

タウイメージングの幕開け

Dawn of the tau imaging

工藤 幸司¹⁾ 岡村 信行¹⁾²⁾ 古本 祥三³⁾ 原田 龍一¹⁾
石木 愛子⁴⁾ 古川 勝敏⁴⁾ 谷内 一彦²⁾ 荒井 啓行⁴⁾

要約

アルツハイマー病 (AD) のタウ (ないしは神経原線維変化) をイメージングできる時代がやってきた。これまでに臨床研究が実施されたタウイメージング用 PET プロローブは東北大学の [¹⁸F]THK シリーズ, 放射線医学総合研究所の [¹¹C]PBB3, Lilly 社の [¹⁸F]T807 が挙げられる。東北大学の [¹⁸F]THK-5117 は AD 患者の海馬および側頭葉に特徴的に集積し, その集積は「葛原・井原学説」に忠実であり, また部分容積効果を補正することにより海馬 (タウが集積するが委縮する) が強調され, タウイメージングプロローブのクライテリアを満たしていた。タウイメージングは Preclinical AD およびそれ以前のステージにおけるタウの役割, および「葛原・井原学説」とタウ病理像との関連を明らかにするであろう。

Key words アルツハイマー病, 神経原線維変化 (タウ), タウイメージング, [¹⁸F]THK-5117

(日老医誌 2015; 52: 115-125)

はじめに

アルツハイマー病 (以下 AD と略す) の代表的病理像であるアミロイド β (ないしは老人斑) をイメージングした PET 画像に著者 (工藤) が最初に出会ったのは, 21 世紀になったはじめの頃, ある研究者の方がアメリカ核医学会で撮影した UCLA の [¹⁸F]FDDNP のそれであった。現在ではこのプロローブ [¹⁸F]FDDNP を遥かにしのぐ評価を得ている複数のイメージング用プロローブが存在するが, しかし [¹⁸F]FDDNP の画像を最初に拝見させていただいた時の衝撃, 憧れにも似た感動は今でも鮮明に覚えており, AD 研究・診断に新しい時代が到来しつつあることを印象づけられた。

あれから 10 数年経過して今度は AD におけるもう 1 つの代表的病理像, すなわちタウ (ないしは神経原

線維変化) をイメージングできる時代がやってきた ([¹⁸F]FDDNP はタウをもイメージングできるが特異的・選択的ではない)。これまでに臨床研究が実施されたタウイメージング用 PET プロローブは東北大 (著者ら) の [¹⁸F]THK シリーズ^{1)~10)}, 日本の放射線医学総合研究所の丸山, 樋口らによって開発された [¹¹C]PBB3¹¹⁾, Siemens-Avid-Eli Lilly 社 (以下 Lilly 社) の [¹⁸F]T807^{12)~14)}, [¹⁸F]T808¹⁵⁾ が挙げられる (図 1)。本稿では著者らのプロローブを中心に AD 診断においてタウイメージングが担うことができる役割, 得られることができそうな新しい知見等について述べてみたい。

タウイメージングプロローブの開発はアミロイドイメージングプロローブのそれに比してかなりの難しさが伴うことを, 両プロローブの開発に取り組んだ著者らは感じている。その難しさとは, 1) タウには 6 つのア

1) 東北大学加齢医学研究所ニューロイメージング研究

2) 東北大学医学系研究科機能薬理学

3) 東北大学サイクロトロン RI センター核薬学部

4) 東北大学加齢医学研究所加齢老年医学

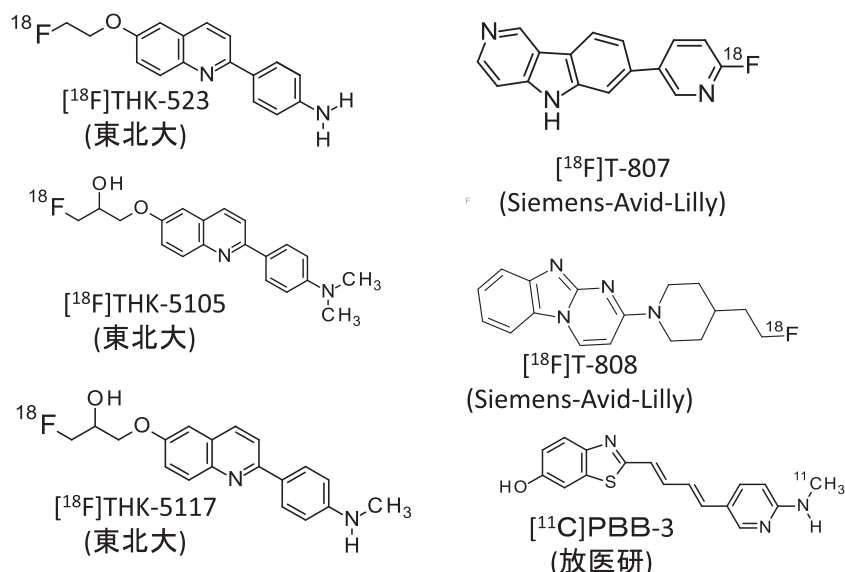


図1 臨床研究が実施されたタウイメージング用PETプローブの化学構造。
PBB3のみが ^{11}C 標識体、他は総て ^{18}F 標識体。

イソフォームが存在するが、市販のそれらまたはそれらの変異体を購入して種々の凝集処置を加えてもAD型タウは再現しにくい（第1次スクリーニング法の構築が難しい）、2) AD型タウが脳内に蓄積したTg（トランスジェニック）マウスを入手（≒作製）し難い（Tgマウスでの化合物選別ができない）、3) アミロイドイメージングプローブに比較して標識方法（特に ^{18}F 標識）が難しい。タウプローブの標識部位、標識化学構造は限定されている、4) タウの脳内含量はアミロイド β の1/5以下である¹⁶⁾ことから、プローブにはタウに対する高い親和性が求められる、5) アミロイド β とタウの両方に親和性を持つプローブまでは比較的容易に到達する。しかしここからタウ特異的・選択的プローブまでたどり着くのは極めて困難、などが挙げられる。これらの中で特にクリアーするのが難しいのは5)であり、著者らもアミロイド β に対する親和性を減ずることができずに多くの化合物群を断念した。

次にタウイメージングプローブとして求められる具体的な特性は何かであるが、それらには以下が挙げられる。1) インビトロ試験においてタウの β シート構造に高い親和性を有し、併せてアミロイド β の β シート構造に親和性が低いこと。タウリッチAD脳ホ

モジネート標本におけるタウ親和性（Kd）は10 nM以下、アミロイド β リッチAD脳ホモジネート標本に対するそれは50 nM以上、2) 容易に血液-脳関門を通過し、目的の病理像（タウ）以外からは速やかにウォッシュ・アウトされること。正常マウスに静脈内投与された標識プローブの脳内濃度は、2分後では3~6% ID/g 脳（% ID/g 脳とは投与されたプローブの全量を100として、脳1グラム当たり何%が脳へ移行したかを示す指標）、30分後にはその1/5以下に脳内含量が減ること。3) 容易に ^{11}C や ^{18}F などのポジトロン標識が可能であること。また代謝された標識構造体が再度脳内へ移行しないこと（生体内、脳内で代謝を受けやすい（=壊れやすい）化学構造でないこと）。

タウ画像はこうあらねばならない

「タウ画像はこうあらねばならない、またはこうある筈である」とするクライテリアが存在する。それらについて述べてみよう。

1989年葛原・井原先生らは「海馬、海馬傍回、後頭側頭回の内、前2部位までのタウは認知症に関連し

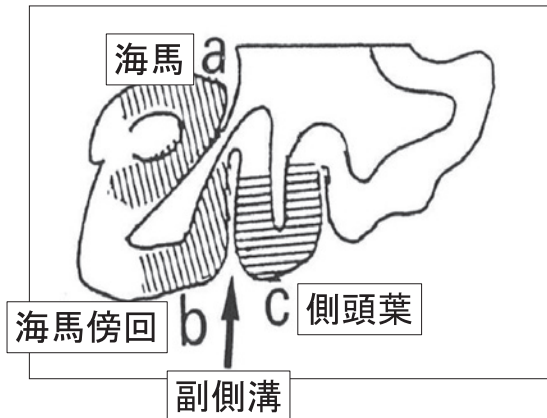


図2 タウ病理像が海馬 (a) および海馬傍回 (b) まで達しても生理的老化である。副側溝 (collateral sulcus, 矢印) を越えて側頭葉 (c, 論文では外側後頭側頭回) に同病理像が達するとアルツハイマー病に陥る (葛原ら, 1989より引用, 脳部位の説明およびカーブ矢印を加えた)。

ないが、副側溝を越えて後頭側頭回まで達するとADに陥る」とする報告を行った (図2, 3)¹⁷⁾。この提唱 (著者は「葛原・井原学説」と呼んでいる。以下これを用いる) に従うならば以下の推論が成り立つ。

- 1) 健常高齢者では側頭葉におけるタウの蓄積はかなり少ないであろう。
- 2) 健常高齢者とAD患者間で最もタウ蓄積に差がみられるのは側頭葉である可能性が高い。
- 3) ADにおいてタウが蓄積することで有名な海馬においては、AD患者ほどではないが健常高齢者においてもある程度のタウの蓄積がみられるであろう。

さて、著者らのタウイメージングプローブが「葛原・井原学説」に従うかであるが、ここでは東北大学で探索的臨床研究が実施された $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ ⁷⁾ を例に概説する。

図4Bに示したように健常高齢者 (Healthy control; HC) の下側頭葉 (inferior temporal cortex; ITC) における SUVR (standardized uptake value ratio: 対小脳比) はかなり低く (タウの蓄積が少ない), またAD患者のそれは明らかにHCより高く, 両者間には著明な差が見られた⁷⁾ (小脳にはタウが蓄積しにくいことから, 脳各部位における標識プローブの集積量を小脳における集積量で除した商がSUVRであり, 脳

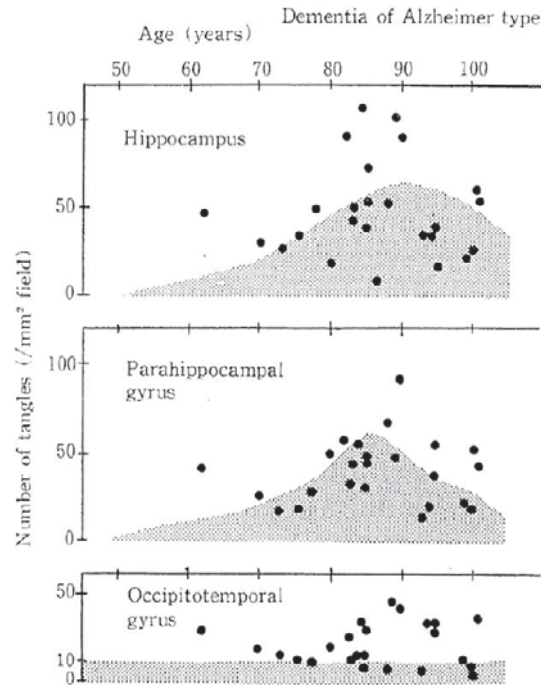


図3 海馬 (hippocampus), 海馬傍回 (parahippocampal gyrus), 側頭葉 (論文では外側後頭側頭回; occipitotemporal gyrus) における1 mm 平方当たりの tangle の数 (葛原ら, 1989より引用)。シャドウは non-demented subjects の NFT density のレンジを示す。海馬および海馬傍回では non-demented subjects とAD間で tangle の数に差は見られなかったが, 側頭葉においては両者間に明らかな差が見られた。

各部位におけるタウ蓄積量の指標)。一方, 海馬 (hippocampus; HIP) ではADにおいて高いSUVR値が観察されたが, HCにおいてもかなりの集積が見られ, 下部側頭葉におけるほどの差は見られなかった (図4B)⁷⁾。図4A左および中央に示した実際のPET画像においても, 当然のことながら図4Bの内容を裏付けていた⁷⁾。

この傾向は我々東北大プローブで探索的臨床研究がオーストラリアで実施された $[^{18}\text{F}]\text{THK-5232}$ ²⁸⁾ および $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ ⁶⁾, 東北大学で同臨床研究が実施されている最新のプローブ, $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ (未発表) においても同様の結果が得られている。これらのことから我々東北大学オリジナルのタウプローブ群 (THK-シリーズ) は「葛原・井原学説」に従っていることは

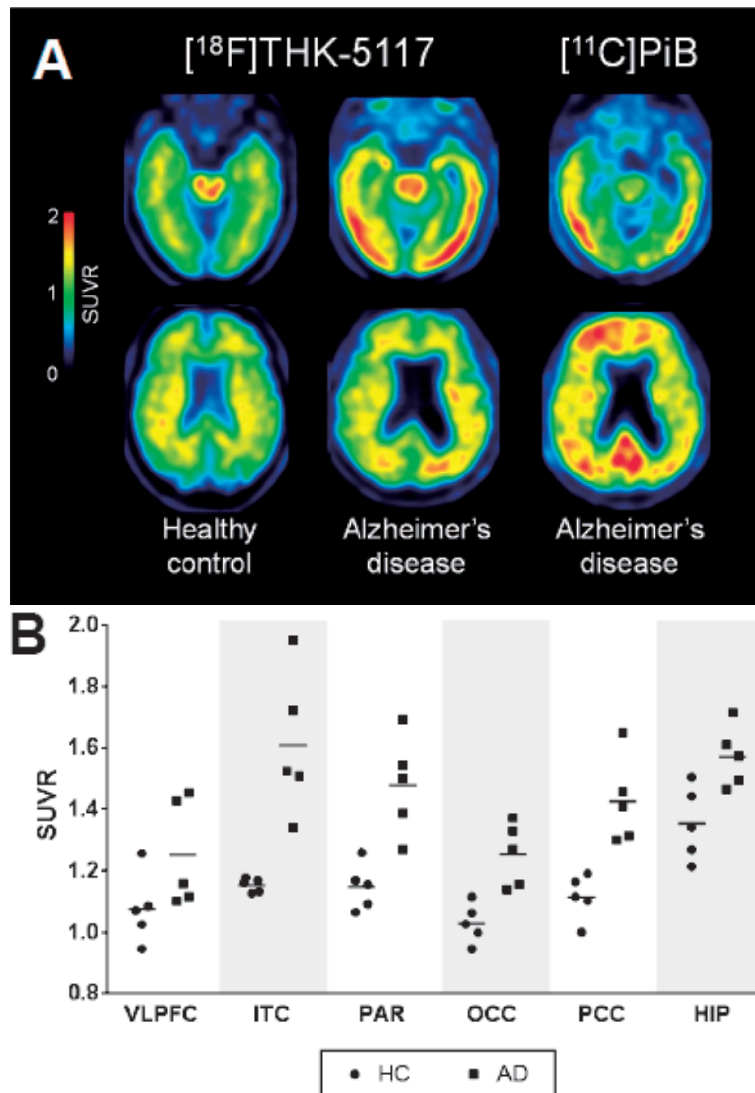


図4 (A) Healthy control (左, MMSE 30), 同一 AD 患者 (MMSE 10) における [18F] THK-5117 (中央) および [11C] PiB 画像。

(B) HC および AD 患者脳各部位における [18F] THK-5117 の SUVR (対小脳比: 小脳にはタウ病理像が蓄積しないことから参照領域として使用される。SUVR = 各部位における [18F] THK-5117 集積量/小脳における [18F] THK-5117 集積量)。

HC: healthy control, AD: アルツハイマー病患者, VLPFC: ventrolateral prefrontal cortex, ITC: inferior temporal cortex, PAR: parietal cortex, OCC: occipital cortex, PCC: posterior cingulate cortex, Hip: hippocampus

本文で記述したように側頭葉 (ITC) においては HC-AD 間の [18F] THK-5117 の SUVR に著明な差が見られたが, 一方, 海馬 (HIP) においては側頭葉にみられるほどの差は観察されなかった (Harada et al., 2015 より引用)。

確かである。

葛原・井原先生の報告は 1989 年であったが, それ以降にも「葛原・井原学説」を裏付ける多くの報告が

見受けられる。まず今やアメリカの AD 研究の最先端を走っておられるワシントン大学の John Morris 先生らも葛原・井原先生に 12 年遅れて同様の内容を報

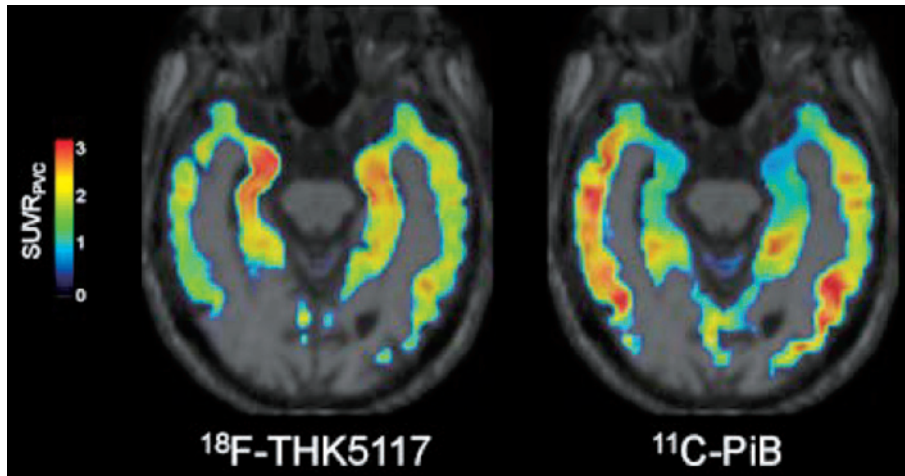


図5 アルツハイマー病患者における ^{18}F THK-5117 および ^{11}C PiB PETの部分容積効果補正画像(いずれも同一5例AD患者の平均). 部分容積効果を補正することにより, 萎縮はするがタウの集積がみられる海馬において ^{18}F THK-5117 画像は強調されたが, ^{11}C PiB 画像は海馬においては強調されなかった(海馬にはアミロイドの集積が少ないため)(Harada et al., 2015より引用).

告している¹⁸⁾(特に同論文のFig. 2). 最新の報告ではShinoharaらがNormal Agingでは大脳皮質にタウの蓄積がみられないが, 一方Entorhinal CortexではNormal Agingと孤発性AD間でタウ蓄積に差が見られないことを報告している¹⁹⁾(同論文Supplement Fig. 7).

同一AD患者における ^{18}F THK-5117と ^{11}C PiBとの画像の違いについては, 図4Aに示す通り海馬には ^{18}F THK-5117の集積が見られたが, ^{11}C PiBには認められず, 前頭葉および後部帯状回に特徴的に認められる ^{11}C PiB集積は ^{18}F THK-5117には認められなかった.

「葛原・井原学説」に続きもう1つの「タウ画像はこうあらねばならない, またはこうある筈である」を紹介したい. SPECTやPETでは容積の少ない構築物は過小評価されることが知られており, この現象は「部分容積効果(partial volume effect)」と呼ばれている. ADにおける海馬のようにタウが蓄積するが萎縮が起こる脳部位では確実に部分容積効果がおきていることが推測される. とするならば, (そのプローブがタウを的確にとらえているならば)部分容積効果を補正することにより, 同効果が起きている海馬等は逆に画

像は強調される筈である.

図5にAD患者における ^{18}F THK-5117および ^{11}C PiB PETの部分容積効果補正画像を示した(いずれも同一5例AD患者の平均). 図5からも明らかなように ^{18}F THK-5117の画像は萎縮するがタウの蓄積がみられる海馬において見事に強調されたが, ^{11}C PiB画像は海馬においては強調されなかった⁷⁾(海馬にはアミロイド β の集積が少ないため).

図6に ^3H THK-5117および ^3H PiBのAD患者脳オートラジオグラフィ画像を示した⁷⁾. ^3H 標識体は空間分解能の高いオートラジオグラフィ(特にマイクロオートグラフィ)が得られることからよく用いられるが, 図6に示したように ^3H THK-5117のオートラジオグラフィ画像はあたかも免疫染色並みの「これぞまさしくタウ病理像」と呼ぶにふさわしい画像であり, 一方, ^3H PiBのそれは「これぞまさしくアミロイド β 病理像」であった. オートラジオグラフィ画像からも明らかなように, ^3H THK-5117は極めて高いタウ特異性および選択性を有するプローブであることが示唆された. これまでに幾つかの ^3H THKプローブを標識合成し, オートラジオグラフィを得たが, いずれもタウ特異的・選択的な画像であった.

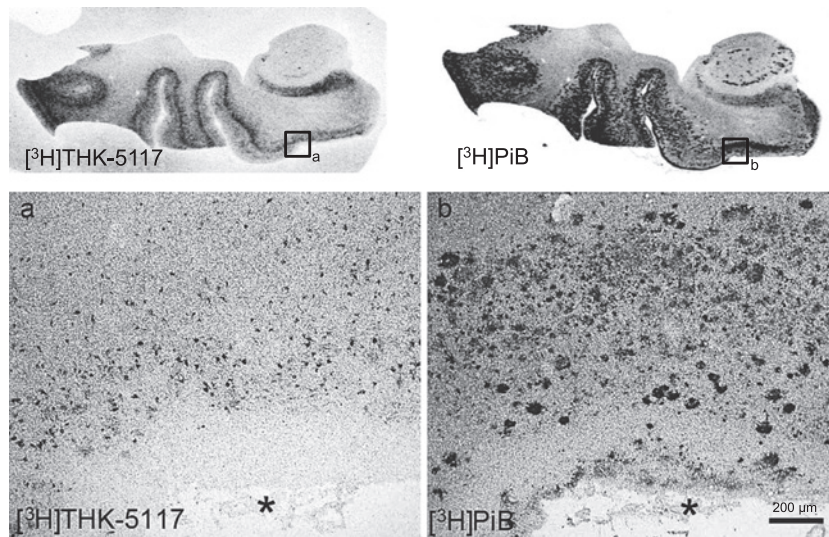


図6 AD患者脳切片における $[^3\text{H}]$ THK-5117(左)および $[^3\text{H}]$ PiB(右)のオートラジオグラフィ(Harada et al., 2015より引用).

図6の $[^3\text{H}]$ THK-5117(タウ)および $[^3\text{H}]$ PiB(アミロイド β)オートラジオグラフィ画像は、大脳皮質ではある程度のlamina構造を取っており、前者は後者に比し相対的に表面から深い部位に分布し、また後者は表面の浅い部位から広く分布しているが、2015年早々、Liら¹⁰⁾はAD患者大脳皮質4部位における $[^{18}\text{F}]$ THK-5117の分布は $[^{11}\text{C}]$ PiBのそれに比し、全部位でgrey-white matter boundaryに近く(皮質表面からは遠く)、図6で示したオートラジオグラフィ画像と同様の所見であったことを報告している。臨床PET画像においてAD大脳皮質における2つの病理像の分布を識別できるとは驚きであるが、これは両プローブの優秀さを示すものでもあろうと、著者は感じている。

タウには3および4リピートタウが存在するが、THK-5117は両リピートタウに結合する(図7)ことが、また $[^3\text{H}]$ THK-5117はタウが脱リン酸化されても結合能を失わず、胃酸処理によって結合能を失う(図8)(タウと $[^3\text{H}]$ THK-5117の結合はタウのリン酸化に依存せず、 β シート構造に依存している)ことが確かめられている⁷⁾。THK-5117および最新のTHK-5351ともいくつかのnon-ADタウオパチのタウに結合することが示唆されている。

$[^{11}\text{C}]$ PBB3と $[^{18}\text{F}]$ T807, $[^{18}\text{F}]$ T807について

放射線医学総合研究所の $[^{11}\text{C}]$ PBB3¹¹⁾については最近、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳基底核変性症(CDS)などのnon-ADタウオパチ患者を用いた学会報告が多い。PBB3では5年間の大規模臨床研究が計画されており、2014年度が初年度である。5年間という長い観察期間中にはそのなかの幾つかの例では次項(タウイメージングのこれから)で述べるBraakのタウstage I~IIからPreclinical ADへと推移する過程、タウがtransentorhinal, entorhinal, 海馬, 海馬傍回から側頭葉へと進展する過程等を追跡できる可能性が高いことから、世界的に見てもその成果が大いに期待される。

$[^{18}\text{F}]$ T807は $[^{11}\text{C}]$ PBB3よりはむしろTHKシリーズに似たSUVRを示しており非特異的結合の少ない優れたタウプローブである¹²⁾¹³⁾。Lilly社では $[^{18}\text{F}]$ T807を臨床に使用する予定とのことで、世界中で治験がスタートしている(当然日本でも)。

アメリカンフットボール等で脳に傷害を受けると、いわゆるCTE(Chronic Traumatic Encephalopathy)またはTBI(Traumatic Brain Injury)と呼ばれるタ

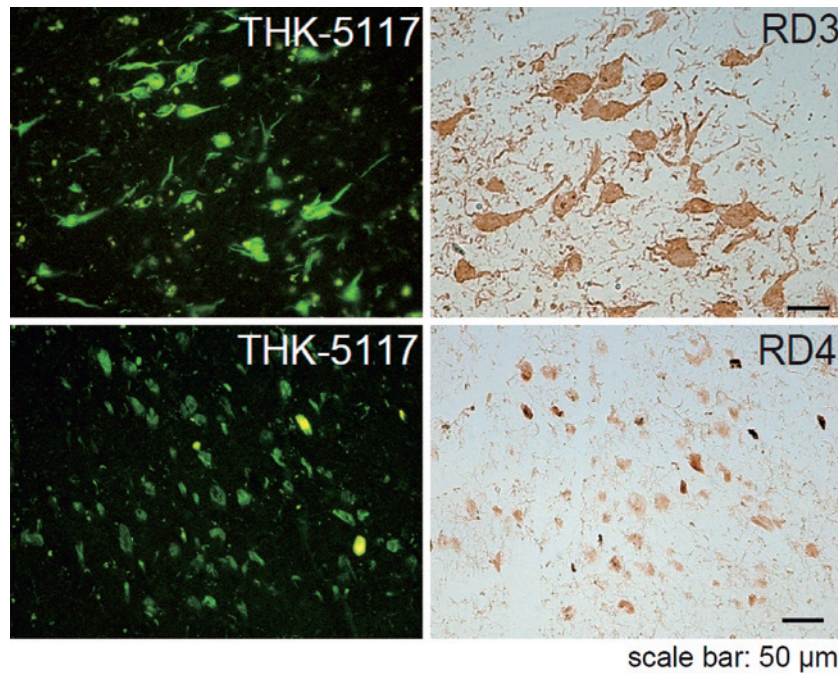


図7 AD患者脳切片におけるTHK-5117染色像(左側上段および下段), RD3(3リピートタウ; 右側上段)およびRD4(4リピートタウ; 右側下段)免疫染色像. THK-5117は両リピートタウ結合した(Harada et al., 2015より引用).

ウ病理像がみられることが知られているが, ^{18}F T807は同病理像を描出できることが報告されている¹⁴⁾.

^{18}F T808は薬物動態ではむしろ ^{18}F T807よりも優れているが, 脱フッ素が起こる¹⁵⁾ことから, これがLilly社が ^{18}F T807を選択した理由と推測されている.

タウイメージングのこれから

タウイメージングはADの重症度診断, タウを標的とするコンパニオン診断, non-ADタウオパチーの診断等に用いることができることなどは容易に推測されるが, 著者はこれらに加えて以下の可能性を考えている.

一般にタウ病理像はアミロイドのそれにかなり遅れて発現すると認識されているが, ADの病理像に造詣の深い研究者達にはすでに知られていたことであるが, むしろタウ蓄積はアミロイドのそれに先んじることが判っている. ADとその病理像との関連では2010

年のJackらの報告²⁰⁾およびそれを引用したPreclinical ADを定義した際の図²¹⁾が有名であるが, ADとタウそして $\text{A}\beta$ との関連を理解するにはBraakら²²⁾とDuyckarertsら²³⁾から井原先生²⁴⁾が2010年にまとめられたアミロイドとタウの進展図(図9)の方が適切と考えられる.

現在, Preclinical ADは, stage 1から3に分類されている²¹⁾. Preclinical ADのstage 1はasymptomatic cerebral amyloidosisとされ, elevated tracer retention on PET amyloid imaging and/or low $\text{A}\beta_{42}$ on CSF assayによって拾い上げることができるとされている²¹⁾.

もし, BraakのタウstageのI~IIの時点で transentorhinal, entorhinal から一部海馬へと至るタウ病理像を検出することができたならば

1) Preclinical ADのstage 1の定義にタウが加わる.

2) Braakのタウstage I~IIは少なくともpreclinical ADのstage 1に先立つと考えられることから, こ

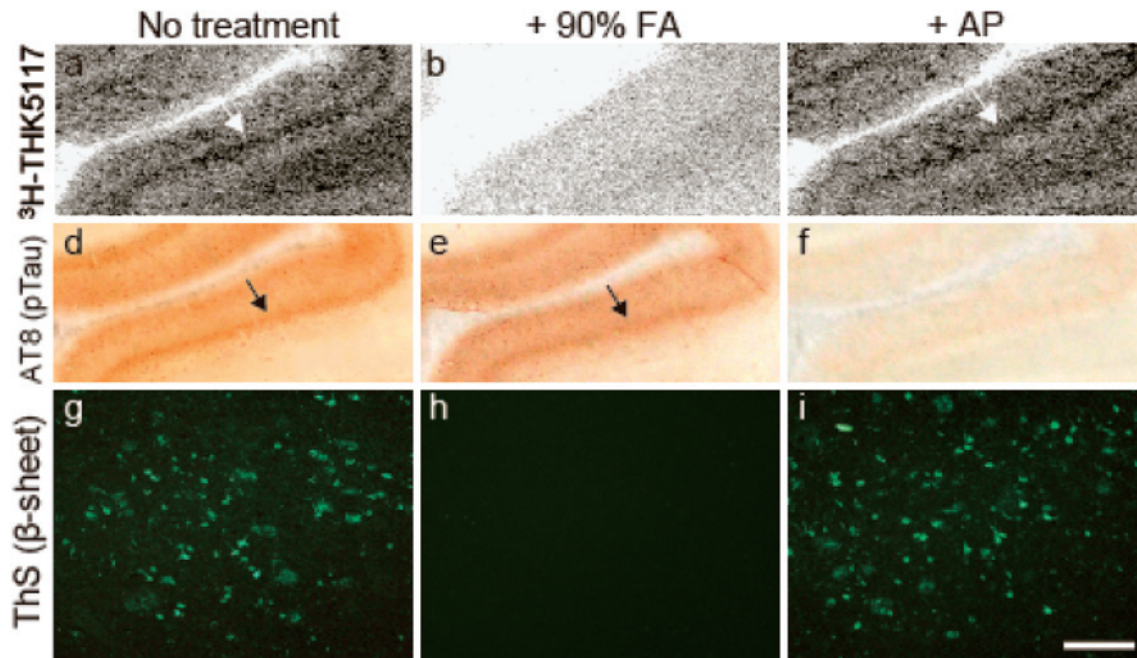


図8 AD患者脳切片のオートラジオグラフィ上における $[^3\text{H}]$ THK-117のタウへの結合(左側上段, 白矢印)は, ギ酸 (FA) 処理によっての失われた(中央上段)が, アルカリリンフォスファターゼ処理では結合性を保っていた(右側上段, 白矢印). タウと $[^3\text{H}]$ THK-5117の結合はリン酸化に依存せず, β シート構造に依存していることが示唆された(Harada et al., 2015より引用).

の時期のタウを検出することに意義が見いだされたならば, preclinical ADのstage 1の前に新たなstageが設けられるのかもしれない。

3) Braakのタウstage I~IIのタウを検出しても, それほどの意義が見いだせないことから, 無視される。

40歳位から健常高齢者までをタウイメージングによって縦断的に追跡することによってPreclinical ADまたはその前のstageにおけるタウとアミロイドの関係を, 有機的に論ずることができるのではなかろうか(但し前述したように同時期のタウに意義を見出されない可能性もある)。

著者自身はBraakタウstage Iは後のADを論ずるのには早すぎて, タウstage IVを一部含むII~III stageが将来の議論の中心になるのかもしれないと感じている。

次に著者がタウイメージングによって明らかにされる可能性が高いと注目しているのは, 「葛原・井原学説」¹⁷⁾, Morrisらの報告¹⁸⁾との関連である。すなわち

側頭葉にタウが到達するとADに陥るとするならば, それ以前のtransentorhinal, entorhinal, 海馬, 海馬傍回のタウがどのような経緯(時間経過, 病理学的進展・局在)を辿って側頭葉に到達するのか, またその際の認知機能およびアミロイドイメージングなどとの関連はどのようなものなのかを, 新たに研究に加わったタウイメージングを駆使することにより更なる深い考察ができるものと, 著者は考えている。

SperlingらはPreclinical ADの前のステージの段階からアミロイド($[^{11}\text{C}]$ PIB)およびタウイメージング($[^{18}\text{F}]$ T807)を撮影して, CN (Clinically Normal)でもアミロイド β の蓄積があると下部側頭葉に $[^{18}\text{F}]$ T807の集積があることを報告している²⁵⁾。この論文はタウイメージングとPreclinical ADおよびそれ以前のステージとの関連研究, さらにタウイメージングと「葛原・井原学説」¹⁷⁾およびMorrisらの報告¹⁸⁾との関連研究が本格的にスタートしたことを意味している。

まるでタウイメージングプローブが開発されるの

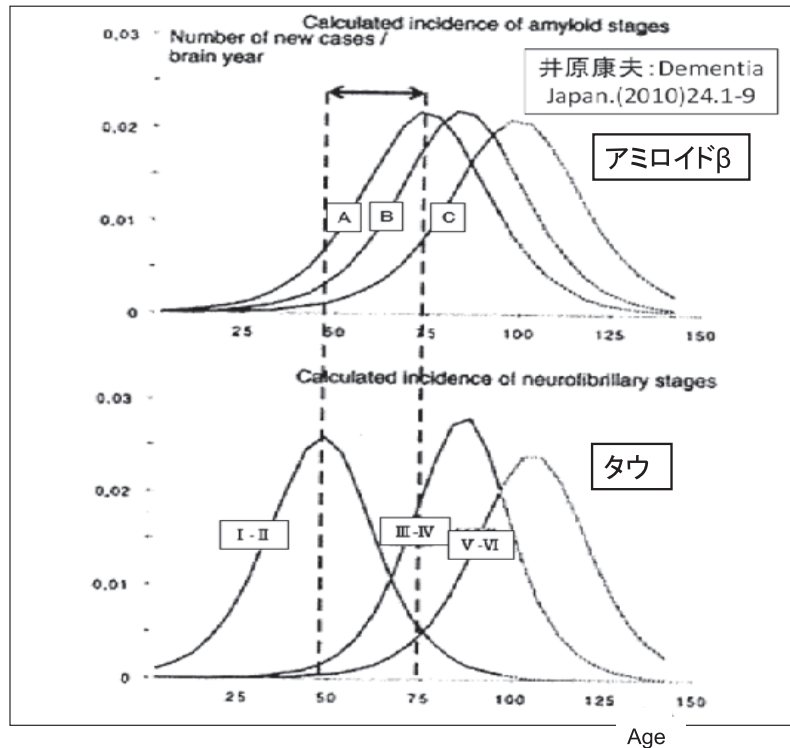


図9 ADにおけるA β (上段) とタウ (下段) の進展 (井原, 2010 より引用).

を待っていたかのように, Tangle only dementia や Tangle-predominant senile dementia (または NFT-dominant form of senile dementia) と呼ばれていた個体の病理像を PART (Primary age related tauopathy) と呼ぼうとする提案が2014年秋になされた²⁶⁾. タウ+/A β -, Braak タウ stage IV 以下等が病理の特徴とのことである (定義は同論文の Table 2 参照) が, これも従来のアミロイドイメージングに新たにタウイメージング画像データを加えることにより更なる詳細な定義を加えることができるものと考えられる.

タウイメージングプローブの開発競争は, 激烈期に入った. 特に Lilly 社の [¹⁸F]T807 は極めて大規模な治験を展開中である. これからがタウプローブを開発している3機関およびそれらが有するプローブのまさしく正念場である. 本稿では詳しく触れなかったが東北大学では最新のタウプローブとして [¹⁸F]THK-5351 の探索的臨床研究を実施中である. 一部学会等で目にされた方もおられると思うが, 同プローブはタウに対

する親和性が高く, 且つ薬物動態にも優れており, 現在最初の投稿を準備中である. THK プローブは国内数カ所, 世界の30を越える研究機関と共同研究中であり, 今後とも東北大プローブの生みの親 (たち) として同プローブを広く世界に浸透させていきたい.

文献

- 1) Okamura N, Suemoto T, Furumoto S, Suzuki M, Shimadzu H, Akatsu H, et al: Quinoline and Benzimidazole derivatives: Candidate probes for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005; 25: 10857-10862.
- 2) Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, Mnligan RS, Connor AR, McLean CA, et al: ¹⁸F-THK 523: a novel in vivo tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain* 2011; 134: 1089-1100.
- 3) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavoletti M, et al: Novel ¹⁸F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive im-

- aging of tau pathology in Alzheimer disease. *J Nucl Med* 2013; 54: 1420-1427.
- 4) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Maruyama M, Higuchi M, et al.: Comparison of the binding characteristics of [¹⁸F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 125-132.
 - 5) Okamura N, Harada R, Furumoto S, Arai H, Yanai K, Kudo Y: Tau PET imaging in Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; DOI 10.1007/s11910-014-0500-6.
 - 6) Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, et al.: Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using ¹⁸F-THK5105 PET. *Brain* 2014; doi: 10.1093/brain/awu064.
 - 7) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Ishiki A, Tomita N, et al.: [¹⁸F]THK-5117 PET for assessing the neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. 2015 (Submitted).
 - 8) Fodero-Tavoletti MT, Furumoto S, Taylor L, McLean CA, Mulligan RS, Birchall I, et al.: Assessing THK523 selectivity for tau deposits in Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease tauopathies. *Alzheimer's research & therapy* 2014; 6. <http://alzres.com/content/6/1/11>
 - 9) 岡村信行, 原田龍一, 金田友里恵, 工藤幸司: [¹⁸F]THK-5117 を用いたタウの蛋白画像化の試み. *神経内科* 2014; 81: 487-493.
 - 10) Li Y, Tsui W, Ruinek H, Butler T, Mosconi L, Pirraglia E, et al.: Cortical lamina binding of PET amyloid and tau tracers in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2015; doi: 10.2967/jnumed.114.149229.
 - 11) Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, et al.: Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013; 79: 1094-1108.
 - 12) Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, Walsh JC, Mu F, Su MY, et al.: Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. *J Alzheimer's Dis* 2013; 34: 457-468.
 - 13) Xia CF, Arteaga J, Chen G, Gangadharmath U, Gomez LF, Kasi D, et al.: [¹⁸F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2013; 9: 666-676.
 - 14) Gandy S, Ikonovic MD, Mitsis E, Elder G, Ahlers ST, Barth J, et al.: Chronic traumatic encephalopathy: clinical-biomarker correlations and current concepts in pathogenesis. *Molecular Neurodegeneration* 2014; 9. <http://www.molecularneurodegeneration.com/content/9/1/37>
 - 15) Chien DT, Szardenings AK, Bahri S, Walsh JC, Mu F, Xia C, et al.: Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F18]-T808. *J Alzheimer's Dis* 2014; 38: 171-184.
 - 16) Villemagne VL, Furumoto S, Fodero-Tavoletti M, Harada R, Mulligan RS, Kudo Y, et al.: The challenges of tau imaging. *Future Neuro* 2012; 17: 1-13.
 - 17) 葛原茂樹, 井原康夫, 豊倉康夫, 嶋田裕之: 生理的老化脳と痴呆脳におけるアルツハイマー. *神経原線維変化の頻度と分布—抗 tau 蛋白抗体を用いた免疫組織化学的研究—*. *脳神経* 1989; 41: 465-470.
 - 18) Morris JC, Price JL: Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Molecul Neurosci* 2001; 17: 101-118.
 - 19) Shinohara M, Fujioka S, Murray ME, Wojtas A, Baker M, Rovelet-Lecrux A, et al.: Regional distribution of synaptic markers and APP correlate with distinct clinicopathological features in sporadic and familial Alzheimer's disease. *Brain* 2014; 137: 1533-1549.
 - 20) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al.: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neuro* 2010; 19: 119-128.
 - 21) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al.: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the national institute on aging-Alzheimer's association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011; 7: 280-292.
 - 22) Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-259.
 - 23) Duyckarerts C, Haww JJ: Prevalence, incidence and duration of Braak's Stages in the general population: Can we know? *Neurobiol Aging* 1997; 18: 362-369.
 - 24) 井原康夫: 日頃疑問に思うことなど (第 28 回日本認知症学会学術集会キーノートレクチャー). *Dementia Japan* 2010; 24: 1-9.
 - 25) Sperling R, Mormino E, Johnson K: The evolution of preclinical Alzheimer's disease: Implications for prevention trials. *Neuron* 2014; 84: 608-622.
 - 26) Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra

JF, Abner EL, Alafuzoff I, et al: Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated

with human aging. *Acta Neuropathol* 2014; DOI 10.1007/s00401-014-1349-0.
