

た。PET 検査後、最長 1.5 年の経過観察期間中に MCI の 3 症例で AD への進行が確認された。この 3 名はいずれも、初回の検査時にカットオフ値を上回る SUVR 値を示していた。AD と鑑別を要する DLB の症例では 3 名全例でカットオフ値を上回る SUVR 値を示したが、いずれも AD の平均値を下回っていた。集積分布に関しては AD との大きな違いは認めなかった。

本 PET 検査の AD 患者と健常高齢者の鑑別能を FDG-PET と比較した。BF227-PET における外側側頭葉 SUVR 値、FDG-PET における後部帯状回 SUVR 値のそれぞれから算出した Z スコアを図 3 に示した。BF227-PET では、AD 患者 16 名中 15 名で Z スコアが 2 以上であったのに対し、健常高

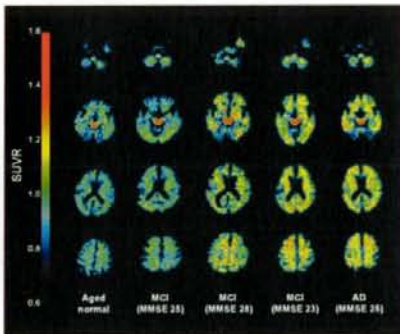


図 1 健常高齢者 (Aged normal)、軽度認知障害 (MCI)、アルツハイマー病 (AD) 患者の [<sup>11</sup>C]BF-227 PET 画像 (投与 20~40 分後の SUVR 画像)

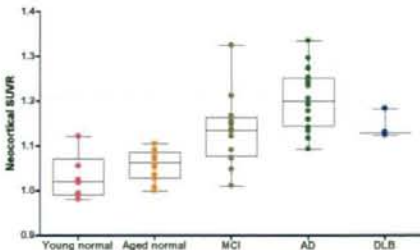


図 2 大脳皮質における SUVR 値の比較  
MCI : 軽度認知障害、AD : アルツハイマー病、DLB : レビー小体型認知症

齢者の Z スコアは全例 2 以下であった。これに対し、FDG-PET における Z スコアは AD 患者でも軒並み低く、2 以上の Z スコアを示した症例は 16 名中 6 名のみであった。ROC 解析の AUC 値は、FDG-PET (0.861) よりも BF-227-PET (0.990) が高く、BF-227 を用いた PET 検査の方が AD 診断において感度・特異度に優れると考えられた (図 4)。

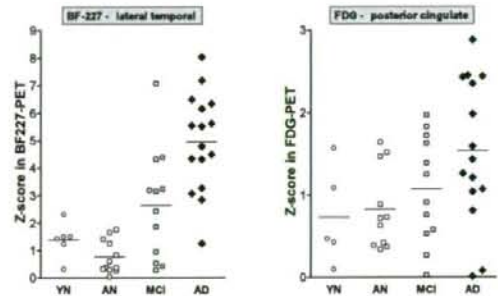


図 3 BF-227 PET 外側側頭葉 SUVR 値、FDG-PET 後部帯状回 SUVR 値のそれぞれから算出した Z スコアの比較  
YN : 健常若年者、AN : 健常高齢者、MCI : 軽度認知障害、AD : アルツハイマー病

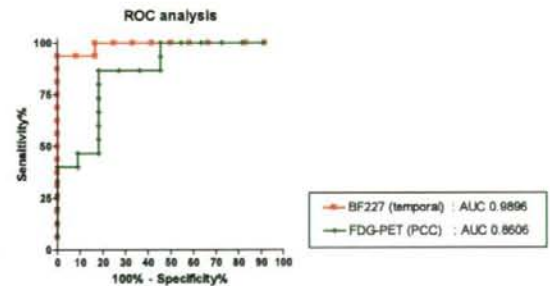


図 4 BF-227 PET (側頭葉 SUVR 値)、FDG-PET (後部帯状回 SUVR 値) を用いた AD 患者と健常高齢者の鑑別能の比較 (ROC 解析)

プリオン病症例に関しては、CJD2 名の集積パターンは健常人に近かった。GSS の 2 症例では大

脳皮質、線条体、視床、小脳皮質での集積上昇が確認され(図5のGSS1)、残り1例のGSSでは大脳皮質における集積は顕著ではなく、小脳皮質と視床で軽度の集積上昇を認めた(図5のGSS2)。

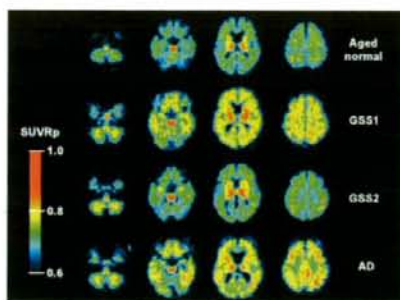


図5 健常高齢者(Aged normal)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群(GSS)、アルツハイマー病(AD)患者の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  PET画像(投与20~40分後のSUV対橋比(SUVRp)画像)

## 2. $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ PET

健常高齢者、AD患者の $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 投与後のPET画像(投与後10-30分のSUVR画像)を図6に、また全症例のSUVR画像(一断面)を図7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 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 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容易に可能であった。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、読影の障害となった。したがって画像の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。 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 投与後の時間放射能曲線を図8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、外側側頭葉SUVR値は投与40分後にはほぼ一定の値となった(図8下)。 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ 投与後の外側側頭葉SUVR値は、健常高齢者(10-30分:  $1.00 \pm 0.06$ , 40-60分:  $1.06 \pm 0.06$ )に比べてAD患者(10-30分:  $1.18 \pm 0.03$ , 40-60分:  $1.24 \pm 0.06$ )で上昇しており、その上昇率は平均17-18%であった。こ

れは $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ (健常高齢者40-60分:  $1.04 \pm 0.04$ 、AD患者40-60分:  $1.23 \pm 0.08$ )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9)。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:  $0.99 \pm 0.05$ , 40-60分:  $1.08 \pm 0.04$ )に比べてAD患者(10-30分:  $1.14 \pm 0.04$ , 40-60分:  $1.23 \pm 0.07$ )では平均14-15%の上昇が認められ、BF-227 PETの臨床成績(健常高齢者40-60分:  $1.06 \pm 0.04$ 、AD患者40-60分:  $1.21 \pm 0.08$ )とほぼ同様の結果であった(図10)。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。

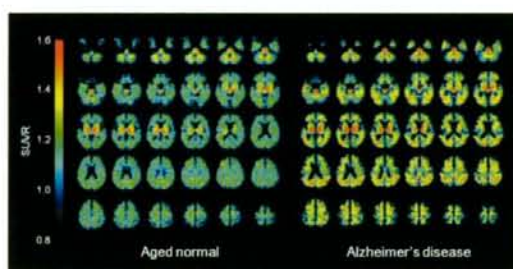


図6 健常高齢者(Aged normal)、アルツハイマー病患者(Alzheimer's disease)の $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$  PET画像(投与後10-30分のSUVR画像)

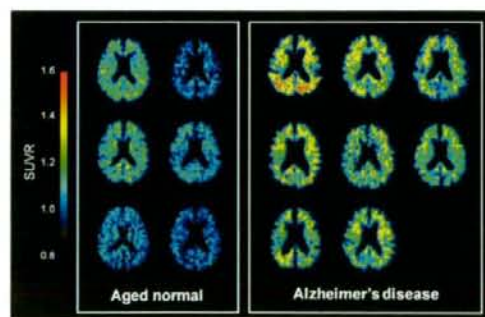


図7 全症例の $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$  PET画像(投与後10-30分のSUVR画像)

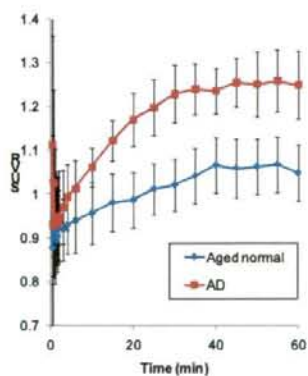
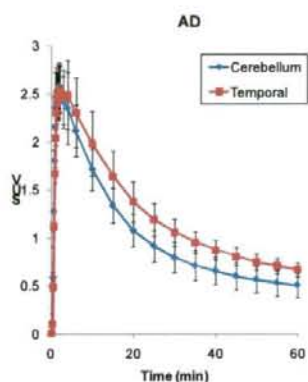
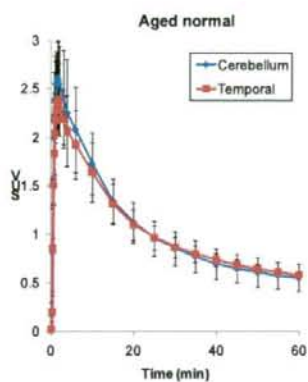


図8  $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$  投与後の小脳、外側側頭葉における時間放射能曲線（上：健常高齢者（Aged normal）、中：アルツハイマー病患者（AD）と外側側頭葉 SUVr の経時変化（下）

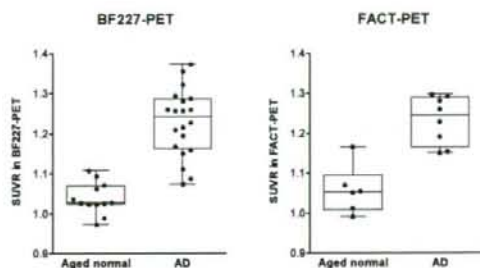


図9 投与後 40-60 分における外側側頭葉 SUVr 値の比較（左：BF-227 PET、右：FACT PET）

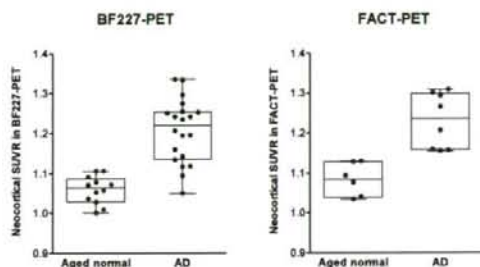


図10 投与後 40-60 分における大脳皮質 SUVr 値の比較（左：BF-227 PET、右：FACT PET）

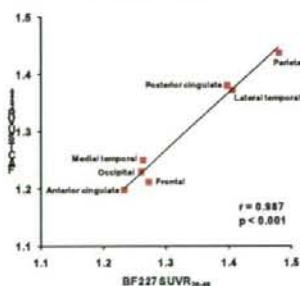
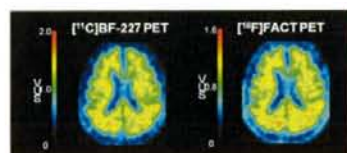


図11 同一被検者（AD）における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  PET、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$  PET 画像（上）と脳各領域における SUVr 値（投与後 20-40 分）の相関（下）

さらに $^{11}\text{C}$ BF-227 PET、 $^{18}\text{F}$ FACT PET の両検査を施行した AD 患者において、両検査の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ほぼ同様であり(図 11 上)、脳各領域における投与後 20-40 分の SUVR 値はよく相関した(図 11 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 患者群で確認した(図 12)。

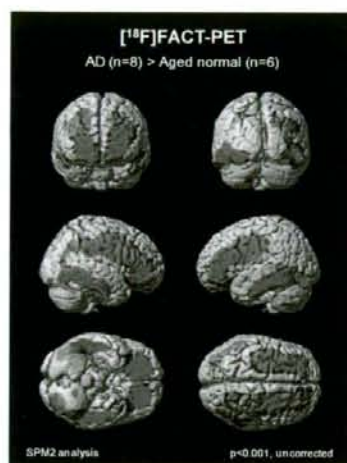


図 12  $^{18}\text{F}$ FACT PET 画像の SPM 解析  
AD 患者で有意な集積上昇を示した領域を赤色で示した ( $p<0.001$ , uncorrected)

#### D. 考察

$^{11}\text{C}$ BF-227 の集積上昇は、AD 患者における老人斑好発部位である大脳皮質領域において観察されたことから、その集積はプローブの老人斑との結合を反映していると考えられた。本研究の結果から $^{11}\text{C}$ BF-227 を用いた PET 検査が AD 診断に有用であることが確認された。MCI 症例でも 66.7%の症例で集積異常を認めたが、この割合は、患者ソースとなっている東北大学病院老年科外

来において MCI でフォロー期間中に AD へ進行した症例 (progressive MCI) の割合 (約 70%) とほぼ一致する。現時点で AD への進行が確認された症例がいずれも BF-227 の高集積を示していたことも考えあわせると、BF-227 の大脳皮質における集積は MCI の進行予後を予測する有力なマーカーと思われる。今後さらなるフォローアップを行い、MCI 進行予測マーカーとしての有用性を確認する必要がある。

DLB 患者を対象とした検査では 2 例で軽度の集積上昇、1 例で中等度の集積上昇を観察した。DLB は AD との鑑別を要する疾患であるが、DLB の過半数の症例で AD の病理像が併存していることを考慮すれば、本検査での両疾患を鑑別することは困難であろう。BF-227 は *in vitro* では  $\alpha$  シヌクレインとの結合親和性が確認されている。したがって、DLB に併存する AD 病変に BF-227 が結合している可能性に加えて、Lewy 小体との結合が集積上昇に関与している可能性も否定できない。

またプリオン病のうち GSS 症例で著明な BF-227 集積を確認したことは興味深い所見といえる。この症例は剖検にて大脳皮質、小脳、線条体、視床でのプラークの沈着が確認されており、BF227-PET における集積分布と一致する。したがって BF-227 がプリオン蛋白アミロイドを検出する能力をもつことが強く示唆される。プリオン病の臨床においては、キナクリンやベントサンなどの治療薬が試みられている。こうした治療薬のサロゲートマーカーとして本検査を活用できる可能性がある。

本検査の普及をはかるには、放射性薬剤として使用しやすい  $^{18}\text{F}$  (半減期 110 分) 標識したプローブの実用化が必須である。FACT は BF-227 を  $^{18}\text{F}$  標識化したプローブである。本研究の結果から  $^{18}\text{F}$ FACT を用いた PET 検査が  $^{11}\text{C}$ BF227 PET と同様、AD 診断に有用であることを確認することができた。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、今回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 の進行予後予測における有用性についても、 $^{11}\text{C}$ 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  $^{18}\text{F}$  標識 PET プローブである  $^{18}\text{F}$ 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。

#### E. 結論

$^{11}\text{C}$ BF-227、 $^{18}\text{F}$ FACT の脳内集積は、AD 患者の老人斑好発部位で上昇していた。さらに AD の発症予備段階の症例を高率に含む MCI の症例群においても異常集積が確認され、両プローブを用いた検査が AD 早期診断に有用であると考えられた。

#### [参考文献]

1. 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
2. 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. 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: 553-561.
2. Okamura N, Furumoto S, Funaki Y, Suemoto T, Kato M, Ishikawa Y, Ito S, Akatsu H, Yamamoto T, Sawada T, 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*. 2007; 7: 393-400.
3. 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: 1773-1789.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
  9. 岡村信行, 古本祥三, 工藤幸司, 谷内一彦. アルツハイマー病. *日本臨床*, 65(2):320-325, 2007.
  10. 岡村信行, 谷内一彦. 脳の分子イメージング アミロイドイメージング. *遺伝子医学MOOK* ますます広がる分子イメージング技術, p220-224. 株式会社メディカルドゥ
  11. 岡村信行, 谷内一彦. アミロイドイメージング. *老年精神医学雑誌*, 18(8):855-860, 2007.
  12. 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.
  13. 岡村信行, 谷内一彦, 古本祥三, 工藤幸司, 古川勝敏, 荒井啓行. [<sup>11</sup>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.
  14. 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.
2. 学会発表
1. Okamura N, Furumoto S, Ito S, Fujikawa Y, Tashiro M, Funaki Y, Akatsu H, Yamamoto T, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y. 18F-labeled ethenyl-benzoxazole derivatives for in vivo detection of amyloid plaques in the brain. ICAD2006, July 14-21, 2006, Madrid, Spain
  2. 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
  3. 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 6th Annual Meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology (ICGP). Oct 3-6, 2006, Hiroshima, Japan
  4. Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Funaki Y, Kato M, Furukawa K, Sawada T, Arai H, Itoh M, Iwata R, Kudo Y, Yanai K. In vivo detection of amyloid deposits in Alzheimer' s disease patients using [<sup>11</sup>C]BF-227 PET. *Brain' 07*. May 20-24, 2007, Osaka, Japan.
  5. Okamura N. Amyloid imaging using BF-227. International Symposium on Imaging Science and Technology in Drug Discovery and Development. Sep 17-18, 2007, Sendai, Japan
  6. 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. The 13th Congress of International Psychogeriatric Association. Oct 15-18, 2007, Osaka, Japan.
  7. 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
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, 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
  10. 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
  11. 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
  12. 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>11</sup>C]BF-227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
  13. 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>11</sup>C]BF-227 PET study 第25回日本認知症学会学術集会 2006年10月6日 広島
  14. 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
  15. 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
  16. 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
  17. 岡村信行。BF-227を用いたアルツハイマー病の早期診断。AD研究会 画像診断サブコミッティ 2007年2月3日 東京
  18. 岡村信行、工藤幸司。アミロイドイメージングによる認知症早期診断。第15回 関東脳PET・SPECT研究会 2007年3月10日 東京
  19. 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 2007年3月14日 名古屋
  20. 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年6月9日 松本
  21. 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年7月28日 千葉
  22. 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年9月1日 富山
  23. 岡村信行、工藤幸司。アミロイドイメージング。口演 第9回 感情・行動・認知(ABC)研究会 2007年10月27日 大阪
  24. 岡村信行、谷内一彦。 [<sup>11</sup>C]BF-227を用いた脳ア

- ミロイド斑の画像化. 口演 第 47 回 日本核医学会学術総会 シンポジウム 2007 年 11 月 5 日 仙台
25. 岡村信行. BF-227 を用いたアミロイドイメージング. 口演 第 11 回 Neurology SPECT 定量検討会 2007 年 11 月 17 日 東京
26. 岡村信行, 工藤幸司, 古本祥三, 田代学, 加藤元久, 船木善仁, 森雅憲, 堂浦克美, 荒井啓行, 谷内一彦. BF-227 を用いた神経変性疾患の脳内アミロイドの PET 計測. 第 81 回日本薬理学会年会 2008 年 3 月 19 日 横浜
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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  
名称: コンフォーメーション病診断プローブ  
PCT 出願番号: PCT/JP2006/325804  
発明者: 国立大学法人東北大学  
工藤幸司, 荒井啓行, 岡村信行, 丸山将浩, 古本祥三, 堂浦克美
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
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<sup>1</sup>

研究協力者：旗野健太郎<sup>1</sup>，加藤隆司<sup>1</sup>，中村昭範<sup>1</sup>，鷺見幸彦<sup>2</sup>，新畑 豊<sup>2</sup>，武田章敬<sup>2</sup>，末永正機<sup>2</sup>，服部英幸<sup>3</sup>，吉山顕次<sup>3</sup>，三浦久幸<sup>4</sup>，前野信久<sup>1</sup>，藤原 謙<sup>1</sup>，加藤力雄<sup>5</sup>，岡村信行<sup>6</sup>，谷内一彦<sup>6</sup>

（<sup>1</sup>国立長寿医療センター・長寿脳科学研究部，<sup>2</sup>同・神経内科，<sup>3</sup>同・精神科，<sup>4</sup>同・高齢者総合診療科，<sup>5</sup>同・放射線診療部，<sup>6</sup>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を長寿医療センターに導入した。薬剤合成装置の整備，合成条件の検討の後，臨床PET検査計49件を行った。そのうち，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名の[C-11]BF-227 PET画像を解析した。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。PIBとは異なる結合性質を示し，MCIおよびAD段階でのアミロイド沈着進行に対応したイメージングが可能であることが示唆され，臨床的有用性が期待された。また，長寿医療センターと東北大学における健常者画像を群間比較したところ，撮像系に起因すると考えられる差異を認め，データ共有の困難さが確かめられた。

### 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。

はじめに，[C-11]BF2271)の製造環境を整備した。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3年間に渡り実施し

た。その結果を報告する。

また，施設をまたがってBF-227PET画像データを共有することの問題点に関する検討も行った。

### B. 研究方法

#### 1. 合成装置の整備および合成条件の検討

既設のC-11-標識薬剤合成装置CUPID C-11-BII（住友重機械工業）を用い合成を行った。必要に応じ適宜改造を加え，合成条件を検討した。

#### 2. 対象とPET, MRI検査

本報告における対象は，長寿医療センターで登

録した 49 例のうち、NC 15 名、MCI 患者 8 名、AD 患者 7 名を解析の対象とした (表 1)。実施した検査は、[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) であった。

[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。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学医学・倫理委員会および国立長寿医療センター・倫理委員会の承認の下、被検者のインフォームドコンセントを得て実施した。

### 3. 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 (小脳半球値で標準化した 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。

東北大学で取得された健常者 18 例と NCn11 の BF-227PET 画像を spm で群間比較した。

## C. 研究結果

### 1. 合成装置の整備および合成条件の検討

既設の C-11-標識薬剤合成装置 CUPID C-11-BII (住友重機械工業) の HPLC 精製部にあらたに高圧 6 ポートバルブ (model 7000, Rheodyne) を設置した。この改造に伴い、精製 HPLC の分離能が向上した (図 1)。

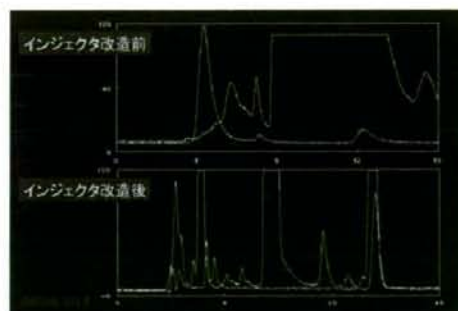


図 1 インジェクタ改造前後の精製 HPLC の相違

### 2. 合成条件の検討

[C-11]メチルトリフレートを用いた N-メチル化反応より [C-11]BF227 を合成した。反応は室温で 3 分間、遮光下で行った。8 回の合成の結果をまとめると次の通りである。(平均 ± 標準偏差 (範囲)) 放射化学的収率:  $26.4 \pm 15.4\%$  (8.1-47.4), 放射化学的純度:  $97.6 \pm 1.1\%$  (95.5-98.5), 比放射能:  $42.2 \pm 17.9 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$  (25.6-79.3)。

放射化学的収率はバラツキが大きく問題があった。反応に用いるアルカリ量と放射化学的収率の関係 (図 2) から、原料に対し 4 等量以下の水酸化ナトリウムを用いることで、収率が向上することがわかった。この条件で合成した 3 例の収率は  $39.5 \pm 6.9\%$  で、放射化学的純度、比放射能について満足すべき結果が得られた。



図 2. アルカリ量と放射化学収率の関係

## 2. 被検者の特徴

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。

## 3. BF-227 の動態

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。

## 4. BF-227 集積度の特徴

a) 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 (図 3) 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。

b)AD 群では、BF-227 集積度と、MMSE ( $r=-0.416$ ,  $p<0.022$ ) (図 4), 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。

## 4. 健常者の東北大学と長寿医療センター間の比較

健常者の spm 比較の結果は、長寿医療センターは、後頭葉皮質など大脳半球皮質で、東北大学は、小脳、内側側頭葉、脳室壁、脳上部で、それぞれ BF-227 集積が高い傾向になった(図 5)。

## D. 考察

BF-227 合成において、アルカリ減量による放射化学的収率の向上は水酸イオンによる[C-11]メルトリプレートの分解が成績体の生成と競合するためと考えられる。こうした現象はアセトンなどを溶媒とするときは観察されないことから、

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

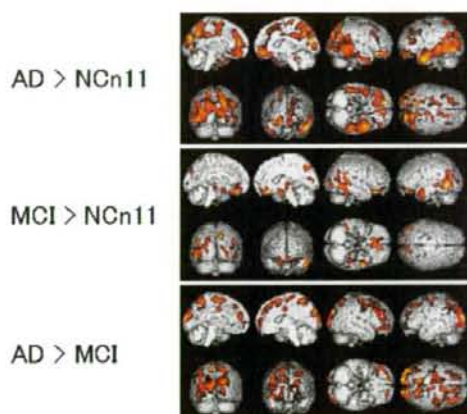


図 3. AD, MCI, NCn11 の spm 群間比較 ( $p<0.05$ ,  $ext>200$ )

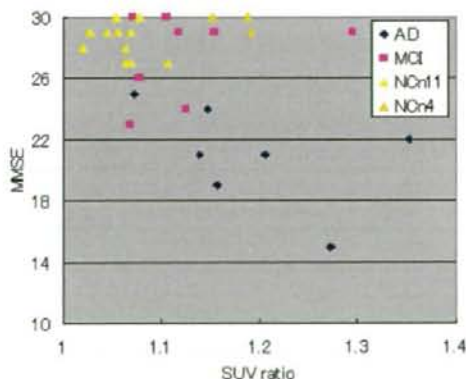


図 4. BF-227 集積度 SUVr 値と MMSE スコアとの相関 ( $r=-0.416$ ,  $p<0.022$ )

DMSO による求核性の向上が原因と考えられる。DMSO は溶解性が高く本合成に最適な溶媒と考えられるので、アルカリ量に注意することで収率の向上を図っていきたい。

本研究における臨床検査の結果から、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考えられる。

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。アミロイドブラークでも、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。

健常者を用いた施設間格差（東北大学と長寿医療センター）の検討で検出された差異の部位（図 5）は、アルツハイマー病で集積が認められる部位と必ずしも一致しない。年齢分布は、長寿の方が高齢者であるが、それだけでは説明できず、撮像系の特性の違いが画像に現れた可能性が高い。このような施設間格差の解消は、BF-227 PET に限らず、すべての診断画像に共通した課題であり、解決が望まれるものである。

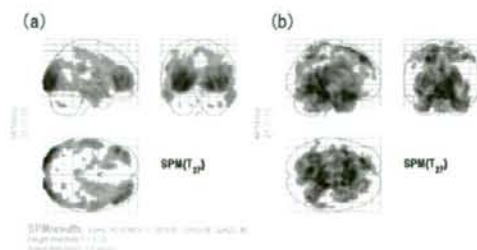


図 5. 健常者 BF-227PET 画像の比較. (a) 長寿 > 東北大, (b) 長寿 < 東北大. ( $p < 0.05$ ,  $ext > 0$ )

## E. 結論

長寿医療センターにおいて[C-11]BF-227 の合成環境を整備し、臨床試験を行った。

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。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あることが問題として挙げられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1)伊藤健吾, 加藤隆司, 新畑 豊, 鷺見幸彦. 認知症: FDG-PET を用いた早期診断. *Medical Practice* vol23 (No7): 1179-1182, 2006.
- (2)加藤隆司, 伊藤健吾. 特集 認知症の脳形態・機能画像: PET/SPECT による MCI から初期認知症への進行評価. *老年精神医学雑誌* 18(8):834-840, 2007.
- (3)新畑 豊, 加藤隆司, 伊藤健吾. パーキンソン病 特集: 分子イメージング. *日本臨床*. 65: 327-331. 2007.
- (4)加藤隆司, 伊藤健吾, 新畑 豊. 「脳神経, 核医学」 特集 高齢者における画像診断 ~高齢者にみられる画像変化を中心に~ *日獨医報* 52(4), 460-469, 2007
- (5)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(11):976-979, 2008.
- (6)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(11):976-979, 2008.

### 2. 学会発表

- (1) Kato T, Ito K, Arahata Y, Abe Y, Washimi Y, Iwai

K, Takeda A, Nakamura A, Nagano-Saito A, Kawatsu S, Nihashi T, Hatano K, Kachi. Age related change of cerebral glucose metabolism and gray matter volume, a PET and MRI study. The 9th Congress of World Federation of Nuclear Medicine and Biology October 27 (October 22-27), 2006 COEX Seoul, Korea.

(2) Yoshimura K, The 9th Congress of World Federation of Nuclear Medicine and Biology October 27 (October 22-27), 2006 COEX Seoul, Korea.

(3) Kato T, Ito K, Arahata Y, Washimi Y, Iwai K, Yamada T, Abe Y, Nakamura A, Hatano K, Nagano-Saito A, Kawatsu S, Nihashi T. Artifacts in a statistical image analysis caused by the mismatch in spatial resolution of images. BrainPET'07 May 22 (May 20-22), 2007, Osaka International Convention Center, Osaka, Japan.

(4) Kato T, Arahata Y, Ito K, Hatano K, Nakamura A, Washimi Y, Iwai K, Takeda A, Nihashi T, Kato R. Artifacts on statistical comparisons of image data sets having mismatched spatial resolution: A PET and MRI simulation study. The 54th Annual meeting of Society of Nuclear Medicine. June 5 (June 2-6), 2007. Washington D.C. Convention Center, Washington D.C. USA

(5) 加藤隆司, 伊藤健吾 (長寿セ・脳科学), 西尾正美, 小島明洋, 玉井伸一, 玉木恒男. 脳 FDG PET 検診の試みー第 1 報 正常データベースの構築 第 46 回日本核医学会学術総会 2006 年 11 月 9-11 日 鹿児島市 かがしま県民交流センター

(6) 加藤隆司 「[F-18]DOPA によるドパミン前シナプス機能の評価」 第 48 回日本神経学会総会シンポジウム 2 「神経伝達機能イメージング: Cutting Edge」 2007 年 5 月 16 日 名古屋国際会議場 名古屋市

(7) 加藤隆司 「統計学的画像解析の実際と課題」 第 9 回静岡県脳循環代謝核医学研究会・特別講演 2007 年 7 月 21 日 ホテルアソシア静岡ターミナ

ル 静岡市

(8) 加藤隆司 「統計学的画像解析(核医学を中心にその基礎と今期待される役割)」 第 35 回日本放射線技術学会秋季学術大会第 5 5 回核医学分科会 教育講演 2007 年 10 月 25 日 名古屋国際会議場 名古屋市

(9) 加藤隆司, 伊藤健吾, 旗野健太郎, 新畑豊, 二橋尚志, 岩井克成. アルツハイマー病診断において参照領域変更が Z スコア画像におよぼす効果の検討. 第 47 回日本核医学会学術総会 2007 年 11 月 9-11 日 仙台市 仙台国際センター

(10) 加藤隆司, 旗野健太郎, 伊藤健吾, 鷺見幸彦, 新畑 豊, 武田章敬, 服部英幸, 吉山顕次, 三浦久幸, 岡村信行, 谷内一彦. [C-11]BF-227 PET によるアミロイドイメージング長寿医療センターにおける初期検討. 第 12 回ニューロイメージングカンファレンス. 2008 年 2 月 2 日 名古屋国際観光ホテル 名古屋市

(11) 加藤隆司, 旗野健太郎, 伊藤健吾, 鷺見幸彦, 新畑 豊, 武田章敬, 服部英幸, 吉山顕次, 三浦久幸. 長寿医療センターにおける BF227 臨床試験. 厚生労働科学研究費補助金・萌芽の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. 2008 年 2 月 4 日 国立長寿医療センター 愛知県大府市

(12) 加藤隆司, 旗野健太郎, 伊藤健吾, 鷺見幸彦, 新畑 豊, 武田章敬, 服部英幸, 吉山顕次, 三浦久幸, 岡村信行, 谷内一彦. [C-11]BF-227 PET によるアミロイドイメージング長寿医療センターにおける初期経験. 日本核医学会第 66 回中部地方会 2008 年 2 月 23 日 愛知県がんセンター中央病院国際交流センター 名古屋市

(13) 加藤隆司 「これからの PET 脳の領域: アミロイドイメージング」 PET サマーセミナー 2008 in 裏磐梯. 2008 年 8 月 24 日 裏磐梯猫魔ホテル 福島県耶麻郡北塩原村松原湖畔

(14) 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

(15) 加藤隆司, 伊藤健吾, 旗野健太郎. 国立長寿医療センターにおける[C-11]BF-227PET. 厚生労働科学研究費補助金・長寿科学総合研究事業「アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病の発症・進展予測法の実用化に関する多施設大規模臨床研究」班会議 2009 年 1 月 10 日 東京都老人総合研究所 東京都

(16) 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

(17) 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

#### 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

## 臨床例での $[^{11}\text{C}]\text{BF}\cdot 227$ と $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ の比較研究

分担研究者：石渡喜一<sup>1</sup>

研究協力者：石井賢二<sup>1</sup>、木村裕一<sup>1,6</sup>、織田圭一<sup>1</sup>、橋本昌也<sup>1</sup>、川崎敬一<sup>1</sup>、坂田宗之<sup>1</sup>、林薫平<sup>1</sup>、豊原潤<sup>1,7</sup>、村山繁雄<sup>2</sup>、齊藤祐子<sup>3</sup>、徳丸阿耶<sup>4</sup>、仁科裕史<sup>5</sup>、金丸和富<sup>5</sup>、渡辺利光<sup>8</sup>

（<sup>1</sup>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、<sup>2</sup>同 東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク、<sup>3</sup>東京都老人医療センター 剖検病理科、<sup>4</sup>同 放射線科、<sup>5</sup>同 神経内科、<sup>6</sup>放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ 画像解析研究チーム、<sup>7</sup>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、<sup>8</sup>住友重機械工業株式会社）

### 【研究要旨】

本研究では、 $[^{11}\text{C}]\text{BF}\cdot 227$ （以下 BF227）と現在最も広く臨床研究が行われている $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ （以下 PIB）の2種類のアミロイドプローベによる PET 検査と、 $[^{18}\text{F}]\text{fluorodeoxyglucose}$ （以下 FDG）による PET 脳代謝検査及び MRI 検査を同一被験者で施行し、両プローベの違いについて検討した。また、認知症被験者ではアポ E フェノタイプ等の髄液バイオマーカーも検討した。被験者は 13 例で内訳はアルツハイマー病 7 例、前頭側頭型認知症 2 例、アミロイドアンギオパチー 1 例、健常者 3 例である。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 とともに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。BF227 よりも PIB の方が集積の感度特異性とも高く、1 例診断には適している。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、親和性が高いアミロイドβの conformation が異なると推測された。この BF227 の集積分布は FDG 診断での糖代謝低下領域の分布と比較的類似していた。両プローベによる診断は、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情報となる可能性がある。また、アミロイドイメージング診断法の普及を図る時、アミロイドプローベとして合成的には $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ が BF227 に代わりうる。

### A. 研究目的

PET による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目指して、本研究課題のアミロイドプローベ $[^{11}\text{C}]\text{BF}\cdot 227$ （以下 BF227）と、ピッツバーグ大学で開発され現在最も広く臨床研究に使用されている $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ （以下

PIB）を用いた PET 検査を、同一のアルツハイマー病等の認知症患者及び健常者において実施し、その性質の違いを調べることにより、BF227 の診断的な特長を明らかにする。

また、BF227 については、特異的結合サイトとの結合性及び臨床用プロトコルの検討のために、

関心領域 (ROI) ベースから得られた平均時間放射能曲線 (tTAC) を用いた詳細な動態解析を実施した。

更に、アミロイドイメージングの普及の観点から、半減期の面から BF227 に比べて臨床使用にメリットのある  $^{18}\text{F}$  標識薬剤 [ $^{18}\text{F}$ ]FACT の臨床使用に対応した合成法を検討した。

1) BF227 と PIB の臨床比較研究、2) BF227 の解析研究、3) 標識薬剤合成研究の順に報告する。

## B-1. 研究方法

### 1. 対象

健常者 4 名及びアルツハイマー病等の認知症患者 26 名の計 30 名を対象とした。初めに B-2 に示す MRI 撮影、 [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose (以下 FDG)・PET 及び PIB-PET の画像診断を施行し、またアポ E フェノタイプ等の髄液バイオマーカーも検討した。それらの結果を説明したうえで、同意された健常者 3 例 (平均 65 歳) 及びアルツハイマー病患者 7 例 (平均 73.1 歳)、前頭側頭型認知症患者 2 例 (平均 74.5 歳)、アミロイドアンギオパチー患者 1 例 (76 歳) を対象に BF227 と PIB による PET を施行した。また、全員に対し [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose (FDG) と PET による脳ブドウ糖代謝測定と 3D volumetry を含む MRI 検査を施行し、次に述べる基準と合わせ診断した。臨床診断はアルツハイマー病に関しては NINCDS-ADRDA と DSM-IV の基準を、前頭側頭型認知症に関しては国際ワーキンググループによる consensus criteria を、アミロイドアンギオパチーに関しては脳葉性出血の既往と MRI T2 star 画像で検出される多発性微小出血巣の所見にもとづいて行った。健常者は精神神経疾患の既往がなく、内科学的・神経学的に異常がなく、神経作用薬の服用をしていない。本研究のプロトコルは東京都老人総合研究所倫理委員会において

承認されており、インフォームドコンセントに基づいて各被験者から文書による承諾を得た上で検査を施行した。

### 2. データ収集

3D MRI は SIGNA EXCITE 1.5T (GE 社製) で、頭部のルーチン (T2 強調画像体軸断、拡散強調画像体軸断、FLAIR 画像冠状断) と 3DSPGR プロトコルにより 1.5 mm 間隔の T1 コントラスト矢状断画像を撮影した。

FDG-PET は、約 150 MBq の FDG を静注後 35 分間ベッド上で安静 (開眼覚醒、感覚刺激、運動を避ける) を保った後、5 分間の同時収集によるトランスミッションスキャンを施行し、引き続き静注 45 分後より 6 分間のエミッションスキャンを 3D モードで撮影した。

BF227-PET と PIB-PET の撮影プロトコルは全く同様である。5 分間のトランスミッションスキャンの後、約 500 MBq のトレーサを静注後 60 分間のダイナミックスキャン (10 s x 6 F、20 s x 3 F、60 s x 2 F、120 s x 1 F、240 s x 1 F、300 s x 10 F) を 3D モードで施行、同時に橈骨動脈に留置したカテーテルから経時的動脈採血 (2 分後までは 10 秒間隔、その後間隔を漸増し 25 ポイント) と代謝分析 (3 分、10 分、20 分、30 分、40 分、60 分) を行った。PET カメラは SET 2400W (島津製作所) を用いた。

### 3. データ解析

BF227-PET と PIB-PET において、代謝物補正を行った血液放射能時間曲線 (pTAC) とダイナミック PET データ (脳局所の組織放射能時間曲線、tTAC) より、Logan plot 法により総分布容積 (total distribution volume: DVt) を各画素ごとに推定し、小脳皮質に設定した関心領域における DVt 値に対する各画素の DVt 値の比 (distribution volume ratio: DVR) を表す画像を作成し、集積を評価した。また、簡易評価法とし



て、ダイナミック収集の投与後 40-60 分の 20 分間の加算画像を作成し、DVR 評価時と同一の小脳皮質関心領域を用いて、小脳皮質への集積を基準とした局所集積を表す画像 (SUVR) も作成し、合わせて評価した。FDG-PET については、SUV 画像を作成した。

BF227 と PIB の DVR 画像と SUVR 画像及び FDG-PET の SUV 画像を位置あわせし、同一部位で切り直した上で視覚的に比較した。次に線条体、視床、後頭葉一次視覚野、楔前部、頭頂葉、半卵円中心白質に関心領域を設定し、各領域における時間放射能曲線とプローブの集積を評価した。

## C-2. 研究結果

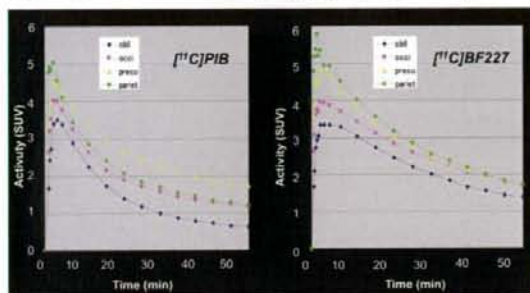
### 1. BF227 と PIB の時間放射能曲線

図 1 に、BF227 と PIB の各脳部位における時間放射能曲線 (アルツハイマー病患者で PIB 計測が後期画像だけになった 2 例を除いた 5 例の平均) を示す。両者とも速やかに脳に取り込まれるが、PIB よりも BF227 の方が立ち上がりが若干早い。一方、洗い出しは PIB の方が速やかであり、BF227 は PIB よりも脳に滞留する傾向がある。また、PIB では小脳皮質に対し、大脳皮質領域、特に楔前部の洗い出しが遅く、時間とともにその差が明瞭となる。これに対し、BF227 は皮質領域の中でも頭頂葉皮質への集積が高いが、小脳との差は投与後早期の方が明瞭であり、時間とともに部位間の差は目立たなくなる。

健常者とアルツハイマー病患者の MRI、FDG、BF227 及び PIB の画像の例を図 2 に、BF227 及び PIB のパラメトリック画像を図 3 に示す。健常者では BF227 と PIB の分布はよく似ており、DVR 画像でも SUVR 画像でも、視床、脳幹、小脳髄質にやや高い集積が見られるが、白質にはほぼ均一な集積があり、灰白質への集積は白質への集積よりも低い。白質への集積は PIB の方がやや不均一な傾向がある。一方、アルツハイマー病患

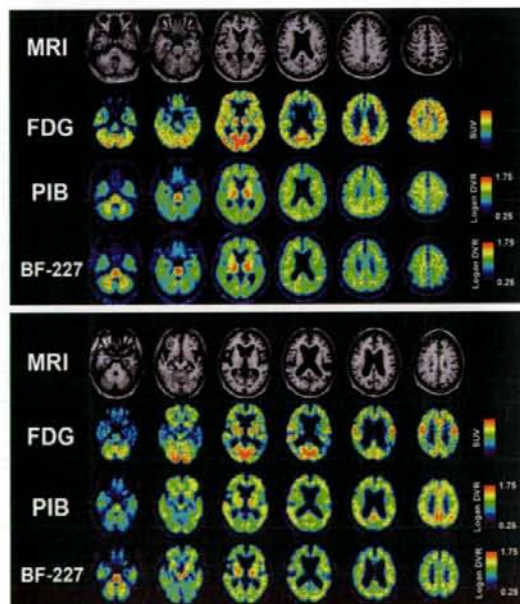
者では、大脳の灰白質、白質への集積が両トレーサともに増加するが、その増加の程度は PIB の方が BF227 よりも高く集積感度はよいと考えられる (SUVR 画像では全 7 例で確認)。また、PIB や BF227 が集積する部位と FDG の集積低下部位とは必ずしも一致しない。

図 1 PIB と BF227 の時間放射能曲線の比較



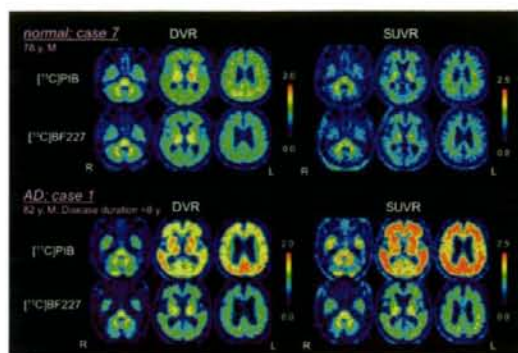
PIB (左) と BF227 (右) の 5 例のアルツハイマー病患者における平均脳局所時間放射能曲線を示す。cbl: 小脳皮質、occ: 後頭葉一次視覚野、precu: 楔前部、pariet: 頭頂葉

図 2 健常者及びアルツハイマー病患者における MRI と PET 画像



Logan DVRで比較したPIBとBF227は、上図の健常者 (79歳男性) では、ともに大脳皮質には同程度の集積を認め、下図のアルツハイマー病患者 (82歳男性) の大脳皮質への集積は健常者に比べ高く、PIBではコントラストが明瞭である。

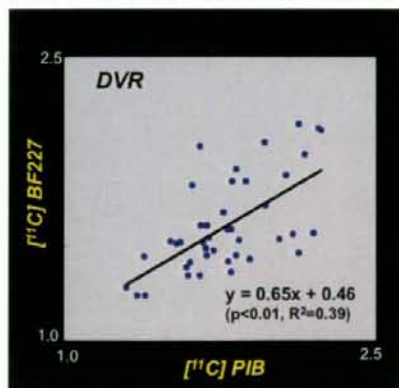
図3 PIBとBF227の同一被験者画像の比較



健常者(78歳男性、図の上)とアルツハイマー病患者(82歳男性、図の下)におけるPIB(上段)とBF227(下段)の集積を表すパラメトリック画像。それぞれDVR画像(左)とSUVR画像(右)を同じ位置で3断面ずつ示す。両トレーサの感度の違いを示すため、同一のスケールで表示してある。

BF227とPIBのDVR画像における各関心領域測定値間の相関を図4に示す。両者の間には有意な正相関の関係が認められた。前頭側頭型認知症ではBF227、PIBとも健常者を上回る集積は認められないが、アミロイドアンギオパチー症例ではアルツハイマー病症例と同様に集積が認められた。

図4 PIB集積とBF227集積の関係



同一被験者同一脳部位におけるPIB集積とBF227集積は正相関する。

アルツハイマー病症例における両トレーサの皮質への分布傾向はやや異なり、BF227が側頭葉、

頭頂葉の外側部皮質に最も高く集まるのに対し、PIBは楔前部に最も高く集まる傾向がどの症例でも認められた。これらのPIBとBF227を、FDGでの糖代謝低下部位及びMRIでの萎縮部位との関係を統計的に検討した結果を図5に示す。集積感度はBF227よりもPIBの方が明らかに高いが、興味あることは、BF227の集積部位とFDGの低下部位の分布が比較的的一致していることである。

図5 アルツハイマー病患者5名のPIB、BF227、FDG及びMRIの健常者と比較した統計画像

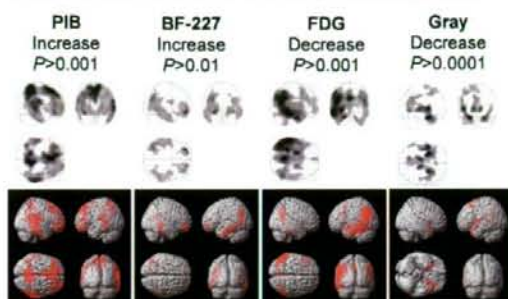
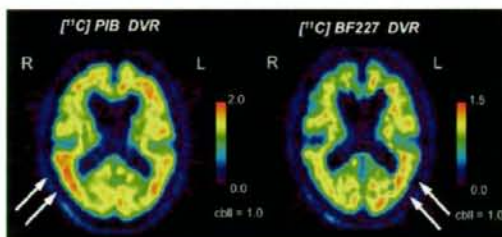


図6 PIB集積とBF227集積の左右差の逆転

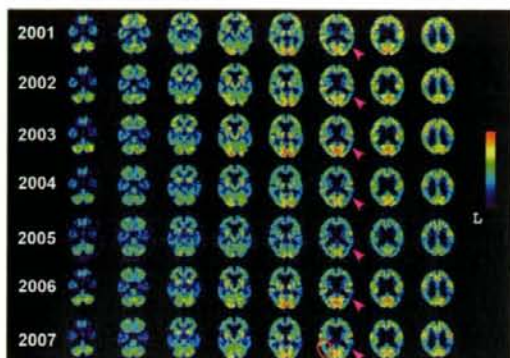


アルツハイマー病症例(82歳男性、経過8年、図1と同一症例)におけるPIB集積とBF227集積の比較。側頭葉への集積はPIBでは右が優位だがBF227は左優位である。

更に、同一症例毎にBF227とPIBの画像を比較すると、集積の左右差がBF227とPIBでは逆転している場合が認められた(図6)。この被験者の本検査前の7年間にわたるFDG PET画像の経時的な変化を検討した(図7)ところ、BF227低下の顕著な部位は、初期からFDG集積の低下した部位に一致し、PIB低下が顕著な部位はFDG

の集積低下が後になって認められた部位であることが明らかになった。

図7 アルツハイマー病患者7年間の FDG-PET 画像 (75-81 歳男性)



アルツハイマー病患者の7年間のFDG-PET画像(75-81歳 男性)。矢印は初期からFDG集積が低下していた領域を、楕円はそれに遅れて集積低下が認められた領域を示す。

アルツハイマー病脳への集積感度はBF227よりもPIBの方が高いことを前述したが、白質と灰白質における集積の関係を比較すると、健常者では両トレーサとも白質への集積が灰白質への集積を上回っている。一方、アルツハイマー病脳では、PIBの場合は灰白質への集積が白質への集積を大幅に上回り、その関係が逆転するのに対し、BF227の場合は、灰白質への集積が白質への集積を上回ることはない(図8)。

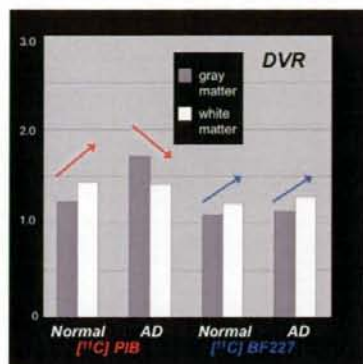
#### D-1. 考察

10例の被験者に対しBF227とPIBによるPET検査を行い、両トレーサの集積の意義について検討した。

経時的な時間放射能曲線を比較すると、BF227とPIBの脳への移行は概ね同程度である。PIBの立ち上がりがBF227より若干遅いのは、肺における分布がやや多いためと考えられる。一方洗い出しはPIBの方が速やかであり、アルツハイマー病脳において、小脳皮質と大脳皮質のコントラストが後期になるほど顕著となる。一方BF227は

時間経過とともに小脳皮質と大脳皮質の差が小さくなり、特異性が低いことが示唆される。

図8 白質と灰白質における集積の比較



アルツハイマー病例と健常者における両トレーサの白質と灰白質(頭頂葉)への集積の違いを示す。アルツハイマー病におけるPIBの灰白質集積は高く、白質への集積を上回るため、両者の関係は健常者と比べると逆転している。BF227の場合は逆転しない。

DVRおよびSUVRで評価したトレーサ集積は、BF227、PIBともに健常者に比べアルツハイマー病患者の大脳皮質において増加が認められたが、前頭側頭型認知症患者の大脳皮質では増加が認められず、両者の間には有意な正相関が認められたことから、いずれもアミロイドβ蓄積を反映していると推測された。

しかし、局所的分布を詳細に比較すると、皮質への集積の強度にBF227とPIBとでは違いが認められ、両者の集積の意義が必ずしも同一ではないと考えられる。特に経過の長いアルツハイマー病例では、病初期から代謝の低下していた古い病巣でBF227の集積が強く認められたのに対し、比較的最近代謝の低下してきた新しい病巣においてPIB集積が強く認められた(図6、7)。このことは、両トレーサの集積を比較することにより、単なるアミロイドβの存在量を推測するだけでなく、そのconformationの変化、すなわち、毒性の発現から発症に至るプロセスに関連した情報が得られるかも知れないことを意味してお

り、大変興味深い。更に詳細な検討が必要である。

最後に、PIBはアルツハイマー病脳における灰白質への集積が白質への集積を上回り、健常者と両者の関係が逆転するため、視覚的読影で容易に集積の有無を判定できるという特長がある。BF227の場合には定性的な画像の分布がアルツハイマー病と健常者とは大きく異なることがないため、診断の精度はPIBの方が優れていると考えられる。

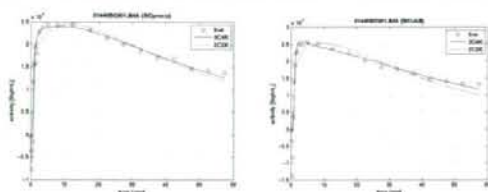
## B-2. 研究方法

ROIは、小脳、後頭葉、頭頂葉、楔前部、一次運動感覚野、線条体、視床におき、ROI内での平均tTAC及び標準偏差を得た。続いて未変化体経時変化の実測値をWatabeの関数(Watabe et al. 2000)により補間して連続関数化することで実測pTACの代謝物補正を行った後、非線形推定アルゴリズムを用いて、1組織及び2組織の両コンパートメントモデルに対して解析を行った。

## C-2. 研究結果

血漿中のBF227の未変化の割合(%)は、3、10、20、30、40、60分で、それぞれ $98.0 \pm 1.7$ 、 $88.0 \pm 7.9$ 、 $78.9 \pm 9.1$ 、 $66.4 \pm 12.6$ 、 $57.9 \pm 12.0$ 、 $47.3 \pm 13.3$ であった。図9に参照領域と考えられる小脳及び楔前部からの典型的な推定結果を示す。参照領域及び通常領域共に、特異的結合サイトの存在を前提とする2組織モデル(図中の黒線)の方が、実測tTACをより良好に記述していることが分る。

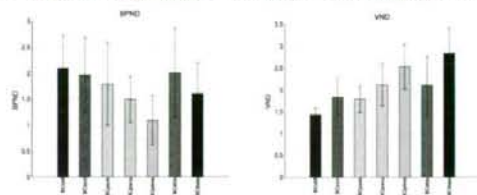
図9 小脳(左)と楔前部(右)の時間放射能曲線



実測値(○)に、1組織(青線)及び2組織(黒線)の両コンパートメントモデルに基づいて評価した曲線を重ねた。

特異的結合サイト濃度を反映する結合能( $BP_{ND}$ )、及びのDVt (Innis et al. 2007)を図10に示す。 $BP_{ND}$ は結合能の測定に当って必要となる遊離リガンドを、nondisplaceable コンパートメント中のリガンド濃度から得るもので、小脳、後頭葉や線条体で大きく、一次運動感覚野が最も低値であった。一方、DVtには局所差が大きく、小脳が最低値を示した。

図10 脳局所における nondisplaceable compartment のBF227の結合能( $BP_{ND}$ )及び分布容積(VND)。



左から小脳、後頭葉、頭頂葉、楔前部、一次運動感覚野、線条体、視床。

## D-2. 考察

図9の結果は、脳組織全般におけるBF227の特異的結合を示唆している。後頭葉などで $BP_{ND}$ が高値を呈している点は、BF227のβアミロイドプローブとしての妥当性を明確に支持する。しかし、参照領域と見なされる小脳での高い $BP_{ND}$ 値は、BF227の特異的結合の存在を示すものであり、小脳を参照領域と見なせないことを示唆している。

無採血での結合能測定では参照領域を必要とする。参照領域では、対象とする特異的結合の存在を無視することができ、かつ組織内における遊離及び非特異的結合のリガンドを表わすDVtが、一般組織と同一である必要がある。しかし、図7右図より分るように、DVtの局所差は大きい。これは、非特異的に結合するBF227が、遊離のBF227と比較して多く存在することを示している。

次に、BF227の臨床的可用性を考える。参照領域の候補である小脳での特異的結合の存在、及び