

長寿医療研究開発費 平成 27 年度 総括研究報告

タウ PET 検査開始に向けての準備に関する報告 (27-4)

主任研究者 加藤 隆司 国立長寿医療研究センター (放射線診療部医長)

研究要旨

本開発費研究の全体目標は、タウ PET、アミロイド PET などを組み合わせることで、アルツハイマー病、非アルツハイマー型認知症の診断、病態解明を行うことである。

本研究で利用予定の THK-5351 は、東北大学で開発されたタウ PET 薬剤である。本年度は、THK-5351 の合成体制の確立するために、(1) 多目的合成装置の導入(2) 東北大との材料移転契約、(3) THK-5351 合成に関する東北大学からの技術移転、(4) 3 ロット連続合成試験の計画書の作成と実施、(5) 合成手順書の作成、(6) 短寿命放射性薬剤臨床委員会への申請と承認の取得、を行った。

他方、THK-5351 検査を開始する予備的研究として、他研究の既存データを利用して脳血流/糖代謝画像を PiB PET の早期画像で代用することを検討したところ、その可能性は期待されたが、なお検討の余地が残った。また、少数例の検討であるが、アミロイド陽性でも AD パターンを示さない症例、臨床診断がアルツハイマー病でも、アミロイド陰性になる症例が、一定数いることが推測された。タウ PET により、このような不一致群の背景病態が解明されることが期待される。

主任研究者

加藤 隆司 国立長寿医療研究センター (放射線診療部医長)

分担研究者

乾 好貴 国立長寿医療研究センター (放射線診療部医師)

武田 章敬 国立長寿医療研究センター (在宅医療・地域 連携診療部長)

研究協力者

中村 昭範 国立長寿医療研究センター (脳機能画像診断開発部室長)

山田 和正 国立長寿医療研究センター (産学官連携推進室長)

池沼 宏 国立長寿医療研究センター (研究技術員)

岩田 香織 国立長寿医療研究センター (研究生)

A. 研究目的

本研究は、THK-5351 タウ PET、PiB アミロイド PET、FDG 糖代謝 PET を組み合わせ

て、アルツハイマー病(AD)、非アルツハイマー型認知症(non-AD)、正常加齢における早期および鑑別診断、病態解析を行うことにある。

本研究で用いる THK-5351 は、東北大学で開発されたタウ PET 薬剤で、現在は GE ヘルスケアが特許を有している。本年度は、THK-5351 の合成体制の確立するための諸作業を行った。

また、同研究において、(A)被検者の負担を軽減させると考えられる PiB アミロイド PET データを使って脳糖代謝画像を代用する可能性の検討、(B)臨床診断では AD だが、非 AD 性病態(SNAP, suspected non-Alzheimer pathology)が疑われる症例に関して、少数例による予備的検討を行った。

## B. 研究方法

THK-5351 の PET 臨床検査への利用を目指して、次のような手順で作業を進めた。

- (1) 多目的合成装置 MPS-200 (住友重機械工業製) の導入
- (2) 東北大との材料移転契約 (MTA, material transfer agreement)
- (3) THK-5351 合成に関する東北大学からの技術移転
- (4) 3 ロット連続合成試験の計画書の作成と同試験の実施
- (5) 合成手順書の作成
- (6) 短寿命放射性薬剤臨床委員会への申請と承認

また、分担研究として、次の二つを実施した。

(A) PiB ダイナミックデータから早期画像を作り、読影と画像統計解析を実施した。その結果を、FDG PET 画像と比較した。

(B) 臨床診断が AD で、PiB アミロイド PET と FDG の脳糖代謝 PET を実施した既存のデータ(MULNIAD 研究のもの)を用いて、アミロイド陽性、AD 的糖代謝変化陽性に関して、陽性率と相互の関係を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、倫理利益相反委員会への倫理申請を予定しており、その承認の下で実施する。

## C. 研究結果と考察

THK-5351 の PET 臨床検査への利用を目指した実際の作業の状況は、次の通りであった。

- (1)多目的合成装置 MPS-200 (住友重機械工業製) の導入

多目的合成装置 MPS-200 は、標識反応部はカセット交換方式であり、目的反応に合致したカセットを使用することにより、標準的な C-11 メチル化反応、F-18 フッ素イオン反応に対応できる機能を有し、合成部の配管及び反応器等の液送部が使い捨て部品かつ、一体

型カセットで構成されている。そして、HPLC 分離ユニットを用いることで、HPLC への注入が可能である。また、標識化合物の精製機能として、濃縮乾固および固相抽出法に対応する機能を有している。

#### (2) 東北大との材料移転契約 (MTA, material transfer agreement)

契約文を産学官連携推進室長の山田和正がチェックし、問題ないことを確認した。東北大と長寿医療研究センターとの間で契約を取り交わした。同契約により、THK-5351 合成に必要な前駆体物質が東北大学から長寿医療研究センターに提供された。

#### (3) THK-5351 合成に関する東北大学からの技術移転

岩田 練東北大学名誉教授 (東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター核薬学研究部) が、長寿医療研究センターに来訪し、合成手順の確認と指導を行った。指導を受けたのは、池沼 宏 (研究技術員)、川角保広 (住友重機加速器サービス)、阿部潤一郎 (住友重機加速器サービス) だった。技術移転は、特に問題なく完了した。

#### (4) 3 ロット連続合成試験の計画書の作成と実施

上記の技術移転などをもとにして、株式会社マイクロンに委託して 3 ロット連続合成試験の計画書を作成した。同計画書にしたがって、薬剤合成を 3 回行い、連続して品質検査基準に合格したことを確認した。

(5) 前記計画書および合成手順書を、業務委託された株式会社マイクロンの井上 進、堀江良照が作成した。

#### (6) 短寿命放射性薬剤臨床委員会への申請と承認

作成した「<sup>[18F]</sup>THK-5351 の製造法、品質管法」に基づき、独立行政法人国立長寿医療研究センター短寿命放射性薬剤品質管理基準に、THK-5351 の記述を追記した改定案を申請し、その承認を得た。

#### (A) PiB ダイナミックデータから早期画像で糖代謝画像を代用する検討。

PiB のダイナミックデータの早期画像を用いて、脳血流を代替えることが可能かどうかを検討した。PiB PET 早期画像の統計画像では、同一個人の糖代謝低下パターンに近い低下パターンが得られたが、楔前部での検出はやや弱い傾向にあった。また、元の断層画像を比較した場合、FDG PET と PiB 早期画像とでは、薬剤の分布が異なり、特に PiB 早期画像では、静脈洞における分布が、FDG と比較して高かった。PiB PET 早期画像は、統計画像を用いれば、FDG PET の代用となる可能性があるが、元画像の分布は異なっており、その利用にはさらなる検討が必要である。

(B) 臨床診断が AD で、PiB アミロイド PET と FDG の脳糖代謝 PET を実施した既存のデータ (MULNIAD 研究のもの) を用いて、アミロイド陽性、AD 的糖代謝変化陽性に関して、陽性率と相互の関係を検討した。

少数例の検討ではあるが、PiB PET と FDG PET の両検査を実施した 13 例中、PiB PET

検査が陽性だったのは3例で、陽性率77%だった。FDG PETの視覚読影の結果は、ADパターンで確信度が高いが5例、他のパターンを第一に疑うがADパターンも否定できない可能性があるが2例、どちらとも言えないが3例、陰性が3例だった。PiB PET陽性者10例中2例に、AD的糖代謝変化が認められなかった。

#### D. 結論

THK-5351 タウ PET 薬剤の供給体制を、合成装置の導入、東北大学との契約および技術移転、3ロット連続合成における品質管理基準合格、短寿命放射性薬剤臨床委員会で承認を経て、確立した。

FDG PETをPiB PETの早期画像で代用することは、可能性は期待されるが、なお検討の余地がある。

一定数存在すると推定される臨床症候、アミロイド病理のマーカー、downstream topographical バイオマーカーの不一致は意味するのか？タウ PET 検査を行うことで、これらの課題の解明を行うことが、本開発費研究の目的の一つである。

#### E. 健康危険情報

特になし。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ito K, Fukuyama H, Senda M, Ishii K, Maeda K, Yamamoto Y, Ouchi Y, Ishii K, Okumura A, Fujiwara K, Kato T, Arahata Y, Washimi Y, Mitsuyama Y, Meguro K, Ikeda M, SEAD-J Study Group : Prediction of outcomes in MCI by using 18F-FDG-PET: A multicenter study. J Alzheimers Dis, 2015; 45(2):543-52.
- 2) Mishima A, Nihashi T, Ando Y, Kawai H, Kato T, Ito K, Terasawa T : Biomarkers Differentiating Dementia with Lewy Bodies from Other Dementias: A Meta-Analysis. J Alzheimers Dis, 2015 Nov 30; 50(1):161-74.
- 3) Kitaguchi N, Hasegawa M, Ito S, Kawaguchi K, Hiki Y, Nakai S, Suzuki N, Shimano Y, Ishida O, Kushimoto H, Kato M, Koide S, Kanayama K, Kato T, Ito K, Takahashi H, Mutoh T, Sugiyama S, Yuzawa Y : A prospective study on blood Aβ levels and the cognitive function of patients with hemodialysis: a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease. J Neural Transm, 2015 Nov;

122(11):1593-607.

- 4) Kato T, Inui Y, Nakamura A, Ito K : Brain Fluorodeoxyglucose (FDG) PET in dementia. Ageing Research Review, 2016 Feb 11. pii: S1568-1637(16)30011-3.
- 5) 中村昭範, 加藤隆司, 山岸未沙子, 岩田香織, 文堂昌彦, 新畑豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group : Alzheimer病に伴う大脳皮質興奮性の亢進 : SEF回復曲線とPET amyloid imaging 併用による検討.日本生体磁気学会誌, 2015 vol28. (1) 158-159.
- 6) 乾 好貴, 加藤隆司, 伊藤健吾 : Alzheimer病におけるFDG-PET.最新医学 The Medial Frontline, 第71巻 3月増刊号 (通巻第907号) 最新医学社 p123-129.
- 7) 新畑 豊, 中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾 : 脳の可視化からみた認知症の発症前診断. Bio Clinica, 31 (4) 2016, (359)43-47.
- 8) 乾 好貴, 伊藤健吾, 加藤隆司 : III認知症の画像診断—将来展望—、認知症の新しい画像診断、糖代謝イメージング (FDG-PET) .認知症の脳画像診断, メジカルビュー社, p144-153, 2015

## 2. 学会発表

- 1) Kato T, Iwata K, Fujiwara K, Inui Y, Fukaya N, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group : One year changes in PiB SUVR values in Alzheimer's disease, amnesic cognitive impairment, and cognitively normal subjects. SNMMI 2015, June 9, 2015, Baltimore, United States
- 2) Inui Y, Ito K, Fujiwara K, Kato T, Study Group SEAD-J : Evaluation of the predictive value for the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by 18F-FDG PET and MRI : A multicenter study. SNMMI 2015 June9, 2015, Baltimore, United States
- 3) Kato T, Iwata K, Kuratsubo I, Kato K, Bundo M, Arahata Y, Inui Y, Ito K, Nakamura A, MULNIAD : Associations of the Locus Coeruleus, Education, and Digit Span Score: A Study of Magnetic Resonance Imaging, Alzheimer's Imaging Consortium. Alzheimer's Association International Conference 2015 July 18, 2015, Washington D.C. United States.

- 4) Inui Y, Kato T, Fukaya N, Ito K: Assessment of Pre-Synaptic Dopaminergic Degeneration and Occipital Hypoperfusion in Patients with Probable Dementia with Lewy Bodies Using 123I-FP-CIT and 123I-IMP SPECT. Alzheimer's Association International Conference 2015 July 19, 2015 Washington D.C. United States.
- 5) Bundo M, Nakamura A, Kato T, Niida S, Iwata K, Sawado C, Ito K: Amyloid deposition and ApoE4 carriers in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Hydrocephalus 2015, Sep 19 2015, Banff, Canada.
- 6) 加藤隆司 : FDG-PET: 認知症における応用.  
愛知 PET 臨床利用研究会, 8 月 8 日, 名古屋,
- 7) 加藤隆司 : 認知症における PET イメージング.  
PET サマーセミナー 2015 in 東京ベイ共催セミナー, 9 月 4 日, 舞浜
- 8) 文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、岩田香織、藤原 謙、伊藤健吾  
特発性正常圧水頭症における黒質線条体ドーパミン神経機能.  
第 74 回日本脳神経外科学会学術総会シンポジウム, 10 月 16 日, 札幌,
- 9) 加藤隆司 : アミロイド PET データの評価.  
第 34 回日本認知症学会学術集会, 10 月 3 日、青森,
- 10) 中村昭範, 加藤隆司, 山岸未沙子, 加藤公子, 文堂昌彦, 岩田香織, 新畑豊, 堀部健太郎, 伊藤健吾, MULNIAD study group : 高齢者の「運動視」認知能力: 行動学的、及び MRI による形態学的検討. 第 56 回日本神経学会学術大会, 5 月 20 日, 新潟,
- 11) 中村昭範, 加藤隆司, 山岸未沙子, 岩田香織, 文堂昌彦, 新畑豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group : Alzheimer 病に伴う大脳皮質興奮性の亢進: SEF 回復曲線と PET amyloid imaging 併用による検討. 第 30 回日本生体磁気学会, 6 月 5 日, 旭川,
- 12) 藤原謙、乾好貴、木村裕一、岩田香織、深谷直彦、新畑豊、中村昭範、加藤隆司、伊藤健吾、MULNIAD study group : 動態解析による PiB PET の評価.  
第 21 回東海脳神経核医学研究会, 8 月 29 日, 名古屋,
- 13) 倉坪和泉、加藤隆司、加藤公子、岩田香織、木村ゆみ、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範 : 正常高齢者の認知機能の継時的変化: アミロイド PET 陽性群と陰性群の

比較,第 39 回日本神経心理学会学術集会, 9 月 11 日, 札幌,

- 14) 加藤隆司: 認知症における PET イメージング.  
PET サマーセミナー2015 in 東京ベイ共催セミナー, 9 月 4 日, 舞浜
- 15) 岩田香織、乾好貴、藤原謙、辻本昌史、福田耕嗣、遠藤英俊、中村昭範、伊藤健吾、加藤隆司、MULNIAD Study Group : PiB ダイナミック PET 早期画像により脳血流/糖代謝画像の代用は可能か? 第 34 回日本認知症学会学術集会, 10 月 3 日, 青森,
- 16) 藤原謙、加藤隆司、木村裕一、岩田香織、深谷直彦、新畑豊、乾好貴、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group : PiB 皮質集積数値指標の比較 : DVR(Logan, SRTM2)と SUVR. 第 34 回日本認知症学会学術集会, 10 月 3 日, 青森,
- 17) 倉坪和泉、加藤隆司、岩田香織、木村ゆみ、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範 :  
正常高齢者の認知機能の継時的変化 : アミロイド PET 陽性群と陰性群の違い.  
第 34 回日本認知症学会学術集会, 10 月 3 日, 青森,
- 18) 中村昭範、Cuesta Pablo、加藤隆司、岩田香織、文堂昌彦、新畑豊、服部英幸、櫻井孝、伊藤健吾、MULNIAD Study Group : アミロイド陽性認知機能正常高齢者におけるネットワーク機能の変化: 脳磁図による検討. 第 34 回日本認知症学会学術集会, 10 月 3 日, 青森,
- 19) 加藤隆司、岩田香織、加藤公子、野口貴弘、武田章敬、乾好貴、鷺見幸彦、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD Study Group : 青班核の MRI 信号と作業記憶、教育年数、年齢との関係 : 認知機能正常高齢者での検討. 第 34 回日本認知症学会学術集会, 10 月 3 日, 青森,
- 20) 文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、岩田香織、藤原謙、伊藤健吾 : 特発性正常圧水頭症における黒質線条体ドーパミン神経機能. 第 74 回日本脳神経外科学会学術総会シンポジウム、10 月 16 日, 札幌,
- 21) 加藤隆司、岩田香織、藤原謙、乾好貴、深谷直彦、新畑豊、中村昭範、伊藤健吾、MULNIAD Study Group : PiB PET 皮質平均 SUVR 値の治療効果検出に必要な症例数の検討. 第 55 回日本核医学会学術総会, 11 月 6 日, 東京,
- 22) 藤原謙、加藤隆司、木村裕一、岩田香織、深谷直彦、新畑豊、乾好貴、伊藤健吾、中村

昭範, MULNIAD study group : PiB 皮質集積数値指標の比較 : DVR(Logan, SRTM2) と SUVR. 第 55 回日本核医学会学術総会, 11 月 6 日, 東京,

23) 文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、岩田香織、藤原 謙、伊藤健吾 : 「特発性正常圧水頭症の海馬萎縮」第 17 回日本正常圧水頭症学会 3 月 19 日, 山形,

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし