

ヘルシンキ宣言を基準として倫理面に配慮し、東北大学医学部倫理委員会の承認を得た上で使用する、動物実験においては、東北大学における動物実験に関する指針（S 63.3.24）に従い、十分なる愛護精神をもってできるだけ動物に苦痛を与えぬように配慮する。放射性同位元素を取り扱う試験においては、東北大学放射線障害予防規定（H 14.6.18）を遵守し、被曝および汚染の防護に努める。

C. 研究結果

1. AD 診断用¹⁸F標識プローブの開発

1) Compound 5、7、2、3のAD患者脳切片における染色性の検討

図1にAD患者脳切片における各Compoundの染色像を示した。いずれのCompoundも特異的選択的にアミロイドβ蛋白（ないしは老人斑）を染色した。

2) Compound 5、7、2、3の急性毒性検討（マウス、静脈内投与）

4つのCompoundの最大耐量はいずれも10mg/kg,i.v. またはそれ以上であった(表1)。

3) ¹⁸F Compound 5、7、2、3の血液-脳関門透過性および脳からのクリアランスの検討（インビボ）

古本らの分担研究報告書「¹⁸F標識アミロイドイメージング剤の開発（標識合成法の確立および脳移行性評価）」から引用。

4つの¹⁸F Compoundはいずれも脳移行性および脳からのクリアランスに優れていたが、その中でも¹⁸F Compound 2、3のクリアランスは特に優れていた(図2)。

4) ¹⁸F Compound 5、7、2、3の骨集積性の検討（インビボ）

古本らの分担研究報告書「¹⁸F標識アミロイドイメージング剤の開発（標識合成法の確立および脳移行性評価）」から引用。

¹⁸F Compound 2および3にはほとんど骨集積性が認められなかった(図3)。

5) Compound 2、3のAβ蛋白脳内蓄積Tgマウスでの検討（インビボ）

脳内にAβが蓄積するトランスジェニックマウスにCompound 2、3を静脈内投与したところ、両化合物は血液-脳関門を透過し、脳内アミロイド斑に結合した(図4)。

これら以外にもいくつかの付加的薬理作用を検討した結果、¹⁸F Compound 3が臨床試験に進捗さ

せるに充分なる特性を有すると判断された。

2. プリオン病診断用¹⁸F標識プローブの開発

プリオン病関連については、堂浦らの分担研究報告書「¹¹C]BF-227を用いたプリオン病における脳内アミロイド蓄積の非侵襲的PET計測および¹⁸F標識プリオンイメージングプローブの開発のための基礎試験」をご参照ください。

3. 新しい基本化学構造を有する化合物群の発見

2) 新規1化合物のAD患者脳切片における染色性の検討

図5に新規基本化学構造を有する1化合物のAD患者脳切片における染色像を示した。同化合物は明瞭な染色像を示し、特にAβないしは老人斑に対する選択性に優れていた。

D. 考察

AD診断用¹⁸F標識プローブに求められる特性には、以下が挙げられる。

- ① アミロイドβ蛋白に高い親和性を持つこと、
- ② 脳移行性が高いこと、
- ③ 脳内の標的（アミロイドβ蛋白）以外からは速やかにクリアランスされること、
- ④ 生体内で¹⁸F標識体が代謝を受け¹⁸Fが外れないこと(脱フッ素を受けないこと)、脱フッ素を受けると、¹⁸Fは骨に集積することが知られている。

¹⁸F標識プローブ開発の困難さは化合物にフッ素を導入すると、

- (1) 脳移行性は高まる、
- (2) 一方、脳内の標的以外からのクリアランスは遅くなる、
- (3) (1)と(2)を同時に満足させることを目的にドラッグデザインされた多くの標識体は脱フッ素を受けやすく、結果として¹⁸Fが骨に集積する、に帰結される。

このように¹⁸F標識プローブは相反するいくつかの特性を持たせることが必要であり、競合研究者(機関および企業)、すなわちピッツバーグ大(=General Elctrics)、ペンシルベニア大(=シェーリング)、UCLA(=シーメンス)達もこれら(1)から(3)を同時に満たす¹⁸F標識プローブの開発に苦慮している。

主任研究者のチームは研究費および研究員とも海外のチームと比較しようもないほどであるが、脳移行性、脳からのクリアランス、骨集積性等において臨床試験に進捗させるに充分なる特性を有

すると判断される1プローブ、すなわち [¹⁸F]Compound 3 を見いだすことができた。これもこの分野の研究を粘り強く10年間続けてきた成果であろう、と自負している。

[¹⁸F]標識または非標識 Compound 3 は脳移行および脳からのクリアランスに優れ、[¹⁸F]標識体においてしばしばみられる骨への集積がほとんど観察されず、また Tg マウスにおける試験では血液-脳関門を透過してアミロイド斑に結合し、AD 患者脳切片においてアミロイドβ蛋白ないしは老人斑に結合した。Compound 3 の更なるデータを紹介すると、図6はAD患者脳切片における染色の強拡大像であるが、この化合物は特異的選択的にAβないしは老人斑に結合した。また、図7はより測定時間間隔を細かくして測定した脳内移行試験の結果であるが、[¹⁸F]Compound 3 は極めて脳移行性および脳からのクリアランスに優れていることが確認された。

さらにこれら以外にもいくつかの付加的薬理作用を検討したが、それらの試験においても[¹⁸F]Compound 3 はAD診断用アミロイドイメージングプローブとして充分なる特性を有することが確認された。

Compound 3 については平成18年度末現在、毒性試験を実施中であり、同試験において特に問題となる作用がみられなければ、今後、東北大学倫理委員会等への申請を経て、平成19年度中には本学において同[¹⁸F]標識体([¹⁸F]Compound 3)の探索的臨床試験を実施する予定である(表2)。

平成18年度中に2つの新規基本化学構造を発見した。両化学構造を有する化合物群は、AD診断用アミロイドイメージングプローブとして備えるべき特性を持ち、しかもAD診断用PETプローブ開発競合研究者(または企業)等が申請した内外の特許には見られない基本構造を有している。新規化合物群は高い発展性を有していると思われるが、本研究課題の研究期間終了も迫っていることから、期間内に可能ならば臨床試験まで進捗させたいが、最低ラインとして少なくとも特許申請までは終了させたいと考えている。

E. 結論

1. 新規[¹⁸F]標識アミロイドイメージングプローブを開発することを最終目標に、約850化合物をスクリーニングした。
2. 代表的な4つの[¹⁸F]標識および非標識Compound 5、7、2、3の薬理作用を検討し、[¹⁸F]Compound 3が臨床試験に進捗させるに充分なる特性を有すると判断された。平成19年度中に同[¹⁸F]標識体([¹⁸F]Compound 3)の探索的臨床試験を

実施する予定である。

3. アミロイドイメージングプローブとして応用可能な2つの新規基本化学構造を発見した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 23) Kudo Y: Development of amyloid imaging PET probes for an early diagnosis of Alzheimer's disease. Minimally Invasive Therapy and Applied Thechnology. 15: 209-213. 2006
- 24) Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Suemoto T, Sawada T, Iwaki T, Doh-ura K: Styrylbenzoxazole derivatives for imaging of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. J Neurochem. 99: 198-205. 2006
- 25) Fujiwara H, Iwasaki K, Furukawa K, Seki T, He M, Maruyama M, Tomita N, Kudo Y, Higuchi M, Saido TC, Maeda S, Takashima A, Hara M, Ohizumi Y, Arai H: Uncaria rhynchophylla, a Chinese medicinal herb, has potent antiaggregation effects on Alzheimer's beta-amyloid proteins. J Neurosci Res. 84: 427-433. 2006
- 26) 荒井啓行、工藤幸司: 認知症診断に役立つ補助検査法—生物学的診断マーカーと脳分子イメージング. Cognition and Dementia. 5: 101-105. 2006
- 27) 工藤幸司: PETによるアミロイドイメージング. Medical Practice. 23:1183-1184. 2006
- 28) 工藤幸司、荒井啓行: 脳アミロイドの分子イメージング. Curreent Insights in Neurological Science. 14: 8-9. 2006
- 29) 岡村信行、谷内一彦、古本祥三、工藤幸司、荒井啓行: 脳内アミロイドβ蛋白およびタウ蛋白のPETイメージング技術の開発. Innervision. 21:43. 2006
- 30) 工藤 幸司:軽度認知障害—アルツハイマー型認知症の初期、その前駆状態を中心に「今後の画像診断」.Modern Physician. 26: 1835- 1838. 2006
- 31) 岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦: 臨床応用 脳の分子イメージング「アルツハイマー病」.日本臨床. 65. 320-326. 2007
- 32) 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. 2007
- 33) 古川勝敏、温 世栄、岡村信行、工藤幸司、荒井啓行:アルツハイマー病におけるシナプス障害. Dementia Japan. 20.253-261. 2007
- 34) 荒井啓行、工藤幸司:病理像を画像化する分子神経イメージング法による Alzheimer 病の早期診断 -日本でのBF-227の開発と臨床応用.医学のあゆみ.220.404-408.2007
- 35) 工藤幸司:分子イメージング. In”老年期認知症ナビゲーター”(監修 平井俊策)メディカルビュー社. 248-249. 東京. 2006

2.学会発表

- 1) Okamura N, Furumoto S, Ito S, Fujikawa Y, Tashiro M, Funaki Y, Akatsu H, Yamamoto T, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y: 18 F -labeled ethenyl-benzoxazole derivatives for in vivo detection of amyloid plaques in the brain. The 10th International Conference on Alzheimer's and Related Disorders. (Madrid, Spain) July 15-20. 2006.
- 2) Arai H, Okamura N, Furukawa K, Maruyama M, Furumoto S, Narita T, Ito M, Iwata R, Ynai K, Kudo Y: [11C]-BF-227 and PET to visualize amyloid in Alzheimer's disease. The 10th International Conference on Alzheimer's and Related Disorders. (Madrid, Spain) July 15-20, 2006.
- 3) Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Funaki Y, Ishikawa Y, Furukawa K, Arai H, Sawada T, Ito M, Iwata R, Yanai K, Kudo Y: Novel benzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. The 5th Annual Meeting of the Society for Mlecular Imaging (Hawaii) Aug 30-Sep 2. 2006
- 4) Fujiwara H, Iwasaki K, Furukawa K, Seki T, Kudo Y, Ohizumi Y, Arai H: Uncaria rhynchophylla, a Chinese medicinal herb, has potent antiaggregation effects on Alzheimer's beta-amyloid proteins. The 10th International Conference on Alzheimer's and Related Disorders. (Madrid, Spain) July 15-20. 2006
- 5) 古本祥三、岡村信行、田代学、船木義仁、石川洋一、古川勝敏、伊藤正敏、岩田錬、谷内一彦、荒井啓行、工藤幸司: 新規アミロイドイメージング剤[11C]BF227 の臨床評価. 第46回日本核医学会学術総会(鹿児島). 11月9日-11日. 2006年
- 6) 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 in [11C]BF-227 PET study. 第25回日本認知症学会学術集会(広島). 10月6日-7日. 2006年.
- 7) 藤川陽介、岡村信行、古本祥三、星井嘉信、石原得博、山田正仁、工藤幸司、谷内一彦: Amyloidosis特有の病理像を認識する PET プローブの開発. 第57回日本薬理学会北部会(弘前). 9月14日-15日. 2006年
- 8) 伊藤啓、岡村信行、加藤元久、古本祥三、赤津裕康、山本孝之、稲田義行、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦: アルツハイマー病のアミロイドを検出する新規PETプローブ. 第57回日本薬理学会北部会(弘前). 9月14日-15日. 2006年
- 9) 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(弘前). 9月14日-15日. 2006年
- 10) 工藤幸司: アルツハイマー病の診断用プローブ. 日本薬学会第126年会「アイソトープ放射線薬学研究会懇話会・アイソトープ放射線薬学研究会」(仙台). 3月28日. 2006年
- 11) 古本祥三、岡村信行、石川洋一、船木善仁、加藤元久、田代学、澤田徹、伊藤正敏、谷内一彦、岩田錬、荒井啓行、工藤幸司: 老人斑画像化プローブ[11C]BF-227の合成と評価. 日本薬学会第126年会(仙台). 3月28日. 2006年
- 12) 岡村信行、谷内一彦、工藤幸司: アミロイドイメージング用PETプローブの開発とその臨床応用. 第79回日本薬理学会年会(横浜). 3月10日. 2006年
- 13) 藤川陽介、岡村信行、古本祥三、星井嘉信、山田正仁、石原得博、工藤幸司、谷内一彦: AβリガンドBF-227によるアミロイドーシスの検出. 第79回日本薬理学会年会(横浜). 3月8日. 2006年
- 14) 伊藤啓、岡村信行、加藤元久、古本祥三、赤津裕康、山本孝之、澤田徹、荒井啓行、工藤幸司 谷内一彦: アルツハイマー病のタウイメージング用新規PETプローブ. 第79回日本薬理学会年会(横浜). 3月8日. 2006年

G. 知的所有権の出願・登録状況

特許出願状況については下記参照

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

下記2件の特許が「JSTのPCT特許出願支援制度」に採択され、それぞれ平成18年11月30日および平成18年12月25日にPCT出願いたしました。

	出願番号	発明の名称	出願日	出願人	発明者
1	特願 2005-347818	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	平成 17 年 12 月 1 日	東北大学	工藤 幸司 荒井 啓行 岡村 信行 古本 祥三 丸山 将浩 堂浦 克美
	PCT/JP2006/323962		平成 18 年 11 月 30 日		
2	特願 2005-371821	コンフォメーション病の診 断用プローブ	平成 17 年 12 月 26 日	東北大学	工藤 幸司 荒井 啓行 岡村 信行 古本 祥三 丸山 将浩 堂浦 克美
	PCT/JP2006/325804		平成 18 年 12 月 25 日		

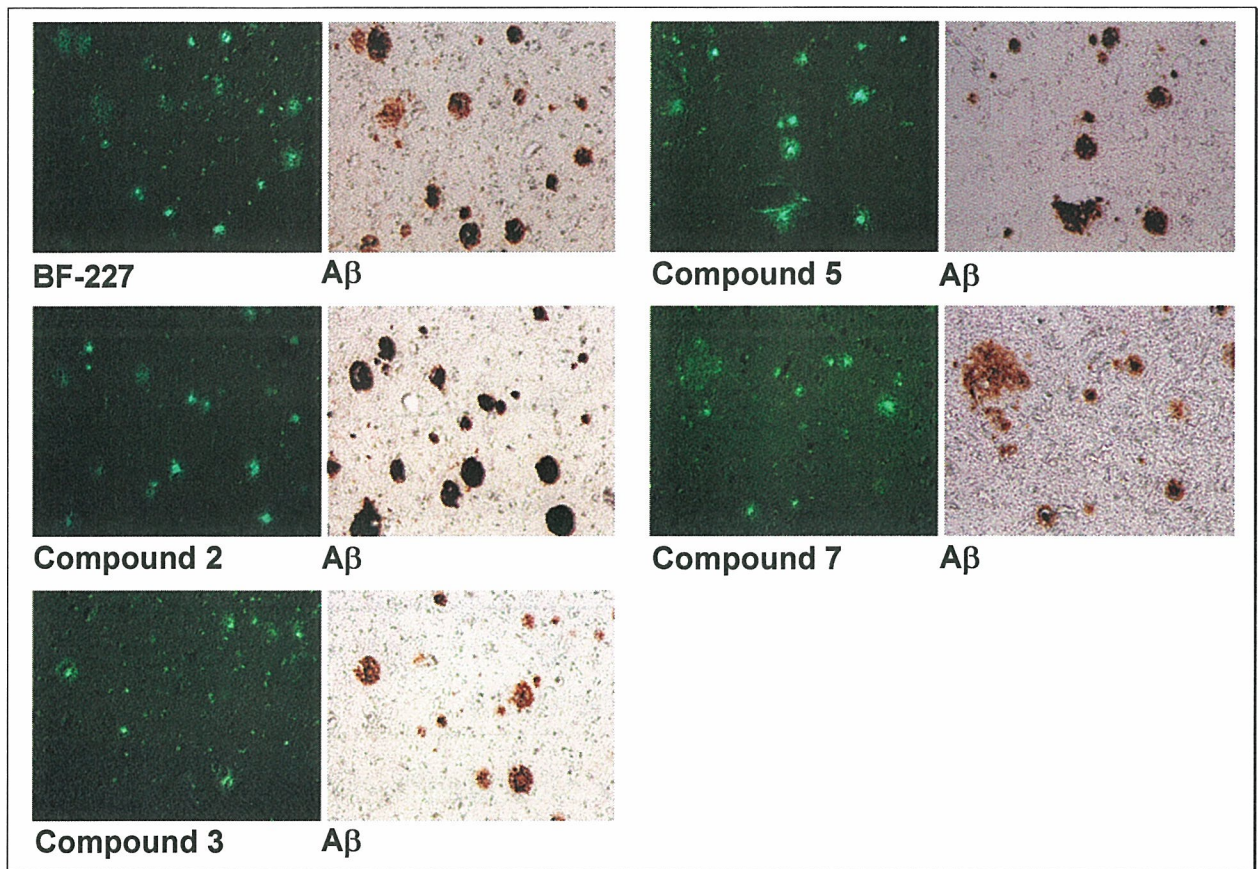


図 1. アルツハイマー病患者脳切片における F 化最適化化合物(Compound 2, 3, 5, 7)の染色性
 4つの Compound はすべてアルツハイマー病患者脳切片においてアミロイド β 蛋白
 (老人斑) に選択的に結合した。

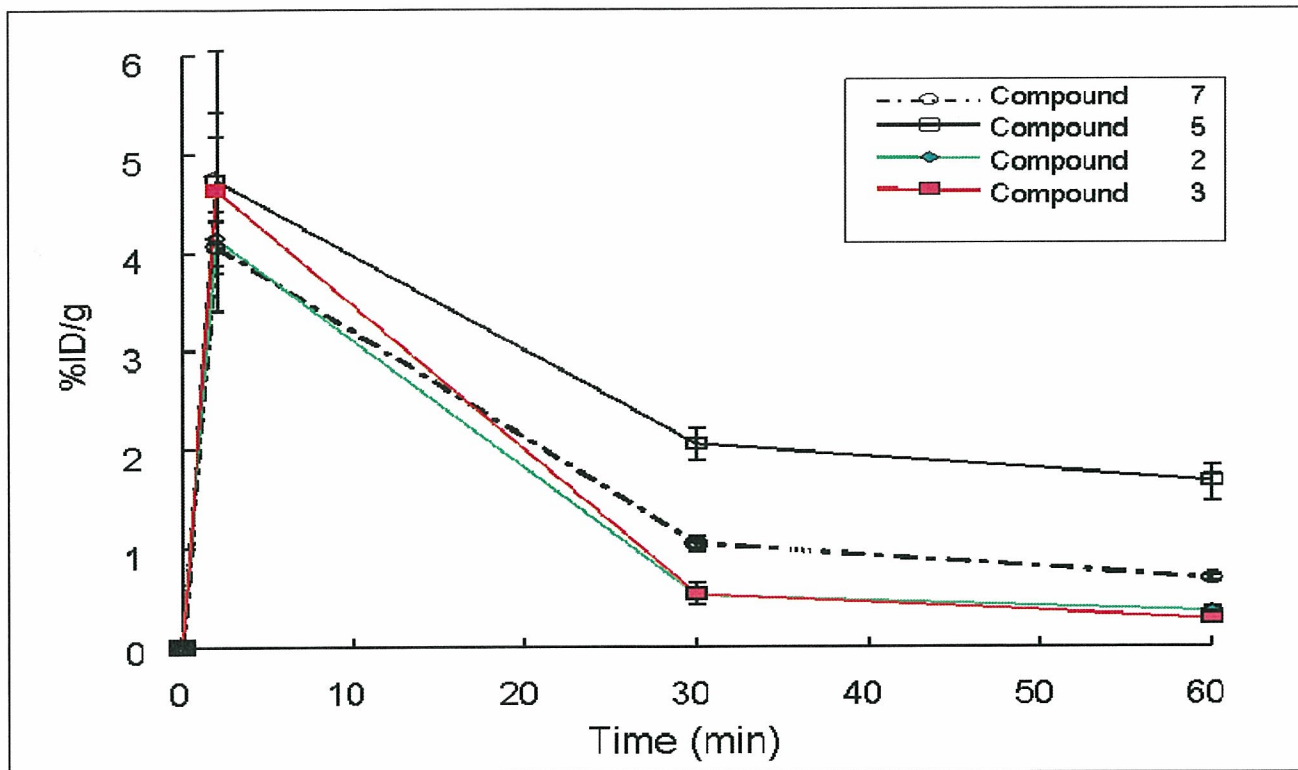


図 2. 正常マウスにおける静脈内投与された 4 つの最適化 ^{18}F 標識プローブの脳移行と脳からのクリアランス

4 つの最適化 ^{18}F 標識プローブは脳に充分量が速やかに移行し、またクリアランスにも優れていた。特にクリアランスに優れていたのは ^{18}F Compound 2 および 3 であった。

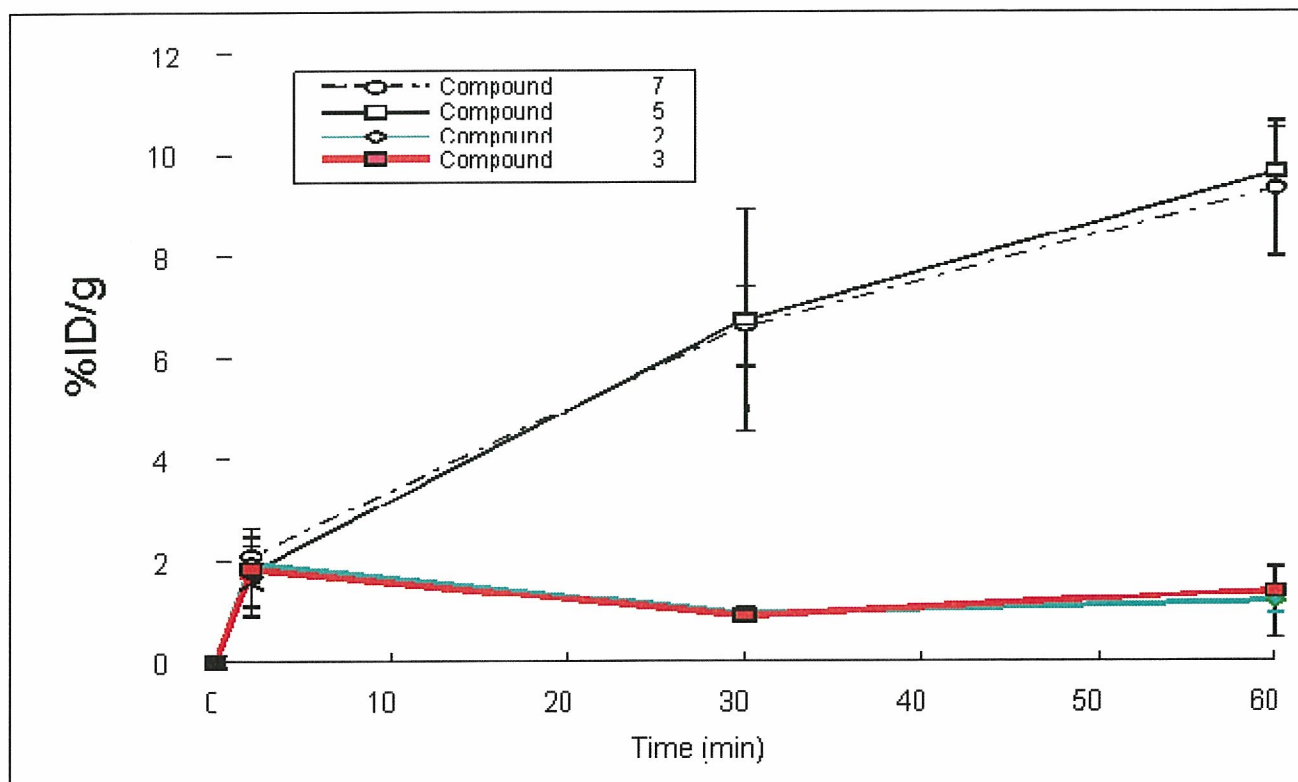


図 3. 正常マウスにおける静脈内投与された 4 つの最適化 ^{18}F 標識プローブの骨集積性
 ^{18}F Compound 2 および 3 はほとんど骨移行性を示さなかった

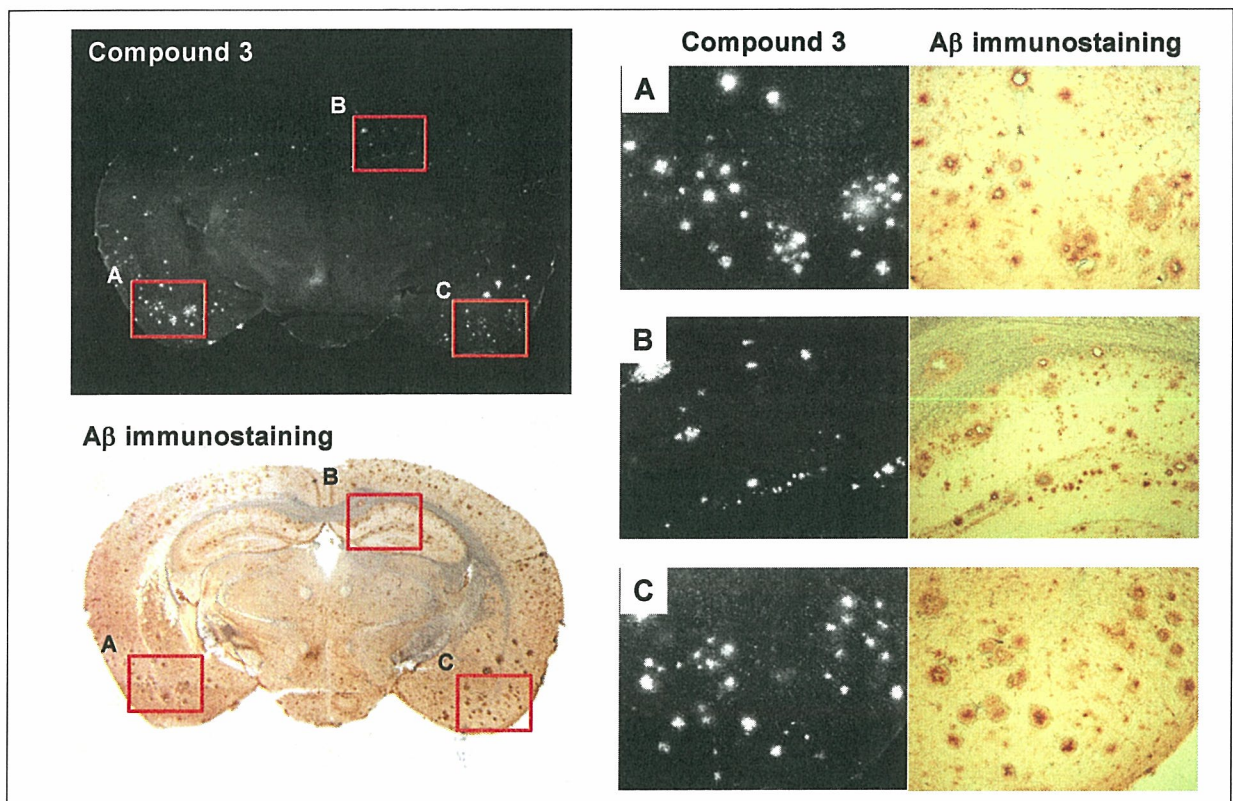
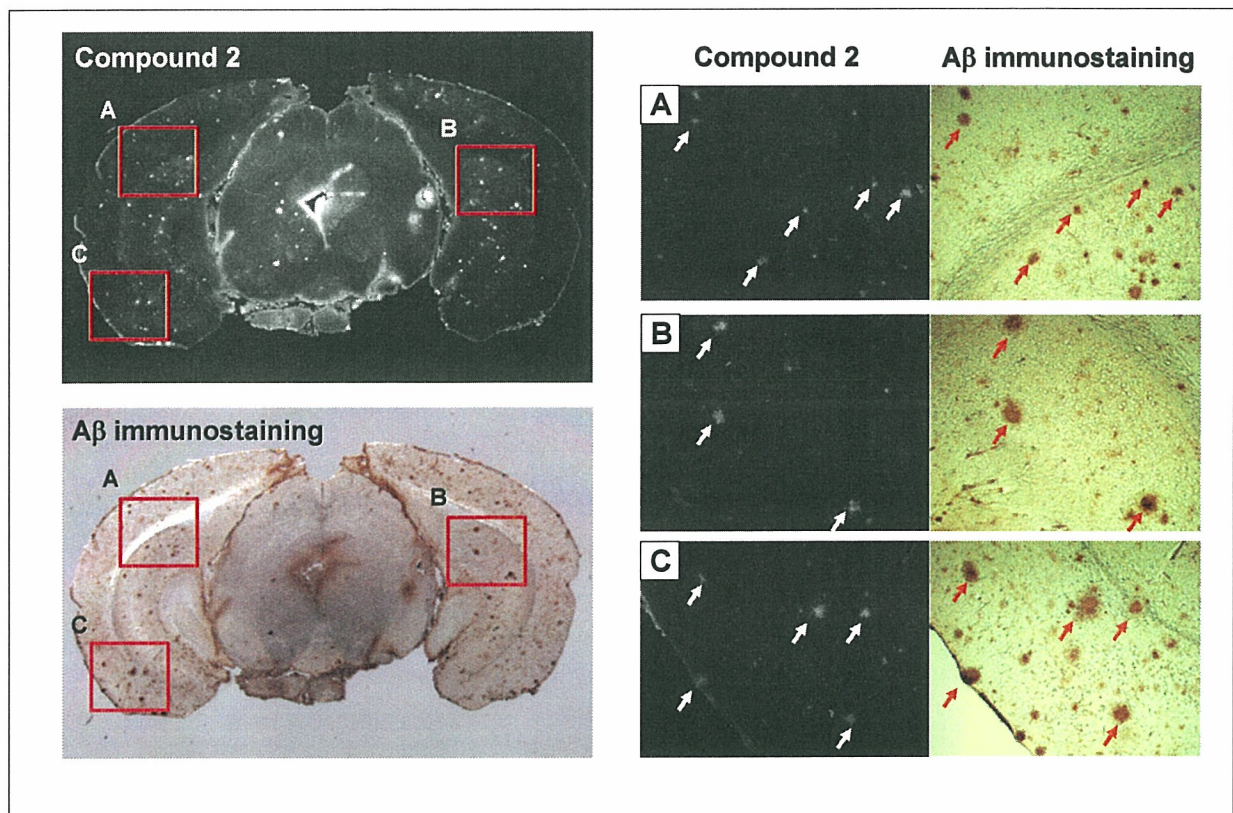


図 4. Tg マウスにおける静脈内投与された Compound 2 および 3 のアミロイド斑への結合性
 Compound 2 (上段パネル) および 3(下段パネル)
 それぞれの左側上段は静脈内投与後の実体蛍光顕微鏡画像を示す。
 それぞれの左側下段は左側上段と同一切片の抗 A β 抗体染色像。
 それぞれ右側の A、B および C は左の対応する同一部位の強拡大。
 Compound 2 および 3 は血液-脳関門を透過し選択的に脳内アミロイド斑に結合した。

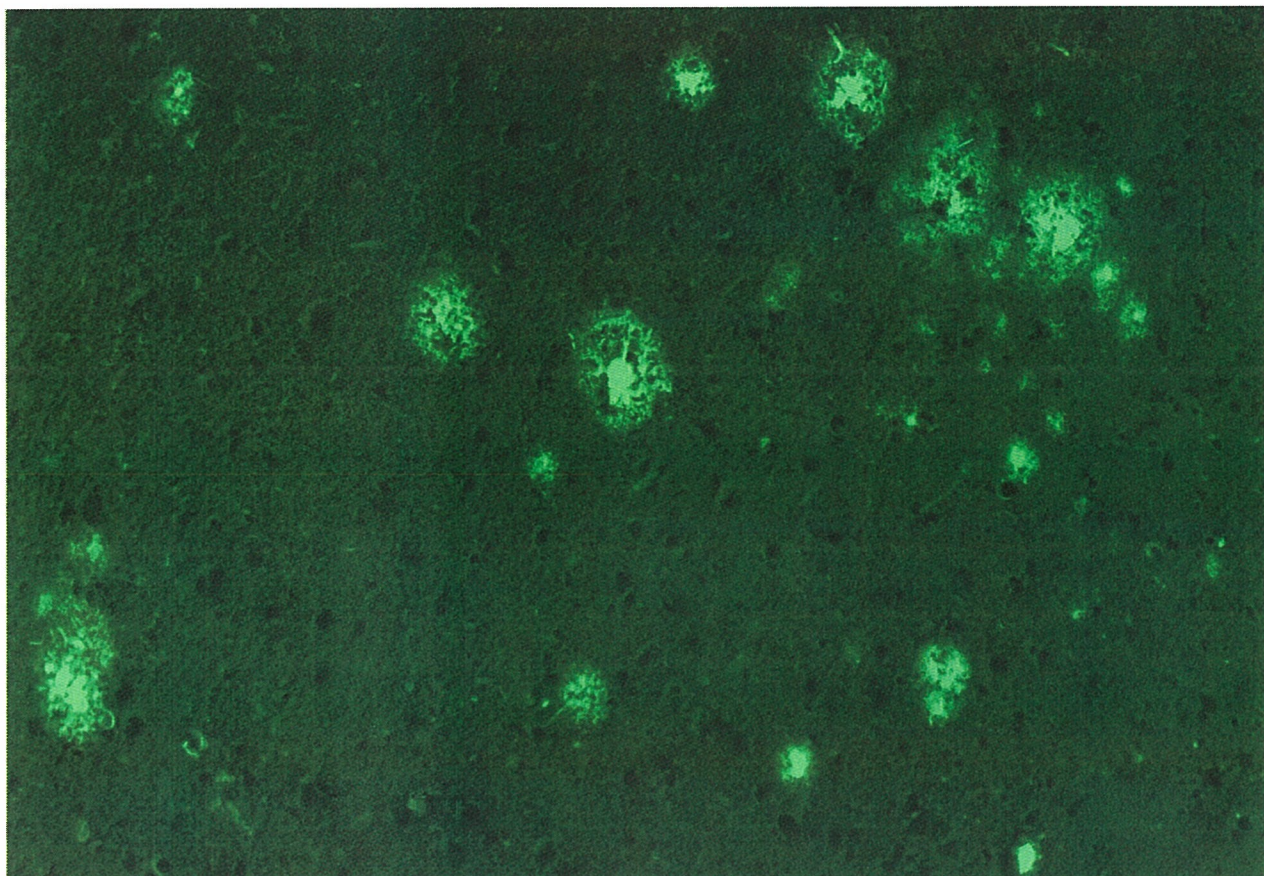


図 5. 新規基本化学構造を有する化合物のアルツハイマー病患者脳切片における染色像
新規基本化学構造を有する化合物はアルツハイマー病患者脳切片においてアミロイド
 β 蛋白（老人斑）に選択的に結合した。

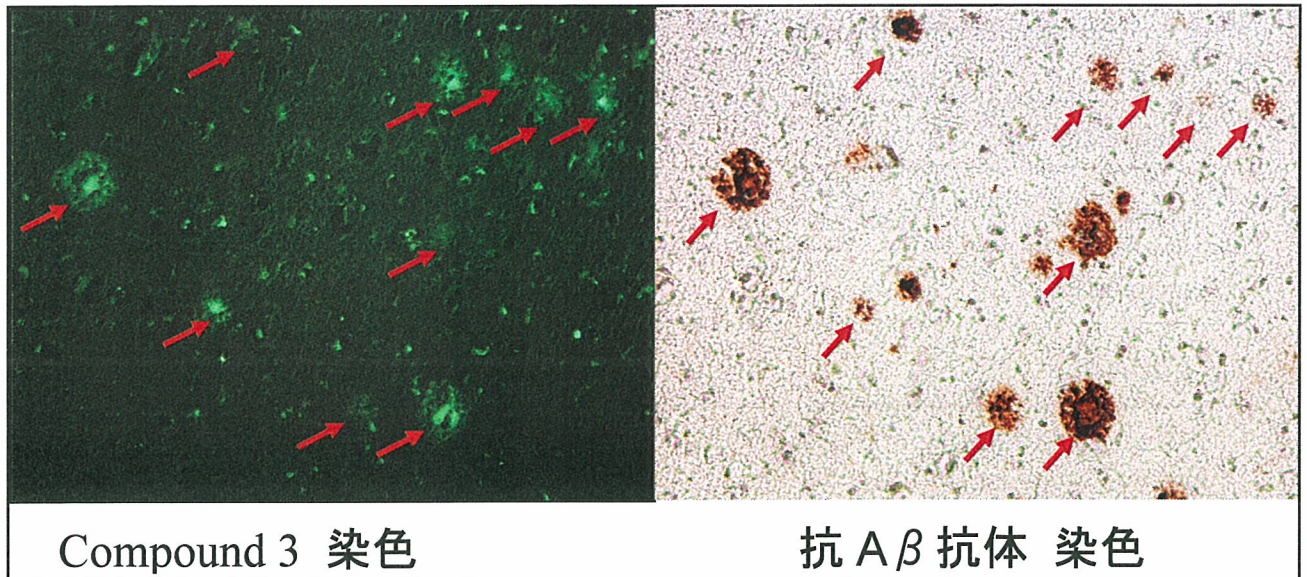


図 6. アルツハイマー病患者脳切片における Compound 3 の染色性 (隣接切片)
 Compound 3 はアルツハイマー病患者脳切片においてアミロイド β 蛋白 (老人斑) に選択的に結合した。

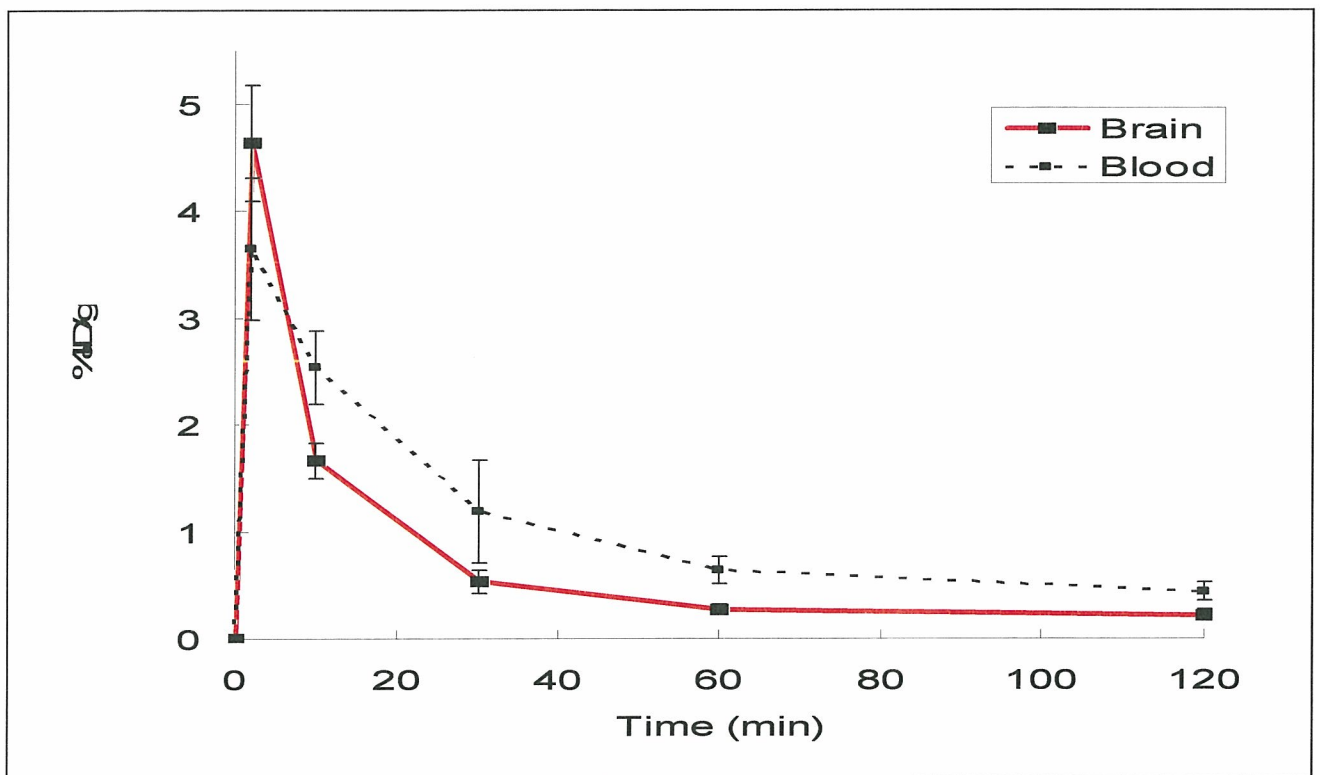


図 7. 正常マウスにおける静脈内投与された¹⁸F]Compound 3 の脳移行と脳からのクリアランス

表 1. Compound 5, 7, 2, 3 のマウス静脈内投与における急性毒性

	最大耐量 (mg/kg、静脈内投与.)
Compound 5	$\geq 10\text{mg/kg}$
Compound 7	$\geq 10\text{mg/kg}$
Compound 2	$\geq 10\text{mg/kg}$
Compound 3	$\geq 10\text{mg/kg}$

各 Compound 10mg/kg を単回静脈内投与し、以後 7 日目まで観察。
 総ての Compound 投与例において死亡は観察されなかった。

表 2. [¹⁸F]Compound 3 の開発タイムスケジュール

2007年 2月

2007年 10-12月

毒性試験スタート

[¹⁸F]Compound3・発熱・無菌・被爆試験 等

倫理委員会等申請

臨床研究登録機関登録

探索的臨床試験
スタート

厚生労働科学研究費補助金（基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
平成 18 年度 分担研究報告書

[¹¹C]BF-227 を用いたプリオン病における脳内アミロイド蓄積の
非侵襲的 PET 計測および
[¹⁸F]標識プリオン イメージング プローブの開発のための基礎試験

分担研究者	堂浦克美	東北大学医学系研究科 プリオン蛋白分子解析分野・教授
研究協力者	志賀裕正	東北大学 医学部 附属病院 神経内科・助教授
分担研究者	古本祥三	東北大学医学系研究科 高度情報通信分野・助手
分担研究者	岡村信行	東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野・助手
主任研究者	工藤幸司	東北大学先進医工学研究機構 高度情報通信分野・教授

研究要旨：主任研究者らによって開発された [¹¹C]BF-227 のプリオン病患者における PET 診断を目的とした探索的臨床試験を実施した。スポラディック クロイツフェルト・ヤコブ病患者 1 名、ゲルストマン・ストライヤー・シャインカー病患者 1 名の PET 画像を撮影し、両疾患において知られている異常型プリオン蛋白の空間的分布に一致していることが示唆される [¹¹C]BF-227 集積画像を得ることができたが、1 例ずつの結果であり今後例数を増やして検討する予定。F 化最適化化合物 Compound 3 は選択的にゲルストマン・ストライヤー・シャインカー病患者脳 of 異常型プリオン蛋白に結合することが確認された。

A. 研究目的

プリオン病は脳内に存在する正常型プリオン蛋白が通常の方法では分解されない異常型プリオン蛋白に変換され、アミロイドとして蓄積して神経細胞を死滅させることによって発病する進行性・

致死性脳症である。治療法は確立しておらず、発病すれば確実に死亡する疾患であり、さらに人獣に共通する感染性疾患であるため、公衆衛生上の脅威となっている。このため日本をはじめ欧米主要国ではプリオン病に対してサーベイランス体制

がとられている。

治療法の確立していないプリオン病ではあるが、最近ではキナクリン、フルピリチン、ペントサンなどを用いてプリオン病治療の試みが積極的になされるようになってきた。そこで、治療の試みが積極的でなかった以前に比べて、プリオン病の早期診断法開発の重要性が益々認識されるようになってきている。臨床早期に確定診断がなされることにより、より一層の治療効果が期待できるため、早期診断法の確立は患者さん本人にとって意義のあることである。

しかし、現在の診断基準では確定には剖検または脳生検による病理診断が必要である。つまり、現在の診断基準では生前確定診断には脳生検が必須ということになる。プリオン病患者の脳生検では、1) 脳生検による脳出血などの重篤な合併症の問題、2) 脳生検手術器具および手術室の汚染の問題があり、簡単にできることではない。このため、脳生検に変わる生前確定診断法の開発は重要な問題である。脳内にアミロイドが蓄積する痴呆性変性疾患としてはプリオン病以外にもアルツハイマー病などが知られている。プリオン病とアルツハイマー病などの他の痴呆性疾患とは、拡散強調MRIによる病変分布の所見に加えてPETイメージングによる脳内アミロイド分布の所見があれば、鑑別診断が確実に行うことが可能となるとともに、プリオン病の生前確定診断が可能となる。

本 厚生労働科学研究費補助金「蛋白コンフォメーションのインビボ画像診断」の主任研究者 工藤らは、有機化合物ライブラリーからアミロイド(β シート構造)に特異的に結合する PET プローブ BF-227 を開発し、今日までに変異原性試験、染色体変異試験、マウスおよびラットを用いた急性毒性試験、マウスおよびラットを用いた亜急性毒性試験、一般薬理試験、 ^{11}C ラベル化等を完了、その安全性を確認し、ヒト探索的臨床試験に応用可能な段階にまで到達させた。

一方、分担研究者 堂浦らはヒトのプリオン病脳組織やプリオン病動物を用いた研究結果をもとに、同プローブがプリオン病の脳内異常型プリオン蛋白アミロイド(特にアミロイド斑)に特異的に結合し、プリオン蛋白アミロイドイメージングに応用可能であることを明らかにしている。

そこで ^{11}C BF-227-PET を用い、プリオン病患者脳内における異常型プリオン蛋白蓄積の有無とその空間的分布を可視化・画像化する探索的臨床試験実施を本研究の第1の目的とする。

BF-227 は ^{11}C 標識プローブとして開発されたが、 ^{11}C 標識プローブと ^{18}F 標識プローブで

は、半減期の長い後者のプローブの方が 圧倒的に臨床での有用性が高いことが知られている。主任研究者らは ^{11}C 標識プローブに加えて ^{18}F 標識プローブの開発を試みていることから、ヒトのプリオン病脳組織を用い、主任研究者らが取り組んでいるF化合物と異常型プリオン蛋白との結合性を検討し、将来的には ^{18}F 標識プローブのヒトプリオン病における探索的臨床試験を実施したいと考えている。

そこで ^{18}F 標識プローブを用いたプリオン病患者における探索的臨床試験実施を第2の目的とする。

本報告では、さしあたって主任研究者らによって選ばれた F 化最適化合物である Compound 3 のゲルストマン・ストライヤー・シャインカー病患者脳標本における染色性について検討した。

B. 研究方法

1. ^{11}C BF-227 を用いたヒトプリオン病における探索的臨床試験

スポラディック クロイツフェルト・ヤコブ病患者 1 名、遺伝性のプリオン病であるゲルストマン・ストライヤー・シャインカー病患者 1 名の方々に試験に参加いただいた。

PET 検査は全例、東北大学サイクロトロン RI センターで実施し、PET スキャナーは SET-2400W (島津製) を 3D モードで使用した。 ^{11}C BF-227 を静注投与し、その直後から 60 分間のダイナミックスキューンを実施した

2. F 化最適化合物 Compound 3 と異常型プリオン蛋白との結合性

ゲルストマン・ストライヤー・シャインカー病患者脳病理標本を Compound 3 溶解液で染色し、蛍光顕微鏡で観察した

(倫理面への配慮)

プリオン病患者脳標本を使用する場合、ヘルシンキ宣言を基準として倫理面に配慮し、東北大学医学部倫理委員会の承認を得た上で使用する、また臨床試験においてはヘルシンキ宣言を基準として倫理面に十分配慮するとともに、東北大学医学部倫理委員会、同薬剤研究委員会、同臨床研究委員会の承認を得た上で実施する。動物実験においては、東北大学における動物実験に関する指針(S 63. 3. 24)に従い、十分なる愛護精神をもってでき

るだけ動物に苦痛を与えぬように配慮する。放射線同位元素を取り扱う試験においては 東北大学放射線障害予防規定 (H14. 6. 18) を遵守し、被曝および汚染の防護に努める。

C. 研究結果

1. [¹¹C]BF-227 を用いたヒトプリオン病における探索的臨床試験

スボラディック クロイツフェルト・ヤコブ病患者 1 名、ゲルストマン・ストライヤー・シャインカー病患者 1 名の PET 画像を撮影し、両疾患において知られている異常型プリオン蛋白の空間的分布に一致していることが示唆される [¹¹C]BF-227 集積画像を得ることができたが、1 例ずつの結果であり今後例数を増やして検討する予定。図 1 および 2 にはゲルストマン・ストライヤー・シャインカー病患者撮影例を示した。図 2 に示すように全般的にアルツハイマー病患者と類似した SUV(Standardized Uptake Value)であったが、小脳においてはアルツハイマー病ではアミロイド β 蛋白がほとんど蓄積しないが、ゲルストマン・ストライヤー・シャインカー病患者では異常型プリオン蛋白が蓄積するという両疾患の病理像の違いを裏付ける画像が得られた。

2. F 化最適化化合物 Compound 3 と異常型プリオン蛋白との結合性

Compound 3 は選択的にゲルストマン・ストライヤー・シャインカー病患者脳の異常型プリオン蛋白に結合することが確認された。

D. 考察

スボラディック クロイツフェルト・ヤコブ病患者 1 名、ゲルストマン・ストライヤー・シャインカー病患者 1 名の PET 画像を撮影し、両疾患において知られている異常型プリオン蛋白の空間的分布に一致していることが示唆される [¹¹C]BF-227 集積画像を得ることができた。特にアルツハイマー病には見られない所見、すなわちアルツハイマー病では小脳にアミロイド β 蛋白の蓄積はほとんど見られない一方、プリオン病では小脳に異常型プリオン蛋白が蓄積することが知られているが、[¹¹C]BF-227 集積画像はこれを裏付ける結果であった。しかし、このプリオン病のデータは、各 1 例ずつの結果であり今後例数を増やして検討する予定。

[¹⁸F]標識プローブについてはプリオン病の診断にも応用したいと考えているが、F 化最適化化合物 Compound 3 は選択的にゲルストマン・ストライヤー・シャインカー病患者脳の異常型プリオン蛋白に結合することが確認された。

E. 結論

1. スボラディック クロイツフェルト・ヤコブ病患者 1 名、ゲルストマン・ストライヤー・シャインカー病患者 1 名の PET 画像を撮影し、両疾患において知られている異常型プリオン蛋白の空間的分布に一致していることが示唆される [¹¹C]BF-227 集積画像を得ることができたが、1 例ずつの結果であり今後例数を増やして検討する予定。
2. F 化最適化化合物 Compound 3 は選択的にゲルストマン・ストライヤー・シャインカー病患者脳の異常型プリオン蛋白に結合することが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Doh-ura K, Tamura K, Karube Y, Naito M, Tsuruo T, Kataoka Y: Chelating compound, chrysoidine, is more effective in both anti-prion activity and brain endothelial permeability than quinacrine. *Cell. Mol. Neurobiol.*, (in press)
- 2) Fukuuchi T, Doh-ura K, Yoshihara S, Ohta S: Metal complexes with superoxide dismutase-like activity as candidates for anti-prion drug. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16:5982-5987 2006
- 3) Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Suemoto T, Sawada T, Iwaki T, Doh-ura K: Styrylbenzazole derivatives for imaging of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. *J. Neurochem.*, 99:198-205 2006
- 4) Sasaki K, Doh-ura k, Ironside J, Mabbott N, Iwaki T: Clusterin expression in follicular dendritic cells associated with prion protein accumulation. *J. Pathol.*, 209(4):484-91 2006.
- 5) Wakisaka Y, Santa N, Doh-ura K, Kitamoto T, Ibayashi S, Iida M, Iwaki T: Increased asymmetric pulvinar magnetic resonance imaging signals in Creutzfeldt-Jakob disease with florid plaques following a cadaveric dura mater graft. *Neuropathol.*, 26:82-88 2006.
- 6) Shintaku M, Yutani C, Doh-ura K: Brain stem lesions in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A histopathological and immunohistochemical study. *Neuropathol.*, 26:43-49 2006.
- 7) Kawatake S, Nishimura Y, Sakaguchi S, Iwaki T, Doh-ura K: Surface plasmon resonance analysis for the screening of anti-prion compounds. *Biol Pharm Bull.*, 29(5):927-932 2006
- 8) 逆瀬川裕二、堂浦克美. プリオン病の治療 — その現状と展望—. *Brain Medical*, 18(4):356-370, 2006
- 9) 逆瀬川裕二、堂浦克美. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病と 6 種類のサブタイプ. *Medical*

Briefs in Brain & Nerve, 15(4):5-6, 2006

- 10) 石川謙介、堂浦克美、プリオンイメージングの試み。Clinical Neuroscience, 24(3):313-316, 2006

2.学会発表

- 1) Doh-ura K: Therapeutic strategies for prion diseases. SFB-596 Meeting for Molecular Mechanisms of Neurodegeneration, Munich, October 16, 2006
- 2) Tsuboi Y, Doh-ura K, Yamada T: Experimental treatment with intraventricular pentosan polysulphate injection in prion disease. TheraPrion 2006, Paris, November 21, 2006
- 3) Doh-ura K, Rainov N, Ishikawa K, Kawasaki Y, Tsuboi Y: Pentosan polysulfate and amyloidophilic chemicals for prion diseases. NeuroPrion 2006, Torino, October 3-6, 2006
- 4) Sakasegawa Y, Doh-ura K: Aggregation and degradation of cellular prion protein by Novobiocin. NeuroPrion 2006, Torino, October 3-6, 2006
- 5) Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Iwaki T, Doh-ura K: Styrylbenzazole derivatives for imaging of prion plaques and treatment of prion diseases. NeuroPrion 2006, Torino, October 3-6, 2006
- 6) Kawasaki Y, Kawagoe K, Chen C.J, Doh-ura K: Effectiveness of an orally administered anti-prion chemical. NeuroPrion 2006, Torino, October 3-6, 2006
- 7) Rainov N.G, Doh-ura K, Tsuboi Y, Krolak-Salmon P, Heidecke V: Experimental treatments for human prion diseases. NeuroPrion 2006, Torino, October 3-6, 2006
- 8) Sakasegawa Y, Doh-ura K : A coumarin antibiotic Novobiocin directly induces aggregation of the cellular prion protein. The 20th IUBMB Congress and 11th FAOBMB Congress, Kyoto, June 18-23, 2006
- 9) 堂浦克美：プリオン病の治療戦略を展望するー即戦力的方略ー。第28回日本薬学会九州支部コロキウム、福岡、2006年10月21日
- 10) 堂浦克美：プリオン病の治療開発。第64回慶應神経病理カンファレンス、東京、2006年9月9日
- 11) 照屋健太、魚本幸、堂浦克美：プリオン感染細胞からの迅速かつ効率的な PrPres 回収法。2006年プリオン研究会、安比高原、2006年9月2、

3日

- 12) 川崎ゆり、川越敬一、陳忠正、堂浦克美：経口投与型プリオン病治療予防薬の開発に関する研究。2006年プリオン研究会、安比高原、2006年9月2、3日
- 13) 堂浦克美、魚本幸、西澤桂子、川崎ゆり、伊波真彦：Prophylactic effect of dietary seaweed fucoidan against enteral prion infection. 2006年プリオン研究会、安比高原、2006年9月2、3日
- 14) 坪井義夫、堂浦克美、山田達夫：プリオン病に対するペントサンポリサルフェート脳室内持続投与の試み(続報)。2006年プリオン研究会、安比高原、2006年9月2、3日
- 15) 石川謙介、木村朋寛、工藤幸司、西田教行、岩城徹、堂浦克美：Styrylbenzazole 誘導体を用いたプリオンアミロイド斑のイメージングおよび伝達性海綿状脳症の治療。2006年プリオン研究会、安比高原、2006年9月2、3日
- 16) Sakasegawa Y, Hachiya NS, Doh-ura K, Kaneko K. Heat shock protein 90 kDa unfolds the copper loaded full length recombinant prion protein in a nucleotide dependent manner. 2006年プリオン研究会、安比高原、2006年9月2、3日
- 17) 照屋健太、堂浦克美：蛋白質ライゲーションを利用したカルボキシ末端選択的に修飾を施したプリオン蛋白質の調製。東北大学バイオサイエンスシンポジウム、仙台、2006年5月29日
- 18) 山口恭史、三浦隆史、照屋健太、堂浦克美、竹内英夫：銅イオンによるプリオンタンパク質のコンホメーション変化。東北大学バイオサイエンスシンポジウム、仙台、2006年5月29日

G. 知的所有権の出願・登録状況

特許出願状況については下記参照

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

下記1および2が「JSTのPCT特許出願支援制度」に採択され、それぞれ平成18年11月30日および平成18年12月25日にPCT出願いたしました。

	出願番号	発明の名称	出願日	出願人	発明者
1	特願 2005-347818	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	平成 17 年 12 月 1 日	東北大学	工藤 幸司 荒井 啓行 岡村 信行 古本 祥三 丸山 将浩 堂浦 克美
	PCT/JP2006/323962		平成 18 年 11 月 30 日		
2	特願 2005-371821	コンフォメーション病 の診断用プローブ	平成 17 年 12 月 26 日	東北大学	工藤 幸司 荒井 啓行 岡村 信行 古本 祥三 丸山 将浩 堂浦 克美
	PCT/JP2006/325804		平成 18 年 12 月 25 日		
3	特願2006-117294	コンフォメーション病 医薬組成物	平成 18 年 4 月 20 日	東北大学 伊藤ハム	堂浦 克美
4	特願 2006-071881	異常型プリオン蛋白質 濃縮方法、および除去方 法。	平成 18 年 3 月 15 日	東北大学 九州工業 大学	堂浦 克美 照屋 健太 竹中 繁織 大塚 圭一
5	特願 2006-65744	電気化学的抗原検出法 とそのための装置並び に検出チップ	平成 18 年 3 月 10 日	九州工業 大学 東北大学	竹中 繁織 大塚 圭一 堂浦 克美 照屋 健太

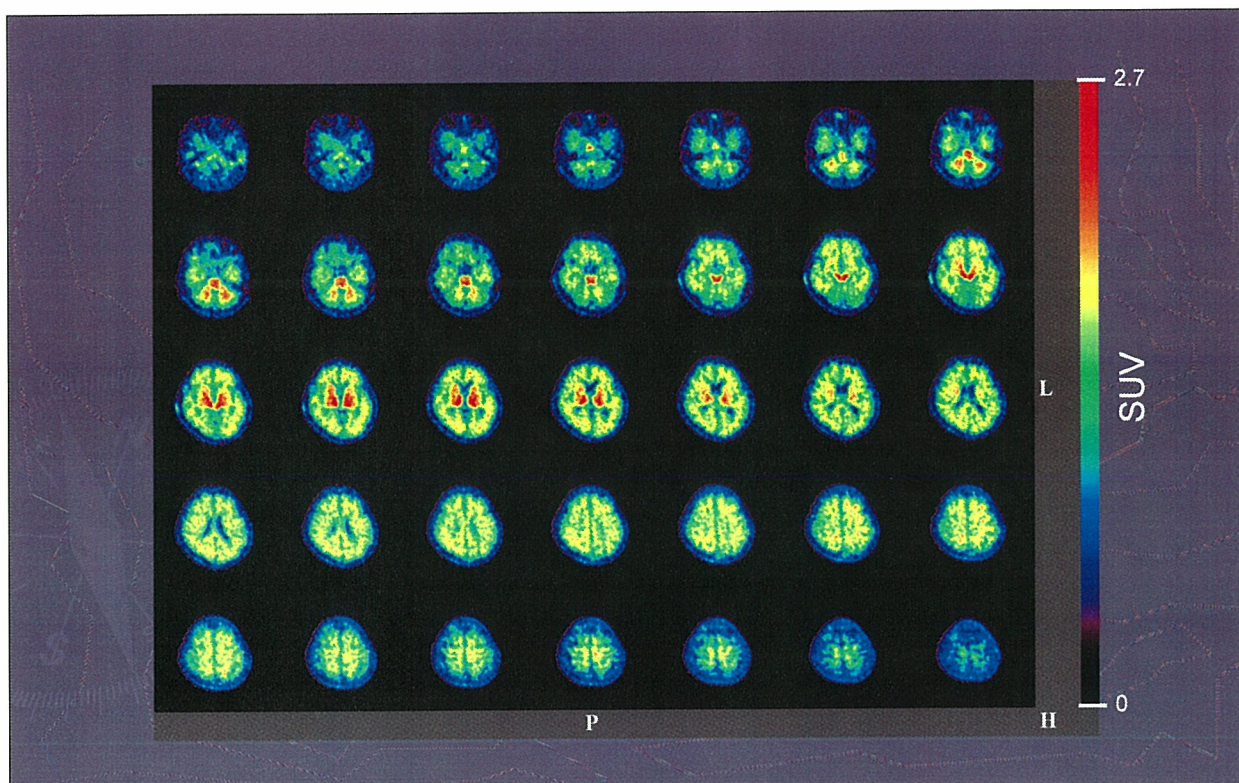


図 1. 遺伝性プリオン病、ゲルストマン・ストライヤー・シャインカー (GSS) 病患者脳における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ の集積

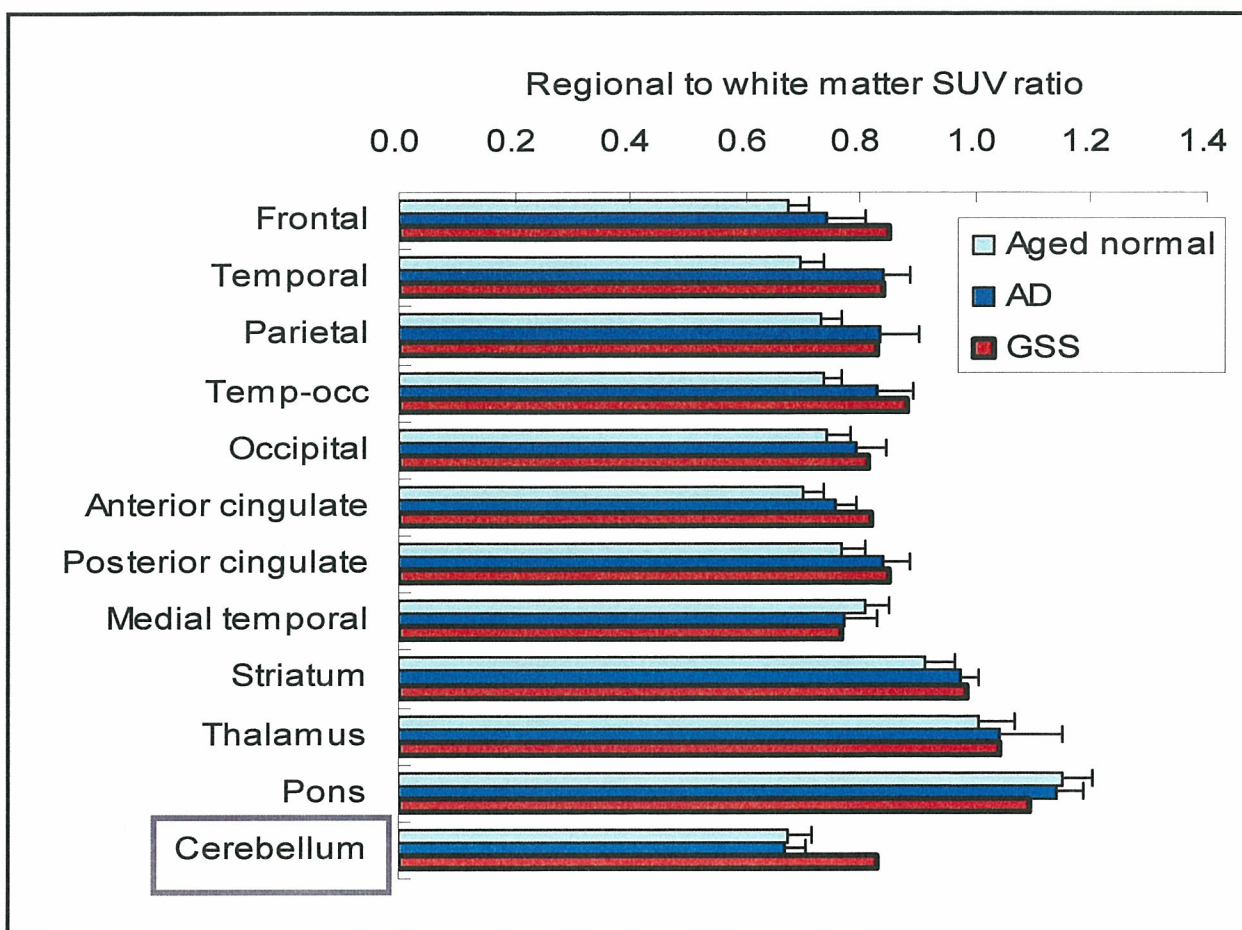


図2. 遺伝性プリオン病、ゲルストマン・ストライヤー・シャインカー (GSS) 病患者脳における ^{11}C BF-227の集積。SUV(Standardized Uptake Value)で表示。

白質 (White Matter) を参照領域とした。

全般的にアルツハイマー病患者と類似した SUV であったが、小脳 (Cerebellum) においてはアルツハイマー病ではアミロイドβ蛋白がほとんど蓄積しないが、GSS 患者では異常型プリオン蛋白が蓄積するという両疾患の病理像の違いを裏付ける SUV が得られた。

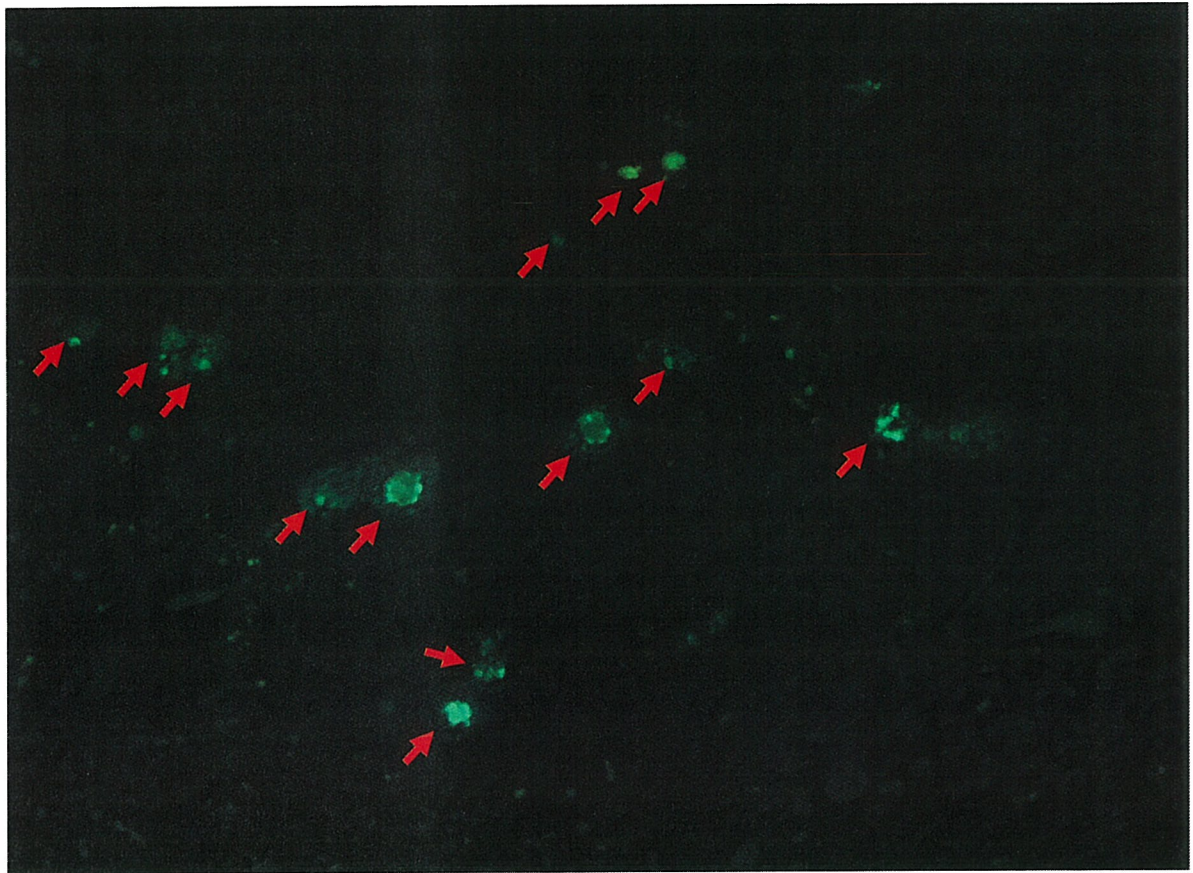


図 3. 遺伝性プリオン病、ゲルストマン・ストライヤー・シャインカー (GSS) 患者脳切片における **Compound 3** の染色像

Compound 3 は選択的に GSS 病患者脳の異常型プリオン蛋白に結合した。赤矢印は Compound 3 と異常型プリオン蛋白との結合を示す。

研究成果の刊行に関する一覧表