

図 8. ^{18}F FACT 標識合成装置の外観

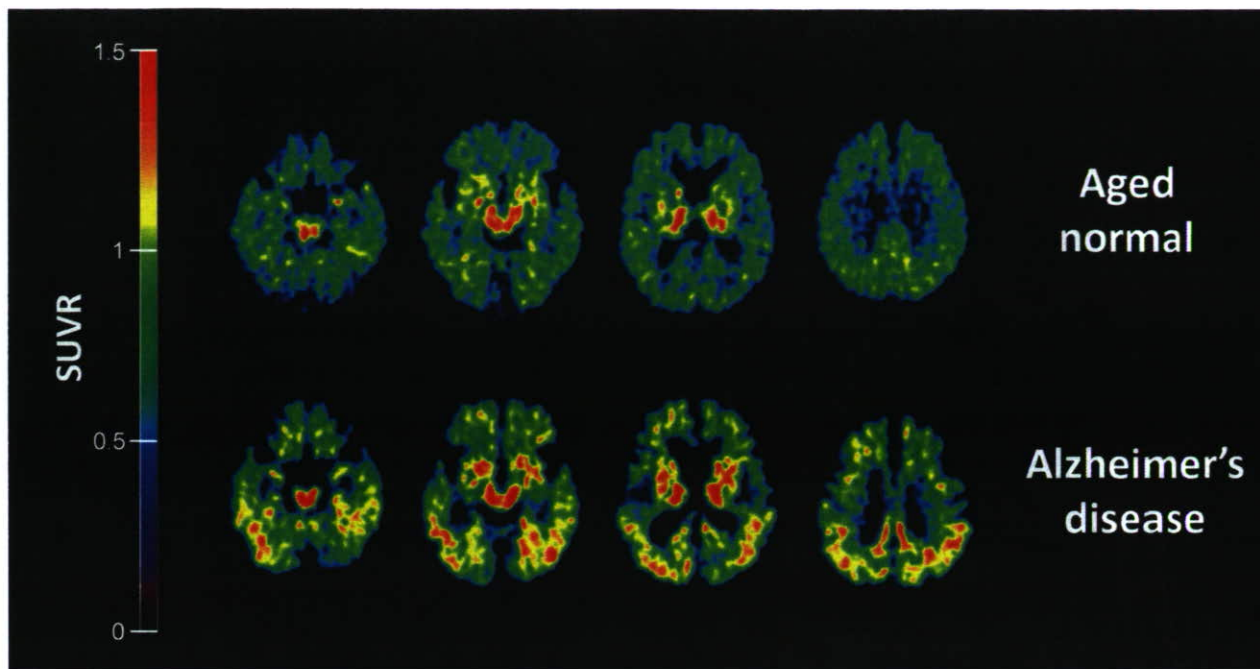


図 9. 健常高齢者 (Aged normal)、アルツハイマー病 (AD) 患者の $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ PET 画像 (投与 10~30 分後の SUVR 画像)

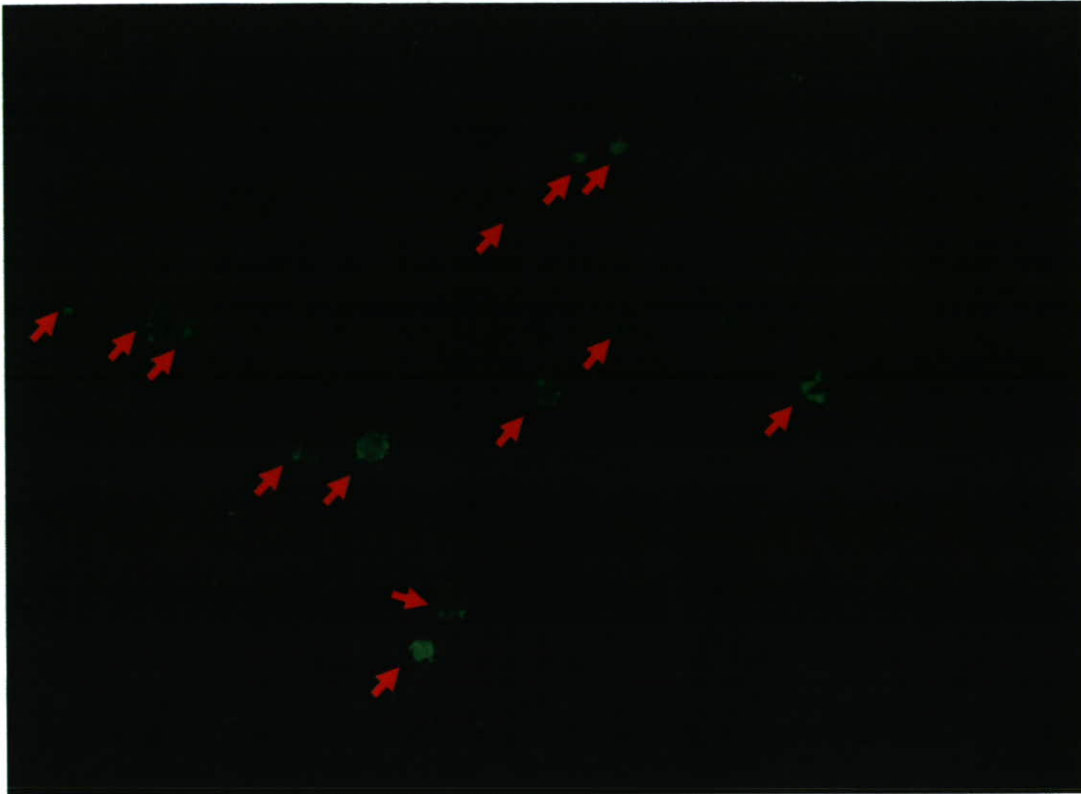


図 10. 遺伝性プリオン病、ゲルストマン・ストライヤー・シャインカー (GSS) 患者脳切片における FACT の染色像
FACT は選択的に GSS 病患者脳の異常型プリオン蛋白に結合した。
赤矢印は FACT と異常型プリオン蛋白との結合を示す。

分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
平成 19 年度 分担研究報告書

[¹⁸F]FACT の前臨床評価及び臨床用注射液製造法の確立

分担研究者：古本 祥三¹、岡村 信行²

研究協力者：石川 洋一³、岩田 鍊³

主任研究者：工藤 幸司¹

¹ 東北大学先進医工学研究機構

² 東北大学大学院医学系研究科

³ 東北大学サイクロトロン・RI センター

[研究要旨]本研究では、新規アミロイドイメージング剤として開発された[¹⁸F]FACT について、アミロイド斑の生体画像化に対する有効性及び安全性を前臨床的に評価し、かつ、臨床で使用可能な注射液製造システムの構築を行った。アミロイド斑を有する Tg マウスに[¹⁸F]FACT を投与し、動物 PET によりその画像化を試みたところ、ワイルドタイプ比較して相対的に高い脳内蓄積性を示すことが明らかになり、その Tg マウス脳のオートラジオグラフィーおよびチオフラビン染色から、[¹⁸F]FACT は脳内アミロイド斑に結合して脳内集積したことが確認された。FACT の安全性については、変異原性試験および静脈内単回投与急性毒性試験を実施したところ、臨床用 PET 薬剤として用いても安全性に問題がない結果となった。[¹⁸F]FACT 注射液製造システムとしては、独自に専用標識合成装置ユニットを開発し、既存のリガンド合成装置と連結使用することで、放射化学的純度 95%以上、担体量含有量 1×10^{-9} g/mL 以下のエンドトキシンフリーの無菌注射剤を再現性よく製造することが可能となった。この注射剤を PET 撮像用に使用した場合に予想される被曝の影響については、5 mCi 投与時で全身の実効線量は 2.57 mSv(男)、3.15 mSv(女)となり、通常の PET 検査や CT 検査と比較しても問題のない被曝線量となることが推定された。

A. 研究目的

我々は、これまでに蛋白コンフォメーション病のインビボ画像診断法の確立を目指して、アミロイド結合性 PET プローブ [¹¹C]BF227 によるアミロイドイメージング研究を展開し、[¹¹C]BF227 は臨床的に AD の早期診断に有用性の高いことを示してきた。このアミロイドイメージングによる AD 早期診断の普及を考えた場合、炭素 11 よりも半減期が長く、将来的にデリバリーによる薬剤の

供給も可能となるフッ素 18 で標識した薬剤の開発が必要となる。そこで我々は次世代アミロイドイメージング剤となりうるフッ素 18 標識薬剤の開発に取り組み、前年度、その有力な候補として ¹⁸F-標識化合物 FACT (Fluorinated Amyloid-imaging Compound of TOHOKU、IUPAC 名：(E)-6-[(1-[¹⁸F]Fluoromethyl-2-hydroxy)ethoxy]-2-[2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl]benzoxazole)の開発に成功した。このような経緯から、本

年度は ^{18}F FACT の臨床応用を目指してその有用性・安全性を前臨床的に評価し、さらに臨床研究を実施するために必要となる臨床用注射液の製造法確立に向けた研究を行った。

B. 研究方法

B-1. ^{18}F FACT の老人斑結合性評価

生体内老人斑に対する ^{18}F FACT の結合性および画像化の有効性について評価するために、脳内にアミロイド斑が自然沈着するPS1/APPsw トランスジェニック(Tg)マウスに ^{18}F FACT を尾静脈内投与し、FinePET®により Tg マウス脳の撮像を行った。対照としてワイルドタイプ(WT)のマウスについても同様に撮像を行った。

その撮像に用いたマウスについては、撮像終了後、麻酔下屠殺して脳を摘出し、その切片のオートラジオグラフィ(ARG)を実施して脳内放射能分布を詳細に検証した。ARG に使用した脳切片は、放射能減衰後、老人斑結合性蛍光試薬のチオフラビン-S により染色を行い、放射能分布と老人斑分布の比較を行った。

さらに、ヒトの老人斑に対する結合性を評価するため、AD 患者脳切片を用いて ^{18}F FACT の *in vitro* ARG を実施した。ARG に用いた切片は、放射能減衰後、 $\text{A}\beta$ の免疫染色を行い放射能分布と $\text{A}\beta$ の分布を比較した。

B-2. FACT の前臨床安全性評価

^{18}F FACT 注射液に含まれる担体、すなわち非標識 FACT の安全性を調べる目的で、変異原性および単回投与急性毒性について評価試験を行った。

変異原性については、ネズミチフス菌 TA100 株及び TA98 株を用いた復帰突然変異試験により評価した。試験における陰性対照は FACT の溶媒である DMSO とし、陽性対照は 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)及び 2-アミノアントラセン(2-AA)とした。評価方法は、復帰突然変異により生じたプレート上のコロニー数を計測し、その値が陰性対照の 2 倍以上に増加し、かつその増加に用量依存性あるいは再現性がみられた場合、遺伝子突然変異誘発性があると判定した。そしてその復帰突然変異コロ

ニー数が陰性対照の 2 倍以上となる最小設定用量における FACT 濃度を ^{18}F FACT 投与時の変異原性に対する安全性の評価基準とした。

急性毒性については、ICR 系雌雄マウスの尾静脈内に FACT 溶液を投与し、一般状態及び体重推移を観察して、最後に剖検を行った。投与用量は 1 mg/kg とし、対照として媒体のみを投与する群を設けた。各群につき雌雄各 5 匹に対して薬液を尾静脈内に毎分約 1 mL の速度で投与し、あらかじめ定めたスケジュールに従って動物の一般状態観察および体重測定を 2 週間行い、その直後に全例について脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎の剖検を行った。この投与用量 1 mg/kg における急性毒性試験結果を基準に、 ^{18}F FACT 投与時の急性毒性に対する安全性評価を行った。

B-3. 臨床用 ^{18}F FACT 注射液製造法の確立

^{18}F FACT は以下の手順に従って製造された。(1)フッ素 18 標識試薬 ^{18}F KF/Kryptfix222 の調製、(2)フッ素 18 標識反応、(3)標識反応後処理(分取 HPLC の前処理に相当)、(4)分取 HPLC による ^{18}F FACT の分離精製、(5)HPLC 移動相の除去、(6)無菌 ^{18}F FACT 含有注射液の作製。この手順に従って臨床用 ^{18}F FACT 注射液を製造するために、手順(1)~(4)までを自動で行える専用装置を開発した(図 1)。手順(5)および(6)については、住友重機製のリガンド合成装置を利用した。上記各手順の詳細は以下の通りである。

(1) サイクロトロン HM12(住友重機械社製)で加速した 12MeV の陽子ビームを同位体純度 95% 以上の ^{18}O H₂O に 10-60 分間照射して $^{18}\text{F}^-$ を合成した。続いてその溶液を陰イオン交換樹脂(AG1-X8)に通して $^{18}\text{F}^-$ を樹脂上に捕捉し、33mM K₂CO₃ 溶液で溶出させた。この $^{18}\text{F}^-$ 含有 K₂CO₃ 水溶液を反応容器に移送し、Kryptofix222、アセトニトリルを加えて加熱(110°C)しながら He ガスを吹き付け、水との共沸によりアセトニトリルを完全に除去した。この共沸操作を 3 回繰り返して、無水 ^{18}F KF/Kryptfix222 を調製した。

(2) フッ素 18 アニオンの求核置換反応によ

り標識できるように設計された Tos 基を脱離基として有する標識前駆体 (3-5mg) を DMSO に溶解して反応容器内に移送し、加熱(110°C)条件下、手順 1 で調製したフッ素 18 標識試薬と 10 分間反応させた。

- (3) 反応溶液に蒸留水を加えて希釈し、Sep-Pak ¹C18 カートリッジ(Waters 社製)にロードして固相上に生成物を捕捉した。次いで蒸留水でカートリッジを洗浄した後、エタノールで生成物を溶出した。
- (4) 粗精製物のエタノール溶液を蒸留水で希釈した後、分取 HPLC により目的物の [¹⁸F]FACT を分離精製した。HPLC 条件は、カラムとして Inertsil ODS-3(10x250 mm)を使用し、移動相 (MeCN/20mMNaH₂PO₄= 35 : 60) を流速 6.0 mL/分で流し、溶出物は放射能と吸光度(400nm)でモニターした。
- (5) 分取 HPLC の分離精製により得られた [¹⁸F]FACT 含有フラクションを蒸留水で希釈し、Sep-Pak ¹C18 カートリッジにロードして固相上に生成物を捕捉した後、蒸留水でカートリッジを洗浄して移動相を除去した。
- (6) Sep-Pak ¹C18 カートリッジ固相上に単離した [¹⁸F]FACT をエタノールで溶出し、あらかじめアスコルビン酸およびポリソルベート 80 を適量入れたフラスコ内に移送した。減圧下、熱風をフラスコ外部から吹き付け溶媒を留去した後、生理食塩水を加えて [¹⁸F]FACT および添加剤を溶解した。溶液は濾過滅菌後に滅菌済バイアルに封入した。

B-4. [¹⁸F]FACT 注射液の品質・安全性評価

[¹⁸F]FACT 注射液の品質評価を目的として、上記 [¹⁸F]FACT 注射液製造装置により製造された [¹⁸F]FACT 注射液について、①分析 HPLC により放射化学的純度及び FACT 担体量の測定を行った。② [¹⁸F]FACT 注射液製造時に用いられる有機溶媒(アセトニトリル、エタノール)の残留量をガスクロマトグラフィーにて測定した。③ゲル化法によるエンドトキシン試験を実施した。④血液培養システムを用い

た試験法により無菌テストを実施した。

また、同注射液の安全性評価を目的として、⑤の単回投与急性毒性試験を実施した。この場合、 [¹⁸F]FACT 注射液製造後 1 週間冷凍保存し、放射能が十分に減衰したものを 0.5 mL/kg となるように投与した。対照としては生理食塩液投与群を設定した。さらに、⑥被曝に対する安全性を調べるために、マウスを使った被曝線量推定実験を行った。方法としては、 [¹⁸F]FACT 注射液を ICR マウス(5 週齢)に尾静脈内投与(約 30 μCi/匹)し、一定時間後(2、10、30、60、120 分後)に麻酔下頸椎脱臼により屠殺し、速やかに採血後、各種臓器組織を採取してそれらの放射能並びに重量を測定した。投与放射エネルギーに対する各試料重量 1 グラム当りの放射能の割合(%ID/g)を算出し、MIRD 法により各種臓器及び全身被曝線量を推定した。

C. 研究結果

C-1. [¹⁸F]FACT の老人斑結合性評価

FinePET によるアミロイド斑の生体画像化の検討では、 [¹⁸F]FACT 投与 Tg マウスの脳内に WT マウスと比較して相対的に高い放射能集積を認めた(図 2)。この PET 撮像に用いたマウス脳の切片を ARG で評価したところ、WT マウスの脳では放射能の特異的集積は観察されなかったが、Tg マウスの場合には数多くのホットスポットが観察された(図 3)。その Tg マウス脳切片をチオフラビン-S で染色してアミロイド斑の分布を調べたところ、ホットスポットの分布ときれいに一致することが確認された。また、老人斑を有する AD 脳切片を用いた *in vitro* ARG では、Aβ老人斑の分布に一致するかたちで放射能の特異的集積が確認された(図 4)。

C-2. FACT の前臨床安全性評価

FACT の変異原性については、FACT 処理群で+S9 処理の TA100 株において、用量が 78.1μg/プレート(2.6 mL)の時に陰性対照群の 2 倍を超える復帰変異コロニー数の増加が認められた。-S9 処理の TA100 株および両処理の TA98 株においては、復帰変異コロニー数の明確な増加は認められなかった。一方、陽性対照物質は、復帰突然変異を顕著に誘発し

た。しかし、有意に突然変異が観察された FACT の最小濃度は 30×10^{-6} g/mL であり、通常用いられる PET 薬剤に含まれる担体濃度よりも十分に高い値であった。また、変異原性の強さに関する相対比較値である比活性値は 3058 (mg 当り: TA100 株、+S9 処理、156 μ g/プレート) と算出され、既知変異原性物質と比較して FACT の変異原性は弱いものと判定された。

単回投与急性毒性については、FACT 溶液を投与したすべてのマウスにおいて死亡は発現せず、一般状態にも異常は認められなかった。また、体重推移や剖検にも異常は認められなかった。

C-3. 臨床用 [18 F]FACT 注射液製造法の確立

標識合成反応の条件最適化を目的として、使用する標識前駆体の量を変えてフッ素 18 標識反応を、標識化率の変動を調べたところ、用量依存的に標識率は高くなった(図 5)。ただし、標識前駆体は難溶性物質であることから過剰に用いることは適切でないため、本検討においては 5 mg を最適量とした。

続いて前駆大量を 5 mg に固定し、使用する放射エネルギーを変えてフッ素化率の変動を調べたところ、放射エネルギーが増えるにつれてフッ素化率の低下がみられた。ただし、フッ素化率は低下するものの使用放射エネルギーが多いほど、最終 [18 F]FACT 注射液の放射能収量は多くなった(図 6)。

C-4. [18 F]FACT 注射液の品質・安全性評価

[18 F]FACT 注射液の品質評価結果(①~④)については表 1 にまとめて示した。いずれも PET 用注射剤として使用できる高品質の結果となった。

安全性評価⑤の結果については、投与したすべてのマウスにおいて死亡は発現せず、一般状態にも異常は認められなかった。また、体重推移や剖検にも異常は認められなかった。安全性評価⑥の結果について、体内分布の結果から MIRD 法により推定される臓器別被曝線量は表 2 の通りとなった。 [18 F]FACT は血液中からの消失は速やかであり、肝臓小腸排泄、尿中排泄が確認されたため、腹部臓器の被曝線量が高くなった。全身(体重 57kg

で推定)の実効線量当量は 13.9 μ Sv/MBq(男)、17.0 μ Sv/MBq(女)となった。

D. 考察

本研究では、前臨床評価として、 [18 F]FACT のアミロイド斑の結合性、生体画像化の有効性、そして安全性評価(変異原性試験、急性毒性試験)を行った。さらに、実際に臨床で使用可能な [18 F]FACT 注射液製造システムを構築し、その製品の品質・安全性について評価した。

FACT の変異原性を調べる復帰突然変異試験では、 30×10^{-6} g/mL 以上の濃度で有意に遺伝子突然変異の誘発が認められたが、 [18 F]FACT 注射液に含まれる担体量は 1×10^{-9} g/mL 以下であることが確認されたので、変異原性の観点からは [18 F]FACT 注射液の安全性に問題はないと考えられる。またマウスを用いた急性毒性試験では、投与用量 1 mg/kg において一般状態、剖検で異常は確認されず、さらに、仮に [18 F]FACT 注射液 10 mL を体重 50 kg 以上の被験者に投与したとしても含まれる担体量は 2×10^{-10} g/kg 以下となることから、 [18 F]FACT 注射液をヒトに投与した場合の急性毒性については問題ないと考えられる。臨床用に自動合成装置によって製造された [18 F]FACT 注射液の化学的品質については、3 回の試験合成においていずれも放射化学的純度は 95% 以上であり、残留溶媒は「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に記載されている濃度限界値を十分下回っていることから問題はない。さらに生物学的品質についてもエンドトキシン試験および無菌試験は陰性を示したことから問題は認められなかった。よって、注射液の品質という観点からも安全性に問題はないと見なせる。また、 [18 F]FACT 注射液を投与した場合に予想される被曝の影響については、十分に PET 撮像が行えると想定される放射エネルギーの 5 mCi を投与した場合であっても全身の実効線量は 2.57 mSv(男)、3.15 mSv(女)となり、一般的な FDG-PET 検査による被曝線量の 2.2 mSv よりも若干高い程度であり、CT 検査の場合の 3-10 mSv と比較しても安全性に問題のない被曝線量の範囲であると考えられる。

E. 結論

本研究において、 ^{18}F FACT はアミロイド斑特異的結合性が高く、安全性についても問題はみられないことから、臨床用アミロイドイメージング剤として利用可能な薬剤であることが確かめられた。そして、 ^{18}F FACT による臨床アミロイドイメージングを実現するために必要となる注射液の製造システムを確立した。このシステムでは高品質の注射液が製造され、被曝線量、急性毒性についても臨床問題なく使用できるものであった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamura N, Furumoto S, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y: Imaging amyloid in the living brain. *Curr Med Imaging Rev* .4. 56-62. 2008
- 2) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, Itoh M, Iwata R, Yanai K, Arai H: 2-(2-[2-Dimethylamino- thiazol -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. 553-561.2007.
- 3) Furumoto S, Okamura N, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y:Recent advances in the development of amyloid imaging agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 7.1773-1789.2007.
- 4) Okamura N, Furumoto S, Funaki Y, Suemoto T, Kato M, Ishikawa Y, Ito S, Akatsu H, Yamamoto T, Sawada S, 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. *Japan Geriatrics Society*. 7. 393-400.2007.
- 5) 工藤幸司、古本祥三、岡村信行：アミロイドイメージング「アミロイド画像化用プローブ」. *日本臨床* .66Suppl 1.300-306.2008.
- 6) 岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦:脳分子イメージング「アルツハイマー病」. *日本臨床*.65. 320-326.2007.
- 7) 工藤幸司、古本祥三、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診断.小川誠司、上野照剛 編集. *I n*“非侵襲・可視化技術ハンドブック”.NTS 社.東京.562-566. 2007.
- 8) 古本祥三、岡村信行、工藤幸司：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. 伊藤正敏 編集. *I n* “臨床医のためのクリニカル PET-病期・病態診断のためのガイドブック”.先端医療技術研究所.東京. 205-210.2007.

2. 学会発表

(国内学会)

- 6) 伊藤啓、岡村信行、加藤元久、古本祥三、赤津裕康、山本孝之、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦： アルツハイマー病脳内のアミロイドを検出する ^{18}F 標識新規 PET プローブ、第 80 回 日本薬理学会年会、名古屋国際会議場、3 月 14 日-16 日、2007 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： アミロイドベータのリガンドである BF-227 による新たなアミロイドーシス探索法、第 80 回 日本薬理学会年会、名古屋国際会議場、3 月 14 日-16 日、2007 年

- 8) 森雅憲、岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦：近赤外線蛍光イメージングによる脳内アミロイドの非侵襲的検出、第58回日本薬理学会北部会、北海道大学学術交流会館、9月29日、2007年
- 9) 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、第26回認知症学会学術集会・第13回国際老年精神医学会、大阪国際会議場、10月14日-18日、2007年
- 10) 岡村 信行 谷内一彦 古本祥三 工藤幸司： [¹¹C]BF-227PET を用いた脳アミロイド斑の画像化、第47回日本核医学会核術総会、仙台国際センター、11月4日-6日、2007年
- 6) 田代学、岡村信行、熊谷和明、古本祥三、船木善仁、木村雄一、石渡喜一、岩田錬、工藤幸司、荒井啓行、谷内一彦： [¹¹C]BF-227PET を用いた脳内アミロイド蓄積に関する定量的検討、第47回日本核医学会核術総会、仙台国際センター、11月4日-6日、2007年

(国際学会)

- 4) Okamura N, Kudo Y, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Funaki Y, Kato M, Ito S, Ishikawa Y, Maruyama M, Arai H, Fukuda

H, Iwata R, Itoh M, Yanai K: In vitro detection of amyloid deposits in Alzheimer's disease using [¹¹C]BF-227 PET, Brain'07&BrainPET'07, 大阪国際コンベンションセンター, 5月20日-24日, 2007年

- 5) Tashiro M, Kumagai K, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Funaki Y, Maruyama M, Kimura Y, Itoh M, Iwata R, Kudo Y, Arai H, Yanai K: Quantitative analysis of detection of amyloid deposition in human brain using PET and a new imaging probe [¹¹C]BF-227, Brain'07&BrainPET'07, 大阪国際コンベンションセンター, 5月20日~24日, 2007年

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
次頁参照

1)特許番号（出願番号）・発明の名称

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

特許出願状況

	出願/登録 の別	出願番号	発明の名称	出願日	出願人	発明者
1	未登録	PCT/JP2007/063350	ベンゾキサゾール誘 導体	平成 19 年 7 月 4 日	東北大学	工藤幸司 古本祥三 岡村信行
2	未登録	特願 2007-176366	フッ素およびヒドロ キシ基で置換された アルコキシ基を有す る PET プロープ	平成 19 年 7 月 4 日	東北大学	工藤幸司 古本祥三 岡村信行

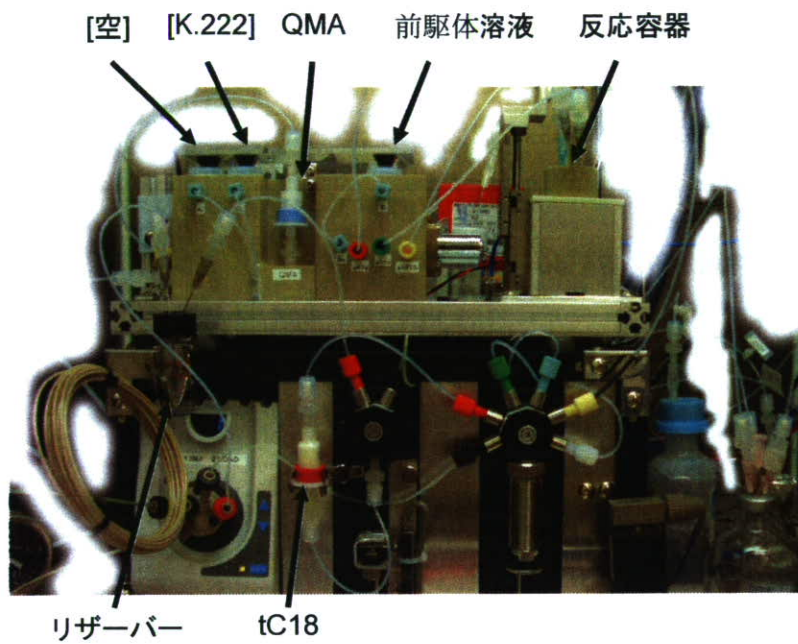
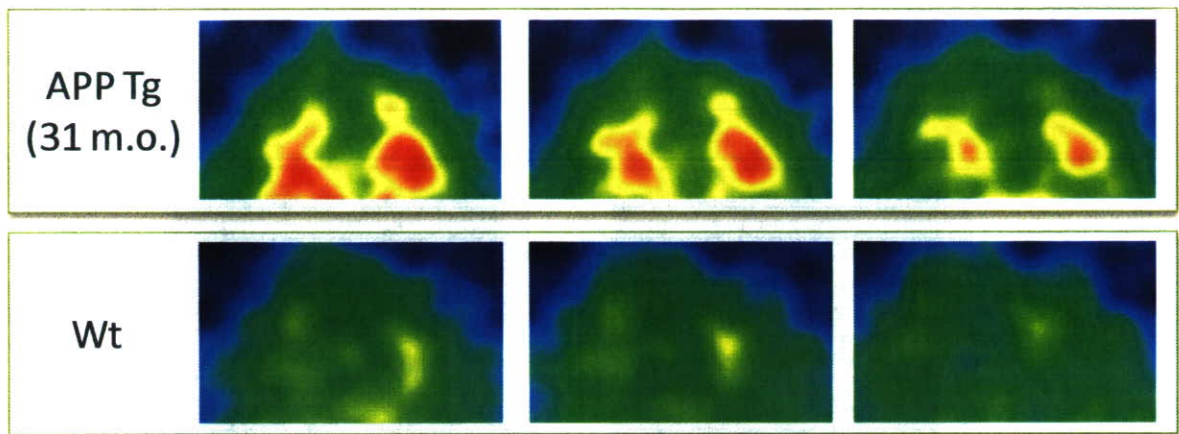
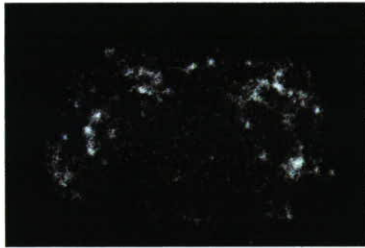
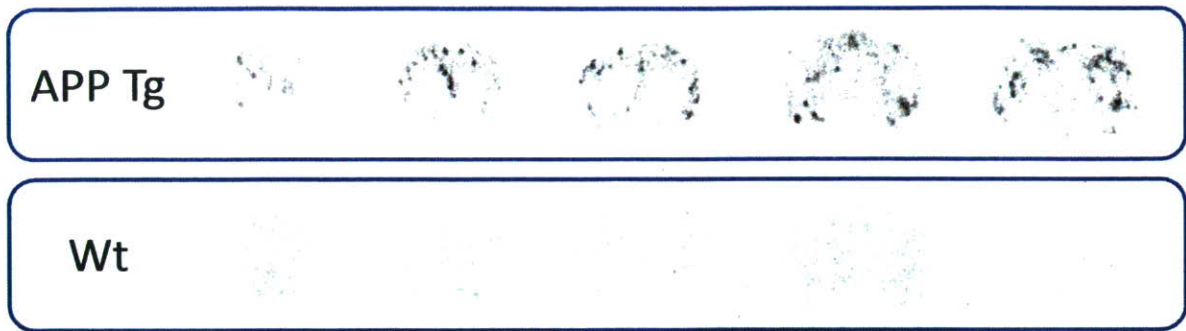


図 1. $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 標識合成装置



(30-120 min post injection)

図 2. $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の Fine PET®イメージ



ARG using [¹⁸F]FACT
(ex vivo)



Thioflavin-S staining
(in vitro)

図 3. Tg マウス脳の[¹⁸F]FACT-ARG 画像とチオフラビン染色像

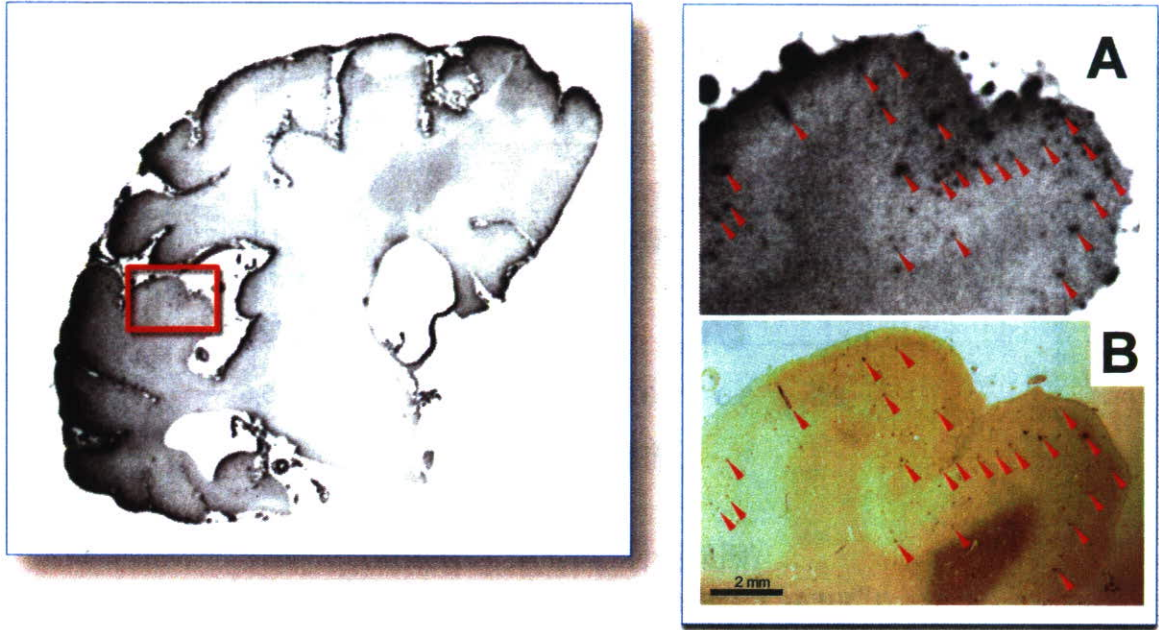
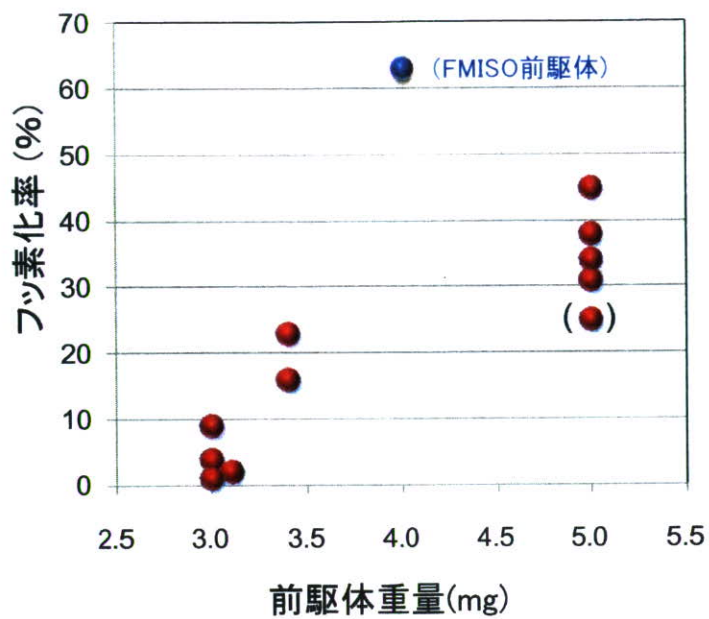
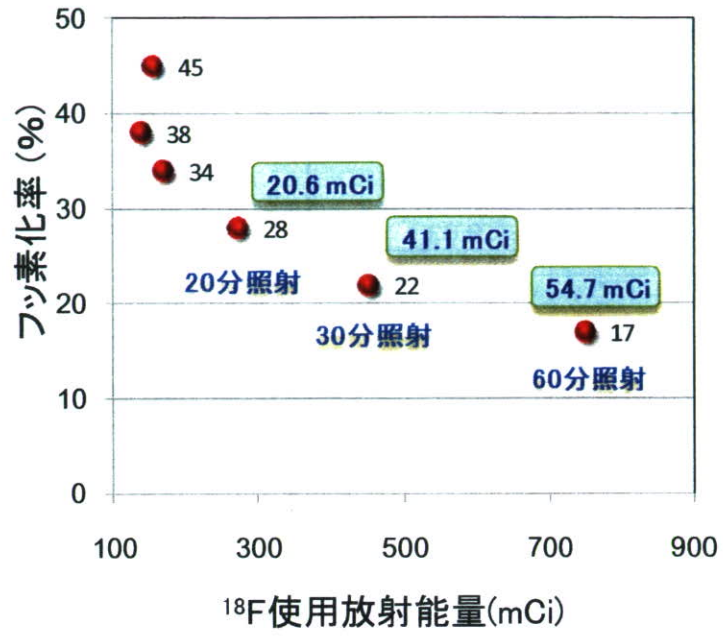


図 4. AD 脳切片の $[^{18}\text{F}]\text{FACT-ARG}$ 画像と $\text{A}\beta$ 免疫染色像



(照射条件: 20 μ A、10分照射)

図 5. $[^{18}\text{F}]$ FACT 合成前駆体量によるフッ素標識率の変動



(使用前駆体量: 5 mg)

図 6. ^{18}F 使用放射エネルギーによるフッ素標識率の変動

表 1 臓器別推定被曝線量

臓器	線量 (μGy/MBq)	臓器	線量 (μGy/MBq)
脳	2.37	上方大腸壁	30.5
甲状腺	3.51	下方大腸壁	15.9
胸腺	4.07	副腎	8.34
乳房	3.80	腎臓	15.8
心臓壁	6.03	精巣	4.63
肺	6.12	卵巣	21.3
肝臓	50.9	子宮	20.4
膵臓	9.00	膀胱壁	43.4
脾臓	6.17	骨	6.77
胃壁	8.52	骨髄	7.76
小腸壁	231	筋肉	5.57

表 2 臨床用合成装置によって製造された¹⁸F]FACT 注射液の各種試験結果まとめ

試験 No.		1	2	3
放射化学的純度		99%	97.6%	99%
担体量		0.31 nmol/mL	0.41 nmol/mL	0.50 nmol/mL
比放射能		58.5 GBq/μmol	312.6 GBq/μmol	155.4 GBq/μmol
pH		7	7	7
エンドトキシン試験		陰性	陰性	陰性
無菌試験	好気性	陰性	陰性	陰性
	嫌気性	陰性	陰性	陰性
残留溶媒	エタノール*1	126 ppm	108 ppm	72.2 ppm
	アセトニトリル*2	4.9 ppm	2.6 ppm	2.9 ppm

*1 エタノールは「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に記載されているクラス 3 の溶媒（GMP 又はその他の品質基準により規制すべき溶媒）で、医薬品中残存量の妥当性についての理由を示さなくても許容される濃度は 5000 ppm 以下である。

*2 アセトニトリルは「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に記載されているクラス 2 の溶媒（医薬品中の残留量を規制すべき溶媒）であり、医薬品中に残留が許容される濃度は 410 ppm 以下である。

**厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業：
基礎研究成果の臨床応用推進研究事業）
平成 19 年度 分担研究報告書**

**[¹¹C]BF-227、[¹⁸F]FACT を用いた脳内アミロイド蓄積の非侵襲的 PET 計測
— アルツハイマー病患者を対象とした探索的臨床研究 —**

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・助教
分担研究者	古本祥三	東北大学先進医工学研究機構 高度情報通信分野・助教
分担研究者	荒井啓行	東北大学大学院医学系研究科 先進漢方治療医学・教授
分担研究者	谷内一彦	東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野・教授
分担研究者	堂浦克美	東北大学大学院医学系研究科 創生応用医学研究センター プリオン蛋白分子解析分野・教授
研究協力者	古川勝敏	東北大学大学院医学系研究科 先進漢方治療医学・准教授
研究協力者	田代 学	東北大学サイクロトロン R Iセンター 核医学部・准教授
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： アミロイドイメージング用プローブとして開発された BF-227 の ¹¹C 標識体を用いて、昨年度に引き続き Positron emission tomography を用いた臨床評価を実施した。その結果、軽度認知障害 (Mild cognitive impairment; MCI) で経過観察中にアルツハイマー病へ進行した例において、初回検査時に [¹¹C]BF-227 の集積がすでに上昇していることを確認した。さらにレビー小体型認知症やプリオン病の一部でも異常集積像を認め、同プローブの α シヌクレイン、異常型プリオン蛋白への結合が疑われた。また新しい ¹⁸F 標識プローブである [¹⁸F]FACT を用いた探索的臨床研究を開始し、アルツハイマー病患者脳内でのプローブの選択的結合像を確認した。以上の所見から、[¹¹C]BF-227 および [¹⁸F]FACT の認知症診断における有用性が確認された。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) の二大病理像である老人斑・神経原線維変化の脳内沈着を非侵襲的に検出することは、AD の診断や進行のモニタリングに有用と考えられる。Positron emission tomography (PET) を用いて老人斑の沈着を検出するには、老人斑への結合選択性に優れたプローブが必要であるため、我々は BF-227 を独自に開発し、¹¹C 標識体の臨床評価を平成 17 年度より開始した。本年度も、昨年度に引き続き

[¹¹C]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 ¹⁸F 標識体である [¹⁸F]FACT を開発し、その探索的臨床研究に着手した。

B. 研究方法