

MPACs have therapeutic value.

- Clioquinol modulates amyloid pathology in APP transgenic mice (Cherny et al Neuron 2001)
- Clioquinol was efficacious in a small phase human trial (Ritchie et al Arch Neurol 2003)

Effect of MPAC (CQ) on A β load in Tg2576 mouse model of AD

Sham

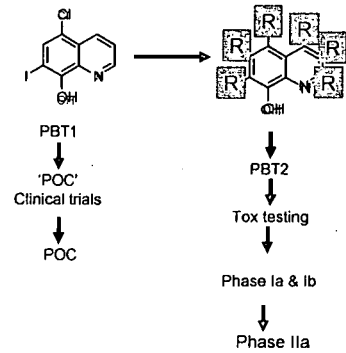
CQ Treated

Cherny 2001

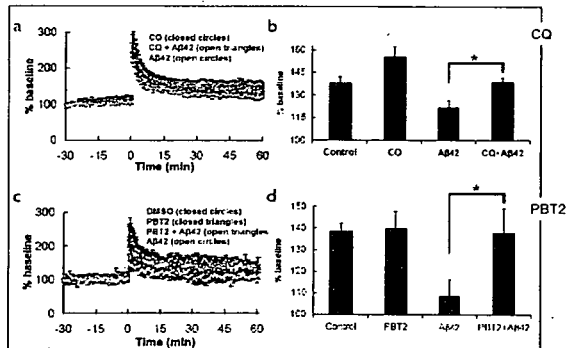
Next generation MPACs



PBT2

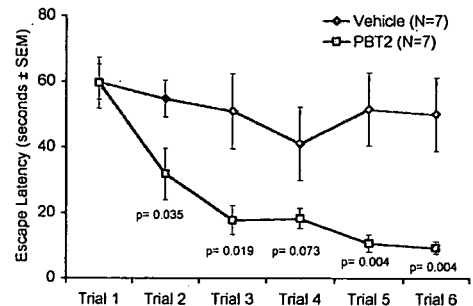


Reversal of A β_{42} -mediated inhibition of LTP in hippocampal slice by CQ and PBT2



(Adlard, Smith, unpublished)

PBT2 Improves the performance of APP/PS1 mice in the Morris water maze



Testing commenced after 4 days treatment. ANOVA for the treatment: $p < 0.001$ (DF=1; $F = 35.519$). ANOVA for trial day: $p = 0.001$ (DF=5; $F = 4.636$).

(Adlard, Cherny, unpublished)

PBT2 has now finished an early Phase IIa study (PBT2-201) in Sweden and Australia

•Double-blind multicenter, 78 subjects with mild AD (mean age 72 years), ADAS-cog 19, MMSE 23

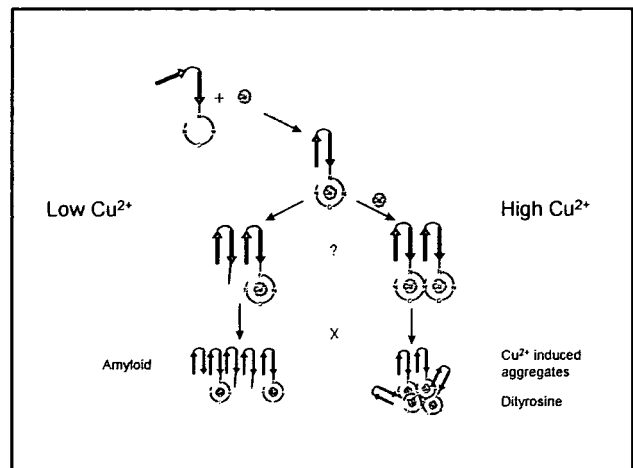
•Placebo (n=29), 50mg (n=20), 250mg (n=20) once daily for 12 weeks

•Safe, well tolerated, no serious adverse events

•Highly significant reduction in CSF A β 42 (p=0.006) with significant dose effect (p=0.02)

•In the Neuropsychological Test Battery (NBT), two tests of executive function showed significant improvement: Trail Making Test Part B (p=0.005) and Category Fluency Test (p=0.03)

•Sponsored by Prana Biotechnology, lead investigators include Craig Ritchie, Lars Lannfeldt, David Ames, Janet Wilson, Kaj Blennow.



Acknowledgements

The University of Melbourne
Department of Pathology, Bio21 Institute and
Mental Health Research Institute of Victoria

Paul Adlard

Kevin Barnham

Ashley Bush

Robert Cherny

Joe Ciccotosto

David Finkelstein

Michelle Fodero-Tavoletti

Denise Galatis

Varsha Lal

Lin Hung

Colin Masters

Danielle Smith

David Smith

Jeff Smith

Deborah Tew

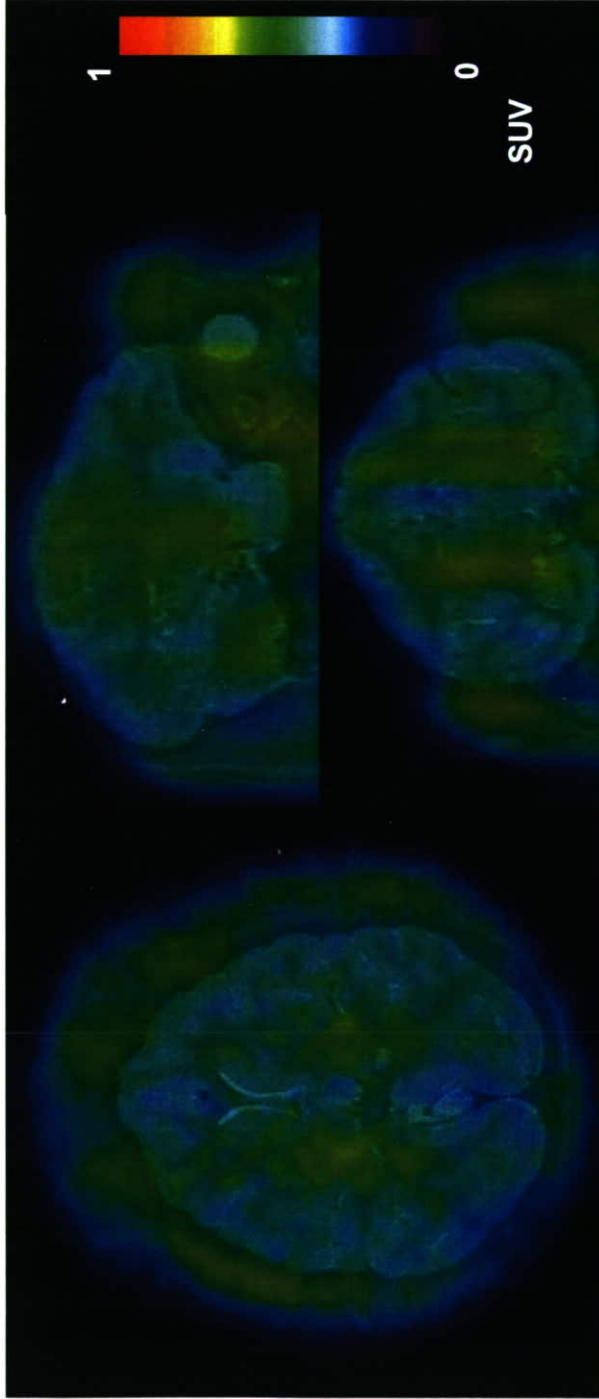
Austin Health
Victor Villemagne
Chris Rowe

Monash University
School of Physics & Materials
Engineering

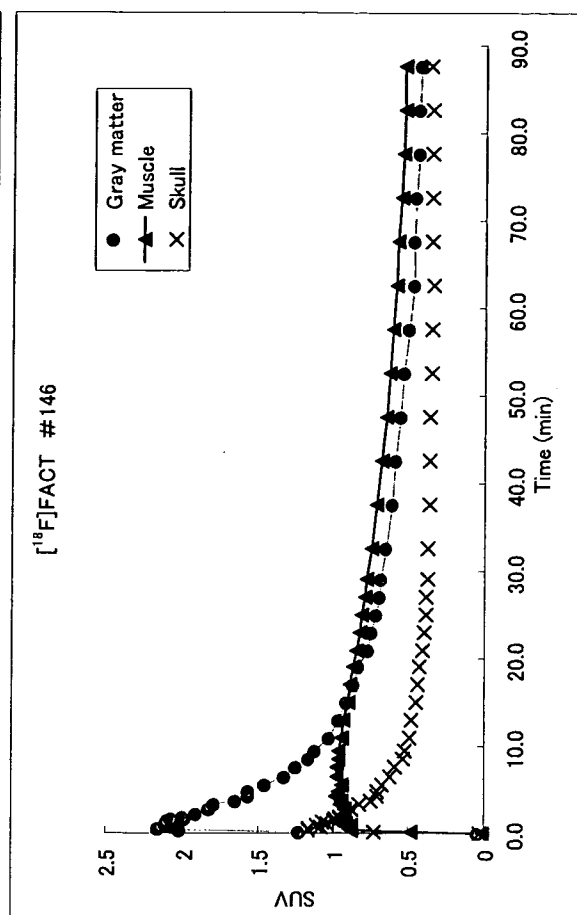
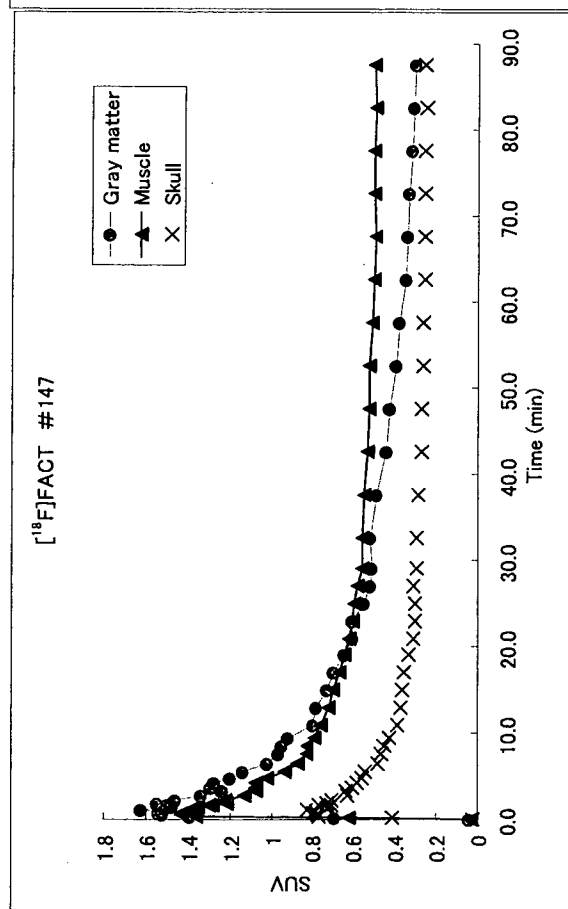
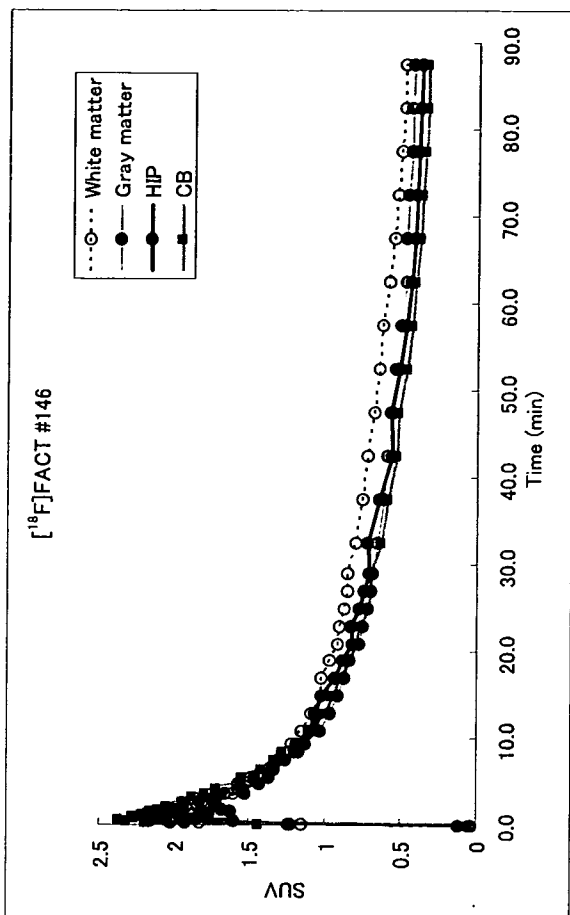
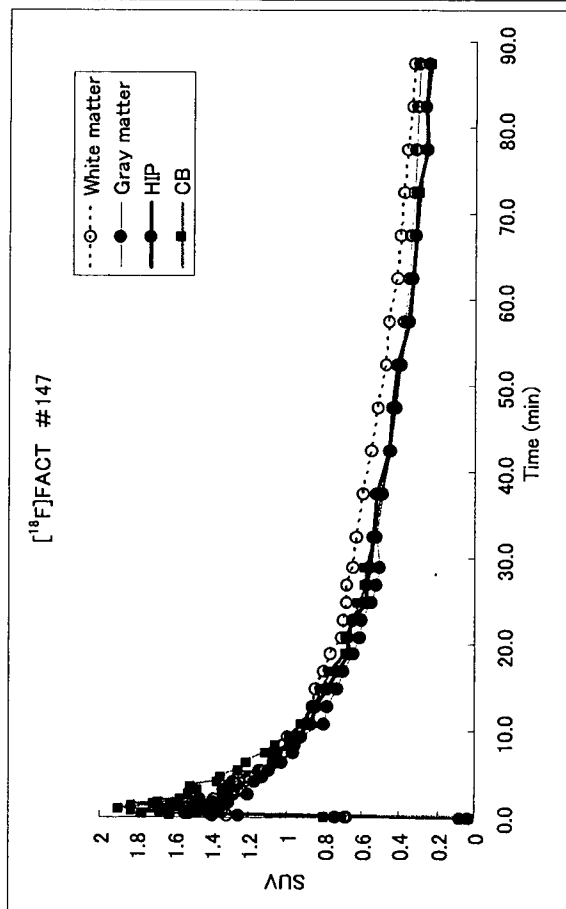
Cyril Curtain

Funding:
NHMRC
Prana Biotechnology Ltd.

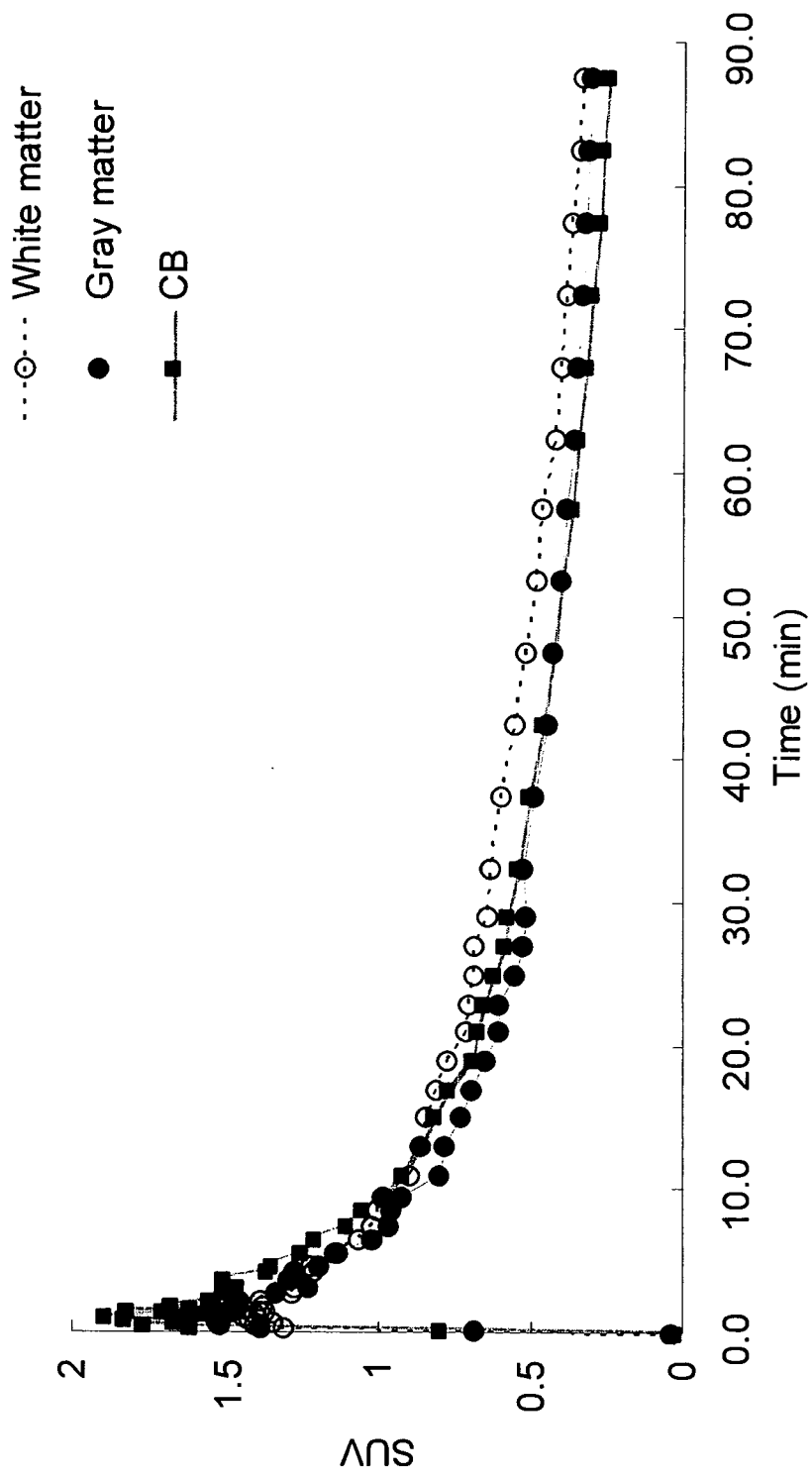
[¹⁸F]FACT平均画像(30-90分) Rhesus monkey#147



[¹⁸F]FACT 時間-放射能曲線



#147



分 担 研 究 報 告

国立長寿医療センターにおける BF-227 PET の臨床試験

分担研究者：伊藤健吾¹

研究協力者：加藤隆司¹，簗野健太郎¹，前野信久¹，中村昭範¹，鷺見幸彦²，新畑 豊²，武田章敬²，服部英幸³，吉山顕次³，三浦久幸⁴，加藤力雄⁵，岡村信行⁶，谷内一彦⁶

（¹ 国立長寿医療センター・長寿脳科学研究部，² 同・神経内科，³ 同・精神科，⁴ 同・高齢者総合診療科，⁵ 同・放射線診療部，⁶ 東北大学医学部・機能薬理学分野）

[研究要旨]

日本独自のアミロイドイメージング製剤である[C-11]BF-227 を導入し、臨床 PET を国立長寿医療センターにおいて開始した。健康人ボランティア、軽度認知症(MCI, mild cognitive impairment)患者、アルツハイマー病(AD, Alzheimer's disease)患者計 21 例に対して[F-18]FDG, [C-11]BF-227 PET 検査を実施した。AD 患者においてアミロイドβ蛋白質の沈着に対応すると思われる BF-227PET 画像を得ることができた。MCI 患者については、BF-227 集積が認められた例と認められなかった例があった。アミロイドイメージング製剤として BF-227 はその有用性が期待されるが、白質での集積が高いことが画像の評価に支障を来す可能性が問題として挙げられる。

A. 研究目的

BF 研究所および東北大学によって開発された日本独自のアミロイド PET イメージング製剤である[C-11]BF-227 を、国立長寿医療センターに導入し、その臨床評価を行うことを目的とする。本年度は、臨床検査開始 1 年目として少数例であるが、その有用性と問題点について検討した。

本研究は、国立長寿医療センター倫理委員会の承認の下で行われた。

B. 研究方法

1. 対象と PET, MRI 検査

対象は、健康成人被験者 6 名、MCI 患者 7 名、AD 患者 8 名の計 21 名で、年齢は 69.8±8.8 歳 (51-83 歳)、男 11 名、女 10 名だった。これらに対して [C-11]BF-227 PET, [F-18]FDG PET, MRI 検査ならびに認知心理検査を実施した。[C-11]

BF-227 静注開始直後から 60 分間の 3 次元ダイナミック収集を行った。[F-18]FDG PET は、4 時間の絶食の後、FDG 静注 45-50 分後から 10 分間、3D static 収集を行った。MRI は、3D-T1, T2 撮像を実施した。

2. 画像データ処理

BF-227 PET 画像データは、脳の各領域においた関心領域から、小脳比 SUV ratio (SUVR)と時間放射能曲線を得た。また、20-40 分、40-60 分の加算画像を作成し、SPM で coregistrate した 3D-T1 MRI 画像で得たパラメータをつかって解剖学的標準化を行った後、小脳半球の値で画素値を標準化した。東北大で収集された健康対照群データ(n=18)との間で、jackknife type の T 検定を行った。FDG PET 糖代謝画像は、iSSP4 を用いて、3D-SSP 処理を行い当センターで別途収集した健康対照群(n=36)との間で Z スコアマッピングを行った。

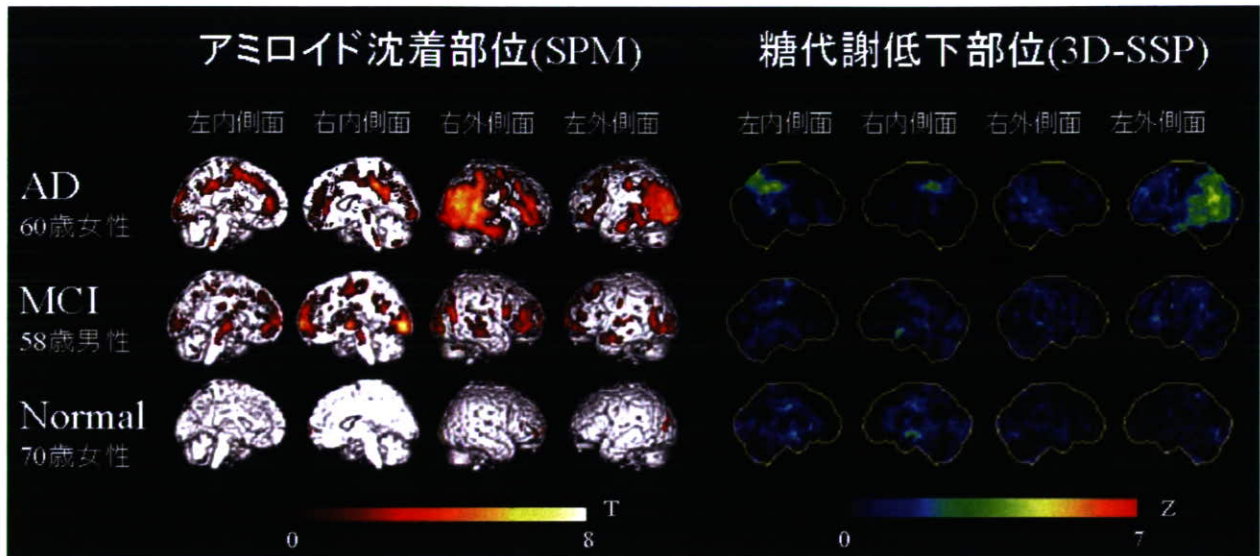


図 1 代表的な症例の BF-227 および FDG PET の統計処理結果画像

C. 研究結果

AD 患者では、全例に BF-227 の高集積を認めた。MCI 患者については、BF-227 集積が認められた例と認められなかった例があった。健常者では、AD の病態を示すような BF-227 の高集積は認められなかった。

図 1 は、AD、MCI、健常者の代表的症例の統計学的画像解析結果である。健常者では、BF-227 の集積はほとんど認められないが、MCI では前部帯状回、内側前頭葉そして前頭葉連合野と頭頂側頭とにややまばらに集積している。AD では、頭頂側頭連合野に強い集積が認められる他に、内側前頭葉、前頭葉連合野にも比較的明瞭な集積がある。

糖代謝に関しては、AD は頭頂側頭連合野、前頭葉連合野、後部帯状回～楔前部で明瞭な低下を、MCI では下部頭頂葉、後部帯状回で微弱な低下を示した。

BF-227 PET の時間放射能曲線は、AD でも健常者でも灰白質では時間経過で洗い出される漸減型を示す。AD の場合、洗い出しが遅延していた。白質では、極めて微弱な漸減か平坦ないし微増傾向を示し、40-60 分で灰白質より高い値となった(図 2, 3)。また、髄膜と思われる部位に高集積を示す例もあった。

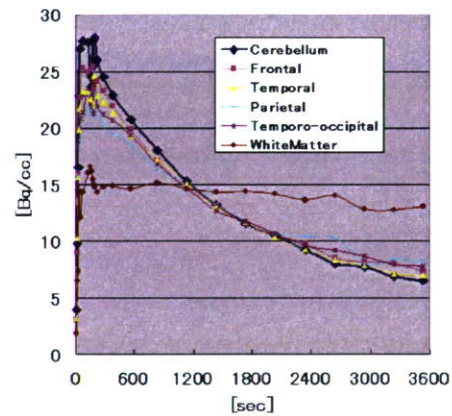


図 2. 健常者(70 歳女性)における BF-227 の時間放射能曲線

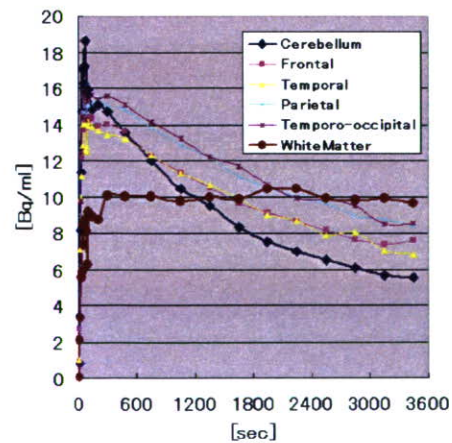


図 3. AD 患者(60 歳女性)における BF-227 の時間放射能曲線

D. 考察

国立長寿医療センターにおいて [C-11]BF-227 PET の臨床検査を開始し、AD 患者(probable AD) で高集積を示し、健常成人との間で集積の違いがあることを再確認した。AD 患者、健常成人における BF-227 の分布、時間放射能曲線など脳内での動態などの結果は、Kudo ら (J Nucl Med 2007) の報告と一致するものであった。時間放射能曲線に示すように AD/健常の BF-227 集積のコントラスト比は 10-20%と小さいが、統計学的画像解析の導入によって許容可能であると考えられた。

MCI の症例の多くで、BF-227 の集積が認められた。これらの症例では、将来 AD へ移行することが予想される。

以上の結果から、BF-227 はアミロイドイメージング用薬剤として有用であることが期待される。

しかし、問題点も再認識させられた。それは、大脳白質や髄膜で認められる高集積である。AD 患者においても、皮質での BF-227 集積 (アミロイド病変を示唆すると考えられる) が、白質での高集積を上回ることはない。白質での高集積は被検者により一定しないようである。しかも、この白質や髄膜における高集積は灰白質の集積に干渉するために (空間分解能に依存する部分容積効果)、関心領域による評価、SPM など統計学的画像解析による評価の両方で、偽陽性をもたらす可能性がある。以上のような集積は、アミロイド病変や非特異的結合との関係、診断精度への影響を含めて不明な点が多く、さらに検討をしていく必要がある。

E. 結論

AD 患者においてアミロイドβ蛋白質の沈着に対応すると思われる BF-227 PET 画像を得ることができた。アミロイドイメージング製剤として BF-227 はその有用性が期待されるが、白質での集積が高いことが画像の評価に支障を来す可能性

が問題として挙げられる。

[参考文献]

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]jethenyl)-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. 2007; 48(4): 553-61.

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(1) 加藤隆司, 旗野健太郎, 伊藤健吾, 鷺見幸彦, 新畑 豊, 武田章敬, 服部英幸, 吉山頭次, 三浦久幸, 岡村信行, 谷内一彦. [C-11]BF-227 PET によるアミロイドイメージング長寿医療センターにおける初期検討. 第 12 回ニューロイメージングカンファレンス. 名古屋国際観光ホテル 名古屋市. 2008 年 2 月 2 日

(2) 加藤隆司, 旗野健太郎, 伊藤健吾, 鷺見幸彦, 新畑 豊, 武田章敬, 服部英幸, 吉山頭次, 三浦久幸, 岡村信行, 谷内一彦. [C-11]BF-227 PET によるアミロイドイメージング長寿医療センターにおける初期経験. 日本核医学会第 66 回中部地方会. 愛知県がんセンター中央病院国際交流センター 名古屋市 2008 年 2 月 23 日

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

なし

臨床例での¹¹C]BF227 と¹¹C]PIB の比較研究

分担研究者：石渡喜一¹

研究協力者：石井賢二¹、木村裕一^{1,6}、織田圭一¹、橋本昌也¹、川崎敬一¹、村山繁雄²、齊藤祐子³、徳丸阿耶⁴、仁科裕史⁵、金丸和富⁵

（¹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 ポジトロン医学研究施設、²同 東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク、³東京都老人医療センター 剖検病理科、⁴同 放射線科、⁵同 神経内科、⁶放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ 画像解析研究チーム）

[研究要旨]

本研究では、¹¹C]BF227（以下 BF227）と現在最も広く臨床研究が行われている¹¹C]PIB（以下 PIB）の2種類のアミロイドプローベによる PET 検査を同一被験者で施行し、その違いについて検討した。被験者は 10 例で内訳はアルツハイマー病 5 例、前頭側頭型認知症 2 例、アミロイドアンギオパチー 1 例、健常者 2 例である。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 とともに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。BF227 よりも PIB の方が集積の感度特異性とも高く、1 例診断には適している。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。

A. 研究目的

PET によるアミロイドイメージングによるアルツハイマー病の超早期診断を目指して、本研究課題のアミロイドプローベ¹¹C]BF227（以下 BF227）と、ピッツバーグ大学で開発され現在最も広く臨床研究に使用されている¹¹C]PIB（以下 PIB）を用いた PET 検査を、同一のアルツハイマー病等の認知症患者及び健常者において実施し、その性質の違いを調べることにより、BF227 の診断的な特長を明らかにする。

また、BF227 については、特異的結合サイトとの結合性及び臨床用プロトコルの検討のために、関心領域（ROI）ベースから得られた平均時間放射能曲線（tTAC）を用いた詳細な動態解析を実施した。

BF227 と PIB の比較研究と BF227 の解析研究の順に報告する。

B-1. 研究方法

1. 対象

昨年度から症例数を追加し、アルツハイマー病

患者 5 例（平均 77.6 歳）、前頭側頭型認知症患者 2 例（平均 74.5 歳）、アミロイドアンギオパチー患者 1 例（76 歳）および、健常者 2 例（平均 67 歳）に対し、に BF227 と PIB による PET を施行した（表 1）。また、全員に対し [¹⁸F]fluorodeoxyglucose (FDG) と PET による脳ブドウ糖代謝測定と 3D volumetry を含む MRI 検査を施行し、次に述べる基準と合わせ診断した。臨床診断はアルツハイマー病に関しては NINCDS-ADRDA と DSM-IV の基準を、前頭側頭型認知症に関しては国際ワーキンググループによる consensus criteria を、アミロイドアンギオパチーに関しては脳葉性出血の既往と MRI T2 star 画像で検出される多発性微小出血巣の所見にもとづいて行った。健常者は精神神経疾患の既往がなく、内科学的・神経学的に異常がなく、神経作用薬の服用をしていない。本研究のプロトコルは東京都老人総合研究所倫理委員会において承認されており、インフォームドコンセントに基づいて各被験者から文書による承諾を得た上で検査を施行した。

2. データ収集

3D MRI は SIGNA EXCITE 1.5T (GE 社製) で、頭部のルーチン (T2 強調画像体軸断、拡散強調画像体軸断、FLAIR 画像冠状断) と 3DSPGR プロトコルにより 1.5 mm 間隔の T1 コントラスト矢状断画像を撮影した。

FDG-PET は、約 150 MBq の FDG を静注後 35 分間ベッド上で安静 (開眼覚醒、感覚刺激、運動を避ける) を保った後、5 分間の同時収集によるトランスミッションスキャンを施行し、引き続き静注 45 分後より 6 分間のエミッションスキャンを 3D モードで撮影した。

BF227-PET と PIB-PET の撮影プロトコルは全く同様である。5 分間のトランスミッションスキャンの後、約 500 MBq のトレーサを静注後 60 分間のダイナミックスキャン (10 s x 6 F、20 s x

3F、60 s x 2 F、120 s x 1 F、240 s x 1 F、300 s x 10 F) を 3D モードで施行、同時に橈骨動脈に留置したカテーテルから経時的動脈採血 (2 分後までは 10 秒間隔、その後間隔を漸増し 25 ポイント) と代謝分析 (3 分、10 分、20 分、30 分、40 分、60 分) を行った。PET カメラは SET 2400W (島津製作所) を用いた。

3. データ解析

BF227-PET と PIB-PET において、代謝物補正を行った血液放射能時間曲線 (pTAC) とダイナミック PET データ (脳局所の組織放射能時間曲線、tTAC) より、Logan plot 法により総分布容積 (total distribution volume: DVt) を各画素ごとに推定し、小脳皮質に設定した関心領域における DVt 値に対する各画素の DVt 値の比 (distribution volume ratio: DVR) を表す画像を作成し、集積を評価した。また、簡易評価法として、ダイナミック収集の投与後 40-60 分の 20 分間の加算画像を作成し、DVR 評価時と同一の小脳皮質関心領域を用いて、小脳皮質への集積を基準とした局所集積を表す画像 (SUVR) も作成し、合わせて評価した。

表 1 対象者のまとめ

	年齢	性別	MMSE	臨床診断
1	81	M	10	AD
2	72	M	21	AD
3	81	M	19	AD
4	78	F	24	AD
5	76	F	15	AD
6	87	F	14	FTD
7	62	M	30	FTD
8	76	F	18	CAA
9	78	M		Normal
10	56	M		Normal

AD, Alzheimer's disease; FTD, frontotemporal dementia; CAA, cerebral amyloid angiopathy.

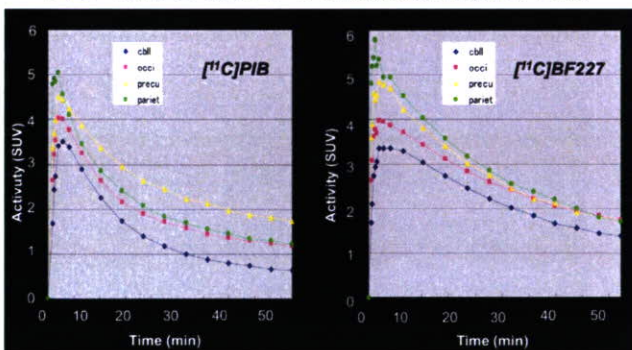
BF227 と PIB の DVR 画像と SUVR 画像を位置あわせし、同一部位で切り直した上で視覚的に比較した。次に線条体、視床、後頭葉一次視覚野、楔前部、頭頂葉、半卵円中心白質に関心領域を設定し、各領域における時間放射能曲線とプローブの集積を評価した。

C-2. 研究結果

1. BF227 と PIB の時間放射能曲線

図 1 に、BF227 と PIB の各脳部位における時間放射能曲線(アルツハイマー病患者 5 例の平均)を示す。両者とも速やかに脳に取り込まれるが、PIB よりも BF227 の方が立ち上がり若干早い。一方、洗い出しは PIB の方が速やかであり、BF227 は PIB よりも脳に滞留する傾向がある。また、PIB では小脳皮質に対し、大脳皮質領域、特に楔前部の洗い出しが遅く、時間とともにその差が明瞭となる。これに対し、BF227 は皮質領域の中でも頭頂葉皮質への集積が高いが、小脳との差は投与後早期の方が明瞭であり、時間とともに部位間の差は目立たなくなる。

図 1 PIB と BF227 の時間放射能曲線の比較

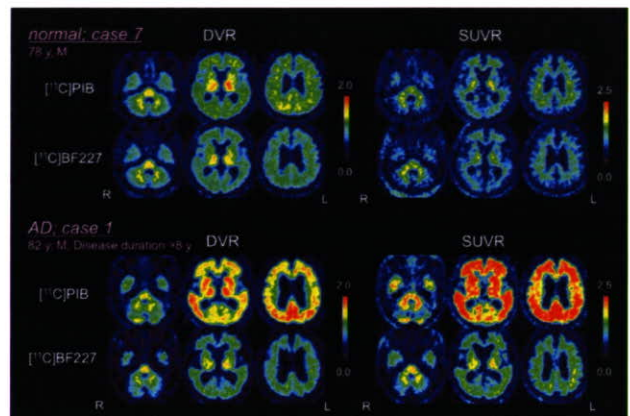


PIB (左) と BF227 (右) の 5 例のアルツハイマー病患者における平均脳局所時間放射能曲線を示す。cbl: 小脳皮質、occ: 後頭葉一次視覚野、precu: 楔前部、pariet: 頭頂葉

それぞれのトレーサの集積を示すパラメトリック画像の例を図 2 に示す。健常者では BF227 と PIB の分布はよく似ており、DVR 画像でも

SUVR 画像でも、視床、脳幹、小脳髄質にやや高い集積が見られるが、白質にはほぼ均一な集積があり、灰白質への集積は白質への集積よりも低い。白質への集積は PIB の方がやや不均一な傾向がある。一方、アルツハイマー病患者では、大脳の灰白質、白質への集積が両トレーサともに増加するが、その増加の程度は PIB の方が BF227 よりも高く集積感度はよいと考えられる。

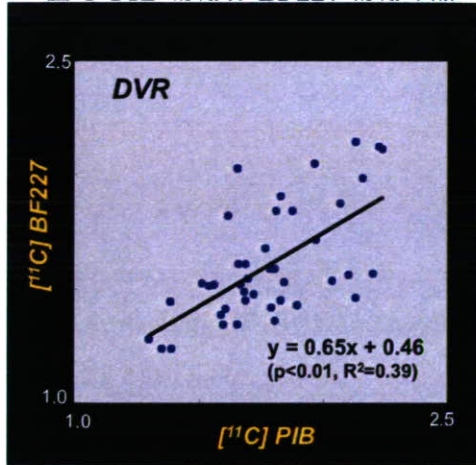
図 2 PIB と BF227 の同一被験者画像の比較



健常者(78 歳男性、図の上)とアルツハイマー病患者(82 歳男性、図の下)における PIB (上段) と BF227 (下段) の集積を表すパラメトリック画像。それぞれ DVR 画像 (左) と SUVR 画像 (右) を同じ位置で 3 断面ずつ示す。両トレーサの感度の違いを示すため、同一のスケールで表示してある。

BF227 と PIB の DVR 画像における各関心領域測定値間の相関を図 3 に示す。両者の間には有意な正相関の関係が認められた。前頭側頭型認知症では BF227、PIB とも健常者を上回る集積は認められないが、アミロイドアンギオパチー症例ではアルツハイマー病症例と同様に集積が認められた。

図 3 PIB 集積と BF227 集積の関



同一被験者同一脳部位における PIB 集積と BF227 集積は正相関する。

アルツハイマー病症例における両トレーサの皮質への分布傾向はやや異なり、BF227 が側頭葉、頭頂葉の外側部皮質に最も高く集まるのに対し、PIB は楔前部に最も高く集まる傾向がどの症例でも認められた。また、同一症例の画像を比較すると、集積の左右差が BF227 と PIB では逆転している場合が認められた (図 4)。

図 4 PIB 集積と BF227 集積の左右差の逆転

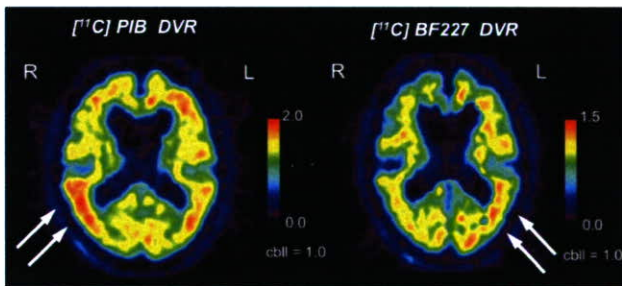


図 4 アルツハイマー病症例 (82 歳男性、経過 8 年、図 1 と同一症例) における PIB 集積と BF227 集積の比較。側頭葉への集積は PIB では右が優位だが BF227 は左優位である。

アルツハイマー病脳への集積感度は BF227 よりも PIB の方が高いことを前述したが、白質と灰白質における集積の関係を比較すると、健常者では両トレーサとも白質への集積が灰白質への集積を上回っている。一方、アルツハイマー病脳では、PIB の場合は灰白質への集積が白質への集積

を大幅に上回り、その関係が逆転するのに対し、BF227 の場合は、灰白質への集積が白質への集積を上回ることはない (図 5)。

D-1. 考察

10 例の被験者に対し BF227 と PIB による PET 検査を行い、両トレーサの集積の意義について検討した。

経時的な時間放射能曲線を比較すると、BF227 と PIB の脳への移行は概ね同程度である。PIB の立ち上がりが BF227 より若干遅いのは、肺における分布がやや多いためと考えられる。一方洗い出しは PIB の方が速やかであり、アルツハイマー病脳において、小脳皮質と大脳皮質のコントラストが後期になるほど顕著となる。一方 BF227 は時間経過とともに小脳皮質と大脳皮質の差が少なくなり、特異性が低いことが示唆される。

図 5 白質と灰白質における集積の比較

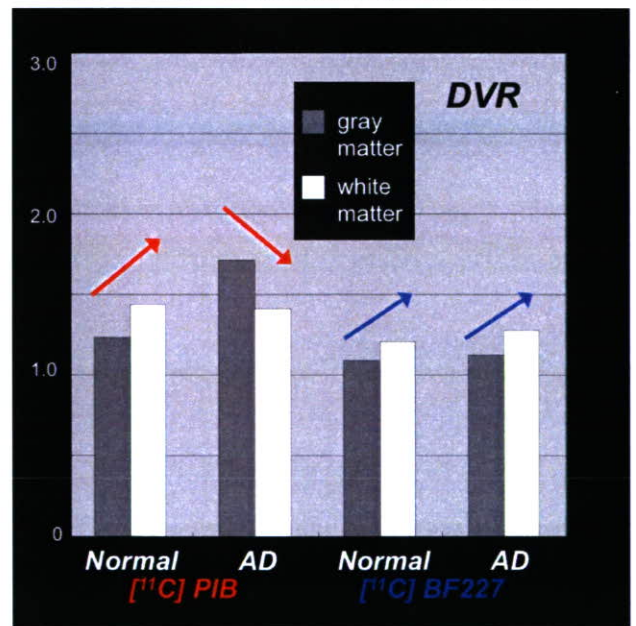


図 5 アルツハイマー病症例と健常者における両トレーサの白質と灰白質 (頭頂葉) への集積の違いを示す。アルツハイマー病における PIB の灰白質集積は高く、白質への集積を上回るため、両者の関係は健常者と比べると逆転している。BF227 の場合は逆転しない。

DVR および SUVR で評価したトレーサ集積は、

BF227、PIBともに健常者に比べアルツハイマー病患者の大脳皮質において増加が認められたが、前頭側頭型認知症患者の大脳皮質では増加が認められず、両者の間には有意な正相関が認められたことから、いずれもアミロイドβ蓄積を反映していると推測された。

しかし、局所的分布を詳細に比較すると、皮質への集積の強度にBF227とPIBとでは違いが認められ、両者の集積の意義が必ずしも同一ではないと考えられる。特に経過の長いアルツハイマー病症例では、病初期から代謝の低下していた古い病巣でBF227の集積が強く認められたのに対し、比較的最近代謝の低下してきた新しい病巣においてPIB集積が強く認められた(図4)。このことは、両トレーサの集積を比較することにより、単なるアミロイドβの存在量を推測するだけでなく、そのconformationの変化、すなわち、毒性の発現から発症に至るプロセスに関連した情報が得られるかも知れないことを意味しており、大変興味深い。更に詳細な検討が必要である。

最後に、PIBはアルツハイマー病脳における灰白質への集積が白質への集積を上回り、健常者と両者の関係が逆転するため、視覚的読影で容易に集積の有無を判定できるという特長がある。BF227の場合には定性的な画像の分布がアルツハイマー病と健常者とでは大きく異なることがないため、診断の精度はPIBの方が優れていると考えられる。

B-2. 研究方法

ROIは、小脳、後頭葉、頭頂葉、楔前部、一次運動感覚野、線条体、視床におき、ROI内での平均tTAC及び標準偏差を得た。続いて未変化体経時変化の実測値をWatabeの関数(Watabe et al. 2000)により補間して連続関数化することで実測pTACの代謝物補正を行った後、非線形推定アルゴリズムを用いて、1組織及び2組織の両コンパ

ートメントモデルに対して解析を行った。

C-2. 研究結果

図6に参照領域と考えられる小脳及び楔前部からの典型的な推定結果を示す。参照領域及び通常領域共に、特異的結合サイトの存在を前提とする2組織モデル(図中の黒線)の方が、実測tTACをより良好に記述していることが分る。

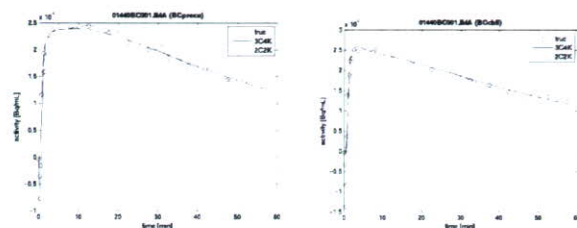


図6 小脳(左)と楔前部(右)の時間放射能曲線。実測値(○)に、1組織(青線)及び2組織(黒線)の両コンパートメントモデルに基づいて評価した曲線を重ねた。

特異的結合サイト濃度を反映する結合能(BP_{ND})、及びの分布体積(V_{ND}) (Innis et al. 2007)を図7に示す。 BP_{ND} は結合能の測定に当たって必要となる遊離リガンドを、nondisplaceableコンパートメント中のリガンド濃度から得るもので、小脳、後頭葉や線条体で大きく、一次運動感覚野が最も低値であった。一方、 V_{ND} には局所差が大きく、小脳が最低値を示した。

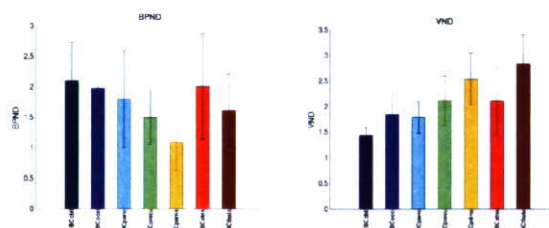


図7 脳局所におけるnondisplaceable compartmentのBF227の結合能(BP_{ND})及び分布容積(V_{ND})。左から小脳、後頭葉、頭頂葉、楔前部、一次運動感覚野、線条体、視床。

D-2. 考察

図6の結果は、脳組織全般におけるBF227の

特異的結合を示唆している。後頭葉などで BP_{ND} が高値を呈している点は、BF-227 の β アミロイドプローブとしての妥当性を明確に支持する。しかし、参照領域と見なされる小脳での高い BP_{ND} 値は、BF227 の特異的結合の存在を示すものであり、小脳を参照領域と見なせないことを示唆している。

無採血での結合能測定では参照領域を必要とする。参照領域では、対象とする特異的結合の存在を無視することができ、かつ組織内における遊離及び非特異的結合のリガンドを表わす V_{ND} が、一般組織と同一である必要がある。しかし、図7右図より分るように、 V_{ND} の局所差は大きい。これは、非特異的に結合する BF227 が、遊離の BF227 と比較して多く存在することを示している。

次に、BF227 の臨床的可用性を考える。参照領域の候補である小脳での特異的結合の存在、及び nondisplaceable コンパートメントの分布体積に局所差が大きいことから、参照領域を使用し、無採血での結合能の測定が困難ではないかと考えられる。従って、BF227 を使った β アミロイドの測定においては、動脈採血が不可欠であろう。

E. 結論

BF227 と PIB はアルツハイマー病患者の脳において集積が上昇し、両者ともアミロイド β の存在を反映していると考えられる。BF227 より PIBの方が感度特異性ともに高く、1例診断には適する。両者の集積分布は細部が異なり、この比較によりアミロイド β の蓄積から発症にいたるプロセスの一端を解明することができるかも知れない。

[参考文献]

1. Klunk WE et al. *Ann Neurol.* 2004;55:306-319
2. Price JC et al. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25:1528-1547
3. Mintun MA et al. *Neurology.* 2006;67:446-452
4. 石井賢二. *Cognition and Dementia* 6(1), 68-73, 2007.
5. Watabe H, et al. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20:899-909
6. Innis RB et al. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27:1533-1539

F. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

1) Hashimoto M, Ishii K, Kimura K, Oda K, Kawasaki K, Ishikawa M, Ishiwata K, Okamura N, Yanai K; Direct comparison of in vivo accumulation of two amyloid imaging probes [^{11}C]PIB and [^{11}C]BF227 in Alzheimer's disease; 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience; San Diego; 2007.11.3-2007.11.

2) 橋本昌也、石井賢二、木村裕一、織田圭一、川崎敬一、石川雅智、石渡喜一、岡村信行、谷内一彦; アルツハイマー病脳におけるアミロイドプローベ [^{11}C]PIB 及び [^{11}C]BF227 の比較検討; 第47回日本核医学会学術総会; 仙台市; 2007.11.4-6

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

なし。

東北大学における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227-PET}$ の臨床有用性の検討

分担研究者：岡村信行¹

研究協力者：古本祥三²、工藤幸司²、岩田錬³、田代学³、荒井啓行⁴

¹ 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野、² 東北大学先進医工学研究機構、³ 東北大学・サイクロトロン RI センター、⁴ 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]

$[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ を用いた PET 検査の臨床有用性について、アルツハイマー病、軽度認知障害、レビー小体型認知症、プリオン病の患者を対象として検討した。AD 患者では 16 例中 15 例で、軽度認知障害では 12 例中 8 例で、健常高齢者の平均 $\text{SUVR} + 1.5\text{SD}$ を上回る BF-227 の集積が大脳皮質で観察された。さらに MCI で BF-227 の集積上昇がみられた 3 症例で、経過観察中にアルツハイマー病への進行を確認した。レビー小体型認知症では軽度～中等度の集積上昇を認めた。またプリオン病のうちゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群の症例で、大脳皮質、小脳、線条体、視床における集積上昇を観察した。さらに ^{18}F 標識プローブである $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ を用いた PET 検査を 2 例で実施し、アルツハイマー病患者の大脳皮質における集積像を確認した。

A. 研究目的

老人斑の脳内沈着を非侵襲的に検出することは、アルツハイマー病 (AD) の早期診断や進行のモニタリングに有用と考えられている。筆者らはアミロイドイメージング用プローブである BF-227 を開発し、 ^{11}C 標識体の臨床評価を平成 17 年度より実施している。そこで本年度も、昨年度に引き続き $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ の臨床評価を実施した。対象として健常高齢者、AD 患者に加えて、軽度認知障害、レビー小体型認知症、プリオン病の症例にも拡大して検査を実施し、AD 早期診断および鑑別診断における有用性を検討した。さらにアミロイドイメージング技術の普及をはかる目的で、 BF-227 の ^{18}F 標識体である $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ を開発し、その探索的臨床試験を開始した。

B. 研究方法

$[^{11}\text{C}]\text{BF-227-PET}$ 検査は、健常ボランティア 18 名 (うち 60 歳以上の高齢者 12 名)、AD 患者 16 名 (平均 MMSE スコア 19.8 点)、軽度認知障害 (MCI) 症例 12 名 (平均 MMSE スコア 26.0 点)、レビー小体型認知症 (DLB) 3 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・シャインカー症候群 (GSS) 2 名の計 53 症例で実施した。AD の臨床診断は、NINCDS-ADRDA による probable AD の基準を用いた。また MCI は、Petersen らの amnesic MCI の定義 (Arch Neurol 1999;56:303-308) に従った。 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ を用いた PET 検査は健常高齢者 1 名、AD 患者 1 名の計 2 名で実施した。

PET 検査は全例、東北大学サイクロトロン RI センターで行った。PET スキャナーは SET-2400W

(島津製) を 3D モードで使用した。[¹¹C]BF-227 185~370 MBq あるいは [¹⁸F]FACT 185 MBq を静注投与し、その直後から 60 分間のダイナミック スキャンを実施した。

各個人の MRI T1 強調画像を参照にして、前頭葉、外側側頭葉、頭頂葉、側頭後頭葉、後頭葉、前部帯状回、後部帯状回、線条体、視床、内側側頭葉、小脳、橋、皮質下白質に関心領域 (ROI) を設定した。次に設定された ROI を、[¹¹C]BF-227-PET SUV 画像上に読み込み、SUV 値を収集した。また大脳新皮質における SUV 値は、前頭葉、外側側頭葉、頭頂葉、側頭後頭葉の SUV 値の平均値とした。線維化アミロイドの沈着しない小脳皮質を参照領域として、投与後 40~60 分の平均 SUV 値の対小脳比 (SUVR) を算出した。ただしプリオン病症例の解析においては橋を参照領域とした。ROI 解析には AJS 株式会社製 Dr.View/LINUX を使用した。また健常人 2 名、AD 患者 1 名を除く同一被検者群で、FDG-PET を実施し、[¹¹C]BF-227-PET と AD 診断精度を比較した。以下の式を用いて、BF-227 PET 外側側頭葉 SUVR 値、FDG-PET 後部帯状回 SUVR 値の Z スコアを算出した。

Z スコア = (観察 SUVR 値 - 健常高齢者 SUVR の平均値) / (健常高齢者 SUVR 値の標準偏差)

ROC 解析には GraphPad Prism 4 ソフトウェアを使用し、個々人の SUVR 値を用いて解析した。

(倫理面への配慮)

臨床研究は、ヘルシンキ宣言を遵守して倫理面には最大限の配慮を行い、倫理委員会、薬剤委員会の承認を経て実施した。東北大学では「東北大学における新規 PET 薬剤の臨床開発の指針」という内部基準を作成して新規標識リガンドによる探索的 PET 臨床研究を行っている。東北大学にお

ける審査体制は以下の 3 委員会構成されている。

- 1) 放射性薬剤品質管理委員会 (委員長: 眞野成康 薬剤部長、PET 関連委員会)
- 2) 放射性核種を用いる臨床研究委員会 (委員長: 菅村和夫 医学系研究科長)
- 3) 東北大学医学部医学部倫理委員会 (委員長: 土屋滋 教授)

C. 研究結果

健常高齢者、MCI、AD 患者の [¹¹C]BF-227 投与後の PET 画像 (投与後 20-40 分の SUVR 画像) を図 1 に示した。健常高齢者に比べて AD 患者では、大脳皮質の広範な領域で [¹¹C]BF-227 の高集積が観察された。MCI では、健常高齢者と同レベルの集積を示す症例、AD 患者と同レベルの集積を示す症例、その中間の症例が混在していた。各症例の大脳新皮質における SUVR 値を図 2 に示した。健常高齢者の平均 SUVR + 1.5SD (1.111) をカットオフ値に設定すると、AD 患者でこのカットオフ値を上回ったのは 16 名中 15 名 (93.8%) であった。一方、健常者でこのカットオフ値を上回ったのは 1 名のみであった。MCI の症例でカットオフ値を上回ったのは 12 名中 8 名 (66.7%) であった。PET 検査後、最長 1.5 年の経過観察期間中に MCI の 3 症例で AD への進行が確認された。この 3 名はいずれも、初回の検査時にカットオフ値を上回る SUVR 値を示していた。AD と鑑別を要する DLB の症例では 3 名全例でカットオフ値を上回る SUVR 値を示したが、いずれも AD の平均値を下回っていた。集積分布に関しては AD との大きな違いは認めなかった。

本 PET 検査の AD 患者と健常高齢者の鑑別能を FDG-PET と比較した。BF227-PET における外側側頭葉 SUVR 値、FDG-PET における後部帯状回 SUVR 値のそれぞれから算出した Z スコアを図 3 に示した。BF227-PET では、AD 患者 16 名中 15 名で Z スコアが 2 以上であったのに対し、健常高

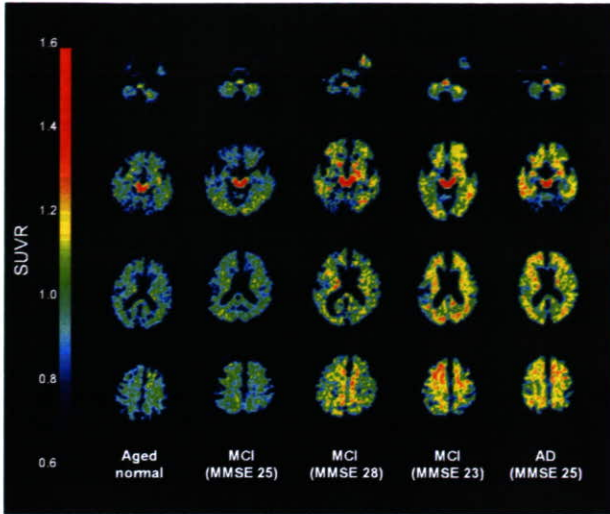


図1 健常高齢者 (Aged normal)、軽度認知障害 (MCI)、アルツハイマー病 (AD) 患者の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET 画像 (投与 20~40 分後の SUVR 画像)

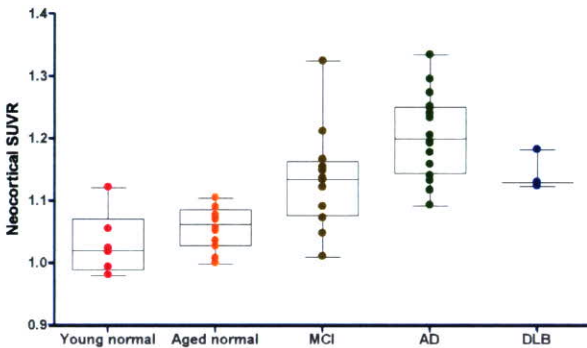


図2 大脳皮質における SUVR 値の比較
MCI : 軽度認知障害、AD : アルツハイマー病、DLB : レビー小体型認知症

高齢者の Z スコアは全例 2 以下であった。これに対し、FDG-PET における Z スコアは AD 患者でも軒並み低く、2 以上の Z スコアを示した症例は 16 名中 6 名のみであった。ROC 解析の AUC 値は、FDG-PET (0.8606) よりも BF-227-PET (0.9896) が高く、BF-227 を用いた PET 検査の方が AD 診断において感度・特異度に優れると考えられた (図 4)。

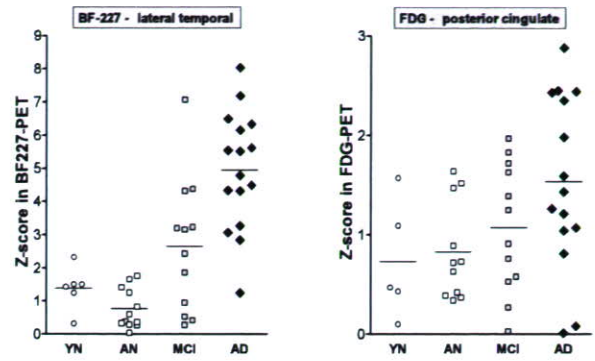


図3 BF-227 PET 外側側頭葉 SUVR 値、FDG-PET 後部帯状回 SUVR 値のそれぞれから算出した Z スコアの比較

YN : 健常若年者、AN : 健常高齢者、MCI : 軽度認知障害、AD : アルツハイマー病

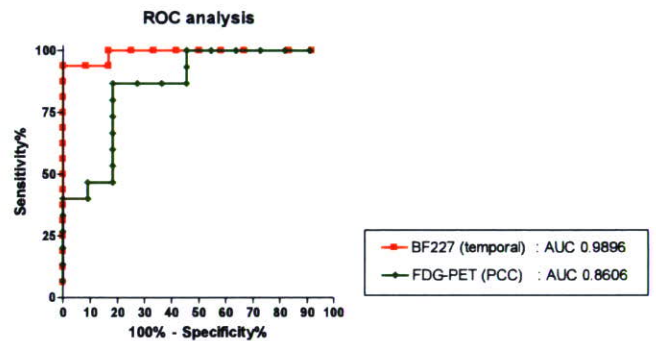


図4 BF227-PET (側頭葉 SUVR 値)、FDG-PET (後部帯状回 SUVR 値) を用いた AD 患者と健常高齢者の鑑別能の比較 (ROC 解析)

プリオン病症例の解析においては、GSS 症例では小脳で高頻度 to アミロイド病変が出現するため、参照領域として橋の ROI 値で代用した。CJD2 名の集積パターンは健常人に近かったが、GSS の 1 例目 (GSS1) では大脳皮質、線条体、視床、小脳皮質での集積上昇が確認された (図 5)。一方 GSS の 2 例目 (GSS2) では大脳皮質における集積は顕著ではなく、小脳皮質と視床で軽度の集積上昇を認めた。

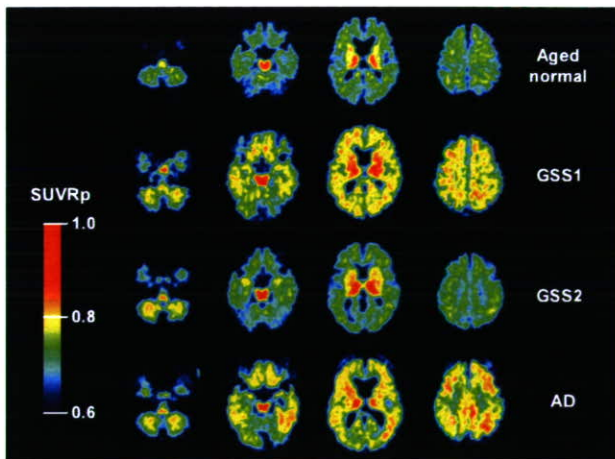


図5 健常高齢者 (Aged normal)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群 (GSS)、アルツハイマー病 (AD) 患者の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET 画像 (投与 20~40 分後の SUV 対橋比(SUVRp)画像)

最後に $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ を用いた PET 検査の結果を2名の被検者で実施した。投与後 10-30 分後の SUVR 画像を図6に示した。健常高齢者では BF-227 と同様に脳幹部、視床、皮質下白質での集積が認められるが、大脳皮質からの wash out は速やかである。これに対し、AD 患者では側頭部、頭頂部、楔前部を中心に高集積が観察され、老人斑との結合が示唆された。

D. 考察

以上で述べた結果から、 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ を用いた PET 検査が AD 診断に有用であることを確認した。MCI 症例でも 66.7%の症例で集積異常を認めたが、この割合は、患者ソースとなっている東北大学病院老年科外来において、MCI でフォロー期間中に AD へ進行した症例 (progressive MCI) の割合 (約 70%) とほぼ一致する。現時点で AD への進行が確認された3例がいずれも BF-227 の高集積を示していたことも考えあわせると、BF-227 高集積を示した他の症例も今後 AD へ進行する可能性が高いのではないかと予想される。今後少なくとも3年以上にわたるフォローアップが必要である。

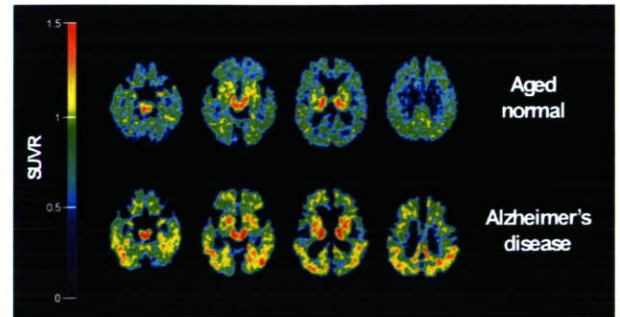


図6 健常高齢者 (Aged normal)、アルツハイマー病 (AD) 患者の $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ PET 画像 (投与 10~30 分後の SUVR 画像)

DLB 患者を対象とした検査では2例で軽度の集積上昇、1例で中等度の集積上昇を観察した。DLB は AD との鑑別を要する疾患であるが、DLB の過半数の症例で AD の病理像が併存していることを考慮すれば、本検査での両疾患を鑑別することは困難であろう。BF-227 は in vitro では α シヌクレインとの結合親和性が確認されている。したがって、DLB に併存する AD 病変に BF-227 が結合している可能性に加えて、Lewy 小体との結合が集積上昇に関与している可能性も否定できない。この問題を検証するために、AD 病変を有しない α シヌクレオパチー症例での PET study を今後予定したいと考えている。

またプリオン病のうち GSS の1例で著明な BF-227 集積を確認したことは興味深い所見といえる。この症例は剖検にて大脳皮質、小脳、線条体、視床でのプラークの沈着が確認されており、BF227-PET における集積分布と一致する。したがって BF-227 がプリオン蛋白アミロイドを検出する能力をもつことが強く示唆される。プリオン病の臨床においては、キナクリンやペントサンなどの治療薬が試みられている。こうした治療薬のサ

ロゲートマーカーとして本検査を活用できる可能性がある。

本検査の普及をはかるには、放射性薬剤として使用しやすい¹⁸F（半減期 110 分）標識したプローブの実用化が必須である。FACTはBF-227を¹⁸F標識化したプローブである。プレリミナリーな結果ではあるが、AD患者で健常人とは異なる集積分布を確認できた。今後症例数を増やし、本プローブの臨床的有用性を検証していきたい。

E. 結論

[¹¹C]BF-227 の認知症診断における有用性が確認された。また¹⁸F標識プローブである[¹⁸F]FACTでもアミロイドを検出できることを示唆するデータが得られた。

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.* 2007; 48: 553-561.
2. Okamura N, Furumoto S, Funaki Y, Suemoto T, Kato M, Ishikawa Y, Ito S, Akatsu H, Yamamoto T, Sawada T, Arai H, Kudo Y, Yanai K. Binding and safety profile of novel benzoxazole derivative for in vivo imaging of amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2007; 7: 393-400.
3. 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: 1773-1789.
4. Okamura N, Furumoto S, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Imaging amyloid pathology in the living brain.

Curr Med Imaging Rev. 2008; 4: 56-62.

5. 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; 65: 472-479.
 6. 岡村信行, 古本祥三, 工藤幸司, 谷内一彦. アルツハイマー病. *日本臨床*, 65(2):320-325, 2007.
 7. 岡村信行, 谷内一彦. 脳の分子イメージング アミロイドイメージング. *遺伝子医学 MOOK* ますます広がる分子イメージング技術, p220-224. 株式会社メディカルドゥ
 8. 岡村信行, 谷内一彦. アミロイドイメージング. *老年精神医学雑誌*, 18(8):855-860, 2007.
 9. 岡村信行, 谷内一彦, 古川勝敏, 荒井啓行, 工藤幸司. アミロイドイメージング PET, *日本臨床*, 66 Suppl 1:288-292, 2008.
- ##### 2. 学会発表
1. Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Funaki Y, Kato M, Furukawa K, Sawada T, Arai H, Itoh M, Iwata R, Kudo Y, Yanai K. In vivo detection of amyloid deposits in Alzheimer's disease patients using [¹¹C]BF-227 PET. *Brain' 07.* May 20-24, 2007, Osaka, Japan.
 2. Okamura N. Amyloid imaging using BF-227. *International Symposium on Imaging Science and Technology in Drug Discovery and Development.* Sep 17-18, 2007, Sendai, Japan
 3. 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. *The 13th Congress of International Psychogeriatric Association.* Oct 15-18, 2007, Osaka, Japan.
 4. 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