

200821067A

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

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 石井 賢二

平成21年(2009)年3月

## 目次

### I. 総括研究報告書

- 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..... 1  
石井 賢二 (東京都老人総合研究所・ポジトロン医学研究施設)

### II. 分担研究報告書

1. アミロイドイメージングプローブの合成と品質管理..... 12  
石渡 喜一 (東京都老人総合研究所・ポジトロン医学研究施設)
2. [C-11]PIB-PET の J-ADNI に向けた取組 ..... 15  
渡辺 恭良 (理化学研究所・分子イメージング科学研究センター)
3. 多施設によるアミロイド PET 臨床研究のための PET カメラの定量性の確認..... 17  
千田 道雄 (先端医療センター・分子イメージング研究グループ)
4. [C-11]Pittsburgh compound B を用いた脳内アミロイド沈着の研究 ..... 20  
須原 哲也 (放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター)
5. [C-11]BF-227 を用いたアルツハイマー病および軽度認知障害の早期診断法 ..... 25  
田代 学 (東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・  
サイクロトロン核医学研究部)
6. [C-11]BF-227 PET の共通プロトコル作成と国立長寿医療センターにおける  
[C-11]BF-227 の検査経験 ..... 29  
加藤 隆司 (国立長寿医療センター・長寿脳科学研究部)
7. PIB-PET 画像の 3D-SSP 法の試み ..... 32  
尾内 康臣 (浜松医科大学・分子イメージング先端研究センター)
8. 大阪市立大学における [C-11]PIB-PET の臨床経験 ..... 35  
塩見 進 (大阪市立大学大学院医学研究科・核医学)
9. 認知症とうつ病、健常者の鑑別診断のための PET 画像による予備的検討..... 38  
百瀬 敏光 (東京大学大学院医学研究科・核医学分野)

10. アルツハイマー病診断のための[C-11]PIB 合成法と PET 撮像法の標準化 .....	41
織内 昇 (群馬大学大学院医学研究科・画像核医学)	
11. 脳アミロイド沈着、糖代謝、形態変化の相互関係に関する研究.....	43
松成 一朗 (先端医学薬学研究センター・臨床研究開発部)	
12. アミロイドイメージングデータ解析プログラムの研究・開発.....	46
佐藤 元 (東京大学大学院医学研究科・公衆衛生学)	

### III. 資料

1. J-ADNI 手順書 (PET 検査関連部分抜粋) .....	51
2. J-ADNI アミロイド合成マニュアル .....	57
3. J-ADNI アミロイド PET 用ブルーファントム実験マニュアル .....	67
4. J-ADNI PET 技術マニュアル .....	73
5. J-ADNI 検査案内 .....	99
6. J-ADNI アミロイド PET 結果開示指針 .....	104

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	108
-------------------------	-----

V. 研究成果の刊行物・別刷.....	110
---------------------	-----

# I. 総括研究報告書

## 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

主任研究者 石井賢二 東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設研究副部長

(分担研究者)

- 岩坪威 東京大学・医学系研究科・神経病理学分野・神経病理学 教授  
石渡喜一 東京都老人総合研究所・ポジトロン医学研究施設 研究副部長  
渡辺恭良 理化学研究所・分子イメージング研究化学研究センター センター長  
千田道雄 先端医療センター・分子イメージング研究グループ グループリーダー  
須原哲也 放射線医学総合研究所・分子イメージングセンター グループリーダー  
田代学 東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター 准教授  
加藤隆司 国立長寿医療センター・長寿脳科学研究部 室長  
尾内康臣 浜松医科大学・分子イメージング先端研究センター 教授  
塩見進 大阪市立大学大学院医学研究科・核医学 教授  
百瀬敏光 東京大学大学院医学研究科・核医学分野 准教授  
織内昇 群馬大学大学院医学研究科・画像核医学 准教授  
松成一朗 先端医学薬学研究センター・臨床研究開発部 部長  
佐藤元 東京大学大学院医学研究科・公衆衛生学 講師

#### 研究要旨

本研究では、認知症の最大の原因とされるアルツハイマー病(AD)の克服に向けて、病態の本質的進展を客観的に示す指標(surrogate marker)として最も期待される、アミロイドイメージングの検査方法を標準化し、ADの発症予測法を確立、実用化する。これにより、AD根本治療薬の治験における評価スタンダードを提供するとともに、治療対象者を早期に抽出し、認知症による要介護者減少のための認知症検診の実用化への道を拓く。検査法の標準化のため、本邦で[C-11]PIBおよび[C-11]BF-227とPETによるアミロイドイメージングの臨床研究を実施している全てのPET施設を組織する事を目指し、厚労科学・ナノメディシン研究課題による新規製剤開発プロジェクトと連携し、その臨床評価を促進する。また、厚労省長寿科学・経産省NEDOによるJ-ADNI臨床研究プロジェクトと連携し、そのアミロイドイメージング評価を担い、技術的な支援を行うとともに、本邦で検査可能な最大限の症例数を確保する。また、世界4極のADNI研究におけるアミロイドイメージング研究と互換性のあるデータを得ることにより、本研究期間(3年)では、検査方法の標準化と軽度認知障害におけるアルツハイマー病発症予測法を実用化する。更に、健常者における将来的なAD発症予測法を実用化するために必要な長期間の追跡体制を整える。平成20年度はJ-ADNIに参加する[C-11]PIB PET実施9施設と[C-11]BF-227 PET実施2施設で研究体制を組織し、検査法の標準化を行った。標識薬剤合成の標準化と品質管理基準を策定し、これに基づき参加施設の施設認定を実施した。各施設の撮影装置の性能評価を行い、撮影プロトコルを策定、US-ADNIと互換性を保ちつつ、より高品質の画像を得るため、データ収集と解析に関し種々の技術的検討を行い、ダイナミック収集を標準とした。アミロイドイメージングは発症前診断につながる検査であることを配慮し、倫理的検討を行い、被験者に対する結果開示指針を策定した。J-ADNI外でアミロイドイメージングを実施、計画する施設とも連携しプロトコルの普及に努めた。標準化したプロトコルにより、データ収集および解析を開始した。

## A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) は、高齢化社会において今後急増が予想される認知症の原因疾患として最も頻度の高い重要疾患である。AD に対する根本治療薬の開発が進む中、その治療薬の有効性を検証するとともに、その治療対象を選択するために、病態の本質的進展を反映する客観的指標 (surrogate marker) の確立が急務である。本研究は、AD の surrogate marker として、特に発症予測や超早期診断に優れていると考えられるアミロイドイメージングの診断精度を高め、実用的な臨床適用の科学的根拠を提供することを目的とする。アミロイドイメージングは約 5 年前に実用化され、ピッツバーグ大学によって提案された検査薬剤 Pittsburgh Compound-B: PIB (Klunk ら *Ann Neurol* 2004) による臨床研究が世界各地で開始されたところである。また、本邦では東北大グループで独自の検査薬 BF-227 の臨床評価が開始されている (Kudo ら *J Nucl Med* 2007)。AD のみならず健常者や軽度認知障害者においてもアミロイド蓄積の画像化された症例の報告が見られ始めたが (Mintun ら *Neurology* 2006)、その診断的意義、すなわち発症予測の感度、特異性などはまだ確立されていない。アルツハイマー病におけるアミロイドの蓄積は、発症の 10 年以上前に始まるといわれており、アミロイドイメージングの臨床的意義を明確にするためには健常者やごく初期の症例を長期間追跡する必要があるためである。

アミロイドイメージングを用いて AD の発症予測法の確立を達成するためには、1) 検査薬の製造や撮影法について技術的な標準化を行うこと、2) 十分な症例数を確保すること、3) 長期的な症例の経過観察を行うこと、が必須となる。これらの実現を可能とする組織づくりと計画が達成されることが本研究の最大の特徴である。本研究では AD 発症予測法確立のための総合的大規模臨床研究 J-ADNI (厚労省長寿科学研究、経産省 NEDO 橋渡し研究) と連携し、J-ADNI に参加する全てのアミロイドイメージング施行施設を糾合することにより、本邦で検査可能な最大限の症例数を確保するとともに、US-ADNI、

EU-ADNI、Australia-ADNI と互換性のあるデータを確保し、世界レベルでの検討や地域性の検証をも可能とする。ADNI プロトコルでは、AD について 2 年間、MCI と健常者については 3 年間の観察期間が定められているが、本研究では更に長期の経過観察が可能な体制を構築する。研究期間の 3 年間で、製剤及び撮影に関する基本的技術の標準化とそれに基づくデータの収集を行う。MCI に対する発症予測の実用化は研究期間内に目処が立つと予想される。健常者における発症予測は、更に長期の観察が必要になるため、本研究期間終了後の長期観察が可能な体制づくりを進める。

## B. 研究方法

本研究においては、アミロイドイメージングにより、アルツハイマー病発症進展の自然経過を示す基礎データを収集し、これに基づいてその臨床的有効性、特にアルツハイマー病の発症予測と病態進行予測における実用性を明らかにする。

わが国で現在アミロイドイメージング研究を施行している全 11 施設を網羅し、平成 19 年度より 5 年計画で開始されたアルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト (J-ADNI; 厚労省長寿科学研究と経産省 NEDO 橋渡し研究の連携研究) と密接に連携をとることにより、本邦の臨床研究として施行しうる最大のサンプル数を確保する。また、本研究ではアミロイドイメージングの実施にあたる全施設間で、アミロイドイメージングの実施と標準化に関わる技術的問題の解決を図る。また、本研究組織には、厚労科学ナノメディシン研究課題で新たなアミロイドイメージング製剤 (BF-227) の開発臨床評価を行っている 3 施設 (東北大、東京都老人研、長寿医療センター) を含み、本研究との連携により新規開発製剤の臨床評価の精度確保と促進化をも図る。更に、登録した被験者を長期的に追跡観察する体制を確立し、アミロイドイメージングのアルツハイマー病発症進展予測能についての検証を行う。

本研究は、現在わが国で臨床評価が開始された 2 種のアミロイドイメージング製剤である  $^{11}\text{C}$ -PIB と

<sup>11</sup>C-BF227を用いて行う。それぞれ以下の施設で検査を施行する。

<sup>11</sup>C-PIB PET 検査実施施設 (9 施設) :

- 東京都老人研 (石井、石渡)
- 放射性医学総合研究所 (須原)
- 大阪市立大学・理化学研究所 (塩見、渡辺)
- 先端医療センター (千田)
- 浜松医科大学 (尾内)
- 先端医学薬学研究センター (松波)
- 東京大学 (百瀬)
- 群馬大学 (織内)

<sup>11</sup>C-BF227 PET 検査実施施設 (2 施設)

- 東北大学 (田代)
- 長寿医療センター (加藤)

これらの施設は全て J-ADNI 臨床研究の参加施設であり、その登録者のアミロイドイメージング検査実施とフォローアップを遂行する。

アミロイドイメージング検査に用いる薬剤は各施設における院内製造によるため、その品質標準化と管理が重要である。この課題は東京都老人研石渡喜一が担当する。PET 撮影方法の標準化と施設間差の補正法の確立は、先端医療センターの千田道雄が担当する。J-ADNI 臨床研究全体との連携には東京大学の岩坪威 (J-ADNI 主任研究者) があたる。また、統計学的な解析を東京大学の佐藤元が行う。

本研究において組み入れ・解析される被験者数は、J-ADNI 臨床研究において登録される被験者 (健康者 150 例、軽度認知障害 300 例、アルツハイマー病 150 例) のうち 25% 程度、すなわち 150 例を見込む。健康者と軽度認知障害は 3 年間 (計 4 回)、アルツハイマー病は 2 年間 (計 3 回) にわたり、毎年アミロイドイメージングを施行するが、J-ADNI 研究終了後も本研究プロトコールにより可能な限り追跡を行う。また、アミロイドイメージングと合わせ、血液・尿・髄液検査、神経心理検査、脳 MRI 画像などの詳細な経時的データが得られるので、これらとの比較検証を行う。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行について、アミロイドイメージング検査及び付随する検査項目について、主任研究者施設倫理委員会ならびに J-ADNI 臨床研究中央施設 (東京大学) において承認済みであり、分担研究者施設でも倫理委員会の承認を施行の前提とする。

本研究への参加については、インフォームドコンセントに基づき、本研究に同意した被験者のみに行われる。対象者がアルツハイマー病であるために直接本人から有効な同意を得ることが困難な場合は、本人の意志や利益を代弁できる配偶者、成人の子、成人の兄弟姉妹、同居の親族を代諾者に選定し、同意を文書により得る。

画像を含めた被験者の情報は各施設において個人情報匿名化・非連結化した上で J-ADNI データベースに登録し、解析に用いる。

アミロイドイメージングの安全性については、本研究に参加する東京都老人研、放射線医学総合研、大阪市立大、東北大学、長寿医療センターにおいて既に計 200 例を超える経験があり、また全世界数十施設の実施例と合わせ、副作用などは報告されておらず安全性に問題はないと考えられる。プロトコル全体での放射線被曝も、一般的な診療放射線医学検査の被曝量と照らし合わせ安全性に問題ないと考えられる。

最後に、アミロイドイメージングがアルツハイマー病の発症前診断としての意義を有する可能性を鑑み、将来臨床診断目的でこの検査が普及することも踏まえて、被験者に対する結果開示に関する指針を研究班の見解として表明することとする。

## C. 研究結果

### 1. 薬剤標準化

石渡らは [C-11]PIB 及び [C-11]BF-227 の臨床研究を既に実施している施設の合成条件等を調査し、合成最適条件の検討を行った。日本核医学会の院内製造放射性薬剤の品質管理指針に準じて、品質管理基準を定め、アミロイド合成マニュアルを策定した。

本研究のアミロイドイメージングに用いる薬剤の品質として、[C-11]PIB 製剤については US-ADNI 研究と互換性を有するよう比放射能下限 11.2 MBq/nmol、最大投与薬物量 50 nmol、[C-11]BF-227 製剤については、比放射能下限 11.1 MBq/nmol、最大投与薬物量 19 nmol と定めた。

## 2. 撮影プロトコル

アミロイドイメージングを用いた大規模多施設観察研究として先行する US-ADNI 研究では、[C-11]PIB の撮影は投与後 50-70 分の後期画像を収集し、小脳を参照部位とした放射能分布の局所比によって評価する方針をとっている。このプロトコルは簡便な方法で容易に実施できるという長所はあるが、我々の検討では、投与直後からダイナミック収集を実施して計測した分布容積の定量画像による評価に比べ、定量性にやや乏しく、バラツキも大きい。特に集積の少ない部位を過小評価する傾向があり (図 1)、健常者や軽度認知障害者におけるわずかなアミロイドβの集積や、その増減を正確に評価する

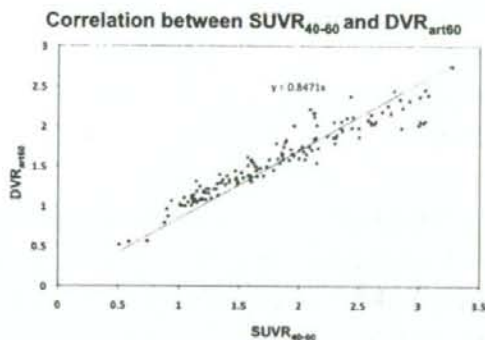


図 1 <sup>11</sup>C-PiB 集積の 2 指標 (DVR と SUVR) の相関。DVR は定量的解析による分布容積にもとづき、SUVR は後期画像の放射能分布から推定する簡便法である。両者は良好な相関があり、SUVR を用いる妥当性が認められる。SUVR は高集積部位では過大評価、低集積部位では過小評価となる傾向があることに注意が必要である。

ことが重要な本研究においては、より高品質のデー

タが得られるダイナミック収集を実施することが望ましいと判断された。そこで、[C-11]PIB については投与直後より 70 分間、[C-11]BF-227 については投与直後より 60 分間の 3D ダイナミック収集を実施することとし、実施施設の保有する撮影装置の仕様を検討した上で、撮影フレーム配置を定め、PET 撮影技術マニュアルに盛り込んだ。放射性薬剤の投与量は  $555 \pm 185$  MBq と定めた。これは US-ADNI のプロトコルと互換性を保つためである。国立長寿医療センター研究所の加藤らは、[C-11]BF-227 プロトコルの適合性について検討し、妥当であるとの結論を得た。

## 3. 撮影装置の性能評価

定量的なダイナミック収集を実施するためには、撮影直後の脳局所放射能濃度が非常に高い時期から約 1 時間後の洗い出し及び減衰により放射能濃度が低くなった時期まで、幅広い放射能濃度を正確に計測する必要がある。そのため、千田らは本研究に参加する各施設の撮影装置のダイナミックレンジを確認するファントム実験を実施した。先端医療センターおよび東京都老人総合研究所で撮影されたデータから、[C-11]PIB 静脈投与直後には投与量の最大 7-9%程度が脳に入ると推定された。これと上記の基準投与量から予想される、臨床撮影時の最大放射能量をカバーするレンジで、円柱ブルーファントムを用いて計数率特性を調べたところ、各装置について十分な定量的計測を行うことが出来ることを確認した。

## 4. 施設認定

研究班の各施設と技術的連携を行い、放射性薬剤の合成と品質保証が、策定したマニュアル通り実施できているかどうかを、合成薬剤品質のバッチテストを実施した。この結果と、施設ごとの品質管理基準の整備、薬剤安全性を管理する委員会の承認を確認し、薬剤合成についての施設認定を行った。また、上記のファントム実験により撮影装置の適格性を確認し、アミロイド PET 撮影の施設認定を行った。



群馬大学の織内ら、先端医学薬学研究センターの松成らは、自施設での合成条件の詳細な検討を行い、[C-11]合成環境の立ち上げを行った。その結果、平成20年度末現在で、[C-11]PIB PET 実施9施設、[C-11]BF-227 PET 実施2施設が認定された。

## 5. 3D ダイナミック収集の定量性

渡辺らは大阪市立大学で使用している

Eminence-B (島津製作所) によるダイナミック撮影を実施する際、カウントレートが高いとデータ転送の飽和が生じ、正しい画像が取得できない可能性があることを指摘した。[C-11]PIBは脳より体部への集積が相対的に多いため、撮影視野外からの散乱線の影響が無視できないため、臨床計測時にはプールのファントム実験の理想的条件とは異なる条件となる。このため、体部シールドを用いて散乱放射線のガントリへの進入を減らすことによりこの問題が回避可能であることが分かった。

また、東京都老人研の実験では、SET2400-W (島津製作所) による3Dダイナミック撮影時に、視野外からの散乱成分が多いとプールのファントムの画像が不均一となることが示された。やはり、体部シールドを用いるとこの問題をある程度回避することが出来ることが分かった。

今後これらの問題がそれぞれの施設の撮影装置で、3D収集の定量性にどの程度影響しているかを吟味する必要がある。

## 6. データ解析法の検討

東北大学の田代らは加温静脈採血データを用いて、[C-11]BF-227の定量解析法についての検討を行った。解析法としてLogan graphical analysis法が用いられること、後期画像における対小脳比の値も、鑑別に利用できることを示した。

浜松医科大学の尾内らは、[F-18]FDG画像や脳血流SPECT画像の統計解析に用いられている3DSSPを用いて客観的に解析する方法を提案した。

東京大学の百瀬らは、[C-11]PIB画像と[F-18]FDG画像の対比を行う上での予備的な検討

として、健常者とうつ状態の画像による鑑別について検討し、うつ状態ではアルツハイマー病と異なる特徴が見られることを示した。

東京大学の佐藤らは、US-ADNIのデータ解析プロトコルの分析を行い、多施設観察研究のデータを分析するためには時系列データ(パネルデータ)としての解析手法が重要であることを示した。

## 7. アミロイドイメージングの意義

大阪市立大学の塩見、嶋田らは、自験約120件の[C-11]PIB検査を解析し、アミロイド蓄積の指標として皮質の平均DVR値を用いて、その診断精度と髄液バイオマーカーとの相関について検討した。MCI患者28例中21例がPIB陽性であり、そのうち10例が観察期間中にADに移行した。PIB集積と髄液中tau、 $A\beta_{1-42}$ の間には優位な相関関係が認められた。

放射線医学総合研究所の須原と篠達らは、健常者18例、MCI15例、AD19例に[C-11]PIB PETを実施し、MCIの60%、ADの84%で集積を認めた。また、健常者では加齢とともに集積が増加していた。

東京都老人総合研究所の石井らもMCI15例中9例(60%)でPIBの集積を認め、6例が1-2年の観察期間の内にADに移行した。また、当初PIB集積を認めず、非アルツハイマー型の変性疾患と診断していた症例の経時的観察で、症状の進行とともにPIB集積が増加してくる症例が存在するのを見いだした。ADの原因としてのアミロイド蓄積のほか、非AD疾患による器質変化の結果としてアミロイド蓄積が誘導され、病態の進展を修飾している可能性が示唆された。高齢者では複合病態が珍しくないが、複数の病態がどのような機序、時間的経過で形成されるのか、今後の症例の蓄積、病理との対応が望まれる。

## 8. 倫理的問題

これまでの[C-11]PIBを用いた欧米の報告でも、わが国の大阪市立大学、放射線医学総合研究所、東京都老人総合研究所における研究でも、健常者にお

いて PIB 集積陽性者が存在することが示されている。アミロイド仮説によれば、アミロイドの集積は発症の 20 年以上前に始まると考えられており、PIB 陽性健常者は将来のアルツハイマー病を発症前診断している可能性が示唆されている。しかしながら、健常者陽性例でアルツハイマー病への移行が確認されたケースはまだ存在しない。アミロイドイメージング陽性所見の意義については、本研究を含めた追跡研究の結果に基づいて今後明らかにすべきことであり、現時点で確定的な意義を有するかのごとき解釈と被験者への説明は厳に戒めなければならない。一方、AD の根本治療薬の開発も進む中で、アミロイドイメージングに対する社会的な関心は極めて高く、診断薬としての[F-18]標識アミロイドイメージング製剤の治験も第三相に入ろうとしている。FDA はこの治験に対して、病理との対比という極めて厳格な standard of truth を設定すべきとの見解を示しているが、これはこの検査方法が極めて重要な意義を持っているからに他ならない。

このことを踏まえ、J-ADNI 研究に参加する被験者に対してはアミロイドイメージングの結果を開示する道を残したが、開示にあたって十分な倫理的配慮が必要である。そのため、開示にあたっての指針を作成した。J-ADNI 外の臨床研究においてもこの指針を尊重した被験者への対応が望まれる。

アミロイドイメージングの臨床的意義として、現時点でのエビデンスにもとづいて言及できることは以下の点である。

- アミロイドイメージング陽性所見は脳におけるアミロイド蓄積を示唆するが、それが直ちにアルツハイマー病の診断を意味するものではない。
- 健常者におけるアミロイド蓄積陽性者が将来アルツハイマー病を発症するのかどうかはまだ分かっていない
- 軽度認知障害者におけるアミロイド蓄積陽性者はアルツハイマー病に移行する可能性が高いが、その確率、時期についてはまだ予想できない。
- 認知症があるが、アミロイド蓄積陰性の場合、アルツハイマー病である可能性は極めて少ない。

従って、健常者を対象とした検診にアミロイドイメージングを用いるのは時期尚早であろう。

## D. 考察

プロトコルに基づいたデータ収集がいよいよ開始されたが、早急に技術的に解決すべき問題として以下を考慮しなければならない。

US-ADNI における中間報告で、健常者における PIB の陽性率は 53% (ICAD 2008, Chicago) と報告されている。一方、単一施設のコホートで示された健常者における PIB 陽性率は 60 歳代で約 20%、70 歳代で 33-37% (Morris et al. PL-01-03, Villemagne et al. IC-P3-226, ICAD 2008, Chicago) と明らかに解離が見られる。多施設共同研究の US-ADNI では、施設間差のあるデータを取り扱う際にカットオフ値を  $SUVR > 1.46$  と一律に定めたことが一因であると考えられる。撮影装置の違いに基づく施設間差をどのように克服してゆくかが重要な課題である。特に 3D 収集を行う歳の撮影装置の特性を十分に把握する必要がある。

## E. 結論

本研究の平成 20 年度の目標である検査法の標準化を行い、プロトコル策定、施設認定を実施した。今後この検査法に基づいてデータ収集を行い、解析法の開発を進め、最終目標であるアミロイドイメージングによるアルツハイマー病の発症・進展予測法の確立を目指す。

## F. 健康危険情報

該当事項なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Kawasaki K, Mizusawa H, and Ishiwata K. Regional analysis of age-related decline in dopamine transporters and dopamine

- D<sub>2</sub>-like receptors in human striatum. *Synaps* 63(4):282-290, 2009.
2. 石井賢二. ポジトロン断層法 (PET) の現状と展望. *Medical Technology* 37(3):241-247, 2009
  3. 石井賢二. MCIの画像診断を考える-PIB-PETによる画像診断の将来-. *老年精神医学雑誌* 20(増刊号-1):55-60, 2009.
  4. 石井賢二. アミロイドイメージング. *Clinical Neuroscience* 27(1): 108-109, 2009
  5. Saito T, Nakamura M, Shimizu T, Oda K, Ishiwata K, Ishii K, Isse K. Neuroradiologic evidence of pre-synaptic and post-synaptic nigrostriatal dopaminergic dysfunction in idiopathic basal ganglia calcification: a case report. *J Neuroimaging* ( in press)
  6. Fukumitsu N, Ishii K, Kimura Y, Oda K, Hashimoto M, Suzuki M, and Ishiwata K. Adenosine A1 receptors: decrease in the temporal and medial temporal cortices in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 22:841-847, 2008
  7. Mishina M, Ohyama M, Ishii K, Kitamura S, Kimura Y, Oda K, Kawamura K, Sasaki T, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K. Low density of sigma<sub>1</sub> receptors in early Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 22(3):151-156, 2008
  8. Tanaka Y, Nariai T, Momose T, Aoyagi M, Maehara T, Tomori T, Yoshino Y, Nagaoka T, Ishiwata K, Ishii K, Ohno K. Glioma surgery using a multimodal navigation system with integrated metabolic images. *J Neurosurg* 110(1):163-172, 2009
  9. Ohta Y, Nariai T, Ishii K, Ishiwata K, Mishina M, Senda M, Hirakawa K, Ohno K. Voxel- and ROI-based statistical analyses of PET parameters for guidance in the surgical treatment of intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Nucl Med* 22(6):495-503, 2008
  10. Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Kawamura K, Oda K, Sasaki T, Sakata M, Senda M. Successive positron emission tomography measurement of cerebral blood flow and neuroreceptors in the human brain: an <sup>11</sup>C-SA4503 study. *Ann Nucl Med* 22(5):411-416, 2008
  11. Horie C, Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Wakakura M, Oda K, Ishiwata K, and Ishii K. Decreased dopamine D<sub>2</sub> receptor binding in essential blepharospasm. *Acta Neurol Scand* 119(1):49-54, 2009
  12. Kawasaki K, Ishii K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K. Influence of mild hyperglycemia on global and regional cerebral accumulation of <sup>18</sup>F-FDG. *Ann Nucl Med* 22(3):191-200, 2008
  13. Shidahara H, Kimura Y, Lord SR, Oda K, Ishii K, Suzuki T, Ishiwata K. Comparison of regional lower limb glucose metabolism in older adults during walking. *Scand J med Sci Sports* (in press)
  14. Sakata M, Kimura Y, Naganawa M, Ishikawa M, Oda K, Ishii K, Hashimoto K, Chihara K, and Ishiwata K. Shortened protocol in practical [<sup>11</sup>C]SA4503-PET studies for the sigma<sub>1</sub> receptor quantification. *Ann Nucl Med* 22(2):143-146 2008.
  15. 石井賢二. 前頭側頭型認知症の機能画像診断. *Geriatric Medicine* 46(9):1096-1103, 2008
  16. 金澤俊郎、織茂智之、服部亮、足立朋子、笠井陽介、岡輝明、石井賢二、村山繁雄、河村満. 後頭葉の糖代謝が低下し、臨床症状よりDLBDが疑われた76歳男性例 (Neurological CPC 138). *Brain and Nerve* 60(10):1199-1112, 2008
  17. 石井賢二. アミロイドイメージングのインパクトと今後の展望. *映像情報Medical* 40(8): 730-732, 2008

18. 石井賢二. アミロイドイメージング -Alzheimer病の超早期診断と根本治療に向けて. 医学のあゆみ224(3):239-240, 2008
19. Naganawa M, Kimura Y, Yano J, Mishina M, Yanagisawa M, Ishii K, Oda K, Ishiwata K. Robust estimation of the arterial input function for Logan plots using an intersectional searching algorithm and clustering in positron emission tomography for neuroreceptor imaging. *NeuroImage* 40(1): 26-34, 2008
20. Suzuki Y, Horie C, Kiyosawa M, Nariai T, Mochizuki M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K. Measurement of the  $^{11}\text{C}$ -flumazenil in the visual cortex predicts the prognosis of hemianopia. *J Neurol Sci* 268(1-2):102-107, 2008.
21. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K, Inoue K. Pre- and post-synaptic nigrostriatal dopaminergic function in multiple system atrophy. *NeuroReport* 19(2):145-150, 2008
- 2.学会発表
- 1 Ishii K, Ishiwata K, Oda K, Kimura Y, Sakata M, Kawasaki K, Hashimoto M, Ishikawa M, Ishibashi K, Nishina Y, Saito Y, Tokumaru A, Kanemaru K, Murayama S. Does amyloid- $\beta$  accumulation modify clinical features of frontotemporal dementia? *Alzheimer's & Dementia* 4(4) Sup2:T288, 2008 (Abst), Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease; Chicago; 2008.6.26-31
- 2 Ishii K, Hashimoto M, Kimura Y, Sakata M, Oda K, Kawasaki K, Ishiwata K, Okamura N, Yanai K. Direct comparison of in vivo accumulation of  $^{11}\text{C}$ -PIB and  $^{11}\text{C}$ -BF227 in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 4(4) Sup2:T373, 2008 (Abst), Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease; Chicago; 2008.6.26-31
- 3 Kambe T, Nakamura S, Motoi Y, Ishii K, Hattori N : Carbon 11-labeled Pittsburgh compound B retention in the occipital cortex in posterior cortical atrophy. International Conference on Alzheimer's Disease, Chicago, 2008.7.26-2008.7.31
- 4 Murayama S, Saito Y, Ishii K, Kanemaru K, Tokumaru A, Matsuda H, Arima K, Shimada H, Takao M, Obi T, Ikeda M, Kurisaki H : Biology-based approach to mild cognitive impairment. International Conference on Alzheimer's Disease, Chicago, 2008.7.26-2008.7.31
- 5 Kawasaki K, Ishii K, Sakuma N, Fujiwara Y, Shinkai S, Nariai N, Sakata M, Oda K, Ishiwata K : Relationship between cognitive, physical and mental test scores, and regional cerebral glucose metabolism at rest in healthy older adults. Neuroscience 2008, Washington DC, 2008.11.15-2008.11.19
- 6 Ishibashi K, Ishii K, Kawasaki K, Saito Y, Murayama M, Mizusawa H, Oda K, Ishiwata K : Does the degeneration of the cardiac sympathetic nerve system in Parkinson's disease synchronize with that of the nigrostriatal dopaminergic system? Correlation study of  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy and  $^{11}\text{C}$ -CFT PET . Neuroscience 2008, Washington DC, 2008.11.15-2008.11.19
- 7 Sakata M, Kimura Y, Naganawa M, Shidahara M, Seki C, Oda K, Ishii K. and Ishiwata K : Reduction of noise-induced underestimation in Logan graphical analysis using invariant linear estimation. Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburgh,, 2008.7.17-19
- 8 Kimura Y, Naganawa M, Oda K, Ishii K, Ieiri

- I and Ishiwata K : Evaluation of k2 imaging algorithm with C11-verapamil using clustering kinetic approach. Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburgh., 2008.7.17-19
- 9 石井賢二、橋本昌也、石橋賢士、織田圭一、石渡喜一、徳丸阿耶、仁科裕史、齋藤祐子、金丸和富、村山繁雄 : PIB-PET で評価される脳アミロイド集積の病的意義. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 10 橋本昌也、石井賢二、木村裕一、織田圭一、川崎敬一、石川雅智、石渡喜一、岡村信行、谷内一彦 : PET アミロイドプローベ<sup>[11C]</sup> PIB、<sup>[11C]</sup>BF227 の比較検討. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 11 崎山快夫、齋藤祐子、金丸和富、石井賢二、辻省次、村山繁雄 : 進行性核上性麻痺(PSP)剖検例の画像病理関連. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 12 齋藤祐子、徳丸阿耶、仁科裕史、金丸和富、石井賢二、村山繁雄 : PIB PET による純粋レビー小体病の抽出. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 13 三品雅洋、石渡喜一、石井賢二、北村伸、木村裕一、長縄美香、織田圭一、橋本昌也、鈴木正彦、濱本真、小林士郎、片山泰朗 : 未治療パーキンソン病におけるアデノシン A2A 受容体の治療開始後の変化. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 14 石橋賢士、石井賢二、川崎敬一、齋藤祐子、村山繁雄、織田圭一、石渡喜一、水澤英洋 : ドパミン PET で診断を確認したパーキンソン病での<sup>123I</sup>-MIBG心筋シンチの診断感度の検討. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 15 村上善勇、橋本昌也、石井賢二、石渡喜一、鈴木正彦、井上聖啓 : アミロイドアンギオパチ症例におけるアミロイドプローベ<sup>[11C]</sup>PIB の集積特徴. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 16 石井一弘、武田徹、岩崎信明、中馬越清隆、石井賢二、玉岡晃 : ジフェニルアルシン酸(DPAA)暴露による脳血流低下の経時的変化. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 17 石井賢二 : 脳糖代謝画像と中枢性ベンゾジアゼピン受容体画像による器質性同名半盲の予後予測. 第 45 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 2008.6.4-2008.6.6
- 18 石井賢二 : 認知症診断と介入効果判定のための脳代謝画像データベース. 第 45 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 2008.6.4-2008.6.6
- 19 江口桂、石井賢二、徳丸阿耶、金丸和富、村山繁雄 : 病初期より、FDG-PET にて著明な糖代謝の低下を認めた Creutzfeldt-Jakob 病の 81 歳女性例. 第 187 回日本神経学会関東地方会, 東京, 2008.11.29-2008.11.29
- 20 石井賢二 : 脳 PET 検査の実際. PET サマーマニナー2008, 北塩原村, 2008.8.22-2008.8.24
- 21 成相直、稲次基希、細田千尋、石渡喜一、石井賢二、大野喜久郎 : モヤモヤ病に対する血行再建術効果の PET 画像統計解析法による検証. 第 48 回日本核医学会学術総会, 千葉市, 2008.10.24-26
- 22 川崎敬一、石井賢二、坂田宗之、織田圭一、石渡喜一 : ヒストグラム解析を用いた FDG-PET 脳画像の評価. 第 48 回日本核医学会学術総会, 千葉市, 2008.10.24-26
- 23 伊藤健吾、千田道雄、石井一成、石井賢二、加藤隆司、福山秀直、尾内康臣、目黒謙一 : MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 (SEAD-J) ・登録データの初期解析結果. 第 48 回日本核医学会学術総会, 千葉市, 2008.10.24-26
- 24 石井賢二、織田圭一、川崎敬一、木村裕一、坂田宗之、石川雅智、石橋賢士、金丸和富、村山繁雄、石渡喜一 : アルツハイマー病における<sup>[11C]</sup>PIB 集積の意義-代謝低下・萎縮・罹病期間との相関. 第 48 回日本核医学会学術総会, 千葉市, 2008.10.24-26

- 25 石井賢二、織田圭一、川崎敬一、木村裕一、坂田宗之、石川雅智、石橋賢士、金丸和富、村山繁雄、石渡喜一：アミロイド蓄積は前頭側頭型認知症の臨床像を修飾するか？ 第48回日本核医学会学術総会，千葉市，2008.10.24-26
- 26 石井賢二、橋本昌也、木村裕一、織田圭一、坂田宗之、川崎敬一、石橋賢士、石川雅智、石渡喜一、岡村信行、谷内一彦：アミロイドプローベ<sup>[11C]</sup>PIBと<sup>[11C]</sup>BF-227の直接比較-FDGとVBMとの相関。第48回日本核医学会学術総会，千葉市，2008.10.24-26
- 27 三品雅洋、石井賢二、北村伸、木村裕一、長縄美香、橋本昌也、織田圭一、鈴木正彦、小林士郎、片山泰朗、石渡喜一：パーキンソン病における抗パーキンソン病薬投与後のアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体分布の変化。第48回日本核医学会学術総会，千葉市，2008.10.24-26
- 28 呉勁、川崎敬一、織田圭一、坂田宗之、石川雅智、橋本謙二、石渡喜一、石井賢二：健常成人における ApoE 遺伝型と脳糖代謝画像の異常出現率との関連について。第48回日本核医学会学術総会，千葉市，2008.10.24-26
- 29 清水敬二、千田道雄、石井一成、石井賢二、加藤隆司、松本圭一、伊藤健吾：MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 (SEAD-J) における PET 画像の中央読影。第48回日本核医学会学術総会，千葉市，2008.10.24-26
- 30 石橋賢士、金丸和富、齋藤祐子、村山繁雄、川崎敬一、織田圭一、石渡喜一、石井賢二：Parkinsonian syndromes での <sup>11</sup>C-CFT PET で測定した黒質線条体ドパミン系節前機能と髄液 HVA, 5HIAA との対比。第48回日本核医学会学術総会，千葉市，2008.10.24-26
- 31 石川雅智、石井賢二、豊原潤、呉勁、坂田宗之、木村裕一、織田圭一、伊豫雅臣、石渡喜一、橋本謙二：ニコチン α 7 受容体新規リガンド <sup>[11C]</sup>CHIBA-1001 の健常者における PET 撮影。第48回日本核医学会学術総会，千葉市，2008.10.24-26
- 32 呉勁、豊原潤、坂田宗之、石井賢二、石渡喜一、石川雅智、伊豫雅臣、橋本謙二：脳内 α 7 ニコチン受容体測定リガンド <sup>[11C]</sup>CHIBA-1001 の前臨床安全性評価。第48回日本核医学会学術総会，千葉市，2008.10.24-26
- 33 坂田宗之、木村裕一、石川雅智、豊原潤、呉勁、織田圭一、石井賢二、橋本謙二、石渡喜一：α 7 ニコチン受容体リガンド <sup>[11C]</sup>CHIBA-1001 のヒト脳動態解析。第48回日本核医学会学術総会，千葉市，2008.10.24-26
- 34 長縄美香、木村裕一、坂田宗之、織田圭一、石井賢二、石渡喜一：<sup>[11C]</sup>PIB の定量解析における血漿中代謝物分析の影響。第48回日本核医学会学術総会，千葉市，2008.10.24-26
- 35 石井賢二：アミロイドイメージングの臨床。第27回日本認知症学会，前橋，2008.10.10-2008.10.12
- 36 石井賢二：てんかんの最先端 PET 診断。第42回日本てんかん学会，東京，2008.10.18-2008.10.19
- 37 石井賢二：保険適応外疾患の FDG-PET 所見脳疾患。第44回日本医学放射線学会秋季臨床大会，郡山，2008.10.22-2008.10.24
- 38 石川雅智、石渡喜一、石井賢二、木村裕一、坂田宗之、織田圭一、伊豫雅臣、橋本謙二：ドネペジルによるシグマ 1 受容体の占拠：<sup>[11C]</sup>SA4503-PET を用いて。第18回千葉臨床神経生理研究会，千葉市，2007.11.28-
- 39 石川雅智、石渡喜一、石井賢二、木村裕一、坂田宗之、織田圭一、伊豫雅臣、橋本謙二：ドネペジルによるシグマ 1 受容体の占拠：<sup>[11C]</sup>SA4503-PET を用いて。第12回神経科学領域における分子モニタリングシンポジウム，浜松市，2008.4.19-
- 40 石井賢二：PET による脳画像診断。第20回日本脳循環代謝学会，東京，2008.11.6-2008.11.7
- 41 石井賢二：PET の現状と今後-神経内科の立場から-。第38回日本臨床神経生理学会，神戸，

2008.11.5-2008.11.7

42. 江口桂、石井賢二、徳丸阿耶、金丸和富、村山繁雄：病初期より、FDG-PET にて著明な糖代謝の低下を認めた Creutzfeldt-Jakob 病の 81 歳女性例、第 187 回日本神経学会関東地方会、東京、2008.11.29-2008.11.29
43. 織田圭一、坂田宗之、石川雅智、石井賢二、豊原潤、呉勁、橋本謙二、石渡喜一：[11C]CHIBA-1001 PET 測定における被曝線量の測定、第 28 回日本核医学技術学会総会学術大会、千葉市、2008.10.24-26

#### 講演

1. 石井賢二 J-COSMIC 総会招待講演 「アミロイドイメージングの現状と展望」(2008.4.19) 東京
2. 石井賢二 第 97 回老年学公開講座 もっとよく知る認知症「認知症の超早期診断を知る！～最新の画像診断～」(2008.6.10) 文京シビックホール
3. 石井賢二 PET サマーセミナー2008 教育講演「脳 PET 検査の実際」(2008.8.24) 北松原村
4. 石井賢二 狛江市民大学 「命のエネルギーを養う：脳を守る」(2008.9.18) 狛江市
5. 石井賢二 台東区認知症講演会 「認知症はどんな病気ですか？」(2008.9.22) 台東区
6. 石井賢二 富山臨床核医学研究会 「PET による認知症診断」(2008.9.26) 富山市
7. 石井賢二 第 27 回日本認知症学会シンポジウム講演 「アミロイドイメージングの臨床」(2008.10.10) 前橋市
8. 石井賢二 GE ヘルスケア アルツハイマー病メディアセミナー 「アミロイド PET、FDG-PET によるアルツハイマー病の早期診断」(2008.10.14) 東京
9. 石井賢二 第 42 回日本てんかん学会ワークショップ講演 「Progress in PET Diagnosis of Epilepsy」(2008.10.19) 東京
10. 石井賢二 第 44 回日本医学放射線学会秋季大会シンポジウム講演 「保険適応外疾患の FDG-PET 所見：脳疾患」(2008.10.22) 郡山市
11. 石井賢二 第 20 回日本脳循環代謝学会教育講演 「PET による脳画像診断」(2008.11.7) 東京
12. 石井賢二 第 38 回日本臨床神経生理学学会教育講演 「脳 PET の現状と展望-神経内科の立場より」(2008.11.13) 神戸市
13. 石井賢二 栃木県那須郡医師会教育講演「アルツハイマー病制圧に向けて-早期画像診断の最先端」(2008.11.26) 那須塩原市
14. 石井賢二 認知症国際フォーラム ひとりで悩まない認知症～予防・診断・治療と理想の街ぐるみネットワーク～ 講演「アルツハイマー病の画像診断」(2008.12.21)
15. 石井賢二 ポジトロン今年のハイライト (2008.12.22)
16. 石井賢二 精神医学アドバンスフォーラム講演「認知症早期画像診断-形態・機能から分子病態まで」(2009.3.22) 東京

#### H.知的所有権の取得状況（予定を含む）

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

## Ⅱ. 分担研究報告書



## アミロイドイメージングプローブの合成と品質管理

石渡喜一

財団法人東京都高齢者研究・福祉振興財団

### 研究要旨

多施設間での臨床研究を遂行するため、参加各施設から提出された2つの放射性薬剤の[C-11]PiB及び[C-11]BF-227の製造方法や品質管理方法を評価し、J-ADNI基準に基づいて施設認定を行った。いずれの施設の合成成績は規格を満たし、臨床研究を遂行できる条件は整った。しかし、薬剤製造工程を詳細に検討すると、幾つかの施設ではまだ十分に合成成績を向上させる余地があった。

#### A. 研究目的

多施設間での大規模臨床研究を遂行して相互にその結果を比較検討するためには、ポジトロン断層撮影法(PET)の方法論が統一的でかつ安定していることは必須である。使用する2つの放射性薬剤の[C-11]PiB及び[C-11]BF-227の品質を保証するため、各施設から提出された製造方法や品質管理方法を評価し、J-ADNI基準に基づいて施設認定を行う。また、施設間のバラツキの有無を評価し、各施設の製造方法の比較及びそれらの追試を含めて合成及び品質管理の最適条件を明らかにする。更に、可能な簡便化を検討し、必要に応じて各施設に情報を提供、場合によっては技術移転をおこなう。

#### B. 研究方法

[C-11]PiBの合成は標識前駆体として[C-11]CH<sub>3</sub>Iを使用するMathisらの方法と、[C-11]CH<sub>3</sub>OTfを用いるWilsonの方法による。また、[C-11]BF-227の合成は標識前駆体として[C-11]CH<sub>3</sub>OTfを使用するKudoらの方法による。Mathisらの方法では、[C-11]PiB前駆体の[C-11]メチル化の後、加水分解による脱保護、HPLC分離の後に注射薬とする。[C-11]CH<sub>3</sub>OTfを用いる方法では、前駆体を[C-11]メチル化の後、HPLC分離する。

各施設より提出された合成成績をJ-ADNI基準に基づいて評価するとともに、以下の製造行程を詳細に検討することにより、両薬剤製造の最適条件を明らかにした。

1. [C-11]CO<sub>2</sub>の製造能力
2. [C-11]CH<sub>3</sub>I/[<sup>11</sup>C]CH<sub>3</sub>OTfの製造と比放射能
3. [C-11]メチル化の反応条件
4. [C-11]PiB及び[C-11]BF-227のHPLC分離条件
5. 製剤化の条件

#### C. 研究結果

各施設から申請のあった放射性薬剤の合成成績を表1にまとめた。9施設が[C-11]PiBを、2施設が[C-11]BF-227の使用を申請した。施設により合成収量や比放射能にかなりの違いがあるが、いずれもJ-ADNI基準を満たした。収量には基準を設けていなかったが、いずれの施設も1検査には十分な収量であった。

製造工程のそれぞれの検討からは、以下の結果が明らかになった。

1. [C-11]CO<sub>2</sub>の製造には少量の(0.1-0.5%)の酸素を含んだ高純度窒素ガスが使用されるが、ターゲットのロットによって製造収量が異なることがあった。また、純窒素ガスを使用している施設もあった。
2. [C-11]CH<sub>3</sub>I/[C-11]CH<sub>3</sub>OTfの製造では、液相法に比べ気相法による方法が高い比放射能を実現する。液相法で比放射能を高めるには、使用するLiAlH<sub>4</sub>を少なくすることや、合成システム内を高純度窒素ガスによりリンスしてCO<sub>2</sub>の除去することは有効である。最近、窒素ガスよりヘリウムガスの方が優れていることが報告された。

表1. 各施設から申請された[C-11]PiB及び[C-11]BF-227の合成成績

	加速器 照射エネルギー	合成量		放射化学的純度	比放射能	アセトニトリル
	MeV	GBq	mL	%	MBq/nmol	ppm
規格値				>95	>11.1	<410
[C-11]PiB Mathis 法						
放射線医学総合研究所	18	1.9-2.1	9.0-10.4	98.2-99.2	52-180	4-96
[C-11]PiB Wilson 法						
埼玉医科大学	18	1.2-1.8	8.5-9.6	98.2-99.3	46-110	6.5-7.0
群馬大学	18	4.0-4.3	9.7-10.5	99.0	22-23	22-30
先端医療センター	18	0.5-1.8	9.1-9.8	>99	20-130	ND
東京都老人総合研究所	18	3.9-5.3	9.8-10.8	97.8-97.9	41-83	10-20
浜松医科大学	12	1.5-3.2	9	>99	39-89	<1
大阪市立大学	12	1.4-2.0	10	100	17-32	ND-16
東京大学	18	1.1-2.1	8	98.2-99.5	100-140	1-29
湘南あつぎクリニック	12	2.0-2.1	10	99.9-100	41-54	45-131
[C-11]BF-227						
長寿医療センター研究所	18	1.0-1.5	10	96.8-98.6	72-130	3.5-7.7
東北大学	12	0.59-0.81	3.8-4.0	98.0-99.0	91-190	<1

3. Wilson 法による[C-11]PiB合成では、[C-11]CH<sub>3</sub>OTfと前駆体は室温で直ちに反応するというになっているが、数分加温した方が有効であった。反応溶媒としてはメチルエチルケトンと同様にアセトンも有効であった。また、[C-11]BF-227合成の反応溶媒もDMSOと同様にアセトンも有効であった。

4. 合成した[C-11]PiBや[C-11]BF-227のHPLC分離には、一般に内径10mm長さ250mmのODSカラムが使用されているが、[C-11]PiBについては内径10mm長さ150mmのカラムでの十分に分離でき、分離時間の短縮に有効であった。

5. 両薬剤とも脂溶性が高く、製剤化には溶解補助剤を使用する。多くの施設がソルベート80を使用しているが、他に少量のエタノールによる施設もあった。また、安定化剤としてアスコルビン酸などを添加する必要があった。

#### D. 考察

認定申請のあった施設の薬剤合成成績は全て基準を満たしたが、施設によっては改善の余地がかなり

あることが予想された。収量は使用する加速器の照射エネルギーや照射時間に依存するのは避けられないが、収量の低下は製剤化行程での薬剤の可溶化が最大の要因であると考えられる。実際、溶解補助剤にソルベート80を使用してエバポレータにて可溶化するとき、両薬剤ともに低回転数の場合には50%以上の薬剤が、滅菌濾過フィルターに吸着することがある。一方、溶解補助剤にエタノールを使用するとそのような吸着ロスはないようである。

比放射能については、[C-11]CH<sub>3</sub>I/[C-11]CH<sub>3</sub>OTfを液相法で製造の場合には、使用するLiAlH<sub>4</sub>を減らすことや系のクリーン化することで2倍程度は容易に向上させることは可能である。合成時間の短縮にはHPLC分離にショートカラムを使用することも効果的である。

[C-11]BF-227合成では、放射線分解の影響を考慮して合成した薬剤の一部を製剤化しているが、我々の経験では、比放射能の違いによる可能性はあるが、放射線分解の影響はほとんど認められなかった。

## E. 結論

申請のあった全ての施設の放射性薬剤合成は、J-ADNI の規格を満たし、臨床研究を遂行できる条件は整った。しかし、幾つかの施設ではまだ十分に合成成績を向上させる余地がある。それらを実現すれば放射性薬剤の製造の観点からは、複数台のカメラを使用できる施設では、平行して検査を行うことが可能である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

林薫平、豊原潤、石渡喜一：[C-11]標識合成における[C-11]CO<sub>2</sub>製造量と[C-11]CH<sub>3</sub>I比放射能の評価。第48回日本核医学会学術総会，千葉市，2008.10.24-26.

## H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

## [C-11]PIB-PET の J-ADNI に向けた取組

渡邊恭良<sup>1)・2)</sup>、和田康弘<sup>1)・2)</sup>、重松 誠<sup>1)・2)</sup>、高橋和弘<sup>1)・2)</sup>、塩見 進<sup>3)</sup>、嶋田裕之<sup>4)</sup>、  
竹内 潤<sup>4)</sup>、安宅鈴香<sup>4)</sup>、三木隆巳<sup>4)</sup>、河邊讓治<sup>3)</sup>、下西祥裕<sup>3)</sup>、森 啓<sup>5)</sup>  
理化学研究所分子イメージング科学研究センター<sup>1)</sup>、大阪市立大学大学院医学研究科・  
システム神経科学<sup>2)</sup>、核医学<sup>3)</sup>、老年内科・神経内科<sup>4)</sup>、脳神経科学<sup>5)</sup>

### 研究要旨

アルツハイマー型認知症(AD)の病態解明のため、[C-11]PIB を用いた PET 検査により脳内のアミロイドイメージングを行って、J-ADNI 研究を進める準備を行ってきた。[C-11]PIB の比放射能やロットチェックを行い、J-ADNI 適合性について、標識合成側の要件をクリアしていることを確かめた。また、大阪市立大学医学部附属病院の PET カメラの撮像に関する詳細な要件も詰めた。脳内アミロイド蓄積の指標として MCDVR を算出し、その定量性について評価した。以上、初年度には、J-ADNI 研究仕様に適合するかどうかの基礎的な検討を行った。

#### A. 研究目的

大阪市立大学では[C-11]PIB を用いた PET 検査(PIB-PET)を施行し、脳内のアミロイドイメージングを行っている。2005年11月に健常者、2005年12月には1例目のアルツハイマー型認知症患者に施行し、現在までに120を越える症例に対しPIB-PETを行っている。理化学研究所分子イメージング科学研究センターでは、大阪市立大学との共同研究の中で、PET用標識化合物の合成、品質管理、PET計測の定量性確保、データ高度解析法の開発についての部分を担当している。今回、J-ADNI研究のスタートに際して、上記の担当部分がJ-ADNI研究仕様に適合しているかどうかの検討を行った。

#### B. 研究方法

PIB-PET 検査： [C-11]PIB の標識合成は 2-(4'-aminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole を標識前駆体として使用し、Wilson らにより報告されているメチルトリフラート法を改良して実施した。

J-ADNIでのPIB-PETプロトコルでは、投与放射能量が555 ± 185 MBqと規定され、投与直後からダイナミックスキャンを行うことに決められている。大阪市立大学附属病院に設置されているPET装置(島津製

作所社製 Eminence-B)でのカウントレートを検討し、定量性に関する評価を行った。この際に装置メーカーから提供された体幹部シールドを装着してスキャンを行った。

#### C. 研究結果

2008年11月～2009年2月までの[C-11]PIB標識合成は、J-ADNIを含め臨床用として21回標識合成を行い、比放射能に関しては、J-ADNIの基準が投与時の比放射能が11.1 GBq/micromol以上に対し、20.2 GBq/micromol～78.5 GBq/micromolで合成できた。また、放射化学純度、化学純度とも、十分な品質の標識合成化合物を供することができた。

J-ADNIでのPIB-PETプロトコルに従い、555 ± 185 MBqの[C-11]PIB投与後、約6分間程度はガントリー、コンソール間のデータ転送の飽和が起り、定量性の無いかつ定性的にも正しくない画像データしか得ることが出来ず、動態解析は困難であることがわかった。

そこで、以前に大阪市大で撮影されたPIB-PETの全身画像から、PIBが肝臓に高集積していることが認められ、データ転送飽和の主な原因であると考えられた。これを回避するために、島津製作所から研究用