

用いた際のPET画像よりも明らかに診断精度に優れていることが示唆されており、ADとコントロールとを明確に峻別できると報告されている。2007年5月、Bostonにおいて、第1回Human Amyloid Imaging会議が開催された。この会議はPIBを中心としたアミロイドイメージングに関しての中間報告的なものではあるが、表に示すように、認知症医療における新たな視点が加わったことは特記すべきであろう。要点をまとめると、①65歳以上の正常高齢者の25~30%に、PIB陽性所見が見られる、②PIB陽性の正常高齢者は、follow-up中に記憶機能の低下が観察された、③PIB取り込みは、年齢と強い相関($P=0.07$)にあった、④ADでは、FDG-PETや認知機能が低下するにも関わらず、PIB取り込みは5年間不変であった、⑤Down症候群や、PS-1変異家系では、striatum (線条体) からアミロイドの蓄積が始まる、⑥DLBでも13例中10例が、PIB陽性であった、⑦Cerebral amyloid angiopathyでも、PIBが陽性(特に後頭葉)となる、⑧一部のFTLD (logopenic aphasia) でもPIB陽性であった。アミロイドイメージングによって、懸案であるADのアミロイド仮説が証明される日も近いのかも知れない。

5—今後の展望

Japan-Alzheimer disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) に臨んで

現在ADの根本的分子標的治療の開発が米国企業を中心に飛躍的に進んでいる。今日市場化されている

symptomatic treatmentの臨床試験は概ね6か月程度で終了できるものであったが、今後開発が予定されているADの進行を遅らせるためのdisease-modifying drugsの臨床試験では、十分な薬効を確認するには少なくとも1年或いはそれ以上の試験期間が必要になると予想される。疾患の病理像を反映し、その進行を遅らせるような簡便なバイオマーカーを開発しておくことは、長期に及ぶ臨床試験では大きな意義を持つことが期待される。このような考えに立って米国で2005年から発案・開始された観察式臨床試験が、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) である。ADNIは米国、欧州、オーストラリアと本邦の世界4極で同一プロトコルを用いて実施される非ランダム化長期観察研究である。日本のADNI (J-ADNI) では、認知症医療に実績を持つ全国の30以上の施設の協力を予定し、その研究の統括責任者は、東京大学の岩坪威教授である。研究の目的は、①AD、MCI、正常高齢者において、MRIやPETなどの画像データの長期的変化に関する一定の基準値を作るための方法論を確立すること、②画像サロゲートマーカーの妥当性を証明するために臨床指標、心理検査、血液・脳脊髄液バイオマーカーを並行して収集すること、③AD根本治療薬 (disease-modifying drug) の治療効果を評価するための最良の方法を確立すること、の3点である。Optionとして、アミロイドイメージングが盛り込まれている。ADNIは2005年末、米国を代表するAD研究者であるJohn Trojanowski氏によって筆者(荒井哲行)や東京大学の

表 2007年5月、Bostonにおいて開催された
 第1回Human Amyloid Imaging会議の要点を示した

この会議はPIB特許を保有しているGeneral Electrics社が主催し、米国、スウェーデン、日本などからの研究者約20名がこれまでの成果を発表した。

第1回 Human Amyloid Imaging会議

- 25~30%の正常高齢者でも、PIB陽性所見が見られる。
- PIB陽性者は、Follow-up中に記憶機能の低下が見られた。
- PIB取り込みは、Ageと強い相関($P=0.07$)がある。
- ADでは、FDG-PETや認知機能が低下するにも関わらず、PIB取り込みは5年間不変であった。
- PIB陽性所見は、健忘型MCIに多い。
- Down症候群や、PS-1変異家系では、striatumからアミロイドの蓄積が始まるようだ。
- DLBでも13例中10例がPIB陽性であった。PDDでは、DLBよりPIB取り込みは低い傾向にあった。
- Cerebral Amyloid Angiopathyでも、PIB陽性(特に後頭葉)が見出された。
- 一部の前頭側頭型認知症でもPIB陽性所見が見られた。前頭側頭型認知症でも抗アミロイド療法の対象となる場合があることを示唆。

岩坪威氏らに正式に要請がなされた。ADNIは黒船(外圧)だという意見もあろう。しかし米国が治験効率やコスト削減の面からの熟慮と議論を重ねた結果「認知機能検査ベースからバイオマーカーベースへ」と大きく舵を切った以上、これを無視することは今後日本の医療にとって決して得策とは思えない。なぜなら、根本的治療薬の多くは米国の製薬メーカーの手によって開発が進んでいる一方で、日本は独自の新薬臨床治験を行なうことが義務付けられているからである。2007年4月の段階では、米国ADNIの患者登録は最終段階を迎え、脳脊髄液採取率は50%を超えている。詳細は、ADNIに関するウェブサイトを参照されたい¹⁰⁻¹²⁾。米国では、医師主導治験の一種であるADCS (Alzheimer's Disease Cooperative Study) を通して積み上げたノウハウを基盤にしてADNIを立ち上げた経緯があるが、日本にはこのADCSに相当する経験がないため、J-ADNIへの財政支援も含め今後多大な努力を覚悟せねばなるまい。しかし今こそ厚生労働省も学会も医師会も一緒に知恵を絞りJ-ADNIをどのように起動させ実りある成果を得るか真剣に考えるべき時であろうと思われる。

●—参考文献

- 1) Tomita N, Otsuki M, Maruyama M, et al: Long-term cognitive benefits of donepezil in Alzheimer's disease: A retrospective comparison between 1994-1999 and 2000-2004. *Geriatrics & Gerontology International* 7: 41-47, 2007
- 2) Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL, et al: Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 62: 591-600, 2004
- 3) Frank RA, Galasko D, Hampel H, et al: National Institute on Aging Biological Markers Working Group: Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 24: 521-536, 2003
- 4) The Ronald and Nancy Reagan Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging working group: Consensus report of the Working Group on "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol Aging* 19: 109-116, 1998
- 5) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, et al: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 10: 24-35, 2002
- 6) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004
- 7) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, Itoh M, Iwata R, Yanai K, Arai H: 2-2-Dimethylaminothiazol-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
- 8) Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, et al: The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Neuroimaging Clin N Am* 15: 869-877, 2007
- 9) Shaw LM, Korecka M, Clark CM, et al: Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 6: 295-303, 2007
- 10) <http://www.adni-info.org/>
- 11) <http://www.alz.washington.edu/NONMEMBER/SPR05/walter.pdf>
- 12) <http://www.ionu.ucla.edu/ADNI/>

荒井 啓行 あらい・ひろゆき
 東北大学 加齢医学研究所
 加齢老年医学研究分野 教授
 群馬県生まれ
 東北大学大学院 博士課程修了
 医学博士
 専門は老年医学

古川 勝敏 ふるかわ・かつとし
 東北大学大学院 医学系研究科
 先進医療先端医学講座 准教授
 静岡県生まれ
 東北大学大学院 医学研究科 博士課程修了
 医学博士
 専門は老年医学

工藤 幸司 くどう・ゆきつか
 東北大学 先進理工学研究所
 高度情報通信分野 教授
 愛知県生まれ
 池田大学大学院 農学研究科 獣医学専攻課程修了
 医学博士
 専門は中位薬理学

III. 臨床編

アルツハイマー病の診断
新しい診断法の開発
アミロイドイメージング
PET

In vivo amyloid imaging using PET

岡村信行¹ 谷内一彦¹ 古川勝敏² 荒井啓行² 工藤幸司³

Key words : アルツハイマー病, 老人斑, アミロイドβ蛋白, positron emission tomography (PET)

はじめに

認知症の診断プロセスにおいて, 脳内の器質性変化を正確に把握することは重要であり, その手段としての画像診断の役割は大きい. 従来の画像診断では, 萎縮や血流・代謝の低下を認知症診断の指標としてきた. これらは主として神経細胞の脱落を反映した変化である. 軽度認知機能障害(MCI)以降の症状が顕在化した段階での診断には優れた指標となるが¹⁾, 神経細胞の脱落が軽微な段階では, その検出力に限界がある.

アルツハイマー病(AD)では, 神経細胞の脱落に先立って, アミロイドβ蛋白, タウ蛋白を主要構成成分とする老人斑, 神経原線維変化の脳内沈着が出現する²⁾. これらは同時に疾患特異性の高い変化でもある. したがって, 上記病理像を生体で非侵襲的に検出し得る検査こそが, ADを早期診断するうえで理想的な診断法となる. こうした理由から, アミロイドの脳内蓄積を非侵襲的に計測する画像診断法(アミロイドイメージング)が近年脚光を浴びるようになった. ここ数年の研究の進展により, ADの早期

診断におけるアミロイドイメージングの有用性が広く認知された. 更に, MCIあるいは無症候段階における進行予測や, 脳内のアミロイドβ蛋白蓄積量をモニタリングする新たな薬効評価系としても, その活用が強く期待されている.

そこで本稿では, 近年進歩の著しいpositron emission tomography (PET)を用いたアミロイドイメージングについて紹介する.

1. アミロイドイメージング用プローブ

PETを用いてアミロイドを画像化するには, アミロイドのβシート構造に結合親和性を有する低分子化合物をポジトロン放出核種(¹¹Cあるいは¹⁸F)で標識し, これをプローブとして用いる³⁾. 静脈から投与されたプローブが脳内へ移行し, 老人斑に選択的に結合して局所からの排出が遅延する性質を利用して, プローブの結合した老人斑の脳内濃度を計測する. これまでに, [¹⁸F]FDDNP, [¹¹C]PIB, [¹¹C]SB-13, [¹¹C]BF-227などの複数のアミロイドイメージング用プローブが臨床応用されている. プローブの開発状況の詳細については本誌の工藤らの別稿を参照されたい. 本稿ではPIBとBF-227

¹Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai: Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野 ²Katsutoshi Furukawa, Hiroyuki Arai: Department of Geriatrics and Gerontology 同 老年病態学分野 ³Yukitsuka Kudo: Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization (TUBERO) 東北大学先進医工学研究機構

のPET所見を中心に述べる。

2. PIB

a. アルツハイマー病早期診断への応用

現在最も多くの施設で利用されているプローブは、 ^{11}C で標識されたPIB(正式名6OH-BTA-1)である。母化合物であるthioflavin Tと同様にAD脳内に蓄積した老人斑に選択的に結合する特性に加えて、高い脳血液関門透過性を有する⁴⁾。このPIBを用いてAD患者でPET検査を実施すると、大脳皮質領域を中心にPIBの顕著な集積が観察され、その集積分布はBraak and Braakが記載した老人斑の蓄積分布に一致する^{5,6)}。更にMCIの約半数の症例でもAD患者と同様の高集積が観察される^{6,7)}。これらの症例は既に老人斑の沈着が進行し、ADと同等の病理像を呈した‘AD発症予備群’と推測される。実際にMCIでPIB高集積を示した症例の多くがADに進行したとのpreliminaryな報告もあり、PIB-PETでMCIの予後予測ができる可能性は高い。

b. 非アルツハイマー型変性認知症での所見

PIBの異常集積を示す疾患はADには限定されず、レビー小体型認知症(DLB)の多くの症例でも集積上昇を認める。ただし、この集積上昇がレビー小体の沈着を反映しているとは考えにくい。in vitroでの検討では、PIBの α シヌクレインとの結合性は $\text{A}\beta$ に比して低いとされている⁸⁾。DLBにおけるPIBの集積分布はAD患者とほぼ共通しているため、むしろ併存する $\text{A}\beta$ 蓄積病変を反映した変化と考えられる⁹⁾。一方、前頭側頭葉型認知症(FTD)などのタウオパチーでは正常な集積像を示し、ADとの鑑別に有用である。またPIBは神経原線維変化への結合性も低く⁹⁾、辺縁系への神経原線維変化の蓄積を主体とする認知症の検出力は低いと予想される。

c. 発症前診断への応用は可能か

アミロイドイメージングに課された役割として、無症候例での老人斑沈着が検出可能か否かに注目が集まる。41人の認知機能正常例を対象とした検討¹⁰⁾では、うち4人でPIBの高集積が認められている。同症例では脳脊髄液中

$\text{A}\beta_{42}$ 濃度の低下も併せて観察されており¹⁰⁾、症状発現前の老人斑沈着を反映している可能性が高い。このような集積が、良性(正常加齢の範囲内)のものか、悪性(ADへの進行を示唆する老人斑の病的沈着)のものかを見極めることは現時点では難しい。今後、PET検査実施例を長期にフォローアップすることにより、結論が下される。

もう1点検証する必要があるのは、PET画像が老人斑の蓄積分布を本当に忠実に反映しているか否かという点である。これには病理と画像の対比研究が求められよう。最近PIB-PETを施行した症例の剖検結果が報告されている¹¹⁾。この症例は、DLBの臨床診断でありながら、生前のPET検査ではPIBの高集積が認められていた。病理でもDLBの診断が下されたが、 $\text{A}\beta$ の病理としては脳アミロイドアンギオパチーが顕著であった。老人斑の沈着はびまん性老人斑を主体とした軽微な変化にとどまっており、本症例では脳血管アミロイドの存在がPIBの集積に大きく関与していると考えられる。したがって、アミロイドイメージングにおける異常集積例に対しては、老人斑以外へのプローブの結合の可能性も念頭に置いた慎重な解釈が求められる。

3. BF-227

著者らはベンズオキサゾール誘導体がアミロイドイメージング用プローブの候補化合物になり得ることを見だし¹²⁾、その最適化合物であるBF-227の臨床的有用性を検証している。 ^{11}C BF-227投与後20-40分のPET画像を観察すると、AD患者では大脳皮質領域で ^{11}C BF-227の顕著な集積が確認できる(図1-a)。側頭葉におけるSUV対小脳比を算出すると、AD患者のほぼ全例で高値を示し、診断に有用である¹³⁾。更にSPM2ソフトウェアを用いて、健常者に比べてAD患者で有意な集積上昇のみられた脳領域を抽出した結果、側頭-頭頂葉領域を中心とする大脳皮質の広範な領域で集積上昇が確認された(図1-b)。このような集積分布は、病理学的研究で示されているneuritic plaqueの

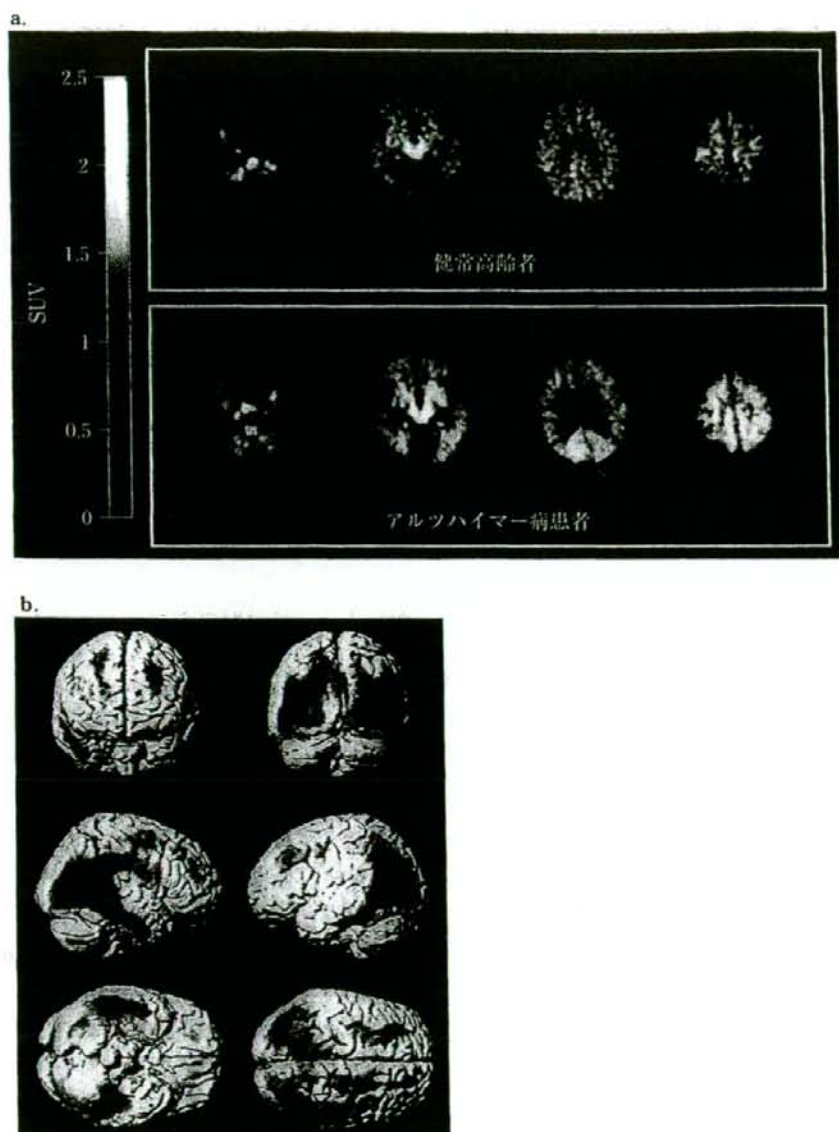


図1 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 投与後20-40分のPET画像(a), アルツハイマー病患者での集積上昇部位(b)

沈着分布に近く、比較的成熟した老人斑の蓄積を反映しているものと推測される。

MCIでは、PIBと同様、半数以上の症例で大脳皮質領域での集積上昇が観察されているが、健康高齢者と同程度の集積を示す症例も存在する。MCIが病理学的にはheterogeneousな集団であることを裏付ける所見といえる。また図2

に示すように、MCI症例におけるBF-227の集積上昇は、AD患者に比べれば相対的に軽度である。このことからMCI段階では、老人斑の脳内蓄積はまだ進行途上にあることが示唆される。

4. ^{18}F 標識プローブの開発状況

現在、PIBやBF-227などは半減期20分の

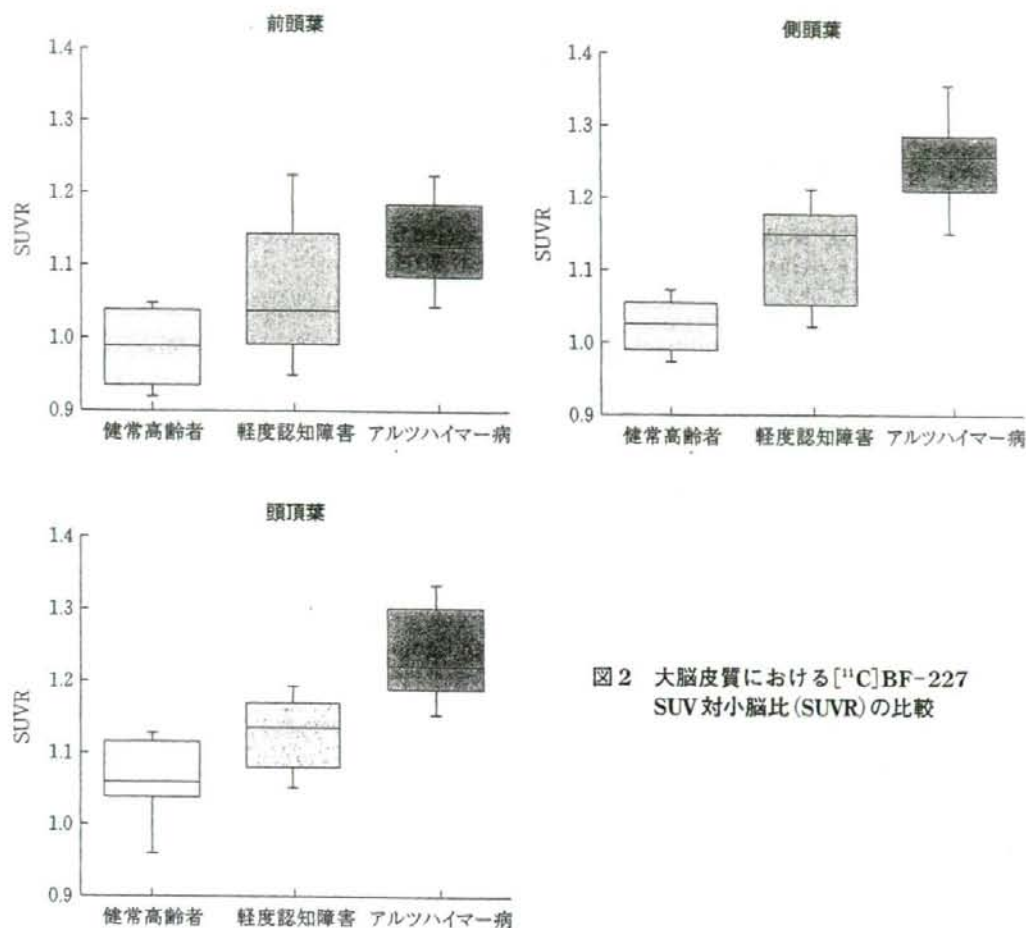


図2 大脳皮質における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ SUV対小脳比(SUVR)の比較

^{11}C で標識されていることから、薬剤供給面での制約があり、検査実施可能な施設が限定されている。本検査の普及を図るには、放射性薬剤として供給できる ^{18}F (半減期110分)で標識したPETプローブ、ないしはSPECT用に ^{125}I (半減期13.2時間)で標識したプローブの実用化が望まれる。 ^{18}F 標識プローブとしては、FDDNPが既に実用化されているが¹⁴⁾、PIBなどと比べて、老人斑蓄積部位の非蓄積部位に対するコントラストが不良である。現在、PIB、SB-13の ^{18}F 標識体である $[^{18}\text{F}]\text{3'-F-PIB}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{AV1}$ の臨床評価が海外で進められており、良好な成績を取めている。著者らも新規 ^{18}F 標識プローブの臨床

評価へ向けて準備を進めており、PET診断用薬剤としての供給を目指している。

おわりに

アミロイドイメージング検査が広く普及すれば、今後多くの臨床施設で本検査が認知症の診断や治療評価のプロセスに組み込まれることになる。ただし、本検査が健常人のAD発症予測にどれほど信頼性の高い情報を提供できるのか、まだ十分なエビデンスが得られていない。今後、一般住民を対象とした大規模な長期フォローアップ研究を通じて、正常加齢と病的過程の線引きを行わねばならない。

■ 文 献

- 1) Chong MS, Sahadevan S: Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurol* 4: 576-579, 2005.
- 2) Price JL, Morris JC: Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 45: 358-368, 1999.
- 3) Cai L, et al: Radioligand development for PET imaging of β -amyloid ($A\beta$)—current status. *Curr Med Chem* 14: 19-52, 2007.
- 4) Mathis CA, et al: Synthesis and evaluation of ^{11}C -labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem* 46: 2740-2754, 2003.
- 5) Klunk WE, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004.
- 6) Rowe CC, et al: Imaging β -amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 68: 1718-1725, 2007.
- 7) Lopresti BJ, et al: Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* 46: 1959-1972, 2005.
- 8) Klunk WE, et al: The binding of 2-(4'-methylaminophenyl) benzothiazole to postmortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J Neurosci* 23: 2086-2092, 2003.
- 9) Mintun MA, et al: [^{11}C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 67: 446-452, 2006.
- 10) Fagan AM, et al: Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid $A\beta_{42}$ in humans. *Ann Neurol* 59: 512-519, 2006.
- 11) Bacskai BJ, et al: Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch Neurol* 64: 431-434, 2007.
- 12) Okamura N, et al: Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J Neurosci* 24: 2535-2541, 2004.
- 13) Kudo Y, et al: 2-(2-(2-Dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 48: 553-561, 2007.
- 14) Small GW, et al: PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 355: 2652-2663, 2006.

III. 臨 床 編

アルツハイマー病の診断
新しい診断法の開発

アミロイド画像化用プローブ

The probes for amyloid imaging

工藤幸司¹ 古本祥三¹ 岡村信行²

Key words

アルツハイマー病, アミロイドイメージングプローブ, タウイメージングプローブ,
近赤外線蛍光プローブ

はじめに

アミロイド画像化(イメージング)用プローブは、アルツハイマー病(AD)の代表的病理像の一つ、老人斑の主構成成分であるアミロイドβ蛋白(Aβ)のβシート構造に高い親和性を有する標識ないしは非標識化合物であり、画像としてのアミロイドイメージングを可能にするために用いられる。

AD診断におけるアミロイドイメージングの有用性については本誌岡村らおよび樋口らの別稿に譲るとして、本稿ではpositron emission tomography (PET)プローブを中心に、アミロイドイメージングに用いられる種々のプローブ群の現状、開発状況、薬理学的特性などにつき概説するとともに、併せてタウイメージング用PETプローブのそれらについても若干言及してみたい。

1. アミロイドイメージング用プローブに
求められる一般的な特性および特徴

いずれのアミロイドイメージング用プローブもまず第1にβシート構造をとったAβに対して高い親和性をもつことが必要である。プローブは化学構造的にCongo redタイプ、thioflavin

Tタイプおよびそのほかに大きく分類される。普通のレセプターアッセイでは多少の標識リガンドの構造の違いは克服できるが、例えばCongo redタイプ標識リガンドのAβバインディングは同タイプのプローブによってよく置換されるが、その他のタイプのそれらによっては極めて置換されにくく、またその逆も真であることが知られている¹²⁾。このことはプローブの基本構造の違いによってAβバインディングサイトはそれぞれ異なること、いかにいえばプローブの基本構造の違いの数だけバインディングサイトが存在することを示唆している。

AβはAD患者脳内に蓄積する。当然プローブは血液-脳関門を透過することが必要であるが、投与直後には急速かつ大用量が脳へ移行し、その後急速に脳からウォッシュアウトされるという極めて相反する2つの特性をもたせなければならぬことが、これらプローブの開発を難しくしている最大の要因である。

現状のアミロイドイメージングはプローブのいずれかの部位に標識された同位体を追跡することから、代謝された同位体が標的以外に集積するような標識法は避けなければならない。¹⁸F標識体において脱フッ素により¹⁸Fイオンが骨に集積し、あたかも(頭蓋)骨PET画像とな

¹Yukitsuka Kudo, Shozo Furumoto: Biomedical Engineering Research Organization (TUBERO), Tohoku University 東北大学先進医学研究機構 ²Nobuyuki Okamura: Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野

ることはよく経験することである³⁾。プローブごとに適切な標識法および部位を開発しなくてはならないことも、プローブ開発を難しくしている一因である。

2. アミロイドイメージング用 PET プローブ

A β に親和性が高く、しかも血液-脳関門を容易に透過する化合物を標識し、ADの診断に応用しようとするアイデアは1990年代初めのころから提唱されていたが、具体例として我々の目に触れたのはこの分野のバイオニア、ピッツバーグ大学Klunkらのプロトタイププローブ chrysamine-G⁴⁾が最初である(図1)。彼らの chrysamine-G 系統プローブはX-34、更に methoxy-X04へと引き継がれている。X-34が更に修飾されたのがペンシルベニア大Kung夫妻らによって報告されたBSB、ISB、IMSBであり、夫妻らは更にTZDM、TZPI、IBOXをも報告している(図1)。著者らのプローブはBF-108から始まり、次いでBF-168へと研究が転換した(図1)。

これら以外にも数多くのプローブが学術誌および学会で報告されてきたが、それらの集大成が図2に示した臨床研究に供されたプローブ群である。2002年初頭、世界で初めてAD患者にアミロイドイメージング用PETプローブが投与された画像が紹介された。この荣誉に浴したのにはUCLA Barrioらのチーム、プローブは¹⁸F FDDNP⁵⁾であった。しかし¹⁸F FDDNPは非特異的結合があまりにも多く、このプローブがスタンダードなAD診断用プローブになるとは考えにくい。

現時点で最も臨床試験実施例の多いプローブは、ピッツバーグ大Klunkらによって開発されたその数100例を超えと思われる¹¹C PIB⁶⁾である。¹¹C PIBの最も優れた特徴は脳からのウォッシュアウトに優れていることであり、この特性に基づくと思われる非特異的結合が少ないことである。

¹¹C SB-13⁷⁾はペンシルベニア大Kung夫妻らによって開発されたプローブであるが、ヒト

画像はほとんど¹¹C PIBと同様といわれている。

著者らによって開発された¹¹C BF-227⁸⁾のAD患者脳における集積像は、A β ないしは老人斑の空間的分布とはほぼ一致するのが特徴である。

現在、世界中で主として研究用に使用されているアミロイドイメージング用PETプローブのほとんどは¹¹C標識体である。¹¹C標識プローブはその半減期の長さ(約20分)から、これを使用するためにはPET施設の極近隣にサイクロトロンおよび合成装置の併設が必要である。一方、もう一つの代表的PET用標識体である¹⁸Fはその半減期(約110分)が長く、サイクロトロンおよび合成装置を備えた製造拠点で標識合成し、PET施設へのデリバリーが可能であることなどから、診断用(臨床用)プローブとしての有用性は¹¹Cのそれに比し圧倒的に優れている。これらのことから、次世代のアミロイドイメージング用プローブとして¹⁸F標識体の開発が進行中であり、著者らもこれに取り組んでいる。

2007年6月末までに探索的臨床研究が実施されている¹⁸F標識プローブはピッツバーグ大・General Electrics社の¹⁸F PIB⁹⁾、ペンシルベニア大(Avid社)・Bayer(Schering)社の¹⁸F AV1/ZK¹⁰⁾である。両プローブとも今後臨床例数が積み重ねられた後、プローブごとの評価が下されるであろう。また、開発者に巨大企業名がみられることから、AD診断用の¹⁸F標識プローブがいよいよ巨大ビジネスとして動き出すであろう未来をうかがわせる。

3. その他のアミロイドイメージング用 プローブ

ADの病理像を追跡することにより同病を診断しようとするPETプローブ・PETを用いたアミロイドイメージングは、これまでのあらゆる診断法に比し、感度、特異度、診断精度などのいずれをとっても明らかに優れていることは確かである。しかしこの診断法には、将来的にみてもどうしても克服できないと予想される一つの課題がある。それは診断装置、すなわちPETの普及台数の問題である。今後、標識プロ

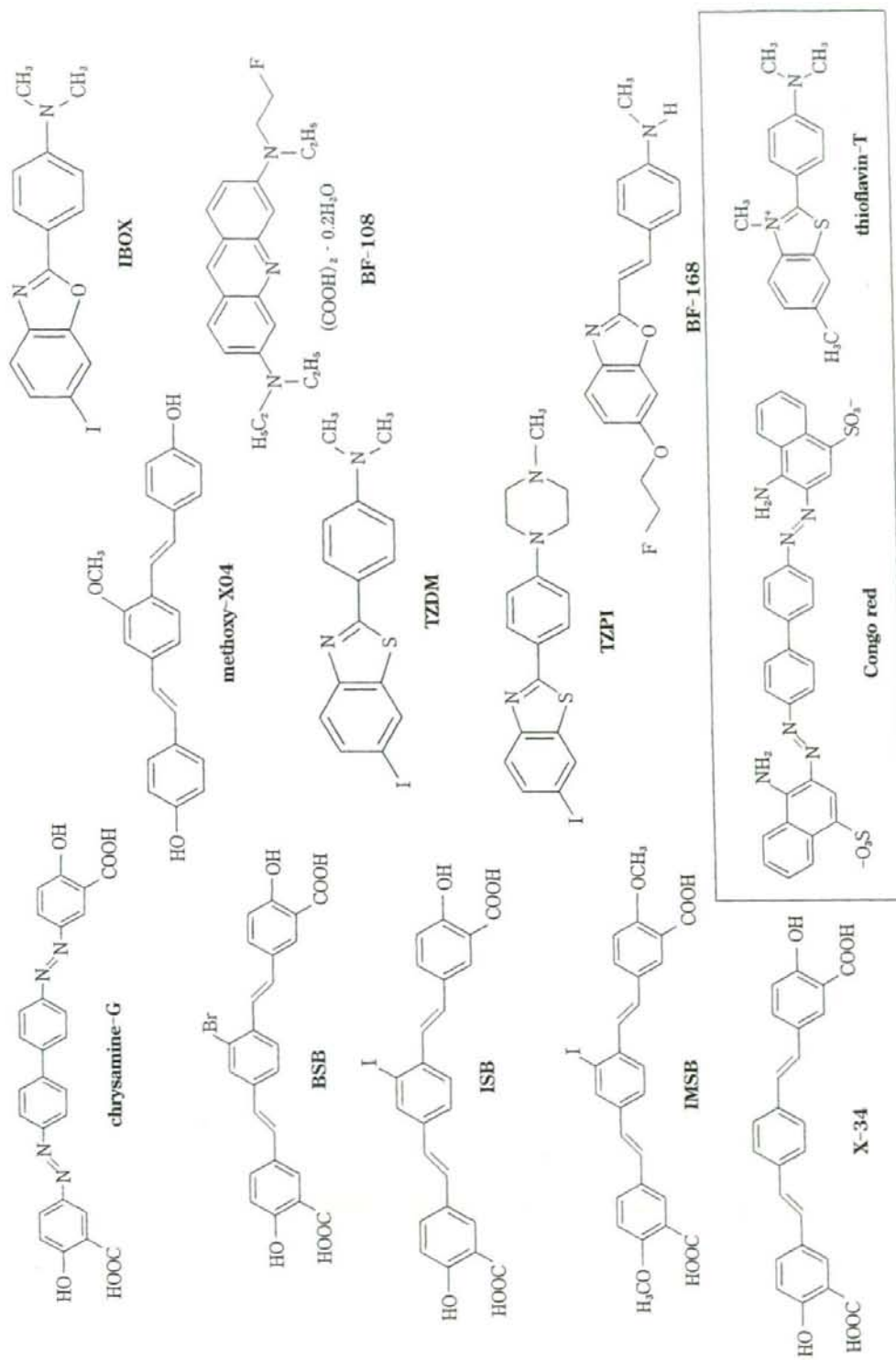


図1 アミロイドイメージング用に開発されたPETプローブ群

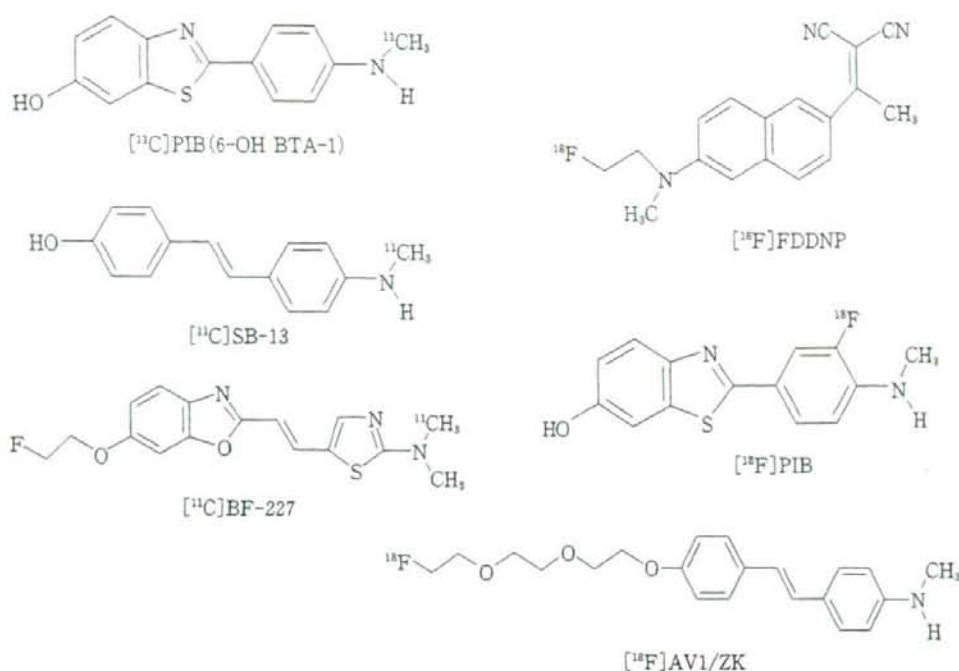


図2 臨床試験に供されたアミロイドイメージング用PETプローブ

ープのデリバリーが日常化されたとしても、MRIやSPECTのように国内設置台数が数千といった普及は、PETにおいては到底到達不可能であろう。

そこでMRIまたはSPECTにそれぞれ対応したプローブを用いたアミロイドイメージングが試みられつつある。MRI用プローブについては、本誌樋口らの別稿を参照していただきたい。

次にSPECT用プローブであるが、ペンシルベニア大Kungらによって開発された[¹²⁵I]IMPY¹¹⁾(図3)は、AD患者においてA β が蓄積することが知られている部位においてuptakeが増加していることが第10回国際アルツハイマー病学会にて報告された¹¹⁾。また、KungらはIMPY後も精力的にSPECT用プローブ候補化合物を報告している。一方、国内においてもSPECT用プローブの開発を進めている企業が存在することを聞いている。

最近、より簡便なAD診断法として近赤外線蛍光(near infra-red fluorescence: NIRF)プローブ・蛍光イメージング診断装置が注目されて

いる。その診断原理はA β に親和性をもち、しかも血液-脳関門を越え、更に生体を透過する光(波長約600-1,000nm、いわゆる生体の分光学的窓領域)を照射することによって同領域波長の蛍光を発するNIRFプローブをAD診断に応用しようとするものである。

この診断に用いる蛍光イメージング診断装置はベッドサイド、外来を問わず可搬性に優れており、放射線を利用せず、また、短時間での診断、集団検診または人間ドックへの応用が可能である。

この診断に用いるプローブについては最初のプロトタイププローブAOI-987¹²⁾、更にNIAD-4¹³⁾(いずれも図3)も既に紹介されており、著者らもその開発に取り組んでいる。

図4は著者らが見いだしたA β に親和性を有するNIRFプローブを、脳内にA β が蓄積するTgおよび野生型マウスに静脈内投与し、小動物用NIRFイメージング装置で撮影した例であるが、Tgマウス脳においてA β とプローブとの結合が示唆される画像が観察された。

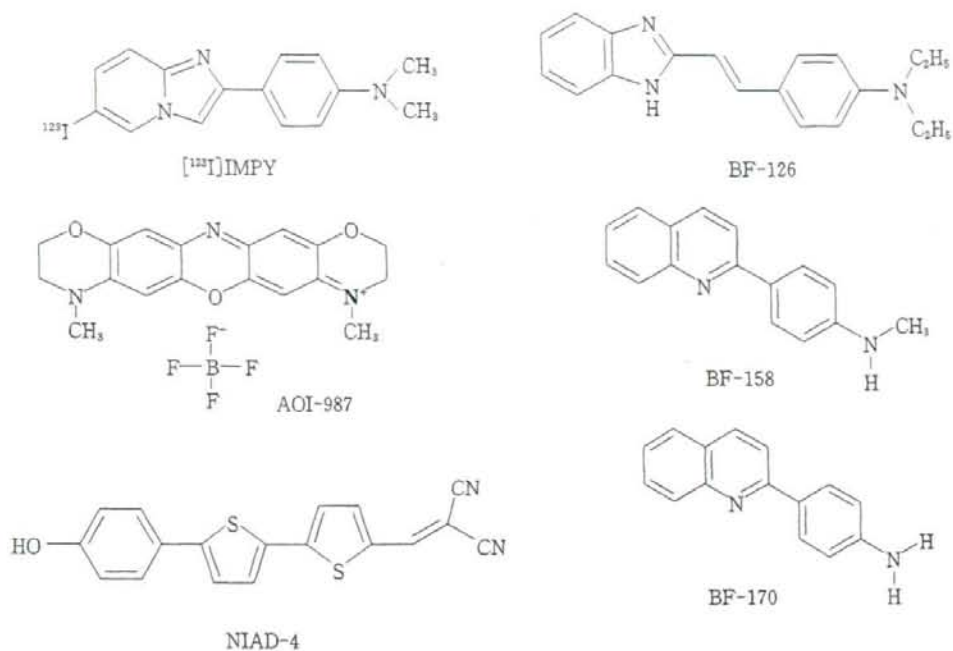


図3 アミロイドイメージング用に開発されたSPECTプローブ(IMPY)および近赤外線蛍光(NIRF)プローブ(AOI-987, NIAD-4), ならびにタウイメージング用に開発されたプローブ(BF-126, BF-158, BF-170)

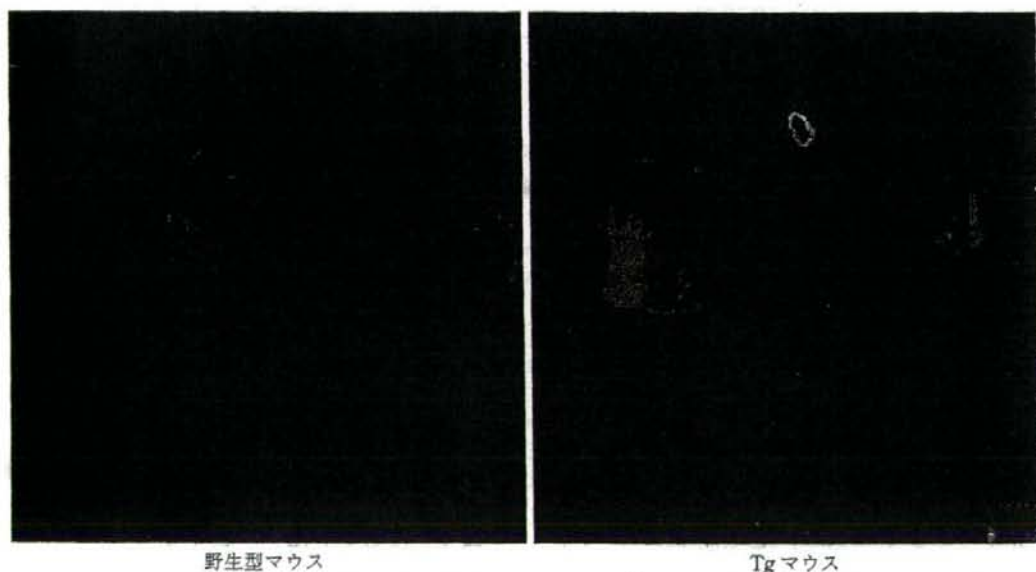


図4 TgマウスにAβ親和性近赤外線蛍光(NIRF)プローブを投与した際の蛍光イメージング

著者らが見いだしたNIRFプローブをAβ脳内蓄積Tgおよび野生型マウスに静脈内投与し、小動物用NIRFイメージング装置で撮影した。Tgマウス脳においてAβとプローブとの結合が示唆される画像が観察された。(提供: GEヘルスケアバイオサイエンス株式会社)

AD診断用NIRFプローブ開発の難しさは、従来のアミロイドイメージング用プローブの備えるべき特性に加えて、波長、量子収率、ストークスシフトなど、多くの克服すべき課題が存在することである。更に現状の蛍光イメージング装置は小動物用においてでさえも必ずしもプローブ開発者を満足させるレベルにはなく、プローブとともに診断装置の更なる進化も必要であることを痛感している。

しかし、将来のAD診断はその簡便さからNIRFプローブ・蛍光イメージング診断装置で最初のスクリーニングが行われ、疑わしい場合はPETプローブ・PETで診断という2段階になる可能性が高いと著者らは推測している。

4. タウイメージング用PETプローブ

AD患者脳内において特有の病理像を示す蛋白、すなわちA β (ないしは老人斑)と(過剰リン酸化)タウ蛋白(ないしは神経原線維変化)の両者は β シート構造をとるが、これまでA β を認識する、あるいはA β とタウ蛋白の両者を認識するプローブは数多く報告されているが、選択的にタウ蛋白を認識するプローブは著者らが見いだした化合物群(BF-126, BF-158, BF-

170)¹⁶⁾のみである(図3)。

タウイメージングはADの進行度ないしは重症度診断にはむしろアミロイドイメージングに勝る有用性を示すと予想されているが、臨床試験に供されたタウイメージング用PETプローブはいまだ報告されていない。

謝辞 著者らの研究には科学技術振興調整費、独立行政法人医薬基盤研究所の「保健医療分野における基礎研究推進事業」、厚生労働科学研究費補助金の「基礎研究成果の臨床応用推進研究事業」、同「長寿科学総合研究事業」、同「難治性疾患克服事業」、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)産業技術研究助成事業の支援をいただきました。またBF研究所に出資していただきました医薬品医療機器総合機構および各社に感謝いたします。本研究には「平成16年度三井住友海上福祉財団研究助成金」、「ノバルティス老化および老年医学研究基金」、「アストラゼネカ・リサーチグラント」の支援をいただきました。最後に共同研究者の福祉村病院 長寿医学研究所 赤津裕康、山本孝之、東北大学医学部 老年/漢方内科 荒井啓行、同機能薬理学分野 谷内一彦 諸先生、旧BF研究所アミロイドイメージング研究チームおよび現東北大学PETイメージング研究チームの同僚に感謝の意を表します。

■ 文 献

- Zhuang ZP, et al: Radioiodinated styrylbenzenes and thioflavins as probes for amyloid aggregates. *J Med Chem* 44: 1905-1914, 2001.
- Lockhart A, et al: Evidence for the presence of three distinct binding sites for the thioflavin T class of Alzheimer's disease PET imaging agents on beta-amyloid peptide fibrils. *J Biol Chem* 280: 7677-7684, 2005.
- Tipre DN, et al: PET imaging of brain 5-HT1A receptors in rat in vivo with ¹⁸F-FCWAY and improvement by successful inhibition of radioligand defluorination with miconazole. *J Nucl Med* 47: 345-353, 2006.
- Klunk WE, et al: Development of small molecule probes for the beta-amyloid protein of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 15: 691-698, 1994.
- Shoghi-Jadid K, et al: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 10: 24-35, 2002.
- Klunk WE, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004.
- Verhoeff NP, et al: In-vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [¹¹C]SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry* 12: 584-595, 2004.
- Kudo Y, et al: 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 48: 553-561, 2007.
- Mathis CA, et al: Comparison of the amyloid imaging agents [F-18]3'-F-PIB and [C-11]PIB in

- Alzheimer's disease and control subjects. *J Nucl Med* 48(Suppl 2): 56, 2007.
- 10) Rowe CC, et al: First results from human studies of a novel F-18 PET ligand for brain β -amyloid imaging. *J Nucl Med* 48(Suppl 2): 57, 2007.
 - 11) Clark CM, et al: Imaging amyloid with ^{125}I IMPY SPECT. *Alzheimer's & Dementia* 2(Suppl 2): 342, 2006.
 - 12) Hintersteiner M, et al: In vivo detection of amyloid-beta deposits by near-infrared imaging using an oxazine-derivative probe. *Nat Biotechnol* 23: 577-583, 2005.
 - 13) Nesterov EE, et al: In vivo optical imaging of amyloid aggregates in brain: design of fluorescent markers. *Angew Chem Int Ed Engl* 44: 5452-5456, 2005.
 - 14) Okamura N, et al: Quinoline and benzimidazole derivatives: candidate probes for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 25: 10857-10862, 2005.

第9回 感情・行動・認知研究会 シンポジウム「認知症未病について」

アミロイドイメージング

岡村信行* 古本祥三[§] 工藤幸司[§]

人口の高齢化とともに急増するアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) への対策として、疾患を早期に発見し、治療する二次予防的アプローチの実現が待ち望まれている。そのためには、アミロイドβ蛋白 (Aβ) の蓄積を抑える根本的治療薬の開発に加えて、脳内 Aβ の沈着過程をモニタリングする新たな検査法の開発が、診断・治療評価の両面から求められる。このような要望にこたえる形で、近年、脳内アミロイドの生体での画像化 (アミロイドイメージング) が、ポジトロン断層撮影 (positron emission tomography: PET) を利用することで実現した。PET を用いたアミロイドイメージングでは、標的分子である老人斑 (neurotic plaque) への結合親和性にすぐれたプローブが必要とされる。同時にこのようなプローブは、高い脳血液関門透過性も求められる。そこで蛋白質の二次構造である β-pleated sheet 構造に結合親和性があり、分子量 300~400 程度の脂溶性の低分子化合物がプローブとして開発されてきた。これまでに Thioflavin-T 誘導体である [¹¹C] PIB のほか、[¹⁸F] FDDNP、[¹¹C] SB-13 などの複数の PET プローブが実用化されるに至っている (図 1)¹⁾。

われわれもプローブ候補化合物としてベンゾオキサゾール誘導体 (benzoxazole derivative) を見出し、その化合物群の一つである BF-227 を国産初の PET プローブとして臨床応用することに成功した²⁻⁵⁾。AD 患者では、脳内アミロイドとの結合を反映したプローブの特異的集積を大脳皮質領域で観察することができる (図 2)。側頭葉における SUV の対小脳比を算出すると、AD 患者のはほぼ全例で上昇しており、健常高齢者と明瞭

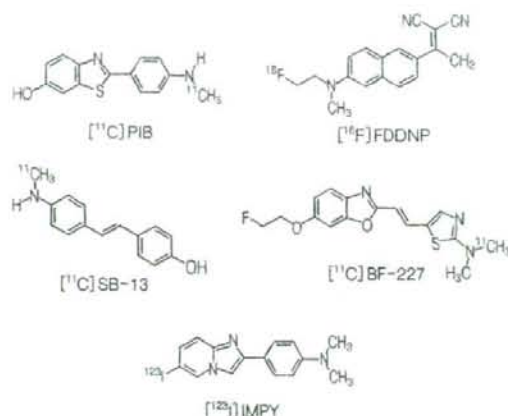


図 1. アミロイドイメージング用に開発されたプローブの化学構造式

に区別される。また軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: MCI) の半数以上 (60~70%) の症例でも、大脳皮質領域における [¹¹C] BF-227 集積上昇がみられる (図 3)。この割合は、MCI 症例の中で AD へ進行する症例 (progressive MCI) の割合に近い⁶⁾。またフォローアップ期間は短いものの、BF-227 PET 検査を実施した MCI 症例の中から、のちに AD へ進行した症例を数例確認することができた。こうした progressive MCI 症例のエントリー時の検査所見を調べると、全例で [¹¹C] BF-227 の集積上昇を認めるものの、他の検査所見 (FDG-PET や脳脊髄液マーカー) の結果にはばらつきがある。したがってアミロイドイメージングは、従来の診断マーカーよりも高精度に、MCI から AD へのコンバートを予測する検査法となる可能性が高い。

ORAMURA Nobuyuki, FURUMOTO Shoza, KUDO Yukitsuka/* 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野、§ 東北大学先進理工学研究機構高度情報通信分野



図2. 健常高齢者 (Aged normal), 軽度認知障害 (MCI), アルツハイマー病患者 (AD) における $[^{11}\text{C}]$ BF-227 PET 画像 (投与後 20~40 分の SUV 加算画像)

ただし MCI 症例における BF-227 の集積の度合は、当初われわれが予想していたよりも軽度であり、多くの症例が AD 患者の平均値を下回るレベルにあった (図 3)。このことから、少なくとも MCI 段階においては、BF-227 の集積によって反映される老人斑の沈着量はまだプラトーには達していないと推定される。BF-227 は線維形成度の高い老人斑に結合しやすい特性をもつ、したがってわれわれの PET 所見は、 $A\beta$ 線維に富んだ老人斑の沈着量が増加する過程を捉えたものと考えられる。Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) プロジェクトによって、同一個人でのアミロイドイメージングを用いた縦断的評価が行われれば、これまでの後ろ向き (retrospective) な研究では解明しきれなかった老人斑沈着量の経時変化を把握することができるであろう。

アミロイドイメージングに課された最大の使命は、もの忘れ症状を主訴に来院した高齢者の中から、AD へ確実に進行する症例を見出し、早期治療へ導くことにある。将来、AD の根本的治療薬が臨床導入されれば、数百万人といわれる AD およびその予備群が、アミロイドイメージングによる確実な診断を求めて病院を訪れることが予想される。現在わが国で使われている ^{11}C 標識薬剤 (PIB, BF-227) を用いた PET 検査は、実施可能な臨床施設が限定され、上記ニーズを完全に満たすには不十分である。このような理由から、FDG と同様にデリバリー供給可能な ^{18}F 標識薬剤、あるいは単一光子放

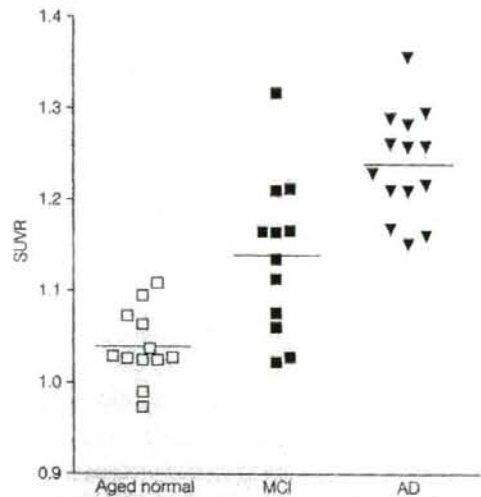


図3. 健常高齢者 (Aged normal), 軽度認知障害 (MCI), アルツハイマー病患者 (AD) における $[^{11}\text{C}]$ BF-227 側頭葉 SUV 対小脳比 (SUVR) の比較

射断層撮影 (single photon emission computed tomography: SPECT) 用薬剤の実用化へ向けた臨床研究が現在進められている。

文 献

- 1) Nordberg A. Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 20 : 398-402, 2007
- 2) Sawada T, Okamura N, Suemoto T *et al*: Amyloid

- imaging *in vivo*. Alzheimer's Disease and Related Disorders : Research Advances, ed by Iqbal K, Winblad B, Ana Aslan International Academy of Aging, Bucharest, 2003, pp. 237-245
- 3) Kudo Y. Development of amyloid imaging PET probes for an early diagnosis of Alzheimer's disease. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 15 : 209-213, 2006
- 4) Furumoto S, Okamura N, Iwata R *et al* : Recent advances in the development of amyloid imaging agents. *Curr Top Med Chem* 7 : 1773-1789, 2007
- 5) Okamura N, Furumoto S, Arai H *et al* : Imaging amyloid pathology in the living brain. *Curr Med Imaging Rev* 4 : 56-62, 2008
- 6) 荒井啓行 : 軽度認知機能障害と痴呆症の早期診断. 第125回日本医学会シンポジウム記録集 アルツハイマー病, 2003, pp.21-28

Non-Invasive Evaluation of Opening and Closing Timings of the Cardiac Valves in the Fetal Cardiac Cycle

AH Khandoker¹, Y Kimura², T Ito², N Sato²,
K Okamura², M Palaniswami¹

¹The University of Melbourne, Victoria, Australia

²Tohoku University, Sendai, Japan

Abstract

In this study, we propose a non-invasive system to recognize the timings of fetal cardiac events on the basis of analysis of fetal ECG and Doppler ultrasound signal together. Fetal ECG was extracted from transabdominal ECG (10 normal subjects, 38-41 weeks of gestation) using blind source separation with the reference signal. Multiresolution wavelet analysis enabled the frequency contents of the Doppler signals to be linked to the opening(o) and closing(c) of the heart's valves (Aortic (A) and mitral(M)). M-mode, B-mode and pulsed Doppler ultrasound were used to examine and verify the timings of opening and closure of aortic as well as mitral valves. The time intervals from Q-wave of QRS complex of fetal ECG to opening and closing of aortic valve, i.e. Q-Ao and Q-Ac were found to be 75.0 ± 11.9 (msec) and 221.6 ± 29.0 (msec) respectively. As for the mitral valve, Q-Mc and Q-Mo were found to be 45.0 ± 18.9 (msec) and 301.6 ± 20.7 (msec) respectively.

1. Introduction

Evaluation of fetal cardiac activity received limited attention for research. It is known that congenital heart defects (CHD) and foetal distress (e.g. low oxygen levels in fetus) are the most common major causes of congenital abnormalities and foetal mortality. The prevalence is 3-8 per 1000 pregnancies at birth [1]. Studies have shown that an early detection of some fetuses with potentially ductal-dependent CHD results in an improvement of hemodynamic status, neonatal morbidity and surgical outcome [2].

Long QT syndrome is one of the prevalent CHDs characterized by the presence of a prolonged QT interval on electrocardiography (ECG) and a high risk for developing life-threatening arrhythmias and sudden cardiac death in children and adults [3]. There have been two reports describing prenatal cardiocardiographic

findings in fetuses with long QT syndrome [4-5]. However, to our knowledge, definitive prenatal diagnosis of this congenital syndrome has not been described.

Maternal risk factors and a large number of intrapartum causes lead to foetal hypoxia. Diagnostics of distressed unborn baby is mainly aimed at detection of occurrence of intrauterine hypoxia. Consequences resulting from foetal hypoxia appear in its heart activity [6]. In perinatal medicine, non-invasive cardiotocography (CTG) which is a record of the foetal heart rate (FHR) and uterine contraction activity measured from a transducer on the abdomen is commonly used. Sometimes abnormal variability in fetal heart rate may not necessarily represent the fetus in distress.

The systolic time intervals (STI) of the fetal cardiac cycle have been analyzed by several authors in the past. The pre-ejection period (PEP) and left ventricular ejection time (VET) are reported to be sensitive markers of fetal cardiac performance [7]. PEP which is defined as the interval between the onset of the QRS complex of fetal ECG and the start of ventricular ejection (i.e., the opening of aortic valve), is known to be a sensitive indicator of myocardial performance [9]. VET is the time interval from opening to closure of semilunar or aortic valve, during which blood is flowing from ventricle into outflow. There is a method that uses systolic time interval (STI) which can be calculated with an invasively measured fetal electrocardiogram (FECG) via scalp electrodes and a Doppler shift of ultrasound beam reflected from moving valves of fetal heart. Even though it can provide high diagnostic sensitivity, it can not be applied until the occurrence of uterine rupture.

A new research paradigm is, therefore, required to address the above mentioned issues. In this study, for better diagnosing fetus prenatally, we propose and validate a novel non-invasive system to recognize the timings of fetal cardiac events on the basis of analysis of electrical (fetal ECG) and mechanical (Doppler ultrasound (DUS) signals) heart activity together.

2. Methods

Simultaneous recording of the abdominal ECG signals and Doppler ultrasound signals from ten mothers at the gestational age of 38–41 weeks were collected from Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization (TUBERO) database. A total of 10 recordings (10 minutes length) were sampled at 1KHz with 16-bit resolution.

The Doppler ultrasound (DUS) data were obtained using Ultrasonic Transducer 5700 (fetal monitor 116, Corometrics Medical Systems Inc.) with 1.15 MHz signals. To compare the actual appearance of aortic valve's opening and closing pattern with valve timing events appeared in DUS signals, M-mode, B-mode and pulsed-wave Doppler signals were obtained from convex 3.5Hz of HITACHI ultrasound scanner (Ultrasonic diagnostic instrument Model EUB-525; HITACHI health medical corporation). The detailed procedure for experimental set up and transabdominal ECG data collection has been described in our previous study [8]. FECC traces were extracted from using a method that combines cancellation of the mother's ECG signal and the Blind source separation with reference (BSSR) as described in our earlier study [8]. Briefly, the cancellation of the mother's ECG component was performed by subtracting the linear combination of mutually orthogonal projections of the heart vector. Doppler ultrasound signal was taken as reference signal.

3. Results and discussion

3.1. Timings of valve motions in fetal cardiac cycle

From extensive studies of the heart's physiology that have already been performed the prominent cardiac motions that occur can be deduced. These are due to cardiac wall movement and valve movement. Atrial contraction is initiated by the P wave while ventricular contraction is related to R wave activity, hence significant content in the ultrasound signal may be expected at these times. Since both sides of the heart are in synchrony and due to the simultaneous operation of the pulmonary and aortic valves and the tricuspid and mitral (atrioventricular) valves, their individual activity cannot be expected to appear itself in the ultrasound signal. Fig. 1 shows the relative opening and closing timings of the heart's aortic and mitral valves in relation to the FECC. Doppler frequency shifts associated with cardiac activity

can be visualized. Doppler ultrasound signals vary in time, this being due primarily to variations in the relative orientation of the fetal heart and the ultrasound transducer [7]. Therefore, all timing events of cardiac valves are unlikely to be distinguished in each cardiac cycle. Obviously fetal movement greatly affects the received signal.

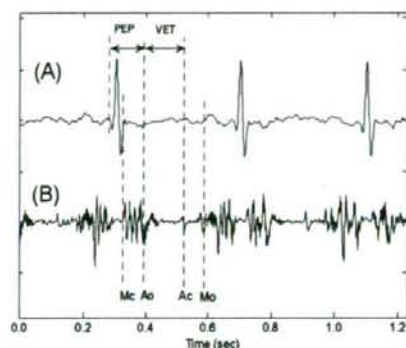


Figure 1. Example of simultaneously recorded fetal ECG and Doppler ultrasound (DUS) data. (A) foetal ECG signal extracted from maternal abdominal signals using Blind source separation with reference (BSSR) [8]. (B) Data from the nondirectional channel of the ultrasound from fetal heart. Annotations showing the timings of the opening and closing of the heart's aortic and mitral valves in relation to the electrocardiogram. Aortic (A), Mitral (M), opening (o), closing (c). PEP=pre-ejection period; VET= left ventricular ejection time.

3.2. Wavelet analysis of DUS signals

Interpretation of DUS signals in relation to cardiac motions and valve movements would be difficult unless time frequency analysis was not used. Wavelet analysis has become a powerful tool for analysis of nonstationary signals whose spectral characteristics change significantly over time. A wavelet transform uses a set of basis functions to decompose a signal into the detailed signals and the approximate signals of the original signal. Complex gaussian with order 2 was used as mother wavelet in this study.

Fig. 2 shows the use of M-mode, B-mode and pulsed Doppler ultrasound to examine the opening and closing timings of the aortic valve. M-mode is a useful adjunct to the fetal cardiovascular examination because it enables the physician to obtain the exact measurement of valve's structure. Pulsed Doppler examination demonstrates the

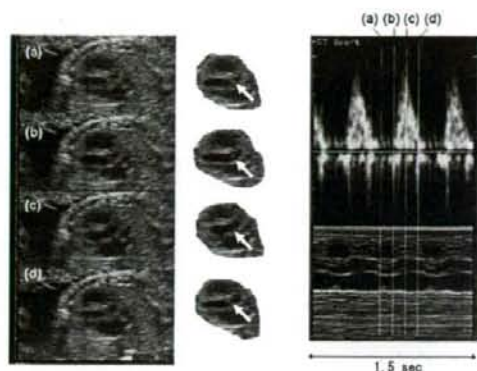


Figure 2. Left panels show B-mode views of a fetal aortic valve movements. The middle panels are the images extracted from B-mode views. White arrows show the aortic valve. Panel (a) shows the closing of the aortic valve, (b) shows the start of opening of the aortic valve, (c) shows that aortic valve is open and (d) shows that aortic valve is closed. The right panels show the Pulsed-wave Doppler signals during the opening and closing time of the aortic valve and its M-mode image at the same time phases.

direction and the characteristics of blood flow within the heart. The aortic blood flow Doppler waveform was recorded from the long axis of the five-chamber view of the heart. M-mode cursor was placed perpendicular to the inter-ventricular septum at the level of the mitral valve to examine end-systole and end-diastole (closure of atrioventricular valves).

Fig. 3&4 show two examples of the FECCG for several cardiac cycles together with DUS signals and its details signals at level 2 wavelet decomposition. The timings of aortic valve motions (in Fig. 3) and mitral valve motions (in Fig. 4) with respect to the ECG, the origin of the events highlighted within the DUS were elucidated and verified by pulsed Doppler ultrasound in the top panel. In order to detect the peak timings of aortic valve's motion events, the time durations from R wave within each RR interval chosen for each event were 0.05–0.10 sec for Ao and 0.14–0.26 sec for Ac. On the other hand, for mitral valve's relative timings, 0.00–0.05 sec for Mc and 0.26–0.33 sec for Mo were used in calculation. Although the QT interval can be obtained following delivery using ECG, this is not feasible in utero. The electromechanical Q-Ac interval which is measured from the onset of Q-wave to aortic valve closing, represent QT intervals which can be corrected for heart rate.

Table 1 shows analysis results presented as the mean duration of the aortic valve's opening and closing events

from the onset of Q wave of FECCG namely Q-Ao and Q-Ac within each RR interval.

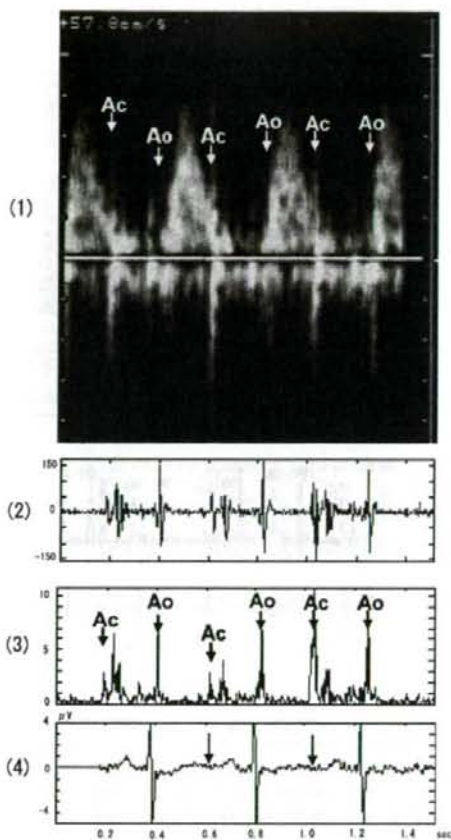


Figure 3. Upper panel (1) shows the example of Pulsed-wave Doppler signals of fetal aortic valve movements annotated to show how the specific signals are linked with opening and closing events. Ao and Ac represent the opening and closing of aortic valve. The lower panels show Doppler signals and its wavelet decomposition at level 2. Panel (2) shows the Doppler signals from fetal monitor 116. (3) shows the wavelet decomposition of Doppler signals at level 2. (4) shows the simultaneous fetal electrocardiogram signals.

There were cases where all events could easily be recognized. However, there were also cases where only particular events were observed. PEP(=75.0±11.9 msec) duration was not found to be influenced by heart rate