクトさせた。FLA-9500(GE healthcare)でイメージングプレートのスキャンすることでオートラジオグラフィー画像を得た。隣接切片を用いて各種免疫染色を行い、オートラジオグラフィー画像との比較を行った。ヒト脳試料を用いた実験に関しては東北大学医学系研究科の倫理委員会の承認を得て実施した。

(7) SMBT-1-MAO-B 複合体の結晶構造解析

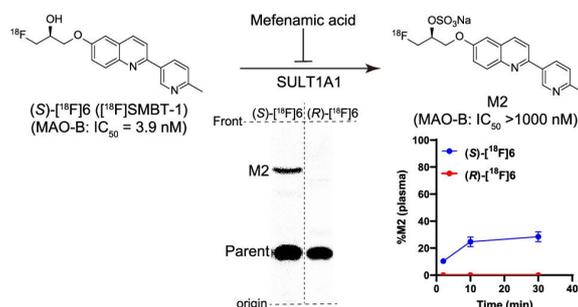
ヒト MAO-B の遺伝子は受託合成により入手し、酵母 *Pichia pastoris* でヒト MAO-B を発現させた。菌体を破砕し、酵素処理、ゲルろ過クロマトグラフィー、液相分離により精製を行い、純度の高いヒト MAO-B を得た。得られた MAO-B (アポ体)を用いて結晶化条件の最適化を行い、結晶を得た。また得られた結晶を用いてソーキング法により、SMBT-1-MAO-B 複合体の結晶を得た。それらを用いて X 線結晶構造解析を実施し、SMBT-1 と MAO-B の相互作用について解析した。本実験は、研究協力者の東北大学大学院生命科学研究所応用生命分子解析分野の田中良和教授の基で実施した。

4. 研究成果

(1) SMBT-1 の光学異性が MAO-B の結合性、薬物動態特性、代謝特性に与える影響

SMBT-1(S 体)とその逆(R 体)は、上記の方法で光学純度>99% ee で得ることができた。また、¹⁸F 標識化合物についても放射化学純度は 99% 以上で、光学純度も >99% ee であった。

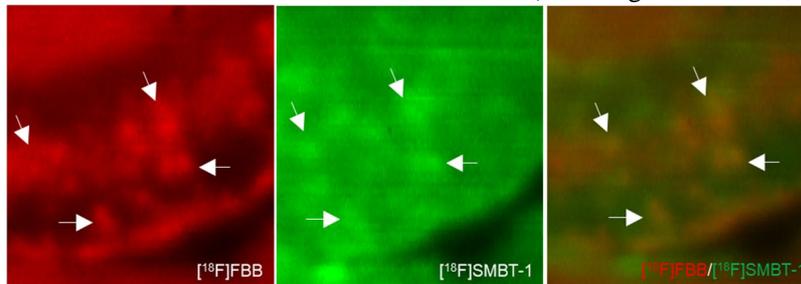
結合実験の結果、S 体は R 体と比較して高い MAO-B に対する結合性を示し、MAO-A との結合選択性においても優れていた。¹⁸F 標識化合物を用いた体内分布評価の結果、S 体は R 体と比較してクリアランスが速く、生体内において S 体が R 体に変換されることはなかった。代謝分析の結果、放射性代謝物 M2 のできやすさに大きな違いがあることが明らかとなった。その後の解析により、M2 は硫酸抱合体であることを同定し、M2 を合成して精密評価を行ったところ、MAO-B に対して結合性は失われ、脳にも移行しないことが確認された。すなわち、[¹⁸F]SMBT-1(S 体)は理想的な薬物動態・代謝特性を有していると言える。硫酸抱合体は、代謝のフェーズ II の重要な代謝物であり、硫酸転移酵素(SULT)により合成される。試験管内の硫酸化アッセイにより、マウスおよびヒトの肝臓ホモジネート(上清)において、SMBT-1(S 体)は R 体よりも高い反応性を有していることが確認された。代謝の責任酵素は SULT であり、阻害剤を用いたサブタイプの探索から SULT1A1 が主にその役割を担っていることが明らかとなった。非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)のメフェナム酸は SMBT-1 の硫酸抱合体を強く阻害することから、薬物動態に影響を与える可能性があるため[¹⁸F]SMBT-1 PET を実施する際の内服は避けるべきだと考えられた。さらに、SULT1A1 には SNPs があることが知られているが、主要な SNPs においては SMBT-1 の代謝に影響を与える可能性は低いことが明らかとなった。



(2) [¹⁸F]SMBT-1 と他の神経炎症画像化 PET 薬剤との結合性の比較

MAO-B 以外にアストロサイトの画像マーカーとして利用されているイミダゾリン 2 結合サイトのリガンドである BU-99008 およびミクログリアの画像マーカーとしてよく利用されている PK11195 との結合特性の比較を実施した。その結果、SMBT-1, BU-99008, PK11195 はヒト脳ホモネートに対して IC₅₀ が 10 nM 以下と高い結合性を示したが、結合サイトはお互いに異なることが明らかとなった。

次にオートラジオグラフィにより検討を実施した。認知機能正常高齢者(CN: Aβ-/Tau-)、CN:Aβ+/Tau-、アルツハイマー病患者 (AD: Aβ+/Tau+) の剖検症例の後部帯状回の切片に対して [¹⁸F]SMBT-1 のオートラジオグラフィを実施し、同一切片を使用して [¹⁸F]Florbetaben / [¹⁸F]NAV4694 (Aβ) [³H]MK6240 / [¹⁸F]MK6240 (Tau) のオートラジオグラフィをさらに実施した。その結果、 [¹⁸F]SMBT-1 は CN:Aβ-/Tau-症例と比較して AD 症例で高い結合を認めた。また AD 症例にて [¹⁸F]SMBT-1、 [¹⁸F]Florbetaben / [¹⁸F]NAV4694、 [³H]MK6240 / [¹⁸F]MK6240 の集積が部分的に共局在していた。興味深いことに CN:Aβ+/Tau-症例においても [¹⁸F]Florbetaben / [¹⁸F]NAV4694 と [¹⁸F]SMBT-1 の集積の共局在が認められ、病理学的にも老人斑の周囲に MAO-B 陽性アストロサイトが確認された。これは Preclinical AD(CN:Aβ+) 症例にて [¹⁸F]SMBT-1 の集積上昇が認められるという臨床画像所見(Villemagne VL et al., J Nucl Med. 2022)と一致する結果であり、 [¹⁸F]SMBT-1 が反応性アストロサイトを反映したバイオマーカーであることを示すものであると考えられる。



(3) SMBT-1 の MAO-B に対する結合機構の解明

得られた精製 MAO-B に対して [¹⁸F]SMBT-1 の結合実験を行ったところ、 $K_D = 4.4$ nM と算出され、これは市販のパキウウイルスを感染させた昆虫細胞で発現させた膜画分 MAO-B に対して算出された K_D 値 (3.7 nM) と同等であった。また、本酵素を用いて競合結合実験を実施したところ、パーキンソン病治療薬として使用されているラサギリン、サフィナミドよりも高い結合親和性で MAO-B に結合することが明らかとなった。

この酵素を用いて得られた結晶構造は 2.15 Å の分解能で得られ、先行研究で報告されているヒト MAO-B の構造 (Nat Struct Biol. 2002 Jan;9(1):22-6.) と同一であり、補酵素である FAD が確認された。SMBT-1-MAO-B 複合体の結晶構造は分解能 2.25 Å と高分解能で得られ、FAD の近傍に SMBT-1 の電子密度が観察された。詳細な解析の結果、SMBT-1 は基質結合部位の領域に結合しており、FAD 側に 3-フルオロ-2-プロパノール側鎖が存在していた。興味深いことにこの側鎖は、FAD と隣接していた。不可逆的な MAO-B 阻害薬であるセレギリンやラサギリンは FAD の N5 に不可逆的に結合することで MAO-B 阻害作用を示す。SMBT-1 は可逆的なリガンドにもかかわらず、FAD と密に相互作用することで同等あるいはそれ以上の阻害作用を示したと考えられる。SMBT-1 のキノリン構造の 6 位に存在する 3-フルオロ-2-プロパノールには不斉炭素が存在し、SMBT-1 は水酸基の向きは S 体である。この立体が反対の R 体では MAO-B に対する結合親和性がわずかに低いことが (1) の研究により明らかとなっている。結晶構造を確認すると、この水酸基は特定のアミノ酸との相互作用は確認できなかったが、Gln206 が水分子を介して相互作用していると考えられた。本研究により明らかにされた MAO-B とリガンドの結合機構は、今後中枢を標的とした PET 薬剤を開発する際に MAO-B に対する off-target 結合を回避するための有用なガイドとなることが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ryota Kobayashi, Tadaho Nakamura, Fumito Naganuma, Ryuichi Harada, Daichi Morioka, Masafumi Kanoto, Shozo Furumoto, Yukitsuka Kudo, Takanobu Kabasawa, Koichi Otani, Mitsuru Futakuchi, Shinobu Kawakatsu, Nobuyuki Okamura	4. 巻 -
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 -
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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ezura Michinori, Kikuchi Akio, Okamura Nobuyuki, Ishiki Aiko, Hasegawa Takafumi, Harada Ryuichi, 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 [¹⁸ F]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 ¹⁸ F-SMBT-1, a novel ¹⁸ F-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 Astrogliosis 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, Lerdsirisuk 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 Lerdsirisuk Pradith, Harada Ryuichi, Hayakawa Yoshimi, Shimizu Yuki, Ishikawa Yoichi, Iwata Ren, Kudo Yukitsuka, Okamura Nobuyuki, Furumoto Shozo	4. 巻 93
2. 論文標題 Synthesis and evaluation of 2-pyrrolopyridinylquinoline derivatives as selective tau PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 11 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nucmedbio.2020.10.002	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 -

〔学会発表〕 計27件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件）

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21回放射線医薬品・画像診断薬研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水悠暉、原田龍一、横山裕香、Pradith Lerdsirisuk、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PETトレーサとのADタウに対する結合性比較
3. 学会等名 第21回放射線医薬品・画像診断薬研究会
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 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	田代学, 平岡宏太良, 平岡宏太良, 富田尚希, 石木愛子, 石木愛子, 小林良太, 四月朔日聖一, 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, 渡部浩司, 麦倉俊司, 古川勝敏, 古川勝敏, 加藤隆司, 石井賢二, 川勝忍, 原田龍一, 古本祥三, 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	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, 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	原田 龍一
2. 発表標題	MAO-Bを標的としたアストロサイトの画像化
3. 学会等名	第37回BFIC (招待講演)
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
2. 発表標題 神経変性プロセスを可視化する PETプローブの開発
3. 学会等名 第4回医薬品開発研究センターシンポジウム 脳と創薬 (招待講演)
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、石原智彦、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 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 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 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回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田 龍一, 堵 怡青, Pradith Lerdsirisuk, 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 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 Gonzalo Carmona Soto, Ryuichi Harada, Shozo Furumoto, Nobuyuki Okamura, Yukitsuka Kudo, Kazuhiko Yanai
2. 発表標題 Conformation-dependent fluorescence probe THK-5320 for tissue staining: Implication of amyloid heterogeneity in human brains
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 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 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 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 原田龍一
2. 発表標題 MAO-B、活性化アストロサイトのイメージング
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堵怡青、原田龍一、盛戸貴裕、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 反応性アストロサイトの画像化を目的としたPETプローブ [18F]SMBT-1 と [3H]BU-99008 の結合性の比較
3. 学会等名 第71回日本薬理学会北部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堵怡青、原田龍一、Pradith Lerdsiriruk、赤井田優、石川洋一、工藤 幸司、荒井 啓行、吉田真理、古本 祥三、岡村 信行、谷内 一彦
2. 発表標題 Binding characterization of a PET tracer [18F]SMBT-1 for imaging reactive astrocytes using postmortem human brain tissues
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究協力者	田中 良和 (Tanaka Yoshikazu)		

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
---------	---------