

第二世代タウPET薬剤の合成体制の確立と、同薬剤を用いたアルツハイマー病、  
非アルツハイマー病の鑑別診断および病態解析の研究（30-3）

主任研究者 加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 放射線診療部長

研究要旨

これまで、THK-5351 タウPETとPiBアミロイドPETを用いた臨床研究を進めてきたが、THK-5351は、大脳および小脳皮質においてmonoamine oxidase-B(MAO-B)に対する「Off-target binding」が相当量あり、タウのイメージング剤としては、有用性に疑問が示されるに至っている。

本研究の課題は、次世代タウPET薬剤であるMK-6240(Merck/Cerveau Technologies社)の合成体制を確立して、同薬剤を用いた認知症の臨床研究を開始することである。

平成30年度は、(1)MK-6240の合成体制を確立するために、Cerveau Technologies社と協議を開始した。しかし、合成機器メーカーと本社との契約の遅れなどから、同年度中に確立することはできなかった。約1年の遅れとなる見込である。(2)現行のTHK-5351PETによる臨床研究「タウ/アミロイドPETによるアルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症の鑑別診断および病態解析」を、「臨床研究法」下で特定臨床研究に移行させた。(3)実臨床に近い条件下において、画像バイオマーカが認知症診断に有用であることを確認した。それとともに現在使用できる画像バイオマーカの限界も明らかになった。(4)認知機能正常者からAD型認知症までを対象として、脳領域ごとのアミロイド集積がタウ/MAO-Bに影響することが示され、AD continuumにおける病態を反映していることが示された。

主任研究者

加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 放射線診療部長

分担研究者

武田 章敬 国立長寿医療研究センター 神経内科医長

竹中 章典 国立長寿医療研究センター 放射線診療部医師

研究協力者

伊藤 健吾 国立長寿医療研究センター (脳機能画像診断開発部部長)

木村 泰之 国立長寿医療研究センター (脳機能画像診断開発部室長)

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)

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

これまで、THK-5351 タウ PET と PiB アミロイド PET を用いた臨床研究を進めてきたが、THK-5351 は、大脳および小脳皮質において monoamine oxidase-B (MAO-B) に対する「Off-target binding」が相当量あり、タウのイメージング剤としては、有用性に疑問が示されるに至っている。

本研究の課題は、次世代タウ PET 薬剤である MK-6240 (Merck/Cerveau Technologies 社) の合成体制を確立して、同薬剤を用いた認知症の臨床研究を開始すること。合成体制が確立されるまでの間、アミロイド、脳糖代謝、THK-5351 の組み合わせによる PET 研究を進め、認知症の画像による鑑別診断の研究を進めることにある。

本年度は、次のことを実施した。(1)合成体制確立にむけて、MK-6240 の権利を保有する米国の Cerveau Technologies 社、合成装置メーカーである住友重機械工業と協議しながら準備をすすめた。また、合成体制が確立するまでの間の計画して、次のことを行った。(2)次世代タウ PET 研究は、特定臨床研究法に対応させる必要があると予想される。現行の THK-5351 PET による臨床研究「タウ/アミロイド PET によるアルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症の鑑別診断および病態解析」を、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」から「臨床研究法」下で特定臨床研究に移行させた。(3)ものわすれセンターの症例に対して、THK-5351 PET を中心とする研究 PET 検査を行い、実臨床に近い条件下において、画像バイオマーカが認知症診断にどのように寄与を検討した。(4)長寿センター内コホート研究である MULNIAD 研究と共同で、認知機能正常者から AD 型認知症までを対象として、脳領域ごとのアミロイド集積がタウ/MAO-B にどのように影響するかを検討した。

## B. 研究方法

### 1) MK-6240 を当センター内で合成する体制の確立。

当センター内に MK-6240 の合成体制を確立するために、Cerveau Technologies 社と間で、a) MK-6240 の合成に関する技術移転のプロセス、b) 合成体制の規制レベルと品質管理の基準、等に関して協議した。

### 2) 認知症の研究 PET 検査のヒト倫理指針から臨床研究法への移行

現行の THK-5351 PET を用いた臨床研究「タウ/アミロイド PET によるアルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症の鑑別診断および病態解析」が、特定臨床研究に該当するか否かの検討を、外部の有識者に依頼した。その回答は、特定臨床研究に該当するであった。そこで、特定臨床研究法への移行のための作業を開始した。

### 3) 認知症診療における画像バイオマーカが果たす役割の検討

当センターのもの忘れセンターの患者で、若年性認知症が疑われる患者、診断の確度を高める必要がある患者、診断に迷う患者を対象として、研究参加を打診し、インフォームドコンセントが得られた場合、PiB アミロイド PET、THK-5351 タウ/MAO-B PET、糖代

謝 PET、MRI の画像検査を行った。内訳は、研究参加前に AD(疑)が 36 例、non-AD(疑)が 28 例だった。

#### 4) AD continuum における THK-5351 の集積とアミロイド集積との関連の検討

MULNIAD 研究と共同して PiB アミロイド PET、THK-5351 タウ/MAO-B PET 検査を行った CNn(CN, PiB 陰性)40 例、CNp(CN, PiB 陽性)11 例、Pt(ADD 及び MCI, PiB 陽性)17 例の計 68 例(74.6±5.2 歳)を対象とした。Automated Anatomical Labeling (AAL)アトラスを元に、脳の脳回レベルなど脳領域ごとの PiB 集積と THK-5351 集積の関心領域値を得て、領域ごとの相関/回帰分析を行った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は当該施設の倫理・利益相反委員会承認の元に行われ、全被検者から書面でインフォームドコンセントを得た。また、平成 31 年 3 月から、THK-5351 PET 検査を用いる臨床研究「タウ/アミロイド PET によるアルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症の鑑別診断および病態解析」は、臨床研究法に基づく特定臨床研究に移行した。

### C. 研究結果

#### 1)MK-6240 を当センター内で合成する体制の確立。

a) MK-6240 の合成に関する技術移転のプロセス：合成装置は、既存の MPS-200（住友重機械工業製）を選択し、同装置の上で合成法を確立することとした。同じ装置を持っている東京都健康長寿医療センター（健康長寿）でまず合成を確立し、その技術を長寿医療研究センターに移植することとした。その状況に応じて、Cerveau Technologies 社、住友重機械工業、国立長寿医療研究センターの 3 社の間にどのような契約関係を作るかを検討することとした。健康長寿での合成プロセス導入は比較的順調であったが、その後、Cerveau Technologies 社が日本の薬事承認のために、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)との事務交渉を優先するなどしたために、Cerveau Technologies 社と住友重機械工業との間の契約などが遅れた。そのため、平成 30 年度内に、合成体制を確立することは出来なかった。その後、スケジュールの再調整が行われ、平成 31 年中の臨床検査開始に向けて作業を再開することが確認された。 b)合成体制の規制レベルと品質管理の基準：当初 Cerveau Technologies 社は、治験での利用も想定して、Good Manufacturing Practice (GMP)での薬剤製造が望ましいと考えていたが、費用がかかりすぎることに、治験でない臨床研究には必要ないことから、nonGMP でまず開始し、その後 GMP 体制を目指すことで合意した。

#### 2) 認知症の研究 PET 検査のヒト倫理指針から臨床研究法への移行

当センターは、特定臨床研究の審査を行う認定臨床研究審査委員会を置かないことを決定したため、外部の機関が設置する認定臨床研究審査委員会に審査を依頼する必要がある、依頼先をどこにするのがよいかの調査を行った。PET に用いる未承認薬剤の審査に対応で

きることと費用などの面から、量子科学技術研究開発機構の臨床研究審査委員会（認定番号：CRB3180004）に依頼することに決定した。PET 研究に詳しい Imaging Contract Research Organization (Imaging CRO)である外部の会社の支援を受けながら、諸課題を一つずつ解決し、申請書類を用意した。同審査委員会の承認後、平成 31 年 3 月に特定臨床研究としての届け出を完了した。

#### 3) 認知症診療における画像バイオマーカーが果たす役割の検討

AD(疑)か nonAD(疑)かの検査前後で内訳は、研究参加前に AD(疑)が 36 例、non-AD(疑)が 28 例だった。検査前 AD(疑)で検査後 nonAD(疑)となったのは 27.8%だった。検査前 nonAD(疑)で検査後 AD(疑)となったのは約 16.7%だった。検査後非 AD(疑)のうち、41.7%が病型不明であった。

（詳細は、武田章敬の分担報告書を参照）

#### 4) AD continuum における THK-5351 の集積とアミロイド集積との関連の検討

対象者全体の解析では、海馬では PiB に比べ THK の SUVR 値は高値であったが、新皮質領域では大きな差は認められなかった。多くの脳領域で PiB と THK の SUVR 値間には有意な相関を認めた。群別の下位解析では、アミロイド陽性の認知機能正常群では有意な相関は認めなかったが、アミロイド PET 陽性の軽度認知障害と AD 型認知症群では、海馬、後頭葉、側頭葉下部、頭頂葉下部で有意な相関が認められた

（分担研究者 竹中章倫の分担報告書を参照）

### D. 考察と結論

#### 1) MK-6240 を当センター内で合成する体制の確立。

MK-6240 の合成体制の確立は、当初予定より約 1 年遅れる見込である。

#### 2) 認知症の研究 PET 検査のヒト倫理指針から臨床研究法への移行

PET 用の未承認薬を使用する臨床研究が、特定臨床研究に該当するか否かは、日本核医学会の中などで議論がある。厚生労働省が Q&A にいて提示した見解は、診断能など性能評価を行うのであれば、特定臨床研究に該当する。性能評価は行わず、純粋に病態解析を行うのであれば、特定臨床研究に該当しない、であった。THK-5351 は、研究計画書上診断能を検討することが予定されており、特定臨床研究に該当すると判断すべきである、というのが外部有識者の意見であった。そこで、本研究を特定臨床研究に移行することとした。

#### 3) 認知症診療における画像バイオマーカーが果たす役割の検討

検査前 AD(疑)で検査後 nonAD(疑)となったのは 27.8%で欧州等の多施設共同研究 (JAMA Neurol. 2016;73(12):1417-1424) の報告と概ね同水準かやや低めの割合だった。

検査前 nonAD(疑)で検査後 AD(疑)となったのは約 16.7%で、上記報告より大幅に少なく、当センターのもの忘れ外来が、非 AD 性の認知症に関して、AD を除外診断した検出力が高いことを示している。検査後非 AD と診断されたもののうち、41.7%の症例で病型を絞り込むことが出来ず、画像バイオマーカーとしての課題を残した。

(詳細は、武田章敬の分担報告書を参照)

#### 4) AD continuum における THK-5351 の集積とアミロイド集積との関連の検討

THK-5351 の集積とアミロイド集積の間には、病期ごとに、領域ごとの集積の特徴が認められた。このような領域特異的な所見は AD continuum の中でのアミロイド集積とタウ集積/神経変性の関係を示唆していると考えられた。

(分担研究者 竹中章倫の分担報告書を参照)

#### E. 健康危険情報

なし。

※班のすべての健康危険情報について記載すること。このため、分担項目に係る情報であっても分担研究報告ではなく、こちらに記載すること。該当がない場合には「なし」と記載すること。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nakamura A, Cuesta P, Fernandez A, Arahata Y, Iwata K, Kuratsubo I, Bundo M, Hattori H, Sakurai T, Fukuda K, Washimi Y, Endo H, Takeda A, Diers K, Bajo R, Maestu F, Ito K, Kato T: Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Brain*, 2018 May 1;141(5):1470-1485. doi: 10.1093/brain/awy044.
- 2) Kawashima S, Ueki Y, Kato T, Ito K, Matsukawa N. Reduced striatal dopamine release during motor skill acquisition in Parkinson's disease. *PLoS One*. 2018 May30;13(5):e0196661. doi: 10.1371/journal.pone.0196661. eCollection 2018. PubMed PMID: 29847548.
- 3) Uchida Y, Nishita Y, Kato T, Iwata K, Sugiura S, Suzuki H, Sone M, Tange C, Otsuka R, Ando F, Shimokata H, Nakamura A. Smaller hippocampal volume and degraded peripheral hearing among Japanese community dwellers. *Front. Aging Neurosci*. 2018 Oct 16;10:319. doi: 10.3389/fnagi.2018.00319. eCollection 2018.
- 4) Kitaguchi N, Kato T, Matsunaga S, Hirano K, Iwata K, Kawaguchi K, Fujita K, Takechi H, Hasegawa M, Yuzawa Y, Ito K. Removal of blood amyloid- $\beta$  with hemodialysis reduced brain amyloid- $\beta$ , confirmed by brain imaging: a case report.

- Neuropsychiatr Dis Treat. 2018 Nov 1;14:2931-2937. doi: 10.2147/NDT.S186118. eCollection 2018.
- 5) 菅原通代, 岩田香織, Burkhard Maess, 加藤隆司, 倉坪和泉, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group : 体性感覚誘発脳磁場波形にアルツハイマー病が与える影響. 日本生体磁気学会誌. Vol. 31. 126-127.2018.
  - 6) 岩田香織, Pabulo Cuesta, 菅原道代, 加藤隆司, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group : 顔表情自動認知時の脳領域間 event-related functional connectivity. 日本生体磁気学会誌. Vol. 31. 140-141.2018.
  - 7) 加藤隆司, 木澤 剛, 伊藤健吾, 「PET検査について教えてください」, In: 理学療法士のための 知っておきたい! 認知症知識 Q&A, 医歯薬出版株式会社, 2018.
  - 8) 加藤隆司, 木澤 剛, 伊藤健吾, 「アミロイドイメージングについて教えてください」, In: 理学療法士のための 知っておきたい! 認知症知識 Q&A, 医歯薬出版株式会社, 2018.
  - 9) 木澤 剛, 加藤隆司, 木村泰之, 伊藤健吾, 脳血流 SPECT In: 特集「画像診断医のための認知症画像診断」, 画像診断 2018;38(9):912-920.
  - 1 0) 加藤隆司, 木村泰之, 竹中章倫, 伊藤健吾, 4. PET 検査 (FDG, アミロイド, タウ) In: 「認知症トータルケア」 VII 章神経画像検査, 血液検査, 髄液検査, 日本医学会雑誌 2018; 147 巻・特別号(2):204-206.
  - 1 1) 伊藤健吾, 竹中章倫, 木村泰之, 加藤隆司, 中村昭範, 認知症の診療と研究における PET 検査, 老年期認知症研究会誌, 2018; 22(11): 65-68.
  - 1 2) 伊藤健吾, 木村泰之, 加藤隆司, 第3章 各論 1 認知症の診断 2 画像診断. 認知症の予防とケア, 長寿科学振興財団, 2019;81-89.
2. 学会発表
- 1) Ogata A, Kimura Y, Yamada T, Bin Ji, Seki C, Ichise M, Abe J, Ikenuma H, Koyama H, Suzuki M, Kato T, Ito K. Development of PET imaging of Colony Stimulating Factor 1 Receptor Expressed on Microglia. The XII International Symposium of Functional Neuroreceptor Mapping of the Living Brain (NRM2018), July 12, 2018, London, UK.
  - 2) Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, Fowler C, Li Q-X, Martins R, Rowe C, Ishii Ke, Ishii Ka, Arahata Y, Iwamoto S, Ito K, Tanaka K, Masters CL, Yanagisawa K. Plasma biomarker with high accuracy in predicting brain amyloid- $\beta$  burden: Initial results across two independent large cohorts NCGG (Japan) and AIBL (Australia) Alzheimer's Association International Conference, July 24, 2018, Chicago, US.
  - 3) Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Kizawa G, Nakamura A, Hattori H, Toyama

- H, Matsuda H, Ito K, Iwatsubo T, JADNI. The effect of age and sex on evaluation hippocampal atrophy in normal and mild AD dementia, J-ADNI study. Alzheimer's Association International Conference, July 24, 2018, Chicago, US.
- 4) Ikenuma H, Koyama H, Kajino N, Kimura Y, Ogata A, Abe J, Kawasumi Y, Kato T, Suzuki M, Ito K. Synthesis of <sup>11</sup>C-Labeled (*R,S*)-Isoproterenol and Preclinical PET Study (LBAP 097). The World Molecular Imaging Congress 2018 (WMIC2018), September 13, 2018, Seattle, US.
- 5) Ogata A, Kimura Y, Yamada T, Bin Ji, Seki C, Ichise M, Abe J, Ikenuma H, Koyama H, Suzuki M, Kato T, Ito K. The evaluation of a novel PET ligand for colony stimulating factor 1 receptor in status epilepticus model rat brains. EANM'18 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 13-17, 2018, Düsseldorf, Germany.
- 6) 中村昭範, 岩田香織, 新畑 豊, 武田章敬, 鷺見幸彦, 倉坪和泉, 文堂昌彦, 伊藤健吾, 加藤隆司, MULNIAD study group: 顔一名前想起に関わる脳内プロセスの加齢変化、及び軽度認知障害による影響の検討. 第 59 回日本神経学会学術大会, 2018 年 5 月 26 日, 札幌.
- 7) 中村昭範, 岩田香織, 倉坪和泉, 新畑 豊, 武田章敬, 鷺見幸彦, 文堂昌彦, 伊藤健吾, 加藤隆司, MULNIAD study group : Effects of aging and mild cognitive impairment on brain processes related to face-name Matching. 第 59 回日本神経学会学術大会, 2018 年 5 月 26 日, 札幌.
- 8) 菅原通代, 岩田香織, Burkhard Maess, 加藤隆司, 倉坪和泉, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. 体性感覚誘発脳磁場波形にアルツハイマー病が与える影響、第 33 回日本生体磁気学会大会, 2018 年 6 月 15 日, 広島.
- 9) 岩田香織, Pabulo Cuesta, 菅原道代, 加藤隆司, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group : 顔表情自動認知時の脳領域間 event-related functional connectivity. 第 33 回日本生体磁気学会大会, 2018 年 6 月 15 日, 広島.
- 1 0) 中村昭範, 金子直樹, 加藤隆司, 石井賢二, 石井一成, 新畑 豊, 岩本慎一, 伊藤健吾, 田中耕一, 柳澤勝彦: 脳内アミロイドβ集積を反映する血液バイオマーカー: 多施設共同研究による精度の検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018 年 10 月 13 日, 札幌.
- 1 1) 中島和敬, 加藤隆司, 西田裕紀子, 岩田香織, 文堂昌彦, 佐治直樹, 白川誠士, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNID Study Group : PiB-PET の皮質平均集積度の縦段的变化に関する検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018 年 10 月 13 日, 札幌.
- 1 2) 岩田香織, 加藤隆司, 中島和敬, 櫻井 孝, 武田章敬, 服部英幸, 鷺見幸彦, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNID Study Group : AD continuum における THK5351 の集積と脳萎縮との関連検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018 年 10 月 13 日,

札幌.

- 1 3) 竹中章倫, 岩田香織, 加藤隆司, 新畑 豊, 倉坪和泉, 本田 愛, 遠藤英俊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNID Study Group : AD continuum における THK5351 の集積とアミロイド集積との関連の検討 .第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018 年 10 月 13 日, 札幌.
- 1 4) 岡田佑介, 岩田香織, 加藤隆司, 木村泰之, 中村昭範, 服部英幸, 外山宏, 石井一成, 石井賢二, 千田道雄, 伊藤健吾, 岩坪威, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.PiB PET の境界的な集積に対応する皮質平均 SUVR のカットオフ値の検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018 年 10 月 13 日, 札幌.
- 1 5) 加藤隆司, シンポジウム 19 画像診断の progress と pitfall : 脳血流 SPECT の認知症診断における役割と課題,第 37 回日本認知症学会学術集会, 2018 年 10 月 13 日, 札幌.
- 1 6) 中島和敬, 中村昭範, 西田裕紀子, 岩田香織, 木村泰之, 文堂昌彦, 佐治直樹, 白川誠士, 伊藤健吾, 加藤隆司, study group MULMIAD, アミロイド $\beta$ の皮質平均集積度の縦断的变化に関する統計学的検討. 第 58 回日本核医学会学術総会, 2018 年 11 月 15 日, 沖縄.
- 1 7) 岩田香織, 加藤隆司, 中島和敬, 木村泰之, 櫻井孝, 武田章敬, 服部英幸, 鷺見幸彦, 伊藤健吾, 中村昭範, study group MULNIAD.AD continuum における THK-5351 集積と脳萎縮との領域間相関の検討.第 58 回日本核医学会学術総会, 2018 年 11 月 15 日, 沖縄.
- 1 8) 竹中章倫, 岩田香織, 中村昭範, 木村泰之, 新畑豊, 倉坪和泉, 本田愛, 遠藤英俊, 伊藤健吾, 加藤隆司, study group MULNIAD. AD continuum における THK-5351 集積とアミロイド集積の領域間の関係の検討.第 58 回日本核医学会学術総会, 2018 年 11 月 15 日, 沖縄.
- 1 9) 岡田佑介, 岩田香織, 加藤隆司, 木村泰之, 中村昭範, 服部英幸, 外山宏, 石井一成, 石井賢二, 千田道雄, 伊藤健吾, 岩坪威, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.PiB PET の境界的な集積に対応する皮質平均 SUVR のカットオフ値の検討. 第 58 回日本核医学会学術総会, 2018 年 11 月 15 日, 沖縄.
- 2 0) 加藤隆司, 未承認 PET 薬剤の臨床研究, 第 58 回日本核医学会学術総会, PET 核医学ワークショップ講演, 2018 年 11 月 17 日, 沖縄.
- 2 1) 文堂昌彦, 加藤隆司, 中村昭範, 澤戸稚保美, 岩田香織, 伊藤健吾 : 特発性正常圧水頭症のアミロイド, タウ PET. 第 20 回日本正常圧水頭症学会, 2019 年 2 月 23 日, 大阪.

## 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