

厚生労働科学研究費補助金

萌芽的先端医療技術推進研究事業：ナノメディシン分野

PET を用いた多施設共同臨床試験による
アルツハイマー病の超早期診断法の確立と普及

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 谷内 一彦

平成19年（2007年） 4月

目 次

I. 総括研究報告

PET を用いた多施設共同臨床試験によるアルツハイマー病 の超早期診断法の確立と普	-----	1
谷内 一彦		
(資料) 1 多施設共同臨床試験実施計画書		
(資料) 2 競合する ^[11C] PIB-PET 研究の最前線 (Power point file by Dr V.L. Villemagne)		
(資料) 3 ^[18F] 標識アミロイド・イメージング剤の基礎開発		

II. 分担研究報告

1. 国立長寿医療センターにおける ^[11C] BF227 製造の整備	-----	53
伊藤 健吾		
2. 臨床例での ^[11C] BF227 と ^[11C] PIB の比較研究	-----	55
石渡 喜一		
3. アルツハイマー病の早期診断を目的としたアミロイドイメージング用 PET プローブ ^[11C] BF-227 の開発	-----	61
岡村 信行		
4. ^[11C] B F -227 標識合成法の最適化および次世代分子プローブの創生	-----	71
工藤 幸司		
5. PET 診断利用を目的とした ^{18F} -標識 BF-227 自動合成装置の開発	-----	81
岩田 錬		
6. 多施設共同試験を目的とした ^{18F} 標識 BF-227 合成装置の製造	-----	87
青木 康		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 91

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 95

総括研究報告

PET を用いた多施設共同臨床試験によるアルツハイマー病の超早期診断法の

確立と普及

主任研究者：谷内一彦¹

研究協力者：岡村信行¹、伊藤健吾²、石渡喜一³、工藤幸司⁴、岩田錬⁵、田代学⁵、荒井啓行⁶

(¹ 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野、² 国立長寿医療センター研究所・長寿脳科学研究部、³ 財団法人東京都高齢者研究福祉振興財団・東京都老人総合研究所、⁴ 東北大学先進医工学機構、⁵ 東北大学・サイクロトロン RI センター、⁶ 東北大学大学院医学系研究科先進漢方治療医学)

[研究要旨]

アルツハイマー病 (AD) の神経病理学的研究によると、AD に特徴的な脳病理所見とされる老人斑の脳内蓄積は、臨床症状の出現よりも数十年先行する。老人斑の脳内蓄積を分子イメージング法で可視化できれば、AD の診断精度が向上するばかりでなく、AD の発症予知も可能となり、予防的治療介入と連動することで、AD 患者数の減少に結びつくことが期待される。東北大学研究グループは、これまでピーエフ研究所との共同研究を通じて、老人斑、神経原線維変化の生体画像化に必須とされるプローブの開発に成功した。このうち BF-227 と関連する benzoxazole 誘導体は日本国内に特許があり、Aβ 非蓄積部位における非特異的集積が少なく、前臨床段階では他の競合プローブ ([¹¹C]PIB 等) に勝る成績を収めている。本研究は、東北大学、国立長寿医療センター、東京都老人総合研究所による多施設共同臨床試験により、東北大学研究グループが今まで開発してきたアミロイド標識薬剤 [¹¹C]BF-227 を用いて PET 臨床研究を多施設共同にて行い、アミロイド Aβ 蛋白の非侵襲的分子イメージング測定法を確立し普及させることを最終目標としている。1 年目の [¹¹C]BF-227 の臨床研究では、期待通りの結果が蓄積されつつあり、 [¹¹C]BF-227 の [¹¹C]PIB とは異なる特徴も明らかになってきた。今年度までに行った研究内容は以下の通りである。

- 1) 平成 17 年 7 月から東北大学で [¹¹C]BF-227 を用いた探索的臨床試験の開始
- 2) 平成 18 年 9 月より東京都老人総合研究所での [¹¹C]BF-227 を用いた探索的臨床試験実施
- 3) 平成 19 年 1 月に国立長寿医療センターは倫理審査を終了し今年度中に開始
- 4) [¹¹C]BF-227 を用いた 3 施設共通プロトコール作成 (WEB 公開中) と UMIN-CTR への臨床試験登録 (UMIN000000558)
- 5) PET アミロイドイメージング用新規 ¹⁸F-化合物の基礎開発
- 6) [¹⁸F]自動標識合成装置の超小型化

A. 研究目的

ADの神経病理学的研究によると、ADに特徴的な脳病理所見とされる老人斑の脳内蓄積は、臨床症状の出現よりも数十年先行する。ADの進行を完全に抑止する根本的治療薬が開発されれば、ADの予防的治療への期待が大きく膨らむが、現時点では、臨床症候を全く認めない無症候の高齢者の中から、将来ADを発症する“AD発症予備群”を見つけ出すことは困難である。老人斑の脳内蓄積をもし可視化できれば、ADの診断精度が向上するばかりでなく、ADの発症予知も可能となり、予防的治療介入と連動することで、AD患者数の減少に結びつくことが期待される。また、脳内Aβの蓄積量を定量化できればAD治療薬の薬効評価におけるsensitiveな指標となるため、臨床症状の観察評価に依存した現在の認知症治療薬の薬効評価システムに変革をもたらし、新薬の開発をサポートすることにも繋がる。

当研究グループは㈱ビーエフ研究所との共同研究を通じて、老人斑、神経原線維変化の生体画像化に必須とされるプローブ化合物群の開発に成功した。その最適化プローブであるBF-227の¹¹C標識体を用いた探索的臨床試験を、東北大学、東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターの三施設共同で行う必要がある。これまでのところ初期AD患者でプローブの集積異常を確認しており、本プローブがADの早期診断に有用であることを示唆する結果が得られている。多施設共同研究によって多数の患者を対象とした臨床試験を進めれば、本プローブのAD診断における有用性が証明される。また本診断法の普及をめざすには、¹¹C標識体を用いた探索的臨床試験と同時にプローブの¹⁸F標識化が必須である。また普及を図るためには㈱住友重機械と共同でプローブの超小型自動標識合成装置を開発することも重要である。本イメージング法はADの発症前診断や予防に繋がる画期的な技術であり、その社

会的意義は極めて大きい。

B. 研究方法

1. 共通プロトコールの作成

多施設共同臨床試験を円滑に行うために、東北大学、東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターの研究グループで打ち合わせ会合を持ち、さらにメール審議で共通プロトコールの作成を行った。その最終内容を大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMIN-CTR）への臨床試験登録（UMIN000000558）を行った。

2. [¹¹C]BF-227を用いた探索的臨床試験

東北大学、東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターの研究グループで、それぞれ標識合成法を確立して探索的臨床試験を開始した。そのプロトコールについては施設独自の研究を許容しながら、共通のプロトコールを実施することとした。また共同研究グループで情報を自由に交換するために、共通メールアドレスを東京都老人総合研究所に作成した（bfc@pet.tmig.or.jp）。さらに競合するプローブである[¹¹C]PIBとの比較を行うためにメルボルン オースチン帰還医学センターのビクター ルイス ヴィレマレ博士と情報の交換を行った。

3. PETアミロイドイメージング用新規¹⁸F-化合物の基礎開発

東北大学を中心に、動物（主にトランスジェニックマウス）やアルツハイマー病脳を用いてBF-227に関連するbenzoxazole誘導体（東北大学から特許申請中）をスクリーニングした。標識合成法を東北大学で確立して、マウスでその体内動態の評価を行った。またスクリーニングした最終化合物を決定して放射線医学総合研究所と東北大学の連携研究により、トランスジェニックマウスと小動物用μPETを用いて評価を行った。最終化合物の毒性試験について、マイクロドーズ概念を取り入れて、急性毒性、2週間亜急性毒性試験

を外部機関（三菱化学安全科学研究所）に委託した。

4. [¹⁸F]自動標識合成装置の超小型化

東北大学と住友重機械工業株式会社と共同で超小型自動標識合成装置を試作し、それを用いて標識合成を東北大学サイクロトロン RI センター内で試験的に行った。

C. 研究結果

1. 共通プロトコルの作成（資料1）

資料1に共通プロトコルを示した。その概要は、健康成人被験者、MCI 症例、AD 患者でFDG-PET、MRI、神経心理検査を実施可能な者として、性別は問わないで、年齢の上限は設けないこととした。健康成人被験者も同様であるが、年齢は35歳以上として、可能な限りポスター等により募集を行うこととした。その内容は大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMIN-CTR）への臨床試験登録を行い、機能薬理学分野のホームページ上（<http://www.pharmacology.med.tohoku.ac.jp/>）に公開している。

2. [¹¹C]BF-227 を用いた探索的臨床試験（資料2）

平成18年度は主に東北大学と東京都老人研で[¹¹C]BF-227 を用いた探索的臨床試験を行った。東北大学で解析を終了した症例数は25例で、老人研では4症例であった。簡易的な評価スケールである小脳と関心領域との比（SUVR）で主に評価して、一部動的コンパートメントモデル解析により結合を評価した。[¹¹C]BF-227-PET での探索的臨床試験の結果は報告されている[¹¹C]PIB-PET での結果とほぼ類似していた（分担研究者 岡村信行の報告書参照）。十分に[¹¹C]BF-227-PET でアミロイド蓄積が測定できることが判明した。最終の80症例に向けて次年度以降も症例数を増加させる必要がある。また添付した資料2に示すように、[¹¹C]PIB-PET を世界で最多症例数を行っているオースチン帰還医学センターのビクター

ル イス ヴィレマレ博士との情報交換を行った。先行するプローブでの研究を参考に、次年度以降も研究を継続する予定である。

3. PET アミロイドイメージング用新規 ¹⁸F-化合物の基礎開発（資料3）

半減期の短い[¹¹C]標識プローブから[¹⁸F]標識 benzoxazole 誘導体プローブへの展開を図るために、新規 ¹⁸F-化合物の基礎開発を行った。脳からの排出が早くしかも脱フッ素の生じない化合物のスクリーニングについてマウスを用いておこなった。資料3に示すように、脳からの排出が早くしかも脱フッ素の生じない2種類の化合物のスクリーニングに成功した。この化合物のうちアミロイドAβへの親和性のより強い化合物について安全性試験を外部委託した。初期の単回急性毒性試験（1 mg/kg 静脈内投与）と亜急性毒性試験（25 μg/kg 静脈内投与；2週間反復投与）を行い、特に明確な毒性は観察されていない。平成19年度中における探索的臨床試験に向けて準備を開始した。

4. [¹⁸F]自動標識合成装置の超小型化

[¹⁸F]標識 benzoxazole 誘導体プローブを用いた探索的臨床試験を行うためには専用の[¹⁸F]自動合成装置が必須で、しかも省スペースである超小型合成装置が望ましい。手のひらサイズの超小型[¹⁸F]自動標識合成装置を試作して[¹⁸F]標識 benzoxazole 誘導体プローブの製造試験をおこなった。詳細は分担研究者の岩田錬、青木康の報告書参照。

D. 考察

厚生労働省科学研究費補助金・萌芽的先端医療技術推進研究事業：ナノメディスン分野における研究課題「PETを用いた多施設共同臨床試験によるアルツハイマー病の超早期診断法の確立と普及」（平成18年—20年）の1年目として順調な進捗状況と成果であった。¹¹C]BF-227-PET は先

行している¹¹C]PIB-PETの結果をほぼ同様な結果を示し、少し結合親和性が弱い、その特徴を生かした臨床研究が可能である。また平成18年度で、¹⁸F]標識 benzoxazole 誘導体プローブと¹⁸F]自動標識合成装置の超小型化にめどが付いた点も大きい。2年目の平成19年度中に¹⁸F]標識 benzoxazole 誘導体プローブの探索的臨床試験に向けた準備が着々と進行している。

E. 結論

Benzoxazole 誘導体プローブを用いたアルツハイマー病の超早期診断法の確立と普及にめどがついた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, Itoh M, Iwata R, **Yanai K**, Arai H. 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro] ethoxy)benzoxazole: A novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. J. Nucl. Med. in press
2. Ishiwata K, Kawamura K, **Yanai K**, Hendrikse H.N. In Vivo Evaluation of P-Glycoprotein Modulation of 8 PET Radioligands Used Clinically. J Nucl Med 48:81-87 (2007)
3. Tashiro M, Mochizuki H, Sakurada Y, Ishii K, Oda K, Kimura Y, Sasaki T, Ishiwata K, **Yanai K**. Brain histamine H1 receptor occupancy of orally-administered antihistamines measured by positron emission tomography with ¹¹C-doxepin in a placebo-controlled crossover study-design in healthy volunteers: a comparison of olopatadine and ketotifen. Br. J. Clin. Pharmacol. 61(1): 16-26 (2006)

4. Okamura N, Suemoto T, Furumoto S, Suzuki M, Shimadzu H, Akatsu H, Yamamoto T, Fujiwara H, Nemoto M, Maruyama M, Arai H, **Yanai K**, Sawada T, Kudo Y. Quinoline and benzimidazole derivatives: candidate probes for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. J Neurosci. 25(47):10857-10862 (2005)
5. 岡村信行、**谷内一彦**、工藤幸司 アミロイドイメージングの進歩 Dementia Japan 20: 216-225 (2006)
6. 田代学、**谷内一彦** ヒスタミン受容体の分子イメージング BRAIN AND NERVE 59(3): (2007)
7. 岡村信行、古本祥三、工藤幸司、**谷内一彦** 脳の分子イメージング:アルツハイマー病 特集「分子イメージング」日本臨床 65(2): 320-326 (2007)
8. 岡村信行、**谷内一彦** アルツハイマー病のβアミロイドイメージング 特集「分子イメージングと認知症」Cognition and Dementia 5(3): 192-198 (2006)

2. 学会発表

1. 岡村信行、工藤幸司、荒井啓行、谷内一彦 アミロイド斑の生体イメージング 第80回日本薬理学会年会シンポジウム「アルツハイマー病の診断・治療の基礎理論と臨床の現状:解決すべき問題は何か 2007.3.14 名古屋
2. 谷内一彦、岡村信行、岩田錬 特異的神経伝達とアミロイドAβ蛋白の分子PETイメージング 第45回日本生体医工学会大会 2006.5.15-17 福岡
3. 谷内一彦、岩田錬 PETを用いた分子イメージング研究 第6回日本NO学会学術集会 2006.5.25-26 東京
4. 谷内一彦 PETによる分子・機能イメージングを組み合わせた脳機能研究 認知神経科学会

- 2006.7.30
5. 谷内一彦 PET による脳分子イメージング臨床研究の現状と将来展望 第35回断層映像研究会 2006.9.2 福島
 6. K. Yanai. Molecular PET imaging of acetylcholine esterase (AChE) and histamine H1 receptor in Alzheimer disease. The 6th Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP) 2006.10.3-6 Hiroshima
 7. 谷内一彦 東北大学における分子イメージング研究戦略と連携大学院への期待 第1回分子イメージング研究センターシンポジウム 2006.11.20 千葉
 8. 谷内一彦 東北大学における分子イメージング研究戦略と創薬科学への応用 分子イメージング研究シンポジウム 2007 2007.1.18-19 神戸
 9. Okamura N, Furumoto S, Ito S, Fujikawa Y, Tashiro M, Funaki Y, Akatsu H, Yamamoto T, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y. ¹⁸F-labeled ethenyl-benzoxazole derivatives for in vivo detection of amyloid plaques in the brain. ICAD2006, July 14-21, 2006, Madrid, Spain
 10. Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Funaki Y, Ishikawa Y, Furukawa K, Arai H, Sawada T, Itoh M, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Novel Benzoxazole Derivatives for In Vivo Imaging of Amyloid Plaques in the Brain. The Society for Molecular Imaging. The Fifth Annual Meeting, Aug 30- Sep 2, 2006, Hawaii, USA
 11. Okamura N, Kudo Y, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Ito S, Funaki Y, Akatsu H, Sawada T, Yanai K, Arai H. In vivo imaging of amyloid plaques in the brain: [¹¹C]BF-227 PET study. The 6th Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP). Oct 3-6, 2006, Hiroshima, Japan
 12. 岡村信行. 老人斑および神経原線維変化の非侵襲的検出を目的とした新規 PET プローブの開発研究. 勾坂記念賞受賞講演 2006年5月20日 仙台・勝山館
 13. 岡村信行. 脳アミロイドイメージングによるアルツハイマー病の早期診断法の開発. ノバルティス老化および老年医学研究基金 2004年度研究助成受賞者講演 2006年6月8日 金沢
 14. 岡村信行、古本祥三、工藤幸司. 神経難病の非侵襲的脳病理イメージング技術の開発とその臨床応用 NEDO 平成16年度産業技術研究助成事業 成果発表会 2006年7月5日 東京国際フォーラム
 15. 岡村信行、古本祥三、田代学、加藤元久、伊藤啓、稲田義行、古川勝敏、荒井啓行、岩田錬、工藤幸司、谷内一彦. アミロイド画像化用プローブ[¹¹C]BF-227の臨床評価 第57回日本薬理学会北部会 2006年9月14日 弘前
 16. 岡村信行、谷内一彦 PET を用いたアミロイドとアセチルコリンエステラーゼの分子イメージング 第49回日本神経化学会大会 2006.9.14-16 名古屋
 17. 岡村信行、工藤幸司、古本祥三、古川勝敏、田代学、加藤元久、伊藤啓、船木善仁、赤津博康、澤田徹、谷内一彦、荒井啓行. In vivo imaging of amyloid plaques in the brain: [¹¹C]BF-227 PET study 第25回日本認知症学会学術集会 2006年10月6日 広島国際会議場
 18. 岡村信行. アルツハイマー病の新しい画像診断法. 第6回老年診療の病診連携を考える会 2006年10月12日 仙台
 19. 岡村信行、工藤幸司. アミロイドイメージング. 第22回 Brain Function Imaging Conference 特別講演 2006年10月14日 神戸ポートピアホール
 20. 岡村信行. アミロイドイメージングによるア

ルツハイマー病の早期診断. 第 18 回日本脳循環代謝学会総会ランチョンセミナー 2006 年
11 月 11 日 東京・砂防会館

21. 岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、船木善仁、加藤元久、石川洋一、伊藤啓、澤田徹、伊藤正敏、岩田錬、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦 [11C]BF-227 PET を用いた β アミロイドの生体イメージング The 9th International Symposium on Future Medical Engineering based on Bio-nanotechnology 2007.1.7-9 仙台

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特許出願状況

1. 特願 2005-34781 PCT/JP2006/323962

コンフォメーション病診断および治療用の長波長蛍光物質を含む組成物（工藤幸司ら）

2. 特願 2005-371821 PCT/JP2006/325804

コンフォメーション病の診断用プローブ（工藤幸司ら）

資料 1

資料 1

厚生労働科学研究費補助金・萌芽的先端医療技術推進研究事業

PET を用いた多施設共同臨床試験によるアルツハイマー病の超早期

診断法の確立と普及

**(Study on diagnosis of Alzheimer's disease by β -amyloid imaging:
A multi-center trial study)**

実 施 計 画 書

平成 1 8 年 1 0 月

アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病の早期診断に関する研究：^[11C]BF-227 PET の多施設共同研究

I. 本研究の目的

本研究ではアルツハイマー病 (AD) 患者、軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: MCI) 症例と健常高齢者を対象として、老人斑の画像化を目的として開発された新規プローブ ^[11C]BF-227 を用いた PET (positron emission tomography) 検査を実施し、本検査の AD 早期診断における有用性を検証することを目的とする。FDG-PET 検査, MRI (magnetic resonance imaging) 検査を併せて実施し、早期診断における有用性を比較検討する。 ^[11C]BF-227 を用いた PET 検査の多施設共同試験により、日本発の新たな AD 早期診断法を確立することをめざす。

II. 背景と根拠

高齢化社会の進展に伴って、わが国における認知症患者は急増しており、その約半数を占める AD の早期診断法および治療法を確立することは全世界的な課題とされている。AD の治療法としては、既存のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤に加えて、ワクチン療法や β ・ γ セクレターゼ阻害薬といった根本的治療法の開発が進んでいる。今後、AD の進行を完全に抑止する根本的治療薬が使用可能となれば、出来る限り早期、できれば発症前に AD を診断して治療を開始することが求められる。

AD の診断の基本は NINCDS-ADRDA, DSM-IV などの臨床診断基準に基づく診断である。ただし、このような診断基準に忠実に従うだけでは、病初期段階で早期診断を行うことは困難である。PET, SPECT, MRI などの脳画像、生物学的マーカー、神経心理検査などを用いた様々な診断法が検討されてはいるものの、エビデンスに基づいた早期診断法は確立されていない。また既存の検査法では、病初期段階での診断精度には限界がある。

AD では、初期症状の発現前から、アミロイド β 蛋白の凝集体である老人斑が脳内に沈着することが知られている。このような病理像に対して結合選択性の高い化合物を放射性同位体で標識し、これを PET/SPECT 用プローブとして用いれば、老人斑の生体イメージング (アミロイドイメージング) が可能となる。老人斑の蓄積という疾患特異性の高い指標に基づいたアミロイドイメージング法は、AD の早期診断において、既存の検査法に勝る診断精度を有することが強く期待される。

アミロイドイメージングを目的とした PET/SPECT 用プローブは、これまでに国内外で複数開発されている。このうち PIB と呼ばれるプローブは、海外の複数の施設で臨床試験が実施され、AD 早期診断における有用性が示唆されている。しかしながら本検査を実施できる施設はまだ限定されており、アミロイドイメージングのスタンダードとなる検査手法は

まだ確立されていない。東北大学研究グループは、アミロイドイメージング用PETプローブである^[11C]BF-227の開発に成功した。^[11C]BF-227は老人斑への結合性が高く、平成17年7月から東北大学で開始した^[11C]BF-227の探索的臨床試験において、AD診断における有用性を示唆する所見が得られている。多施設共同研究によって、多数の患者を対象とした臨床試験を実施すれば、本プローブのAD早期診断における有用性が証明される。また、その研究成果を日本におけるADの診療体系に反映させることで、エビデンスに基づくADの早期診断、早期治療が可能となり、高齢化社会における社会的要請にも応えることができる。

III. 期待される成果

- 1) 認知症の診断ガイドラインへの利用
- 2) 認知症の早期治療への利用

IV. 対象

1. 診断基準

本研究ではADの早期診断を目標とするため、健康成人被験者、軽度から中等度までのAD患者に加えて、ADの発症予備群とされている軽度認知障害(MCI)の症例も対象に加える。ADの臨床診断は、NINCDS-ADRDAによるprobable ADの基準を用いる。MCIは、Petersenらのamnesic MCIの定義(Arch Neurol 1999;56:303-308)に従って、症例を選択する。

2. 適格基準

2.1 選択基準

健康成人被験者、MCI症例、AD患者でFDG-PET、MRI、神経心理検査を実施可能な者。性別は問わないが、年齢の上限は設けない。

➤ 健康成人被験者の選択基準

^[11C]BF-227-PET、FDG-PET、MRI、神経心理検査を実施可能で、本研究に理解のある健康成人。性別は問わないが、年齢は35歳以上とする。健康被験者は可能な限り、ポスター等により募集を行い、説明文書を事前に配布して参加を検討する十分な時間を与える。

➤ AD患者の選択基準

^[11C]BF-227-PET、FDG-PET、MRI、神経心理検査を実施可能な者。性別は問わない。NINCDS-ADRDAのprobable ADの基準を満たし、家族・代諾者と、可能であれば本人からの文書による同意が得られており、MMSE (Mini-Mental State Examination) 18点以上の症例とする。症状を評価しうる情報提供者が存在するし、ドネペジル投与の有無は問わない。

➤ MCI の選択基準

Petersen らの提唱する amnesic MCI の基準をみたす症例で、本人からの文書による同意が得られている者。性別は問わない。症状を評価しうる情報提供者が存在する。

➤ amnesic MCI は以下のように定義する

1. 本人の記憶障害の自覚だけでなく、情報提供者からの記憶障害の証言がある。
2. 記憶障害が年齢を考慮しても客観的に示される
3. 全般的な認知機能は正常
4. 日常生活動作は正常
5. 認知症ではない

2.2 除外基準（全症例）

- アルコール中毒の既往または治療中の者
- てんかんの既往または治療中の者。
- 教育歴が6年以下。
- インスリン治療中の糖尿病患者。
- 抗うつ剤、向精神病薬、長期にわたる催眠鎮静剤（抗不安薬を含む）の投与をうけている者で、研究代表者、分担者の医師が参加不相当と考える者。
- 重篤な合併症（悪性腫瘍、心不全、肝障害、腎障害、内分泌疾患など）。
- 他の神経疾患、精神疾患を合併した者。
- 神経学的症候（片麻痺、錐体外路徴候、球麻痺、運動失調、眼球運動障害、失語、失行、失認、半側空間無視、痙攣発作など）を認める者。
- 顕著な精神医学的徴候（うつ、幻覚、妄想など）を認める者。
- その他、研究代表者、分担者の医師が参加不相当と考える者。

V. 被験者および患者の同意

参加者には本調査研究への協力の同意および人権保護、プライバシー保護について文書および口頭により説明し、同意を得る。

① 調査研究内容の説明

参加者に対し、本調査研究の内容を所定の「説明書」を用いて説明する。AD 患者の場合には、本人に加えて家族またはその代諾者に対して同様の説明を行う。

② 同意書

本調査研究への参加については、本人の自由意志による同意書を得る。AD 患者の場合には家族またはその代諾者からの同意書を必須とし、可能であれば本人からも同意書を得る。

③ 参加者名の匿名化

本調査研究においては、参加者名の匿名化を行い、プライバシーの保護に努める。

本研究実施にあたっては各施設の倫理委員会等の承諾を受け、施設内基準に準じた書面による同意を本人もしくは家族・代諾者から得ることとする。個々の参加者への説明内容に関しては各施設の基準による。なお、同意は登録前に確保する。

VI. 研究方法

- ① 健康成人被験者，MCI 症例，AD 患者を登録し，登録後に所定の認知機能検査， ^{11}C BF-227-PET，FDG-PET，MRI 検査を実施する。
- ② 各検査の施行間隔は最大でも6ヶ月以内とする。
- ③ 同意の得られた症例では，臨床経過観察中に再度 ^{11}C BF-227 を用いた PET 検査を実施することはあるが，全例ではない。

認知機能検査，臨床評価尺度は以下のものを使用する。

1. WMS-R
2. MMSE
3. CDR
4. ADAS-Jcog

ただし1と4に関しては，健康被験者では必須としない。

調査：

各施設の実施状況を把握するために症例登録用紙に記載して，症例記録用紙を事務局に送付する。

VII. エンドポイント

登録した対象者の ^{11}C BF-227 を用いた PET 検査の所見とその時点における診断名

- ① 主評価項目
 ^{11}C BF-227 PET 画像の大脳皮質における集積上昇の有無
- ② 副評価項目
FDG-PET 画像の後部帯状回・側頭頭頂葉における集積低下，MRI における海馬・大脳皮質の萎縮，神経心理検査における認知機能障害の有無

VIII. PET 検査

- ① PET 装置，精度管理および収集方法

PET 専用機または PET/CT 装置を用いる。機器メーカー推奨の方法に従って日常のメンテナンスと定期点検を行う。PET データ収集法と画像再構成法は，頭頂部と小脳を含む脳全体がカバーされ，スライス面の空間分解能が8mm(FWHM)かそれよりも良くなるようにす

る。吸収補正は必ず行う。

② [¹¹C]BF-227-PET 撮像

検査室へ入室後、薬剤を投与するための静脈ラインを確保し、[¹¹C]BF-227 を投与する。化合物の異性化を防ぐため、注射液は可能な限り遮光する。また投与量は 185 MBq (5 mCi) 以上とする。投与開始直後から PET スキャンを開始し、60 分間の 3 次元ダイナミック収集を行う。スキャンのプロトコールは、30 秒×5 フレーム、60 秒×5 フレーム、150 秒×5 フレーム、300 秒×8 フレームの計 23 フレームとする。

② FDG-PET 撮像

少なくとも 2 時間の絶食の後、FDG を静脈投与し、照明を落とした部屋にて開眼安静ののち、投与 50 分後から 5 分間、頭部の放射能分布を 3 次元定性測定する。FDG 投与の際、採血して血糖を測定する。

③ 画像データの解析方法

[¹¹C]BF-227-PET, FDG-PET で得られた画像データは、共通の関心領域 (ROI) を設定し、脳局所における集積量を評価する。まず投与量、体重データをもとに [¹¹C]BF-227-PET, FDG-PET の SUV 画像を作成する。[¹¹C]BF-227-PET で得られた SUV ダイナミック画像は、前半 (投与後 0 分から 30 分まで) のフレーム、後半 (40 分から 60 分まで) のフレームをそれぞれ加算平均し、単一フレーム画像として以後の処理を行う。SPM2 ソフトウェアの coregistration 機能を用いて、[¹¹C]BF-227-PET, FDG-PET の SUV 画像を各被験者の MRI T1 強調画像に一致させる。その際、[¹¹C]BF-227-PET 画像では、source image として形態情報の得やすい前半の加算画像を用いる。前頭葉、外側側頭葉、頭頂葉、後頭葉、前帯状回、後帯状回、内側側頭葉、小脳半球の各領域において、MRI T1 強調画像上で ROI の設定を行う。次に設定された ROI を、後半 (40 分から 60 分まで) の [¹¹C]BF-227-PET SUV 加算画像、FDG-PET SUV 画像上にそれぞれ読み込み、ROI データを収集する。小脳を参照領域として、小脳半球の ROI データに対する各 ROI データの比率を SUV 比として算出し、老人斑蓄積および糖代謝の指標とする。

上記の [¹¹C]BF-227-PET, FDG-PET の画像解析は、2 名以上の熟練した解析者があらゆる被験者情報を伏せた状態で独立して行うこととし、Interrater reliability の評価によってデータの信頼度を確認する。

IX. MRI 検査

① MRI 装置とその精度管理

1.5 テスラの MRI 撮像装置を使用する。機器メーカー推奨の方法に従って、日常および定期点検を行う。

② MRI 撮像

三次元 T1 強調画像, T2 強調画像の撮像を行う。

③ MRI 読影

脳萎縮および脳血管障害の有無を, 各施設の熟練した医師の読影によって評価する。

このうち脳萎縮については, 下記の注目領域毎に脳萎縮を 4 段階で評価する。

注目領域: 前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 後頭葉, 海馬

(上記注目領域以外に脳萎縮を認めた場合にはその他の領域として記載する)

4: 高度

3: 中等度

2: 軽度

1: なし

また, 白質病変の程度について, 4 段階で評価する。

4: 高度

3: 中等度

2: 軽度

1: なし

X. 神経心理検査

WMS-R logical memory score, MMSE, MMSE 下位項目スコア, ADAS-Jcog, ADAS-Jcog 下位項目スコアを算出し, 認知機能の指標とする。さらに上記各スコアと FDG-PET, [¹¹C]BF-227-PET および MRI 所見との関係を探査的に検討する。検査後に必要があればカウンセリングを行う。

XI. 解析

登録された健康正常被験者, MCI 症例, AD 患者を 3 群化し, 登録時点における [¹¹C]BF-227-PET, FDG-PET の各脳領域の SUV 比, MRI 画像における脳萎縮度を比較する。ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析によって, 各検査の正常群—MCI 群, 正常群—AD 群, MCI 群—AD 群間での鑑別精度を比較検討する。なお, 全検査を施行できなかった症例も脱落として扱わないこととする。また本研究参加施設において実施された先行研究で本プロトコルに準じて登録および検査された症例を加えた解析も行なう。

XII. 目標症例数

参加施設全体で 80 例 (健康正常被験者 15 例, MCI 25 例, AD 40 例) を目標症例数とする。

XIII. 研究期間

平成 18 年 9 月～平成 21 年 3 月

XIV. 研究機関

全国 3 施設を予定しているが、以下の要件を満たす場合には実施施設を増やすこともある。本研究は厚生労働科学研究・萌芽的先端医療技術推進事業として実施すること、また収集データの精度確保、患者の人権およびプライバシー保護の観点から、参加施設は以下の要件を満たす必要がある。

1. 患者の参加同意が文書で得られること。
2. [¹¹C]BF-227 および FDG を用いた PET 検査が可能なこと。
3. 脳 MRI 検査が可能なこと。
4. 専門医による適切な診断，神経心理学的評価が行えること。
5. 同意を得られた患者の症例登録が可能なこと。
6. 実施 3 施設の合意が得られること。

XV. 研究データの取り扱い

プライバシーを守秘し、いかなる個人情報も外部に漏れないよう配慮する。データ管理責任者は研究代表者とする。第三者がデータを閲覧することはできない。

本研究に関するデータは本研究実行委員会に帰属し、研究発表，論文投稿等は実行委員会が行うものとする。但し，各施設で登録された症例に限り，当該施設からの研究発表，論文投稿等はこの限りでない。

XVI. 研究実施体制

研究代表者：

東北大学・大学院医学系研究科機能薬理学分野・教授 谷内一彦

研究分担者：

国立長寿医療センター研究所・長寿脳科学研究部・部長 伊藤健吾

東京都高齢者研究・福祉振興財団 東京都老人総合研究所・副参事研究員 石渡喜一

東北大学・先進医工学機構・教授 工藤幸司

東北大学・サイクロトロン RI センター・教授 岩田錬

東北大学・大学院医学系研究科先進漢方治療医学・教授 荒井啓行

東北大学・大学院医学系研究科機能薬理学分野・助手 岡村信行

東北大学・サイクロトロン RI センター・講師 田代学

東北大学・サイクロトロン RI センター・教授 伊藤正敏

実行委員会：

参加施設を組織し，研究の円滑な推進，患者の人権，プライバシーの保護，収集データの精度向上について，医学専門家の見地から必要な事項についての検討，指示，要請を参加施設に行う．

委員長：東北大学大学院医学系研究科先進漢方治療医学教授 荒井啓行

登録委員会：

東北大学大学院医学系研究科・機能薬理学分野に設置して，症例登録の確認を行う．登録用紙に記載して進捗状況を確認する．被験者・患者名はイニシャルと各施設の PET として，個人情報扱わない．

登録責任者：東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野 岡村信行

事務局：

〒980-8575

宮城県仙台市青葉区星陵町 2 - 1

国立大学法人東北大学 医学部・医学系研究科 機能薬理学分野内

参加施設（平成 18 年 10 月現在）：

国立大学法人東北大学

国立長寿医療センター

財団法人東京都高齢者研究・福祉振興財団 東京都老人総合研究所

資料 2