

Modular

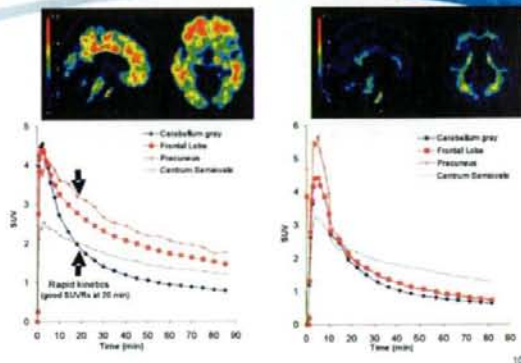
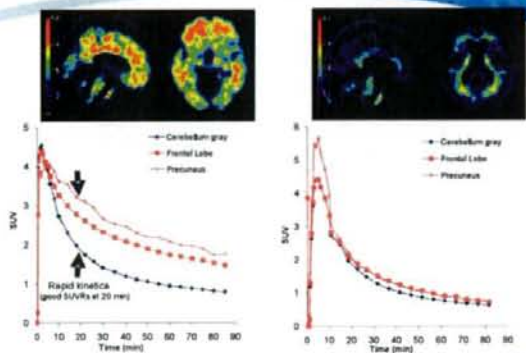
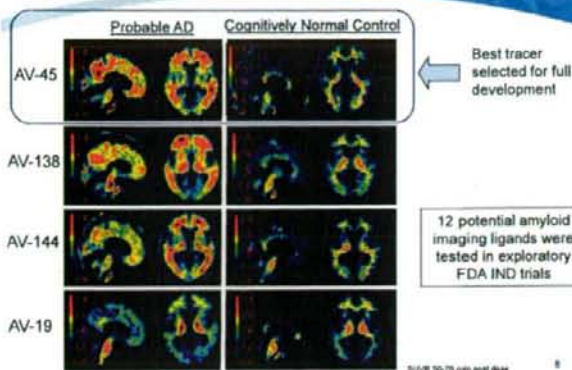
- Start with dosimetry : 3 subjects
- Move to brain imaging (up to 30 subjects)
- Add or remove components as necessary:
 - Arterial lines, Metabolite analysis, Late imaging time points
- Finish with full dosimetry protocol

Scalable

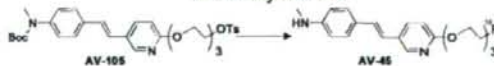
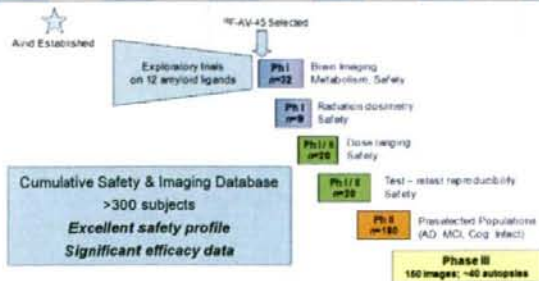
- Multi-center from day 1
- Add additional centers if promising
- Kill early if not promising

Standardized

- All compounds / all sites on same protocol
- Psychometric battery
- Brain phantom (ADNI)
- Central image analysis (semi-automated)

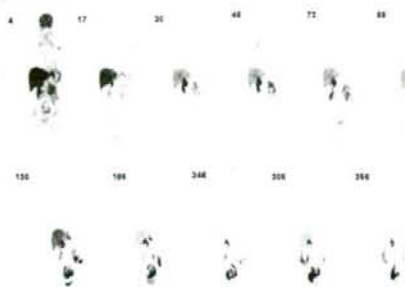


2005 2006 2007 2008 2009 2010



- Robust, automated radiosynthesis
- Specific activity ~ 20 mCi / ug
- 40-60% yield
- RCP > 99%
- Stability > 12 hr
- USP <823> / cGMP (proposed 21 CFR 312) compliant
- Established, qualified release criteria

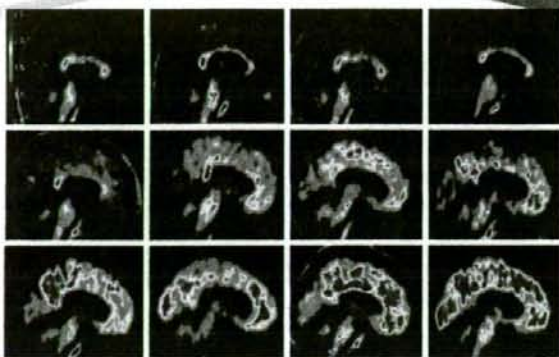
¹⁸F-AV-45-A02: Biodistribution



Human Effective Dose: 0.19 mSv/MBq

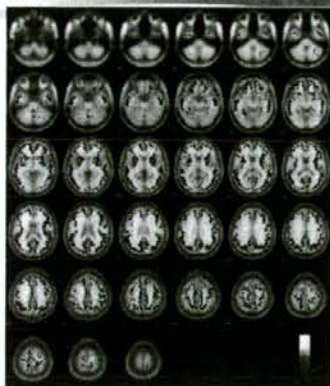
16

¹⁸F-AV-45 Scans
Spectrum of Pathology

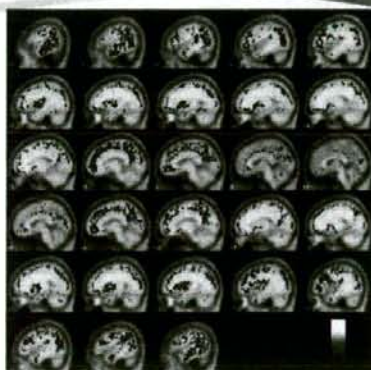


17

AD>HC SPM voxel based analysis



AD>HC SPM voxel based analysis



SPM Comparison: ¹⁸F-AV-45 vs ¹¹C-PIB

Developing Innovative Products for
MOLECULAR IMAGING

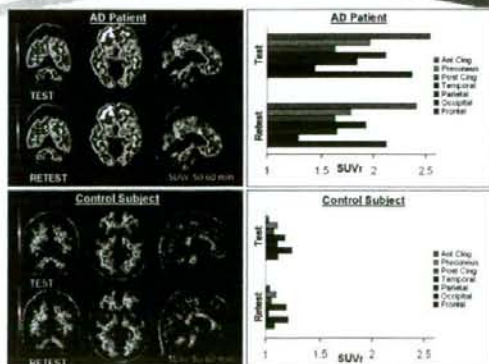


Yellow: ¹⁸F-AV-45, AD>HC by SPM
Blue: ¹¹C-PIB, AD>HC by SPM
Green: Overlap of ¹⁸F-AV-45 and ¹¹C-PIB

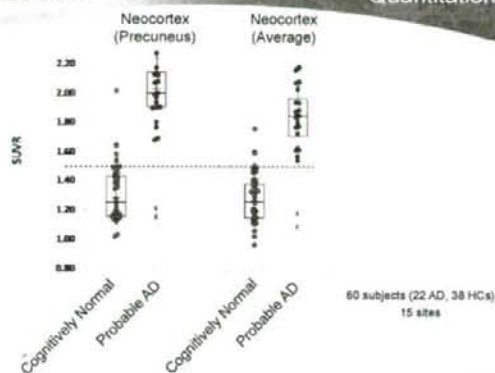
¹⁸F-AV-45 and ¹¹C-PIB label similar amyloid rich brain regions

17

¹⁸F-AV-45 Test-Retest Reproducibility



18



19

Healthy controls (n=79)

- Cognitively intact
- MMSE \geq 29
- Age 50 - 95 (mean = 69.4)

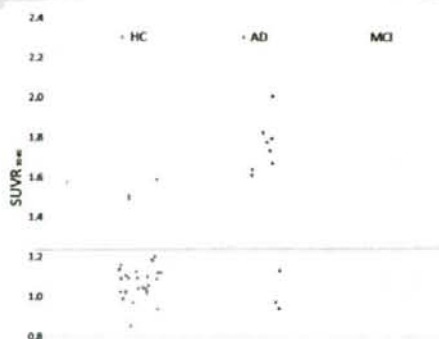
Mild cognitive impairment (n=60)

- Amnesic + non-amnesic MCI
- MMSE > 24, CDR 0.5
- Age 50 - 90 (mean = 71.5)
- Not on therapy

Alzheimer's Disease (n=45)

- Mild - moderate AD
- MMSE \leq 24
- Age 52 - 82 (mean = 75.5)

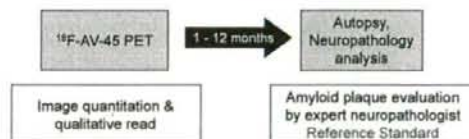
20



21

Pivotal Phase III Study

Image elderly individuals (with varying degrees of impairment) who have consented to brain donation and follow to autopsy.

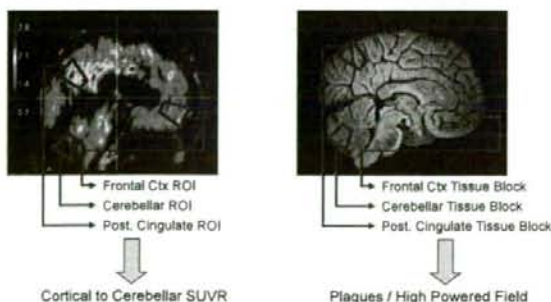


Study population will include subjects who are clinically cognitively normal, mildly impaired and have probable AD.

Anticipate Phase III results by mid-2010

CONFIDENTIAL

22



CONFIDENTIAL

23

- Multiple ¹⁸F-amyloid agents were tested in humans
- Florpiramine (¹⁸F-AV-45) was selected for development
 - Rapid kinetics
 - Robust quantitation with good reproducibility
 - Efficient radiochemistry
 - Excellent safety profile
 - Acceptable dosimetry
 - Good signal : background
- Now in Phase III trials in the U.S.
 - Image - treat - image trials with novel therapeutics
 - Histopathology confirmation of imaging results (pivotal trial)
- Florpiramine is now widely available for in the U.S. for research studies

24

分 担 研 究 報 告

東北大学における FACT 臨床研究の現状

分担研究者：岡村信行¹

研究協力者：工藤幸司²、古本祥三³、岩田鎌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東北大学未来医工学治療開発センター、³東北大学・サイクロトロン RI センター、⁴東北大学加齢医学研究所加齢老年医学研究分野

[研究要旨]

[¹⁸F]FACT を用いた PET 検査のアルツハイマー病 (AD) 診断における有用性について検討を行った。AD 患者では健常高齢者に比べて前頭葉、外側側頭葉、頭頂葉、後部帯状回における集積上昇が確認され、AD 患者の外側側頭葉における [¹⁸F]FACT SUVr は 健常人に比べ平均 17-18%上昇していた。同一被験者で [¹⁸F]FACT-PET と [¹¹C]BF227-PET の画像所見を比較した結果、両者の脳各領域における集積はよく相関した。以上の結果から [¹⁸F]FACT を用いた PET 検査は、 [¹¹C]BF227-PET と同様に AD 早期診断に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

老人斑および神経原線維変化の脳内への蓄積は AD に特徴的な脳病理変化であり、臨床症状よりも先行して出現する。したがって老人斑を非侵襲的に検出するアミロイドイメージングは、AD の早期診断に有用と考えられる。これまで我々は BF-227 の ¹¹C 標識体の臨床評価を平成 17 年度より実施してきた。今後アミロイドイメージングの普及をはかるには、¹⁸F 標識プローブの実用化が求められる。そこで本年度は BF-227 の ¹⁸F 標識体である [¹⁸F]FACT の臨床評価をすすめ、AD 診断における [¹⁸F]FACT-PET の有用性を検討した。

B. 研究方法

[¹⁸F]FACT-PET 検査を、健常高齢者 6 名 (平均年齢 68 歳)、AD 患者 8 名 (平均年齢 73 歳、平均 MMSE スコア 19.4 点) の計 14 名を対象として実施した。AD の臨床診断は、NINCDS-ADRDA に

よる probable AD の基準を用いた。PET 検査は東北大学サイクロトロン RI センターで行い、PET スキャナーは SET-2400W (島津製) を 3D モードで使用した。 [¹⁸F]FACT 111~185 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、内側側頭葉、小脳に関心領域 (ROI) を設定し、次に設定された ROI を PET 画像上に読み込み、SUV 値を収集した。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 10~30 分、40~60 分の平均 SUV 値の対小脳比 (SUVr) を算出した。ROI 解析には AJS 株式会社製 Dr.View/LINUX を使用した。さらに SPM2 ソフトウェアを用いて投与後 10~30 分の SUVr 画像の

解剖学的標準化を行い、健常高齢者群とAD患者群の画像を voxel 単位で比較した。

(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、AD患者の ^{18}F FACT 投与後のPET画像 (投与後 10-30 分の SUVR 画像) を図1に、また全症例の SUVR 画像 (各一断面) を図2に示した。AD患者では健常高齢者に比べて大脳皮質の広範な領域で ^{18}F FACT の高集積が観察され、視覚的読影によってAD患者と健常人の鑑別が可能であった。投与後 30 分以降の画像では皮質下白質領域での集積が顕在化し、読影の障害となるため、視覚的読影を目的とする場合には投与後 10-30 分の加算画像が適していると思われた。 ^{18}F FACT 投与後の時間放射能曲線を図3に示した。AD患者では外側側頭葉における集積上昇を投与 10 分後から確認することができた。また外側側頭葉 SUVR は時間とともに上昇し、投与 40 分後にほぼ一定の値に達した (図3下)。 ^{18}F FACT 投与後の外側側頭葉 SUVR 値は、健常高齢者 (10-30 分: 1.00 ± 0.06 、40-60 分: 1.06 ± 0.06) に比べてAD患者 (10-30 分: 1.18 ± 0.03 、40-60 分:

1.24 ± 0.06) で平均 17-18% 上昇していた。これは ^{11}C BF-227 (健常高齢者 40-60 分: 1.04 ± 0.04 、AD患者 40-60 分: 1.23 ± 0.08) のAD患者外側側頭葉での上昇率 (平均 18%) とほぼ同等であった (図4)。また大脳皮質における平均 SUVR 値を算出した場合にも、健常高齢者 (10-30 分: 0.99 ± 0.05 、40-60 分: 1.08 ± 0.04) に比べてAD患者 (10-30 分: 1.14 ± 0.04 、40-60 分: 1.23 ± 0.07) では平均 14-15% の上昇がみられ、BF-227 PET (健常高齢者 40-60 分: 1.06 ± 0.04 、AD患者 40-60 分: 1.21 ± 0.08) とほぼ同様の結果であった (図5)。健常高齢者における FACT 投与後 40-60 分の大脳皮質における SUVR の平均+1.5SD に相当する 1.14 をカットオフ値に設定すると、AD群と健常高齢者群は感度・特異度ともに 100% で鑑別可能であった。

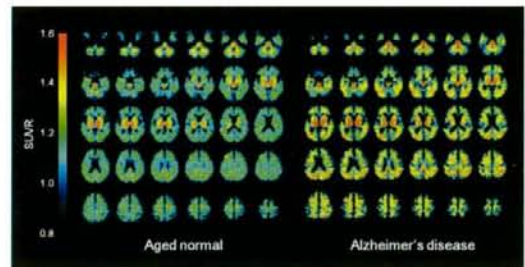


図1 健常高齢者 (Aged normal)、アルツハイマー病患者 (Alzheimer's disease) の ^{18}F FACT PET 画像 (投与後 10-30 分の SUVR 画像)

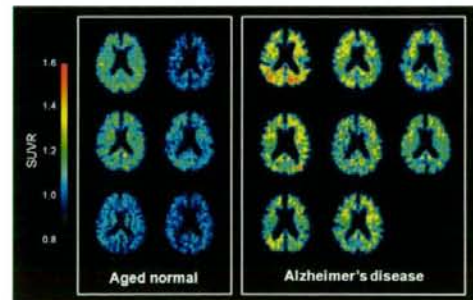


図2 全症例の ^{18}F FACT PET 画像 (投与後 10-30 分の SUVR 画像)

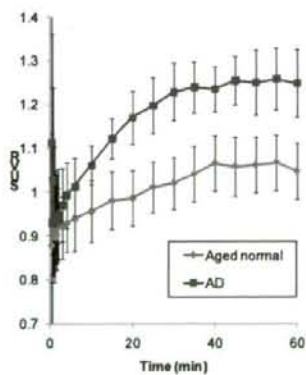
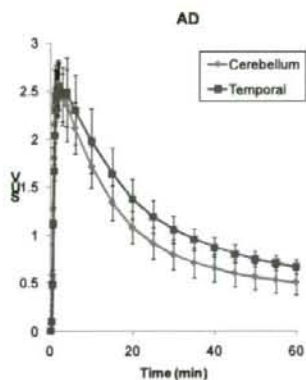
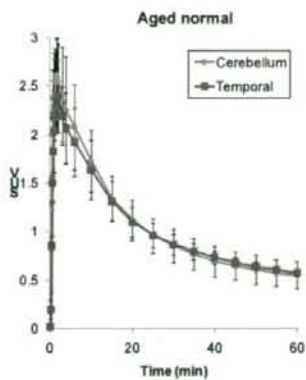


図3 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 投与後の小脳、外側側頭葉における時間放射能曲線 (上: 健常高齢者 (Aged normal)、中: アルツハイマー病患者 (AD)) と外側側頭葉 SUVR の経時変化 (下)

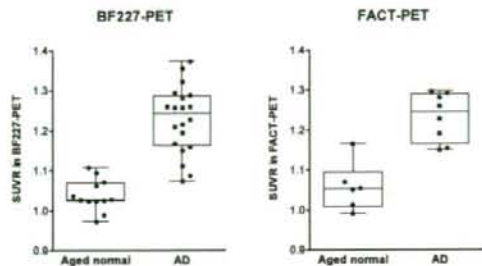


図4 投与後 40-60 分における外側側頭葉 SUVR 値の比較 (左: BF-227 PET、右: FACT PET)

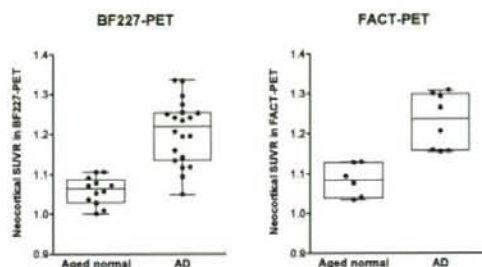


図5 投与後 40-60 分における大脳皮質 SUVR 値の比較 (左: BF-227 PET、右: FACT PET)

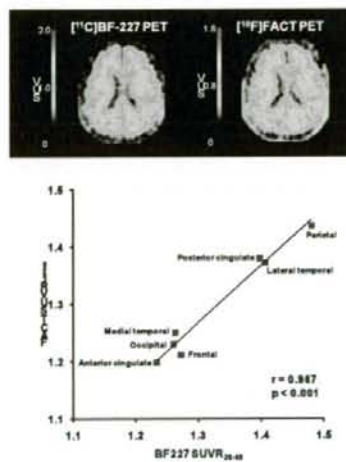


図6 同一被検者 (AD) における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ PET 画像 (上) と脳各領域における SUVR 値 (投与後 20-40 分) の相関 (下)

さらに ^{11}C BF-227 PET、 ^{18}F FACT PET の両検査を施行した AD 患者において画像所見を比較した。その結果、本患者でみられた側頭・頭頂部を優位とする集積パターンは両検査でほぼ一致しており（図 6 上）、脳各領域における SUVR 値はよく相関した（図 6 下）。

最後に AD 患者 8 名と健常高齢者 6 名の FACT 投与後 10-30 分後の SUVR 画像を、SPM2 ソフトウェアを用いて画素単位で統計学的に比較した。その結果、両側側頭・頭頂・前頭皮質領域の老人斑好発部位に一致した有意な集積上昇を AD 患者群で確認することができた（図 7）。

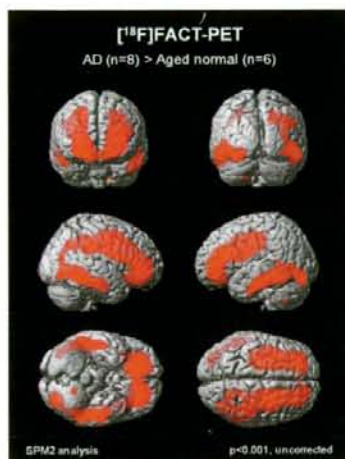


図 7 ^{18}F FACT PET 画像の SPM 解析
AD 患者で有意な集積上昇を示した領域を赤色で示した ($p<0.001$, uncorrected)

D. 考察

アミロイドイメージングの普及をはかるには、放射性薬剤として使用しやすい ^{18}F （半減期 110 分）標識したプローブの実用化が必須である。したがって、 ^{18}F FACT を用いた PET 検査が ^{11}C BF227 PET と同様に AD 診断に有用であることを確認できたことは非常に意義深いといえる。今回検討した AD 患者は平均 MMSE スコア 19 点

とやや進行した症例ではあるが、解析に加えなかった軽度認知障害（MCI）の 3 症例でも AD 患者と同様の脳皮質における集積上昇を確認できている。したがって AD 早期診断、MCI の進行予測における有用性に関しても、 ^{11}C BF227 PET と同様に高いものと予想される。今後さらなる症例の蓄積を行い、検討をすすめたいと考えている。同じ ^{18}F 標識 PET プローブである ^{18}F BAY94-9172 と比較すると、AD 患者の脳皮質における集積上昇率に関しては BAY94-9172（57%）よりも劣っている。しかしながら脳皮質における SUVR 値がピークに到達する時間は、BAY94-9172（投与後 90 分以降）に比べて FACT（投与後 40 分以降）の方がはるかに速やかである。これは FACT の正常組織からの wash out の速さに起因していると思われる、撮像時間の短縮に有利な特性といえる。同様の ^{18}F 標識手段を用いて A β により結合親和性の高いプローブを標識すれば、 ^{18}F FACT よりもさらに優れた PET プローブを開発できる可能性が高いと思われる。

E. 結論

^{18}F FACT PET の AD 診断における有用性を確認することができた。

[参考文献]

1. Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, et al. 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. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-319
3. Rowe CC, Ackerman U, Browne W, et al. Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with

(18)F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* 2008;7:129-135

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.
3. Suzuki M, Okamura N, Kawachi Y, Tashiro M, Arao H, Hoshishiba T, Gyoba J, Yanai K. Discrete cortical regions associated with the musical beauty of major and minor chords. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2008; 8: 126-131.
4. Jia F, Mobarakeh JI, Dai H, Kato M, Xu A, Okuda T, Sakurai E, Okamura N, Takahashi K, Yanai K. Blocking histamine H(1) improves learning and mnemonic dysfunction in mice with social isolation plus repeated methamphetamine injection. *J Pharmacol Sci*. 2008; 107: 167-174.
5. Tashiro M, Sakurada Y, Mochizuki H, Horikawa E, Maruyama M, Okamura N, Watanuki S, Arai H, Itoh M, Yanai K. Effects of a sedative antihistamine, D-chlorpheniramine, on regional cerebral perfusion and performance during simulated car driving. *Hum Psychopharmacol*. 2008; 23: 139-150.
6. 岡村信行, 谷内一彦, 古本祥三, 工藤幸司, 古川勝敏, 荒井啓行. [¹¹C]BF-227 を用いた脳アミロイド斑の画像化. *臨床放射線*, 53(7):876-884, 2008.
7. 谷内一彦, 岡村信行, 田代学. レビュー: ポジトロン医学と創薬. *PET journal*, 1:21-23, 2008.
8. 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, Yanai K. Molecular PET imaging of acetylcholine esterase (AChE), histamine H1 receptor and amyloid deposits in Alzheimer disease. The 13th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME2008), December 3-6, 2008, Singapore
2. Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Mori M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. PET imaging of brain amyloid deposits using BF-227 and its derivative. Alzheimer's Imaging Consortium Pre-conference, July 26, 2008, Chicago, USA
3. Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Mori M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. PET imaging of brain amyloid deposits using BF-227 and its derivative. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2008, July 27-31, 2008, Chicago, USA
4. Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Kato M, Funaki Y, Furukawa K, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. In vivo imaging of brain amyloid deposits using BF-227 and its derivative. SNM 2008 Annual Meeting, June 14-18, 2008, New Orleans, USA
5. Okamura N, Kato M, Funaki Y, Tashiro M, Yanai K. In Vivo Measurement of Cholinesterase Density in the Brain using [¹¹C]donepezil. 5th International Symposium of 2007 Global COE Program Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre. March 27-28, 2008, Miyagi, Japan
6. 岡村信行. アミロイド沈着と認知機能障害: アミロイドイメージングによる解析. 第8回日本抗加齢医学会総会 シンポジウム 2008年6月7日 東京
7. 岡村信行. アルツハイマー病の画像診断の最

前線 アミロイドイメージングの進歩と可能性.
第17回日本脳ドック学会総会 2008年6月29日
郡山

8. 岡村信行. アルツハイマー病診断におけるアミロイドイメージング. 第5回新潟県脳機能解析研究会 2008年8月21日

9. 岡村信行、古川勝敏、藁谷正明、古本祥三、田代学、森雅憲、岩田錬、谷内一彦、荒井啓行、工藤幸司. BF227-PETによる脳内沈着アミロイド斑の検出. 第27回日本認知症学会学術集会 2008年10月11日 前橋

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

簡易定量法の開発を目的とした BF-227 の生体内動態解析

研究協力者：田代学²、岡村信行¹、熊谷和明²、古本祥三²、古川勝敏³、藁谷正明³、船木善仁²、
四月朔日聖一²、三宅正泰²、岩田錬²、工藤幸司⁴、荒井啓行³、木村裕一⁵、渡部浩司⁶、谷内一彦¹
(¹東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野、²同サイクロトロン・RIセンター、
³同加齢医学研究所 加齢老年医学分野、⁴同未来医工学治療開発センター、
⁵放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター、⁶国立循環器病センター)

[研究要旨]

本研究では、^[11C]BF-227 は、本邦で独自に開発され、臨床試験が行われた最初のプローブであり、これまで日本人を対象として臨床評価が進められてきた。本研究では、動脈採血データを用いて^[11C]BF-227 の定量解析法の検討を行った。その結果、解析法として Logan 法が適用可能であること、SUV の対小脳比の値も利用可能であることが確認された。

A. 研究目的

近年、AD の早期診断法として注目されているアミロイド・イメージングにおいて、^[11C]BF-227 は本邦で独自に開発され最初に臨床試験が行われたプローブとして注目されている。この^[11C]BF-227 は、AD 患者脳標本の成熟プラークの中心部に強く集積することが示されていた。また、^[11C]BF-227 を用いた PET 臨床試験の結果、standardized uptake value (SUV) の対小脳比 SUV ratio (SUVr)を用いることにより、AD 群と健常高齢者群（対照群）が分離できることが報告された。しかしながら、定量的解析法の検討はまだ十分に行われていなかった。本研究における目的は、動脈採血データを用いて、^[11C]BF-227 の定量解析法について検討を行うこととした。

B. 研究方法

本研究において、AD 患者 6 名（平均年齢 73.0 歳）および健常者 6 名（平均年齢 61.3 歳）を対象とし

て臨床試験を実施した。対象者には^[11C]BF-227 を経静脈投与し、投与と同時に PET 装置（SET-2400W：島津製作所、京都）によるダイナミック撮影を開始した。撮影は三次元データ収集モードで実施され、撮影時間は 60 分間、23 フレームとした（30 sec×5, 60 sec×5, 150 sec×5, 300 sec×8）。また、同時進行で動脈から連続採血を行った（10 sec×12, 20 sec×3, 60 sec×2, 150 sec×2, 300 sec×2, 600 sec×4）。得られた血液時間放射能曲線は、5, 15, 30, 60 分の未変化体率平均値をもちいて代謝補正したのち解析に用いられた。同一被検者で撮影された MRI-T1 画像に PET 画像の重ね合わせを行い、MRI をベースに ROI 解析を行った。ROI を定義した部位は以下のとおりである。

Crbl: cerebellum
Swm: subcortical white matter
Pon: pons
Acg: anterior cingulate gyrus
Pcg: posterior cingulate gyrus
Supfro: superior frontal cortex
Infro: inferior frontal cortex
Orb: orbitofrontal cortex

Smc: sensori-motor cortex
 Tmpocc: temporo-occipital cortex
 Ltm: lateral temporal cortex
 Mtm: medial temporal cortex
 Ins: insular cortex
 Par: parietal cortex
 Occ: occipital cortex
 Str: striatum
 Th: thalamus

解析においては、血液時間放射能曲線を入力関数とする Logan 法 (Logan graphical analysis: LGA) および小脳を参照領域とし、小脳の時間放射能曲線を入力関数とする Logan 法 (Logan graphical analysis with reference: LGAR) を用いて distribution volume (DV) および対小脳比 DV ratio (DVR) の値を求めた。SUV と対小脳比 SUVr 等の計算には投与後 40~60 分間の加算平均画像を用いて比較した。さらに、full kinetic model に基づいて計算した DV 値および Simplified Reference Tissue Model (SRTM) に基づいた DVR 値の計算も行い、それらの計算結果を比較した。(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学大学院医学系研究科・大学病院倫理委員会の承認を経た上で研究を実施し、患者および健常被験者には文書を用いて詳しく説明をした後に文書による同意を得てから検査が実施された。

C. 研究結果

AD 症例と健常者群の比較において、 $[^{11}\text{C}]\text{BF}-227$ が最も顕著な集積を示したのは側頭-後頭葉連合野 (Tmpocc) であった (図 1)。これは神経病理学的にアミロイドプラークの主要な蓄積部位とされる部位と一致しており、以後の解析法間の比較は、主として同部位における計算結果を比較した (図 2)。

Logan 法 (LGA) による直線化が可能であり、LGA 法が適用可能であることが示された。また、DV 値 (LGA) と DVR 値 (LGAR) の比較を行ったところ、全例で DV 値 (LGA) と DVR 値 (LGAR) の相関が良好となり (全例で $r^2 > 0.97$, 1 例のみにおいて $r^2 = 0.91$)、臨床評価においては DVR 値 (LGAR) を用いることも実際上可能であることが示唆された (図 2)。

次に SUV および SUVr の適用可能性について検討したところ、DV 値 (LGA) と SUVr 値の相関が全例で良好となっており (全例において $r^2 > 0.94$)、値の相対的關係も差異がなく、SUVr 値を用いて評価することも実際上、不可能ではないことが示された (図 2)。

さらに、full kinetic model による推定結果と DV 値 (LGA) の関係について述べる。まず 2-tissue model と 1-tissue model の比較を行ったところ、2-tissue model のほうが fitting が良好であることが示された。また、 $K1 \sim k4$ の 4 パラメータを独立に推定した場合には、DVt 値 (2TM-4k 独立推定) と DV 値 (LGA) との相関がやや不安定になることが示された (ほぼ $r^2 > 0.94$ だが、一部の症例において $r^2 = 0.8 \sim 0.6$ と不良)。一方、 $K1/k2$ を固定して 2-tissue model で推定した場合の DVt 値 (2TM- $K1/k2$ 固定) と DV 値 (LGA) の相関は良好であることが示された (全例で $r^2 > 0.95$)。SRTM による解析では一部の値において逸脱値に収束してしまう例がみられた。

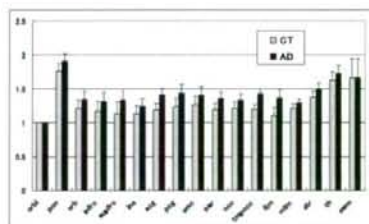


図 1 脳内各部位における解析結果
 側頭-後頭葉連合野 (tmpocc) および側頭葉 (ltm) において顕著な差異が認められた。

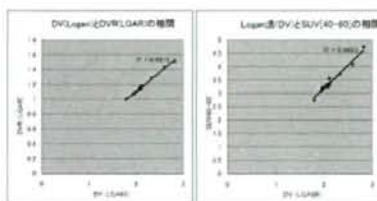


図 2 複数の解析法の比較 (tmpocc)
 DVR 値 (LGAR) (左) および SUVr 値 (右) の DV 値 (LGA) に対する相関グラフを示す。両者とも DV 値 (LGA) に対して良好な相関を示した。

D. 考察

Logan 法 (LGA) による計算結果はリーズナブルな値を与え、しかも AD と control との鑑別においても成績良好であった。小脳を参照領域とする LGAR による計算結果も LGA による値と差がなかったが、Control と AD の鑑別能では LGA のほうがやや優れている印象であった。SUV と SUVR についても、臨床ツールとして使用することは十分に可能と思われた。

また、full kinetic model による推定結果では、DV 値(LGA)と高い相関を示した場合と示さなかった場合があった。すなわち、 $K1 \sim k4$ を独立に推定した場合には $DV_t(2TM-4k$ 独立推定)値と DV 値(LGA)の相関がやや不安定となった。その理由として、 $K1$ および $k3, k4, K1/k2$ 等のパラメータ間に強い相関が観察される例が多く見られたことから、推定パラメータが多すぎるために無数の解が得られてしまい、最適解を見いだすのが困難となっている状況が存在する可能性が考えられた。 $[^{11}C]BF-227$ は白質に高い集積を示すことがわかっており、このことも推定を困難にしている要因と思われる。一方、 $K1/k2$ を固定して推定した場合には DV 値(LGA)とも良好に相関し、 $K1/k2=$ 一定という条件を追加して解析することで安定解が得られる可能性が示唆された。

SRTM 法による計算結果も、ほぼリーズナブルな値を与えたが、一部の症例および一部の脳部位において、逸脱値に収束する例があり注意を要することがわかった。

臨床評価上は、SUVR が利用可能であることは重要であり、投与後何分のデータを使用するのが最善なのかについて検討を要するものと思われる。

E. 結論

$[^{11}C]BF-227$ は、AD と健常者群の比較には十分に利用できることが示された。解析法として Logan 法が利用可能であり、SUVR を用いる方法も臨床評価には利用できることがわかった。くわえて full kinetic

model による推定では、2-tissue model に基づき $K1/k2=$ 一定の条件を適用することで安定解が得られることがわかった。

F. 健康危険情報

本臨床研究実施中に、特筆すべき健康被害は報告されていない。

G. 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-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.* 2007;48:553-61.
- 2) Ishii H, Ishikawa H, Meguro K, Tashiro M, Yamaguchi S. Decreased cortical glucose metabolism in converters from CDR 0.5 to Alzheimer's disease in a community: the Osaki-Tajiri Project. *Int Psychogeriatr.* 2009;21:148-56.
- 3) 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;65:472-9.
- 4) Masud MM, Fujimoto T, Miyake M, Watanuki S, Itoh M, Tashiro M. Redistribution of whole-body energy metabolism by exercise: a positron emission tomography study. *Ann Nucl Med.* 2009 Jan;23(1):81-8.
- 5) Yoshizawa M, Tashiro M, Fukudo S, Yanai K, Utsumi A, Kano M, Karahashi M, Endo Y, Morisita J, Sato Y, Adachi M, Itoh M, Hongo

- M. Increased brain histamine H1 receptor binding in patients with anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*. 2009;65:329-35.
- 6) Kitada K, Kubota K, Nagatomi R, Itoh M, Tashiro M, Fukuda H, Masud M, Fujimoto T. Effect of exercise intensities on free fatty acid uptake in whole-body organs measured with (123)I-BMIPP-SPECT. *Eur J Appl Physiol*. 2008;104:769-75.
- 7) Suzuki M, Okamura N, Kawachi Y, Tashiro M, Arao H, Hoshishiba T, Gyoba J, Yanai K. Discrete cortical regions associated with the musical beauty of major and minor chords. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2008;8:126-31.
- 8) Tashiro M, Itoh M, Fujimoto T, Masud MM, Watanuki S, Yanai K. Application of positron emission tomography to neuroimaging in sports sciences. *Methods*. 2008;45:300-6.
- 9) Tashiro M, Duan X, Kato M, Miyake M, Watanuki S, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Itoh M, Yanai K. Brain histamine H1 receptor occupancy of orally administered antihistamines, bepotastine and diphenhydramine, measured by PET with ¹¹C-doxepin. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:811-21.
- 10) Tashiro M, Sakurada Y, Mochizuki H, Horikawa E, Maruyama M, Okamura N, Watanuki S, Arai H, Itoh M, Yanai K. Effects of a sedative antihistamine, d-chlorpheniramine, on regional cerebral perfusion and performance during simulated car driving. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23:139-50.

2.学会発表

- 1) Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Kato M, Funaki Y, Furukawa K, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. In vivo imaging of brain amyloid deposits using BF-227 and its derivative. SNM 2008 Annual Meeting, June 14-18, 2008, New Orleans, USA
- 2) Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Mori M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. PET imaging of brain amyloid deposits using BF-227 and its derivative. Alzheimer's Imaging Consortium Pre-conference, July 26, 2008, Chicago, USA
- 3) Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Mori M, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. PET imaging of brain amyloid deposits using BF-227 and its derivative. Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease 2008, July 27-31, 2008, Chicago, USA
- 4) 岡村信行、古川勝敏、田代学、藁谷正明、古本祥三、森雅憲、岩田錬、谷内一彦、荒井啓行、工藤幸司。軽度認知障害におけるBF227-PET画像所見。第48回日本核医学会学術総会 2008年10月24～28日 千葉
- 5) 岡村信行、古川勝敏、田代学、藁谷正明、古本祥三、森雅憲、岩田錬、谷内一彦、荒井啓行、工藤幸司。プリオン病患者におけるBF227-PET画像所見。第48回日本核医学会学術総会 2008年10月24～28日 千葉

H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得
- 2.実用新案登録
- 3.その他

BF-227 検査の簡略化

分担研究者：岡村信行¹

研究協力者：杉健太郎¹、加藤元久¹、森雅憲¹、古川勝敏²、藁谷正明²、田代学³、岩田鍊³、
工藤幸司⁴、荒井啓行²、谷内一彦¹

¹ 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野、² ○東北大学加齢医学研究所加齢老年医学研究分野、
³ 東北大学サイクロトロン RI センター、⁴ 東北大学未来医工学治療開発センター

[研究要旨]

本研究では、^[11C]BF-227 を用いた PET 臨床研究の施設間での画像解析を行い、PET 検査の簡略化について検討した。東北大学と東京都老人総合研究所において健常高齢者（Aged Normal : AN）、軽度認知障害（mild cognitive impairment : MCI）症例、アルツハイマー病（Alzheimer's disease : AD）患者計 56 名に対して^[11C]BF-227PET 検査を実施し、これらの症例において、ROI（region of interest : 関心領域）解析および ROC（receiver operating characteristic : 受信者動作特性）解析を行った。両施設において大脳新皮質領域、特に外側側頭葉において有意に高い SUVR を示した。ROC 解析の結果、撮像時間帯は 40-60 分が最も高い SUVR を示した。これらの結果は両施設に共通して見られた。また、MCI では経過観察中に AD へ進行した症例と非進行例を比較すると、進行例の SUVR が有意に高いことを確認した。

A. 研究目的

これまでに、アミロイド PET プローブである^[11C]BF-227 は AD の早期診断に有用性が高いことが示されている。PET 検査では患者の検査時間を短縮することで患者の負担を軽減し、検査を簡略化することが必要である。また、多施設間において共通のプロトコルによって一定の結果が得られることが必須である。そこで今回、^[11C]BF-227 を用いた臨床 PET 試験を施行し、解析に最適な部位および撮像時間帯を評価し、施設間で結果の比較をした。さらに本プローブの MCI 進行予測における有用性について検討した。

B. 研究方法

1. ^[11C]BF-227PET 検査は対象を東北大学において AN 11 名、MCI 症例 16 名、AD 患者 20 名、また、東京都老人総合研究所において AN 3 名、AD 患者 6 名とした。
2. PET 検査には東北大学、東京都老人総合研究所ともに PET スキャナーは SET-2400W（島津製作所製）を 3D モードで使用した。^[11C]BF-227 を約 300 MBq（約 8 mCi）静注投与し、投与直後から 60 分間のダイナミックスキャンを実施した。
3. 各個人の MRI 画像データを参照して、脳各領域に ROI を設定し、局所放射線量（standard uptake

value : SUV) を求めた。ROI は小脳、視床、線条体、前頭葉、外側側頭葉、頭頂葉、後頭葉、前部帯状回、後部帯状回、内側側頭葉、橋、白質に設定した。アミロイド沈着の見られない小脳領域を参照領域とし投与後 10-30 分、20-40 分、30-50 分、40-60 分における ROI の SUV 対小脳比 (SUVR) を算出した。

4. AN、MCI 症例、AD 患者間でそれぞれ比較を行い、最適な解析部位および撮像時間帯を検討し、その結果を施設間で比較した。さらに経過観察期間中に AD へ進行した MCI 症例と非進行例において検討した解析部位および撮像時間帯において比較した。ROI 解析には Dr.View/LINUX、ROC 解析には Graph Pad Prism 5 を私用した。

C. 研究結果

1. 解析部位の検討

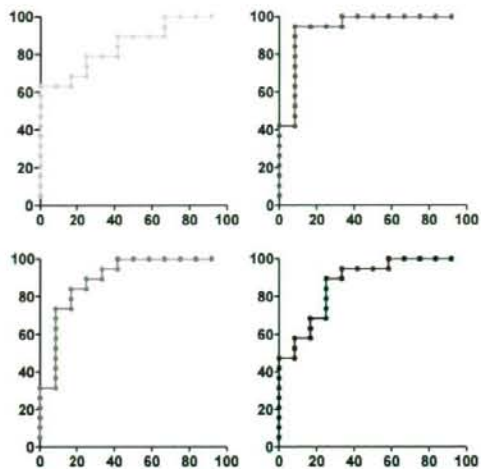
10-30 分、20-40 分、30-50 分、40-60 分の SUVR を平均し、AN と AD の鑑別における ROC 解析を行ったところ、前頭葉において AUC (Area Under the Curve)=0.85、外側側頭葉において AUC=0.94、頭頂葉において AUC=0.89、後頭葉において AUC=0.87 と大脳皮質新領域において高い値を示した。(図 1)

2. 撮像時間帯の検討

解析部位の検討で最も高い AUC だった外側側頭葉を解析部位として各撮像時間帯で ROC 解析を行ったところ、10-30 分では AUC=0.89、20-40 分では AUC=0.93、30-50 分では AUC=0.94、40-60 分では AUC=0.96 であった。(図 2)

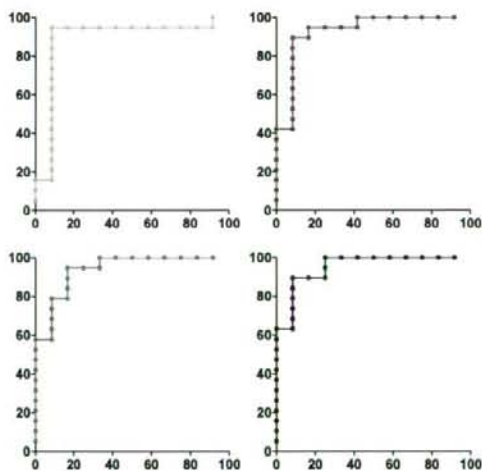
3. 施設間比較

東北大と東京都老人総合研究所における大脳新皮質領域の SUVR を比較したところ、分布がよく一致していることが確認できた (図 3)。また、



—: 前頭葉 —: 外側側頭葉 —: 頭頂葉 —: 後頭葉

図 1 解析部位検討の ROC 曲線



—: 10-20分 —: 20-40分 —: 30-50分 —: 40-60分

図 2 撮像時間帯の検討の ROC 曲線

大脳新皮質領域で ROC 解析を行ったところ、東北大で AUC=0.91、東京都老人総合研究所で AUC=0.90 という値を示した。(図 4)

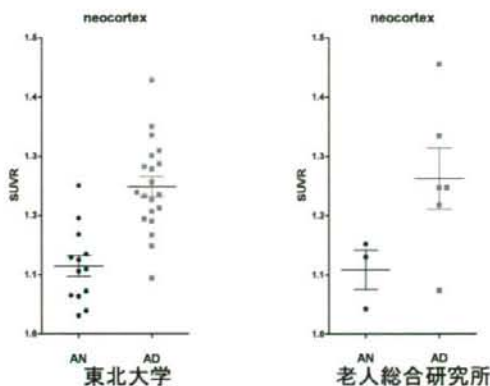


図3 SUVR の比較

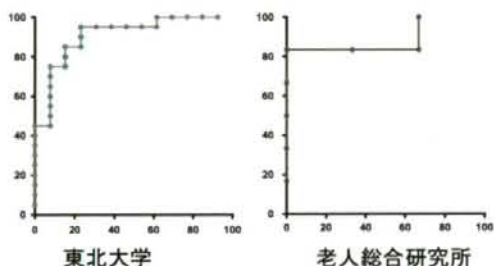


図4 大脳新皮質領域における ROC 解析の比較

4. MCI の進行予測

MCI 症例の AD への進行例と非進行例で ROC 解析を行ったところ、 $AUC=0.87$ と有意に高い値を示した。(図 5)

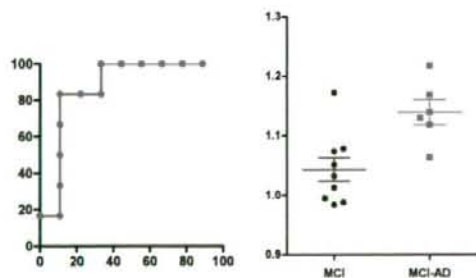


図5 MCI 進行例と非進行例の鑑別における ROC 解析と SUVR の比較

D. 考察

部位別の検討では大脳新皮質領域において高い SUVR を示し、特に外側側頭葉において最も高い AUC 値を示し、解析部位として有効であった。また、時間別の検討では 40-60 分が最も高い AUC 値を示し、最適な撮像時間帯であると考えられた。これらのことから、解析部位を大脳新皮質領域、撮像時間帯を 40-60 分とすることで検査の簡略化が可能であると考えられる。なお、この解析法による施設のデータの解析でも同程度の結果が得られたため適切な解析法であると考えられる

また、MCI の進行予測についても $[^{11}\text{C}]\text{BF}-227$ は有用であることが示唆された。

E. 結論

$[^{11}\text{C}]\text{BF}-227$ は AD 早期診断に有用であり、解析部位を外側側頭葉とし、投与後 40-60 分の撮像を行うことで検査の簡略化が可能である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(1) 杉健太郎、岡村信行、田代学、岩田錬、工藤幸司、谷内一彦・ $[^{11}\text{C}]\text{BF}-227$ を用いたアルツハイマー病早期診断法の確立・第 59 回日本薬理学会北部会・仙台・2008 年 9 月 27 日

(2) Sugi K, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Iwata R, Kudo Y, Yanai K・Early detection of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage using $[^{11}\text{C}]\text{BF}-227$ PET・The 82nd Annual Meeting of The Japanese Pharmacological Society・Yokohama, Japan・March 16-18, 2009

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

[¹⁸F]FACT の代謝分析法の確立

分担研究者：工藤 幸司¹

研究協力者：古本 祥三³、船木 善仁²、石川 洋一²

¹東北大学未来医工学治療開発センター、²東北大学サイクロトロン・RIセンター、

³東北大学加齢医学研究所

【研究要旨】

新規フッ素 18 標識アミロイドイメージング剤 [¹⁸F]FACT は、 [¹¹C]BF227 と同様に Aβ 凝集体に結合性を示し、臨床 PET 検査においてもアルツハイマー病のアミロイド斑の画像化に有効であると期待されている。本研究では、 [¹⁸F]FACT の脳内動態解析(コンパートメントモデル解析)で必要となる血漿中未変化体濃度の測定を目的とした代謝分析条件の検討を行った。結果として、血漿に対して 1.2 当量のアセトニトリルで抽出を行った場合、ヒト血漿中から未変化体を約 96% の抽出率で回収することができた。またその抽出液に含まれる未変化体の割合を高速液体クロマトグラフィーで分析する条件を確立した。

A. 研究目的

我々が開発したアミロイドイメージング剤の [¹¹C]BF227 は、これまでの多施設研究で臨床的にアルツハイマー病の早期診断に有用性の高いことが示されてきた。そこで、半減期の長さから取り扱いの簡便性が期待されるフッ素 18 標識の BF227 誘導体として [¹⁸F]FACT の開発に成功した。前年度、その変異原性試験、急性毒性試験、被曝線量の推定、注射剤の品質に関わる各種試験を実施して安全性を確認し、 [¹⁸F]FACT の臨床的有用性評価研究が開始された。

[¹⁸F]FACT は、アミロイドβタンパク質凝集体に対して可逆的結合性を示すプローブである。このメカニズムによる脳内アミロイド斑の画像化を臨床的に実証するためには、コンパートメントモデルによる解析を行う必要がある。

コンパートメントモデル解析では、解析対象となるプローブについて血漿中の未変化体濃度が入力関数として必要となる。そこで本研究では、 [¹⁸F]FACT の血漿中未変化体濃度を求める際に必要となる抽出・HPLC 分析条件の検討を行うこととした。

B. 研究方法

[¹⁸F]FACT の抽出条件検討に使用した血液は、Wister ラットを頸椎脱臼により安楽死させた後、速やかにヘパリン処理したシリンジで心臓から採取した。得られた血液から遠心操作 (4℃、2500g、4 分) により血漿画分を分離し、実験に使用した。血漿 (0.5~1.8 mL) に [¹⁸F]FACT 溶液 (約 1 μCi) を添加し、37℃ で 30 分インキュベーションした後、非標識体 FACT (約 2 μg) を加え、除タンパク操作を行

った。除タンパク条件として、アセトニトリルを血漿に対して 1~1.5 等量、もしくは 1% トリクロロ酢酸/アセトニトリルを 1 等量添加し、遠心 (4°C、2500~2580g、10 分) もしくはフィルター濾過により析出したタンパクを取り除いた。そして抽出溶液画分への放射能の回収率を抽出率として各条件を比較した。

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) による分析条件の検討では、前述の方法で [¹⁸F]FACT を 80 μ Ci 添加し得られた抽出溶液を 20mM NaH₂PO₄(0.75mL) で希釈し、分析サンプルとした。HPLC 条件は次の通りである。カラム: Inertsil ODS-3、サイズ: 10 \times 150mm+Inertsil ガードカラム、移動相: MeCN/20mMNaH₂PO₄=1/1、流速: 4mL、UV: 400nm。

また、最適した抽出条件及び HPLC 分析条件でヒトの PET 検査時の採血で得られたサンプルを使用して放射性代謝物の抽出・分析を行い、実用性の検証を行った。

C. 研究結果

抽出条件検討結果については表 1 にまとめられた通りである。アセトニトリルによる除タンパク条件においては、いずれも抽出効率が非常に優れ、1.2 等量以上添加すれば 85% 以上の抽出率で血漿中の放射性画分を得られることが明らかになった。分離操作としては、遠心法とフィルター濾過法で抽出効率に差はみられなかった (No2 と 5)。

分析 HPLC では、未変化体の [¹⁸F]FACT は 7~8 分で溶出することが確認できた。なお、抽出操作の際、遮光等の措置を施さなかったため構造異性体との混合物として 2 つのピークが観察された。

臨床 PET 検査時の血漿中からの放射能画分抽出率は、2、5、15、30、60 分後でそれぞれ、96.3、94.8、92.7、90.3、88.1% であった。

D. 考察

血漿中から低分子化合物を抽出し、HPLC で分析を行う場合、同時に血漿中のタンパク質を除去することも考慮に入れる必要がある。

FACT は比較的脂溶性の高い低分子有機化合物であることから、そのような分子の溶解性に優れ、除タンパク率が高いアセトニトリルについて、抽出率の検討を行った。

通常、血漿に加えるアセトニトリルの割合を高めれば除タンパク率が高くなり、抽出効率も向上する (表 2)。しかし、その後の HPLC (逆相) 分析を考慮に入れた場合、分析対象の化合物保持性や分離性を維持するためにアセトニトリル抽出液は水 (バッファー) で希釈する必要がある、しかも分析サンプルの容積は、分析に影響しないようできるだけ小さくする必要がある。従って、このような観点からは抽出・除タンパクで加えるアセトニトリルの量はより少ない方が好ましい。

そこで表 1 に示したように、血漿体積に対して 1.0 から 1.5 当量のアセトニトリルを添加した場合の抽出率を調べた。その結果、1.5 当量加えた場合が抽出率 95% 以上と最も好成績を示したが、1.2 または 1.3 当量でも抽出率は 87% と十分実用的な結果が得られた。より少ないアセトニトリルの添加量 (1 当量) で効率よく除タンパクを行い抽出することを目的として 1% トリクロロ酢酸/アセトニトリル溶液でも抽出を試みたが、抽出率は 82% と若干低い値となった。これらの結果を総合的に考察すると、血漿にアセトニトリルを 1.2 等量添加すれば、