

図1. アルツハイマー病患者脳切片における BF-227 の染色像（上段）と隣接切片での Aβ免疫染色像（下段）

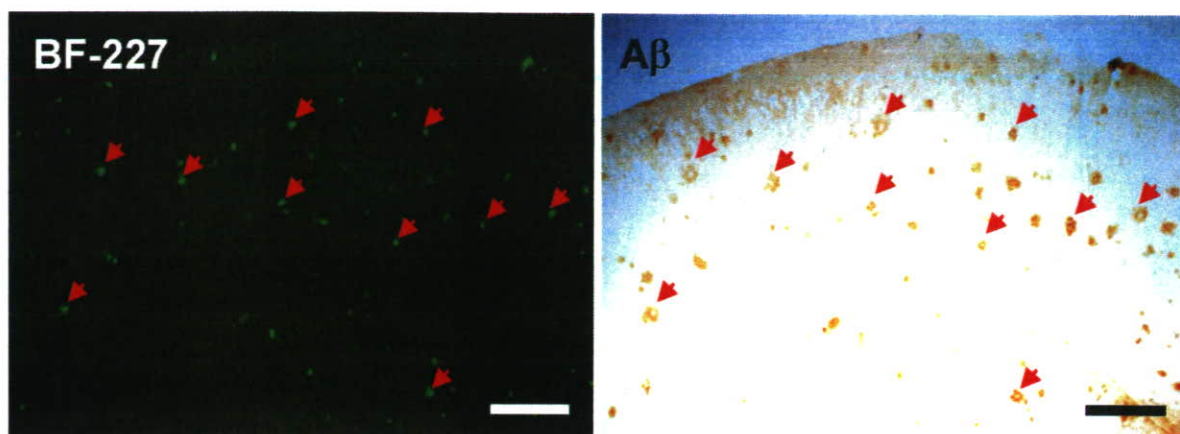


図 2. PS1/APPsw トランスジェニックマウスへ BF-227 静注投与後の脳切片の蛍光顕微鏡像 (左) と同切片の A $\beta$  免疫染色像 (右)

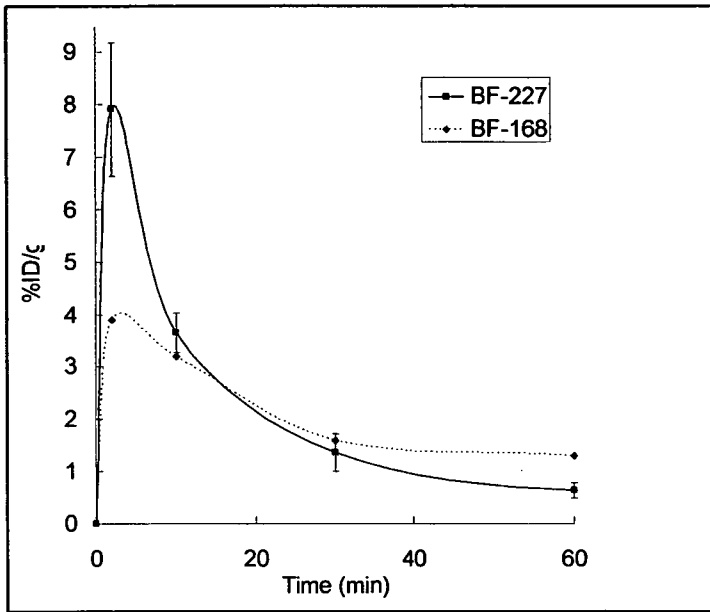


図 3. 正常マウスにおける[<sup>11</sup>C]BF-227 静注後の脳内濃度

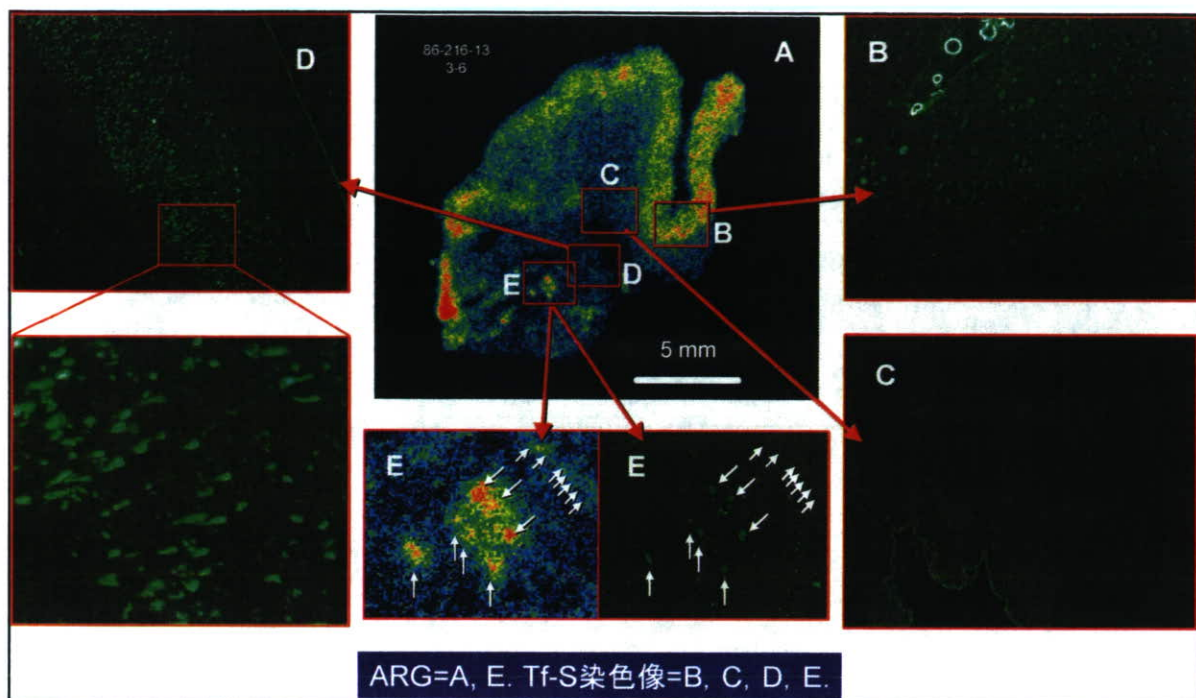


図 4.アルツハイマー病脳病理組織切片における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ のオートラジオグラフィー(in vitro)  
 ARG:オートラジオグラフィ、Tf-S: チオフラビン S 染色

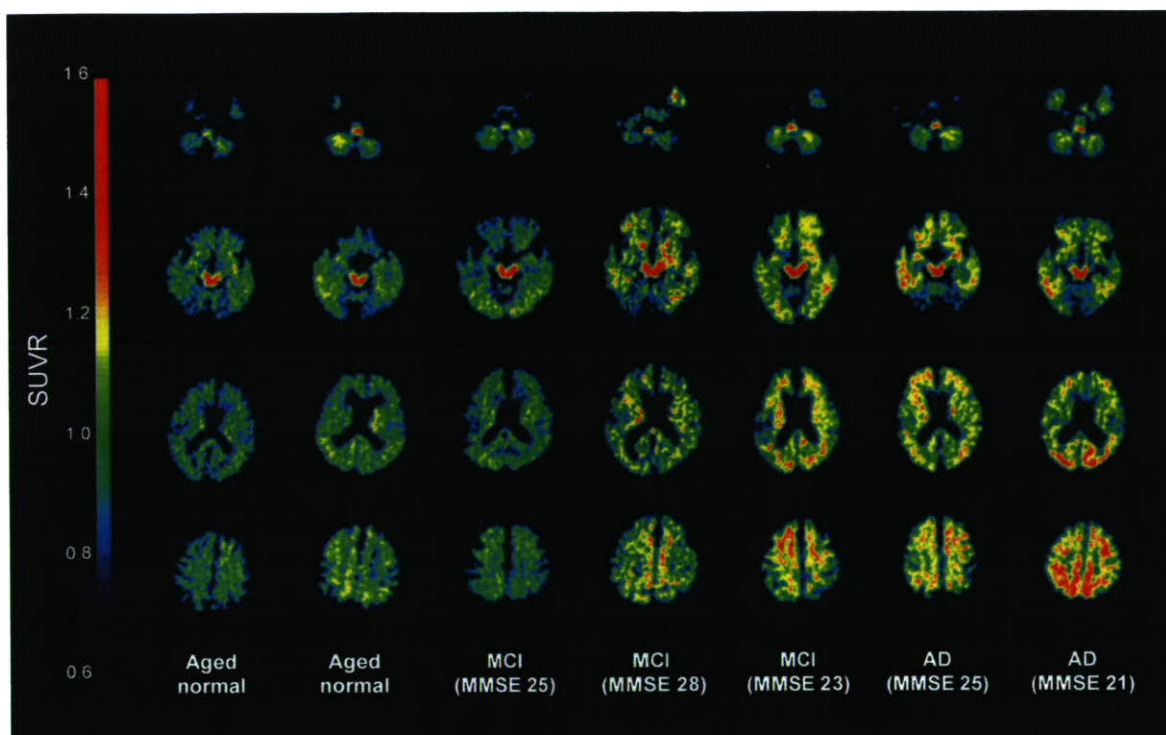


図 5. 健常高齢者 (Aged normal)、軽度認知障害 (MCI)、アルツハイマー病 (AD) 患者の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  PET 画像 (投与 20~40 分後の SUVR 画像)

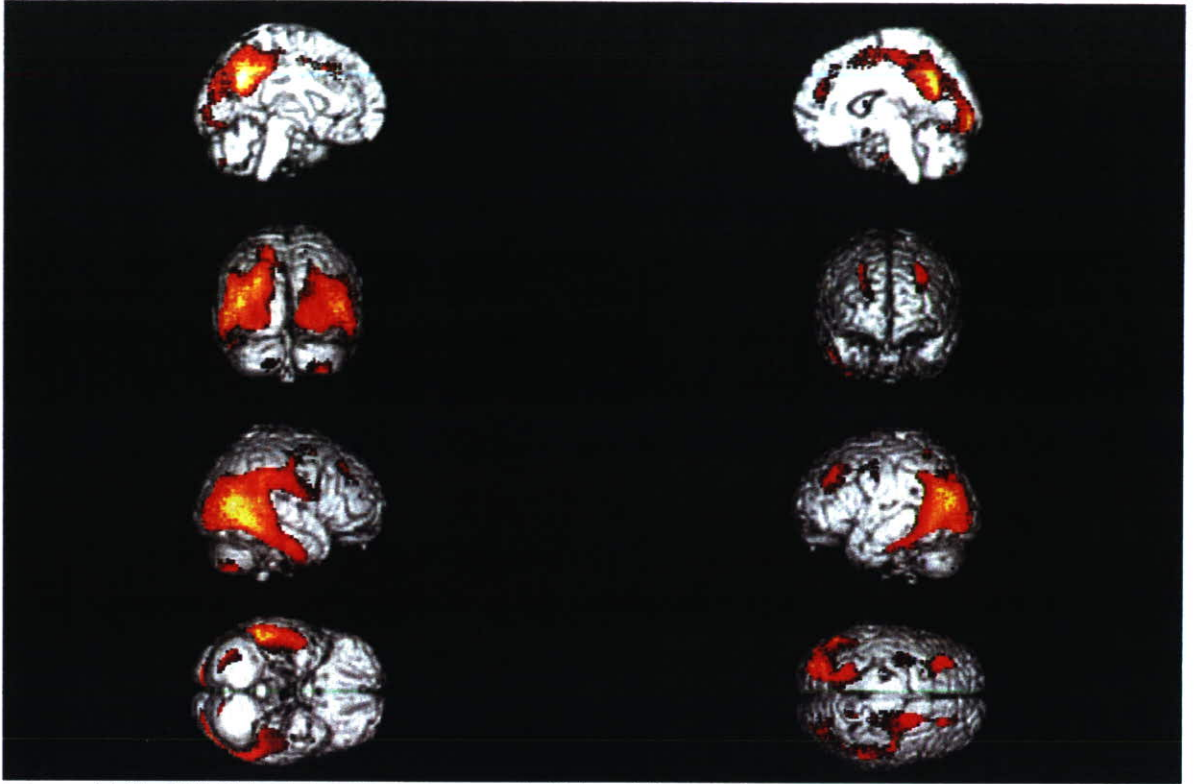


図 6. 健常高齢者(8名)に比べて、AD患者(10名)で有意に SUV ratio の上昇していた領域 (SPM2 analysis,  $p < 0.001$  uncorrected)

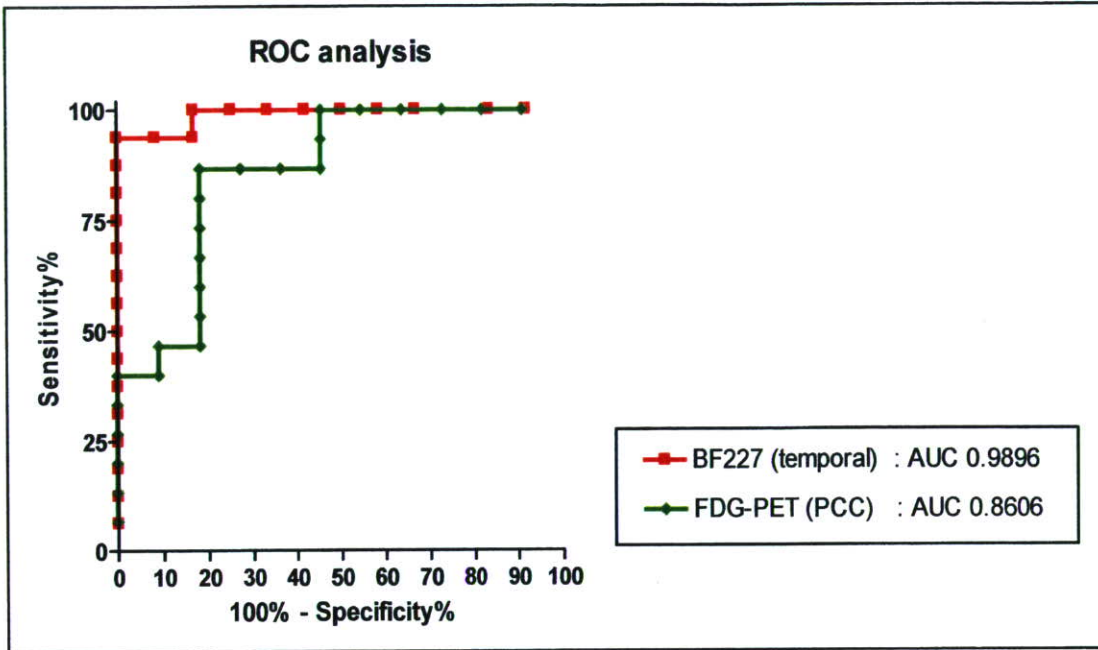


図 7. [ $^{11}\text{C}$ ]BF227-PET (外側側頭葉 SUVR 値)、FDG-PET (後部帯状回 SUVR 値) を用いたアルツハイマー病患者と健常高齢者の鑑別能の比較 (ROC 解析)

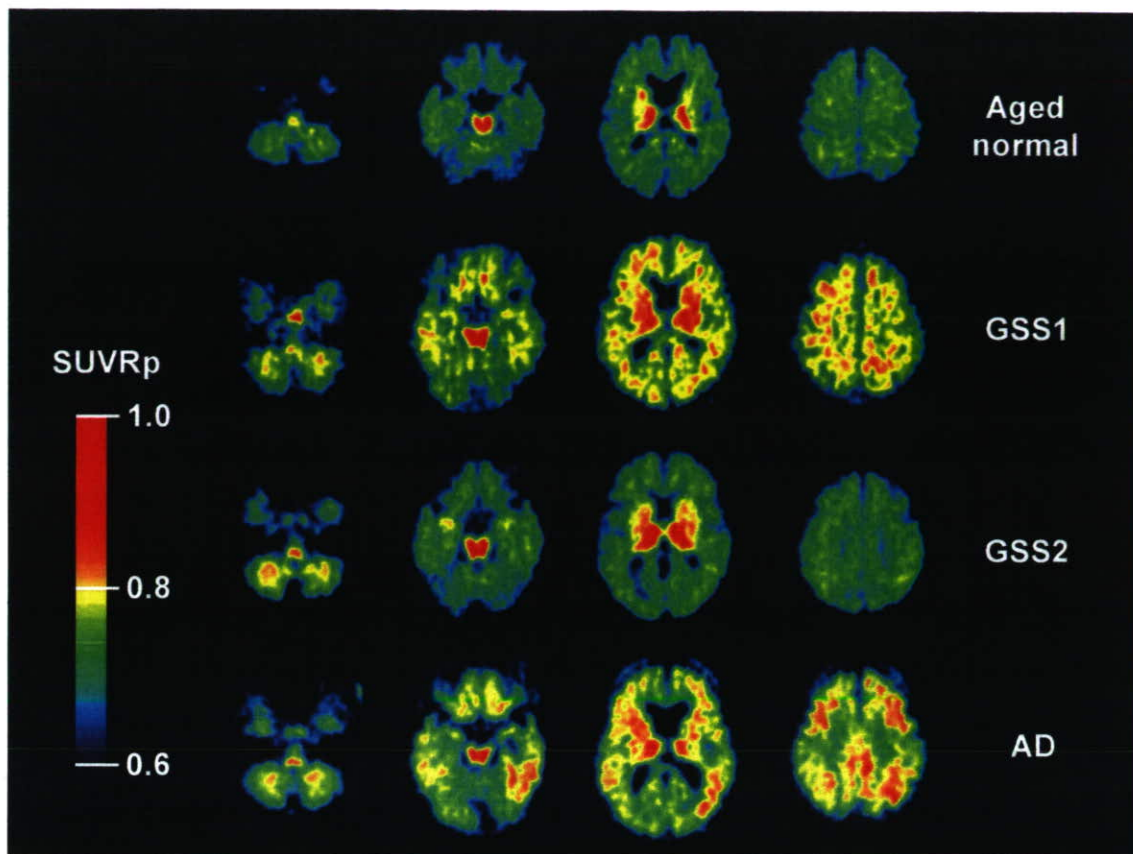


図 8. 健常高齢者 (Aged normal)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群 (GSS)、アルツハイマー病 (AD) 患者の $^{11}\text{C}$ BF-227 PET 画像 (投与 20~40 分後の SUV 対橋比 (SUVRp) 画像)



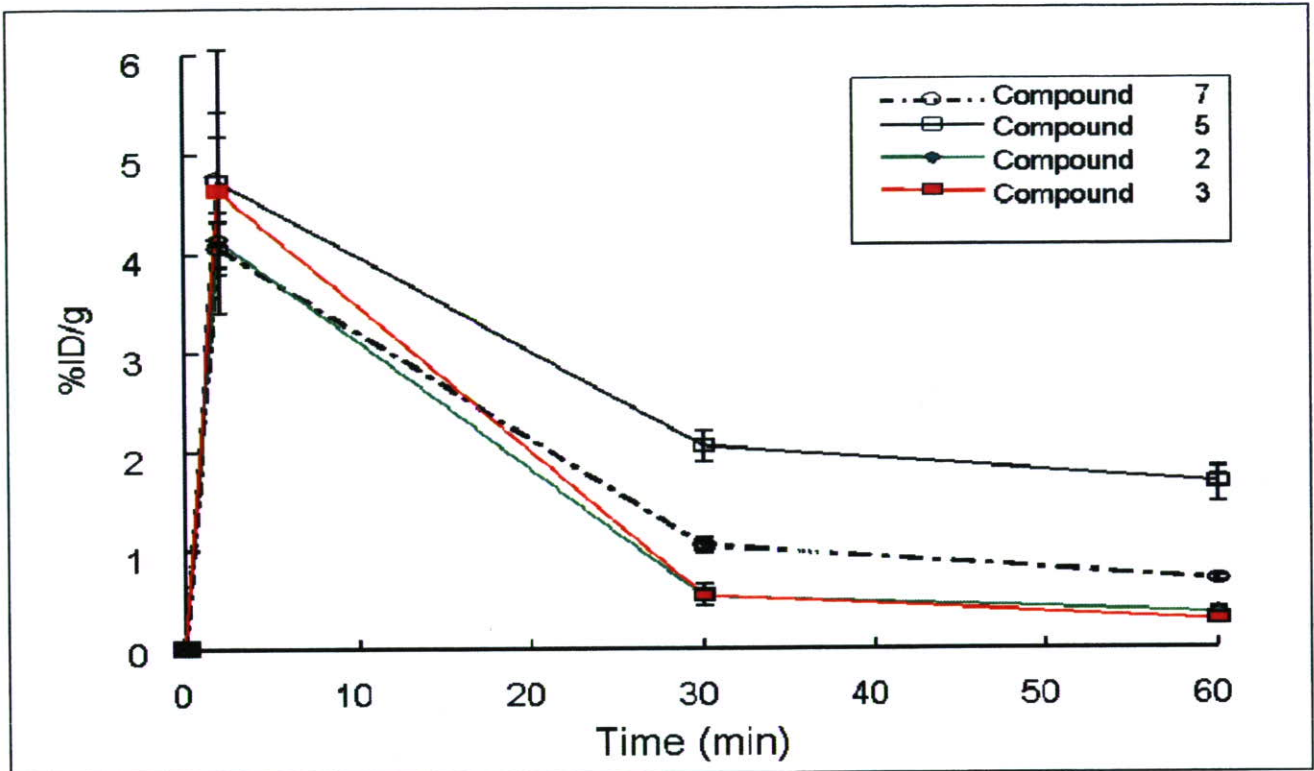


図 9. 正常マウスにおける静脈内投与された 4 つの最適化 $^{18}\text{F}$ 標識プローブの脳移行と脳からのクリアランス  
 4 つの最適化 $^{18}\text{F}$ 標識プローブは脳に充分量が速やかに移行し、またクリアランスにも優れていた。特にクリアランスに優れていたのは $^{18}\text{F}$ Compound 2 および 3 であった。

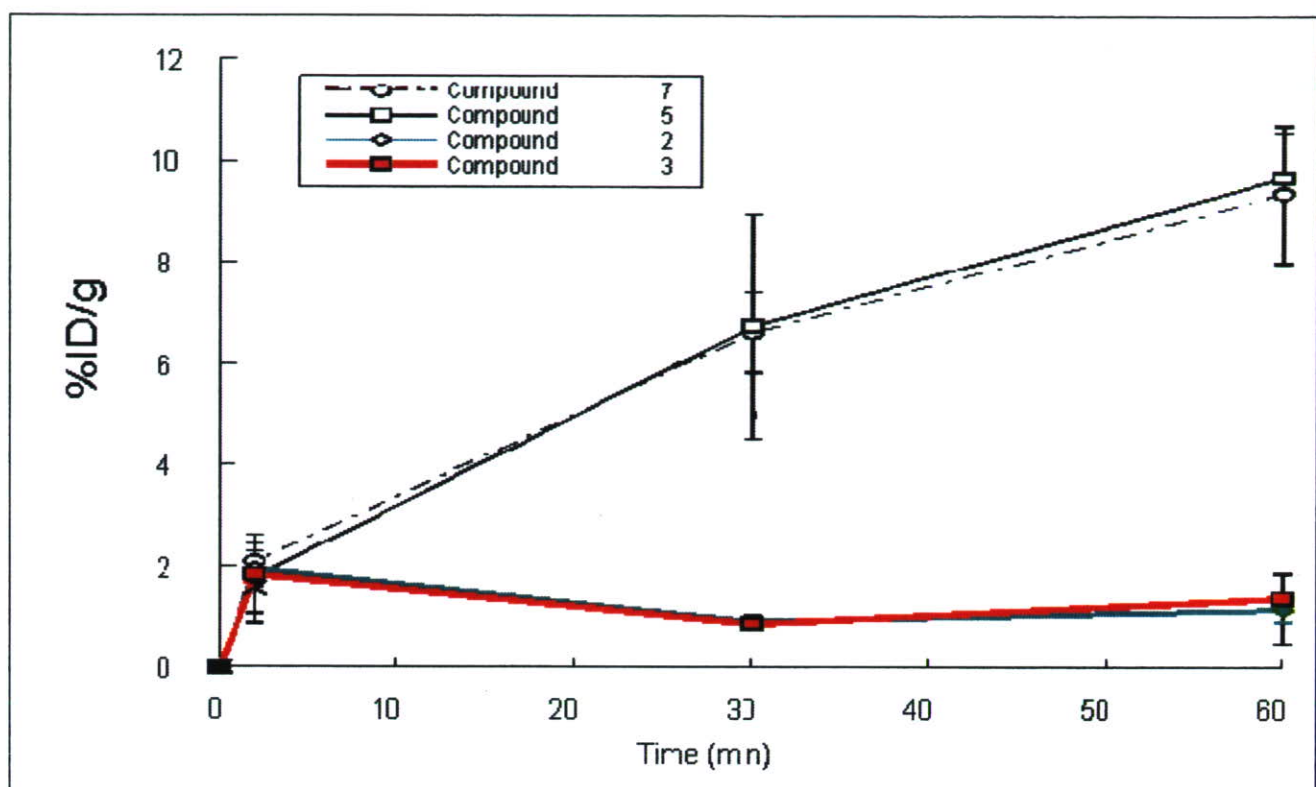


図 10. 正常マウスにおける静脈内投与された 4 つの最適化 $^{18}\text{F}$ 標識プローブの骨集積性  
 $^{18}\text{F}$ Compound 2 および 3 はほとんど骨移行性を示さなかった

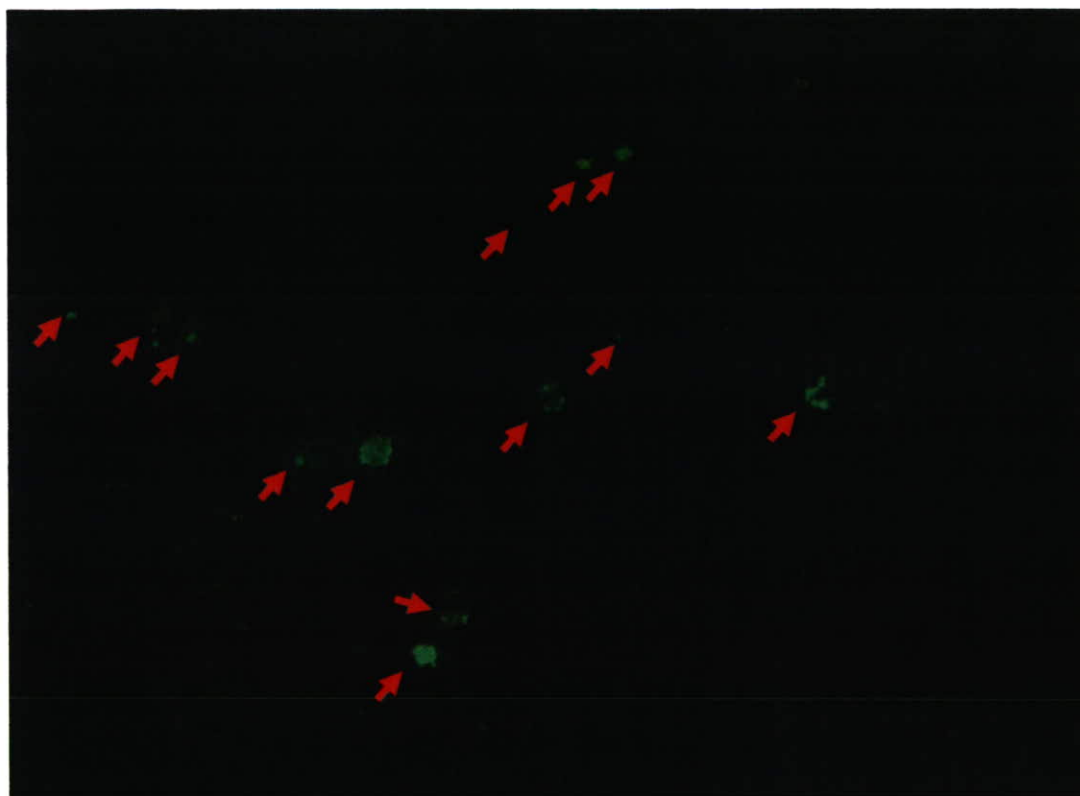
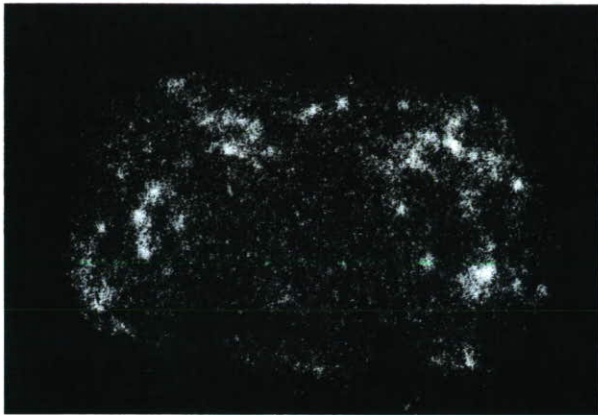


図 11. 遺伝性プリオン病、ゲルストマン・ストライヤー・シャインカー (GSS) 患者脳切片における Compound 3 の染色像  
Compound 3 は選択的に GSS 病患者脳 of 異常型プリオン蛋白に結合した。  
赤矢印は Compound 3 と異常型プリオン蛋白との結合を示す。



$[^{18}\text{F}]\text{FACT}$  の *ex vivo* オートラジオグラフィ      左と同一標本のチオフラビンS染色

図 12. 脳に  $A\beta$  が蓄積するトランスジェニック (APPTg) および蓄積しない野生 (Wt) 型マウスにおける  $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$  の *ex vivo* オートラジオグラフィ (上段および中段)、APPTg マウスにおけるオートラジオグラフィの強拡大 (下段左) および同一標本のチオフラビン S 染色 (下段右)

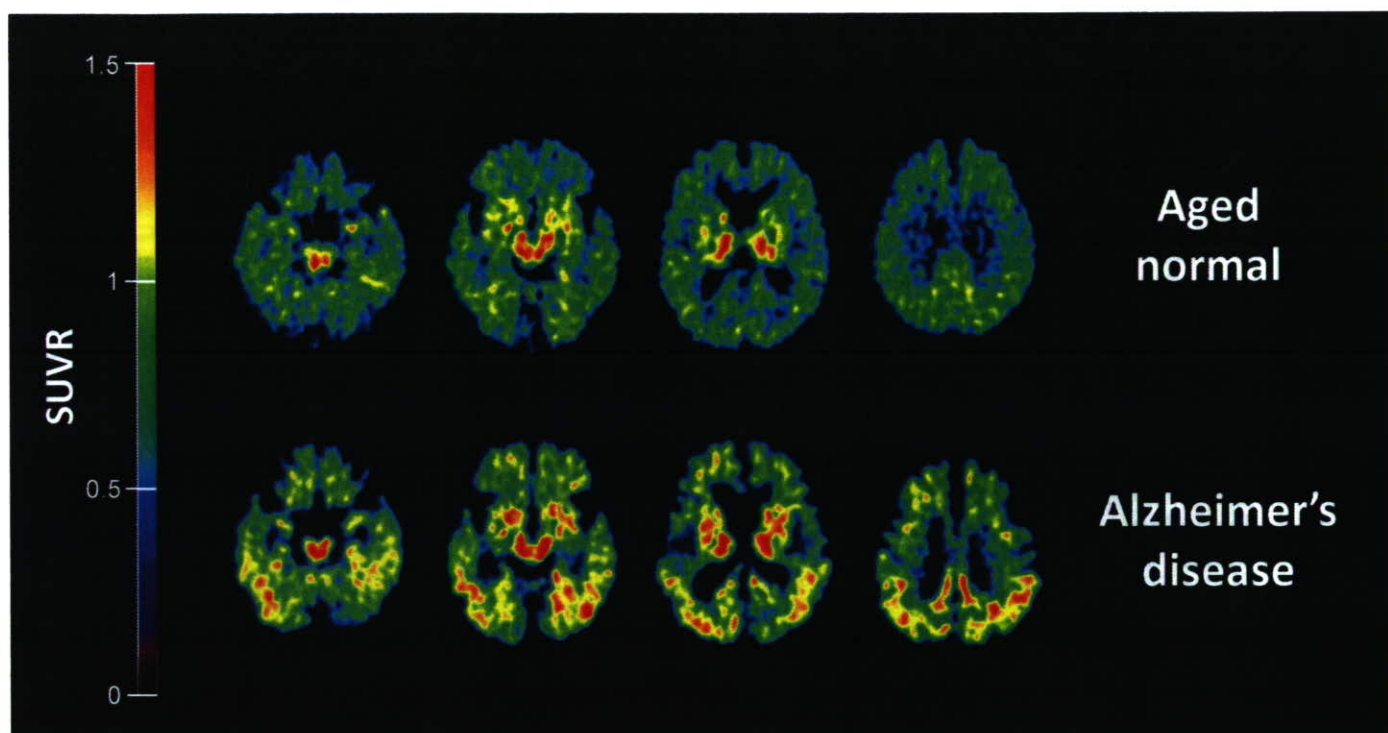


図 13. 健常高齢者 (Aged normal)、アルツハイマー病 (AD) 患者の $[^{18}\text{F}]$ FACT PET 画像 (投与 10~30 分後の SUVR 画像)

資 料

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 17 年度～平成 19 年度 分担研究報告書

[<sup>18</sup>F]標識アミロイド イメージング プローブ  
開発のための F 化化合物の最適化

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
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	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	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	岩田 錬	東北大学サイクロトロン RI センター核薬学部・教授

研究要旨：新規[<sup>18</sup>F]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目的に、約900化合物をスクリーニングした。代表的な4つの[<sup>18</sup>F]標識および非標識Compound 5、7、2、3の薬理作用を検討した結果、[<sup>18</sup>F]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。

#### A.研究目的

主任研究者らによって開発されたアルツハイマー病（AD）診断用プローブ、BF-227は[<sup>11</sup>C]標識体として開発されたが、[<sup>11</sup>C]標識プローブと[<sup>18</sup>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（半減期；[<sup>11</sup>C]: 20分、[<sup>18</sup>F]: 109.7

分）。さらに[<sup>11</sup>C]標識プローブでは短い半減期のゆえに、PET装置の近傍に設置されたサイクロトロン-標識合成装置で標識合成し供給することが求められるが、[<sup>18</sup>F]標識プローブではサイクロトロン-標識合成装置を備えた工場で合成し、それを各PET施設へ運搬することも可能であり、事実ガン診断用プローブとして普及してきた

[<sup>18</sup>F]FDGの供給では一部この方式がとられている。運搬方式ではPET施設内近傍にサイクロトロン-標識合成装置を設置する必要がなく、PET導入に際して医療機関の経済的負担が軽減されるメリットがある。現時点において有用性が高いことが報告されている[<sup>11</sup>C]PIB、[<sup>11</sup>C]SB-13そして[<sup>11</sup>C]BF-227等のアミロイドイメージングプローブはすべて[<sup>11</sup>C]標識体であるが、以上の理由からこの診断法を今後広く世に普及されるためには、優れた[<sup>18</sup>F]標識プローブを開発する必要がある。

そこでわれわれもこれまで培ってきたノウハウを基に優れた新規[<sup>18</sup>F]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、平成16年度から研究に着手した。これまでの経験から[<sup>18</sup>F]標識プローブ開発の難しさの第1は母化合物の特性をいかにして保ちつつ[<sup>18</sup>F]標識化するかである。

これまでに約900化合物をスクリーニングし、それらのデータを基に10数個のF化合物およびそれらの前駆体を新規合成するとともに、前駆体から合成された[<sup>18</sup>F]標識体を用いて各種試験を実施した。

本報告書ではその中の代表的な4つの[<sup>18</sup>F]標識および非標識Compound 5、7、2、3の主なデータを紹介する。

## B. 研究方法

### 1. AD診断用[<sup>18</sup>F]標識プローブの最適化

#### 9) Compound 5、7、2、3のAD患者脳切片における染色性の検討

各CompoundがAD患者の脳内に蓄積した老人斑と選択的に結合するか否かを検証する目的で、AD患者脳病理切片における染色性を蛍光顕微鏡により評価した。厚さ6 $\mu$ mの脳切片に各Compound溶液(100 $\mu$ M)を滴下し、10分間反応させた後の脳標本を蛍光顕微鏡で観察した。また連続切片において抗A $\beta$ 免疫染色を行った。

#### 10) Compound 5、7、2、3の急性毒性検討(マウス、静脈内投与)

CRJ:CD1(ICR)系雄性マウスを一群3匹として使用した。溶解した各Compound 10mg/kgを尾静脈を介して単回投与し、以後7日目まで観察した。

#### 11) [<sup>18</sup>F] Compound 5、7、2、3の血液-脳関門透過性の検討(インビボ)

古本らの分担研究報告書「<sup>18</sup>F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。

標識合成した[<sup>18</sup>F]各CompoundをICRマウス(雄、28-32g)に尾静脈内投与し一定時間後(2, 30, 60分後)に屠殺して摘出した脳の放射能をガンマカウンターで測定した後、重量を測定して脳の重量あたりの投与放射能に対する放射能集積率(%ID/g)を算出した。

#### 12) [<sup>18</sup>F] 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「<sup>18</sup>F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。

標識合成した[<sup>18</sup>F]各CompoundをICRマウス(雄、28-32g)に尾静脈内投与し一定時間後(2, 30, 60分後)に屠殺して摘出した骨(大腿骨)の放射能をガンマカウンターで測定した後、重量を測定して骨の重量あたりの投与放射能に対する放射能集積率(%ID/g)を算出した。

#### 13) Compound 2、3のA $\beta$ 蛋白脳内蓄積Tgマウスでの検討(インビボ)

脳内にアミロイド斑が自然沈着するTg2576トランスジェニックマウスを用いて静脈内投与実験を行った。マウスの尾静脈よりCompound 2および3溶液(4mg/kg)を静注投与し、その1時間後に脳を摘出し、蛍光顕微鏡で観察した。併せて同一切片を抗A $\beta$ 抗体染色し両染色像を比較した。

#### 6) 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

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)

AD患者脳、プリオン病患者脳を使用する場合、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。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(S63.3.24)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(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. AD診断用[<sup>18</sup>F]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) [<sup>18</sup>F] 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)

4つの[<sup>18</sup>F] 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[<sup>18</sup>F] Compound 2、3のクリアランスは特に優れていた(図2)。

## 4) [<sup>18</sup>F] Compound 5、7、2、3の骨集積性の検討(インビボ)

[<sup>18</sup>F] 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、[<sup>18</sup>F]Compound 3が臨床試験に進捗させるに充分な特性を有すると判断された。

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

Compound 3は特異的選択的にゲルストマン・ストライヤー・シャインカー病脳標本の異常型プリオン蛋白に結合した(図5)。

## D. 考察

AD診断用[<sup>18</sup>F]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[<sup>18</sup>F]標識体が代謝を受け[<sup>18</sup>F]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、[<sup>18</sup>F]は骨に集積することが知られている。

[<sup>18</sup>F]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[<sup>18</sup>F]が骨に集積する、  
に帰結される。

このように[<sup>18</sup>F]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る。

主任研究者のチームは脳移行性、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特性を有すると判断される1プローブ、すなわち[<sup>18</sup>F]Compound 3を見いだすことができた。

[<sup>18</sup>F]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、[<sup>18</sup>F]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、[<sup>18</sup>F]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[<sup>18</sup>F]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特性を有することが確認された。

## E. 結論

1. 新規[<sup>18</sup>F]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900化合物をスクリーニングした。
2. 代表的な4つの[<sup>18</sup>F]標識および非標識Compound 5、7、2、3の薬理作用を検討し、[<sup>18</sup>F]Compound 3が臨床試験に進捗させるに充分な特性を有すると判断された。

## F. 研究発表

## 1. 論文発表

- 58) 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
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) 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. *Geriatr Gerontol Int* . 7. 393-400.2007.
- 62) Rainov NG, Tsuboi Y, Krolak-Salmon P, Vighetto A, Doh-Ura K :Experimental treatments for human transmissible spongiform encephalopathies: is there a role for pentosan polysulfate?.*Expert Opin Biol Ther*. 7.713-26. 2007
- 63) 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*. 27.303-16. 2007
- 64) Doh-Ura K, Kuge T, Uomoto M, Nishizawa K, Kawasaki Y, Iha M: Prophylactic effect of dietary seaweed Fucoidan against enteral prion infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 51.2274-7. 2007
- 65) Hao HP, Doh-Ura K, Nakanishi H: Impairment of microglial responses to facial nerve axotomy in cathepsin S-deficient mice.*J Neurosci Res*. 85. 2196-206. 2007
- 66) Kawasaki Y, Kawagoe K, Chen CJ, Teruya K, Sakasegawa Y, Doh-ura K: Orally administered amyloidophilic compound is effective in prolonging the incubation periods of animals cerebrally infected with prion diseases in a prion strain-dependent manner. *J Virol*. 81.12889-12889. 2007.
- 67) Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, Kanno S, Nakashima I, Sato S, Fujihara K, Takata H, Nobukuni K, Kuroda S, Takano H, Umeda Y, Konno H, Nagasato K, Satoh A, Matsuda Y, Hidaka M, Takahashi H, Sano Y, Kim K, Konishi T, Doh-ura K, Sato T, Sasaki K, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Itoyama Y: Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol*. 2541509-1517. 2007
- 68) 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
- 69) 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
- 70) 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
- 71) 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)
- 72) 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
- 73) 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
- 74) Wakisaka Y, Santa N, Doh-ura K, Kitamoto T, Ibayashi S, Iida M, Iwaki T: Increased asymmertric pulvinar magnetic resonance imaging signals in Creutzfeldt-Jakob disease with florid plaques following a cadaveric dura mater graft. *Neuropathol.*, 26:82-88 2006

- 75) 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
- 76) 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
- 77) 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: 10857-10862, 2005.
- 78) Maruyama M, Ishizawa K, Tomita N, Nemoto M, Ysuda H, Ebihara S, Ohru T, Seki T, Iwasaki K, Okamura N, Higuchi M, Yoshida H, Kudo Y, Arai H, Sasaki H: Lithium therapy and cerebrospinal fluid biomarker levels in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 5:298-300.2005
- 79) 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 and Kudo Y. Quinoline and benzimidazole derivatives: candidate probes for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. *J Neurosci* (2005) 25. 10857- 10862
- 80) Maruyama M, Ishizawa K, Tomita N, Nemoto M, Yasuda Y, Ebihara, Ohru T, Seki T, Iwasaki K, Okamura N, Higuchi M, Yoshida H, Kudo Y, Arai H, Sasaki H. Lithium therapy and cerebrospinal fluid biomarker levels in Alzheimer's disease . *Geriatr Gerontol Int* (2005) 5: 298-300
- 81) Rainov NG, Whittle IR, Doh-ura K: Treatment options in patients with prion disease-the role of long term cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate. In:Prions-Food and Drug Safety. (ed. Kitamoto T) Springer pp.41-66, 2005
- 82) Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, Dealler S, O'Hare S, Farling P, Duddy M, Rainov NG: Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infect Dis.* 50(5):394-396, 2005
- 83) Tsuboi Y, Baba Y, Doh-ura K, Imamura A, Fujioka S, Yamada T: Diffusion-weighted MRI in familial Creutzfeldt-Jacob disease with the codon 200 mutation in the prion protein gene. *J Neurol Sci.* 232:45-49, 2005
- 84) Sasaki K, Doh-Ura K, Wakisaka Y, Tomoda H, Iwaki T: Fatal familial insomnia with an unusual prion protein deposition pattern: an autopsy report with an experimental transmission study. *Neuropathol Appl Neurobiol.* Feb;31(1):80-87, 2005
- 85) 工藤幸司、古本祥三、岡村信行：アミロイドイメーシング「アミロイド画像化用プローブ」. *日本臨床.66Suppl 1.300-306.2008.*
- 86) 岡村信行、谷内一彦、古川勝敏、荒井啓行、工藤幸司:アミロイドイメーシング「PET」. *日本臨床.66Suppl 1.288-292.2008.*
- 87) 荒井啓行、古川勝敏、工藤幸司：アルツハイマー病バイオマーカー開発の現状と Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *ヒューマンサイエンス.19.12-17.2008*
- 88) 岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦:脳の分子イメーシング「アルツハイマー病」. *日本臨床.65.320-326.2007.*
- 89) 岡村信行、谷内一彦、工藤幸司:アミロイドイメーシングの進歩. *Dementia Japan.* 20. 216-225.2007.
- 90) 荒井啓行、工藤幸司: 病理像を画像化する分子神経イメーシング法による 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
- 91) 工藤幸司、古本祥三、岡村信行:アミロイドイメーシ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. *In* “非侵襲・可視化技術ハンドブック”.NTS 社.東京. 562- 566. 2007.
- 92) 古本祥三、岡村信行、工藤幸司：アミロイドイメーシングによるアルツハイマー病の早期診断. 伊藤正敏 編集. *In* “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.
- 93) 逆瀬川祐二、堂浦克美：プリオン病の分子標的。  
*Brain and Nerve*.59.405-414.2007
- 94) 堂浦克美：プリオン病の治療アプローチ.神経治療学.24.647-650.2007
- 95) 逆瀬川祐治、堂浦克美：プリオン病の診断支援・治療への試み。日本松臨床.65.1417-1422.2007
- 96) 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
- 97) 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
- 98) 工藤幸司、荒井啓行：脳アミロイドの分子イメージング. *Current Insights in Neurological Science*. 14: 8-9. 2006
- 99) 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. *Innervation*. 21:43. 2006
- 100) 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
- 101) 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
- 102) 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
- 103) 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
- 104) 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
- 105) 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
- 106) 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
- 107) 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
- 108) 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
- 109) 工藤幸司：アルツハイマー病診断用プローブ. 日本薬理学会雑誌. (2005) 126.199—205
- 110) 工藤幸司：アルツハイマー病の画像診断の進歩：老年医学 Update2005-2006(2005) PP45—55、編集日本老年医学会雑誌編集委員会、メディカルビュー社、東京
- 111) 逆瀬川裕二、堂浦克美：プリオン病の治療法の現状. *医学のあゆみ* 215(11):901-905, 2005
- 112) 坪井義夫、山田達夫、堂浦克美：プリオン病の治療—ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与—. *神経内科*63 (5)：441-445, 2005
- 113) 坪井義夫、山田達夫、堂浦克美：プリオン病の治療—経口キナクリン療法とペントサン硫酸の脳室内持続投与法の現状。 *Brain Medical*. 17(3):259-264, 2005
- 114) 石川謙介、堂浦克美：プリオンイメージングの試み. *臨床神経科学* 24(3):313-316, 2006

## 2. 学会発表

(国内学会)

- 6) 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
- 7) 谷内一彦 岡村 信行 工藤幸司 荒井啓行：<sup>11</sup>C]BF-227 を用いたアルツハイマー病におけるアミロイド斑の分子イメージング、第50回日本神経化学会、パシフィコ横浜、9月10日、2007年
- 8) 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 [<sup>11</sup>C]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
- 9) 古本祥三 渋間祐太郎 金田朋洋 石川洋一 工藤幸司 岩田錬：マトリックスメタロプロテアーゼ-2のイメージングを目指したPET用標識薬剤の開発、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
- 10) 岡村信行、谷内一彦 古本祥三 工藤幸司： [<sup>11</sup>C]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
- 41) 古本祥三、本田芳雄、堀勝義、石川洋一、工藤幸司、岩田錬：血管標的薬剤 AVE8062 による誘発される腫瘍低酸素状態の評価、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
- 42) 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： [<sup>11</sup>C]BF-227PET を