

化合物のそれぞれの最適励起および蛍光波長を用いて実験を行った。

B-2-2. アルツハイマー病患者脳切片における F 化最適化合物の染色性

アルツハイマー病患者脳切片に4つのF化最適化合物(Compound 2,3,5,7)溶液を滴下し、10分間反応させた後、蛍光顕微鏡下に化合物とアルツハイマー病患者脳病理像との結合性を観察した。また隣接切片を抗A β 抗体染色し、両切片における化合物染色像と免疫染色像との対応を観察した。

B-2-3. Tg マウスにおけるアミロイド斑へのインビボ結合性 (F 化最適化合物 Compound 2 および 3 静脈内投与)

遺伝的に脳内にA β が蓄積するTg2576マウスにF化最適化合物Compound 2および3を静脈内投与し、その1時間後に深麻酔下に致死せしめ脳を摘出した。クリオスタットで薄切脳切片を作製し、実体蛍光顕微鏡および蛍光顕微鏡下に両化合物とアミロイド斑との結合を観察した。併せて同一切片を抗A β 抗体染色し、同一切片における両化合物の蛍光像と免疫染色像との対応を観察した。

B-3. ¹⁸F 標識アミロイド画像化プローブの前臨床安全性評価

FACTの安全性評価に関わる変異原性試験及び急性毒性試験については、そのデータの客観的信頼性を担保するためにそれぞれ外部機関の(財)食品農医薬品安全性評価センター及び(株)三菱化学安全科学研究所に依託して行った。

B-3-1. 変異原性に対する安全性評価

FACTの遺伝子突然異変誘発性の有無を検討するために、ネズミチフス菌TA100株及びTA98株を用いた復帰突然変異試験を行った。試験における陰性対照はFACTの溶媒であるDMSOとし、

陽性対照は2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド(AF-2)及び2-アミノアントラセン(2-AA)とした。

試験は以下の手順に従った。①試験管にFACT溶液(DMSO溶媒、6用量設定、100 μ L)あるいは対照物質溶液(100 μ L)を、次いで、代謝活性化系非存在下(-S9処理)の場合は、0.1 mol/L ナトリウムリン酸緩衝液(pH7.4、500 μ L)を、代謝活性化系存在下(+S9処理)の場合はS9mix(500 μ L)を分注、②試験菌株懸濁液(100 μ L)を添加して37 $^{\circ}$ Cで20分間インキュベーション、③トップアガーを添加して内容物を混合、④混合液をプレートに移し37 $^{\circ}$ Cで48時間培養した。

評価方法は、復帰突然変異により生じたプレート上のコロニー数を計測し、その値が陰性対照の2倍以上に増加し、かつその増加に用量依存性あるいは再現性がみられた場合、遺伝子突然異変誘発性があると判定した。そしてその復帰突然変異コロニー数が陰性対照の2倍以上となる最小設定用量におけるFACT濃度を[¹⁸F]FACT投与時の変異原性に対する安全性の評価基準とした。

B-3-2. 急性毒性に対する安全性評価

[¹⁸F]FACT注射液を静脈内投与したときの急性毒性に対する安全性を評価するために、ICR系雌雄マウスのび静脈内にFACT溶液を投与し、一般状態及び体重推移を観察し、最後に剖検を行った。

投与用量は1 mg/kgとし、投与液はDMSOで溶解させた後、1 mol/L塩酸及び生理食塩液を用いて0.1 mg/mLの濃度なるように調製した。対照として媒体のみを投与する群を設けた。投与経路は尾静脈内とし、毎分約1 mLの速度で投与した。投与回数は各動物あたり1回とした。使用した動物の個体数は、各群につき雌雄各5匹ずつとした。

薬液投与後は動物の一般状態観察および体重測定を実施し、第15日目に全例について主要臓器(脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎)の剖検を行った。

この投与用量 1 mg/kg における急性毒性試験結果を基に、 ^{18}F FACT 投与時の急性毒性に対する安全性評価を行った。

B-3-3. 被曝線量の推定

^{18}F FACT 注射液を ICR マウス(5週齢)に尾静脈内投与(約 30 μCi /匹)し、一定時間後(2、10、30、60、120 分後)に麻酔下頸椎脱臼により屠殺し、速やかに採血後、各種臓器組織を採取してそれらの放射能並びに重量を測定した。投与放射能に対する各試料重量 1 グラム当りの放射能の割合(%ID/g)を算出し、MIRD 法により各種臓器及び全身被曝線量を推定した。

B-3-4. ^{18}F FACT 注射液の品質安全性評価

^{18}F FACT 注射液の安全性評価を目的として、臨床用 ^{18}F FACT 注射液製造装置により製造された ^{18}F FACT 注射液について、①分析 HPLC により放射化学的純度及び FACT 担体量の測定を行った。② ^{18}F FACT 注射液製造時に用いられる有機溶媒(アセトニトリル、エタノール)の残留量をガスクロマトグラフィーにて測定した。③ゲル化法によるエンドトキシン試験を実施した。④血液培養システムを用いた試験法により無菌テストを実施した。⑤ ^{18}F FACT 注射液の静脈内投与時における急性毒性に対する安全性を調べるため、B-2 と同様の急性毒性試験を実施した。この場合、 ^{18}F FACT 注射液製造後 1 週間冷凍保存し、放射能が十分に減衰したものを 0.5 mL/kg となるように投与した。対照としては生理食塩液投与群を設定した。

B-4. ^{18}F FACT の代謝分析条件の検討

^{18}F 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 ^{18}F 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℃、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 ^{18}F FACT を 80 μCi 添加し得られた抽出溶液を 20mM NaH_2PO_4 (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: 10×150mm+Inertsil ガードカラム、移動相: MeCN/20mM NaH_2PO_4 =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。

(倫理面等への配慮)

アルツハイマー病患者脳を使用する場合、ヘルシンキ宣言を基準として倫理面に配慮し、東北大学医学部倫理委員会の承認を得た上で使用した。動物実験においては、東北大学における動物実験

に関する指針 (S63.3.24、H19.6.27) に従い、十分なる愛護精神をもってできるだけ動物に苦痛を与えぬように配慮した。放射性同位元素を取り扱う試験においては 東北大学放射線障害予防規定 (H18.4.1) を遵守し、被曝および汚染の防護に努めた。

C. 研究結果

C-1. [¹¹C]BF227 標識合成法の改良

従来の標識合成法、すなわち、分取 HPLC 後のフラクション希釈時にアスコルビン酸を添加しないで [¹¹C]BF227 を固相抽出し生理食塩液の調製を行うという方法では、得られた溶液の比放射能が高い場合ほど、放射化学的純度が低下した (図 1)。この従来法での放射化学的純度の平均(±SD)は、96.0(±0.86)%であった。一方、その固相抽出時の放射線分解の抑制を目的とした改良法では、放射化学的純度の平均(±SD)は、98.4(±0.54)%であった。まだ、この改良法による標識合成実施回数は従来法に比べて少ないものの、比放射能と放射化学的純度に関する散布図においては、改良法による合成結果は従来法の結果と異なる分布を示し、従来法のように比放射能に依存した放射化学的純度の低下は認められなかった (図 1)。

C-2. 次世代分子プローブの創生

C-2-1.F 化最適化合物のアミロイドβ蛋白 結合性 (蛍光バインディングアッセイ)

4 つの F 化最適化合物 (Compound 2,3,5,7) は濃度依存的に Aβ1-40 に結合し、それらの EC50 は 0.56 から 5.08 μM の範囲内であった (図 2)。Compound 5、7 および Compound 2,3 のポテンシは、それぞれ BF-227 および Thflavin T のそれらとほぼ同等であった。

C-2-2. アルツハイマー病患者脳切片における F 化最適化合物の染色性

アルツハイマー病患者脳切片における 4 つの F 化最適化合物 (Compound 2,3,5,7) の蛍光染色像と、隣接切片の抗 Aβ 抗体染色像はほとんど一致したことから、これら 4 化合物はアルツハイマー病患者脳の Aβ (老人斑) に高い結合性を示すことが確認された (図 3)。

C-2-3. Tg マウスにおけるアミロイド斑へのインビボ結合性 (F 化最適化合物 Compound 2 および 3 静脈内投与)

Tg マウスにおいて静脈内投与された Compound 2 および 3 の脳内蛍光像と、同一切片の抗 Aβ 抗体染色像はほぼ完全に一致したことから、Compound 2 および 3 は血液-脳関門を透過し、選択的に脳内アミロイド斑に結合することが確認された (図 4)。

C-3-1. 変異原性に対する安全性評価

FACT 処理群では、+S9 処理の TA100 株において、用量が 78.1 μg/プレート (2.6 mL) の時に陰性対照群の 2 倍を超える復帰変異コロニー数の増加が認められた。-S9 処理の TA100 株および両処理の TA98 株においては、復帰変異コロニー数の明確な増加は認められなかった。一方、陽性対照物質は、復帰突然変異を顕著に誘発した。以上から、本試験条件において、FACT の遺伝子突然変異誘発性は陽性と判定されたが、有意に突然変異が観察された FACT の最小濃度は 30 × 10⁻⁶ g/mL であり、通常用いられる PET 薬剤に含まれる担体濃度よりも十分に高い値であった。また、変異原性の強さに関する相対比較値である比活性値は 3058 (mg 当り: TA100 株、+S9 処理、156 μg/プレート) と算出され、既知変異原性物質と比較して FACT の変異原性は弱いものと判定された。

C-3-2. 急性毒性に対する安全性評価

FACT 溶液を投与したすべてのマウスにおいて死亡は発現せず、一般状態にも異常は認められなかった。また、体重推移や剖検にも異常は認められなかった。

C-3-3. 被曝線量の推定

[¹⁸F]FACT の体内分布実験の結果は表 1 の通りとなった。血液中からの消失は速やかであり、肝臓小腸排泄、尿中排泄が確認された。体内分布の結果から MIRD 法により推定される臓器別被曝線量は表 2 の通りとなった。全身(体重 57kg で推定)の実効線量当量は 13.9 μ Sv/MBq(男)、17.0 μ Sv/MBq(女)となった。1 回の投与量を 5 mCi とすれば全身の実効線量は 2.57 mSv(男)、3.15 mSv(女)となる。

C-3-4. [¹⁸F]FACT 注射液の品質安全性評価

[¹⁸F]FACT 注射液の分析結果(①~④)については表 3 にまとめて示した。⑤[¹⁸F]FACT 注射液の単回投与急性毒性試験については、投与したすべてのマウスにおいて死亡は発現せず、一般状態にも異常は認められなかった。また、体重推移や剖検にも異常は認められなかった。

C-4. [¹⁸F]FACT の代謝分析条件の検討

抽出条件検討結果については表 4 にまとめた通りである。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

D-1. [¹¹C]BF227 標識合成法の改良について

従来法による標識合成の結果(41 回分)について比放射能と放射化学的純度は有意($p < 0.001$)に負の相関を示すことが明らかになったが、これまでに分取 HPLC 直後のフラクション中の[¹¹C]BF227 の放射化学的純度は 99%以上であることがわかっていることから、放射化学的純度の低下は分取 HPLC 後の固相抽出時に放射線分解により起こっていることが疑われた。

固相抽出操作では[¹¹C]BF227 が固相担体上に濃縮されるが、その場合、比放射能が高いほど理論的に放射線分解を起こす[¹¹C]BF227 の割合が増えることになり、放射化学的純度の低下につながったと考えられる。一般的に標識化合物の放射線分解にはラジカルが関与することから、固相抽出操作を行う水溶液にラジカルスカベンジャーのアスコルビン酸を添加することで固相濃縮時の放射線分解を抑制できると考え、今回の改良法の検討を行うこととなった。

結果として改良法では放射化学的純度は従来法に比べて平均で 2%程度高くなり、改良法における分取フラクションへのアスコルビン酸の添加は放射線分解の抑制に有効であることが示された。またこの結果は、分取 HPLC 後の放射化学的純度の低下は主に固相抽出時に起きていることを強く裏付けるものである。

臨床で利用できる[¹¹C]BF227 薬剤の放射化学的純度は 95%以上であることから、平均で放射化学的純度が約 96%の従来法よりも、同純度が

約 98%の改良法の方がより実用性に優れた標識合成法であるといえる。

D-2. 次世代分子プローブの創製

4つのF化最適化合物(Compound 2,3,5,7)は濃度依存的にA β に結合し、それらのEC50はA β に対して高い親和性を持つBF-227またはThioflavin Tとほぼ同等であったことから、これら4つのF化最適化合物もまた、A β に対して高い親和性を有していることが示唆された。

4つのF化最適化合物はアルツハイマー病患者脳のア β (老人斑)に高い結合性を示すことが確認された。Tgマウスにおいて静脈内投与されたCompound 2および3は血液・脳関門を透過し、選択的に脳内アミロイド斑に結合することが確認された。

以上より、4つのF化最適化合物のうち、Compound 2および3がアルツハイマー病診断用プローブとして備えるべき優れた特性を有していることが示唆された。

D-3. [¹⁸F]FACTの品質・安全性評価

本研究では、[¹⁸F]FACTの前臨床評価として、変異原性、急性毒性、被曝線量、注射液の品質について安全性を確認する目的で各種試験を実施した。

FACTの復帰突然変異試験では、 30×10^{-6} g/mL以上の濃度で有意に遺伝子突然変異の誘発が認められたが、[¹⁸F]FACT注射液に含まれる担体量は 1×10^{-9} g/mL以下であることが確認されたので、変異原性の観点からはFACTの安全性に問題はないと考えられる。

またマウスを用いた急性毒性試験では、投与用量1 mg/kgにおいて一般状態、剖検で異常は確認されなかったが、仮に[¹⁸F]FACT注射液10 mLを体重50 kg以上の被験者に投与したとしても含まれる担体量は 2×10^{-10} g/kg以下となること

から、[¹⁸F]FACT注射液をヒトに投与した場合の急性毒性については問題ないと考えられる。

被曝については、十分にPET撮像が行えると考えられる放射エネルギーの5 mCiを投与した場合であっても全身の実効線量は2.57 mSv(男)、3.15 mSv(女)となり、一般的なFDG-PET検査による被曝線量の2.2 mSvよりも若干高い程度であり、CT検査の場合の3-10 mSvと比較しても安全性に問題のない被曝線量の範囲である。

臨床用に自動合成装置によって製造される[¹⁸F]FACT注射液の化学的品質については、3回の試験合成においていずれも放射化学的純度は95%以上であり、残留溶媒は「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に記載されている濃度限界値を十分下回っていることから問題ない。さらに生物学的品質についてもエンドトキシン試験および無菌試験は陰性を示したことから問題は認められなかった。よって、注射液の品質という観点からも安全性に問題はないと見なせる。

D-4. [¹⁸F]FACTの代謝分析条件の検討

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5)。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 4 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、抽出率も約 9 割近く、除タンパク率は 98%以上(表 5)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

本研究により、 $[^{11}\text{C}]$ BF227 薬剤の放射化学的純度の改善につながる改良型標識合成法を確立した。次世代プローブとしてフッ素 18 票しきょう化合物の合成・評価を進め、有力候補化合物 Compound 2 (FACT) を見いだした。そして FACT の品質・安全性の評価により臨床用薬剤として十分利用可能であることが確認した。さらに、 $[^{18}\text{F}]$ 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、臨床 PET 解析による有用性評価システムの構築に貢献した。以上を総括して、本分担研究によって目的とした臨床応用可能な実用的アミロイド画像化プローブの開発に成功した。

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) 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-fluoroethoxy)benzoxazole: A novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med.* 48: 553-561.2007.
- 3) Furumoto S, Okamura N, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y :Recent advances in the development of amyloid imaging agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 7.1773-1789.2007.
 - 4) Okamura N, Furumoto S, Funaki Y, Suemoto T, Kato M, Ishikawa Y, Ito S, Akatsu H, Yamamoto T, Sawada S, Arai H, Kudo Y, Yanai K: Binding and safety profile of novel benzoxazole derivative for in vivo imaging of amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 7: 393-400.2007.
 - 5) Kudo Y : Development of amyloid imaging PET probes for an early diagnosis of Alzheimer's disease. *Minimally Invasive Therapy and Applied Thechnology.* 15: 209-213. 2006
 - 6) Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Suemoto T, Sawada T, Iwaki T, Doh-ura K: Styrylbenzoxazole derivatives for imaging of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. *J Neurochem.* 99: 198-205. 2006
 - 7) Fujiwara H, Iwasaki K, Furukawa K, Seki T, He M, Maruyama M, Tomita N, Kudo Y, Higuchi M, Saido TC, Maeda S, Takashima A, Hara M, Ohizumi Y, Arai H : *Uncaria rhynchophylla*, a Chinese medicinal herb, has potent antiaggregation effects on Alzheimer's beta-amyloid proteins. *J Neurosci Res.* 84 : 427-433. 2006
 - 8) 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。
 - 9) 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
 - 10) 荒井啓行、古川勝敏、工藤幸司：アルツハイマー病バイオマーカー開発の現状と Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Human science.* 2008.19.12-17.
 - 11) 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.
 - 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。2008。66。288-292.
 - 13) 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.
 - 14) 岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦：脳分子イメージング「アルツハイマー病」。日本臨床。2007.65.320-326.
 - 15) 岡村信行、谷内一彦、工藤幸司:アミロイドイメージングの進歩。*Dementia Japan.* 20. 216-225.2007.
 - 16) 荒井啓行、工藤幸司: 病理像を画像化する分子神経イメージング法による Alzheimer 病の早期診断 -日本での BF-227 の開発と臨床応用。医学のあゆみ。220.404-408.2007
 - 17) 工藤幸司、古本祥三、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診断。小川誠司、上野照剛 編集。In“非侵襲・可視化技術ハンドブック”。NTS 社。東京。562-566。2007.

- 18) 古本祥三、岡村信行、工藤幸司：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。伊藤正敏 編集。『臨床医のためのクリニカル PET—病期・病態診断のためのガイドブック—』。先端医療技術研究所。東京。205・210。2007。
- 19) 荒井啓行、工藤幸司：病理像を画像化する分子神経イメージング法による Alzheimer 病の早期診断—日本での BF-227 の開発と臨床応用。医学のあゆみ。220.404-408.2007
- 20) 古川勝敏、温 世栄、岡村信行、工藤幸司、荒井啓行：アルツハイマー病におけるシナプス障害。Dementia Japan. 20.253-261. 2007
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：BF-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：軽度認知症による 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：[^{11}C]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
- 18) 谷内一彦、岡村信行、工藤幸司、荒井啓行：アルツハイマー病の分子イメージング研究. 第 81 回日本薬理学会年会、パシフィコ横浜. 3 月 17 日-3 月 19 日.2008 年
- 19) 森雅憲、岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦：インビボにおける脳内アミロイドの近赤外線蛍光イメージング. 第 81 回日本薬理学会年会. パシフィコ横浜. 2008 年 3 月 17 日-3 月 19 日.
- 20) 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. パシフィコ横浜. 2008 年 3 月 17 日-3 月 19 日.
- 21) 森雅憲、岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦：近赤外線蛍光イメージングによる脳内アミロイドの非侵襲的検出、第 58 回日本薬理学会北部会、北海道大学学術交流会館、9 月 29 日、2007 年
- 22) 谷内一彦 岡村 信行 工藤幸司 荒井啓行： [^{11}C]BF-227 を用いたアルツハイマー病におけるアミロイド斑の分子イメージング、第 50 回日本神経化学会、パシフィコ横浜、9 月 10 日、2007 年
- 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 [^{11}C]BF-227 PET、第 26 回認知症学会学術集会・第 13 回国際老年精神医学会、大阪国際会議場、10 月 14 日・18 日、2007 年
- 24) 古本祥三 渋間祐太郎 金田朋洋 石川洋一 工藤幸司 岩田錬：マトリックスメタロプロテアーゼ-2 のイメージングを目指した PET 用標識薬剤の開発、第 47 回日本核医学会学術総会、仙台国際センター、11 月 4 日・6 日、2007 年

- 25) 岡村信行、谷内一彦 古本祥三 工藤幸司: $[^{11}\text{C}]\text{BF}\cdot 227\text{PET}$ を用いた脳アミロイド斑の画像化、第 47 回日本核医学会核術総会、仙台国際センター、11 月 4 日・6 日、2007 年
- 26) 古本祥三、本田芳雄、堀勝義、石川洋一、工藤幸司、岩田錬: 血管標的薬剤 AVE8062 による誘発される腫瘍低酸素状態の評価、第 47 回日本核医学会核術総会、仙台国際センター、11 月 4 日・6 日、2007 年
- 27) 田代学、岡村信行、熊谷和明、古本祥三、船木善仁、木村雄一、石渡喜一、岩田錬 工藤幸司、荒井啓行、谷内一彦: $[^{11}\text{C}]\text{BF}\cdot 227\text{PET}$ を用いた脳内アミロイド蓄積に関する定量的検討、第 47 回日本核医学会核術総会、仙台国際センター、11 月 4 日・6 日、2007 年
- 28) 古本祥三、岡村信行、田代学、船木義仁、石川洋一、古川勝敏、伊藤正敏、岩田錬、谷内一彦、荒井啓行、工藤幸司: 新規アミロイドイメージング剤 $[^{11}\text{C}]\text{BF}\cdot 227$ の臨床評価、第 46 回日本核医学会学術総会(鹿児島)、11 月 9 日・11 日、2006 年
- 29) 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 in $[^{11}\text{C}]\text{BF}\cdot 227$ PET study. 第 25 回日本認知症学会学術集会(広島) .10 月 6 日・7 日、2006 年.
- 30) 藤川陽介、岡村信行、古本祥三、星井嘉信、石原得博、山田正仁、工藤幸司、谷内一彦: Amyloidosis 特有の病理像を認識する PET プローブの開発、第 57 回 日本薬理学会北部会(弘前)、9 月 14 日・15 日、2006 年
- 31) 伊藤啓、岡村信行、加藤元久、古本祥三、赤津裕康、山本孝之、稲田義行、荒井啓行、工藤幸司、谷内一彦: アルツハイマー病のアミロイドを検出する新規 PET プローブ、第 57 回日本薬理学会北部会(弘前)、9 月 14 日・15 日、2006 年
- 32) 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 $[^{11}\text{C}]\text{BF}\cdot 227$ の臨床評価、第 57 回 日本薬理学会北部会(弘前)、9 月 14 日・15 日、2006 年
- 33) 工藤幸司: アルツハイマー病の診断用プローブ、日本薬学会第 126 年会「アイソトープ放射線薬学研究会懇話会・アイソトープ放射線薬学研究会」(仙台)、3 月 28 日、2006 年
- 34) 古本祥三、岡村信行、石川洋一、船木善仁、加藤元久、田代学、澤田徹、伊藤正敏、谷内一彦、岩田錬、荒井啓行、工藤幸司: 老人斑画像化プローブ $[^{11}\text{C}]\text{BF}\cdot 227$ の合成と評価、日本薬学会第 126 年会(仙台)、3 月 28 日、2006 年
- 35) 岡村信行、谷内一彦、工藤幸司: アミロイドイメージング用 PET プローブの開発とその臨床応用、第 79 回日本薬理学会年会(横浜)、3 月 10 日、2006 年
- 36) 藤川陽介、岡村信行、古本祥三、星井嘉信、山田正仁、石原得博、工藤幸司、谷内一彦: $\text{A}\beta$ リガンド BF \cdot 227 によるアミロイドーシスの検出、第 79 回日本薬理学会年会(横浜)、3 月 8 日、2006 年
- 37) 伊藤啓、岡村信行、加藤元久、古本祥三、赤津裕康、山本孝之、澤田徹、荒井啓行、工藤幸司 谷内一彦: アルツハイマー病のタ

ウイメーシング用新規 PET ブローブ. 第 79 回日本薬理学会年会 (横浜). 3 月 8 日. 2006 年

(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
- 7) Arai H, Okamura N, Tashiro M, Yanai K, Kudo Y: In Vivo Detection of Amyloid Deposits in Normals, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Patients Using $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ and PET, Human Amyloid Imaging · Boston 2007, Boston Back Bay Hilton Hotel, 5 月 4 日, 2007 年
- 8) Okamura N, Kudo Y, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Funaki Y, Kato M, Ito S, Ishikawa Y, Maruyama M, Arai H, Fukuda H, Iwata R, Itoh M, Yanai K: In vitro detection of amyloid deposits in Alzheimer's disease using $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET, Brain'07 & BrainPET'07, 大阪国際コンベンションセンター, 5 月 20 日-24 日, 2007 年
- 9) Tashiro M, Kumagai K, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Funaki Y, Maruyama M, Kimura Y, Itoh M, Iwata R, Kudo Y, Arai H, Yanai K: Quantitative analysis of detection of amyloid deposition in human brain using PET and a new imaging probe $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$, Brain'07 & BrainPET'07, 大阪国際コンベンションセンター, 5 月 20 日~24 日, 2007

- 10) Okamura N, Furumoto S, Ito S, Fujikawa Y, Tashiro M, Funaki Y, Akatsu H, Yamamoto T, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y: ^{18}F -labeled ethenyl-benzoxazole derivatives for in vivo detection of amyloid plaques in the brain. The 10th International Conference on Alzheimer's and Related Disorders. (Madrid, Spain) July 15-20. 2006.
- 11) Arai H, Okamura N, Furukawa K, Maruyama M, Furumoto S, Narita T, Ito M, Iwata R, Ynai K, Kudo Y: ^{11}C -BF-227 and PET to visualize amyloid in Alzheimer's disease. The 10th International Conference on Alzheimer's and Related Disorders. (Madrid, Spain) July 15-20, 2006.
- 12) Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Funaki Y, Ishikawa Y, Furukawa K, Arai H, Sawada T, Ito M, Iwata R, Yanai K, Kudo Y: Novel benzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. The 5th Annual Meeting of the Society for Mlecular Imaging (Hawaii) Aug 30-Sep 2. 2006
- 13) Fujiwara H, Iwasaki K, Furukawa K, Seki T, Kudo Y, Ohizumi Y, Arai H: *Uncaria rhynchophylla*, a Chinese medicinal herb, has potent antiaggregation effects on Alzheimer's beta-amyloid proteins. The 10th International Conference on Alzheimer's and Related Disorders. (Madrid, Spain) July 15-20. 2006

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

1)特許番号（出願番号）・発明の名称

2. 実用新案登録

3. その他

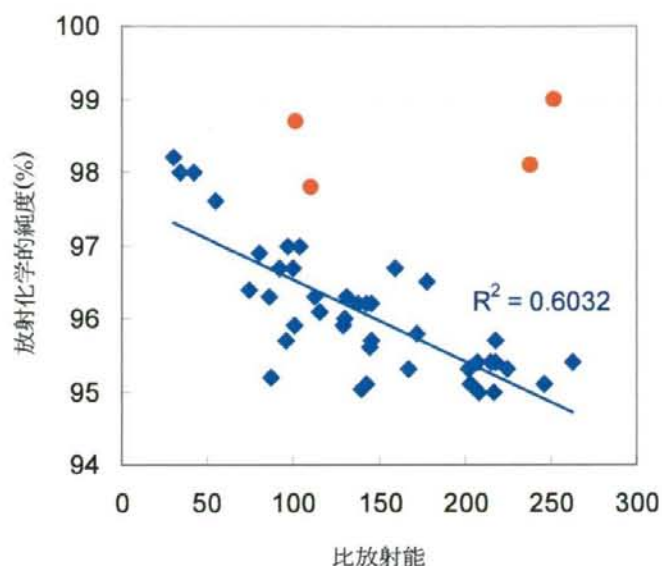


図 1 : 比放射能—放射化学的純度の散布図。

◆=従来型標識合成法によりえられた¹¹C]BF227 薬剤のデータ。

●=改良型標識合成法により得られたデータ。

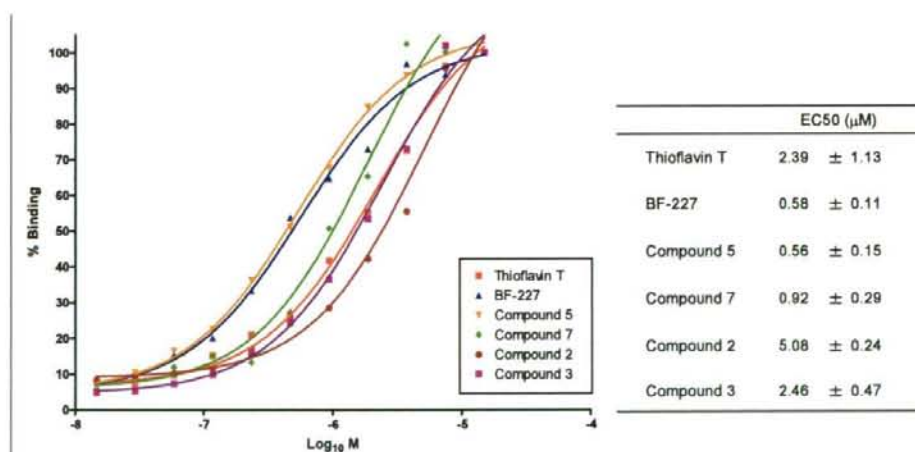


図 2. F 化最適化合物 (Compound 2, 3, 5, 7) のアミロイド β 蛋白 結合性 (蛍光バインディングアッセイ)

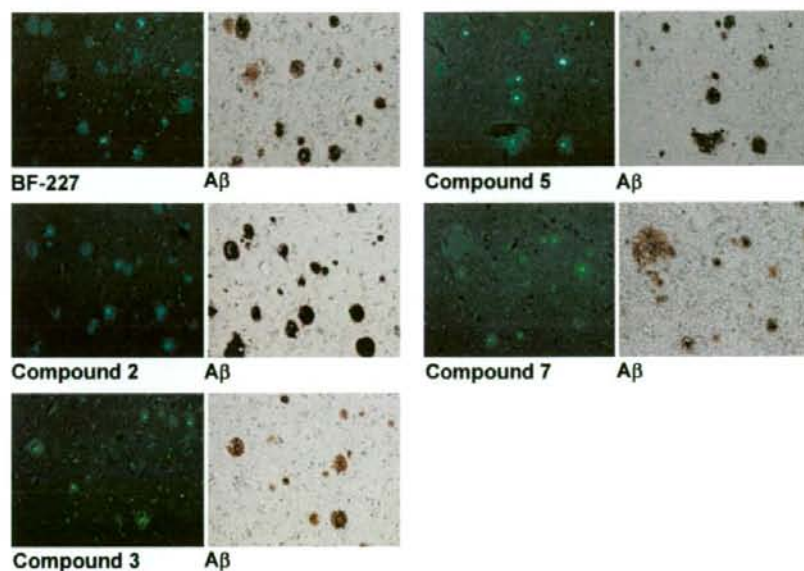


図 3. アルツハイマー病患者脳切片における F 化最適化合物 (Compound 2, 3, 5, 7) の染色性。

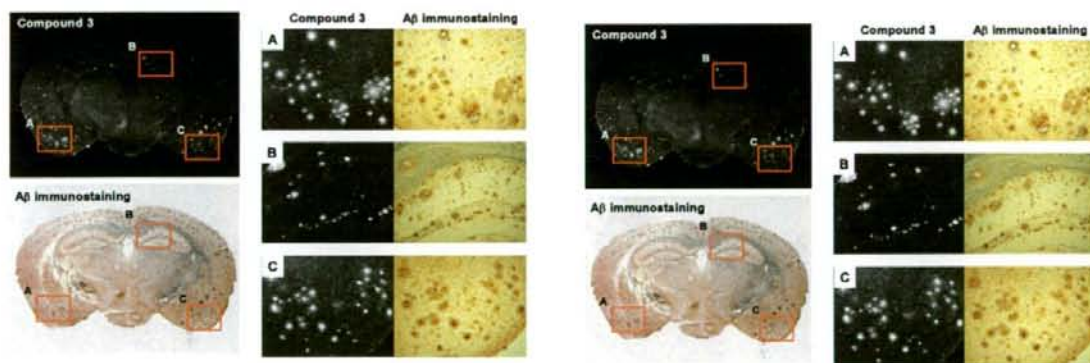


図 4. Tg マウスにおける静脈内投与された Compound 2 および 3 のアミロイド斑への結合性
Compound 2 (上段パネル) および 3 (下段パネル)。それぞれの左側上段は静脈内投与後の実体蛍光顕微鏡画像を示す。それぞれの左側下段は段は左側上段と同一切片の抗 Aβ 抗体染色像。それぞれ右側の A、B および C は対応する左側の同一部位の強拡大。

表 1. ICR マウスにおける^[18F]FACT の体内分布結果

経過時間(分)	平均%ID/g (n=4)					標準偏差				
	2	10	30	60	120	2	10	30	60	120
血液	3.65	2.54	1.19	0.64	0.44	0.66	0.35	0.49	0.13	0.08
心臓	5.84	2.25	0.88	0.55	0.39	0.54	0.20	0.12	0.07	0.12
肺	6.99	3.36	1.66	1.06	0.60	0.37	0.11	0.26	0.07	0.11
肝臓	9.38	10.9	11.3	14.06	11.7	0.43	0.55	1.32	0.55	1.77
脾臓	3.49	2.15	0.84	0.52	0.34	0.73	0.29	0.26	0.09	0.08
小腸	4.19	8.09	10.1	13.9	15.9	0.73	0.82	0.43	3.01	3.20
腎臓	10.2	6.00	4.17	3.25	2.47	1.05	0.52	0.44	0.27	0.55
膀胱	2.77	4.31	17.9	7.70	5.42	0.61	2.16	21.78	3.10	8.81
脳	4.64	1.66	0.53	0.28	0.22	0.55	0.16	0.11	0.04	0.05
骨	1.84	1.32	0.88	1.38	1.55	0.18	0.07	0.07	0.46	0.22
筋肉	3.44	1.45	0.66	0.55	0.27	0.31	0.15	0.10	0.24	0.04
皮膚	1.76	1.84	1.19	0.84	0.46	0.20	0.10	0.19	0.31	0.11

表 2 臓器別推定被曝線量

臓器	線量 (μGy/MBq)	臓器	線量 (μGy/MBq)
脳	2.37	上方大腸壁	30.5
甲状腺	3.51	下方大腸壁	15.9
胸腺	4.07	副腎	8.34
乳房	3.80	腎臓	15.8
心臓壁	6.03	精巣	4.63
肺	6.12	卵巣	21.3
肝臓	50.9	子宮	20.4
脾臓	9.00	膀胱壁	43.4
膵臓	6.17	骨	6.77
胃壁	8.52	骨髄	7.76
小腸壁	231	筋肉	5.57

表 3 臨床用合成装置によって製造された¹⁸F]FACT 注射液の各種試験結果まとめ

試験 No.	1	2	3	
放射化学的純度	99%	97.6%	99%	
担体量	0.31 nmol/mL	0.41 nmol/mL	0.50 nmol/mL	
比放射能	58.5 GBq/μmol	312.6 GBq/μmol	155.4 GBq/μmol	
pH	7	7	7	
エンドトキシン試験	陰性	陰性	陰性	
無菌試験	好気性	陰性	陰性	
	嫌気性	陰性	陰性	
残留溶媒	エタノール*1	126 ppm	108 ppm	72.2 ppm
	アセトニトリル*2	4.9 ppm	2.6 ppm	2.9 ppm

*1エタノールは「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に記載されているクラス3の溶媒（GMP 又はその他の品質基準により規制すべき溶媒）で、医薬品中残存量の妥当性についての理由を示さなくても許容される濃度は 5000 ppm 以下である。

*2アセトニトリルは「医薬品の残留溶媒ガイドライン」に記載されているクラス2の溶媒（医薬品中の残留量を規制すべき溶媒）であり、医薬品中に残留が許容される濃度は 410 ppm 以下である。

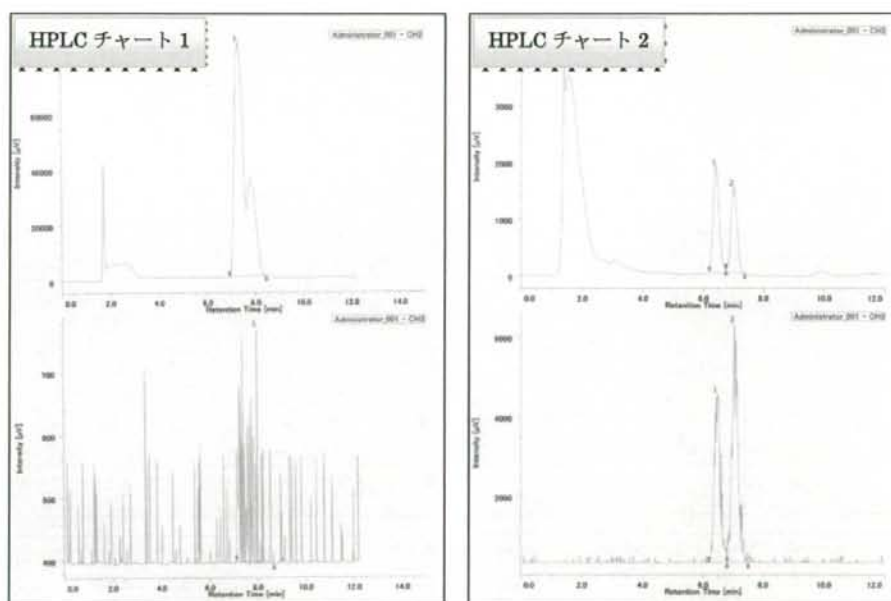
表 4 抽出条件検討結果

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5 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5 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。



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（3年間）

書籍

著書氏名	掲載文のタイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	頁	出版年
工藤幸司	分子イメージング	平井俊策	老年期認知症ナビゲーター	メディカルビュー社	東京	248-249	2006
伊藤健吾, 加藤隆司, 新畑 豊, 鷺見幸彦	P E T	平井俊作監修, 荒井啓行, 浦上克哉, 武田雅俊, 本間昭	老年期認知症ナビゲーター	メディカルレビュー	東京	246-247	2006
石渡喜一	[11C]PIB合成法	石渡喜一, 岩田錬, 高橋和弘	PET用放射性薬剤の製造および品質管理第3版	PET化学ワークショップ	仙台	161-165	2007
石井賢二	アルツハイマー病診断: 画像 (PET). アルツハイマー病診断 早期発見・早期介入のために	村山繁雄	アルツハイマー病診断 早期発見・早期介入のために	真興 交易 (株) 医書出版部	東京	106-120	2006
工藤幸司, 古本祥三, 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診断	小川誠司, 上野照剛	非侵襲・可視化技術ハンドブック	NTS社	東京	562-566	2007
伊藤健吾, 加藤隆司	画像診断		認知症の予防と治療	長寿科学振興財団	東京	127	2007
伊藤健吾, 加藤隆司	アルツハイマー病. 臨床医のためのクリニカルPET, 先端医療技術研究所, p182-186, 200	クリニカルPET編集委員会	臨床医のためのクリニカルPET	先端医療技術研究所	東京	182	2007
古本祥三, 岡村信行, 工藤幸司	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	伊藤正敏, 他	臨床医のためのクリニカルPET-病期・病態診断のためのガイドブック	先端医療技術研究所	東京	205-210	2007

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
Kudo Y	Development of amyloid imaging PET probes for an early diagnosis of Alzheimer's disease	Minimally Invasive Therapy and Applied Technology	15	209-213	2006
Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Suemoto T, Sawada T, Iwaki T, Doh-ura K	Styrylbenzazole derivatives for imaging of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies.	J Neurochem	99	198-205	2006
Fujiwara H, Iwasaki K, Furukawa K, Seki T, He M, Maruyama M, Tomita N, Kudo Y, Higuchi M, Saido TC, Maeda S, Takashima A, Hara M, Ohizumi Y, Arai H.	Uncaria rhynchophylla, a Chinese medicinal herb, has potent antiaggregation effects on Alzheimer's beta-amyloid proteins.	J Neurosci Res	84	427-433	2006

荒井啓行、工藤幸司	認知症診断に役立つ補助検査法 「生物学的診断マーカーと脳分子イメージング」	Cognition and Dementia	5	101-105	2006
工藤幸司	PETによるアミロイドイメージング	Medical Practice	23	1183-1184	2006
工藤幸司、荒井啓行	脳アミロイドの分子イメージング	Current insights in Neurological Science	14	8-9	2006
岡村信行、谷内一彦、古本祥三、工藤幸司、荒井啓行	脳内アミロイド β 蛋白およびタウ蛋白のPETイメージング技術の開発	Innervation	21	43	2006
工藤幸司	軽度認知障害 アルツハイマー型認知症の初期、その前駆状態を中心に「今後の画像診断」	Modern Physician	26	1835-1838	2006
Ito K	PET/SPECT for dementia—early diagnosis of Alzheimer's disease	ICS	1290	123-127	2006
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
石井賢二	脳疾患におけるPETの現状と展望	映像情報Medical	38 (11)	1044-1053	2006
石井賢二	動的神経病理としてのPET	臨床検査	50 (10)	1009-1105	2006
福田寛、岡村信行	分子イメージング総論	BRAIN AND NERVE	59(3)	203-207	2007
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
岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦	臨床応用 脳の分子イメージング「アルツハイマー病」	日本臨床	65	320-326	2007
石井賢二	アルツハイマー病の早期診断に有効なのはアミロイドイメージングか、脳代謝・血流画像か アミロイドイメージングであるとの立場から	Cognition and Dementia	6 (1)	68-73	2007
Yanai K, Tashiro M.	The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: An insight from human PET studies.	Pharmacology & Therapeutics	113	p1-15	2007
伊藤健吾	FDG-PETによるAlzheimer病の診断	医学の歩み	220	399-403	2007
加藤隆司、伊藤健吾	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	834-840	2007