

として提供された体幹部シールドを取り付けた。島津製作所より提供された体幹部シールドにより投与後から6分以降であればデータ転送の飽和が生じないことを確認したが、不十分である。この体幹部シールドは酸素ガスのスタディー用に開発されたもので肺野部分をカバーしているが肝臓を含む上腹部シールド外にある為に効果として不十分であることがわかった。

今後は、上腹部のシールド効果を向上する目的で厚さ2 mm程度の鉛板で毛布状のものを作成し、被検者の上腹部を覆うようにして効果を検討することにした。

E. 結論

標識化合物合成と最終注射液の品質については、J-ADNI 研究の要件を十分満たす。一方、撮像条件については、まだ、検討の余地があるので、さらに検討を続けている。ただ、これまでの経験から、厚さ2 mm程度の鉛板の上腹部シールドが適合すると思われる。これによって、ダイナミック収集が可能になる。データ解析については、PMOD 解析を導入し、定量的な解析を進めている。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

西崎知之、永田 徹、渡辺恭良、安宅鈴鹿、和田康弘、吉岡英斗、塩見 進、河邊讓治、嶋田裕之、金光兵衛、富山貴美、森 啓。アルツハイマー型認知症に見いだされたアミロイド変異株のシナプス毒性。第31回日本神経科学学会（東京）2008年7月。

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

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

千田道雄¹⁾

¹⁾先端医療センター

研究要旨

本研究プロジェクト参加各施設にて、アミロイドPET イメージングのために[C-11]PIBあるいは[C-11]BF227 投与時よりダイナミックスキャンをするにあたり、脳の局所放射能測定の定量性が維持されるかどうかをファントムで確認した。投与直後には投与量の最高10%が脳に入るとし、ファントムに想定される放射エネルギーの溶液を封入して減衰させながら計測し、ROI 値の定量性を確認した。本プロジェクトで用いられるいくつかのPET カメラについてこの検討を行った結果、いずれのPET カメラでも、想定される条件のもとで数え落とし補正が適切に行われ、誤差5%以内で定量性が保たれることを確認した。

A. 研究目的

アミロイドのPET イメージングはアルツハイマー病の早期診断や鑑別診断に有効と期待されるほか、アミロイドに作用する治療薬 (disease modifying drug) の効果を評価するうえでも期待されている。

本プロジェクトにおけるアミロイドのPET イメージングでは、[C-11]PIB (あるいは[C-11]BF227) 投与時点より70分間 ([C-11]BF227は60分間) の経時的撮像を行う。得られた画像に関心領域 (ROI) を設定し、脳の各部位と小脳 (参照領域) の時間放射能曲線を得て、Logan plot を用いてグラフ解析することによってDVR (distribution volume ratio) を計算する。一方、後期相20分間 ([C-11]PIB投与後50-70分, [C-11]BF227では40-60分) の画像も作成する。後期相の画像はその部位のアミロイドの蓄積を反映するとされ、小脳にはアミロイドが蓄積せず放射能が非特異的結合を表すので、後期相画像の脳内各部位の放射能の対小脳比を、アミロイド蓄積の簡便な指標として用いることも可能である。しかし、より精度の高いデータを得るために、本研究プロジェクトでは経時的撮像から得られるDVRを主たる解析の対象とする方針である。

放射性薬剤投与直後は脳血流に従って脳に高い放射能が入るため、計数率が高くなり、PET カメラが数え落としを来たして定量性が損なわれる恐れがある。一方、それを避けるために放射能投与量を減ら

すと、後期相画像の計数率が低くなって、画質が低下し、これも診断精度が損なわれる恐れがある。本プロジェクトでは、PET カメラの性能や合成能力など各施設の事情を考慮して、放射性薬剤の投与量を 555 ± 185 MBqとしている。

今回の分担研究ではアミロイドのPET イメージングにて投与直後の高い計数率においても十分な数え落とし補正がなされ、定量性が保たれるかどうかを、ファントム実験で検討した。

B. 研究方法

(1) 臨床データの調査

健常者とアルツハイマー患者それぞれにて、[C-11]PIB 投与直後に脳にどれくらいの放射能が入るかを、先端医療センターと東京都老人総合研究所にてすでに収集済みの[C-11]PIBによるPET データを用いて検討した。当該施設にて画像データを解析して得られた結果の数値とグラフを用いた。

(倫理面への配慮)

先端医療センターと東京都老人総合研究所でこれらのデータを収集する際には、それぞれの倫理委員会の承認のもと、インフォームドコンセントを得て実施した。データを研究に用いる際には、個人情報等を削除した。

(2) ファントム実験

先端医療センターにて、プールファントムに [C-11] 放射性溶液を封入して PET カメラのガントリに固定し、減衰させながら PET カメラで経時的に計測し、計数率を記録するとともに、得られた画像に ROI を設定して放射能の測定値を調べ、数え落とし補正が適切になされているかを確認した。封入した放射能は、[C-11]PIB 投与直後に予想される脳内放射能を十分超える量とした。

同様の実験を、本プロジェクトにて多施設 PET 研究に参加する各 PET 施設に依頼して、本プロジェクトで用いるさまざまな PET カメラを用いて実施した。

C. 研究結果

(1) 臨床データの調査

先端医療センターにてシーメンス製 PET カメラ ECAT HR+ の 2D モードを用いて撮像した [C-11]PIB のデータから、PIB 静脈投与直後には投与量の最大 7% 程度が脳に入ることがわかった(図 1)。また、東京都老人総合研究所のデータでは投与量の最大 9% 程度が脳に入った。

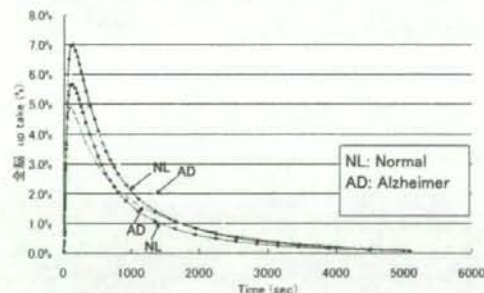


図 1 : 健康者やアルツハイマー病患者に [C-11]PIB を投与して 90 分間撮像したときの脳全体の放射能を投与量で割ったものの時間経過。PET カメラはシーメンス製 ECAT HR+

(2) ファントム実験

先端医療センターの島津製 PET カメラ Eminence G/X (3D モード) を用いて、プールファントムに [C-11] 溶液を封入して減衰させながら経時撮像し、ROI 値とその時点での放射能の比を計数率に対してプロットしたところ、計数率が 730 kcps までは数え

落とし補正によって誤差 5% 以内に押さえられることがわかった。このときの放射能は 93 MBq なので、[C-11]PIB 投与量が 760 MBq でその 10% (76 MBq) が脳に入るとして、投与直後にも十分な定量性を維持できることが確かめられた。(図 2)

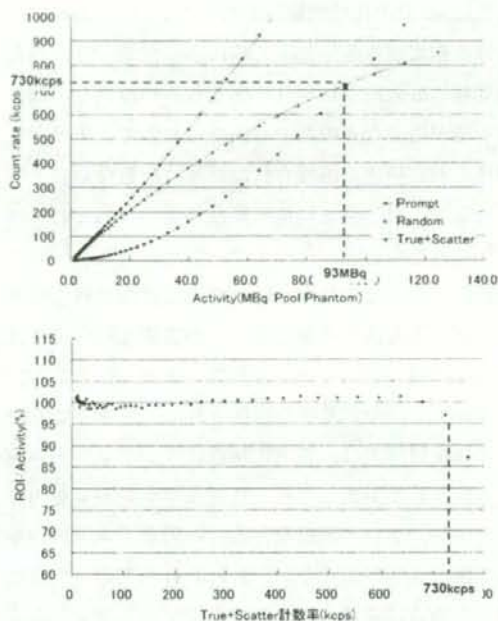


図 2 : 円柱プールファントムに [C-11] 溶液を封入して、減衰させながら経時撮像した。上の図は、計数率 (数え落とし補正していない) を放射能に対してプロットしたもの。下の図は、数え落とし補正後の ROI 値と放射能との比を計数率 (数え落とし補正していない) に対してプロットしたもの

さらに、本プロジェクトで用いられる各 PET 施設のカメラについて、同様のファントム実験を行った結果、Headtome-V, Eminence-B/L, ECAT-HR47, Advance, Discovery-STE, の各機種について投与直後でも十分な数え落とし補正がなされること確認した。

D. 考察

多施設臨床試験では各施設の機器や事情を考慮しながらも、各施設にてデータが必要十分な質をみとすように品質管理を行う必要がある。PET を用いる

研究は、データが PET カメラの機種に依存する面が大きいため、プロジェクトに参加する各 PET 施設にて施設認定を行う際に、使用する予定の PET カメラを用いてファントム実験を行い、カメラの性能を確認する必要がある。本プロジェクトのアミロイド PET イメージングでは、放射性薬剤投与時より 70 分または 60 分の経時的撮像を行うため、投与直後に放射性薬剤が脳血流に従って脳に多く分布する時期と、後期相に放射性薬剤が洗い出されかつ減衰して脳の放射能が低くなる時期の、両方において、十分な定量性と測定精度が維持されなければならない。

そこで、投与直後に放射能投与量のうちどれだけが脳に入るかを調べたうえで、ファントムを用いて高計数率時の数え落とし補正が適正になされているかを調べる方法を考案した。この方法を用いてさまざまな機種の PET カメラを対象に実験したところ、いずれも十分な定量性が維持されることを確認した。

多施設研究では、各 PET 施設にて、ファントム実験を行う必要があるため、特殊なファントムを用いる方法や、手技が困難な方法、時間やコストがかかる方法はふさわしくない。われわれの考案した方法は、各施設に常備されている円柱ブルファントムを用いて簡便に実験でき、きわめて実際的な方法である。この方法を用いれば、簡便に、アミロイド PET イメージングにおいて放射性薬剤投与直後の脳に高い放射能がある時期の PET カメラの数え落とし補正を確認することができる。

E. 結論

アミロイド PET イメージングにおいて、放射性薬剤投与直後の脳に高い放射能がある早期相での PET カメラの数え落とし補正を確認する方法を考案した。それを用いて本プロジェクト参加施設で用いられている各種 PET カメラの定量性を確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

千田道雄：「PET による認知症の研究」。第 23 回日本老年精神医学会ランチョンセミナー
2008. 6. 28, 神戸。

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]Pittsburgh compound Bを用いた脳内アミロイド沈着の研究

分担研究者 須原哲也¹⁾研究協力者氏名 篠遠 仁¹⁾、島田 齊¹⁾、三好美智恵¹⁾、田中典子¹⁾、黄田常嘉¹⁾、
佐藤康一¹⁾、福士 清²⁾、入江俊章²⁾、伊藤 浩¹⁾¹⁾放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター分子神経イメージンググループ²⁾同センター分子認識グループ

研究要旨

[C-11]PIBを用いて健常者18例、軽度認知障害者(MCI)15例、アルツハイマー病(AD)19例における脳内アミロイド沈着を測定した。健常者では加齢とともに脳内PIB結合が増加していた。MCIでは60%の症例において脳内アミロイドの沈着を認めた。ADでは84%の症例において脳内アミロイド沈着を認め、SPM解析では頭頂葉内側と外側、前頭葉外側、側頭葉外側に広範囲なアミロイド沈着がみられた。[C-11]PIBはMCI、ADの病態解明に有用な放射性薬剤と考えられた。

A. 研究目的

[C-11]Pittsburgh compound B(PIB)はPittsburgh大学のKlunk, Mathisらによって開発された脳内ペータアミロイドをPETにて測定するための放射性薬剤である。本研究では[C-11]PIBを用いて軽度認知障害者(MCI)およびアルツハイマー病(AD)における脳内アミロイド沈着を測定し、[C-11]PIBの有用性を検討した。

B. 研究方法

対象は48歳から91歳までの健常者18例(男性9例、女性9例、67 ± 11歳)、amnesic MCI 15例(男性11例、女性4例、75 ± 5歳)、AD 19例(男性7例、女性12例、70 ± 9歳)である。健常者は神経精神疾患を持たず、神経学的診察においても異常は認めなかった。Mini-Mental State Examination(MMSE)のスコアは28 ± 2であった。amnesic MCIはPetersenの診断基準に基づき、診断した。すなわち、物忘れの訴えはあるが日常生活は保たれており、Criminal dementia rating 0.5であった。MMSEスコアは27 ± 2であった。Wechsler memory Scale-R/Logical memory IIで7点以下であった。ADはNINCDS-ADRDAの診断基準に基づいてProbable ADと診断した。MMSEスコアは18 ± 6であった。

(倫理面への配慮)

本研究は放射線医学総合研究所の治験等審査委員会において承認された。被験者には文書による同意を得た。MCIおよびAD患者においては近しい家族からの同意も同時に得た。

Phillipsの1.5T MRI InteraにてMRI T1強調画像、T2強調画像、T2 FLAIR画像を撮像し、軽度の白質病変以外には局所性病変を認めないことを確認した。

PET スキャナーはSiemens/CTI ECAT HR+スキャナーを用いた。被験者の頭部をテーブルで固定し、マスクで閉眼した。左の橈骨動脈に26 Frのカテーテルを局所麻酔下に挿入した。10分間のトランスミッションスキャンを実施し、右の前腕静脈から[C-11]PIB約370 MBq/5 mlをポンプにて1分間で静脈投与した。PET スキャナーで脳内放射能が急速に増加し始める点(静脈投与開始20秒から40秒後)からエミッションスキャンを開始した。エミッションスキャンは20秒 × 3、40秒 × 3、60秒 × 1、180秒 × 2、360秒 × 5、600秒 × 5で19フレーム、90分間行った。この間、左の橈骨動脈から0.5 ml × 27回採血し、血漿中脳放射能および血漿中の[C-11]PIBの未変化体の割合を薄層クロマトグラフィー(一部の症例ではHPLCを併用)にて測定した。

PET 画像上に MRI を参照しながら、関心領域 (VOI) を前頭皮質、側頭皮質外側、側頭皮質内側、頭頂外側皮質、後頭皮質、後部帯状回、線条体、視床、小脳皮質に設定した。血漿入力関数を用いて各脳領域の Logan グラフ解析を行い、分布容積 (DV) を求めた。小脳皮質と各大脳領域との比 (DVR) をとり、PIB 結合すなわちアミロイド蓄積の指標とした。前頭皮質、側頭皮質外側、頭頂外側皮質、後頭皮質における平均の DVR を算出し、大脳皮質 DVR とした。

健常者 13 例、AD13 例の MRI と PIB PET の画像を co-registration し、さらに MRI を SPM2 の T1 テンプレートに co-registration し、そのパラメータで PIB PET 画像を解剖学的に標準化した。標準化された PIB PET 画像 26 例の平均画像を作成し、これを PIB PET のテンプレートとした。

全被験者の PIB PET 画像を PIB PET テンプレートを用いて解剖学的に標準化した。血漿入力関数を用いて voxel 単位で DV 値を求め、小脳皮質との比 DVR を算出した。SPM2 にて健常群、MCI 群、AD 群を比較した。

C. 研究結果

健常者では、大脳および小脳白質、視床、脳幹において皮質と比べてやや高い PIB 集積がみられた

(図 1)。MCI 群の 60%、AD 群の 84%において大脳皮質に高い PIB 集積がみられた (図 1)。

小脳皮質の DV 値は健常群 (n = 17) 1.95 ± 0.39 (平均 \pm 標準偏差)、MCI 群 (n = 14) 2.13 ± 0.63 、AD 群 (n = 17) 2.03 ± 0.63 であり、3 群において有意差はなかった。

健常被験者において大脳皮質の DVR は、加齢とともに増加していた ($y = 0.0085x + 0.6921$, $R^2 = 0.28$, $p < 0.05$)。

大脳皮質 DVR は健常群 1.26 ± 0.18 、MCI 群 1.69 ± 0.26 、AD 群 1.80 ± 0.26 であった。MCI 群では、60%の症例において大脳皮質 DVR が高く、AD 群ではほとんどの症例において大脳皮質 DVR は高値を示した。

SPM 解析を行った結果、MCI 群では頭頂皮質の内側

および外側に PIB 結合の増加が見られた。



図 1. [C-11]PIB PET 画像。

Standardized uptake value 0 - 2.5 にて表示した。

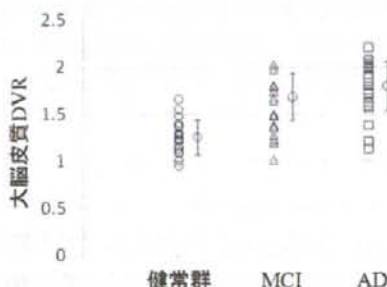


図 2. 健常群、MCI 群、AD 群における大脳皮質の DVR。

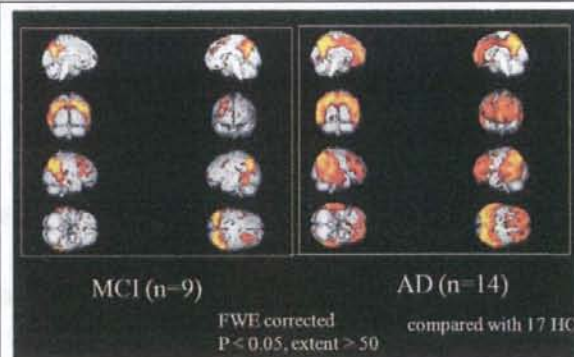


図 3. MCI 群、AD 群における PIB 結合の増加部位

AD 群では頭頂皮質の他に前頭皮質、外側側頭皮質に PIB 結合の増加がみられた (図 3)。

D. 考察

健常者では、大脳皮質よりも白質、視床、脳幹に高い PIB 結合がみられ、これは PIB の非特異的結合であると考えられた。これに対し AD のほとんどの症

例では大脳皮質に高い PIB 結合がみられ、SUV 画像をみるだけで AD においてアミロイド沈着が高いことが分かった。MCI においても 60%ほどの症例では、大脳皮質に PIB 結合が高いことが見てとれた。大脳皮質の DVR においても健常群と比べて、MCI 群、AD 群では高い値を示した。

DVR は小脳皮質と大脳皮質との比であり、AD および MCI の小脳皮質では PIB 結合が健常者と変わらないということが前提となっている。本研究では血漿入力関数を測定して定量的に小脳皮質の DV 値を求めた。その結果、健常群、MCI 群、AD 群において DV 値に差がないことが確認された。

健常者では加齢とともに大脳皮質の DVR が増加することが示された。特に 70 代で 1 例、80 代で 1 例において大脳皮質 DVR が高かった。これらの症例の画像をみると白質と大脳皮質の差が少なかった。このことからこの 2 例ではすでに大脳皮質へのアミロイド沈着が始まっていると考えられた。70 代以降ではアミロイド沈着の始まる症例があることから、70 歳以下の 10 例において健常データを作成すると大脳皮質の DVR は 1.20 ± 1.3 であった。健常平均から 2 標準偏差とすると大脳皮質の DVR のカットオフ値は 1.46 となる。このカットオフ値を用いると、健常群での PIB 陰性者は 15 例 (83%)、陽性者は 3 例 (17%)、MCI では PIB 陰性者は 6 例 (40%)、陽性者は 9 例 (60%)、AD では PIB 陰性者は 3 例 (16%)、陽性者は 16 例 (84%) であった。

MCI 群の PIB 陰性例は、うつ病などの偽性認知症、前頭側頭型認知症などの AD 以外の認知症の初期である可能性がある。AD 群で PIB 陰性例は、嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化優位型の認知症などの可能性がある。

SPM 解析では MCI 群、AD 群におけるアミロイド沈着部位を明瞭に示すことができた。MCI 群では頭頂皮質の内側と外側に高いアミロイド沈着があり、AD 群ではさらに前頭皮質、外側側頭皮質にもアミロイドの高い集積が広がると考えられた。側頭皮質の内側における PIB 結合の増加は軽度であり、これは従来の剖検脳における検索の結果と一致する。

E. 結論

[C-11]PIB は MCI、AD における脳内アミロイド沈着の分布を明瞭に示すことができる有用な放射性薬剤と考えられた。

小脳皮質には MCI、AD においてもアミロイドの沈着がないことから、小脳皮質を参照部位とする半定量的な解析法は有効であると考えられた。

F. 健康危険情報

本研究において有害事象の発生はなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Shinotoh H, Suhara T. Beyond PIB: the next generation of amyloid-imaging ligands. *Psychogeriatrics* 2008;8:105-107.

2) 篠遠 仁. Alzheimer 病の分子イメージング. *Annual Review 神経* 2008, 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, 清水輝夫, 寺本 明, 編集, 中外医薬社, 東京, 2008;pp. 35-43.

2. 学会発表

1) 篠遠 仁, 島田 斉, 三好美知恵, 田中典子, 黄田常嘉, 佐藤康一, 福士 清, 伊藤 浩, 入江俊章, 須原哲也. 早期発症と晩期発症アルツハイマー病における脳内アミロイド沈着-[¹¹C]PIB PET による測定-. 第 48 回日本核医学会総会, 第 28 回日本核医学技術学会総会, 幕張, 千葉, 2008 年 10 月 25 日.

2) 島田 斉, 篠遠 仁, 三好美知恵, 田中典子, 黄田常嘉, 佐藤康一, 福士 清, 伊藤 浩, 入江俊章, 須原哲也. アルツハイマー病と軽度認知障害における大脳皮質アミロイド沈着と傍海馬領域の萎縮の関係. 第 48 回日本核医学会総会, 第 28 回日本核医学技術学会総会, 幕張, 千葉, 2008 年 10 月 25 日.

3) 三好美知恵, 篠遠 仁, 島田 斉, 佐藤康一, 田中典子, 黄田常嘉, 福士 清, 伊藤 浩, 松本昌泰, 入江俊章, 須原哲也. [¹¹C]PIB PET を用いた脳内アミロイド沈着の経時的変化の定量的検討. 第 48 回日本核医学会総会, 第 28 回日本核医学技術学会総会, 幕張, 千葉, 2008 年 10 月 25 日.

- 4) 篠遠 仁、島田 斉、三好美知恵、田中典子、黄田常嘉、佐藤康一、福士 清、伊藤 浩、入江俊章、須原哲也。一般高齢者における脳内アミロイド沈着 - 小金原地域調査研究 - 第 48 回日本核医学会総会、第 28 回日本核医学技術学会総会、幕張、千葉、2008 年 10 月 25 日。
- 5) Shinotoh H, Shimada H, Miyoshi M, Fukushi K, Tanaka N, Ota T, Sato K, Irie T, Suhara T. Mapping of amyloid deposition in early- and late-onset Alzheimer's disease. Imaging consortium, Alzheimer association, 11th International conference on Alzheimer's disease, Chicago, July 26, 2008.
- 6) Miyoshi M, Shinotoh H, Shimada H, Sato K, Fukushi K, Ito H, Suhara T, Matsumoto M, Irie T. Changes in amyloid deposition by PET study. 11th International conference on Alzheimer's disease, Chicago, July 27, 2008.
- 7) Shimada H, Shinotoh H, Shigeki H, Miyoshi M, Sato K, Tanaka N, Ota T, Fukushi K, Suhara T, Hattori T, Irie T. Cortical amyloid deposition and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. 11th International conference on Alzheimer's disease, Chicago, July 28, 2008.
- 8) Shinotoh H, Shimada H, Miyoshi M, Fukushi K, Tanaka N, Ota T, Sato K, Irie T, Suhara T. Mapping of amyloid deposition in early- and late-onset Alzheimer's disease. 11th International conference on Alzheimer's disease, Chicago, July 28, 2008.
- 9) 篠遠 仁、島田 斉、三好美知恵、田中典子、黄田常嘉、佐藤康一、福士 清、伊藤 浩、入江俊章、須原哲也。早期発症および晩期発症アルツハイマー病における脳内アミロイド沈着。第 49 回日本神経学会総会、横浜、2008 年 5 月 16 日。
- 10) 島田 斉、伊藤彰一、篠遠 仁、須原哲也、服部孝道、入江俊章。T1 強調画像水平断を用いた海馬萎縮の評価に関する考察。第 49 回日本神経学会総会、横浜、2008 年 5 月 16 日。
- 11) 三好美知恵、篠遠 仁、島田 斉、佐藤康一、田中典子、黄田常嘉、福士 清、伊藤 浩、松本昌泰、入江俊章、須原哲也。[¹¹C]PIB PET を用いた脳内アミロイド沈着の経時的変化の定量的検討。第 49 回日本神経学会総会、横浜、2008 年 5 月 16 日。
- 12) Shinotoh H, Fukushi K, Hirano S, Shimada H, Tanaka N, Ota T, Sato K, Suhara T, Irie T. Voxel-based analysis of [¹¹C]PIB uptake in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Alzheimer's association international conference on prevention of dementia. Washington, D.C., June 10, 2007.
- 13) Shinotoh H, Fukushi K, Hirano S, Shimada H, Tanaka N, Ota T, Suhara T, Irie T. Distribution of amyloid deposition in Alzheimer's disease and normal aging demonstrated by [¹¹C]PIB PET. Brain '07 and Brain PET '07, Osaka, May 22, 2007.
- 14) Shimada H, Shinotoh H, Sato K, Tanaka N, Ota T, Fukushi K, Suhara T, Hattori T, Irie T. Amyloid imaging in Alzheimer's disease and MCI by [¹¹C]PIB PET. Brain '07 and Brain PET '07, Osaka, May 22, 2007.
- 15) Tanaka N, Sato K, Fukushi K, Shinotoh H, Shimada H, Ota T, Suhara T, Irie T. Effect of scan duration on the Logan analysis of [¹¹C]PIB PET. Brain '07 and Brain PET '07, Osaka, May 22, 2007.
- 16) 篠遠 仁、島田 斉、平野成樹、福士 清、田中典子、黄田常嘉、佐藤康一、須原哲也、入江俊章。加齢による脳内アミロイド沈着 - [¹¹C]PIB PET による測定 - 第 48 回日本神経学会総会、名古屋、2007 年 5 月 18 日。
- 17) 島田 斉、篠遠 仁、平野成樹、佐藤康一、田中典子、黄田常嘉、福士 清、須原哲也、服部孝道、入江俊章。[¹¹C]PIB PET によるアルツハイマー病の脳内アミロイドイメージング。第 48 回日本神経学会総会、名古屋、2007 年 5 月 18 日。

18) 篠遠 仁、福士 清、平野成樹、黄田常嘉、田中典子、佐藤康一、棚田修二、須原哲也、入江俊章. アルツハイマー病における¹¹C]PIB PETの統計画像.

第46回日本核医学会、仙台、2006年11月10日.

19) 田中典子、福士 清、篠遠 仁、黄田常嘉、平野成樹、佐藤康一、棚田修二、入江俊章、須原哲也. Pittsburgh compound-B PETによるアルツハイマー病のアミロイドイメージング -Fine SRT ROI解析-. 第46回日本核医学会、鹿児島、2006年11月10日.

20) 篠遠 仁、福士 清、平野成樹、黄田常嘉、田中典子、島田 斉、佐藤康一、棚田修二、入江俊章. アルツハイマー病と軽度認知機能障害における脳内アミロイドイメージング. 第21回日本老年精神医学会、東京、2006年6月30日.

21) Tanaka N, Shinotoh H, Fukushi K, Ota T, Hirano S, Sato K, Shimada H, Tanda S, Irie T. Mapping of amyloid load in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Imaging Consortium, 10th International conference on Alzheimer's disease and related disorders. Madrid, June 15, 2006.

22) 篠遠 仁、平野成樹、島田 斉、福士 清、田中典子、黄田常嘉、佐藤康一、棚田修二、入江俊章. [¹¹C]6-OH BTA-1 PETによるアミロイドイメージング. 第47回日本神経学会総会、東京、2006年5月11日.

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]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

田代 学¹⁾、岡村信行²⁾、熊谷和明¹⁾、古本祥三¹⁾、古川勝敏³⁾、
 藁谷正明³⁾、船木善仁¹⁾、四月朔日聖一¹⁾、三宅正泰¹⁾、
 岩田 隼¹⁾、工藤幸司⁴⁾、荒井啓行³⁾、谷内一彦²⁾

¹⁾東北大学サイクロトロン・RI センター、²⁾東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野、

³⁾東北大学加齢医学研究所 加齢老年医学分野、⁴⁾東北大学未来医工学治療開発センター

研究要旨

[C-11]BF-227 は、本邦で独自に開発され、臨床試験が行われた最初のプローブであり、これまで日本人を対象として臨床評価が進められてきた。本研究では、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検討を行った。その結果、対照群に比して、アルツハイマー病患者群で[C-11]BF-227 の最も強い集積を示したのは側頭・頭頂葉連合野であり ($p < 0.001$)、アミロイドブラークの主要な蓄積部位と思われる部位と一致した。また、解析法としては、Logan 法が利用できること、SUV の対小脳比の値でも鑑別できることが確認され、[C-11]BF-227 が AD とコントロールの比較には十分に利用できることが推測された。

A. 研究目的

近年、高齢化社会の到来とともに認知症の発症率が増大しており、その原因としてアルツハイマー病 (AD) の有病率ももっとも高く、信頼性の高い早期診断法および薬物治療モニタリング法を確立することはきわめて重要である。現在、AD の早期診断法として注目されているのがアミロイド・イメージングであり、世界中で研究が進められている。

[C-11]BF-227 は、本邦で独自に開発され、臨床試験が行われた最初のプローブであり、日本人を対象として臨床評価が進められてきた。この [C-11]BF-227 は、基礎研究においては、マウス脳において、十分な脳への集積および速やかなクリアランスが確認され、かつ、その集積は脳内 A β フィブリルの蓄積量を反映していることも判明し期待されていた。さらに [C-11]BF-227 は、AD 患者脳標本において、dense な amyloid deposits に強く結合し、特に成熟したブラークの中心部に強く集積することが示された。また、TG マウスを用いた *in vivo* 研究でも経静脈投与した [C-11]BF-227 が確かに脳内の A β フィブリルに結合していることが確認されていた。

こうした所見に基づいて実施された [C-11]BF-227 の PET 臨床試験を通じてその診断能を評価した結果、

standardized uptake value (SUV) の対小脳比を用いることにより、AD 群と健常高齢者群 (対照群) が分離できることが報告された。[C-11]BF-227 は Neuritic plaque を検出する PET プローブとして AD 診断における有用性が期待されている。しかしながら、定量的解析法の検討はまだ十分に行われていなかったため、本研究における目的は、まず被検者への侵襲が比較的小さい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検討を行うこととした (図 1 参照)。

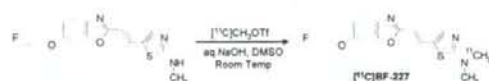


図 1 [C-11]BF-227 の反応式

B. 研究方法

本研究において、AD 患者 9 名 (60-70 歳代: 73.0 \pm 7.7 歳、男女比=3:6、投与量 8.0 \pm 1.4 mCi、MMSE 20.3 \pm 3.1) および健常者 10 名 (30-60 歳代: 56.1 \pm 15.0 歳、男女比=7:3、投与量 7.9 \pm 1.5 mCi、MMSE 29.9 \pm 0.3) を対象者として臨床試験を実施した。対象者に [C-11]BF-227 を経静脈投与 (211-366 MBq) し、投与と同時に PET 装置 (SET-2400W; 島津

製作所、京都)によるダイナミック撮影を開始した。撮影は三次元データ収集モードで実施され、撮影時間は90分間、22フレームとした(30 sec × 5, 60 sec × 5, 150 sec × 5, 300 sec × 8)。また、平行して加温静脈から連続採血を行った(20 s × 6, 30 s × 4, 60 s × 1, 150 s × 2, 300 s × 2, 600 s × 7)。得られた血漿時間放射能曲線は、5, 15, 30, 60分の未変化体率平均値を用いて代謝補正したのち用いられた。同一被験者で撮影されたMRI-T1画像にPET画像の重ね合わせを行い、MRIをベースにROI解析を行った。ROIを定義した部位は以下のとおりである。

Crb1: cerebellum
 Swm: subcortical white matter
 Pon: pons
 Acg: anterior cingulate gyrus
 Pcg: posterior cingulate gyrus
 Supfro: superior frontal cortex
 Infro: inferior frontal cortex
 Orb: orbitofrontal cortex
 Smc: sensori-motor cortex
 Impocc: temporo-parietal cortex
 Ltm: lateral temporal cortex
 Mtm: medial temporal cortex
 Ins: insular cortex
 Par: parietal cortex
 Occ: occipital cortex
 Str: striatum
 Th: thalamus

血液時間放射能曲線を入力関数とする Logan 法 (Logan graphical analysis: LGA) および小脳参照領域の時間放射能曲線を入力関数とする Logan 法 (Logan graphical analysis with reference: LGAR) を用いて distribution volume (DV) および対小脳比 DV ratio (DVR) を求め、投与後 40~60 分間の加算平均画像から求めた standardized uptake value (SUV) と対小脳比 SUVR 等と比較した。さらに、Simplified Reference Tissue Model (SRTM) や不完全なデータではあるものの 3 compartment model (3C) に基づいた計算も行い、それらの結果との比較を行った。また計算には、投与後 60 分間と投与後 90 分間までのデータの両方を用いて検討した。異なる解

析法間において AD と高齢健常者の鑑別能を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学大学院医学系研究科・大学院病院倫理委員会の承認を経た上で研究を実施し、患者および健常被験者には文書を用いて詳しく説明をした後に文書による同意を得てから検査が実施された。

C. 研究結果

AD 症例において最も [C-11]BF-227 が顕著な集積を示したのは側頭-頭頂葉連合野であり ($p < 0.001$)、アミロイドプラークの主要な蓄積部位と思われる部位と一致した (図 2 参照)。この所見は、Logan 法、SUVR でも同様に有意差が認められた (図 3 参照)。

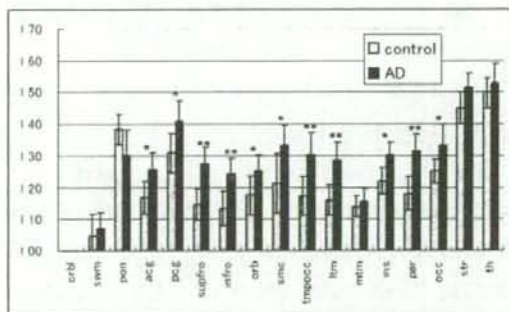


図 2 脳内各部位における解析結果

側頭-頭頂葉連合野、側頭-後頭葉連合野において顕著な差異が認められた (* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$)。

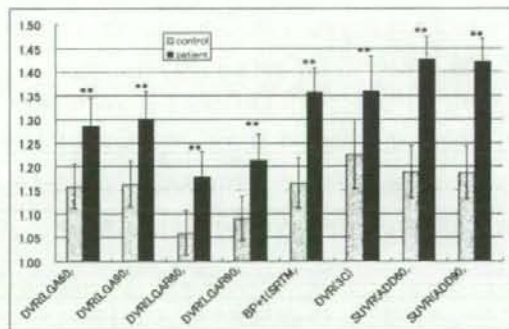


図 3 側頭-頭頂葉連合野における解析結果

どの解析法においても $p < 0.001$ の統計学的有意差が認められた (** $p < 0.001$)。

D. 考察

予想通り、3 compartment model を用いた方法では、計算結果のばらつきが大きく、AD と control の鑑別能はあまり高くない印象を与えた。加温静脈データを用了ことにより、血液時間放射能曲線のピークの遅れ、およびその個人差等の影響が大きな誤差要因となることが示唆された。

Logan 法 (LGA) による計算結果は、リーズナブルな値を与え、しかも、AD と control との鑑別においても成績良好だった。LGAR (小脳参照領域) を使っても大きな差異は見られなかったものの、Control と AD の鑑別能は LGA のほうがやや優れている印象だった。また、投与後 60 分と 90 分データを用いることによる差異はほとんどなかった。統計検定 (t-test) の p 値で比較した場合には、わずかに 60 分データのほうが検出感度が優れる印象があったが、その差は軽微であり、少なくとも Logan 法で評価する限りは撮影時間は 60 分で十分と思われた。

SRTM 法による計算結果は、全体としてほぼリーズナブルな値を与えたが、一部の症例および一部の脳部位において、逸脱値に収束した。SUVr による計算結果は、リーズナブルな値を与え、しかも、control と AD の鑑別においても成績良好であり、60 分と 90 分データの違いはほとんどみられなかった。以上より、SUVr を用いて評価する限りにおいても撮影時間は 60 分で十分と思われた。

E. 結論

この [C-11]BF-227 は、AD とコントロールの比較には十分に利用できることが示された。解析法として Logan 法が使用できることが確認され、さらなる検討には動脈採血データを用いた検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特に健康被害等は報告されていない。

G. 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-Dimethylamino-thiazol-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;48:553-61.
- 2) Ishii H, Ishikawa H, Meguro K, Tashiro M, Yamaguchi S. Decreased cortical glucose metabolism in converters from CDR 0.5 to Alzheimer's disease in a community: the Osaki-Tajiri Project. *Int Psychogeriatr.* 2009;21:148-56.
- 3) 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;65:472-9.
- 4) Masud MM, Fujimoto T, Miyake M, Watanuki S, Itoh M, Tashiro M. Redistribution of whole-body energy metabolism by exercise: a positron emission tomography study. *Ann Nucl Med.* 2009 Jan;23(1):81-8.
- 5) Yoshizawa M, Tashiro M, Fukudo S, Yanai K, Utsumi A, Kano M, Karahashi M, Endo Y, Morisita J, Sato Y, Adachi M, Itoh M, Hongo M. Increased brain histamine H₁ receptor binding in patients with anorexia nervosa. *Biol Psychiatry.* 2009;65:329-35.
- 6) Kitada K, Kubota K, Nagatomi R, Itoh M, Tashiro M, Fukuda H, Masud M, Fujimoto T. Effect of exercise intensities on free fatty acid uptake in whole-body organs measured with (123)I-BMIPP-SPECT. *Eur J Appl Physiol.* 2008;104:769-75.

7) 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;8:126-31.

8) Tashiro M, Itoh M, Fujimoto T, Masud MM, Watanuki S, Yanai K. Application of positron emission tomography to neuroimaging in sports sciences. *Methods*. 2008;45:300-6.

9) Tashiro M, Duan X, Kato M, Miyake M, Watanuki S, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Itoh M, Yanai K. Brain histamine H1 receptor occupancy of orally administered antihistamines, bepotastine and diphenhydramine, measured by PET with [C-11]-doxepin. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65:811-21.

10) 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;23:139-50.

2. 学会発表

1) 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.

2) 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.

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*

Association International Conference on Alzheimer's Disease 2008, July 27-31, 2008, Chicago, USA.

4) 岡村信行、古川勝敏、田代学、藁谷正明、古本祥三、森雅憲、岩田錬、谷内一彦、荒井啓行、工藤幸司. 軽度認知障害における BF227-PET 画像所見. 第 48 回日本核医学会学術総会 2008 年 10 月 24~28 日 千葉.

5) 岡村信行、古川勝敏、田代学、藁谷正明、古本祥三、森雅憲、岩田錬、谷内一彦、荒井啓行、工藤幸司. プリオン病患者における BF227-PET 画像所見. 第 48 回日本核医学会学術総会 2008 年 10 月 24~28 日 千葉.

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]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

加藤隆司¹⁾

伊藤健吾¹⁾ 旗野健太郎¹⁾

¹⁾ 国立長寿医療センター研究所・長寿脳科学研究部

研究要旨

多施設大規模臨床研究を始めるにあたり、[C-11]BF-227 PET 検査の共通プロトコルを作成した。このプロトコルは、放射エネルギー、体積、投与速度、トレーサーカインेटィクスのモデル解析などとの整合性に配慮したものとした。同プロトコルに基づいて健常被検者 4 例の検査を実施した。その結果、プロトコルに実施上の小さな注意点をいくつか見いだしたが、全体としては大きな問題はなかった。

A. 研究目的

アミロイドイメージング製剤[C-11]BF-227 による PET 多施設臨床研究を行うためには共通手順書（プロトコル）が必要である。初年度では、各施設の検査環境で実施可能で、後のデータ解析等に耐えられるプロトコルを作成し、実際の検査で検証を行った。

B. 研究方法

プロトコル作成上、満たすべき条件として設定したのは、次のことである。(1)投与開始後 60 分間のダイナミック収集を行うこと。(2)3D 収集であること。(3)検査の供給される BF-227 の液量を静注して、脳における時間放射能曲線のピークを精度良くとらえることが出来ること。(4)Logan plot 法と木村裕一（放射線医学総合研究所）の方法（解析的に血漿中の放射能時間曲線を求める）によるデータ処理が可能であること。(5)過去のデータ解析や PIB PET のデータ処理との整合性をとることが出来るフレーム割で、撮像開始後 20-40 分と 40-60 分の static 画像が得られること。(6)BF-227 は定速静注し、十分量の生理食塩水でフラッシュして、残存量をできるだけ小さくする。

この条件をもとに、関係施設と協議した。

このプロトコルに基づいて健常被検者 4 例に対して [C-11]BF-227 PET 検査を実施した。

ダイナミック収集は、10 秒 x 12, 60 秒 x 2, 120 秒 x 1, 240 秒 x 1, 300 秒 x 10 の 60 分計 26 フレームで 3D モードで行うとした。

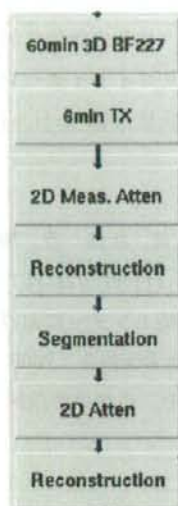
トランスミッションスキューンは、ダイナミック・エミッション終了後の行い、セグメンテーション法により、減弱補正マップを作成し、画像再構成を行った(図 1)。

[C-11]BF-227 は、持続注入器を使って 10~20 秒をかけてゆっくりと一定のスピードで投与し、同時に撮像を開始した。シリンジを、最低 20 ml 以上の生理食塩水でフラッシュした。投与時間を分単位で記録した。

投与量は、投与開始時で 555 ± 185 MBq (15 ± 5 mCi)となるように[C-11]BF-227 を取り、ドーズキャリブレーションを用いて測定した。[C-11]BF-227 は脂溶性が高く、シリンジや投与ラインに残留するため、残量を予測して投与した。

[C-11]BF-227 は、可視光下で光学異性体を生じる。そのため、静脈確保した後、[C-11]BF-227 の投与の準備時から投与終了まで、薄明下で作業を実施した。

図 1



(倫理面への配慮)

本研究の前提とする多施設大規模臨床研究は、倫理委員会の承認を得ている。被検者からはインフォームドコンセントを得て、検査を実施する。

C. 研究結果

健康ボランティア4名の[C-11]BF-227 PET 検査の実施状況は、表1の通りである。

実投与量の平均と標準偏差は、 681 ± 75 MBqであった。投与前測定量の13-18%が延長チューブ、三方活栓、シリンジ内に残存していた。このうち約97%が延長チューブ、約2%がシリンジ、約1%未満が三方活栓内に残存していた。

表1 BF-227 投与量

ID	Age	Sex	Height [cm]	Weight [Kg]	Dose (Preinjection) [MBq]	Residual Activity [MBq]	Dose (net) [MBq]
1	66	M	175	60	659	90	569
2	65	F	153	54	878	159	719
3	74	M	158	53	818	112	706
4	64	F	153	65	883	153	730

[C-11]BF-227の液量は、4-6 mlであった。6 mlの場合、20秒以内に注入するための設定速度は、18 ml/min(1080 ml/hr)であった。

脳の時間放射能曲線は、4例ともに、そのピークを2分以内にとらえることができた。

図2,3は、20-40分の加算画像とその画像の、健康対照群との統計学的画像解析の結果の例で、表1のID No.1のものである。

図2 20-40分加算画像の例



図3 図2の画像の統計学的画像解析の結果



D. 考察

40 ml以上の生理食塩水でフラッシュしたにもかかわらず約20%弱のBF-227が延長チューブに残存したことは、予想以上であった。定速注入を優先したことと薄明下での作業であることもあって、シリンジの洗浄は十分行えていなかった。しかし、シリンジ内の残量はあまり問題にならない量であり、大部分はむしろ延長チューブに残っていたものであった。これは、延長チューブの材質が関係している可能性

があるが、メーカーがその材質を公開していないこともあり、詳細は不明である。注射用に装填する [C-11]BF-227 は 20%増しにする必要がある。

共通プロトコルでは、[C-11]BF-227 を 10-20 秒で注入することを求めている。供給される [C-11]BF-227 の濃度にもよるが、注入速度は最大で 18 ml/min(1080 ml/hr)にする必要があった。これは、当施設が使用している持続注入器の上限 999 ml/hr をわずかにこえていた。この程度の違いは検査の実施上、問題を生じないと思われるが、供給される [C-11]BF-227 の濃度がさらに大幅に薄くなる場合は、時間放射能曲線のピークの形成が、大きく遅延する可能性がある。

今回得られた画像は、良好な画質であった。統計学的画像解析もエラー無く、結果を得ることができた。

今回の共通プロトコルは、主として検査手順の部分に重点をおいている。この部分については、異なる検査環境の各施設において実施可能な検査プロトコルを作ることが出来たと考える。

残る課題としては、PET 撮像装置の物理的、工学的特性の部分である。C-11 標識化合物を計数特性、画像再構成の条件に関しては、あらかじめファントムの撮像を行い、検証と条件の最適化を行った。しかし、PET カメラの画像特性の施設間格差の検討はまだなされていない。統計学的画像解析は、わずかな画像の違いを検出する鋭敏さを有しており、多施設で画像データを共有することの技術的検討が必要である。

E. 結論

作成した共通プロトコルは、いくつかの注意点はあがるが、おおむね妥当なものである。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

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ポジウムと課題 -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 2008;40(11):976-979.

2. 学会発表

1) 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

2) 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

3) 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

4) 加藤隆司 「これからの PET 脳の領域」 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

5) 伊藤健吾, 加藤隆司 認知症の診断と根本治療薬の開発に貢献する PET イメージング. 第 46 回脳の医学・生物学研究会 2009 年 2 月 23 日 名古屋大学 医学部 名古屋市

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

PIB-PET 画像の 3D-SSP 法の試み

分担研究者 尾内康臣 浜松医科大学 教授

研究要旨

FDG-PET 画像は 3D-SSP を用いた視覚的評価を加えることで正診率が上昇することが言われている。PIB を 3D-SSP で表示することで、3DSSP-FDG 画像と同じ土俵で比較することができ、診断上有用なデータとなると期待される。今回、3DSSP-PIB 画像の作成を試み、認知症患者の検定を行った。小脳を参照領域として取り、若年と高齢にわけて SUVR 画像の標準脳を作成した。高齢者ではシルビウス溝周囲で SSP で低下が見られたが、年齢的な萎縮を反映していると思われる。認知症の PIB の 3D-SSP 画像では客観的にかつ脳領域の低下を精度よく描出することができた。

A. 研究目的

3D-SSP での統計画像は脳血流や FDG 画像で広く活用され、アルツハイマー病の診断には画像水平断では見落としやすい大脳皮質内側領域の評価ができる点が長所となっている。今回、この 3D-SSP をアミロイドイメージング画像にも応用することで、FDG の 3D-SSP 画像と同一視点から評価できる可能性がある。SEAD-J の登録した MCI 患者で認知症にコンパートとした症例に対して、これらの手法を検討することを目的とした。

B. 研究方法

<PET 測定>

装置 浜松ホトニクス製頭部用 PET SHR12000、日立製 0.3T-MRI (PET 撮像前に 3D 収集)

<データベースの作成>

PIB 検査

若年正常者: n = 9、(44 歳、男 5、女 4)

高齢正常者: n = 10、(71 歳、男 4、女 6)

<対象者>

AD 患者: MCI からコンパートとした 3 人、

<PET 撮像>

PET: [C-11]PIB: 70 分間のダイナミック撮像

動脈採血なし。

[F-18]FDG: DASB 検査終了後に投与後

45-60 分間のデータ収集を行う。

解析: PIB は組織/小脳比画像を作成し、3D-SSP では小脳カウントで正規化する(下記)。FDG は全脳カウントで正規化した。

<PIB-PET の 3DSSP のデータベースの作成>

- 1) 初期血流画像より FDG 標準画像への変換パラメータ算出、
- 2) 1) を用いて後期アミロイド画像を標準脳に変形し、
- 3) 標準脳データベースを作成し、
- 4) 患者脳での Z 値画像を算出する、

(倫理面への配慮)

患者には文書を用いて研究の目的や危険性などを詳細に説明して、文書による同意を得たものに対して施行した。

C. 研究結果

1. 若年正常者の後帯状回/小脳 (Pcc/Cer) = 1.238 ± 0.133

両群での比較において、前帯状回や側頭葉前内側領域では若年者が高値を示した(図 1)。これは、高齢者の脳の萎縮を反映していると考えられる。

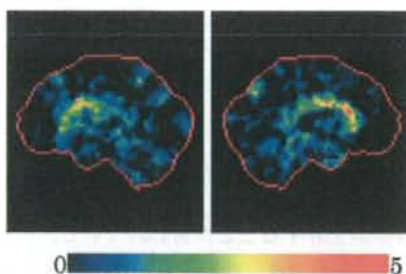


図1 若年者で高い領域、3D-SSP 内側領域

2. 高齢正常の Pcc/Cer = 1.305 ± 0.153

高齢者では前頭葉眼窩部での高値が見られた(図2)

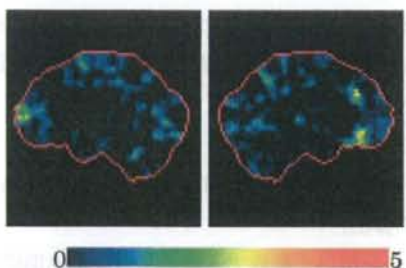
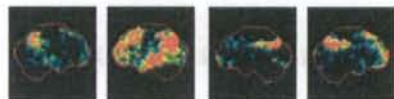


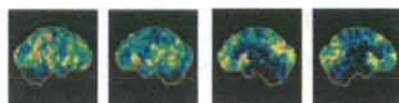
図1 若年者で高い領域、3D-SSP 内側領域

3. アルツハイマー型認知症にコンバートした症例 (56歳、男性)

FDG では頭頂葉から側頭葉で両側に低下し、左大脳半球有意を示す。後帯状回でも低下している。さらに、前頭前野でも左有意で低下を認める。PIB では全脳的に上昇を示し、後帯状回での上昇も示されている。



FDG の低下部位



D. 考察

PIB のデータベースを作成した。正常高齢者では前頭葉、シルビウス溝周囲皮質で萎縮があるために若年正常者との群間比較では同部位で PIB カウントの差が生じてしまう。従って、高齢認知症患者に 3D-SSP を応用する場合は、若年正常者のデータベースを使用してはならないことが分かった。逆に、高齢者では前頭葉眼窩部領域で高くなっている傾向があり、その意義は今後の検討が必要である。

症例に 3D-SSP を応用すると FDG と同じ視覚評価が可能であり、読影が容易となる。アルツハイマー病では全体的な PIB 集積の上昇が認められ、特に後帯状回で高い。今後、認知症症例を増やし、神経心理学的データとも比較することでより詳細な検討が可能となり、PIB の集積意義を明らかにできると思われる。

E. 結論

PIB のデータベースを作成した。FDG と同様に客観的な評価ができることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sekine Y, Ouchi Y, Sugihara G, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Iwata Y, Tsuchiya K, Suda S, Suzuki K, Kawai M, Takebayashi K, Yamamoto S, Matsuzaki H, Ueki T, Mori N, Gold MS, Mark, Cadet JL. Methamphetamine causes microglial activation in the brains of human abusers. *J Neurosci* 2008;28:5756-5761.
- 2) Uchiyama T, Ikeuchi T, Ouchi Y, Sakamoto M, Kasuga K, Shiga A, Suzuki M, Ito M, Atsumi T, Shimizu T, Ohashi T. Prominent psychiatric symptoms and glucose hypometabolism in a family with a SNCA duplication. *Neurology*. 2008;71:1289-91.

2. 学会発表

- 1) 第17回放射線利用総合シンポジウム 平成20年1月(大阪)。
- 2) Ouchi Y. A Parkinson's disease-like gait disorder: iNPH 第12回脳精神科学平和探求国際会議-Mind/Brain学会 平成20年2月(浜松)。
- 3) 尾内康臣. 最近の認知症をめぐる脳核医学研究 第16回福井県脳機能画像カンファレンス 平成20年3月(福井)。
- 4) 尾内康臣、坂本政信、中山禎司. 特発性正常圧水頭症患者におけるシャント術後のD2受容体の変化 第48回日本神経学会 平成19年5月(名古屋)。
- 5) 尾内康臣. パーキンソン病におけるドパミン神経障害と神経炎症 第81回日本薬理学会 平成20年3月(横浜)シンポジウム。
- 6) 尾内康臣、坂本政信、菅野俊彦、吉川悦次. アルツハイマー病の脳内セロトニントランスポーターの変化について 第49回日本神経学会 平成20年5月(横浜)。
- 7) Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Kanno T, Sugihara G, Nakamura K, Magata Y. Changes in serotonin transporter density in Alzheimer's disease 第14回Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 平成20年6月(メルボルン)。
- 8) 尾内康臣. 画像が示す認知症の頭の世界 修学院放談会「いのちの科学」 平成20年8月(京都)。
- 9) 尾内康臣. 認知症の発症メカニズム: 生体分子画像からみた最新動向 新光バイオセミナー 平成20年10月(京都)。
- 10) 尾内康臣. パーキンソン病様歩行の分子イメージング 第15回東北脳循環カンファレンス 平成20年10月(仙台)。
- 11) 尾内康臣. 脳循環代謝と脳神経伝達機能からみた脳神経疾患の病態 第9回日本脳神経核医学研究会 平成20年10月(幕張)。
- 12) 尾内康臣、坂本政信、菅野敏彦、吉川悦次、ニッ橋昌実、岡田裕之、谷崎靖夫、鳥塚達郎. アルツハイマー病の脳内セロトニントランスポーター

と糖代謝 第48回日本核医学会 平成20年10月(幕張)。

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

大阪市立大学における[C-11]PIB-PETの臨床経験

塩見 進¹⁾、嶋田裕之²⁾、河邊譲治¹⁾、下西祥裕¹⁾、竹内 潤²⁾、安宅鈴香²⁾、三木隆巳²⁾、
森 啓³⁾、重松 誠⁵⁾、和田康弘⁵⁾、渡邊恭良⁴⁾・⁵⁾

大阪市立大学大学院医学研究科核医学¹⁾、老年内科・神経内科²⁾、脳神経科学³⁾、システム
神経科学⁴⁾、理化学研究所分子イメージング科学研究センター⁵⁾

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た。対象は健常者10例、AD55例、MCI40例を含む120例である。脳内アミロイド蓄積の指標としてMCDVRを算出し、同時にbiomarkerとして血中の $A\beta_{1-42}$ 、 $A\beta_{1-40}$ および髄液中の $A\beta_{1-42}$ 、 $A\beta_{1-40}$ 、tau、p-tau₁₈₁を測定した。MCDVRと髄液 $A\beta_{1-42}$ 、 $A\beta_{40/42}$ 比には有意の相関関係($p < 0.01$, $p < 0.05$)を認めたが、 $A\beta_{1-40}$ との間には有意の相関関係を認めなかった。MCDVRと血漿 $A\beta_{1-42}$ 、 $A\beta_{40/42}$ 比、 $A\beta_{1-40}$ の間には有意の相関関係を認めなかった。さらに、MCDVRと髄液tau、p-tauの間には有意の相関関係($p < 0.05$, $p < 0.01$)を認めた。経過観察しえたMCI28例とAD44例についてPIB-PET陽性率を検討した。MCI患者28例中PIB-PET陽性例は21例であり、そのうち10例がADに進行した。PIB-PET陰性例は7例(25%)でありそのうち2例において認知機能の増悪を認めた。AD患者44例においてPIB-PET陽性は34例であり、PIB-PET陰性は10例(23%)であった。

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例に対しPIB-PETを行っている。認知症患者におけるアミロイド蛋白の脳内蓄積の意義を検討する目的で、ADおよびMCI患者におけるPIB-PETの陽性率およびMCI患者の経過を検討した。さらに、ADおよびMCI患者においてアミロイド蛋白の脳内蓄積と血中および髄液中のbiomarkerとの関連も検討した。

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。

PET撮像装置はShimadzu製Eminence Bを用い、PIB 150-300 MBq (4~5 MBq/kg)を静注した。PET撮像は60分間の頭部dynamic収集を行った。

PIB-PETのデータ解析はPMOD Technologies社の解析ソフトPMODを使用した。個々の患者のMRI画像とPET画像をPMOD Image Fusion Toolを使用し、co-registrationを行った。MRI上にてマニュアルでROIを設定し、40-60分間の加算画像に反映させ、その後dynamic像に投影した。小脳をreferenceとしLogan non invasive法により後半の35-60分間のデータより各ROIのDVR(Distribution volume ratio)を算出し、DVR画像を得た。皮質の平均DVR値(mean cortical DVR=MCDVR)をアミロイド蓄積の指標とした。MCDVRと各生化学検査値との相関関係はSPSSにて算出した。

生化学的検査: biomarkerとして血漿中および髄液中の $A\beta_{1-42}$ 、 $A\beta_{1-40}$ をELISA kit (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)にて測定した。また髄液中のtau、p-tau₁₈₁をsandwich ELISA kit (Innotest; Innogenetics, Belgium)にて、測定した。ApoE genotypingは患者白血球より抽出したDNAを用いてPCRにて解析した。さらに、血清、血漿、髄液、全血の凍結保存を行っている。

アルツハイマー型認知症(AD)、MCIなど各種認知