

- 19) Vandenberghe R, et al :  $^{18}\text{F}$ -flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment : a phase 2 trial. *Ann Neurol*, 68 : 319-329, 2010.
- 20) Rowe CC, et al : Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with  $^{18}\text{F}$ -BAY94-9172, a novel PET tracer : proof of mechanism. *Lancet Neurol*, 7 : 129-135, 2008.
- 21) Wong DF, et al : In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand  $^{18}\text{F}$ -AV-45 (florbetapir F 18). *J Nucl Med*, 51 : 913-920, 2010.
- 22) 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.
- 23) 小久保秀子ほか : 環境エンリッチメントと脳  $\beta$  アミロイド沈着. *Dementia Japan*, 20 : 64-72, 2006.

# 認知症のPET・ アミロイドイメージング

工藤幸司 (東北大学未来医工学治療開発センター教授)

荒井啓行 (東北大学加齢医学研究所老年医学分野教授)

## Point

- アミロイドイメージングはアルツハイマー病(AD)診断の、また軽度認知機能障害(MCI)からADへの進行を予測する強力なツールであるが、一方、健常高齢者でも無視できない確率で $[^{11}\text{C}]$ PIB(アミロイドプローブ)高集積者が認められ、さらに同イメージングでは重症度診断が不可能である。
- Preclinical ADという新しい概念が導入されつつあり、また同診断にバイオマーカー、特にアミロイドイメージングの積極的活用が勧められているが、これらに対して必ずしも多くの賛同が得られていない。
- 光技術を用いたアミロイドイメージングは放射線を用いずに、簡便、廉価、短時間でデータを得ることができ、将来のアミロイドイメージングに最適なストラテジーと考えられる。
- タウイメージングはアミロイドイメージングでは不可能であった重症度診断を可能とし、また真の発症前高リスク者を正確に抽出できると考えられ、タウイメージング用PETプローブの開発が待たれる。

この10年ほどのアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)研究における成果の1つに、同病の代表的病理像としてのアミロイド $\beta$ 蛋白(A $\beta$ )を*in vivo*で画像化するアミロイドイメージングがあげられる。アミロイドイメージングを可能とするためには、画像診断装置と装置にマッチしたA $\beta$ に結合するプローブが必要であるが、アミロイドイメージングという概念が

興った1990年代初頭からイメージング装置としては一貫してPET(陽電子断層撮影装置)が主役として想定され、それにマッチしたプローブ群が開発された。アミロイドイメージングはA $\beta$ に結合する標識プローブを介するとはいえ、脳内の病理像を覗き込む手法であることから、このイメージング法は異常なほどの高い期待のもとに研究者、臨床家らに迎えられた。

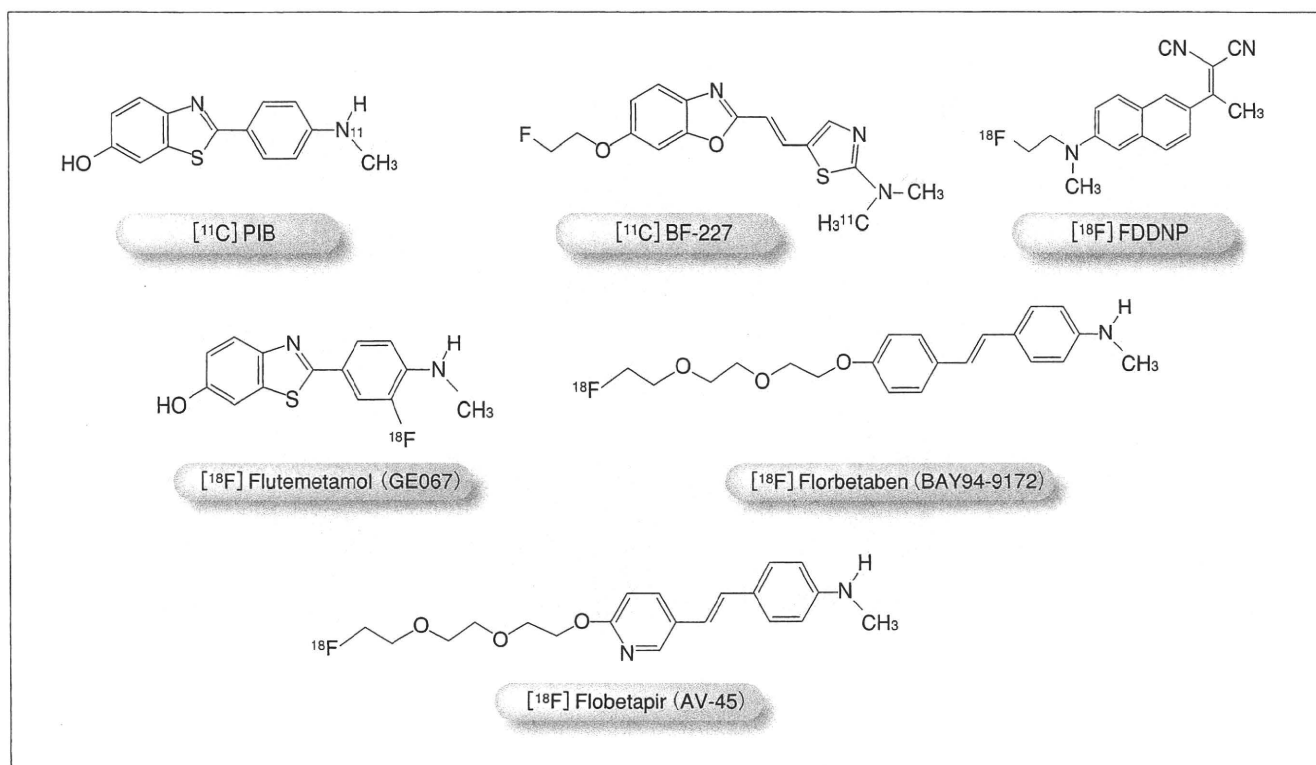


図1 代表的なアミロイドイメージング用PETプローブ

2002年の[<sup>18</sup>F]FDDNP<sup>1)</sup>からいくつかのプローブを用いたAD患者におけるアミロイドイメージングに関するデータが公表されてきたが、多くの研究者たちが最初に想定した通りのデータが得られた半面、想定外のデータ、さらなる波及効果も得られつつあるのが現状と思われる。

## AD患者におけるアミロイドイメージング

現時点において臨床診断に用いられている代表的なアミロイドイメージング用PETプローブを図1に示した。これらのなかで最も使用頻度の高いプローブはピッツバーグ大Klunkら-

General Electric社の[<sup>11</sup>C]PIBである<sup>2)</sup>。[<sup>11</sup>C]PIBのAD患者における画像は老人斑(Aβ)好発部位に一致して集積がみられ、特に後部帯状回、楔前部、前頭葉において顕著であり、側頭葉外側部、線条体がこれに続く(図2)。家族性ADにおいては孤発性のそれとはやや集積パターンを異にし、特に線条体への集積が特徴的であることが報告されている<sup>3)</sup>。

軽度認知機能障害(mild cognitive impairment; MCI)患者の低および高アミロイド集積者のうち、後者のほうがADへコンバートされやすいことが[<sup>11</sup>C]PiB<sup>4)</sup>および[<sup>11</sup>C]BF-227<sup>5)</sup>を用いた研究によって明らかにされており、さらにADにコンバートしたMCI患者

の[<sup>11</sup>C]BF-227高集積部位はAD患者のそれとほぼ一致していた(図3)<sup>6)</sup>ことなどから、アミロイドイメージングはMCIからADへの進行を予測する強力なツールになることに間違いはないものと思われる。

また、[<sup>11</sup>C]PIBなどを用いたアミロイドイメージング研究により、想定外のいくつかのデータが示されたが、その代表的なものとして健常高齢者における無視できない確率で認められる高集積者があげられる(図2参照)。2008年7月シカゴでの国際アルツハイマー病学会に先駆けて開催されたADNI(Alzheimer's Disease imaging Initiative)meetingにおいて健常高齢者の53%が[<sup>11</sup>C]PIB陽性であったと

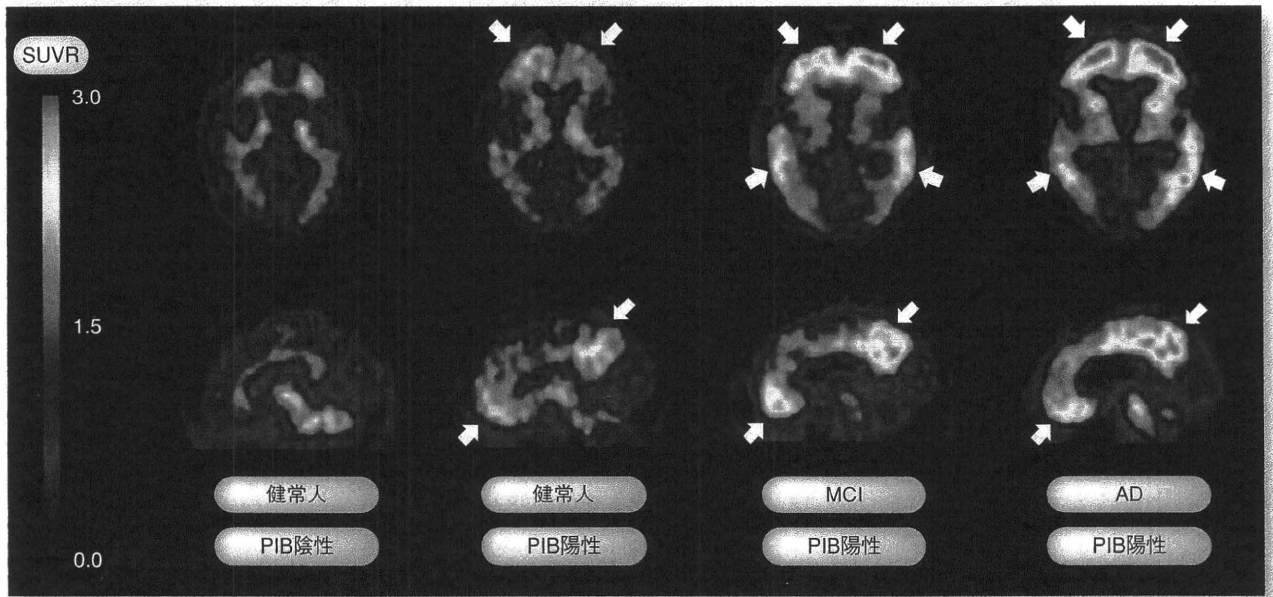


図2 健常人、軽度認知障害(MCI)、アルツハイマー病(AD)患者における $[^{11}\text{C}]$ PIB PET画像  
矢印は $[^{11}\text{C}]$ PIB高集積部位を示す

いう驚くべき報告がなされた。AD発症率は65歳以上人口の4~6%と考えられているが、ADNIの報告はADおよびMCI患者を除いた高齢者の53%が $[^{11}\text{C}]$ PIB陽性であったということである。また2009年11月、仙台での第28回日本認知症学会に引き続き開催された「World Wide ADNIの展望」においても、特にアメリカでの健常高齢者の約40%が $[^{11}\text{C}]$ PIB陽性とのことであった。

なぜこのような問題点が浮き彫りにされるかについては、以下のように説明できると著者らは考えている。すなわち健常高齢者、MCIおよびAD患者のいずれにおいてもA $\beta$ 蓄積にはかなりのばらつきが存在するために、言い換えると健常高齢者においてもMCIおよびAD患者を凌ぐ、またMCI患者

においてもAD患者を凌ぐA $\beta$ 蓄積を示す個体が無視できぬ割合で存在するために多くの偽陽性者がみられ、プローブの集積と認知症尺度との間に相関がみられないのであろう。

また重症度(ないしは進行度)診断が不可能なこともアミロイドイメージングでは想定外であったと著者らは考えている。例えば $[^{11}\text{C}]$ PIBによってADと診断された患者の2年後においては、臨床症状の進行の早遅に関係なく同プローブの集積に増減がまったくみられなかった<sup>7)</sup>(ただし、現在では若干の増加を示すと考えられている)。これはAD発症をさかのぼるMCI以前に、すでに $[^{11}\text{C}]$ PIBと結合するタイプのA $\beta$ 蓄積はほぼプラトー状態に達しているためと考えられている。したがって $[^{11}\text{C}]$ PIBではアルツハイマー病の重

症度ないしは進行度は診断不可能である。またその他のアミロイドイメージングプローブを用いた臨床研究においても、健常高齢者、MCIおよびAD患者におけるそれらの集積度と認知症尺度との間に高い相関がみられるプローブはいまだ見当たらない。

### 新たに提案された AD診断基準

2010年7月、ハワイで開催されたInternational Conference on Alzheimer's Disease 2010において、National Institute on Aging (NIA)とAlzheimer's AssociationからADの新しい診断基準の提案がなされた。彼らの提案はまずADをpreclinical AD、MCI due to AD、およびAD dementiaの3つの時期に分

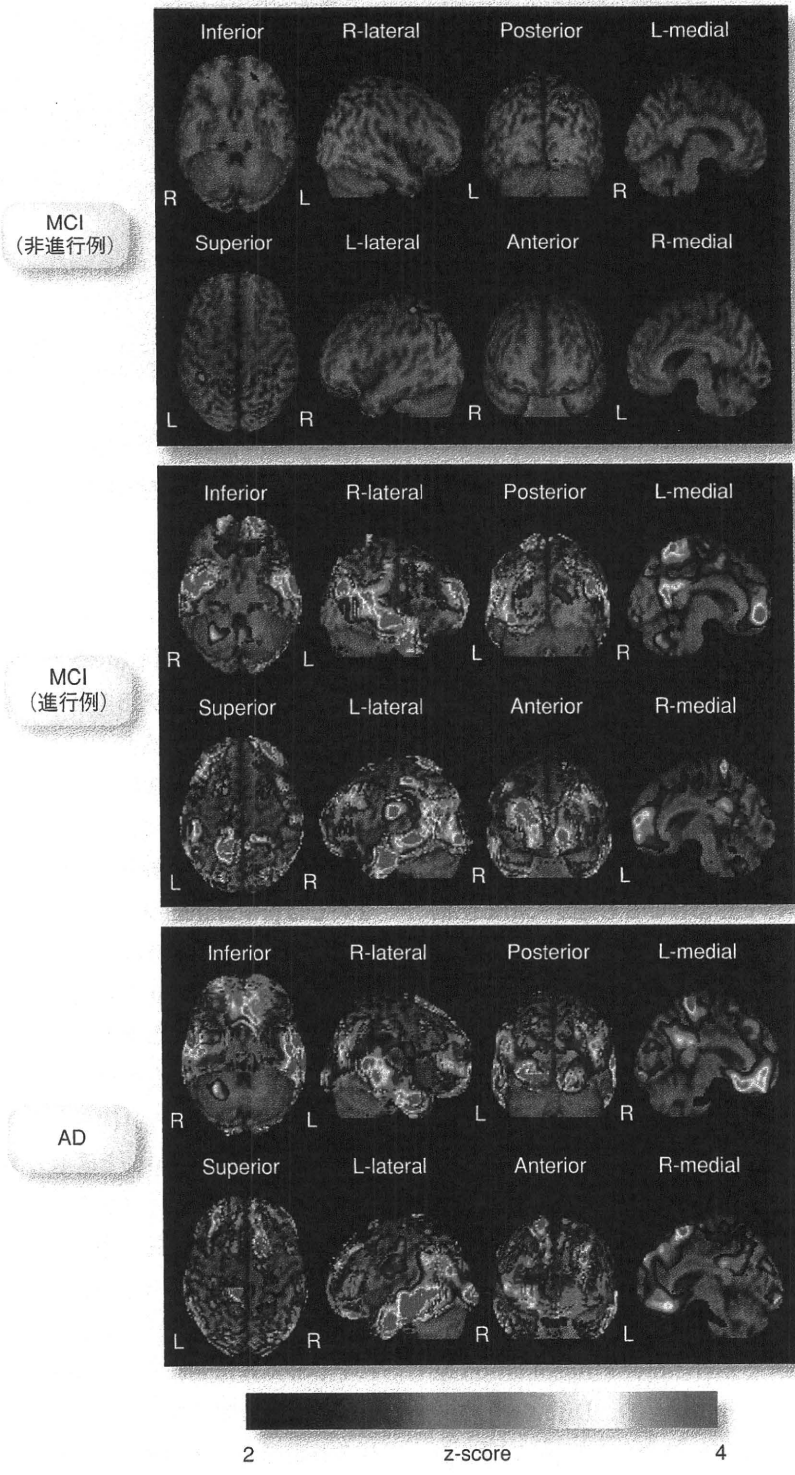


図3 軽度認知障害(MCI)からアルツハイマー病(AD)へ非進行例(上段)、進行例(中段)、AD患者(下段)における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 高集積部位を示すz-score (文献6より引用)

## Operational Research Criteria for Defining Preclinical AD

1. Biomarker evidence of amyloid- $\beta$  accumulation (Stage 1=asymptomatic cerebral amyloidosis)
  - a. Elevated tracer retention on PET amyloid imaging and/or low A $\beta$ <sub>42</sub> on CSF assay
2. Biomarker evidence of synaptic dysfunction and or early neurodegeneration (Stage 2=evidence of amyloid positivity+presence of one or more additional AD markers)
  - a. Elevated CSF tau or phospho-tau
  - b. Hypometabolism in an AD-like pattern (i.e. posterior cingulate, precuneus, and/or temporo-parietal cortices) on FDG-PET
  - c. Cortical thinning/grey matter loss in AD-like anatomic distribution (i.e. lateral and medial parietal, posterior cingulate and lateral temporal cortices) and/or hippocampal atrophy on volumetric MRI
3. Evidence of subtle cognitive decline, but does not meet criteria for MCI or dementia (Stage 3=amyloid positivity+markers of neurodegeneration+very early cognitive symptoms)
  - a. Demonstrated cognitive decline over time on standard cognitive tests, but not meeting criteria for MCI
  - b. Subtle impairment on challenging cognitive tests, particularly accounting for level of innate ability or cognitive reserve but not meeting criteria for MCI

表1 NIAおよびAlzheimer's Association提案によるpreclinical ADの診断基準

([http://www.alz.org/research/diagnostic\\_criteria/preclinical\\_recommendations.pdf](http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/preclinical_recommendations.pdf))

ける ([http://www.alz.org/research/diagnostic\\_criteria/](http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/)) こと、そのなかでも特にpreclinical ADについては「あらゆるバイオマーカーデータ、例えばPETによるアミロイドイメージング、脳脊髄液中のタウおよびアミロイド、FDG-PET、fMRI、volumetric MRIなどを駆使して、AD特有の臨床症状がみられなくとも病理像を検出することができたら病気(preclinical AD)に組み入れる」という、驚くべき内容であった(表1参照、Stage 1と2では臨床症状はみられない。Stage 3においてもMCI未満である)。

一方、同年秋、フランスSalpetriere HospitalのDubois Bを中心とした国際チームInternational Working Group for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Diseaseによっても新しいAD診断基準が提案されている<sup>8)</sup>が、彼らはアミロイドイメージングをはじめとするバイオマ

ーカーを積極的に活用することを勧めている。

Preclinical ADという概念の導入、またAD診断にバイオマーカー、特にアミロイドイメージングを導入することに必ずしも多くの賛同が得られているわけでもないことも確かである。例えばNIAとAlzheimer's Associationの提案に対しては直後からCNN、ニューヨークタイムス、フォーブスなどにおいて批判的な報道がなされ、またDuboisらの提案にも意義が唱えられている<sup>9)</sup>。

### 新たな提案の問題点

NIAとAlzheimer's Association提案のpreclinical AD、Duboisらの提案のprodromalないしはpreclinical AD患者を拾い上げるうえで重要な役割を演ずるのが、ADの最も早期の病

理像としてのA $\beta$ を検出できるアミロイドイメージングであることに異論はないであろう。健常高齢者において無視できない<sup>11</sup>C]PIB陽性者が存在することを前述したが、preclinical AD(以下、Duboisらの提案のprodromalないしはpreclinical AD)をも含めて便宜的にpreclinical AD)は、まさにこの健常高齢者における<sup>11</sup>C]PIB陽性者とニアリーイコールと著者は考えている。それではどれほどの患者数が存在するかというと、<sup>11</sup>C]PIB陽性者は健常高齢者の20~50%と著者は見積もっている。高齢者を65歳以上とすると、わが国および先進国ではそれぞれ現時点で約3,000万人および約2億人の65歳以上人口が存在し、またこれをもとに算出されるpreclinical AD患者数はわが国および先進国ではそれぞれ現時点で約590~1,470万人および約3,900~9,770万人と推測され(表2参照)、今後これらの人口はます

(単位：万人)

		2005年	2010年	2015年	2020年
日本	65歳以上人口	2,560	2,944	3,312	3,532
	preclinical AD患者数	512~1,280	589~1,472	662~1,656	706~1,766
先進国	65歳以上人口	18,564	19,532	21,563	23,778
	preclinical AD患者数	3,713~9,282	3,906~9,766	4,313~10,782	4,756~11,889

表2 65歳以上人口とpreclinical AD患者数の推移

日本2005年のデータは総理府 平成18年度版高齢社会白書、同2010年データは2010年9月19日総務省発表の推計データ、それ以外は国連World Population Prospects (<http://esa.un.org/unpp/>)。Preclinical AD患者数は65歳以上人口の20~50%として算出。

ます増加することは確実である。

しかし、これらの数値(preclinical AD患者数)と実際のAD患者数との間には大きな隔たりがあることに気づくことは容易である。前述したように、AD発症率は65歳以上人口の4~6%であるが、6%としてもわが国では約180万人、先進国では1,200万人のAD患者しか存在しないことになるが、preclinical AD患者数は実際のAD患者数を大きく上回っている。

そしてさらに指摘されるのは、現時点ではどのようなpreclinical AD患者がADに進行するかの情報はまったくといっていいほどわれわれの手許にはないことである。これらが両提案の問題点である。

### さらに進化した新規アミロイドイメージング

次に著者らが取り組んでいる光イメージングプローブにつき概説する。THK-265は著者らによってみいだされた、Aβに結合し、しかも生体を透

過しやすい領域(約650nm)の光を照射すると蛍光を発する化合物である<sup>10)</sup>。

図4には脳内にAβが蓄積するAβPPトランスジェニック(Tg)マウスにTHK-265を静脈内投与し、小動物用蛍光イメージング装置を用いて動物の頭部を頭皮上から*in vivo*で撮影した画像である。このAβPP Tgマウスでは月齢依存的にAβの蓄積量が増加することが知られているが、THK-265の蛍光強度も月齢依存的であり、また投与3分後にはすでに野生型(Wt)マウスと明らかな蛍光強度に差がみられた。光技術を用いたアミロイドイメージングはベッドサイド、集団検診、人間ドッグなどにおいて、放射線を用いずに、簡便、廉価、短時間でデータを得ることができる。将来のアミロイドイメージング(特にpreclinical AD患者のスクリーニング)にはこのようなストラテジーが最適なのかもしれない。

### タウイメージング

AD診断でいまだ達成されていない

ものに、もう1つの代表的病理像である過剰リン酸化タウ蛋白(以下タウ)を追跡するタウイメージングがある。タウイメージングとアミロイドイメージングとを比較すると、両イメージングはともに発症前診断を可能とするが、前者は後者では不可能であった重症度(進行度)診断を可能とし、また真の発症前高リスク者を正確に抽出することを可能にすると著者らは考えている。その理由としては、タウ蓄積量とMCIまたはAD発症との間には、アミロイドには認められなかったある程度の相関がみられるのではないかと推測している。すなわち「アミロイドには閾値はないがタウには閾値がある」が著者らの提唱である。

さて、開発に成功すればAD診断に画期的な進歩をもたらすことが確実にあるタウイメージング用PETプローブであるが、その開発には解決することが難しいいくつかの問題がある。それらには、試験管内でAD型タウを再現できにくいこと、AD型タウが蓄積したTgマウスが入手しにくいこと、Aβとタウの両者に結合するプローブま

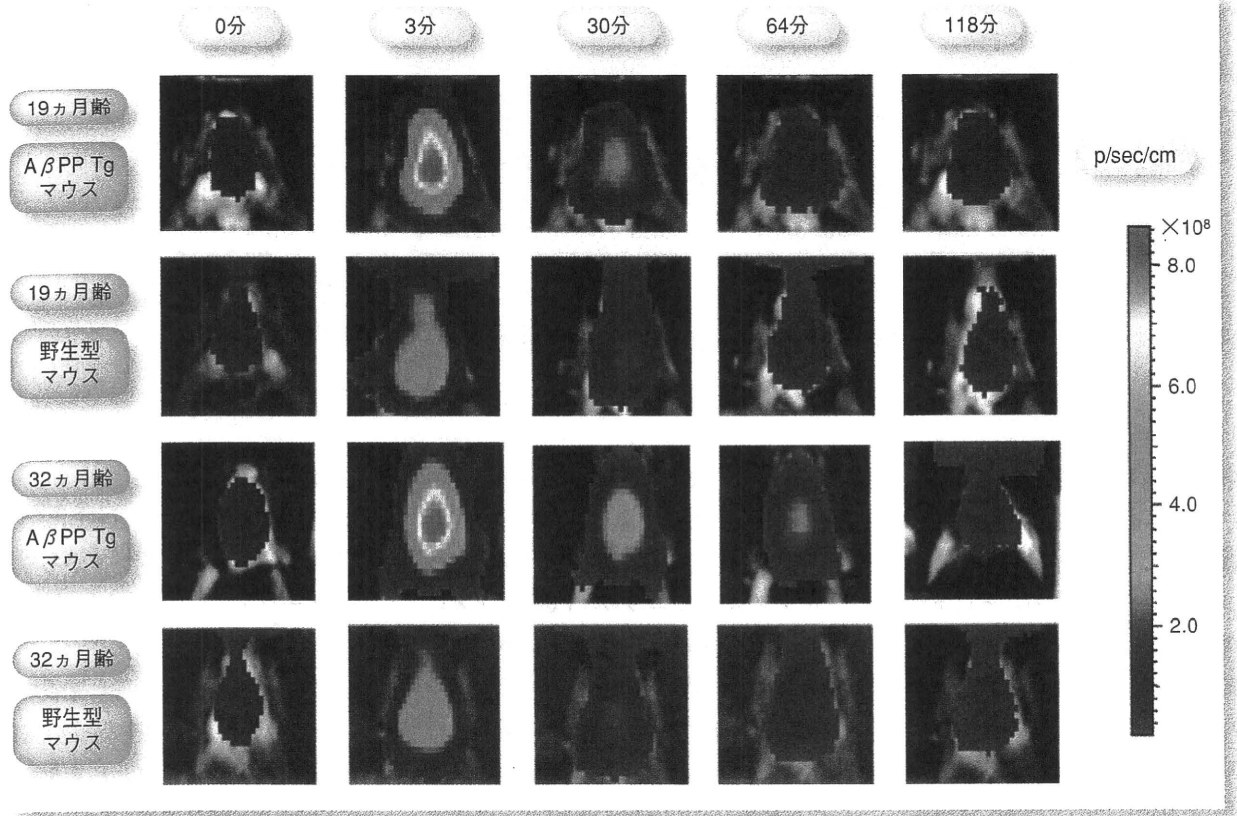


図4 脳内にAβが蓄積する19および32ヵ月齢AβPP TgマウスにTHK-265を静脈内投し、小動物用蛍光イメージング装置を用いて動物の頭部を頭皮上から *in vivo* で撮影した画像(文献10より引用)

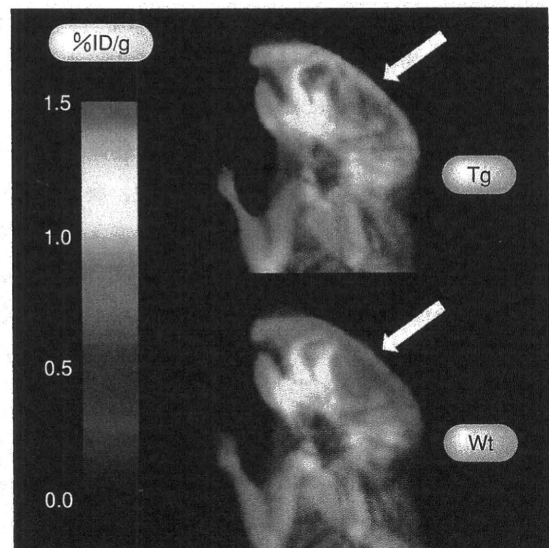


図5 タウトランスジェニック(Tg)、野生型(Wt)マウスにプロトタイププローブを静脈内投与した際の小動物PET画像(文献12より引用)



では到達できても、タウ特異的選択的なプローブには辿りつきにくいこと、標識方法が難しいことなどがあげられる。

著者らは1990年代後半からタウイ

メージング用PETプローブの開発に励んできた<sup>11)</sup>が、最近ようやくヒトに応用できるレベルのそれらに辿りつくことができたと考えている。図5にはプロトタイププローブの例<sup>12)</sup>を示したが、

近い将来、ヒトでのタウイメージングの結果を報告することを約束して稿を閉じたい。

## 文献

- 1) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 24-35.
- 2) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306-19.
- 3) Villemagne VL, Ataka S, Mizuno T, Brooks WS, Wada Y, Kondo M, et al. High striatal amyloid beta-peptide deposition across different autosomal Alzheimer disease mutation types. *Arch Neurol* 2009; 66: 1537-44.
- 4) Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Nägren K, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an <sup>11</sup>C-PIB PET study. *Neurology* 2009; 73: 754-60.
- 5) Waragai M, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Funaki Y, et al. Comparison study of amyloid PET and voxel-based morphometry analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2009; 285: 100-8.
- 6) Shao H, Okamura N, Sugi K, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, et al. Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe[C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30: 101-11.
- 7) Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomqvist G, Larsson E, Savitcheva I, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*. 2006; 129: 2856-66.
- 8) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1118-27.
- 9) Schneider LS. Organising the language of Alzheimer's disease in light of biomarkers. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1044-5.
- 10) Okamura N, Mori M, Furumoto S, Yoshikawa T, Harada R, Ito S, et al. *In vivo* detection of amyloid plaques in the mouse brain using the near-infrared fluorescence probe THK-265. *J Alzheimers Dis* 2011; 23: 37-48.
- 11) Okamura N, Suemoto T, Furumoto S, Suzuki M, Shimadzu H, Akatsu H, et al. Quinoline and benzimidazole derivatives: candidate probes for *in vivo* imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2005; 25: 10857-62.
- 12) Federo-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, Mulligan RS, Connor A, McLean CA, et al. [<sup>18</sup>F]THK-523, a novel *in vivo* tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain* 2011 (in press)

# アルツハイマー病脳の アミロイド蓄積の 生体画像化研究

In vivo imaging of brain amyloid in patients with Alzheimer's disease

東北大学未来医工学治療開発センター／教授

工藤幸司\*

## 緒言

1901年Alois Alzheimerが最初のアルツハイマー病 (AD) 患者、Auguste Deterに出会って以来の画期的なeventが、今ADの診断と治療に次々と起こりつつある。まず、診断についてはAD特有の脳内病理像をインビボ画像として追跡し、これを診断に応用することが可能になったこと、一方、治療については根本治療薬と呼ばれるいくつかの薬物が見いだされ、続々と臨床治験が行われていることである。治療についてはその権威者に譲るとして、本稿では近年著しい成果を上げつつあるAD患者脳病理像に基づく画像診断、特にアミロイドイメージングについて述べてみたい。

## アミロイドイメージングの原理、プローブの現状

アミロイドイメージングはいかなる戦略に基づき診断法であるかについて解説すると、概念は以下の通りである。

1. ADの病理学的主徴のひとつ、老人斑は臨床症状が顕性化する数10年前から脳内に蓄積を始める。
2. 老人斑のほとんどは $\beta$ シート構造をとったアミロイド $\beta$ タンパク(A $\beta$ )によって形成されている。

3. 同シート構造をとったA $\beta$ に特異的選択的に結合し、かつ容易に血液-脳関門を透過する低分子有機化合物を見いだす。
4. この化合物をPET(Positron Emission Tomography; 陽電子断層撮影装置)で扱うことが可能な核種で標識する。
5. これをプローブとして生体に静脈内投与する。
6. プローブは血液-脳関門を越えて脳内の老人斑を形成しているA $\beta$ に結合する。一定時間後には非結合プローブは洗い流され、A $\beta$ に結合したプローブのみが脳内に残る。
7. これをPETを用い、イメージング画像として取り込み、 $\beta$ シート構造をとった脳内A $\beta$  (=老人斑) 蓄積量の定量およびその空間的分布からADを診断する。結果として極めて早期の診断が可能となる。

図1および図2に現時点において臨床試験が実施されたアミロイドイメージング用プローブの化学構造式を示した。

BF-227<sup>1)</sup>、PIB<sup>2)</sup>およびSB-13<sup>3)</sup>はそれぞれBF研究所-東北大学 (著者ら)、ピッツバーグ大学およびペンシルベニア大学にて開発された<sup>14</sup>C標識プローブであり、また、FACT、BAY94-9172<sup>4)</sup>、F3'-PIBおよびFDDNP<sup>5)</sup>はそれぞれ、東北大学 (著者ら)、

\* Yukitsuka Kudo: Professor, Innovation of Biomedical Engineering Center, Tohoku University.

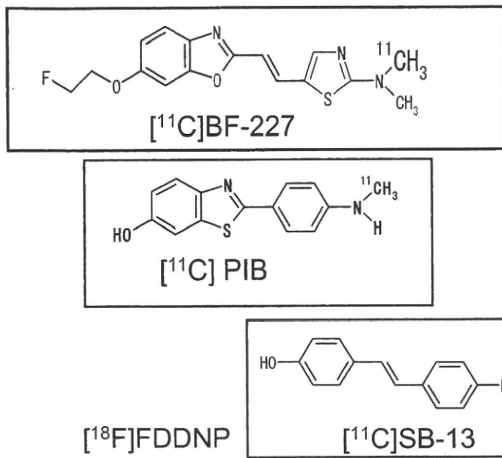


図 1 アミロイドイメージング用  $^{11}\text{C}$  標識プローブ

東北大学  $^{18}\text{F}$  FACT

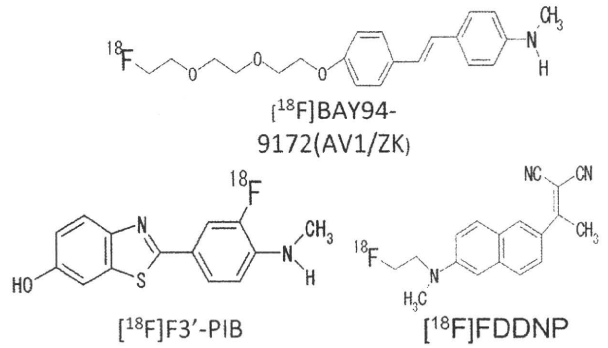


図 2 アミロイドイメージング用  $^{18}\text{F}$  標識プローブ

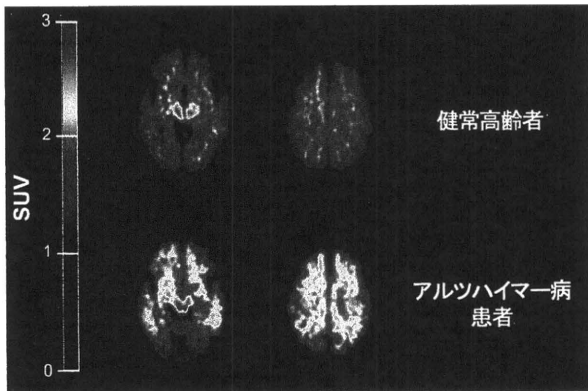


図 3 健康高齢者およびアルツハイマー病患者脳における  $^{11}\text{C}$ BF-227-PET画像

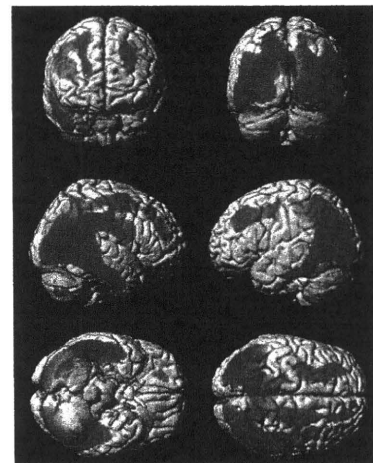


図 4 アルツハイマー病患者において有意に  $^{11}\text{C}$ BF-227 集積の高い脳領域

ペンシルベニア大学-Avid-バイエル・シェーリング社、ピッツバーグ大学-GE社およびUCLAにて開発された $^{18}\text{F}$ 標識プローブである。

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 $^{11}\text{C}$ 標識体である (図 1)。 $^{11}\text{C}$ 標識プローブと $^{18}\text{F}$ 標識プローブを比較するとその半減期の長さから、診断用 (臨床用) プローブとしての有用性は、後者が圧倒的に優れていると考えられている。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 $^{18}\text{F}$ 標識体の開発が進行中であり、現在、図 2 に示したプローブの探索的臨床研究が盛んに実施されている。

これまでに得られたアミロイド イメージングに関するデータ

著者らの $^{11}\text{C}$  BF-227のヒトにおけるデータは

以下の通りであった (図3、図4、図5)。AD患者では大脳皮質連合野を中心に老人斑への結合を反映したBF-227集積が観察された<sup>1)</sup>。BF-227の場合、前頭連合野ではAD患者の約1/3の症例で集積が著明でないが、側頭-頭頂連合野ではほぼ全例で集積が上昇した<sup>1)</sup>。これは前頭連合野においても一律に高集積を示すPIB<sup>2)</sup>と明らかに集積パターンが異なることが示唆された。図 4 に示すように大脳皮質領域におけるBF-227の集積分布は過去の病理学的研究の積み重ねによって得られたADにおける老人斑 (ないしはA $\beta$ ) のそれに一致することが確かめられた<sup>1)</sup>。

次にAD患者と健康高齢者間における鑑別能力を見てみると、BF-227はFDGにまさる優れた鑑別能力を有していることが示唆された (図 5)。

このようにプローブによりその集積像に多少の

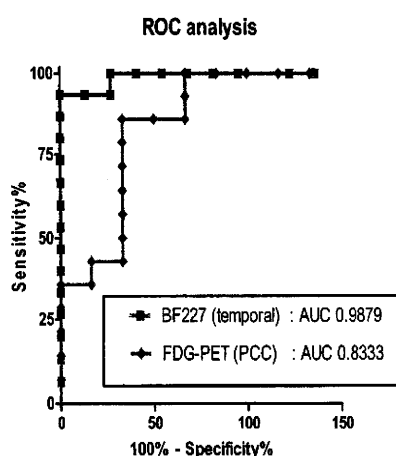


図5 アルツハイマー病患者と正常高齢者間における<sup>11</sup>C]BF-227の鑑別診断能力 (<sup>18</sup>F]FDGとの比較)

差はあるものの、BF-227、PIB等のプローブを用いたアミロイドイメージングはAD診断に極めて有用であることが確かめられた。アミロイドイメージングによって発症前高リスク者を見出し、その時点（発症前）から根本治療薬を処方することによって、将来的にはこの世からADを撲滅することが可能になると考えられる。

しかし研究が進むにつれてアミロイドイメージングには当初予想もされなかったいくつかの別の側面をも有することが明らかにされた。

その1つについて紹介すると、アミロイドイ

メージングは、ADの重症度（ないしは進行度）診断は不得意であることが判明した<sup>9)</sup>。これは病理像としてのAβ蓄積はAD発症を遡るかなり前の時点で既にほぼプラトー状態に達しているためであろうと考察されている。その結果、ADの症状は進行するが、プローブの集積度は変わらず、という現象がみられる。

著者らはADの重症度診断を可能にすると考えられるタウイメージング用プローブおよび光技術を用いる簡便な診断プローブの開発も進めており数年以内に世に問いたいと考えている。

#### 参考文献

- 1) Kudo Y et al.: J Nucl Med. 48:553-561.(2007)
- 2) Klunk WE et al.: Ann Neurol. 55. 306-319(2004)
- 3) Verhoeff NPLG et al: Am J Geriatr Psychiatry. 12. 584-595(2004)
- 4) Rowe CC et al.: Lancet Neurol. 7.129-35.(2008)
- 5) Shoghi-Jadid K et al.: Am J Geriatr Psychiatry. 10.24-35(2002)
- 6) Engler H, et al.: Brain. 2006 Nov;129:2856-66. (2006)

この論文は、平成20年7月26日(土)第22回老年期痴呆研究会(中央)で発表された内容です。

## 第17章 脳核医学の分子イメージング

### 1. $\beta$ アミロイドおよびタウイメージング分子プローブとそれらのイメージング

#### 1.1 はじめに

この10年以内に開発された新しいアルツハイマー病 (AD) 診断法としてまず挙げられるのは PET プローブを用いたアミロイドイメージングであろう。同診断法は患者脳内における最も代表的な病理像である  $\beta$ アミロイド ( $A\beta$ ) を主構成成分とする老人斑をインビボで覗き込み、その蓄積の状態から AD を診断しようとするものである。

AD の病理像に結合するプローブを開発し、これを診断に応用しようとするアイデアは1990年代初めの頃は概念であったが、具体例として我々の目に触れたのは1994年ピッツバーグ大学 Klunk らのプロトタイププローブ Chrysamine G<sup>1)</sup> であり、また最初にヒトに応用されたそれは2002年の UCLA Barrio らの [<sup>18</sup>F] FDDNP<sup>2)</sup> であった。

[<sup>18</sup>F] FDDNP 以降多くのプローブが報告されたが、ヒト臨床試験に供されたのは、[<sup>11</sup>C] PIB、[<sup>11</sup>C] SB-13、[<sup>11</sup>C] BF-227、[<sup>11</sup>C] AZD2184、[<sup>18</sup>F] Flutemetamol、[<sup>18</sup>F] Florbetaben、[<sup>18</sup>F] Flobetapir F18、[<sup>18</sup>F] FACT、および [<sup>18</sup>F] AZD4694 等である (図1)。

これらプローブを用いた AD 診断の原理は

- 1) 老人斑を構成している  $A\beta$  は  $\beta$ シート構造をとっている
- 2)  $A\beta$  の  $\beta$ シート構造に高い親和性を有し、且つ容易に血液-脳関門を通過する低分子有機化合物を開発する
- 3) これを PET で捉える核種で標識し、生体に静脈内投与する
- 4) 標識体は血液-脳関門を越えて脳内の  $\beta$ シート構造をとっている  $A\beta$  (老人斑) に結合する

5) これを PET 画像として捉え、プローブの集積程度 (定量) と空間的分布から AD を診断する。

#### 1.2 AD 診断法としてのアミロイドイメージングそしてタウイメージング

AD 脳におけるもう1つの代表的病理像には過剰リン酸化タウ蛋白を主構成成分とする神経原線維変化 (以下これらをまとめてタウ) があるが、それらの蓄積のスタートは  $A\beta$  の方が10年以上先行していることから、AD を超早期ないしは発症前に診断するためには  $A\beta$  を追跡することが最も妥当と考えられた。このことから、20世紀から21世紀にかけて開発された AD 診断用 PET プローブの殆どすべてが  $A\beta$  を追跡するアミロイドイメージング用プローブであった。

AD 診断におけるアミロイドイメージングは高い感度および特異度をもって同病を診断できると共に、早期診断、鑑別診断、重症度 (ないしは進

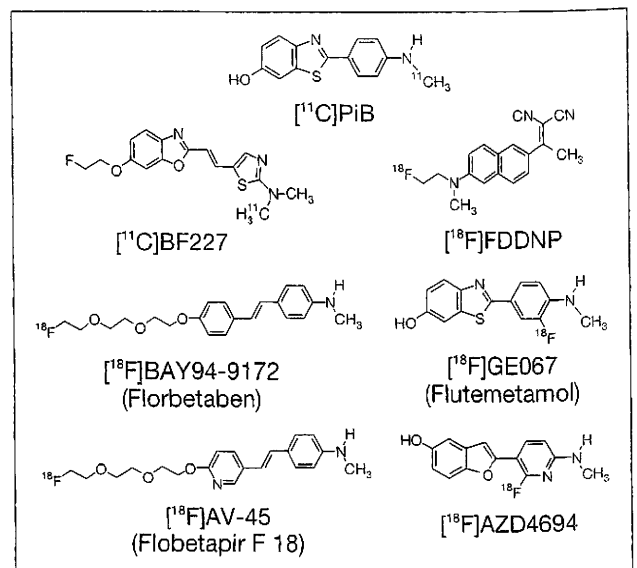


図1 ヒト臨床試験に供された主なアミロイドイメージングプローブ

行度) 診断、さらに発症前診断 (いわゆる発症前高リスク者の検出) を可能にし、治療薬の効果のモニターにもなりうる、いわゆる万能的診断法であろうと多くの研究者が想定していたことは確実であり、著者らもそう考えていた。

しかし、臨床研究が進むにつれて必ずしもアミロイドイメージングは我々の期待のすべてをかなえてくれる診断法ではないことが明らかにされた。それらを今や臨床例 2,000 を超すであろう [<sup>11</sup>C] PIB を例に説明すると、まず重症度 (ないしは進行度) 診断が不可能であること、言い換えると MMSE などの臨床的認知症尺度との間に相関関係がみられないことが挙げられる。すなわち [<sup>11</sup>C] PIB によって AD と診断された患者の 2 年後においては、臨床症状の進行の早遅に関係なく同プローブの集積に増減が全く見られなかった<sup>3)</sup> (但し、現在では若干の増加を示すと考えられている)。これは AD 発症をさかのぼる MCI 以前にすでに [<sup>11</sup>C] PIB と結合するタイプの A $\beta$  蓄積はほぼプラトー状態に達しているためと考えられている。したがって [<sup>11</sup>C] PIB ではアルツハイマー病の重症度ないしは進行度は診断不可能である。

またその他のアミロイドイメージングプローブを用いた臨床研究においても、健常高齢者、MCI (軽度認知障害) および AD 患者におけるそれらの集積度と認知症尺度との間に高い相関がみられるプローブは未だ見当たらない。

次にプローブによって差はあるがかなりの偽陽性者が見られるという問題である。2008 年 7 月シカゴでの国際アルツハイマー病学会に先駆けて開催された ADNI (Alzheimer's Disease imaging Initiative) meeting において健常高齢者の 53% が [<sup>11</sup>C] PIB 陽性であったという驚くべき報告がなされた。AD 発症率は 65 歳以上人口の 4~6% と考えられているが、ADNI の報告は AD および MCI 患者を除いた高齢者の 53% が [<sup>11</sup>C] PIB 陽性であったということである。また 2009 年 11 月、仙台での第 28 回日本認知症学会に引き続き開催された「World Wide ADNI の展望」においても、特にアメリカでの健常高齢者の約 40% が [<sup>11</sup>C] PIB 陽性とのことであった。

なぜこのような問題点が浮き彫りにされるかに

については以下のように説明できると著者らは考えている。すなわち健常高齢者、MCI および AD 患者のいずれにおいても A $\beta$  蓄積にはかなりのばらつきが存在するために、言い換えると健常高齢者においても MCI および AD 患者を凌ぐ、また MCI 患者においても AD 患者を凌ぐ A $\beta$  蓄積を示す個体が無視できぬ割合で存在するために多くの偽陽性者がみられ、プローブの集積と認知症尺度との間に相関がみられないのであろう。

さらに 2008 年 6 月から 7 月にかけて、それまで AD 病因の主流を占めていた AD・アミロイド (ないしは A $\beta$ ) 仮説に基づく根本治療薬として大きな期待を集めていた治療薬群 (生物学的製剤およびセクレターゼ阻害薬類) の効果は、いずれもはるかに期待を下回ったことが次々と報告された。その中でも最も衝撃を受けたのは A $\beta$  ワクチンにより脳内から A $\beta$  がほぼ完全に除去された症例においても臨床症状の進行は全く食い止めることができなかった、という Lancet の Holmes らの報告であった<sup>4)</sup>。

しかしこの Lancet の報告にはもう 1 つの重要な情報が記載されていた。即ち Lancet の患者のタウ蓄積度はすべて最終 Stage (Braak Tau Stage VI) まで進行していたことであった (但し、ワクチン処置 4 ヶ月後に死亡した 1 例では Stage V)。

これらのことは A $\beta$  の蓄積度は必ずしも AD の重症度を反映していないことを強く示唆するとともに、AD の重症度診断は A $\beta$  を追跡するよりも、タウを追跡する方がより妥当性が高いことをも強く示唆している。

1990 年代初頭以降、AD の臨床症状に相関する病理像は A $\beta$  よりもタウであるとする幾つかの報告がある<sup>5,6)</sup> が、Holmes らの報告によって図らずもこれが再認識される結果となった。

ワクチン類、その他の治療薬およびアミロイドイメージングの臨床成績、さらにこれまでの関連研究の積み重ねから、AD におけるアミロイド (ないしは A $\beta$ ) とタウとの関連は以下のように改められるべきであろう、と著者らは考えている。アミロイド蓄積がそれほど多くない場合でも、タウ蓄積が閾値に達すると MCI、AD が発症し、またアミロイド蓄積が極めて多い例でも、タウ蓄積が

閾値に達しない場合、MCI、ADは発症しない(図2)。つまり、アミロイド蓄積の多寡は、MCI、AD発症には直接関係せず、タウ蓄積がこれを規定する。言い換えると「アミロイド(ないしはA $\beta$ )には閾値がない、タウには閾値がある」、が著者らの提唱である。

以上述べてきたようにADの重症度(ないしは進行度)診断、また真のADの発症前高リスク者の正確な抽出には、タウイメージングの方が優れていることが強く示唆される。「将来のAD診断はタウイメージングが主役であり、これを補うのがアミロイドイメージング」であることは確実であろう。

### 1.3 タウイメージング プローブ

タウイメージングプローブを用いたAD診断の原理は前述したアミロイドイメージングプローブのそれとほとんど同じである。

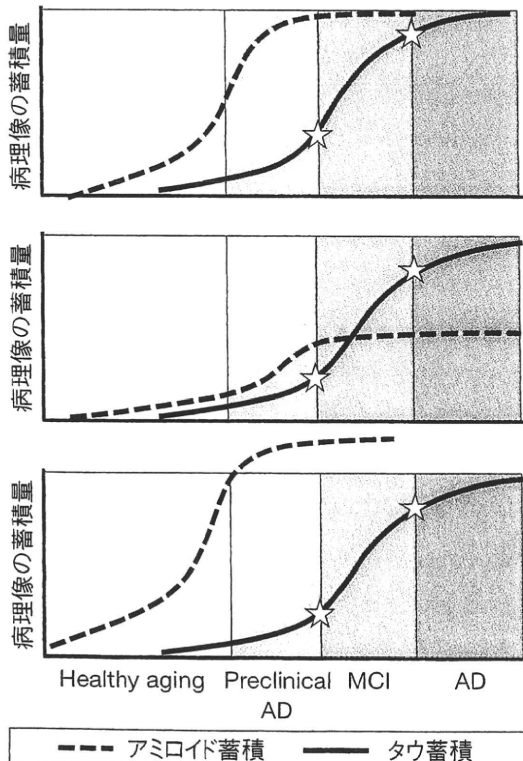


図2 アルツハイマー病におけるアミロイド(ないしはA $\beta$ )とタウの関係

上、中および下段に示すように、アミロイド蓄積がそれほど多くない場合でも、タウ蓄積が閾値に達するとMCI、ADが発症し、またアミロイド蓄積が極めて多くても、タウ蓄積が閾値に達しない場合、MCI、ADは発症しない。(但し、著者らの提唱。今後ヒトにおけるタウおよびアミロイドイメージングによる検証が必要)

- 1) 神経原線維変化を構成しているタウは $\beta$ シート構造をとっている
- 2) タウの $\beta$ シート構造に高い親和性を有し、且つ容易に血液-脳関門を通過する低分子有機化合物を開発する
- 3) これをPETで扱える核種で標識し、生体に静脈内投与する
- 4) 標識体は血液-脳関門を越えて脳内の $\beta$ シート構造をとっているタウ(神経原線維変化)に結合する
- 5) これをPET画像として捉え、プローブの集積程度(定量)と空間的分布からADを診断する。

近い将来のAD診断はタウイメージングが主流となると考えられてきたことから、世界中で同イメージング用プローブの開発競争が起こっているが、その開発には解決することが難しいいくつかの問題がある。

その第1はAD患者脳にみられるタウをインビトロで再現できにくい(試験管内アッセイ系で薬物を選び出すスクリーニングができない)ことである。

第2にタウ特異的・選択的プローブ開発の難しさがあげられる。タウとアミロイドの両者に結合するプローブまでは到達できても、このプローブからアミロイドに対する結合性を失わせた(またはタウのみに親和性を示す)プローブに辿りつくのは極めて難しい。

第3に現時点ではAD様タウが脳に蓄積したタウTgマウスが入手しにくい問題である(インビボ動物実験での検証が難しい)。

2002年、ADにおける最初のアミロイドイメージング画像が報告されてから8年ほどが経過したが、同プローブ群を開発したノウハウおよび経験者が存在するにもかかわらず、ヒトにおけるタウイメージング画像は未だ報告されていない理由には、上述が挙げられると思われる。それでも著者らを含めて国内外の複数の施設においてタウイメージングプローブ開発が進められていることを耳にしている。図3にこれまでタウに結合することが報告されているプローブを示した。

著者らの研究の一部を紹介すると、AD 患者嗅内野におけるタウはクラスター状に分布することが知られているが、同部位のオートラジオグラフィにおいて最適化  $[^{18}\text{F}]$  標識プローブは同様の分布（クラスター状）を示した（図 4）。現在、著者らは更なるプローブの最適化を繰り返しており、それらの中からいくつかを選び出し、近い将来でのヒト探索的臨床研究を計画している。

1.4 おわりに

最後に AD 診断用プローブのいくつかを開発し、現在でも開発中の当事者として記してみたい。まず、是非とも日本にも可及的速やかにマイクロドーズによる臨床試験を導入していただきたいと考えている。アメリカ Avid 社では 18 ヶ月間に 12 化合物の臨床試験を実施し、その中から前述のアミロイドイメージングプローブ  $[^{18}\text{F}]$  Flobeta-

pir F18 (AV-45)<sup>9)</sup> を選び出したとのこと (Avid 社の CEO Skovronsky 氏との面談および講演より)。

一方、日本における現状はどうであろうか。かなりの年数の研究の結果 1 化合物を選び出し、それなりの毒性試験データを添付して研究機関の倫理委員会へ申請し、承認を得てようやく探索的臨床研究へ入ることができる。Avid 社は日本国内の常識ではまさに信じられないスピードで  $[^{18}\text{F}]$  Flobetapir F18 (AV-45) 開発したといえる。

彼らの開発スピードの違いは何に基づくのであろうか。そう、彼らはいわゆるマイクロドージングに基づき臨床試験を実施していたのである。日本においても「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス」(薬食審査初第 0603001 号、平成 20 年 6 月 3 日) および「放射性イメージング薬ガイダンスに関する草案」(矢野ら: Clin Eval 37: 473. 2010) 等に見られるように、ようやくマイクロドージングの概念が導入されつつはあるが。

放射性イメージング プローブ開発に関して海外の研究環境との最も大きな違いは、臨床研究に入る際のハードルが彼我間で違いすぎることにある。日本の研究者は手枷、足枷をはめられて走らされていると感じている。これでは競争になるはずがない。マイクロドーズ臨床試験が導入されてこそ、ようやく海外の研究者らと同じ負担重量で、同じスタートラインに立つことができると感じている。

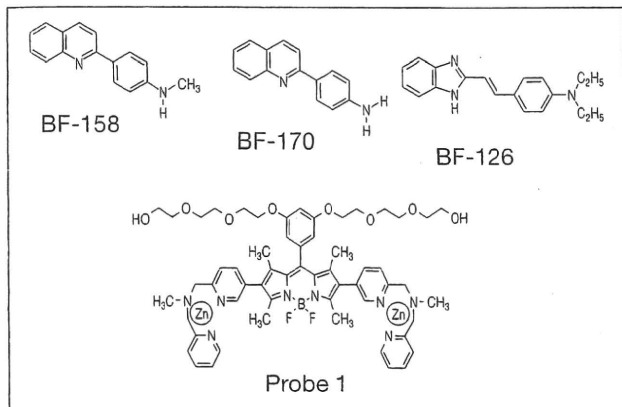
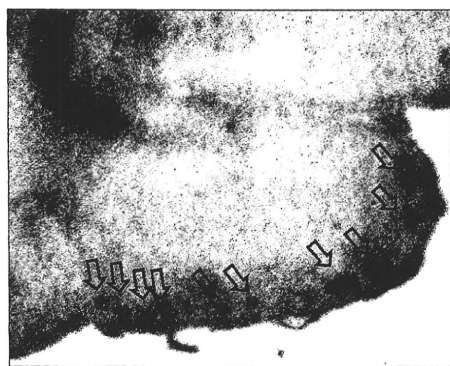
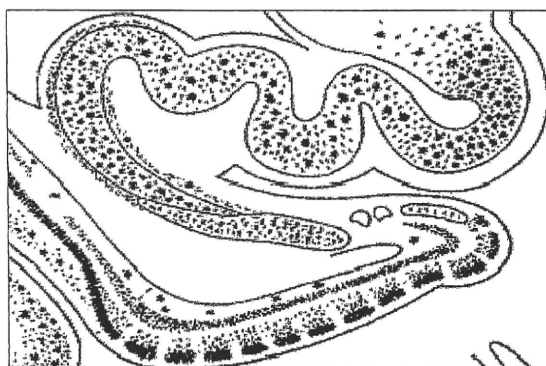


図 3 これまでに報告されているタウ イメージング プローブ  
BF 化合物は文献 7 および Probe 1 は文献 8 参照



$[^{18}\text{F}]$ Cpd.C  
autoradiography



Neurofibrillary changes in the  
entorhinal region (Braak & Braak, 1991)

図 4 アルツハイマー病患者嗅内野皮質における  $[^{18}\text{F}]$ Compound C のオートラジオグラフィ  
 $[^{18}\text{F}]$ Compound C の嗅内野皮質における分布は、同部位においてクラスター状の分布を示すことが知られている神経原線維変化のそれ (Braak and Braak., 1991)<sup>10)</sup> と一致していた。



## 文献

- 1) Klunk WE et al. : Neurobiol Aging. **15**. 691-698. 1994
- 2) Shoghi-Jadid K et al. : Am. J. Geriatr. Psychiatry **10**. 24-35. 2002
- 3) Engler H et al. : Brain **129** : 2856-2866. 2006
- 4) Holmes C et al. : Lancet **372** : 2132-2142. 2008
- 5) Arriagada PV et al. : Neurology **42** : 631-639. 1992
- 6) Gómez-Isla T et al. : Ann Neurol **41** : 17-24. 1997
- 7) Okamura N et al. : J Neurosci **25** : 10857-10862. 2005
- 8) Ojida A et al. : J Am Chem Soc **131** : 6543-6548. 2009
- 9) Wong DF et al. : J Nuc Med **51** : 6913-6920. 2010
- 10) Braak H and Braak E : Acta Neuropathol **82** : 239-259. 1991

(工藤幸司)

# アミロイドイメージングプローブ $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の アルツハイマー病早期診断における有用性の検討

東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野 岡村 信行, 古本 祥三, 杉 健太郎  
 邵 和, 谷内 一彦  
 東北大学サイクロトロン RI センター 田代 学, 岩田 錬  
 東北大学加齢医学研究所 老年医学分野 荒井 啓行, 古川 勝敏  
 東北大学未来医工学治療開発センター 工藤 幸司

## はじめに

老人斑および神経原線維変化の脳内への蓄積はアルツハイマー病 (AD) に特徴的な脳病理変化であり、臨床症状よりも先行して出現する。したがって老人斑を非侵襲的に検出するアミロイドイメージングは AD の早期診断にきわめて有用性が高く、導入する臨床施設が増えつつある。PET を利用したアミロイドイメージングでは、標的分子である老人斑への結合親和性に優れ、かつ脳血液関門透過性の高いプローブが要求される。これまでに蛋白質の二次構造である  $\beta$ -sheet 構造に結合親和性があり、分子量 300~400 程度で適度な脂溶性を有する低分子化合物がプローブとして臨床応用されてきた (図 1)。アミロイドイメージングを一躍有名にしたのは、米国ピッツバーグ大学の Klunk, Mathis 両博士によって開発された  $[^{14}\text{C}]\text{PIB}^{1)}$  であり、そのアミロイド病変検出感度の高さから、国内外の多くの臨床

施設で利用されている。このほか近年では、薬剤合成設備を有しない臨床施設へのデリバリー供給も可能な  $[^{18}\text{F}]\text{AV-1}$ ,  $[^{18}\text{F}]\text{AV-45}$ ,  $[^{18}\text{F}]\text{GE-067}$  などの  $^{18}\text{F}$  標識 PET プローブが続々と開発され、放射性薬剤としての承認をめざして臨床治験が進められている<sup>2)</sup>。

これまで我々は、株式会社ビーエフ研究所において開発されたアミロイドイメージング用プローブ  $[^{14}\text{C}]\text{BF-227}$  の臨床評価を実施し、AD 早期診断における有用性を報告した<sup>35)</sup>。本プローブは既存のプローブに比べて、高度に線維化した老人斑に対する結合選択性が高く、またプリオンや  $\alpha$ シヌクレイン蛋白の検出にも活用できるという特徴をもつ<sup>6,8)</sup>。今後アミロイドイメージング技術の普及をはかるには、 $^{18}\text{F}$  標識化あるいは SPECT 製剤化が必須である。そこで我々は、BF-227 を  $^{18}\text{F}$  標識に合わせて最適化した新規 PET プローブ  $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$  の臨床評価を行い、AD 診断における有用性を検討した。

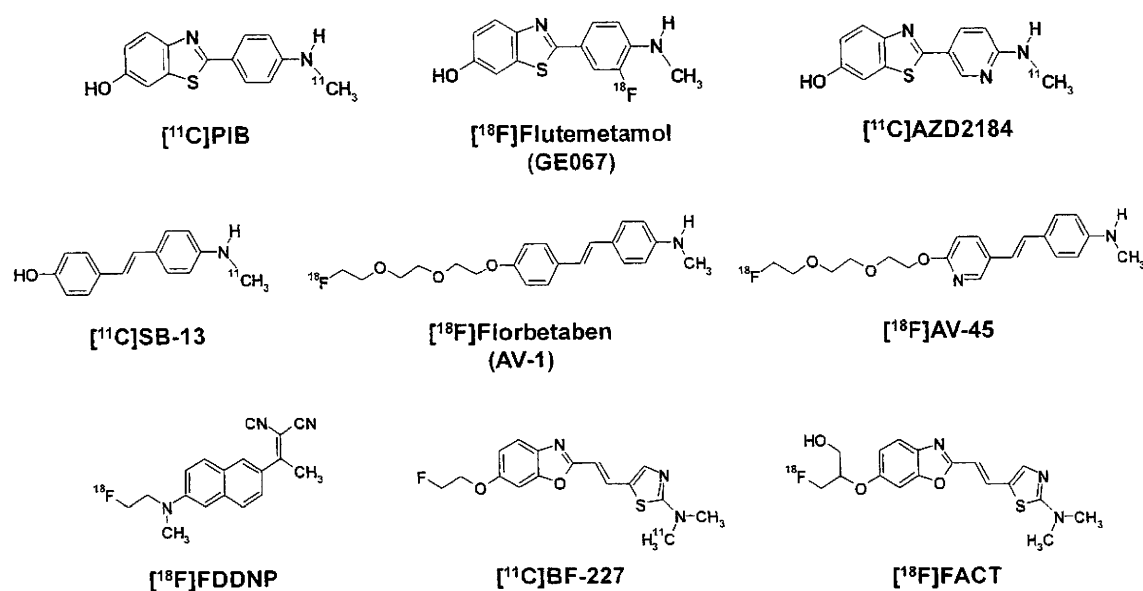


図 1 主なアミロイドイメージング用 PET プローブの化学構造式

対象と方法

対象は、健常高齢者 6 名（平均年齢 68 歳）および AD 患者 8 名（平均年齢 73 歳、平均 MMSE スコア 19.4 点）の計 14 名である。AD の臨床診断は、NINCDS-ADRDA による probable AD の基準に従った。PET スキャナーは SET-2400W（島津製作所製）を使用した。 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$  111~185 MBq を静注投与し、その直後か

ら 60~90 分間のダイナミックスキャンを実施した。各個人の MRI 画像を参照にして、脳各領域に関心領域 (ROI) を設定し、次に設定された ROI を PET 画像上に読み込み、SUV 値を収集した。大脳新皮質における SUV 値は、前頭葉、外側側頭葉、頭頂葉、側頭後頭葉の SUV 値の平均値とした。線維化アミロイドの沈着しない小脳皮質を参照領域として、投与後 40~60 分の平均 SUV 値の対小脳比 (SUVR) を算出した。ROI 解析には Dr.View/LINUX (AJS 株式会社製) を使用した。

結 果

健常高齢者、AD 患者の $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$  投与後の PET 画像（投与後 10-30 分の SUVR 画像）を図 2 に示した。AD 患者では健常高齢者に比べて大脳皮質の広範な領域で $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$  の高集積が観察された。 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$  投与後の時間放射能曲線を図 3 に示した。AD 患者では外側側頭葉における集積上昇を投与 10 分後から確認することができた。また外側側頭葉 SUVR は時間とともに上昇し、投与 40 分後にほぼ一定の値に達した（図 3 右）。 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$  投与後の外側側頭葉 SUVR 値は、健常高齢者 ( $1.06 \pm 0.06$ ) に比べて AD 患者 ( $1.24 \pm 0.06$ ) で平均 17% 上昇していた（図 4）。これは $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ （健常高齢者： $1.04 \pm 0.04$ 、AD 患者： $1.23 \pm 0.08$ ）の AD 患者外側側頭葉での上昇率（平均 18%）とほぼ同等であった（図 3）。また大脳皮質における平均 SUVR 値を算出した場合にも、健常高齢者 ( $1.08 \pm 0.04$ ) に比べて AD 患者 ( $1.23 \pm 0.07$ ) では平均 14% の上昇がみられ、BF-227 PET（健常高齢者： $1.06 \pm 0.04$ 、AD 患者： $1.21 \pm 0.08$ ）とほぼ同様の結果であった。健常高齢者における FACT 投与後 40-60 分の大脳皮質における SUVR の平

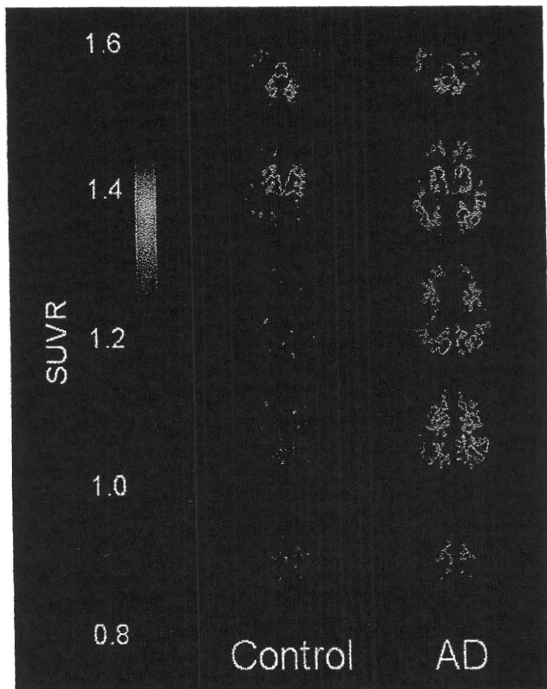


図 2 健常高齢者 (Control)、アルツハイマー病患者 (AD) の $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$  PET 画像（投与後 10-30 分の SUVR 画像）

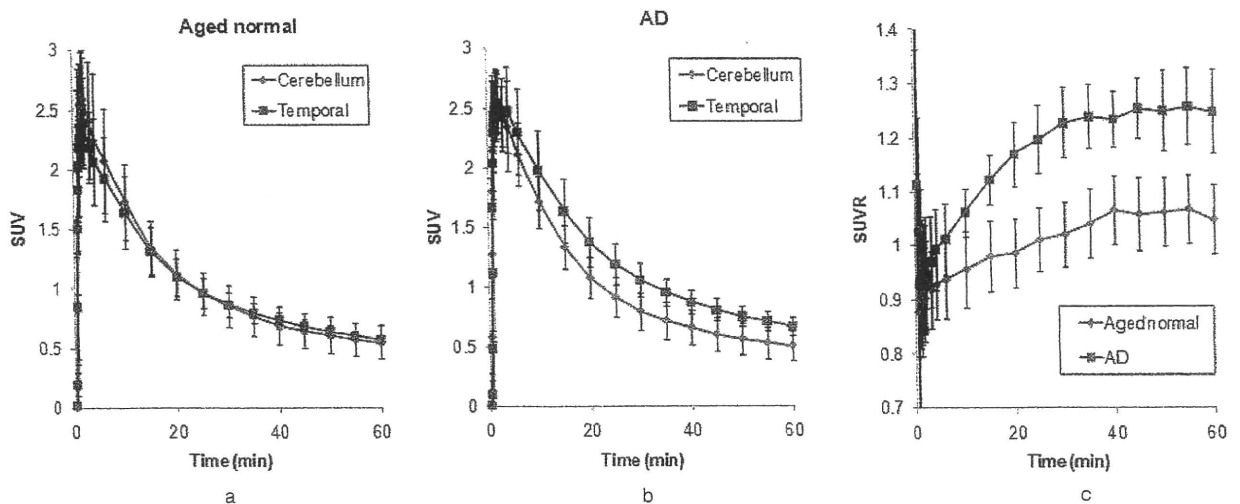


図 3  $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$  投与後の小脳、外側側頭葉における時間放射能曲線 (a: 健常高齢者 (Aged normal), b: アルツハイマー病患者 (AD)) と外側側頭葉 SUVR の経時変化 (c)

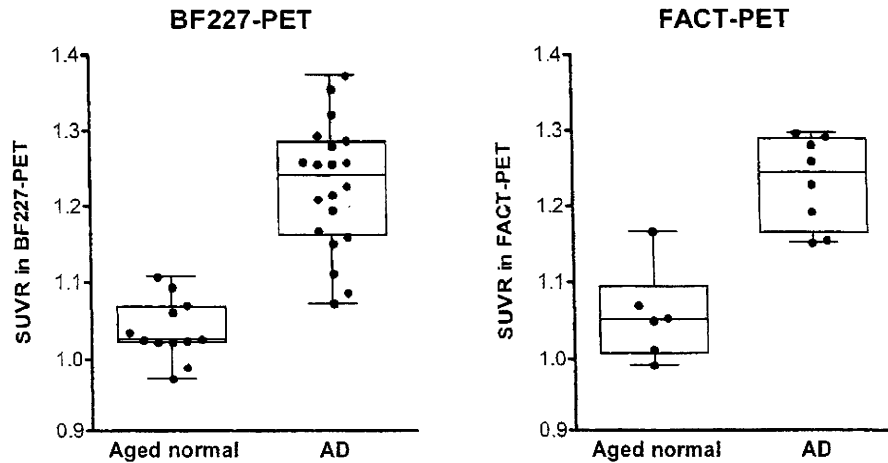


図4 投与後40-60分における健常高齢者 (Aged normal) およびアルツハイマー病患者 (AD) の外側側頭葉 SUVR 値の比較 (左: BF-227 PET, 右: FACT PET)

均+1.5SDに相当する1.14をカットオフ値に設定すると、AD群と健常高齢者群は感度・特異度ともに100%で鑑別可能であった。

#### おわりに

以上の結果から、 $^{18}\text{F}$ FACTを用いたPET検査が $^{11}\text{C}$ BF227 PETと同様にAD診断に有用であることを確認することができた。今回検討したAD患者は平均MMSEスコア19点とやや進行した症例ではあるが、より早期段階の患者を含む軽度認知障害 (MCI) の集団の中でも、AD患者と同様の脳皮質における集積上昇を約半数の症例で確認できている。したがってMCIの進行予後予測においても、 $^{18}\text{F}$ FACT PETは $^{11}\text{C}$ BF-227 PETと同様に臨床的有用性は高いと予想される。今後MCI症例の蓄積を重ね、さらなる検討をすすめたい。また、ほかの $^{18}\text{F}$ 標識PETプローブである $^{18}\text{F}$ BAY94-9172<sup>2)</sup>と比較した場合、AD患者の脳皮質における集積上昇率に関してはBAY94-9172 (57%)よりも劣っている。しかしながら脳皮質におけるSUVR値がピークに到達する時間は、BAY94-9172 (投与後90分以降)に比べてFACT (投与後40分以降)の方が速やかであった。これはFACTの正常組織からのwash outの速さに起因していると思われる、検査時間の短縮に有利な特性であると考えられた。

#### 参考文献

- 1) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-319
- 2) Rowe CC, Ackerman U, Browne W, et al. Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with  $^{18}\text{F}$ -BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* 2008;7:129-135
- 3) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, 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* 2007;48:553-561
- 4) Waragai M, Okamura N, Furukawa K, et al. Comparison study of amyloid PET and voxel-based morphometry analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2009;285:100-108
- 5) Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, et al. Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: Comparison to FDG-PET. *J Neurol* (in press)
- 6) Okamura N, Shiga Y, Furumoto S, et al. In vivo detection of prion amyloid plaques using  $^{11}\text{C}$ BF-227 PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (in press)
- 7) Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Okamura N, et al. In vitro characterisation of BF227 binding to alpha-synuclein/Lewy bodies. *Eur J Pharmacol* 2009;617:54-58
- 8) Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, et al. In vivo visualization of  $\alpha$ -synuclein deposition by  $^{11}\text{C}$ -BF-227 PET in multiple system atrophy. *Brain* (in press)