

2008/2007A.B

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業：ナノメディシン分野

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20年度 総括研究報告書  
総 合 研 究 報 告 書

主任研究者 谷内 一彦

平成21年(2009年) 4月

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業：ナノメディシン分野

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

総合研究報告書

主任研究者 谷内 一彦

平成21年(2009年) 4月

# 目 次

I. 総合研究報告書	
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	155
谷内 一彦	
II. 総合分担研究報告書	
1. 「アルツハイマー病の早期診断を目的としたアミロイドイメージング用 PETプローブ [ $^{11}\text{C}$ ] BF-227, FACTの開発」	169
岡村信行	
2. 「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—」	179
伊藤 健吾	
3. 「臨床例での [ $^{11}\text{C}$ ] BF-227 と [ $^{11}\text{C}$ ] PIB の比較研究」	185
石渡 喜一	
4. 「PET診断利用を目的とした $^{18}\text{F}$ -標識FACT自動合成装置の開発」	194
岩田 錬・青木 康	
5. 「多施設共同試験を目的とした普及型 $^{18}\text{F}$ -標識FACT自動合成装置の製造」	204
青木 康	
6. 「臨床応用を目的とした実用的アミロイド画像化プローブの開発」	208
工藤 幸司・岡村 信行・岩田 錬	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	229
IV. 研究成果の刊行物・別刷	235

# 総合総括研究報告

## 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

研究代表者 谷内一彦 東北大学大学院医学系研究科・教授

[研究要旨]アルツハイマー病 (AD) の特徴的な病理所見変化は、老人斑 (A $\beta$ ) と神経原線維変化の蓄積であり、特に老人斑は認知症の初期症状が現れる数十年前から蓄積が始まる。アミロイド仮説が正しければ AD の進行を完全に抑止する根本的治療薬の開発が可能である。さらに分子イメージング法による A $\beta$  の可視化 (アミロイドイメージング) により、AD の診断精度が向上するばかりでなく、無症候段階での AD の発症予知も可能になり、脳ドックへの応用と予防的治療介入で AD 患者数の減少に結びつくことが期待されている。アミロイドイメージングは AD 治療薬の新たな薬効評価系としても期待されている。我々は日本国内に特許のある benzoxazole 誘導体を開発し、AD 超早期診断法の開発と普及をおこなった。このうち BF-227 と関連する benzoxazole 誘導体は日本国内に特許があり、A $\beta$  非蓄積部位における非特異的集積が少なく、他の競合プローブと同様の成績を収めている。本研究は、東北大学、国立長寿医療センター、東京都老人総合研究所による多施設共同臨床試験により、東北大学研究グループが今まで開発してきたアミロイド標識薬剤 [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 とその  $^{18}\text{F}$ -標識体である [ $^{18}\text{F}$ ]FACT (Fluorinated Amyloid Imaging Compound of Tohoku University) を用いて臨床研究を 3 施設共同にて行い、アミロイド A $\beta$  蛋白の非侵襲的分子イメージング測定法を確立し普及させる。 [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 (半減期 20 分) によるアミロイド・イメージングでは 3 施設合計で 140 症例以上においてその有用性を検証できた。また普及に適した [ $^{18}\text{F}$ ]FACT (半減期 110 分) の臨床研究ではほぼ期待通りの結果が蓄積されつつある。Benzoxazole 誘導体 ([ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 あるいは [ $^{18}\text{F}$ ]FACT) の結合特性は国際的によく使われる [ $^{11}\text{C}$ ]PIB とは異なる特徴も明らかになっている。また東北大学と連携大学院を組織する放射線医学総合研究所や団法人脳神経疾患研究所・附属南東北病院において Benzoxazole 誘導体 ([ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 あるいは [ $^{18}\text{F}$ ]FACT) を用いた臨床試験を開始した。3 年間の研究内容は以下の通りである。1) [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 を用いた東北大学、東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターの 3 施設共同臨床試験の実施。2) 半減期の長い [ $^{18}\text{F}$ ]FACT の臨床試験の実施。3) 超小型 [ $^{18}\text{F}$ ]FACT 自動標識合成装置の製品化。

研究分担者：

岡村信行（東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野・講師）、伊藤健吾（国立長寿医療センター研究所・長寿脳科学研究部・部長）、石渡喜一（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・研究副部長）、工藤幸司（東北大学未来医工学治療開発センター 前臨床応用部門・教授）、岩田錬（東北大学・サイクロトロン RI センター・教授）、青木康（住友重機械工業

株・主席技師）、新屋洋（住友重機械工業株・主任技師）

### A. 研究目的

最近の画像医学の進歩は目覚ましく、構造、機能、分子が定量的にイメージングできる時代になっている。また最近では小動物用の MRI, CT, PET, optical imaging 測定装置が市販されて基礎研究から臨床研究へ効率よく展開ができるようになって

た。分子イメージング法とは、生体内のタンパク量や酵素活性、遺伝子の発現レベルなどをin vivoで可視化する技術であり、病態解明や臨床検査、薬効評価など様々な分野に応用されている。ヒト個体レベルでの評価においては、生体内分子に特異的に結合するプローブをポジトロン放出核種で標識し、ポジトロン断層撮影法(PET)でその空間分布を体外計測するのが代表的な手法である。PETは3次元画像情報を定量的かつ超高感度に入手できることが利点であり、生体組織内のフェントモル濃度のプローブの対外からの検出を可能とする。さらに小動物と同じプローブで臨床試験を実施することが可能であることも利点である。最近では、アルツハイマー病などの神経疾患の脳内に特異的に蓄積する異常タンパクの定量化や遺伝子発現量の解析による遺伝子治療の効果判定などにも活用されている。また新規化合物のヒト体内における挙動をin vivoで評価できることから、医薬品開発における新たなツールとして、ビッグ・ファーマを中心に創薬分野への導入も積極的に進んでいる。このようにPETの利用は核医学・放射線の領域を超えて、生命科学全体に波及している。

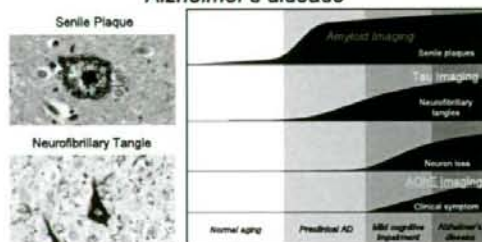
認知症の患者数はわが国で110万人、全世界では2430万人と推定されている。30年後には現在の3倍にまで増加すると見込まれ、予防・治療法の開発が急務である。アルツハイマー病(AD)は認知症の過半数を占める最大の原因疾患であることからその早期診断法や治療法の研究は活発に行われている。アルツハイマー病の成因仮説として、コリン仮説、神経伝達物質仮説、アミロイド仮説、カルシウム仮説などが提唱され、それに基づいて治療薬の開発が行われている。コリン仮説や神経伝達物質仮説に基づいてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬(ドネペジル、ガラントミン、リバスチグミン、タクリン)とグルタミン酸NMDA受容体非競合的阻害薬(メマンチン)

が治療薬として使用されている。

ADの特徴的な病理所見変化は、老人斑(A $\beta$ )と神経原線維変化の蓄積であり、特に老人斑は認知症の初期症状が現れる数十年前から蓄積が始まる。アミロイド仮説が正しければADの進行を完全に抑止する根本的治療薬の開発が可能である(図1)。さらに分子イメージング法によるA $\beta$ の可視化(アミロイド・イメージング)により、ADの診断精度が向上するばかりでなく、無症候段階でのADの発症予知も可能になり、脳ドックへの応用と予防的治療介入でAD患者数の減少に結びつくことが期待されている。アミロイド・イメージングはAD治療薬の新たな薬効評価系としても期待されている。

図1.

#### アルツハイマー病の分子イメージング研究 Neuropathological characteristics of Alzheimer's disease



当研究グループは(株)ビーエフ研究所との共同研究を通じて、老人斑、神経原線維変化の生体画像化に必須とされるプローブ化合物群の開発に成功した。その最適化プローブである<sup>11</sup>C標識BF-227やその関連標識体[<sup>18</sup>F]FACT: (Fluorinated Amyloid Imaging Compound of Tohoku University)を用いた探索的臨床試験を、東北大学、東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターの三施設共同で行った(図2)。初期AD患者やMCI(Mild Cognitive Impairment)でプローブの集積異常を確認しており、本プローブがADの超早期診断に有用であることを示している。多施設共同研究によって多数の患者を対象とした臨床試験を進められ

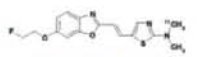
ば、本プローブのAD診断における有用性と信頼性がさらに証明される。また普及を図るためには株式会社友重機械と共同で $[^{18}\text{F}]$ 標識プローブの超小型自動標識合成装置を開発することとした。超小型装置の開発によりどのPET施設でもアミロイド・イメージングが可能になる。本研究はADの発症前診断や予防に繋がる画期的な技術開発に関する研究であり、その社会的意義は極めて大きい。

図2.

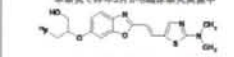
厚生労働科学研究費補助金・萌芽的先進医療技術推進研究事業  
PETを用いた多施設共同臨床試験によるアルツハイマー病の超  
早期診断法の確立と普及

本研究は、アルツハイマー病の超早期診断法として期待されているアミロイド・イメージングの3施設共同臨床試験(東北大、老人研、長寿研)を国内特許の化合物を用いて行ない、軽度認知障害(MCI)段階でのADの超早期診断に関する高いレベルのエビデンスを確立する。また $[^{18}\text{F}]$ 標識化合物の超小型合成装置を開発してアミロイド・イメージングの普及を図ることを最終目的とする。

特徴1:  $[^{11}\text{C}]$ BF-227を用いたアミロイドイメージング法の3施設共同臨床試験  
特徴2:  $[^{11}\text{C}]$ アミロイドイメージング剤によるADの超早期・先端的診断法の確立  
特徴3:  $[^{18}\text{F}]$ 自動標識合成装置の超小型化によるアミロイドイメージングの普及  
特徴4: 3施設以外の日本国内外PET研究機関との連携による共同研究の推進



$[^{11}\text{C}]$ BF-227(半減期20分)  
3施設で共同臨床試験実施中  
(本研究で約140症例以上の実績)



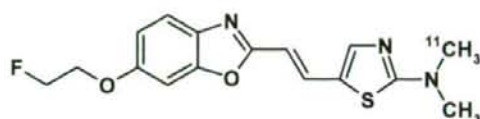
$[^{18}\text{F}]$ FACT(半減期110分)  
[Fluorinated Amyloid Imaging Compound of Tohoku University]  
本研究で昨年3月から臨床研究実施中

## B. 研究方法

### 1. $[^{11}\text{C}]$ BF-227 (図3) を用いた東北大学、東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターの3施設共同臨床試験

多施設共同臨床試験を円滑に行うために、東北大学、東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターの研究グループで共通プロトコルの作成して、各施設における倫理委員会の承認後に多施設共同を実施した。そのプロトコールは大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMIN-CTR)の臨床試験として登録されている(UMIN00000558)。平成21年1月24日において、東北大学83例、東京都老人総合研究所12例、国立長寿医療センター46例(AD10例、MCI11例、正常14例、FTD1例)の総計141名の被験者において $[^{11}\text{C}]$ BF-227(図3)のPET検査を行った。

図3. BF-227の構造



$[^{11}\text{C}]$ BF-227(半減期20分)

さらに競合プローブである $[^{11}\text{C}]$ PIBと $[^{11}\text{C}]$ BF-227の両方を用いて臨床試験を行っている東京都老人総合研究所にて比較臨床試験を実施した。また $[^{11}\text{C}]$ BF-227-PETによるアミロイド・イメージングを用いた脳ドッグを創生するために、財団法人脳神経疾患研究所・附属南東北病院との研究打ち合わせをおこなった。

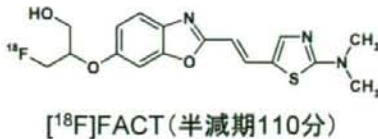
### 2. アミロイドイメージング用新規 $[^{18}\text{F}]$ FACTの開発と臨床試験(図4)

動物(主にトランスジェニックマウス)やアルツハイマー病脳を用いて benzoxazole 誘導体である FACT 東北大学の機関特許)を $[^{18}\text{F}]$ 標識して前臨床試験を行った。標識合成法は東北大学で確立して、主にマウスで体内動態の評価を行った。その一部は現在開発中の小動物用半導体PETを用いて評価した。また放射線医学総合研究所と東北大学の連携研究により、トランスジェニックマウス(小動物用 $\mu$ PETイメージング)とサルを用いて $[^{18}\text{F}]$ FACTの前臨床評価を行った。FACT自身の毒性試験について、マイクロドーズ概念を取り入れて、急性毒性、2週間亜急性毒性試験を外部機関(三菱化学安全科学研究所)に委託した。さらにと $[^{18}\text{F}]$ FACT最終注射液について急性毒性試験を外部機関(三菱化学安全科学研究所)に委託した。その結果を基に東北大学大学院医学系研究科・倫理委員会への申請し、審議の結果承認された。

東北大学において benzoxazole 誘導体の F-18 標識体である FACT(東北大学の機関特許)を用いて臨床試験を行った。健康高齢者6名(平均年齢68歳)、AD患者9名、MCI患者2名、診断未確

定 2 名の計 19 名を対象として実施した。また放射線医学総合研究所と東北大学の連携研究により、放射線医学総合研究所でも FACT による臨床研究を平成 21 年 2 月から開始した。

図 4. FACT の構造

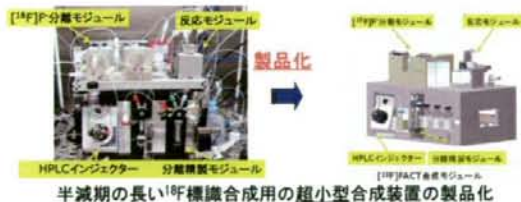


(Fluorinated Amyloid Imaging Compound of Tohoku University)

### 3. 超小型<sup>18</sup>F FACT 自動標識合成装置の実用化と東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターにおける標識合成

東北大学で確立した<sup>18</sup>F FACT 標識合成法を用いた超小型<sup>18</sup>F FACT 自動標識合成装置を東北大学と住友重機械工業株式会社と共同で試作し、製品化した (図 5)。完成した製品を東京都老人総合研究所と国立長寿医療センター 2 箇所への導入し、セットアップ後に<sup>18</sup>F FACT の標識合成を行い、多施設共同臨床試験の開始準備を行った。

図 5. 超小型自動合成装置の開発



## C. 研究結果

### 1. [<sup>11</sup>C]BF-227 を用いた東北大学、東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターの 3 施設共同臨床試験

図 6 に 3 施設合計の臨床試験の症例数と東北大学における 83 症例の内訳を示す。現在までにどの施設でも有害事象は報告されておらず、開始以来安全に臨床試験を継続している。これは PET に

よる検査がマイクロドーズであることに起因している。

東北大・老人研・長寿研の 3 施設で得られたデータを比較すると基本的に同じデータが得られている。どの施設の PET 機種や方法を用いても健康老年 < MCI < AD の順にしたがって [<sup>11</sup>C]BF-227 結合が増加する。しかし施設間で多少の違いがあり、他施設のデータとの互換性には十分に注意を要する。今後どのように補正するか検討が必要である。

図 6. 3 施設における症例数

### [<sup>11</sup>C]BF-227 を用いた多施設共同臨床試験の現状

東北大学	: 83 名 (内訳下記)
国立長寿医療センター	: 46 名 (AD 10 例, MCI 11 例, 正常 14 例, FTD 1 例)
東京都老人総合研究所	: 12 名 (同一症例での [ <sup>11</sup> C]PIB との比較を含む)
計	: 141 名 (2009 年 1 月 24 日現在)

### 東北大学での [<sup>11</sup>C]BF-227-PET 検査 83 名の内訳

健康人	22 名	参考: 2008 年 3 月から [ <sup>18</sup> F]FACT を用いた PET 検査を 19 名 (うち健康人 6 名、アルツハイマー病 9 名、MCI 2 名、診断未確定 2 名) で実施
軽度認知障害 (MCI)	22 名	
アルツハイマー病	22 名	
レビー小体型認知症	3 名	
前頭側頭型認知症	1 名	
プリオン病	5 名	
多系統萎縮症	8 名	

PET による PET-イメージングはマイクロドーズでも可能にして、現在まで臨床試験の有害事象は認められていない

図 7 に健康成人被験者、MCI 症例、AD 患者、DLB 症例での加算画像を示す。MCI の一部、AD、DLB で高い集積があり、アミロイド蓄積を非侵襲的に計測できた。MCI 症例で高い集積のある例とな例があり、MCI の段階での超早期診断の可能性を示している。

図 7. [<sup>11</sup>C]BF-227-PET (20-40 分加算像)

### [<sup>11</sup>C]BF-227 投与後 20~40 分の加算画像

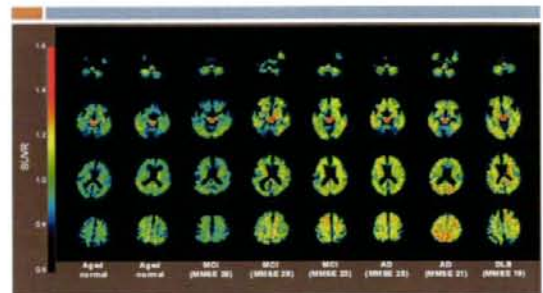
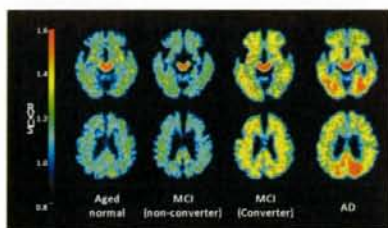




図8にMCI、AD症例の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ の結果を示す。MCI症例で高い集積のある例とない例があり、MCIの段階で高い集積を示す群は経過中にADに進行した(MCI converter)。 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ の集積の少ない群はMCIに留まる傾向が認められた(MCI non-converter)。本研究は $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ によるアミロイド・イメージングによりMCIの段階での超早期診断が可能であり、長期にわたる継続的研究が必要である。

図8. MCI converter、non-converterの比較

$[^{11}\text{C}]\text{BF227}$ 投与後20~40分の加算画像  
(MCI converter, non-converterの比較)



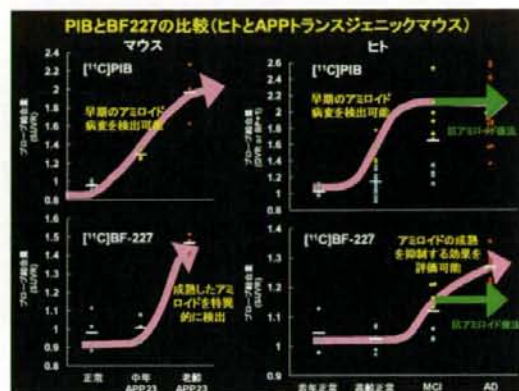
1年以上経過観察を行ったMCI 14症例中、7名がADへ進行(converter)、7名がMCIに留まる(non-converter)

$[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ と $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ の比較臨床試験を東京都老人総合研究所で実施した。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とも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。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、PIBはより親和性が高く、早期に検出できるが疑陽性も多い(図9)。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場合に異なる情報となる可能性がある。

さらに $[^{11}\text{C}]\text{BF-227-PET}$ によるアミロイド・イメージングを用いた脳ドッグについて、財団法人脳神経疾患研究所との研究打ち合わせをおこない、9月から $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ を用いた臨床研究を南東北病院で開始した。既に20症例以上の被験者でPET

イメージングを行い、その有用性を検証できた。共同研究契約を結び、平成21年度から脳ドッグへの普及と応用を目指している。

図9. PIBとBF227の違い



(放医研・樋口真人博士作図)

## 2. アミロイド・イメージング用新規 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の開発と臨床試験

半減期の短い $[^{11}\text{C}]$ 標識プローブから $[^{18}\text{F}]$ 標識 benzoxazole 誘導体プローブへの展開を図るために、新規 $^{18}\text{F}$ -化合物の基礎開発を行った。脳からの排出が早くしかも脱フッ素の生じない化合物をスクリーニングし、脳からの排出が早くしかも脱フッ素の生じない $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ を選択した。さらに小動物用半導体PET (finePET<sup>®</sup>)とAPPトランスジェニックマウスを用いて評価し、野生型と比較してAPPトランスジェニックマウスに優位に高い蓄積が認められた(図10)。

図10.  $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の前臨床試験

### $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の前臨床試験



被曝線量測定、化合物自身の急性・2週間亜急性毒性試験・変異原性試験、 $[^{18}\text{F}]$ 最終製品の急性毒性試験を実施  
3月から東北大学で $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の探索的臨床試験を実施

被曝量の測定や化合物自身の単回急性毒性試験（1 mg/kg 静脈内投与）と亜急性毒性試験（25 μg/kg 静脈内投与；2 週間反復投与）を外部委託し、特に明確な毒性は観察されていない。さらに [<sup>18</sup>F]FACT 最終注射液の単回急性毒性試験でも毒性は観察されなかった。以上の結果を元に倫理委員会等への申請資料を作成した。資料は以下の通りである。[<sup>18</sup>F]FACT 標識合成手順書、[<sup>18</sup>F]FACT 薬剤基準書、[<sup>18</sup>F]FACT 合成試験報告書、[<sup>18</sup>F]FACT 製造記録、[<sup>18</sup>F]FACT 無菌試験結果報告書、FACT（化合物-763）の細菌を用いる復帰突然変異スクリーニング試験、FACT（763）のマウスを用いた静脈内投与による単回投与毒性試験、FACT（763）のマウスを用いた静脈内投与による2週間反復投与毒性試験などである。

半減期の短い [<sup>11</sup>C]標識プローブ（半減期 20 分）から [<sup>18</sup>F]標識 benzoxazole 誘導体プローブ（半減期 110 分）への展開を図るために、[<sup>18</sup>F]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（図 1 1）。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 [<sup>18</sup>F]FACT SUVR は 健常人に比べ平均 17-18%上昇していた。同一被検者で [<sup>18</sup>F]FACT-PET と [<sup>11</sup>C]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（図 1 2）。以上の結果から [<sup>18</sup>F]FACT を用いた PET 検査は、[<sup>11</sup>C]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。東北大学のほか放射線医学総合研究所においても FACT の臨床試験を開始している。

また [<sup>11</sup>C]PIB-PET を世界で最多症例数を行い、っているメルボルン大学の Victor L. Villemagne 博士、Roberto Cappai 博士、Colin L. Masters 教授と情報交換を積極的に行った。さらに米国で F-18 化合物の臨床試験を実施している Avid Radiopharmaceuticals の CEO である Daniel

Skovronsky 博士とも情報交換をおこなっている。

図 1 1. FACT の PET イメージ

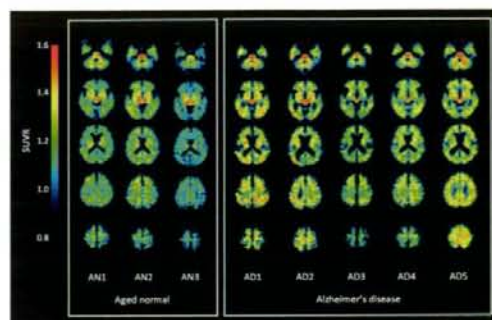
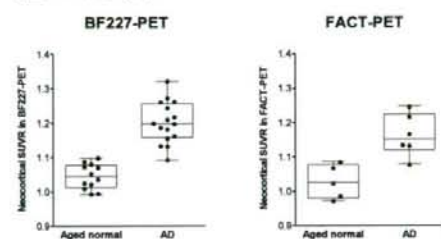


図 1 2. [<sup>11</sup>C]BF-227 と [<sup>18</sup>F]FACT の比較

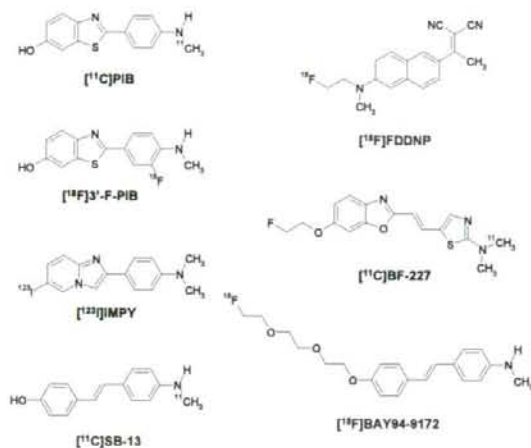
## 大脳皮質における平均SUVR値の比較



### 3. 超小型 [<sup>18</sup>F] FACT 自動標識合成装置の実用化と東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターにおける標識合成

多施設共同臨床試験を行うためには超小型の [<sup>18</sup>F]自動合成装置が必須である。東北大学で使用している超小型 [<sup>18</sup>F]自動標識合成装置のプロトタイプを製品化して、[<sup>18</sup>F]FACT の製造試験を老人研と長寿研において実施した。本研究で製品化した超小型自動合成装置で収率よく [<sup>18</sup>F]FACT を合成することができた。東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターにおける [<sup>18</sup>F]FACT 多施設共同臨床試験の実施する準備を終了した。また本研究とは関連がないが、放射線医学総合研究所で [<sup>18</sup>F]FACT の臨床試験を平成 21 年 2 月から開始して、東北大学で得られた結果を検証し、さらに将来に発展させることが可能である。

図 13. 世界で臨床使用されているアミロイド・イメーシング用プローブ剤



#### D. 考察

平成 17 年 7 月から東北大学で $[^{11}\text{C}]$ BF-227 を用いた臨床研究を開始し、さらにその後東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターでも臨床応用され、すでに 140 症例以上の実績がある。健常高齢者と AD 患者で比較すると、AD 患者では線維化した A $\beta$  の沈着しやすい大脳皮質領域で $[^{11}\text{C}]$ BF-227 のクリアランスが遅延する。一方、線維化 A $\beta$  の沈着しない小脳では健常高齢者と AD 患者間でクリアランスに差を認めない。BF227-PET と FDG-PET の画像を比較すると AD 症例では、側頭—頭頂領域での変化が両者で共通して観察され、BF227 の集積上昇部位における糖代謝低下を確認することが可能である。これらの領域における両者の集積量は有意な逆相関を示す。健常高齢者における投与後 20-40 分の SUVR 画像では大脳皮質領域では明らかな集積を認めないが、脳幹部、小脳脚部、視床などの領域で集積を認める。これらの領域における集積は、脂質に富んだミエリンへの吸着を主に反映していると推測され、他のプローブ (PIB, FDDNP など) でも観察される。これに対し AD 患者では、大脳皮質連合野を中心に、老人斑への結合を反映した

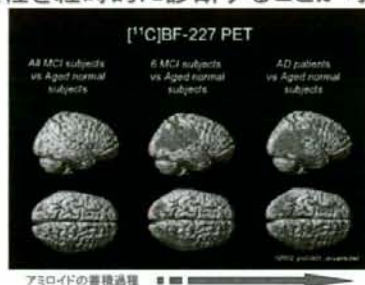
BF-227 の顕著な集積が観察される。一次感覚運動野や一次視覚野、内側側頭領域などの老人斑の沈着が比較的軽微とされる領域では、BF-227 の集積も少ないことが画像上確認できる。BF-227 の場合、前頭連合野では AD 患者の約 3 分の 1 の症例では集積上昇が顕著でないが、側頭—頭頂連合野ではほぼ全例で集積が上昇する。これは前頭連合野においても一律に高集積を示す PIB の集積パターンと明らかに異なる。過去の病理学的研究において、側頭葉は前頭葉よりも線維形成度の高い老人斑の沈着が先行することが報告されている。BF-227 は A $\beta$  線維に富んだ cored plaque への結合選択性が高いため、その結果として側頭葉優位の集積パターンを示すものと考えられる。一方、PIB は BF-227 に比べて線維形成度の低い老人斑も感度良く検出するため、びまん性老人斑の沈着が多い前頭葉や線条体においても高集積を示すと考えている。

厚生労働省科学研究費補助金・萌芽的先端医療技術推進研究事業：ナノメディスン分野における研究課題「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 18 年—20 年）によりこのような顕著な研究成果を得ることができた。 $[^{11}\text{C}]$ BF-227-PET は既に 3 施設で 140 症例を超え、先行している $[^{11}\text{C}]$ PIB-PET の結果をほぼ同様な結果を示し、少し結合親和性が弱いのが、その特徴を生かした臨床研究が可能である。さらに脳ドック検診への普及と応用を目指して、共同研究契約を締結している南東北病院において $[^{11}\text{C}]$ BF-227 の PET 臨床試験を開始している。超小型 $[^{18}\text{F}]$ 自動標識合成装置の製品化に成功して、東北大学と放射線医学総合研究所において新規 F-18 標識アミロイドプローブの $[^{18}\text{F}]$ FACT の臨床試験を行った。アミロイドイメーシングプローブとして $[^{18}\text{F}]$ FACT および $[^{11}\text{C}]$ BF-227 はほぼ同様な性質を持つことが明らかになった点も大きな収穫で

ある。 $^{18}\text{F}$ FACT の標識法は benzoxazole 誘導体のみでなく PIB や SB13 の基本骨格にも応用可能であり、動物における脱フッ素も起きなく大変優れた標識法である (図 1.3)。最終年度の平成 20 年度に $^{18}\text{F}$ FACT の多施設共同臨床試験ができ、一部ではあるが技術移転ができたことは評価に値する。

図 1.4. アミロイドの蓄積過程

国内特許プローブによりアミロイド蓄積過程を経時的に診断することが可能!



今後の課題：脳内に蓄積したアミロイド A $\beta$  を日本国内特許を用いて非侵襲的に検出することによって発症前段階で AD 診断を下すことは現実的には可能になった (図 1.4)。発症前診断と早期治療を両立させれば AD 発症を“予防”できる可能性が開かれるわけであるが、そのエビデンスを確立するには、無症候ながらも陽性所見を示した症例を長期間にわたりフォローアップする必要がある。BF-227 や PIB などの  $^{11}\text{C}$  標識 PET プローブ (半減期 20 分) は、自施設での放射性薬剤の合成が要求され、実施可能な臨床施設が限定される。アミロイド・イメージングの本格的な普及には、放射性薬剤として  $^{18}\text{F}$  標識 PET プローブの実用化が必須である。我々は本研究で  $^{18}\text{F}$  標識 PET プローブの $^{18}\text{F}$ FACTを開発し、臨床研究に成功した。アミロイド・イメージング用プローブが広く普及すれば、今後多くの医療施設で本検査が認知症の臨床診断プロセスに組み込まれることになる。このような AD の超早期診断への PET 利用は、松澤大樹東北大名誉教授により創生

された PET がん検診システムの普及後の PET 拡大利用のひとつとして高く期待されている。

## E. 結論

Benzoxazole 誘導体プローブ $^{11}\text{C}$ BF-227 と $^{18}\text{F}$ FACTを用いたアルツハイマー病の超早期診断法の確立し、その普及を精力的に開始した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 岡村信行, 谷内一彦, 古本祥三, 工藤幸司, 古川勝敏, 荒井啓行.  $^{11}\text{C}$ 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.
  9. 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)
  10. 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 2009 (No. 65):8-10
  11. Funaki Y, Sato K, Kato M, Ishikawa Y, Iwata R, Yanai K. Evaluation of the binding characteristics of [(18F)]fluoroproxyfan in the rat brain for in vivo visualization of histamine H(3) receptor. Nucl Med Biol. 2007 Nov; 34(8):981-7.
  12. Mochizuki H, Tashiro M, Gyoba J, Suzuki M, Okamura N, Itoh M, Yanai K. Brain activity associated with dual-task management differs depending on the combinations of response modalities. Brain Res. 1172C:82-92 (2007)
  13. 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. 48(4):553-561 (2007)
  14. Kano M, Hamaguchi T, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Correlation between alexithymia and hypersensitivity to visceral stimulation in human. Pain 132(3):252-63 (2007)
  15. Mochizuki H, Sadato H, Saito D. N., Toyoda H, Tashiro M, Okamura N, Yanai K. Neural correlates of perceptual difference between itching and pain: A human fMRI study. Neuroimage 36: 706-717 (2007)
  16. K. Ishii, Y. Kikuch, S. Matsuyama, Y. Kanai, K. Kotani, T. Ito, H. Yamazaki, Y. Funaki, R. Iwata, M. Itoh, K. Yanai, J. Hatazawa, N. Itoh, N. Tanizaki, D. Amano, M. Yamada and T. Yamaguchi. First achievement of less than 1 mm FWHM resolution in practical semiconductor animal PET scanner. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 576:435-440 (2007)
  17. Ishiwata K, Kawamura K, Yanai K, Hendrikse H.N. In Vivo Evaluation of P-Glycoprotein Modulation of 8 PET Radioligands Used Clinically. J Nucl Med 48:81-87 (2007)
  18. 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(18):1773-89.
  19. Yanai K, Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: An insight from human PET studies. Pharmacology & Therapeutics 113: 1-15 (2007)
  20. 鈴木美穂, 岡村信行, 谷内一彦 PETによる分子・機能イメージングを組み合わせた脳機能研究 認知神経科学 9(1): 62-65 (2007)
  21. 谷内一彦, 岡村信行 活性酸素種のバイオイメージング: PET を用いた分子イメージング法 酸化ストレスと心血管病 pp101-105 日本医学出版 2007
  22. 谷内一彦, 岡村信行 PETイメージング技術: PETによる薬物評価実施体制 pp. 204-205 マイクロドーズ臨床試験: 理論と実際 2007
  23. 田代学, 谷内一彦 ヒスタミン受容体の分子イメージング BRAIN AND NERVE 59(3): 221-231 (2007)
  24. 岡村信行, 古本祥三, 工藤幸司, 谷内一彦 脳の分子イメージング: アルツハイマー病 特集

- 「分子イメージング」日本臨床 65(2): 320-326 (2007)
25. 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 (2006)
26. 田代学、谷内一彦 ヒスタミン受容体の分子イメージング *BRAIN AND NERVE* 59(3): (2007)
27. 岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦 脳の分子イメージング: アルツハイマー病 特集「分子イメージング」日本臨床 65(2): 320-326 (2007)
28. Tashiro M, Mochizuki H, Sakurada Y, Ishii K, Oda K, Kimura Y, Sasaki T, Ishiwata K, **Yanai K**. Brain histamine H1 receptor occupancy of orally-administered antihistamines measured by positron emission tomography with <sup>11</sup>C-doxepin in a placebo-controlled crossover study-design in healthy volunteers: a comparison of olopatadine and ketotifen. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 61(1): 16-26 (2006)
29. 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(47):10857-10862 (2005)
30. 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 (2006)
31. 田代学、谷内一彦 ヒスタミン受容体の分子イメージング *BRAIN AND NERVE* 59(3): (2007)
32. 岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦 脳の分子イメージング: アルツハイマー病 特集「分子イメージング」日本臨床 65(2): 320-326 (2007)
33. 岡村信行、谷内一彦 アルツハイマー病のβアミロイドイメージング 特集「分子イメージングと認知症」*Cognition and Dementia* 5(3): 192-198 (2006)
2. 学会発表
1. 谷内一彦 「PETを用いた他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」総合科学技術会議 科学技術連携施策群 第3回ナノバイオテクノロジー連携群 成果報告会 東京 2009.1.28
2. Yanai K, Okamura N. Molecular PET in Alzheimer disease: From basic development to clinical application. 4<sup>th</sup> Japan-China Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology, March 16-18, 2009, Yokohama
3. Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Yanai K. PET amyloid imaging probe BF-227 for early detection of Alzheimer's disease. 9<sup>th</sup> International Symposium of Tohoku University Global COE Program, March 27-28, 2009, Sendai
4. 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
5. Yanai K, Tashiro M, Okamura N. Molecular imaging and its application to drug development. 7<sup>th</sup> International Symposium of Tohoku University Global COE Program, October 16-17, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan
6. 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

7. 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
8. 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
9. Okamura N, Kato M, Funaki Y, Tashiro M, Yanai K. In Vivo Measurement of Cholinesterase Density in the Brain using [<sup>11</sup>C]donepezil. 5th International Symposium of 2007 Global COE Program Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre. March 27-28, 2008, Miyagi, Japan
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 谷内一彦, 岡村信行, 加藤元久, 船木善仁, 荒井啓行, 目黒謙一, 岩田錬. C11-Donepezil を用いたアセチルコリンエステラーゼの分子イメージング. 日本神経精神薬理学会. 2006/07/11~2007/07/13
15. Kazuhiko Yanai, Hongmei Dai, Eiko Sakurai, Takehiko Watanabe. The role of histamine receptors on cognition. European Histamine Research Society. 2007/05/09~2007/05/12
16. 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. 2007/06/09
17. 岡村信行. アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病の早期診断. 第4回 Neuroscience Frontier Research Conference. 2007/07/28
18. 岡村信行. アミロイドイメージングの進歩. 第11回 富山認知症研究会. 2007/09/01
19. 谷内一彦. 分子イメージング法の創薬科学へのインパクト. ゲノム創薬フォーラムキーテクノロジー. 2007/09/10
20. 谷内一彦, 岡村信行, 工藤幸司, 荒井啓行. C11-BF227 を用いたアルツハイマー病における老人斑の分子イメージング. 日本神経科学・日本神経化学会. 2007/09/10~2007/09/12
21. Okamura N. Amyloid imaging using BF-227. International Symposium on Imaging Science and Technology in Drug Discovery and Development. 2007/09/17~2007/09/18
22. 岡村信行, 加藤元久, 船木善仁, 田代学, 目黒謙一, 谷内一彦. アルツハイマー病患者脳内におけるドネベジル結合量の定量化 第58回日本薬理学会北部会. 2007/09/29
23. 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. IPA2007. 2007/10/14 ~ 2007/10/18
24. 谷内一彦, 岡村信行, 荒井啓行, 工藤幸

- 司, C11-BF227 を用いた老人斑の分子イメージング. 日本臨床薬理学会. 2007/11/28 ~ 2007/11/30
25. 谷内一彦. 分子イメージング法の創薬・薬理学への応用. 大阪大学イメージング研究ワークショップ. 2007/12/19
26. 谷内一彦. 未来からのメッセージ: ポジトロン医学. 分子イメージング研究シンポジウム 2008. 2008/01/28
27. 岡村信行, 工藤幸司, 荒井啓行, 谷内一彦 アミロイド斑の生体イメージング 第80回日本薬理学会年会シンポジウム「アルツハイマー病の診断・治療の基礎理論と臨床の現状: 解決すべき問題は何か」 2007.3.14 名古屋
28. 谷内一彦, 岡村信行, 岩田錬 特異的神経伝達とアミロイドA $\beta$ 蛋白の分子PETイメージング 第45回日本生体医工学会大会 2006.5.15-17 福岡
29. 谷内一彦, 岩田錬 PETを用いた分子イメージング研究 第6回日本NO学会学術集会 2006.5.25-26 東京
30. 谷内一彦 PETによる分子・機能イメージングを組み合わせた脳機能研究 認知神経科学会 2006.7.30
31. 谷内一彦 PETによる脳分子イメージング臨床研究の現状と将来展望 第35回断層映像研究会 2006.9.2 福島
32. K. Yanai. Molecular PET imaging of acetylcholine esterase (AChE) and histamine H1 receptor in Alzheimer disease. The 6<sup>th</sup> Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP) 2006.10.3-6 Hiroshima
33. 谷内一彦 東北大学における分子イメージング研究戦略と連携大学院への期待 第1回分子イメージング研究センターシンポジウム 2006.11.20 千葉
34. 谷内一彦 東北大学における分子イメージング研究戦略と創薬科学への応用 分子イメージング研究シンポジウム 2007.1.18-19 神戸
35. Okamura N, Furumoto S, Ito S, Fujikawa Y, Tashiro M, Funaki Y, Akatsu H, Yamamoto T, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y. <sup>18</sup>F-labeled ethenyl-benzoxazole derivatives for in vivo detection of amyloid plaques in the brain. ICAD2006, July 14-21, 2006, Madrid, Spain
36. Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Funaki Y, Ishikawa Y, Furukawa K, Arai H, Sawada T, Itoh M, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Novel Benzoxazole Derivatives for In Vivo Imaging of Amyloid Plaques in the Brain. The Society for Molecular Imaging. The Fifth Annual Meeting, Aug 30- Sep 2, 2006, Hawaii, USA
37. Okamura N, Kudo Y, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Ito S, Funaki Y, Akatsu H, Sawada T, Yanai K, Arai H. In vivo imaging of amyloid plaques in the brain: [<sup>11</sup>C]BF-227 PET study. The 6<sup>th</sup> Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP). Oct 3-6, 2006, Hiroshima, Japan
38. 岡村信行. 老人斑および神経原線維変化の非侵襲的検出を目的とした新規 PET プローブの開発研究. 勾坂記念賞受賞講演 2006年5月20日 仙台・勝山館
39. 岡村信行. 脳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法の開発. ノバルティス老化および老年医学研究基金 2004年度研究助成受賞者講演 2006年6月8日 金沢
40. 岡村信行, 古本祥三, 工藤幸司. 神経難病の非侵襲的脳病理イメージング技術の開発とその臨床応用 NEDO 平成16年度産業技術研究助成事業 成果発表会 2006年7月5日 東京国際フォーラム



- |  |  |
|--|--|
| <p>41. 岡村信行、古本祥三、田代学、加藤元久、伊藤啓、稲田義行、古川勝敏、荒井啓行、岩田錬、工藤幸司、谷内一彦. アミロイド画像化用プローブ<sup>[11C]BF-227</sup>の臨床評価 第57回日本薬理学会北部会 2006年9月14日 弘前</p> <p>42. 岡村信行、谷内一彦 PETを用いたアミロイドとアセチルコリンエステラーゼの分子イメージング 第49回日本神経化学会大会 2006.9.14-16 名古屋</p> <p>43. 岡村信行、工藤幸司、古本祥三、古川勝敏、田代学、加藤元久、伊藤啓、船木善仁、赤津博康、澤田徹、谷内一彦、荒井啓行. In vivo imaging of amyloid plaques in the brain: <sup>[11C]BF-227</sup> PET study 第25回日本認知症学会学術集会 2006年10月6日 広島国際会議場</p> <p>44. 岡村信行. アルツハイマー病の新しい画像診断法. 第6回老年診療の病診連携を考える会 2006年10月12日 仙台</p> <p>45. 岡村信行、工藤幸司. アミロイドイメージング. 第22回 Brain Function Imaging Conference 特別講演 2006年10月14日 神戸ポートピアホール</p> <p>46. 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早期診断. 第18回日本脳循環代謝学会総会ランチョンセミナー 2006年11月11日 東京・砂防会館</p> <p>47. 岡村信行、古本祥三、田代学、古川勝敏、船木善仁、加藤元久、石川洋一、伊藤啓、澤田徹、伊藤正敏、岩田錬、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦 <sup>[11C]BF-227</sup> PETを用いたβアミロイドの生体イメージング The 9<sup>th</sup> International Symposium on Future Medical Engineering based on Bio-nanotechnology 2007.1.7-9 仙台</p> | <p>1. PCT/JP2008/061032 (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</p> <p>2. PCT/JP2007/063350 ベンゾキサゾール誘導体 (平成19年7月4日) (工藤幸司、古本祥三、岡村信行)</p> <p>3. 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 プローブ (平成19年7月4日) (工藤幸司、古本祥三、岡村信行)</p> <p>4. 特願 2005-34781 PCT/JP2006/323962 コンフォメーション病診断および治療用の長波長蛍光物質を含む組成物 (工藤幸司ら)</p> <p>5. 特願 2005-371821 PCT/JP2006/325804 コンフォメーション病の診断用プローブ (工藤幸司ら)</p> <p>2. 実用新案登録<br/>なし</p> <p>3. その他</p> |
|--|--|

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得  
特許出願状況

# 総合分担研究報告

## アルツハイマー病の早期診断を目的としたアミロイドイメージング用 PET プ ローブ [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227, FACT の開発

分担研究者：岡村信行<sup>1</sup>

研究協力者：工藤幸司<sup>2</sup>、古本祥三<sup>3</sup>、古川勝敏<sup>4</sup>、田代学<sup>3</sup>、加藤元久<sup>1</sup>、岩田錬<sup>3</sup>、荒井啓行<sup>4</sup>

<sup>1</sup>東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野、<sup>2</sup>東北大学未来医工学治療開発センター、<sup>3</sup>東北大学・サイクロトロン RI センター、<sup>4</sup>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]

[ $^{11}\text{C}$ ]BF-227、[ $^{18}\text{F}$ ]FACT を用いた PET 検査のアルツハイマー病 (AD) 早期診断における有用性について検討した。AD 患者、軽度認知機能障害 (MCI) 症例を対象に [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET 検査を実施した結果、AD 患者の全例、および過半数の MCI 症例で [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 の大脳皮質領域での集積上昇が確認された。また FDG-PET 検査よりも [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET 検査の方が AD 診断において感度・特異度に優れていた。[ $^{18}\text{F}$ ]FACT PET 検査においても [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET と同様、AD 患者の大脳皮質領域におけるトレーサーの集積上昇を確認した。以上の結果から、両プローブを用いた PET 検査が AD 早期診断に有用であることが強く示唆された。

### A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) の特徴的な病理所見変化は、老人斑と神経原線維変化の脳内への蓄積である。これらの病理像は認知症の初期症状が現れる数十年前から蓄積が始まるものと考えられている。臨床的には軽度認知機能障害 (MCI) に相当するごく早期の段階でも老人斑の蓄積は進行しており、臨床像と病理像のギャップを埋めることが早期段階からの治療介入をはかるうえで重要となる。

我々は、アミロイドイメージング用プローブの候補化合物として Benzoxazole 誘導体を開発し、さらにその最適化合物である [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 の臨床評価を 2005 年夏から実施している。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  $^{18}\text{F}$  標識体である [ $^{18}\text{F}$ ]FACT の臨床評価も 2008 年春から開始した。本研究では、健常高齢者、AD 患者に加えて、MCI、レビー小体型認知症 (DLB)、プリオン病の症例を対象に [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 PET 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 [ $^{18}\text{F}$ ]FACT PET の AD 診断における有用性についても検討を行った。

### B. 研究方法

#### 1. 対象

[ $^{11}\text{C}$ ]BF227-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)、MCI 症例 12 名 (平均 MMSE スコア 26.0 点)、DLB 3 名、プリオ

ン病5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・シャインカー一症候群(GSS)3名)の計54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。

また $^{18}\text{F}$ FACT-PET検査は、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)を対象とした。

## 2. PET検査

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。 $^{11}\text{C}$ BF-227 185~370 MBqあるいは $^{18}\text{F}$ 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、PET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10~30分ないし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、 $^{11}\text{C}$ 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。

$$Z \text{スコア} = (\text{観察 SUVr 値} - \text{健常高齢者 SUVr の平均値}) / (\text{健常高齢者 SUVr 値の標準偏差})$$

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

### 1. $^{11}\text{C}$ BF-227 PET

健常高齢者、MCI、AD患者の $^{11}\text{C}$ 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 $^{11}\text{C}$ 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