

2007(2023A)

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業：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19年度 総括研究報告書

主任研究者 谷内 一彦

平成20年（2008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及	-----	1
谷内 一彦		
(資料) 1 東北大学大学院医学系研究科・倫理委員会申請書類		
(資料) 2 競合するアミロイド・イメージング研究の最前線 (Power point file by Dr. Roberto Cappai)		

II. 分担研究報告

1. 国立長寿医療センターにおける ¹¹ C]BF227PETの臨床試験	-----	6 3
伊藤 健吾		
2. 臨床例での ¹¹ C]BF227と ¹¹ C]PIBの比較研究	-----	6 7
石渡 喜一		
3. 東北大学における ¹¹ C]BF-227-PETの臨床有用性の検討	-----	7 3
岡村 信行		
4. 新規アミロイドイメージング剤 ¹⁸ F]FACTの安全性評価	-----	7 9
工藤 幸司		
5. PET診断利用を目的とした ¹⁸ F-標識FACT自動合成装置の開発	-----	8 9
岩田 錬・青木 康		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	9 3
---------------------	-------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	9 5
-----------------	-------	-----

總 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、他の競合プローブ（¹¹C]PIB等）と同様の成績を収めている。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とその関連¹⁸F-標識体（¹⁸F]FACT: Fluorinated Amyloid Imaging Compound of Tohoku University）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。2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。また平成20年3月より東北大学において¹⁸F]FACTを用いた臨床試験を開始した。今年度までの研究内容は以下の通りである。

- 1) ¹¹C]BF-227を用いた東北大学、東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターの3施設共同臨床試験の実施
- 2) ¹¹C]BF-227と¹¹C]PIBの比較臨床試験と3施設以外での臨床研究実施準備
- 3) PETアミロイドイメージング用新規¹⁸F]FACTの前臨床試験と安全性試験の実施、および東北大学大学院医学系研究科・倫理委員会への申請資料の作成
- 4) 超小型¹⁸F]FACT自動標識合成装置の実用化と東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターへの導入による多施設共同臨床試験の実施準備
- 5) 東北大学における¹⁸F]FACT探索的臨床試験の開始（平成20年3月31日現在、2症例）

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(株)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¹¹C標識BF-227やその関連標識体¹⁸F]FACT: (Fluorinated Amyloid Imaging Compound of Tohoku University)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患者やMCI (Mild Cognitive Impairment) でプローブの集積異常を確認しており、本プローブがADの超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。また普及を図るためには(株)住友重機械と共同で¹⁸F]標識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. [¹¹C]BF-227を用いた東北大学、東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターの3施設共同臨床試験の実施

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共通プロトコールの作成して、多施設共同を実施した。そのプロトコールは大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMIN-CTR)の臨床試験として登録されている(UMIN000000558)。平成20年1月30日において、東北大学56例、東京都老人総合研究所12例、国立長寿医療センター18例の総計86名の検査を行った。分担報告書(岡村信行)参照。

2. [¹¹C]BF-227と[¹¹C]PIBの比較臨床試験と3施設以外での臨床研究実施準備

競合プローブである[¹¹C]PIBと[¹¹C]BF-227の両方を用いて臨床試験を行っている東京都老人総合研究所にて比較臨床試験を実施した。分担報告書(石渡喜一)参照。さらに[¹¹C]BF-227-PETによるアミロイド・イメージングを用いた脳ドッグを創生するために、財団法人脳神経疾患研究所との打ち合わせをおこなった。

3. PETアミロイドイメージング用新規[¹⁸F]FACTの前臨床試験と安全性試験の実施および倫理委員会申請資料の作成

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benzoxazole誘導体であるFACT(東北大学の機関特許)を[¹⁸F]標識して前臨床試験を行った。標識合成法は東北大学で確立して、主にマウスで体内動態の評価を行った。その一部は現在開発中の小動物用半導体PETを用いて評価した。また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さらに

サルを用いて $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の前臨床評価を行った。 FACT 自身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。さらにと $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 最終注射液について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。その結果を基に東北大学大学院医学系研究科・倫理委員会への申請資料を作成した。

4. 超小型 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 自動標識合成装置の実用化と東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターへの導入による多施設共同臨床試験の実施準備

東北大学で確立した $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 標識合成法を用いた超小型 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 自動標識合成装置を東北大学と住友重機械工業株式会社と共同で試作した。完成した試作品を東京都老人総合研究所と国立長寿医療センター2箇所への導入（平成20年3月末までに）し、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の多施設共同臨床試験の実施準備を行った。

5. $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の探索的臨床試験

東北大学大学院医学系研究科・倫理委員会（土屋滋委員長）、医学系研究科・放射性薬剤品質管理委員会（委員長：真野成康附属病院薬剤部長）、放射性核種を用いる臨床研究委員会（委員長：菅村和夫医学部長）の承認を経て、平成20年3月より $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の探索的臨床研究を開始した。 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 共通プロトコールを使用した。

C. 研究結果

1. $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ を用いた東北大学、東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターの3施設共同臨床試験の実施

図1に3施設合計の臨床試験の症例数と東北大学における56症例の内訳を示す。現在までにどの施設でも有害事象は報告されておらず、開始以来安全に臨床試験を継続している。

図1. 3施設における症例数

$[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ を用いた多施設共同臨床試験の現状

東北大学	: 56名
国立長寿医療センター	: 18名
東京都老人総合研究所	: 12名 ($[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ との比較を含む)
計	: 86名 (2008年1月30日現在)

東北大学での $[^{11}\text{C}]\text{BF227-PET}$ 検査56名の内訳

- 健康人18名 (うち60歳以上の高齢者12名)
- 軽度認知障害 (MCI) 12名
- アルツハイマー病 (AD) 18名
- レビー小体型認知症 (DLB) 3名
- 前頭側頭型認知症 (FTD) 1名
- クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 2名
- ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS) 2名

図2. 疾患ごとのPETイメージ



$[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 投与後20~40分の加算画像

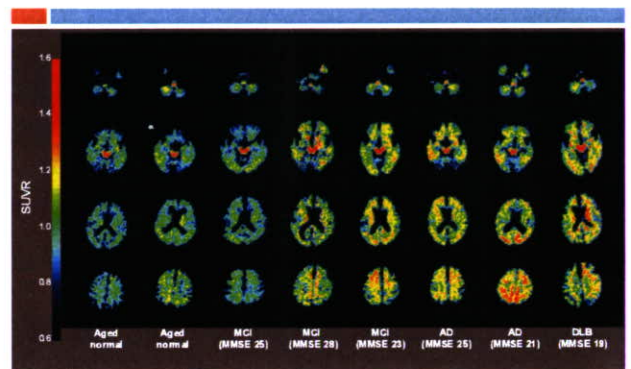


図2に健康成人被験者、MCI 症例、AD 患者、DLB 症例での加算画像を示す。MCI の一部、AD、DLB で高い集積があり、アミロイド蓄積を非侵襲的に計測できた。MCI 症例で高い集積のある例とない例があり、MCI の段階での超早期診断の可能性を示している。

2. $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ と $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ の比較臨床試験と3施設以外での臨床研究実施準備

脳への移行は BF227 の方がやや高く速やかであるが洗い出しは PIB よりも遅かった。アルツハイマー病症例では、 BF227 と PIB とも大脳皮質で健常者に比べ高い集積が見られたが、前頭側頭型認知症では集積の上昇はなく、両者ともアミロイド β 蓄積を反映していると考えられた。 PIB と BF227 ではアルツハイマー病における集積分布

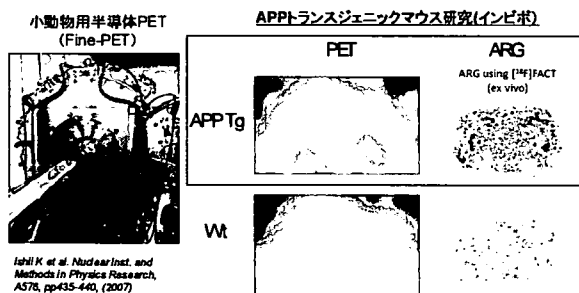
がやや異なり、親和性が高いアミロイドβの conformation が異なると推測された。アミロイドβ蓄積から発症にいたるプロセスを評価する情報となる可能性がある。さらに¹¹C]BF-227-PETによるアミロイド・イメージングを用いた脳ドッグについて、財団法人脳神経疾患研究所との打ち合わせをおこない、3月に¹¹C]BF-227合成実験をおこなった。次年度以降に共同研究契約を結び、脳ドッグへの普及を目指す予定である。

3. PETアミロイドイメージング用新規¹⁸F]FACTの前臨床試験と安全性試験の実施および倫理委員会申請資料の作成（資料1、2）

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。脳からの排出が早くしかも脱フッ素の生じない¹⁸F]FACTについて、小動物用半導体PETとAPPトランスジェニックマウスを用いて評価し、野生型と比較してAPPトランスジェニックマウスに優位に高い蓄積が認められた（図3）。

図3. ¹⁸F]FACTの前臨床試験

¹⁸F]FACTの前臨床試験



被曝線量測定、化合物自身の急性・2週間亜急性毒性試験・変異原性試験、¹⁸F]最終製品の急性毒性試験を実施

3月から東北大学で¹⁸F]FACTの探索的臨床試験を実施

被曝量の測定や化合物自身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）を外部委託し、特に明確な毒性は観察されていない。さらに

¹⁸F]FACT 最終注射液の単回急性毒性試験でも毒性は観察されなかった。また添付した資料1に示すように、倫理委員会等への申請資料を作成した。資料は以下の通りである。¹⁸F]FACT 標識合成手順書、¹⁸F]FACT 薬剤基準書、¹⁸F]FACT 合成試験報告書、¹⁸F]FACT 製造記録、¹⁸F]FACT 無菌試験結果報告書、FACT（化合物-763）の細菌を用いる復帰突然変異スクリーニング試験、FACT（763）のマウスを用いた静脈内投与による単回投与毒性試験、FACT（763）のマウスを用いた静脈内投与による2週間反復投与毒性試験などである。

¹¹C]PIB-PETを世界で最多症例数を行っているメルボルン大学のRoberto Cappai博士と基礎的結合特性について情報交換を行った（資料2）。

4. 超小型¹⁸F]FACT自動標識合成装置の実用化と東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターへの導入

多施設共同臨床試験を行うためには超小型の¹⁸F]自動合成装置が必須である。東北大学で超小型¹⁸F]自動標識合成装置（図4）のプロトタイプを試作し、安定的にて¹⁸F]FACT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。3月末までに東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターへ導入して、¹⁸F]FACT多施設共同臨床試験の実施する準備を行っている（図5）。

図4. 超小型¹⁸F]FACT自動合成装置

¹⁸F-FACT標識合成法の確立と超小型合成装置の製品化

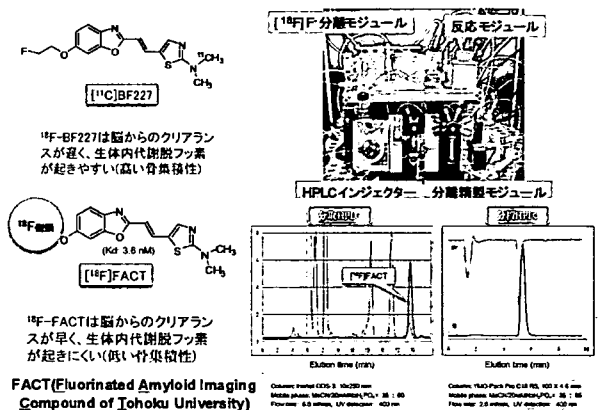
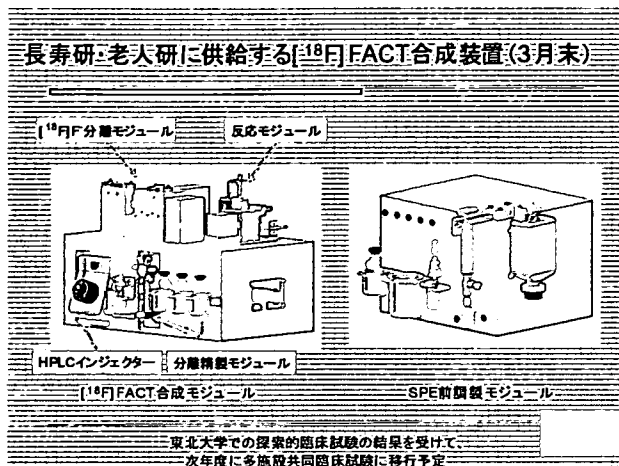


図5. 製品化された ^{18}F 自動標識合成装置



5. ^{18}F FACTの探索的臨床試験

平成20年3月に ^{18}F FACTの探索的臨床試験を開始した。健康老年健常者1名とアルツハイマー病1名で、全く有害事象なく無事に検査を終了した。健康老年健常者とアルツハイマー病では画像が異なり、 ^{18}F FACTは有望なF-18標識体であることが明らかになった。次年度以降さらに症例を増やして詳細に検討する必要がある。

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2年目として順調な進捗状況と成果であった。 ^{11}C BF-227-PETは既に3施設で80症例を超え、先行している ^{11}C 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ことが明確になった。さらに脳ドック検診への普及を目指している。平成19年度に超小型 ^{18}F 自動標識合成装置の製品化に成功し、 ^{18}F FACTの臨床試験を開始した点も大きい。最終年度の平成20年度中に ^{18}F FACTの多施設共同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 ^{11}C BF-227と ^{18}F FACT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格段の進歩があった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Okamura N, Funaki Y, Tashiro M, Kato M, Ishikawa Y, Maruyama M, Ishikawa H, Meguro K, Iwata R, Yanai K. In vivo visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Apr;65(4):472-9.
- Funaki Y, Sato K, Kato M, Ishikawa Y, Iwata R, Yanai K. Evaluation of the binding characteristics of ^{18}F fluoroproxyfan in the rat brain for in vivo visualization of histamine H(3) receptor. *Nucl Med Biol.* 2007 Nov; 34(8):981-7.
- Mochizuki H, Tashiro M, Gyoba J, Suzuki M, Okamura N, Itoh M, Yanai K. Brain activity associated with dual-task management differs depending on the combinations of response modalities. *Brain Res.* 1172C:82-92 (2007)
- 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.* 48(4):553-561 (2007)
- Kano M, Hamaguchi T, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Correlation between alexithymia and hypersensitivity to visceral stimulation in human. *Pain* 132(3):252-63 (2007)
- Mochizuki H, Sadato H, Saito D. N., Toyoda H, Tashiro M, Okamura N, Yanai K. Neural correlates of perceptual difference between itching and pain:

- A human fMRI study. *Neuroimage* 36: 706-717 (2007)
7. K. Ishii, Y. Kikuch, S. Matsuyama, Y. Kanai, K. Kotani, T. Ito, H. Yamazaki, Y. Funaki, R. Iwata, M. Itoh, K. Yanai, J. Hatazawa, N. Itoh, N. Tanizaki, D. Amano, M. Yamada and T. Yamaguchi. First achievement of less than 1 mm FWHM resolution in practical semiconductor animal PET scanner. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 576:435-440 (2007)
 8. 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)
 9. Furumoto S, Okamura N, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Recent advances in the development of amyloid imaging agents. *Curr Top Med Chem.* 2007;7(18):1773-89.
 10. Yanai K, Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: An insight from human PET studies. *Pharmacology & Therapeutics* 113: 1-15 (2007)
 11. 鈴木美穂、岡村信行、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* 9(1): 62-65 (2007)
 12. 谷内一彦、岡村信行 活性酸素種のバイオイメージング: PET を用いた分子イメージング法 酸化ストレスと心血管病 pp101-105 日本医学出版 2007
 13. 谷内一彦、岡村信行 PET イメージング技術: PET による薬物評価実施体制 pp. 204-205 マイクロドーズ臨床試験: 理論と実際 2007
 14. 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): 221-231 (2007)
 15. 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)
 16. 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)
 17. 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)
 18. 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)
2. 学会発表
1. 谷内一彦、岡村信行、加藤元久、船木善仁、荒井啓行、目黒謙一、岩田錬. C11-*Donepezil* を用いたアセチルコリンエステラーゼの分子イメージング. 日本神経精神薬理学会. 2006/07/11~2007/07/13
 2. Kazuhiko Yanai, Hongmei Dai, Eiko Sakurai, Takehiko Watanabe. The role of histamine receptors on cognition. *European Histamine Research Society.* 2007/05/09~2007/05/12
 3. 岡村信行. アミロイドイメージングによる早期認知症診断. 第 12 回 信州脳循環代謝カンファレンス. 2007/06/09
 4. 岡村信行. 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. 第 4 回 *Neuroscience Frontier Research Conference.* 2007/07/28
 5. 岡村信行. アミロイドイメージングの進歩. 第 11 回 富山認知症研究会. 2007/09/01
 6. 谷内一彦. 分子イメージング法の創薬科学へのインパクト. *ゲノム創薬フォーラムキーテクノロジー.* 2007/09/10
 7. 谷内一彦、岡村信行、工藤幸司、荒井啓行. C11-BF227 を用いたアルツハイマー病における老人斑の分子イメージング. 日本神経科

学・日本神経化学会. 2007/09/10～2007/09/12

8. Okamura N. Amyloid imaging using BF-227. International Symposium on Imaging Science and Technology in Drug Discovery and Development. 2007/09/17～2007/09/18
9. 岡村信行、加藤元久、船木善仁、田代学、目黒謙一、谷内一彦.アルツハイマー病患者脳内におけるドネペジル結合量の定量化 第 58 回日本薬理学会北部会. 2007/09/29
10. Okamura N, Kudo Y, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Funaki Y, Yanai K, Arai H.. Noninvasive detection of amyloid deposits in the patients with Alzheimer's disease using [11C]BF-227 PET. IPA2007. 2007/10/14 ～ 2007/10/18
11. 谷内一彦、岡村信行、荒井啓行、工藤幸司. C11-BF227 を用いた老人斑の分子イメージング. 日本臨床薬理学会. 2007/11/28 ～ 2007/11/30
12. 谷内一彦. 分子イメージング法の創薬・薬理学への応用. 大阪大学イメージング研究ワークショップ. 2007/12/19
13. 谷内一彦. 未来からのメッセージ: ポジトロン医学. 分子イメージング研究シンポジウム 2008. 2008/01/28

基で置換されたアルコキシ基を有する PET プロ
ープ (平成 19 年 7 月 4 日) (工藤幸司、古本祥三、
岡村信行)

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. PCT/JP2007/063350 ベンゾキサゾール誘
導体 (平成 19 年 7 月 4 日) (工藤幸司、古本
祥三、岡村信行)
2. 特願 2007-176366 フッ素およびヒドロキシ

資料 1

(受付番号：2007-379)

様式第3号

倫 理 委 員 会
審 査 結 果 通 知 書

平成20年1月21日

実施責任者：荒井 啓行 殿

東北大学医学部・医学系研究科
倫理委員会委員長 土屋 滋



研究課題名：アルツハイマー病における脳内アミロイド蓄積量の計測： ^{18}F 標識
PETプローブを用いたアルツハイマー病早期診断法の確立

申請のあった上記研究計画について、審査の結果下記のとおり判定しました。

記

判定

- ①. 承認する。
2. 条件付きで承認する。
3. 変更を勧告する。
4. 承認しない。
5. 該当しない。
6. 再提出

条件又は変更勧告の内容及び理由

1. 6 ページ、 ^{11}C BF・227 → ^{18}F FACTに変更して下さい。
2. 訂正後の書類を医学部研究協力係へ提出して下さい。

受付番号：

ヒトを対象とした医学の研究、及び臨床応用について
の倫理審査申請書（A）

平成19年12月21日提出

東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会

委員長 土屋 滋 殿

実施責任者 氏名 荒井 啓行 印

所属 医学系研究科 先進漢方治療医学

職名 教授

所属長の承認書の添付：有 無

下記の課題の実施計画について倫理審査を再申請いたします。

課題名：アルツハイマー病における脳内アミロイド蓄積量の計測：¹⁸F 標識 PET プローブを用いたアルツハイマー病早期診断法の確立

	氏 名	所 属 及 び 職 名
実施責任者	荒 井 啓 行	先進漢方治療医学・教授
分 担 者	古 川 勝 敏	先進漢方治療医学・准教授
	工 藤 幸 司	先進医工学研究機構・教授
	古 本 祥 三	先進医工学研究機構・助教
	岩 田 錬	サイクロトロンRIセンター核薬学・教授
	福 田 寛	加齢医学研究所・教授
	谷 内 一 彦	機能薬理学分野・教授
	岡 村 信 行	機能薬理学分野・助教

(次ページに続く)

	氏 名	所 属 及 び 職 名
分 担 者	田 代 学	サイクロトロン RI センター核医学・准教授
	船 木 善 仁	サイクロトロン RI センター核薬学・助教
	石 川 洋 一	サイクロトロン RI センター核薬学・助手
	加 藤 元 久	機 能 薬 理 学 分 野 ・ 技 官

説明者氏名	連絡先番号	e-mail アドレス
荒 井 啓 行	7 1 7 - 7 1 8 2	harai@geriat.med.tohoku.ac.jp
岡 村 信 行	7 1 7 - 8 0 5 8	oka@mail.tains.tohoku.ac.jp

以 上

実施計画書

I 課題

アルツハイマー病における脳内アミロイド蓄積量の計測： ^{18}F 標識 PET プローブを用いたアルツハイマー病早期診断法の確立

II 研究等の概要（必要に応じ参考資料を添付すること。）

＜研究の意義・目的＞：（研究の背景や倫理的側面も含めること）

アルツハイマー病は、アミロイド β 蛋白とタウ蛋白の蓄積によりもたらされる神経変性疾患である。今日、米国 NINCDS-ADRDA (National Institute on Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) による診断基準或いは DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manuals) により、アルツハイマー病の診断は、1) 記憶力障害の存在；2) 記憶力以外の高次機能の障害；3) 以前の日常生活機能レベルからの低下；4) 他の痴呆性疾患の除外を診断の骨子としている。しかるに、アルツハイマー病のヒト病態モデルと考えられているダウン症候群や非認知症高齢者脳を用いた一連の研究から、アミロイド β 蛋白の蓄積は臨床症状の出現（発症）の約 20 年前から始まっていることが明らかとされてきた。さらに、アミロイド β 蛋白蓄積から約 10-15 年の時間差を以ってタウ蛋白が蓄積を始めた後に神経細胞死が始まると考えられている。このように、アルツハイマー病の発症原因物質と考えられているアミロイド β 蛋白の蓄積から約 20 年の間、脳はその活発な代償機能により自覚的にも他覚的にも無症状であることが、この疾患の早期診断・早期治療介入を困難にしてきた最大の要因である。我々は、アルツハイマー病診断の未来像を従来のような「臨床症候」に依拠するのではなく、アミロイド β 蛋白蓄積を画像化することによりその客観性を高め、早期診断を可能にする方向性を模索してきた。1997 年より、入手可能な有機化合物ライブラリーからアミロイド β 蛋白に特異的に結合する PET トレーサーの開発に着手し、BF-227 を含むベンズオキサゾール誘導体を見出した。

認知症患者を対象とした研究（「アルツハイマー病における脳内アミロイド蓄積の非侵襲的 PET 計測：アミロイドイメージングによるアルツハイマー病の客観的診断法の確立」実施責任者：荒井啓行）、健常人を対象とした研究（「PET を用いた脳内蓄積アミロイドの非侵襲的計測法の確立」実施責任者：谷内一彦）の本倫理委員会の承認を受け、 ^{11}C BF-227 を用いた臨床 PET 研究を 2005 年 7 月から本学で実施している。

これまでのところ、のべ 66 名の被検者に ^{11}C BF-227 の投与を行っているが、いかなる有害事象も確認されていない。 ^{11}C BF-227 投与後、大脳皮質領域における ^{11}C BF-227 の顕著な集積がアルツハイマー病患者で観察され（図 1）、側頭葉における集積値を算出するとアルツハイマー病患者の全例で高値を示し（図 2）、アルツハイマー病診断にきわめて有用であることが証明された（詳細は添付資料の論文を参照）。本薬剤の臨床的有用性をさらに検

証するため、本学以外の臨床施設を含む多施設での共同研究（「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」実施責任者：谷内一彦）も現在実施中である。

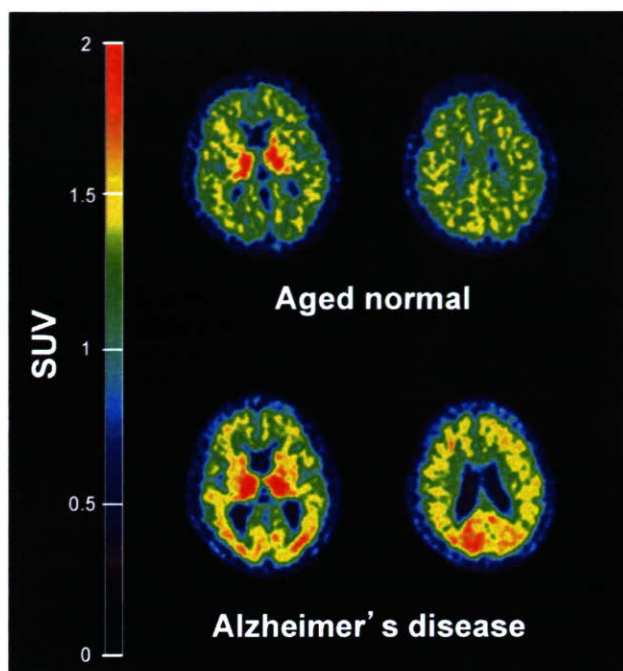


図1：健常高齢者（Aged normal）、アルツハイマー病患者（AD）の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET 画像
（投与後 20～40 分における SUV 加算平均画像）

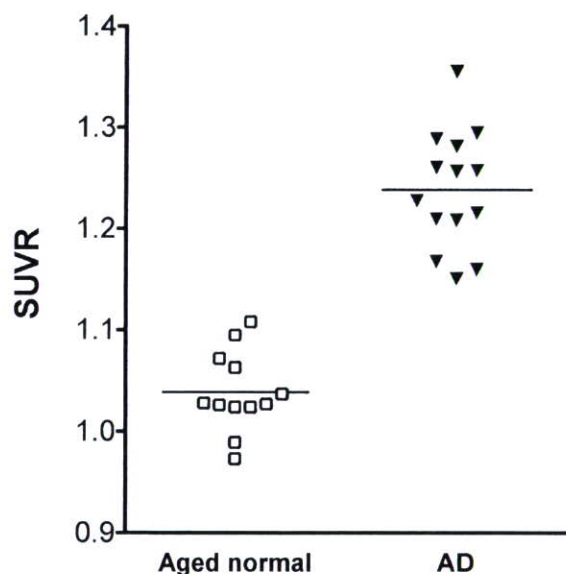


図2：健常高齢者（Aged normal）、アルツハイマー病（AD）患者の側頭葉における SUV 対小脳比（SUVR）の比較

今後、本診断法の普及をめざすには、FDG と同様に放射性診断薬としてデリバリー供給が可能な ^{18}F 標識プローブの実用化が必須とされている。そこで BF-227 およびその関連化合物の ^{18}F 標識化を進め、その合成法を確立した。新たに FACT と名付けられた本薬剤は BF-227 の類縁体であり、BF-227 と同様にアミロイド β 蛋白の凝集体に対して強い結合性 (K_d : 3.6 nM) を有する。動物実験において FACT は、静脈内投与直後に速やかに脳内へ移行し、正常組織における非特異的集積が少ない。また骨への吸収が少なく、アミロイド β 蛋白への結合選択性に優れている。また変異原性試験、マウスを用いた急性毒性試験、亜急性毒性試験などの安全性の評価も完了している。

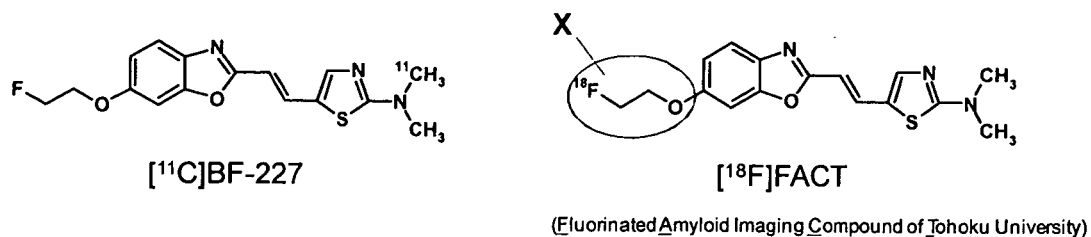


図 3 : [¹¹C]BF-227 と [¹⁸F]FACT の化学構造式

本研究の目的は、本 ¹⁸F 標識 PET プローブ（コード名 [¹⁸F]FACT）を臨床的に確実と診断されるアルツハイマー病患者、もの忘れ症状のみを有する軽度認知障害（MCI）の症例、アミロイド蓄積を伴わない非アルツハイマー型認知症患者および健常人に投与し、脳内アミロイド蓄積の有無とその空間的分布を PET により可視化・画像化できるか否か、さらにアルツハイマー病の早期診断に有効であるか否か、を検証することにある。

＜対 象＞：（研究に必要な概略の対象人数等の数値を記すこと）

本研究ではアルツハイマー病の早期診断を目標とするため、健常人、アルツハイマー病患者に加えて、軽度認知障害の症例も対象とする。またアルツハイマー病の鑑別診断の対象となるアミロイド蓄積を伴わない非アルツハイマー型認知症患者も対象に加える。健常人 20 例、軽度認知障害 20 例、アルツハイマー病 30 例、非アルツハイマー型認知症 10 例を目標症例数とする。

＜実施計画＞：（研究期間を表記すること）

1. 東北大学病院に通院中のアルツハイマー病、アミロイド蓄積を伴わない非アルツハイマー型認知症、軽度認知障害の症例の中から、 [¹¹C]BF-227 を用いた PET 検査に同意いただける方を募集する。アルツハイマー病の臨床診断は、NINCDS-ADRDA (National Institute on Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) による診断基準に従い、Probable Alzheimer's disease (ほぼ確実なアルツハイマー病の臨床診断) の症例を対象とする。軽度認知障害は、Petersen らの Amnesic MCI の定義 (Arch Neurol 1999;56:303-308) に従う。アミロイド蓄積を伴わない非アルツハイマー型認知症は、それぞれ国際的に提唱され広く採用されている診断基準に基づいて診断を行う。
2. 一般内科的検査として、胸部 X 線写真、心電図、血液生化学検査等を施行し、異常のないことを確認する。脳血管障害の有無および脳萎縮度の評価のため、全例で脳 MRI を施行する。また [¹⁸F]FACT の臨床的有用性を比較評価する際の基準として、FDG-PET も全例で施行する。臨床経過観察中に再度 [¹⁸F]FACT を用いた PET 検査を実施することがあるが、全例ではない。

3. 担当医は、PET 検査日に当日の健康状態の最終チェックを行う。PET 検査開始 20 分前に、医師が右手の肘静脈の血管を確保する。また後述のように動脈からの連続採血を実施するため、左橈骨動脈にカテーテルを挿入する。
4. 一回の PET 検査につき投与できる ^{18}F FACT の投与量は、推定被曝線量が 5 mSv を超えない範囲とする。ただし、臨床的な利益や有用性が認められる場合は、555 MBq (15 mCi) を超えない範囲で投与可能とする。
5. ^{18}F FACT 投与開始直後から PET 撮像を開始し、60 分間の 3 次元ダイナミック収集を行う。
6. 放射能濃度測定のために、検査開始後からの 60 分間に計 25 回、動脈血の採血 (1 回当たり 1.5 ml) を行う。1 回の PET 検査における採血量は $1.5 \text{ ml} \times 25 \text{ 回} = \text{計 } 37.5 \text{ ml}$ となる。ただし、血中代謝物を測定する目的で採血量を増やす場合があり、この場合の 1 回の PET 検査における総採血量は約 50 ml となる。
7. FDG-PET の撮像においては、少なくとも 2 時間の絶食の後、FDG 注射液を静脈内投与し、照明を落とした部屋にて開眼安静ののち、投与 45-50 分後から 5-10 分間、PET 撮像を行う。FDG 投与の際、採血して血糖を測定する。
8. PET 検査終了後、トイレで排尿していただく。担当医は被検者の一般状態を診察し、異常のないことを確認する。

実施期間

平成 20 年 3 月 1 日から平成 23 年 3 月 31 日まで

<使用する主な研究費>：(科学研究費補助金など)

厚生労働科学研究費補助金

科学研究費補助金

Ⅲ 研究等の実施場所

- ・東北大学サイクロトロン RI センター
- ・東北大学大学院医学系研究科・先進漢方治療医学
- ・東北大学大学院医学系研究科・機能薬理学分野
- ・東北大学先進医工学研究機構・高度情報通信分野

Ⅳ 実施に際しての倫理的配慮について

Ⅳ-1 <研究等の対象とする個人の人権への対策>

(プライバシー確保の方途その他について具体的に記すこと。)

本研究に関係するすべての研究者は、研究対象者に対する人権擁護の配慮としてヘルシン

キ宣言に従うほか、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省、平成16年12月28日改定）に準拠する。

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。アルツハイマー病やその他の認知症の患者の場合には、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。認知症患者の場合には、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

プライバシー保護のため、症例記録用紙の作成、取り扱い等については、被検者が特定できないように匿名化を徹底する。また、個人情報の外部漏出を防ぐため、それを保管するコンピューターにはセキュリティ・パスワードによるロックを施し、紙文書については鍵付きの棚に収納する。

IV-2 <被験者を選ぶ方針・基準>

（謝金等の有無についても記すこと。）

東北大学病院老年科/漢方内科に通院中の患者様の中から、本研究に賛同していただける方を募集する。謝金は支払わないが、本研究で実施する検査にかかる費用は全て研究実施者側で負担する。

健常被検者は、本研究の趣旨に賛同し、自主的に参加していただける志願者をポスター掲示により募集する。本研究の実施者と利害関係を有する者は、可能なかぎり被検者には加えない。候補者に対して認知機能のスクリーニング検査を実施し、正常な認知能力を有することが確認された者のみを被検者として登録する。謝金は支払わない。本研究で実施する検査にかかる費用は全て研究実施者側で負担する。

IV-3 <個人情報の取り扱いについて>

（当該臨床研究に係る個人情報の保護の方法等又は委託先における個人情報の監督体制等について、具体的に記すこと。）

記録には、個人名は用いずコード番号を用いる。個人名とコード番号の対応は厳重に保管・管理する。

個人情報管理者が必要な場合

管理者氏名：岩崎鋼（東北大学大学院医学系研究科先進漢方治療医学・准教授）

資格（医師、臨床検査技師等）：医師

（委嘱される場合、守秘義務が生じる）

匿名化を行う場合

連結不可能匿名化 連結可能匿名化 その他（ ）

IV-4 <被験者に理解を求め同意を得る方法>

（下記の該当項目を○する）

被験者各人に（1.書面,2.口頭(3.書面と口頭)で説明した後

- A 各人の署名入りの同意書を保管する。
- B 各人の同意の署名が記された診療録を保管する。
- C 各人の同意の署名が記された調査票を保管する。

または、説明の具体的内容：（被験者に対する説明と同意書を添付すること）

添付資料を参照

IV-5 <被験者が未成年者の場合、成年者でも十分な判断力のない場合

又は病名に対する配慮が必要な場合などにおける対処方法。>

（下記の該当項目に○そして対処方法を記載してください）

- A 未成年者
- B 成年者でも十分な判断力のない場合
- C 成年者で意識のない場合
- D 病名に対する配慮が必要な場合
- E その他
- F 上記のいずれにも該当しない（対処方法の記載は必要ありません）

具体的な対処方法：

1. 本研究では、検査に対する理解力や判断力が低下していると考えられる被験者を主な対象とするため、患者本人のみならず、代諾者として家族に対しても検査に関する説明を十分に行い、両者からの了解が得られた場合にのみ、検査を実施する。検査結果は、参加者や家族に対して十分な説明を行うが、検査結果により治