

抽出率も約 9 割近く、除タンパク率は 98%以上 (表 2) になると考えられるため、FACT の代謝物抽出条件として適切であると考えられた。

そこで、臨床での代謝分析を想定して、血漿 1.8mL にアセトニトリル 1.2 当量加えて得られた抽出液 (FACT 標品添加) をリン酸ナトリウム水溶液で希釈してサンプル (4mL) を調製し HPLC で分析したところ、FACT の保持時間はインジェクション量が半分でトレーサー量の分析時の場合とほとんど差はなく、この抽出・分析条件で代謝物 (未変化体含む) 分析を行えることが確認された。

この結果を踏まえ、実際に臨床 PET 検査時に同条件で FACT の代謝分析を実施し、抽出効率を調べたところ、その値は時間経過とともに若干低下する傾向は見られたものの、88~96% という高効率で放射性画分を血漿中から抽出できた。この代謝分析では、 $[^{18}\text{F}]$ FACT 未変化体の割合は時間の経過とともに低下し、高極性の代謝物の割合が相対的に高くなることが明らかになった。従って、時間の経過とともに抽出率の低下が見られたのは、 $[^{18}\text{F}]$ FACT の高極性代謝物が凝集タンパク質への吸着性が高くアセトニトリルに抽出されにくいためだと推察された。しかし、投与直後 (2 分後) は $[^{18}\text{F}]$ FACT の高極性代謝物は見られず、そして抽出効率が 96% と非常に優れていることから、血漿中の未変化体 $[^{18}\text{F}]$ FACT はほとんどロスすることなく抽出されていると考えられる。従って、この代謝分析で得られた $[^{18}\text{F}]$ FACT 未変化体の量 (割合) に関するデータの信頼性は高く、コンパートメントモデル解析の入力関数として十分使用できると判断できる。

E. 結論

$[^{18}\text{F}]$ FACT のコンパートメントモデル解析で必須となる血漿中未変化体抽出法並びに分析法を確立した。

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 pathology in the living brain. *Curr Med Imaging Rev* .4. 56-62. 2008
- 2) 古本祥三、工藤幸司 “アミロイド斑の可視化によるアルツハイマー病の早期診断”、*Isotope News*、No 655、2-6 項、2008 年。
- 3) 荒井啓行、工藤幸司：アルツハイマー病治療の現状と近未来像。細胞。2008.40.17-20
- 4) 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 *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Human science*. 2008.19.12-17.
- 5) 工藤 幸司、古本祥三、岡村信行:アミロイド画像化用プローブ。日本臨床。2008. 66. 300-306.
- 6) 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。2008. 66. 288-292.
- 7) 岡村信行、古本祥三、工藤幸司：アミロイドイメージング。分子精神薬理。2008.2.188-190.

2. 学会発表 (国内学会)

- 1) 森雅憲、岡村信行、古本昭三、工藤幸司、谷内一彦：近赤外線蛍光プローブ X50 による脳内アミロイドの検出。第 82 回日本薬理学会年会、横浜、3 月 16 日-18 日、2009 年 3 月 23 日
- 2) 杉健太郎、岡村信行、古本昭三、加藤元久、森雅憲、田代学、岩田錬、工藤幸司、岡村信行、古本昭三、工藤幸司、荒井啓行、谷内一彦：[¹¹C]BF-227-PET を用いた軽度認知障害段階でのアルツハイマー病の早期診断。第 82 回日本薬理学会年会、横浜、3 月 16 日-18 日、2009 年 3 月 23 日
- 3) 古本祥三、岡村信行、加藤元久、石川洋一、丸山将浩、岩田錬、谷内一彦、樋口真、須原哲也、工藤幸司、“フッ素 18 標識アミロイドイメージング剤の開発”、第 48 回日本核医学会学術総会、千葉市、10 月 25 日、2008 年。
- 4) 工藤 幸司：アルツハイマー病診断法の T R。東北大学未来医工学治療開発センターシンポジウム。仙台。2008 年 11 月 17 日
- 5) 杉健太郎、岡村信行、加藤元久、森雅憲、古川勝敏、藁谷正明、田代学、岩田錬、工藤 幸司、谷内一彦、荒井啓行：アルツハイマー病早期診断における [¹¹C]BF-227 PET 有用性の検討。CYRIC 共同実験第 29 回報告会。仙台。2008 年 11 月 18 日
- 6) 岡村信行、古本祥三、田代学、岩田錬、工藤 幸司、谷内一彦、堂浦克美：プリオン病における BF-227-PET 所見。CYRIC 共同実験第 29 回報告会。仙台。2008 年 11 月 18 日
- 7) 岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、藁谷正明、岩田錬、工藤 幸司、谷内一彦、荒井啓行：[¹⁸F]FACT を用いた脳内アミロイドの画増化。CYRIC 共同実験第 29 回報告会。仙台。2008 年 11 月 18 日
- 8) 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：B F -227 P E T 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。前橋。2008 年 10 月 10 日~12 日
- 9) 森雅憲、岡村信行、古本祥三、藁谷正明、工藤幸司、荒井啓行、谷内一彦：光イメージングを用いた生体における脳内蓄積アミロイドの検出。第 27 回日本認知症学会学術集会。前橋。2008 年 10 月 10 日~12 日。
- 10) 岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、船木善仁、岩田錬、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦：軽度認知障害による B F 227 - P E T 画像所見。第 48 回日本核医学会学術総会。幕張メッセ。2008 年 10 月 24 日~26 日
- 11) 岡村信行、志賀裕正、古本祥三、田代学、岩田錬、工藤幸司、谷内一彦：プリオン病患者における BF-227-PET 画像所見。第 48 回日本核医学会学術総会。幕張メッセ。2008 年 10 月 24 日~26 日
- 12) 古本祥三、岡村信行、加藤元久、石川洋一丸山将浩、岩田錬、谷内一彦、樋口真人、須原哲也、工藤幸司：フッ素 18 標識アミロイドイメージング剤の開発。第 48 回日本核医学会学術総会。

幕張メッセ.2008年10月24日~26日

- 13) 工藤幸司:アルツハイマー病の分子イメージング:βアミロイドイメージング.第5回Molecular Imaging研究会 In “第48回日本核医学会学術総会”.幕張メッセ.2008年10月24日
- 14) 杉健太郎、岡村信行、加藤元久、森雅憲、田代学、岩田錬、工藤幸司、谷内一彦:[¹¹C]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
- 15) Shao he,Okamura N,Furumoto S,Kato M, Mori M, Kudo Y,Yanai K:THK-778-Optimized candidate for amyloid plaques imaging in Alzheimer's disease. 第59回日本薬理学会北部会.仙台. 2008年9月27日
- 16) 森雅憲、岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦:光イメージング用プローブX50による脳内アミロイドの検出. 第59回日本薬理学会北部会.仙台. 2008年9月27日
- 17) 工藤幸司、古本祥三、森雅憲、岡村信行:アルツハイマー病の光技術を用いた診断.第3回日本分子イメージング学会総会・学術集会(2008年定期総会).大宮.2008年5月23日

(国際学会)

- 1) S. Furumoto, N. Okamura, M. Kato, Y. Ishikawa, M. Maruyama, R. Iwata, K. Yanai, M. Higuchi, T. Suhara, Y. Kudo: “A Fluorine-18 Labeled 2-(2-(Thiazol-5-yl)vinyl)benzoxazole

Derivative for In Vivo Imaging of Amyloid Deposits” World Molecular Imaging Congress 2008, Nice (France), September 10-13, 2008.

- 2) Mori M, Okamura N, Furumoto S, Sugi K, Kudo Y, Arai H, Yanai K: Non-invasive detection of amyloid-β deposits by near-infrared fluorescence imaging. XI WORKSHOP ON APOPTOSIS IN BIOLOGY AND MEDICINE. Sendai.2008年9月12日-14日
- 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 Imaging Consortium In “International conference on Alzheimer's disease”.Chicago. 2008年7月26日
- 4) Mori M, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Yanai K, Arai H: Noninvasive detection of Amyloid deposits by near infrared fluorescence probe THK-265. International conference on Alzheimer's disease. Chicago. 2008年7月26日-31日
- 5) 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. International conference on Alzheimer's disease. Chicago. 2008年7月26日-31日
- 6) 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. 55th SNM
 Annual Meeting, New Orleans. 2008年6
 月14日-18日

3. その他

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

特許出願状況

2. 実用新案登録

	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	出願	PCT/JP2008/0610 32	(EN) PET PROBE HAVING ALKOXY GROUP SUBSTITUTED BY FLUORINE AND HYDROXY GROUP	平成 20 年 6 月 17 日	東 北 大 学	工藤幸司 古本祥三 岡村信行

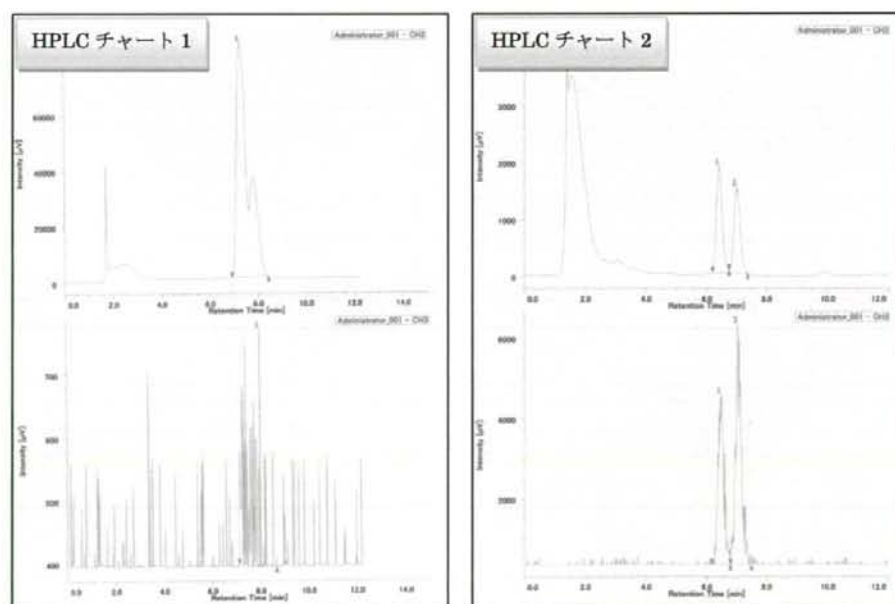
表1 抽出条件検討結果

No	血漿 (mL)	除蛋白	分離条件	抽出率(%)
1	0.5	CH ₃ CN 0.75mL (1.5 eq)	遠心 (2500g, 10分)	>95
2	1.5	CH ₃ CN 2.0mL (1.3 eq)	遠心 (2580g, 10分)	87
3	1.5	CH ₃ CN 1.5mL (1.0 eq)	遠心 (2580g, 10分)	84(82)
4	1.5	1%TCA/CH ₃ CN 1.5mL (1.0 eq)	遠心 (2580g, 10分)	82(81)
5	1.8	CH ₃ CN 2.2mL (1.2 eq)	フィルター	87

表2 除蛋白率(参考:分析資料前処理ハンドブックより)

血漿に対する容量比	0.8	1.0	1.5	2.0
アセトニトリル	88.1%	97.2%	99.4%	99.7%
6%過塩素酸	99.1%	99.1%	99.2%	99.1%

図1 分析HPLCチャート。チャート1:表1サンプルNo5の上清に20mMNaH₂PO₄(1.2mL)を加えて調製、インジェクション量:4 mL。チャート2:上記サンプルNo1と同様条件(ただし18F-FACT(約25μCi)で標品添加なし)で得られた抽出液に20mM NaH₂PO₄(0.75mL)を加えて調製、インジェクション量:約2 mL。



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

分担研究者：岩田 錬¹、青木 康²、新屋 洋²

研究協力者：古本祥三³、石川洋一¹、渡辺利光²

¹ 東北大学サイクロトロン・RI センター、² 住友重機械工業株式会社・量子機器事業部、³ 東北大学加齢医学研究所

[研究要旨]

本研究では、昨年度に完成し臨床診断目的で利用を開始した ^{18}F -標識アミロイドイメージング剤 (^{18}F FACT) の自動合成装置の有用性と信頼性を、本年度約 1 年間の合成実績から評価した。

A. 研究目的

平成 19 年度に開発を完了した超小型の ^{18}F -標識アミロイドイメージング剤 (^{18}F FACT) 自動合成装置の有用性と信頼性を使用実績から評価することを目的に研究を行った。本年度、開発段階で決定した合成反応の諸条件を用いて PET 臨床診断へ供することを目的に ^{18}F FACT を合成し、得られた合成収量とその注射液としての品質から合成装置の有用性を、また合成の再現性から本装置の信頼性を検証し、必要な場合は反応条件の変更と装置の改良を行うことで、ルーチン PET 検査供給に対して信頼性の高い ^{18}F FACT 自動合成装置とすることを目指した。

B. 研究方法

1. 標識反応

図 1 に示す ^{18}F FACT 合成スキームに従い、以下の反応条件を用いて標識反応を行った。

- 前駆体 (THK-762) : 5 mg (9.7 μmol)
- 反応溶媒 : DMSO、1 mL
- Kryptofix 222 : 20 mg
- ^{18}F フッ素イオン : ~29 GBq (800 mCi)
- 反応温度 : 110°C
- 反応時間 : 10 分

前年度に報告したように、前駆体量を 5 mg とすることで安定した ^{18}F フッ素化率 30-45% (^{18}F フッ素イオン 8 GBq を用いた場合) が得られた。一方、 ^{18}F FACT は放射線分解を受けやすいため、使用する ^{18}F フッ素イオンの放射能量を増やすと ^{18}F フッ素化率は減少することが予測された。今

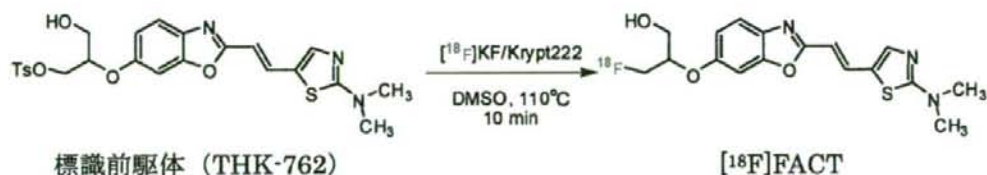
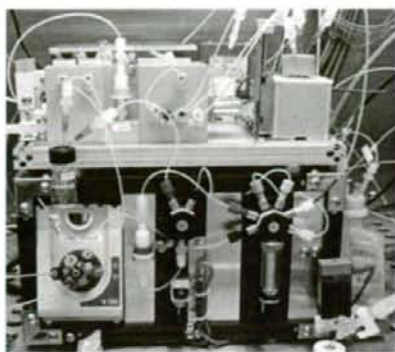
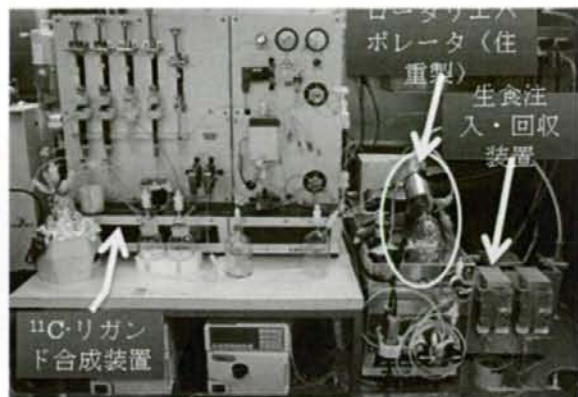


図 1. ^{18}F FACT 合成スキーム



標識合成ユニット



標識化合物精製・製剤化ユニット

図2. [^{18}F]FACT 自動合成システム

回使用した約 29 GBq の [^{18}F] フッ素イオンでは [^{18}F] フッ素化率は約 17% 前後と推定された。

2. [^{18}F]FACT 自動合成システム

[^{18}F]FACT 自動合成システムは東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・サイクロトロン棟1階のPET薬剤合成用クリーンルームに設置されている2つのホットセルを利用して設置した。図2にセットアップ完了時点での合成システムの概観を示す。写真左は、今回開発したミニチュアモジュールを組み込んだ標識合成ユニットであり、小型ホットセルを完全に占有して設置した。写真右は、研究開発用のホットセル内に

ある既存の ^{11}C -標識ラジオリガンド合成システムを示す。標識合成ユニットにより標識合成と HPLC 分離精製された [^{18}F]FACT フラクシオンを右側の ^{11}C -標識ラジオリガンド合成システムに送り、まず固相抽出により HPLC 溶媒を除去し、次にロータリエバポレータで固相抽出カラムからの溶出液を乾固した後、生食に溶解しろ過滅菌してバイアルに集めた。

セットアップ時に見出された重大な問題点は、右側での製剤化の重要な操作であるエバポレータによる減圧留去が従来のものに比べ長時間を要する点であった。留去時間の短縮と回収操作の改善を目的に、新たに張小型ロータリエバポレータを試作して置き換えた。図3はその様子を示す。新しい試作機には、市販の 30 mL 梨型フラスコを使用し、その取り外しを容易にするためロータリ部分が上下する機構を組み込んだ。また、伸縮チューブを採用して、フラスコから生食を回収するためのチューブは、留去時には液面より上に保持され、回収時だけフラスコ底部に伸びて目的物を溶解した生食を吸い上げるようにした。

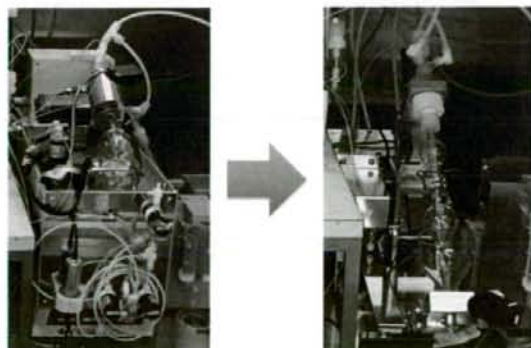


図3. 開発された超小型ロータリエバポレータ

表 1. [^{18}F]FACT 合成成績一覧

Run No	実験日	収量 (MBq)	放射化学的純度 (%)	比放射能 (GBq/mmol)	担体混入量 (nmol/Vial)
1	2008 年 3 月 13 日	1221	98.6	44	27.9
2	2008 年 5 月 15 日	240	99	67	3.6
3	2008 年 6 月 12 日	1317	99	44	30.2
4	2008 年 7 月 10 日	1221	99	29	41.8
5	2008 年 7 月 18 日	288	99	10	30.1
6	2008 年 10 月 2 日	973	99	332	2.9
7	2008 年 10 月 30 日	0			
8	2008 年 11 月 13 日	518	99	121	4.3
9	2008 年 11 月 20 日	1036	98	186	5.5
10	2008 年 11 月 27 日	888	99	143	6.2
11	2009 年 1 月 22 日	821	99	71	11.6
12	2009 年 1 月 29 日	618	99	147	4.2
13	2009 年 2 月 5 日	411	99	145	2.8

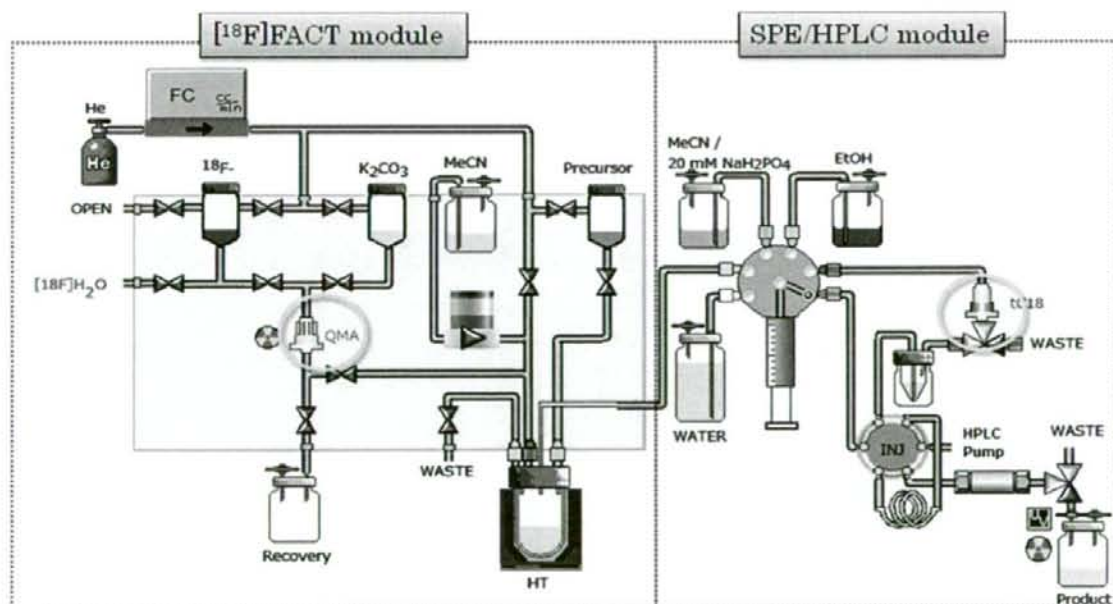


図 4. 標識合成ユニット流路図

C. 研究結果

1. 合成成績

表1に示すように、2008年3月13日に最初の臨床診断用の合成に成功して以来、この1年間に計13回の供給目的の合成を行った。第7回目は合成途中で中止せざるを得なかったため収量がゼロとなった唯一のトラブル発生による失敗であったが、原因は解明され、第8回目以降の合成では完全に回避されている。

2. 照射容器からの銀イオンの混入

第7回目の合成失敗の直接的な原因は、反応混合物をHPLCカラムに注入する前に行う固相抽出精製で、セツパック tC18 カラム(図4の右に○で囲んだ部分)が詰まり、これ以降の合成が不可能になったことである。この詰まりの原因物質は、ターゲット由来の酸化銀だと判明した。

昨年度 ^{18}F FACT用に新たにニオブ製の照射容器(住重製)を導入したが、使用開始後しばらくしてからターゲット圧の異常な上昇が観測されるようになった。図5に示すように、照射開始時からしばらくはほとんど圧力の変動は見られな

いが、15分過ぎから徐々に、あるいは急激に圧力が上昇し照射の中断を余儀なくされた。この照射したターゲット水を用いた ^{18}F FACT 標識合成では、図5の右に示すように、使用した分離精製のセツパック QMA と tC18 の外見から明らかに黒い酸化銀と思われる物質がカラムに捕集されていることが分かる。分光分析結果からこの物質が酸化銀であることが同定され、 ^{18}F フッ素イオン製造用の照射容器で唯一銀が使用されているシール用 O-リングがその発生源と結論された。この O-リングを金製のものに交換することでこの問題は完全に解決された。

3. 比放射能低下

表1に示すように、 ^{18}F FACT の合成終了時点での比放射能は1~5回目までは明らかに低い値であった。この原因として、使用した前駆体 THK-762 に初めから混入している可能性が疑われた(共同研究先である放医研からこの点を指摘された)。合成委託先である田辺 R&D に確認し分析した結果、0.75%の担体の混入が判明したため使用を中止し、第6回目からは新たに合成した前

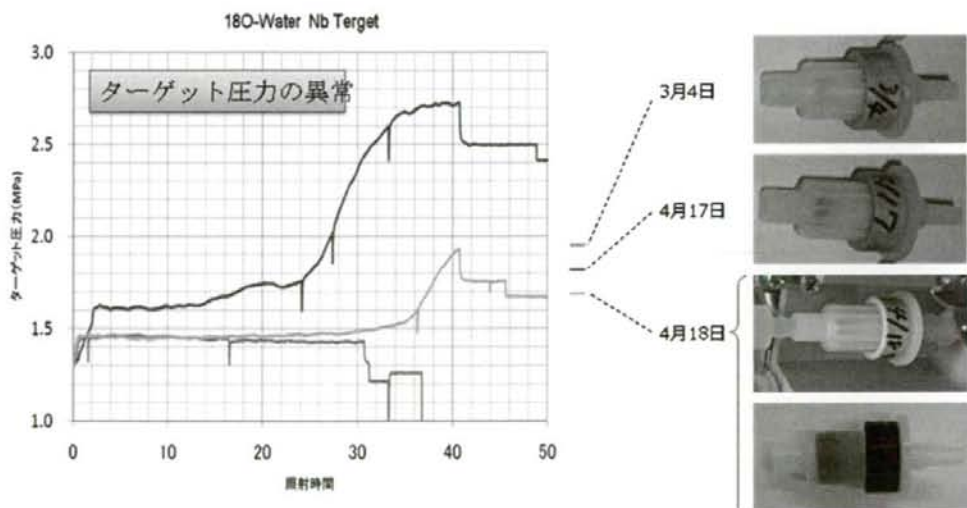


図5. 照射中のターゲット圧の変化と ^{18}F フッ素イオン回収後のセツパックカラムの色変化

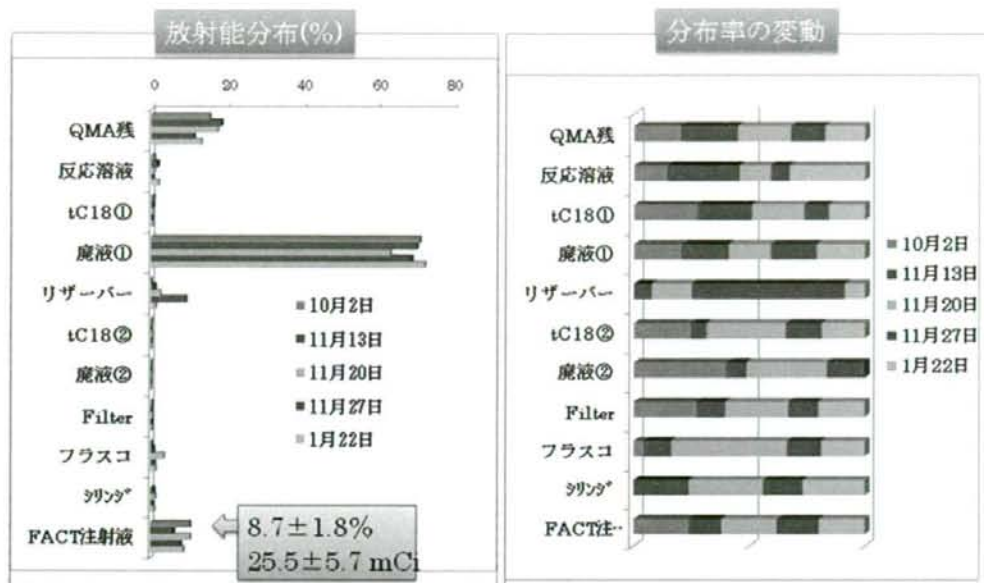


図6. 合成システム内の放射能分布

駆体を用いて標識合成を行い比放射能の大幅な改善を得た。

4. 合成システムにおける ^{18}F の分布

合成収率を求める目的で、合成終了後システム各部における放射能の分布を調べた。図6にその結果を示す。この結果、 ^{18}F FACTの放射化学的収率は $8.7 \pm 1.8\%$ (EOB) (944 ± 211 MBq, EOS)であった。

D. 考察

1年間で13回の ^{18}F FACT合成を行い、1回だけ合成中でのトラブル発生による失敗があった。しかし、この原因は照射容器に由来するものであり、開発した合成ユニットはすべての合成において正常に動作したと言える。前半6回目までの比較的大きな合成収量の変動も酸化銀の混入によるものと考えられ、この問題解決以降の収量は安定した。しかし、その放射化学的収率は当初予想された17%に比べ半分近くも低い値であり、その

主な原因は装置各部位での損失であり、自動化による避けられない要因と考える。しかし、エバポレーフラスコからの回収が不十分で収量の大きな低下につながったケースもあり、改良の余地はある。

^{18}F FACT合成収量は臨床診断利用(2人分)に十分な量であった。また、放射化学的純度および比放射能も臨床診断の基準を満たす高い品質であった。従って、この1年間の使用成績は、我々が開発した ^{18}F FACT自動合成装置がルーチンな使用に耐える信頼性の高いPET薬剤合成装置であることを実証したものと考える。

E. 結論

1年間で全13回の ^{18}F FACT合成を行い、照射容器由来のトラブルによる1回の失敗を除き、すべての合成を成功させた。 ^{18}F FACT合成収量は診断利用に十分であり、またその薬剤としての品質も十分高いものであり、本装置の有用性と信頼性を実証した。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 石川洋一、渡辺利光、岩田 錬、古本祥三：
「新規アミロイドイメージング剤、
[¹⁸F]FACT 小型自動合成装置の開発」、第 48
回日本核医学会総会・千葉市・平成 20 年
10 月 25 日。
- 古本祥三、岡村信行、加藤元久、石川洋一、
丸山将浩、岩田 錬、谷内一彦、樋口真人、
須原哲也、工藤幸司：「フッ素 18 標識アミ
ロイドイメージング剤の開発」、第 48 回日
本核医学会総会・千葉市・平成 20 年 10 月
25 日。
- S. Furumoto, N. Okamura, M. Kato, Y.
Ishikawa, M. Maruyama, R. Iwata, K. Yanai, M.
Higuchi, T. Suhara, Y. Kudo; “A Fluorine-18
Labeled 2-(2-(Thiazol-5-yl)vinyl)benzoxazole
Derivative for In Vivo Imaging of Amyloid
Deposits” World Molecular Imaging Congress
2008(世界分子イメージング学会 2008), ニ
ース(フランス), 平成 20 年 9 月 12 日。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

なし

国立長寿医療センターにおける BF-227PET の臨床 -AD, MCI, 健常者における検討-

分担研究者：伊藤健吾¹

研究協力者：加藤隆司¹，旗野健太郎¹，中村昭範¹，鷺見幸彦²，新畑 豊²，武田章敬²，末永正機²，服部英幸³，吉山顕次³，三浦久幸⁴，前野信久¹，藤原 謙¹，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を長寿医療センターにおいて開始した。健常人ボランティア(NC, normal control)15名、軽度認知障害(MCI, mild cognitive impairment)患者8名、アルツハイマー病(AD, Alzheimer's disease)患者7名に対して[F-18]FDG, [C-11]BF-227 PET検査を実施した。AD患者群では、脳におけるBF-227の洗い出しが遅延して、NC群に比べて高集積を示すことを再確認した。MCI群は、AD群とNC群との間の中間的な集積を示した。

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た。東北大学、東京都老人総合研究所との共通プロトコルに基づいて、アルツハイマー病患者(AD, Alzheimer's disease)、軽度認知障害(MCI, mild cognitive impairment)、健常ボランティア(NC, normal control)のPET検査を実施した。検査数としては少数だが、その検討の結果を報告する。

B. 研究方法

1. 対象とPET, MRI検査

本報告における対象は、NC 15名、MCI患者8名、AD患者7名だった(表1)。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(MMSE, CDR, WMS-R logical memory I, II, ならびに ADAS-Jcog, RCPM (AD,

MCIのみ)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。PET装置は、ECAT EXACT HR47 (Siemens)だった。MRIは、3D-T1, T2の撮像を、静磁場1.5Tの装置(Visart (Toshiba Medical), Avanto (Siemens))で実施した。

表1 被検者

	AD	MCI	NCn15
N(M/F)	7 (3/4)	8 (5/3)	15 (6/9)
Age (year)	73±11	69±10	68±4
Education (year)	12.6±2.6	12.7±2.8	11.1±2.1
ADAS-Jcog	12.0±4.2	7.3±4.9	
MMSE	21.0±3.3	27.5±2.8	28.8±1.2
WMS-R			
Logical-I	7.8±4.1	10.6±5.0	23.1±5.9
Logical-II	0.5±0.8	4.1±3.5	18.5±6.4

2. 画像データ処理

BF-227PET の撮像開始後 20-40 分の加算画像を、3D-T1MRI 画像をから得たパラメータで解剖学的標準化を行った。次に SUV ratio (小脳半球値で基準化した SUV 値) 画像を作成した後、平滑化 (Gaussian filter, FWHM 8mm) した。

健常者 15 例 (NCn15) の画像に対して Leave One Out 処理を行い、BF-227 の高集積 (+) と判断された 4 例 (NCn4) を除外した。残り 11 例を常対照群 (NCn11) として、AD、MCI 各群との間で、spm (statistical parametric mapping) を用いた群間比較 ($p < 0.05$, $ext > 200$) を実施した。

AD > NCn11 の spm 群間比較結果から得た関心領域について、各被検者の SUV ratio 平均値を求め、各群の群間の t 検定と、被検者全体と神経心理学的スコアとの相関関係の検定を行った。

C. 研究結果

AD、MCI、NC の被検者の profile は表 1 の通りである。AD と MCI の間には、年齢、教育歴に有意な差は認められなかった。

BF-227 は、AD 患者群では洗い出しが遅延して、NC 群に比べて高集積を示すことを再確認した。AD、NC とともに遅い相では、白質における集積が皮質より高い値を示した。

関心領域の解析では、NCn11 と比較して、AD 群 ($p = 0.0003$)、MCI 群 ($p = 0.0112$) のそれぞれで有意な集積増加が認められた。spm 解析では、NC 群と比較して AD 群で、頭頂葉～側頭葉、内側前頭葉、後部帯状回～楔前部に集積増加が認められた。MCI 群では、同様の領域により軽度の集積増加が認められた。

AD 群では、BF-227 集積度と、MMSE ($r = -0.416$, $p < 0.022$)、logical memory-II ($r = -0.402$, $p = 0.031$) のスコアとの間に、有意な負の相関が認められた。Logical memory-I との間にも負の相関傾向 ($r = -0.356$, $p = 0.058$) が認められた。

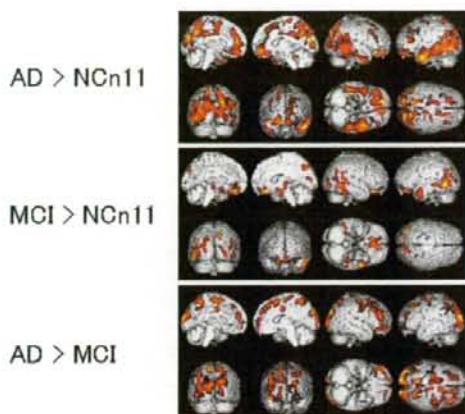


図 1. AD, MCI, NCn11 の spm 群間比較 ($p < 0.05$, $ext > 200$)

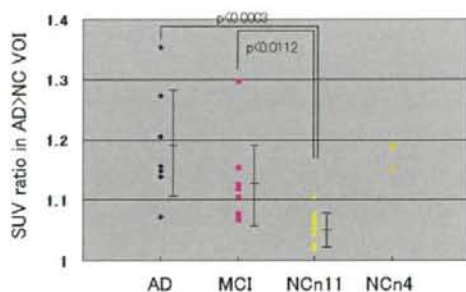


図 2. AD, MCI, NCn11 の SUVR の VOI 値

D. 考察

本研究においても、BF-227 PET は、NC-MCI-AD におけるアミロイド病変を画像化できた、と想像される。AD の偽陰性例、NC の偽陽性例に関しては、さらに検討が必要である。

本結果は、BF-227 の集積が MCI 段階では飽和せず、AD 段階でも病理的進行とともに集積が増加し、その症候に関係することを示唆している。MCI 段階で集積が飽和すると考えられている PIB とは異なる特徴があることを示している。アミロイドブランクでも、BF-227 は、より mature なブ

ラークに結合する。この特性から、MCI から AD、AD 内での進行度診断と治療効果判定に有効である可能性がある。

AD においても白質における集積がより高いことなど、解析の支障になる特徴があり、方法論上の検討の余地がある。

E. 結論

AD 患者においてアミロイドブラーク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。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]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(4): 553-61.

F. 研究発表

1. 論文発表

(1)加藤隆司, 旗野健太郎, 伊藤健吾. 認知症診療における核医学のシンポと課題 -アミロイドイメージング- 特集 核医学の最前線. 映像情報 Medical 40(11):976-979, 2008.

2. 学会発表

(1)伊藤健吾, 千田道雄, 石井一成, 石井賢二, 加藤隆司, 福山秀直, 尾内康臣, 目黒兼一. MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 (SEAD-J) -登録データの初期解析結果- 第 48 回日本核医学会学術総会 2008 年 10 月 24-26 (25)日 幕張メッセ 千葉県美浜区

中瀬 2-1

(2)加藤隆司, 伊藤健吾, 旗野健太郎, 新畑 豊, 加藤力雄, 岡村信行, 谷内一彦. [C-11]BF-227 PET アミロイドイメージングの長寿医療センターにおける初期検討. 第 48 回日本核医学会学術総会 2008 年 10 月 24-26 (25)日 幕張メッセ 千葉県美浜区中瀬 2-1

(3)清水敬二, 千田道雄, 石井一成, 石井賢二, 加藤隆司, 松本圭一, 伊藤健吾. MCI を対象とする早期診断に関する多施設共同研究(SEAD-J)における PET 画像の中央読影. 第 48 回日本核医学会学術総会 2008 年 10 月 24-26 (25)日 幕張メッセ 千葉県美浜区中瀬 2-1.

(4)加藤隆司, 伊藤健吾, 旗野健太郎. 長寿医療センターにおける BF-227 臨床試験. 厚生労働科学研究費補助金・萌芽的先端医療技術推進研究事業 「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」 班会議 2009 年 1 月 24 日 仙台駅前 JAL CITY Hotel 宮城県仙台市

(5)加藤隆司, 伊藤健吾, 旗野健太郎. [C-11]BF-227 PET によるアミロイドイメージング: アルツハイマー病, 軽度認知障害における検討 第 13 回ニューロイメージングカンファレンス 2009 年 2 月 7 日 名古屋国際ホテル 名古屋市

(6)伊藤健吾, 加藤隆司 認知症の診断と根本治療薬の開発に貢献する PET イメージング. 第 46 回脳の医学・生物学研究会 2009 年 2 月 23 日 名古屋大学医学部 名古屋市

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

臨床使用を目指した $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 及び $[^{18}\text{F}]\text{BF-227}$ の合成

分担研究者：石渡喜一¹

研究協力者：林 薫平¹、豊原 潤²、渡辺利光³

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、²千葉大学 社会精神保健教育研究センター 病態解析研究部門、³住友重機械工業株式会社

[研究要旨]

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普及するには、半減期の比較的長い ^{18}F -標識プローベ合成を普及できるかにかかっている。これまでに本研究班で開発された ^{18}F -標識 FACT 自動合成装置を試験し、仕様、安定性、信頼性を確認した。また、既存の ^{18}F -標識合成装置によっても臨床使用対応の $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の合成ができることも明らかにした。これらの結果は、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ はアルツハイマー病の超早期診断法を普及するうえで有用なプローベとなることを示している。

A. 研究目的

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普及するには、半減期の比較的長い ^{18}F -標識プローベが必須であり、その合成を普及できるかにかかっている。平成19年度に本研究班の工藤・岡村ら前臨床評価した $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ を、岩田・青木らが開発した ^{18}F -標識 FACT 自動合成装置により合成することにより、装置の仕様、安定性、信頼性を検討した。また、既に何らかの ^{18}F -標識合成が可能な装置を設置している施設では、その装置による $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の合成ができるかどうか、普及の鍵であることから、分担者の施設の合成装置により、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 臨床使用を前提として合成及び品質管理を行った。

B. 研究方法

b) $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 及び $[^{18}\text{F}]\text{BF-227}$ 合成

^{18}F -標識 FACT 自動合成装置は、本研究班の岩

田・青木らが開発したものを導入し、本研究班の平成19年度の報告に基づいて $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 合成を行った¹⁾。その主な反応行程は、サイクロトロン各反応で製造した ^{18}F イオンの単離、 ^{18}F イオンとクリプトフィックス(K222)コンプレックスの乾燥、 FACT トシル体のフッ素化、Sep-Pakカートリッジでの反応液の予備精製、HPLCによる目的物の $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 分離精製である。得られた $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 画分を既設の装置により注射剤化した。

分担者の施設に設置されていた多目的合成装置（住友重機械工業社製）による合成では、基本的に $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 標識合成装置と同じ行程で実現できるように、各反応工程の時間、加熱や冷却、窒素気流の流速、液相量など詳細に諸条件を設定して、合成を行った。

C. 研究結果

^{18}F -標識 FACT 自動合成装置では、昨年本研究班の岩田・青木らの報告に準じて $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ を

合成することが確認された。多目的合成装置では、 $^{18}\text{F}/\text{K}222$ コンプレックスの乾燥を確実にすること、フッ素置換反応での無水条件を保つことで合成が可能であった。また、3ロットについては、臨床使用を前提とした放射化学的純度試験、パイロジェン試験や無菌試験などの品質管理試験も実施した。放射化学的収率は12%程度とこれまでの報告値と比較して低めであったが、 ^{18}F イオンの製造量（サイクロトロン照射量）を増やすことで、十分臨床使用に対応できる。

多目的装置を使用した $^{18}\text{F}[\text{BF}-227]$ 合成では、Sep-Pak カートリッジによる予備精製で、 $^{18}\text{F}[\text{FACT}]$ に比較して不純物除去の条件を強くすることで、同様な操作で合成が可能であった。放射化学的収率は35%程度に達し、 $^{18}\text{F}[\text{FACT}]$ に比較して良好であった。

D. 考察

本研究で岩田・青木らが平成19年度に開発した ^{18}F -標識 FACT 自動合成装置を使用し、分担研究者の施設でも再現的に $^{18}\text{F}[\text{FACT}]$ が合成できた。本装置は使用方法が簡単で、かつ性能が安定していることが確認されたことから、 $^{18}\text{F}[\text{FACT}]$ 合成に必ずしも放射性薬剤合成の専門家を必要としないと考えられる。従って、本装置で標識合成する $^{18}\text{F}[\text{FACT}]$ を使用したアミロイドイメージング診断法は、病院等の多くの PET 診療機関に普及することが期待できる。また、分担者の施設に設置されていた多目的合成装置（住友重機械工業社製）によっても、 $^{18}\text{F}[\text{FACT}]$ や $^{18}\text{F}[\text{BF}-227]$ を合成できることが示されたことにより、施設によっては $^{18}\text{F}[\text{FACT}]$ 合成に専用装置を導入せずに、 $^{18}\text{F}[\text{FACT}]$ によるアミロイドイメージング診断法が可能であることが明らかになった。

E. 結論

アミロイドイメージング診断法の普及を図る

時、アミロイドプローブとして合成的には $^{18}\text{F}[\text{FACT}]$ が BF227 に代わりうる。 ^{18}F -標識 FACT 自動合成装置は信頼性が高く、その目的を達することが期待された。

[参考文献]

1. 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

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

石井賢二, MCI の画像診断を考える-PIB-PET による画像診断の将来-。アルツハイマー病研究会, 東京, 2008.4.5

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。PET アミロイドプローブ $^{11}\text{C}[\text{PIB}]$ $^{11}\text{C}[\text{BF}227]$ の比較検討。第49回日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17

石井賢二. PET による認知症診断. 富山臨床核医学研究会, 富山 2008.9.26

石井賢二. アミロイドイメージングの臨床. 第27回日本認知症学会シンポジウム. 前橋 2008.10.10

石井賢二. PETによる脳画像診断. 第20回日本脳循環代謝学会, 東京, 2008.11.

石井賢二. 脳 PET の現状と展望-神経内科の立場より. 第38回日本臨床神経生理学会講演, 神戸, 2008.11.13

石井賢二、橋本昌也、木村裕一、織田圭一、坂田宗之、川崎敬一、石橋賢士、石川雅智、石渡喜一、岡村信行、谷内一彦。アミロイドプローブ $^{11}\text{C}[\text{PIB}]$ と $^{11}\text{C}[\text{BF}-227]$ の直接比較-FDG と VBMとの相関。第48回日本核医学会学術総会,

千葉, 2008.10.24-26

Kenji Ishii, Masaya Hashimoto, Yuichi Kimura, Muneyuki Sakata, Keiichi Oda, Keiichi Kawasaki, Kiichi Ishiwata, Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai. Direct comparison of in vivo accumulation of ^{11}C -PIB and ^{11}C -BF227 in Alzheimer's disease. Alzheimer's Imaging Consortium, Chicago, 2008.7.26-2008.7.26

Kenji Ishii, Masaya Hashimoto, Yuichi Kimura, Muneyuki Sakata, Keiichi Oda, Keiichi Kawasaki, Kiichi Ishiwata, Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai. Direct comparison of in vivo accumulation of ^{11}C -PIB and ^{11}C -BF227 in Alzheimer's disease. International Conference on Alzheimer's Disease, Chicago, 2008.7.26-31

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。

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表 (H20年度)

雑誌

発表者名	論文タイトル	発表誌名(略名)	巻号	開始-終了頁	出版年
Okamura N, Furumoto S, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y	Imaging amyloid pathology in the living brain.	Curr Med Imaging Rev	4	56-62	2008
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.	65	472-479	2008
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.	8	126-131	2008
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.	107	167-174	2008
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.	23	139-150	2008
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
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
谷内一彦, 須原哲也	序にかえて「脳の核医学分子イメージング」	臨床放射線	53(7)	845-848	2008
谷内一彦, 岡村信行	分子イメージング研究におけるPETの現状と今後の展望:アルツハイマー病を中心に	Medical Now	65	p8-12	2009
古本祥三, 工藤幸司	アミロイド斑の可視化によるアルツハイマー病の早期診断	Isotope News	655	2-6	2008
荒井啓行, 工藤幸司	アルツハイマー病治療の現状と近未来像	細胞	40	17-20	2008
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	Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Human	19	12-17	2008
工藤幸司, 古本祥三, 岡村信行	アミロイド画像化用プローブ	日本臨床	66	300-306	2008
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	288-292	2008

岡村信行、古本祥三、 工藤幸司	アミロイドイメージング	分子精神薬理	2	188-190	2008
石井賢二	ポジトロン断層法 (PET) の現状と 展望	Medical Technology	37	241-247	2009
石井賢二	MCIの画像診断を考える-PIB-PETに よる画像診断の将来-	老年精神医学雑誌	20	55-60	2009
石井賢二	アミロイドイメージング	Clinical Neuroscience	27	108-109	2009
石井賢二	前頭側頭型認知症の機能画像診断	Geriatric Medicine	46	1096-1103	2009
石井賢二	アミロイドイメージングのインパ クトと今後の展望	映像情報Medical	40	730-732	2008
加藤隆司、旗野健太 郎、伊藤健吾	認知症診療における核医学のシンボ と課題 -アミロイドイメージング- 特集 核医学の最前線.	映像情報Medical	40	976-979	2008
伊藤健吾	PET/SPCETによるアルツハイマー病 の診断を目的とした臨床試験	臨床放射線	53	885-892	2008
伊藤健吾、加藤隆司、新 畑豊、鷺見幸彦	アルツハイマー病の早期画像診断	BIOClinica2008	23(8)	714-720	2008
伊藤健吾	アルツハイマー病と脳核医学—最近	東北脳循環カンファ レンス	14	5-9	2008