

PiB-PET 動態解析によるアミロイド測定における定量性と誤差伝搬

分担研究者 千田道雄¹⁾

研究協力者 西尾知之¹⁾、山根登茂彦¹⁾、安達和彦²⁾、中川祐介²⁾、上田亮輔²⁾

1) 先端医療センター 2) 神戸大学大学院工学研究科

研究要旨

¹¹C-PiB による PET ダイナミックスキャンのとくに早期相において、投与された放射能の多くが視野外放射線源として脳 PET 画像の定量性に影響する可能性があるため、ファントムを用いて定量測定の誤差を測定し、その誤差が動態解析で得られる分布体積比 (distribution volume ratio, DVR) に及ぼす影響を検討した。また、脳組織の時間放射能曲線 (time-activity curve, TAC) には統計雑音が含まれ、とくに画素単位のパラメトリックイメージの作成で問題となるため、雑音が動態解析によってどのように拡大するかを検討した。その結果、視野外からの放射線は PET カメラと動態解析法によりまた対象脳内部位により DVR に影響すること、統計雑音は動態解析法に依存して DVR 値にバイアスを与えることがわかった。

A. 研究目的

¹¹C-PiB を用いた脳のアミロイド PET イメージングでは、通常投与 50-70 分後の後期相の PET 画像にて大脳皮質への集積を評価することが多いが、投与時点からのダイナミックスキャンで得られた 70 分間のデータを用いて動態解析をおこなえば、さらに詳細な定量評価が可能となる。しかし、動態解析での分布体積比 (distribution volume ratio, DVR) は、様々な要因によって誤差を生じうる。本研究では、近年の PET カメラの主流である 3 次元収集で特に問題となる視野外放射線と、PET 画像に元々含まれる統計雑音について検討した。視野外放射線については、¹¹C-PiB 投与後の経時的な全身分布データに基づくファントム実験にて PET 画像への誤差を推定し、これが DVR 値へどう伝搬するかシミュレーションをおこない検討した。また統計雑音については、雑音のモデル化をおこないピクセルベースの解析に対する誤差の伝搬を検討した。

B. 研究方法

(1) 視野外放射線のファントム実験

PET カメラは Siemens Biograph Hi-ReZ を使用し、ダイナミックスキャンにおける超早期相

1-2 分、早期相 10 分および後期相 50 分の 3 時点における放射能分布を 4 つのファントム (A:脳、B:頸部、C:胸部、D:上腹部) にて模擬した。脳は 16cm φ × 15cm 円筒型ファントム (A) を視野内に配置し、足側へ向かって順に、頸部を模擬した生理食塩水バック (500ml × 3) (B)、胸部を模擬した NEMA IEC Body ファントム (C)、上腹部を模擬した 15cm φ × 20cm 円筒型ファントムを横向きに (D)、それぞれ配置した (図 1)。

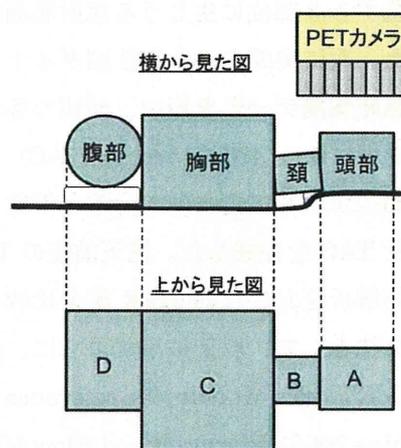


図1:ファントムの配置

ファントムに封入する放射能は、¹¹C-PiB 全身ダイナミックスキャンのデータ (図 2) から 555MBq

投与を想定した場合の放射能を算出し、以下のよう
に設定した。:

超早期相 (1-2min) : A 33MBq, B 18MBq, C
160MBq, D 93MBq.

早期相 (10min) : A 19MBq, B 12MBq, C 56MBq,
D 90MBq.

後期相 (50min) : A 3MBq, B 1MBq, C 7MBq, D
15MBq.

視野外放射線による誤差を検討するため、頸部・
胸部・上腹部のファントム (B,C,D) を置かない場
合と比較した。

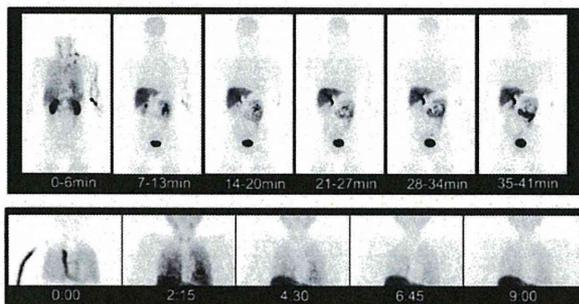


図2: PiB 投与後 40 分まで(上)と 11 分まで(下)の
躯幹部ダイナミックスキャン画像

(2) 視野外放射線の動態解析への影響

ファントム実験結果に基づいて、PET カメラ視野
内の足側 (小脳)・中心 (前頭葉の大部分)・頭側 (頭
頂葉) に位置する 3 部位に生じる放射能測定の影響
を推定した。次に実際の ^{11}C -PiB 脳ダイナミック
スキャンの臨床実測データを用い、前述の各部位の
時間放射能曲線 (time activity curve, TAC) に、上
で得られた誤差がすでに含まれていると仮定し、こ
れを補正した TAC を作成した。補正前後の TAC デ
ータにて動態解析をおこない DVR 値を比較した。
動態解析の方法として、以下に示すように、モデル
解析である MRTM2 (Multilinear reference tissue
model 2, Ichise 2003; J Cereb Blood Flow Metabol
23: 1096-1112) と、グラフ解析である LGAR (Logan
graphical analysis with reference tissue, Logan
1996; J Cereb Blood Flow Metabol 16: 834-840)
を用いた。

MRTM2 法:

$$C_i'(T) = \gamma_1' \left(\int_0^T C_r(t) dt + \frac{C_r(T)}{k_2'} \right) + \gamma_2' \int_0^T C_i'(t) dt$$

LGAR 法:

$$\frac{\int_0^T C_i(t) dt}{C_i(T)} = DVR \left[\frac{\int_0^T C_r(t) dt + \frac{C_r(T)}{k_2'}}{C_i(T)} \right] + b$$

(3) 統計雑音の動態解析への影響

実際の ^{11}C -PiB ダイナミックスキャンの臨床実測
データを用いて、まず元の放射能画像の各画素に対
して個別に動態解析を行い、各画素に対する DVR
値を推定して DVR パラメトリック画像 (「original」
と表記) を作成した。パラメトリック画像ではアミ
ロイド β 蓄積の空間分布の詳細な評価が可能となる
一方で、画素毎の TAC データに含まれる統計雑音
の影響を受ける。統計雑音の大きさ (標準偏差) は、
放射能画像の ^{11}C -PiB 高集積領域 ($DVR > 1.5$) と
低集積領域 ($DVR \leq 1.5$) に対して、円形の関心領
域 (Region of Interest, ROI) を設定して得た実測
TAC データと、動態解析にて実測 TAC データにカー
ブフィットして得たフィット TAC データの差 (百
分率) でモデル化した。画素毎の TAC データにモ
デル化した統計雑音を付加して、DVR パラメトリ
ック画像 (「add. noise」と表記) を作成した。統計
雑音による影響は、「original」と「add. noise」の
DVR パラメトリック画像のピクセル毎の差 (Δ
DVR) から評価した。

(倫理面への配慮)

J-ADNI プロジェクトおよび PiB 躯幹部ダイナミック
スキャンは、倫理委員会の承認を得て研究を開始
し、被験者からは、本研究のような解析にデータが
用いられることも含めて、インフォームドコンセ
ントを得ている。また、データは匿名化後に解析を行
った。

C.研究結果

(1) ファントム実験

各条件にて収集したファントム画像の各スライス中心に直径 10cm の円形関心領域 (region of interest, ROI) を設定し、ROI 内平均値を求めてスライスごとにプロットして比較した。視野外放射線がない状態では、視野内のファントム画像における各スライスの ROI 値はほぼ一定の値であった。視野外放射線がある状態では、超早期相 1-2 分の場合、視野外放射線に近い足側で平均+1.0%、視野中心付近で平均+3.5%、視野外放射線から遠い頭側で平均+3.0%となった。早期相 10 分の場合、同様に足側から頭側へ順に平均+1.5%、+2.0%、+1.5%となり、後期相 50 分の場合では、平均+1.0%、+0.5%、+1.0%となった (図3)。

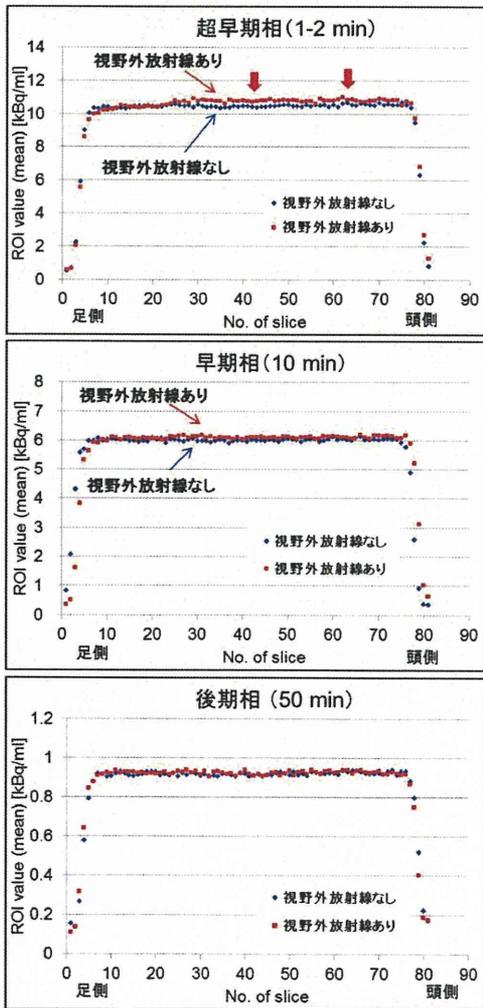


図3:円筒ファントムの放射能測定値に与える視野外放射線の影響

(2) 視野外放射線の動態解析への影響

小脳・前頭葉・頭頂葉の ROI の臨床実測 TAC が、視野外放射線によって、ファントム実験で得られた値だけ真値よりも過大評価されていると仮定して、補正 TAC を得た。

補正前後の TAC から前頭葉および頭頂葉の DVR 値を推定した結果、実測 TAC を用いた場合に対して、補正 TAC を用いた場合の DVR 値が増加した。(過小評価していることがわかった)。DVR 値の増加率は、前頭葉、頭頂葉において、MRTM2 ではそれぞれ+2.18、+1.04%、また LGAR ではそれぞれ+0.99、+0.09%となり、グラフ解析では影響が小さかった (表1, 2)。

	補正前	補正後	%difference
前頭葉	2.27	2.32	2.18
頭頂葉	1.61	1.63	1.04

表1:MRTM2法(モデル解析)におけるDVR値の補正結果

	補正前	補正後	%difference
前頭葉	2.39	2.42	0.99
頭頂葉	1.71	1.71	0.09

表2:LGAR法(グラフ解析)におけるDVR値の補正結果

(3) 統計雑音の動態解析への影響

DVR パラメトリック画像は、モデル化した統計雑音を付加することで画質が劣化し、ざらつきの多い「noisy」な画像となった。統計雑音を付加したことによる DVR 値への影響は、高集積領域で Ave. = +0.0315, S.D. = 0.475, 低集積領域で Ave. = +0.0656, S.D. = 0.111 となり、統計雑音の影響により DVR 値に正のバイアスが生じる結果を得た。

DVR 値に生じるバイアスについて、各ピクセルの Δ DVR 値を DVR 値に対してプロットした散布図を作成した (図4)。DVR- Δ DVR 散布図から、DVR 値が高値になる程、統計雑音の影響が顕著となった。以上から、高集積領域では低集積領域に比べノイズが拡大することが分かった。

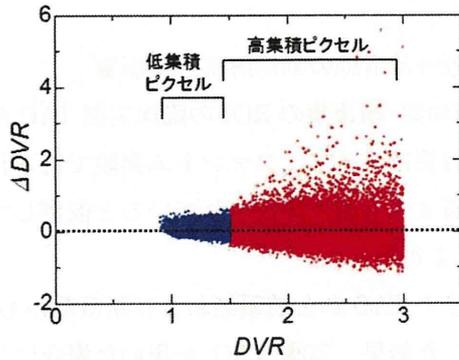


図4: DVR- Δ DVR 散布図

D. 考察

^{11}C -PiB 全身ダイナミックスキャンデータに基づき、より詳細なファントム実験をおこなうことによって、臨床に近い状態が再現できた。視野外放射線が存在することにより視野内での放射能測定値は部位によって不均一な誤差を生じる結果となった。この原因として、各検出器に入射する視野外放射線の分布が不均一となり正確な補正がおこなわれないことが考えられる。この誤差の程度は投与放射線量や PET カメラの機種にも依存する。

シミュレーションの結果、視野外放射線による TAC データの誤差は、動態解析で得られる DVR 値へ伝搬することが示唆された。この原因としては、リファレンスとなる小脳付近とターゲットとなる前頭葉や頭頂葉とで誤差が異なると相殺されないためと考えられ、対象部位によって誤差伝搬の程度が異なる。動態解析手法にも依存し、超早期相のデータをあまり使用しないグラフ解析 (LGAR) では視野外放射線による影響が DVR 値にあまり伝搬しないことがわかった。

ピクセル解析では、統計雑音の付加で DVR パラメトリック画像の画質が劣化するだけでなく、DVR 値の算出にモデル解析 MRTM2 を用いた場合、各画素の DVR 値に正のバイアスが生じ、DVR 値が高いほど拡大するという結果を得た。

E. 結論

^{11}C -PiB ダイナミックスキャンにおける視野外放射線や、PET 画像の統計雑音による誤差が、動態解

析での DVR 値に伝搬することが示唆された。

^{11}C -PiB 動態解析での定量性は、投与放射線量のみならず、対象とする脳の部位や動態解析手法、さらには PET カメラの機種にも依存する。統計雑音については、ピクセル解析の場合、統計雑音の影響で DVR パラメトリック画像の画質が劣化するだけでなく、各画素の DVR 値にバイアスが生じることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) Nishio T, Ikari Y, Shimizu K, Nagai H, Senda M. Effect of body activity on the brain PET quantitative capability in the early phase of ^{11}C -PiB dynamic scans. SNM 2011 (Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine) 2011.6.7, San Antonio, Texas, USA
 - 2) Adachi K, Senda M, Nakagawa Y, Ikari Y, Nishio T, Shimizu K, Yamane T. PiB-PET follow-up study by trial parametric imaging of distribution volume ratio. SNM 2011 (Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine) 2011.6.7, San Antonio, Texas, USA.
 - 3) 安達和彦、千田道雄、中川祐介、井狩彌彦、西尾知之、清水敬二、山根登茂彦：「PiB-PET 長期追跡研究における DVR パラメトリック画像と SUVR 画像の比較」 第 51 回日本核医学会学術総会、筑波、2011.10.28
 - 4) 安達和彦、千田道雄、中川祐介、井狩彌彦、西尾知之、清水敬二、山根登茂彦：「PiB-PET パラメトリック画像における MRTM2, SRTM2, LGAR と SUVR の比較」 第 51 回日本核医学会学術総会、筑波、2011/10/28

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

[¹¹C]AZD2184 によるアミロイドイメージング

In vivo detection of amyloid deposition using [¹¹C]AZD2184 PET

分担研究者 須原哲也¹⁾

研究協力者 島田 斉¹⁾、篠遠 仁¹⁾、平野成樹¹⁾、樋口真人¹⁾、伊藤 浩¹⁾

1) 放射線医学総合研究所分子イメージングセンター

研究要旨

Alzheimer 病 10 例、前頭側頭型認知症 1 例、軽度認知機能障害 5 例、健常高齢者 9 例を対象に、[¹¹C]AZD2184 PET を用いて脳内アミロイド沈着を評価した。健常群の 9 例中 2 例、MCI 群と AD 群の全例で、楔前部から頭頂連合野等において高度な Aβ 沈着を認めた。過去の [¹¹C]PiB PET によるアミロイドイメージングと比較すると、白質の非特異結合が少なく、前頭葉の集積も比較的低い傾向を認めた。[¹¹C]AZD2184 は、[¹¹C]PiB とは集積のパターンに違いがみられ、異なる病理変化を捉えている可能性が示唆された。

A. 研究目的

[¹¹C]2-[6-(methylamino)pyridin-3-yl]-1,3-benzothiazol-6-ol ([¹¹C]AZD2184)は、アミロイドβ 蛋白(Aβ)に高い親和性を有し、脳組織における非特異的結合が比較的小さいことが予備的な研究で示されている。本研究では、[¹¹C]AZD2184 PET を用いて各種認知機能障害患者ならびに健常高齢者の脳内アミロイド沈着を測定し、[¹¹C]AZD2184 の特徴を検討した。

B. 研究方法

対象は Alzheimer 病(AD)10 例、前頭側頭型認知症(FTD)1 例、軽度認知機能障害(MCI)5 例、健常高齢者(HC)9 例。本研究の実施に当たっては、放射線医学総合研究所の研究倫理審査委員会より承認を得た。また全被験者に口頭と書面による説明を行い、本人ないしは家族から研究に参加する旨の同意書を書面で頂いた。

[¹¹C]AZD2184(以下 AZD)を約 370MBq 静脈投与し、島津社製 Eminence で 90 分間のダイナミックスキャンを施行した。小脳皮質を参照領域として、投与後 20-40 分、30-50 分、40-60 分の PET 加算データに基づき SUVR 画像(SUVR₂₀₋₄₀, SUVR₃₀₋₅₀,

SUVR₄₀₋₆₀)作成をおこない、更に Non-invasive Logan plot 解析により、全脳各ボクセルの分布容積(DV)と対小脳比(DVR)を推定し、SUVR ならびに DVR を局所の Aβ 沈着の指標とした。

空間的標準化を行った SUVR 及び DVR 画像上に、WFU pickatlas を用いて、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉皮質、楔前部に VOI を置き、同部位の SUVR 値、DVR 値を算出した。各大脳皮質の加重平均として、大脳皮質平均 SUVR 値、DVR 値を算出した。各 VOI の SUVR 値(20-40, 30-50, 40-60 分)は、同一 VOI の DVR 値との相関係数を求めた。

更に AZD 集積陰性 HC 症例(n = 7)と AZD 集積陽性 AD 症例(n = 10)の DVR 画像を用いて、SPM5 による parametric mapping を行い、HC 群と比較し AD 群において有意に AZD の集積が高い部位を推定した。また異なる研究プロトコールで PiB PET を撮像した HC 及び AD 症例(※AZD の症例とは異なる被験者)の中から、症例数、年齢、性別、認知機能(MMSE、FAB、NPI、CDR)をマッチさせた PiB 集積陰性 HC(n = 7)と PiB 集積陽性 AD 症例(n = 10)の DVR 画像を用いて、AZD と同様の SPM5 による parametric mapping を行い、AZD の結果と比較した。

C. 研究結果

HC 群の 9 例中 2 例、MCI 群と AD 群の全例で、楔前部から頭頂連合野等において高度な A β 沈着を認めた[Figure 1]。SUVR 値と DVR 値の比較では、SUVR30-50 が最も DVR 値との相関が良好(大脳皮質平均: $R^2 = 0.925$)であり、AZD 集積の有無に関しても、SUVR 画像を用いた視覚判定と DVR 値による定量解析の結果はよく一致した。

SUVR 画像の視覚判定では、過去の ^{11}C PiB PET によるアミロイドイメージングと比較し、白質の非特異結合が少なく、前頭葉の集積も比較的低い傾向を認めた[Figure 2]。AD 患者の死後脳を用いた autoradiography による検討でも、AZD は相対的に前頭葉の集積が低く、楔前部の皮質に集積が高く、白質の集積が低い傾向を認めた。さらに AZD の集積は A β の免疫染色の分布とよく一致する事も確認された[Figure 2]。

AZD 陰性 HC と AZD 陽性 AD の parametric mapping の結果と、異なる研究プロトコールで PiB PET を撮像した PiB 陰性 HC と PiB 陽性 AD の parametric mapping の結果を比較すると、AZD では前脳底部の集積が低く、楔前部から頭頂連合野にかけての集積が相対的に高い傾向にあった[Figure 3]。

D. 考察

AZD PET は、投与後 30-40 分から 20 分間程度の撮像時間で、HC と AD 間を容易に弁別できる良好なコントラストの画像が得られると考えられ。

PiB PET においては白質の非特異集積が高い事が知られている。AZD PET は PiB PET と比較し、白質の非特異集積が低かった。AD 患者や MCI 患者の経時的な PiB PET の観察において、しばしば白質の近傍より皮質側に広がるように PiB 集積が広がる症例が散見される。これは一部の AD 患者において、A β 集積が白質近傍部から皮質へ向けて進展する症例があることを示唆しているものと思われる。AZD PET は白質の非特異集積が乏しい為、このような症例においてもより早期から病的変化を捉える

事が可能であると考えられた。

さらに AD 患者において PiB は前頭葉の集積が高く、これはおもに diffuse plaque などの immature plaque への高い結合能に負うと考えられている。AZD PET の集積は前脳底部で低く、楔前部から頭頂連合野にかけて高い傾向を認めた。同様の傾向は autoradiography による検討でも明らかであった。AZD PET と PiB PET の集積分布の差異は、結合する plaque の性状の違いに起因する可能性が考えられる。すなわち、AZD は PiB と異なり、diffuse plaque への結合が比較的 low、cored plaque への結合が相対的に高い可能性が考えられた。今後同一被験者における AZD PET と PiB PET の直接比較や、死後脳を用いた AZD と PiB の結合する plaque 性状の異同等について検討する必要があると考えられた。

E. 結論

^{11}C AZD2184 PET によるアミロイドイメージングは、 ^{11}C PiB PET とは集積パターンに差異があり、異なる病理変化を捉えている可能性が示唆された。

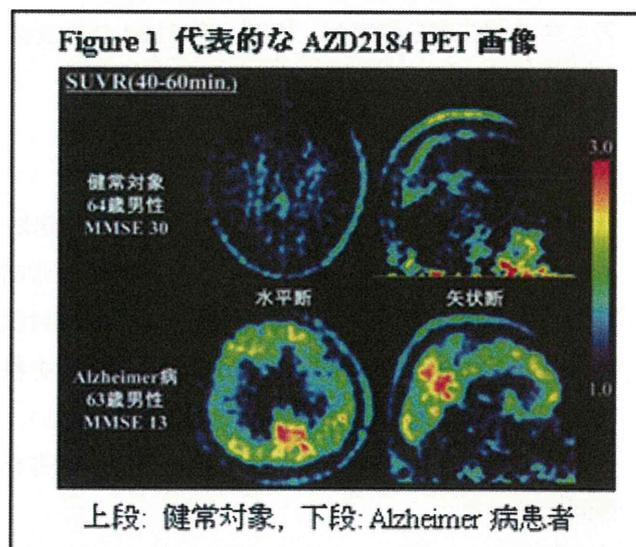
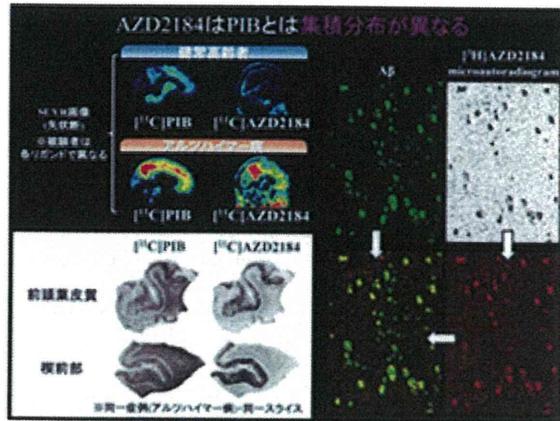
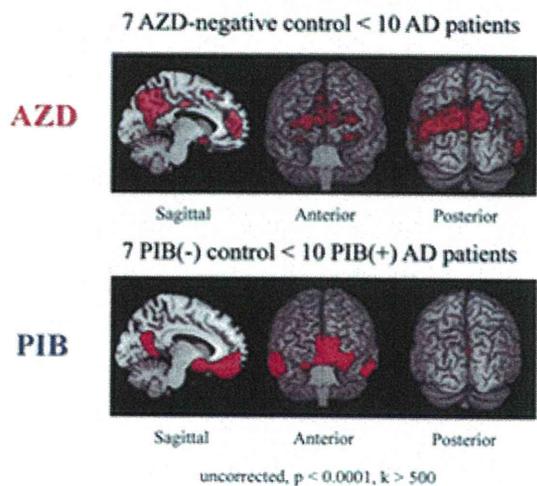


Figure 2 autoradiography による比較



AZD2184 と PiB は集積分布が異なる。

Figure 3 parametric mapping による比較



uncorrected, $p < 0.0001$, $k > 500$

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato K, Fukushi K, Shinotoh H, Shimada H, Tanaka N, Hirano S, Irie T. A short-scan method for k_3 estimation with moderately reversible PET ligands: Application of irreversible model to early-phase PET data. *NeuroImage*. 2011;59(4):3149-3158.
- 2) 伊藤 浩、島田 斉、篠遠 仁、高野晴成、小高文聰、須原哲也：新規アミロイドイメージング用トレーサー $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ による認知症病態の検討 *精神薬療研究年報* 2011;43:15-16
- 3) 篠遠 仁：脳のアミロイドを測る アルツハイマ

ー病の分子イメージング *Brain Medical* 2011; 23: 23 (235)-28 (240)

- 4) 篠遠 仁：Alzheimer 病 - バイオマーカーの变化とその意義 - *神経治療学* 2011;28: 613-615
- 5) 島田 斉：脳の体積を測る Voxel-based morphometry. *Brain Medical*. 2011;23:35-41
- 6) Sekine M, Maeda J, Shimada H, Nogami T, Arakawa R, Takano H, Higuchi M, Ito H, Okubo Y, Suhara T. Central Nervous System Drug Evaluation Using Positron Emission Tomography. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2011;9:9-16.

2. 学会発表

- 1) 篠遠 仁：AD の診断と治療 - 最近の知見 - 東葛神経疾患フォーラム、浦安、2011.11.10
- 2) 篠遠 仁：機能画像からみた認知症の脳内コリン作動性神経の病態と治療の効果 *Science Meeting 2011*、日本橋、2011.10.15
- 3) 篠遠 仁：認知症画像診断の最近の進歩 第8回千葉北総神経放射線研究会、千葉、2011.7.1
- 4) 篠遠 仁：パーキンソン病及び関連疾患の機能画像—最近の話題— 第17回北海道パーキンソン病研究会、札幌、2011.6.25
- 5) 篠遠 仁：CNS Expert Meeting in Kyoto、京都リサーチパーク、2011.6.18
- 6) 島田 斉：分子イメージング技術による精神・神経疾患の診断研究『認知症とアミロイドイメージング、分子イメージングの新たな展開』第51回日本核医学会学術総会、筑波、2011.11.28
- 7) 島田 斉：今日好きになり明日から使える分子イメージングの話-Neuroimaging up to date, and near future- 浜田圏認知症研究会、島根、2012.3.3
- 8) 島田 斉、篠遠 仁、黒瀬暁子、平野成樹、森 崇明、桑原 聡、須原哲也：VSRAD のアルゴリズム変更が解析結果に及ぼす影響 第1234回千葉医学会例会 第29回神経内科教室例会、千葉、2011.12.3

- 9) 篠遠 仁、島田 斉、平野成樹、森 崇明、江口 洋子、高野晴成、須原哲也：VSRAD 次期バージョンの臨床評価 第 30 回日本認知症学会 タワーホール船堀、東京、2011.11.12
- 10) 島田 斉、篠遠 仁、平野成樹、森 崇明、江口 洋子、田中典子、佐藤康一、小高文聰、藤原広臨、木村泰之、桑原 聡、高野晴成、伊藤 浩、須原哲也： ^{11}C AZD2184 PET によるアミロイドイメージング 第 30 回日本認知症学会、タワーホール船堀、東京、2011.11.11
- 11) 島田 斉、篠遠 仁、平野成樹、森 崇明、佐藤康一、田中典子、高野晴成、伊藤 浩、須原哲也： ^{11}C AZD2184 PET によるアミロイドイメージング 第 51 回日本核医学会学術総会、筑波、2011.10.28
- 12) 伊藤 浩、島田 斉、篠遠 仁、高野晴成、小高文聰、須原哲也、岡村信行、谷内一彦： ^{18}F FACT による脳内アミロイド蓄積の評価 ^{11}C PiB との比較 第 51 回日本核医学会学術総会、筑波、2011.10.28.
- 13) 篠遠 仁、森 崇明、島田 斉、平野成樹、田中典子、佐藤康一、入江俊章、江口洋子、伊藤 浩、須原哲也： ^{11}C PiB PET の縦断的研究 - 健常高齢者、軽度認知障害、アルツハイマー病における変化 - 第 51 回日本核医学会学術総会、筑波、2011.10.29
- 14) Shinotoh H, Shimada H, Hirano S, Miyoshi M, Sato K, Tanaka N, Fukushi K, Irie T, Eguchi Y, Ito H, Suhara T. Longitudinal ^{11}C PiB PET study in healthy elderly persons, patients with mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International conference on Alzheimer's disease, Paris, France, July 18, 2011.
- 15) 島田 斉、篠遠 仁、平野成樹、森 崇明、佐藤康一、田中典子、黄田常嘉、桑原 聡、福士 清、入江俊章、伊藤 浩、須原哲也：アミロイド沈着は認知症を伴うレヴィ小体病の海馬傍回萎縮を促進する 第 16 回認知神経科学会学術集会、北九州、2011.10.23
- 16) 島田 斉： ^{11}C PIB PET の定量解析 新規定量解析法 (TPSS 法) による Parametric Imaging 第 1 回核医学画像解析研究会、千葉、2011.11.14
- 17) H. Shimada, S. Hirano, H. Shinotoh, K. Sato, N. Tanaka, T. Ota, M. Asahina, A. Akiyo, H. Ito, K. Fukushi, S. Kuwabara, T. Irie, T. Suhara. Dementia with Lewy bodies can be well-differentiated from Alzheimer's disease by measurement of brain acetylcholinesterase activity by PET, XIX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Shanghai, 2011.12.13
- 18) 島田 斉、篠遠 仁、黒瀬暁子、平野成樹、森 崇明、桑原 聡、須原哲也：VSRAD のアルゴリズム変更が解析結果に及ぼす影響 第 41 回神経放射線学会、伊勢志摩、2012.02.02
- 19) 伊藤 浩、島田 斉、篠遠 仁、高野晴成、関 千江、生駒洋子、川口拓之、田桑弘之、須原哲也：異なるアミロイド測定用トレーサーによる脳内アミロイド蓄積の評価 第 23 回日本脳循環代謝学会総会、東京、2011.11.
- 20) Hiroshi Ito, Hitoshi Shinoto, Hitoshi Shimada, Kazuhiko Yanai, Nobuyuki Okamura, Harumasa Takano, Fumitoshi Kodaka, Yoko Eguchi, Makoto Higuchi, Toshimitsu Fukumura, Tetsuya Suhara: Amyloid Imaging in Alzheimer Disease Using PET with ^{18}F Fact: A Neuritic Plaque Imaging?, Brain 2011, Barcelona, 2011.05

G. 知的財産権の出願・登録状況 (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 |

[¹⁸F]FACT を用いたアルツハイマー病診断における定量法の検討

分担研究者 田代 学¹⁾

研究協力者 志田原美保^{1,5)} 岡村信行²⁾ 古川勝敏³⁾ 古本祥三^{1,2)} 平岡宏太良¹⁾
船木善仁¹⁾ 四月朔日聖一¹⁾ 三宅正泰¹⁾ 富田尚希³⁾ 石川洋一¹⁾
岩田 錬¹⁾ 田村 元⁵⁾ 工藤幸司⁴⁾ 荒井啓行³⁾ 谷内一彦^{1,2)}

- 1) 東北大学サイクロトロン・RI センター 2) 同大学院医学系研究科機能薬理学分野
3) 同加齢医学研究所 加齢老年医学分野 4) 同未来医工学治療開発センター
5) 同大学院医学系研究科医用物理学分野

研究要旨

アミロイドイメージング薬剤[¹¹C]BF-227 の有用性が様々な臨床研究で示されてきた一方で、その高い脂質結合性による脳内白質集積は問題とされてきた。東北大学において独自に開発された[¹⁸F]fluorinated amyloid imaging compound of Tohoku University ([¹⁸F]FACT)は、[¹¹C]BF-227 に比較して脂質結合性が低くなるよう設計された薬剤である。本研究では、[¹⁸F]FACT の脳内動態を明らかにするとともに、全身の体内分布および内部放射線被曝の評価を行った。動脈採血データを用いた解析により、Logan 法、SUV および SUVR を用いた評価が可能であることが示された。また、[¹⁸F]FACT の体内分布を検討した結果、肝臓からの排泄が主であることが確認でき、[¹⁸F]FACT の内部被曝線量は、今回の平均投与量 160MBq において 2.93 mSv と推定され、[¹⁸F]FACT PET における内部被曝線量は临床上妥当な範囲と考えられた。

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加しており、アルツハイマー病 (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る。[¹¹C]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る。これまでの日本人を対象とした数々の臨床研究によって、軽度認知障害 (MCI)かアルツハイマー病 (AD) へのコンバーターの予測において、[¹¹C]BF-227 PET の感度や特異度が FDG PET や MRI voxel-based morphometry よりも優れていることがすでに報告されている。種々の voxel-by-voxel 解析においてもそうした所見が再現性をもって確認されている (論文 1)。また、最近では、脳だけでなく、家族性全身性アミロイドーシス患者の心筋アミロイド沈着を画像化することにも成功し、アミロイドイメージングの新たな可能性も開拓した (論文 2)。このように、[¹¹C]BF-227 の有用性は着実に確認されつつあるといえる。

一方、[¹¹C]BF-227 の強い脂質への親和性は高い白質集積の原因となっており、その薬物動態解析を

複雑にしていると考えられたため、脂質結合性を低くした薬剤の開発も期待されていた。東北大学では、そのような性質をそなえた独自の放射性薬剤の開発を進めてきており、新たに開発された F 標識化合物である[¹⁸F]fluorinated amyloid imaging compound of Tohoku University ([¹⁸F]FACT)を用いた臨床試験を実施した (図 1)。[¹⁸F]FACT では、[¹¹C]BF-227 に比較して白質集積が低い画像を得ることができるものと期待された。その評価のために、[¹⁸F]FACT の動態について、高齢健常者および AD 患者を対象として、コンパートメント・モデル、グラフィック解析法、SUV などの解析法を用いて評価を行い、short scan に適した撮影時間を探索することも目標とした。

F 標識化合物を用いた PET 検査では放射線被曝が相対的に増加する傾向にある。従ってルーチンの臨床検査を想定した場合、内部被曝の評価が重要となる。PET 検査における内部被曝は、体内に投与した放射性同位元素による被曝のことであり、体内に分布した放射性薬剤から放出される放射線が放射性感受性の高い臓器に吸収されること (及びそのリス

ク)を指す。PET 検査終了後も放射性同位元素が体内に残るため、内部被曝を考える場合には、放射性同位元素が減衰もしくは体外に排泄されるまでの間に引き起こされる全ての放射線のエネルギー吸収を線量として評価する。主要なアミロイドイメージング用放射性薬剤の人体での内部被曝線量は 2008 年以降に報告されてきたが (例: $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$: $4.74\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{AV-45}$: $19.3\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)、東北大で開発された放射性薬剤 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ についてはヒトにおける報告がなかったため、今回内部被曝線量についての検討を行った。

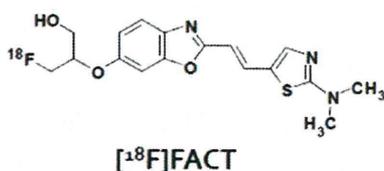


図 1 FACT の分子構造

B.研究方法

本研究において、AD 患者 10 名 (平均年齢 75.1 歳) および健常者 10 名 (平均年齢 68.7 歳) を対象として臨床試験を実施した。対象者に $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ を経静脈投与 (平均 185.2MBq 程度) 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 60 分間または 90 分間、23 フレームとした (10 sec \times 12、60 sec \times 2、120 sec \times 1、240 sec \times 1、300 sec \times 7 または \times 10)。また、平行して動脈から連続採血を行った (10 sec \times 12、20sec \times 3、その後各 4、5、7.5、10、15、20、30、40、50、60 min \times 1、一部の症例において 70、80、90 min \times 1)。同時に投与後 2、5、15、30、60、90 分での未変化体率を測定し、各人のデータを用いて血漿時間放射能曲線の補正を行った。同一被験者で撮影された MRI-T1 画像 (1.5 T: 解像度: x,y,z= 0.86, 0.86, 2.0 mm) 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。AD の一症例において、 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ と $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の両方で測定を実施した。

血漿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 SUV と対小脳比 SUVR とを比較した。さらに、1 tissue compartmental model (1TM) および 2 tissue compartmental model (2TM) と Simplified Reference Tissue Model (SRTM) に基づいた計算も行い、それらの結果との比較を行った。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。

体内動態と内部被曝線量評価においては、男性 3 名、女性 3 名 (平均年齢 76.3、身長 146~175cm、体重 39~74kg) の計 6 名の高齢健常者に対して被曝線量の算出を目的とした全身 PET 検査を行った。 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ を平均 160.8MBq 投与し、2 分後から 2D mode にて合計 4 回 emission 測定を行ない、併せて 2 回の採尿を行った (図 2)。また、全身 MRI (1.5T) を PET 測定後 1 週間以内に行った。被曝線量評価には MIRD 法を用いた。4 回の全身 PET 画像それぞれに MRI を参照しながら各線源臓器に関心領域を設定し、標準人 (男性 70kg、女性 56kg) の臓器体積をもとに、各臓器の蓄積放射能を算出し、標的臓器における吸収線量 (単位 Gy/MBq) および実効線量 (単位 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$) を算出した。

(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実施された。対象となった患者および健常被験者には、文書を用いて研究内容および実際の検査内容を詳しく説明をした後に、文書による同意を得てから各検査を実施した。

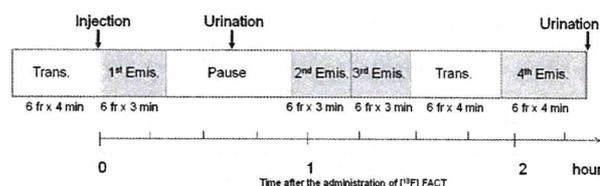


図 2 内部被曝線量評価のための測定プロトコル

C.研究結果

まず、 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ と $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の両方で測定を実施できた AD の同一症例における結果を示す (図 3)。予想通り、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ では $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ よりも

白質 (図 3 中、swm) 集積が弱い傾向があることが示され、大脳皮質 (tmpocc) および小脳 (crbl) においては washout が早くなる傾向が示された。

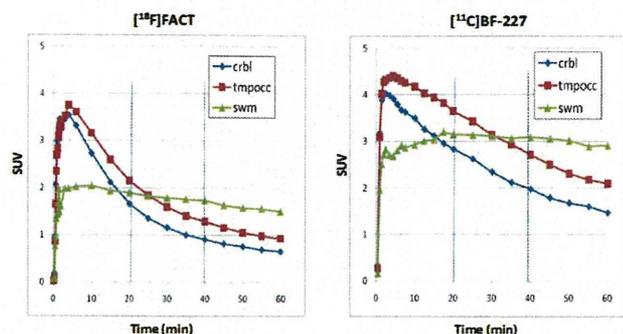


図 3 [18F]FACT と [11C]BF-227 の比較

[18F]FACT 検査における血漿および脳組織の TAC において、AD 患者では大脳皮質と小脳において差が認められた (図 4)。動態解析においては、Logan 法 (LGA) による直線化が可能であることが示された。そして AD 症例と健常者群の比較において [18F]FACT が最も顕著な集積を示したのは側頭葉および前頭葉であった)。Full kinetic model の検討においては、まず 1TM と 2TM の比較では、2TM の方が fitting 良好であった。2TM による total distribution volume (DVt) と LGA 法で計算した DV 値は AD 群、健常群ともに良好な相関が認められた。また、DV 値と DVR 値の相関も良好だった。さらに、LGA 法で求めた DV 値と SUV 値の相関が全例で良好であり、SUVr 値を用いた評価も可能であることが示された。さらに、投与後 20~40 分の時間セグメントがもっとも適当な値を与える結果が示された。

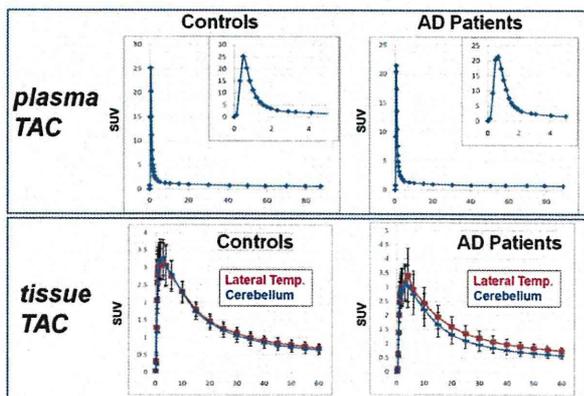


図 4 [18F]FACT 検査における血漿および脳組織の時間放射能曲線 (TAC)

また、60 分データと 90 分データの比較では、各計算法において、結果に目立った差異はみられず、撮影時間は 60 分で十分であるものと考えられた。

次に、体内分布と内部被曝線量評価においては、4 回の PET 測定により、全身における [18F]FACT の経時的な分布の変化が得られた (図 5)。特徴としては、まず肝臓に高い集積を示し、その後胆嚢に一定時間貯留したのち十二指腸から小腸・大腸へ排泄された。被験者のうち一例は、胆嚢切除手術後であることがのちに判明したが (図 5B)、[18F]FACT は肝臓から総胆管を経て腸に排泄される動態が観察された。

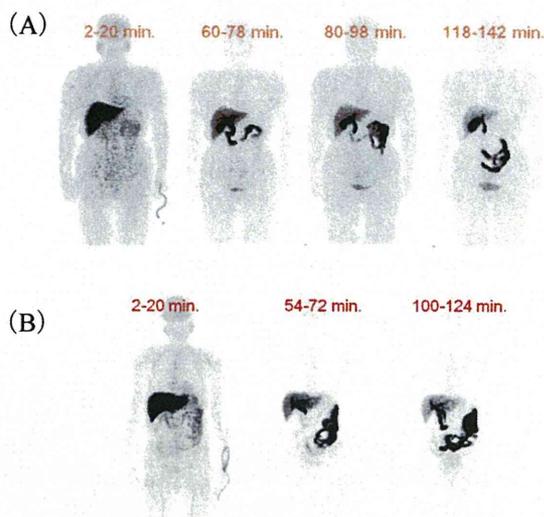


図 5 PET 測定の例 : (A)77 歳女性(156cm,60kg)および(B)77 歳男性(159cm,61kg,胆嚢切除)

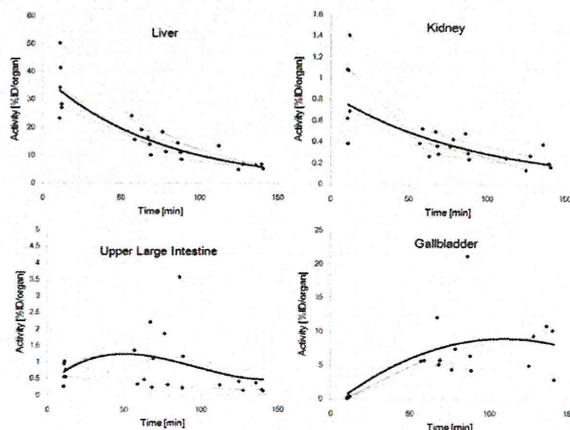


図 6 被験者における臓器内放射能の時間変化

このような全身分布画像に関心領域をおくことで各臓器における経時的变化を図示することができる(図6)。投与直後では、投与量の40%が肝臓に集積する一方で、腎臓は1%程度であった。 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ は肝臓から多くを排泄し尿排泄が少ないことが推測された。また、腸や胆嚢では肝臓からの入力があるため遅い時間に集積のピークがみられたが大きな個人差がみられた。計算の結果、実効線量は6名の平均は $18.2\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ 、男性3名の平均 $16.1\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ 、女性3名の平均 $20.4\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ と女性がやや高い値となった。

D. 考察

脳の検査において、撮影時間は60分程度で十分であるものと考えられた。Logan法による直線化は脳内のどの領域でも成功し、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ のDV値はAD群でコントロール群よりも有意に高値を示した(とくに側頭葉、前頭葉)。参照領域法も適用可能だった。Full kinetic modelの検討では、1TMよりも2TMのほうが良好なfittingが得られた。2TMおよびLogan法によるDV値は良好に相関していた。上記はSUV値とも良好に相関していた。SUVR(対小脳比)を用いてAD群とコントロールの鑑別を行う場合、20~40分の時間セグメントで鑑別能が高く、他の計算法との結果の相関性も良好であった。全体的印象としては、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ においては白質集積が低下した一方で、 β アミロイドへの結合親和性が $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ よりもやや低下した印象がなきにしもあらずであったが、結果的に、ADと健常者との鑑別においては $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ とほぼ同等な結果が得られるものと考えられた。

体内動態と内部被曝線量評価においては、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の体内分布を検討した結果、他のアミロイドイメージング用PET薬剤と同様に、肝臓からの排泄が主であると推測された。

また、 $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の内部被曝線量は、今回の平均投与量160MBqでは2.93mSvと推定される。通常の核医学検査での被曝線量は、ICRPの1993年勧告(Publ.62)で10万分の1ないし1万分の1のリスクであり、moderateな社会的便益が必要となる年間1~10mSvに収まっており、今回検討した $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の内部被曝線量も臨床検査上問題ないものと思われる。

E. 結論

$[^{18}\text{C}]\text{FACT}$ は、ADおよび健常者群の比較には十分に利用できることが示された。臨床評価のためのツールとして用いる場合には、Logan法によるDVR値とSUVR(対小脳比)のどちらも、2TMモデルによる計算値と高い相関を示しており、臨床ツールとして使用することは十分に可能であることが確認された。SUVRを用いてAD群とコントロールの鑑別を行う際には、20~40分の時間セグメントデータが最適であると考えられた。検査が投与後40分で終了できることは、臨床検査遂行上のメリットとなるものと考えられた。

検査時の $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ による内部被曝線量も、今回の平均投与量の160MBqにおいて2.93mSvと推定され、その内部被曝線量は临床上妥当な範囲であるものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Furukawa K, Ikeda S, Okamura N, Tashiro M, Tomita N, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Cardiac PET images with an amyloid-specific tracer in familial transthyretin-related systemic amyloidosis. *Circulation*. 2012;124:556-557.
- 2) Kaneta T, Okamura N, Minoshima S, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R, Fukuda H, Takahashi S, Yanai K, Kudo Y, Arai H. A modified method of 3D-SSP analysis for amyloid PET imaging using $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$. *Ann Nucl Med*. 2011;25:732-739.

2. 学会発表

- 1) 田代 学ほか: $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の動態解析 第1回核医学画像解析研究会、2011.11.14
- 2) 志田原美保: $[^{18}\text{F}]\text{FACT}$ の体内分布及び内部被曝線量評価 第1回核医学画像解析研究会、2011.11.14

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特になし

多施設臨床研究における[C-11]BF-227 の判定指針の策定

分担研究者 加藤隆司¹⁾

研究協力者 藤原 謙¹⁾、伊藤健吾¹⁾、篠野健太郎¹⁾、
田代 学²⁾、岡村信行³⁾、谷内一彦³⁾

1) 国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部

2) 東北大学サイクロトロン RI センター

3) 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野

研究要旨

J-ADNI の中央評価用の BF-227 PET SUVR 画像の集積度判定のための方法を考案して、評価した。前年度までに、開発、評価を行ってきた参照領域設定方法をベースとして、脳の各領域の関心領域値毎にカットオフ値を設定し、脳全体での BF-227 集積度を判定する方法を考案し、J-ADNI データに適用した。非 J-ADNI データでは、妥当と思われる陽性率、陰性率となったが、J-ADNI データにおいては、認知機能正常群における陽性率が期待より高いものとなった。判定法の再検討が必要である。

A.研究目的

PET アミロイドイメージング剤である BF-227 は、大脳皮質における集積/非集積比が、1.0-1.4 と低い。AD 症例においても結合親和性が PiB より低く、集積/非集積で、画像のコントラストは劇的には向上しない。そのため、集積/非集積を視覚的評価することが難しい。

BF-227PET 画像の集積度評価には、SUVR 画像を用いることが多い。これは、参照領域（アミロイドイメージング場合は小脳半球）の値で除して、脳の値の基準化を行っている。しかし、白質の値の混入などにより、SUVR 値が大きく変動しやすい。そこで、前年度までに、客観的かつ再現性のある参照領域の決定方法を考案し、その臨床評価を行った。

今年度は、この参照領域の決定方法と脳の各部位の関心領域値を組み合わせて、BF-227 集積の判定を行う方法を J-ADNI の中央判定用に考案し、評価した。

B.研究方法

対象は、国立長寿医療研究センター(NCGG)における認知機能正常者(NL) 15 例、アルツハイマー病

患者(AD) 7 例、東北大学(TU)における NL 14 例、AD 21 例で、これは、J-ADNI とは異なるプロトコルの臨床研究で収集された。

前頭葉、後頭葉、頭頂葉、側頭葉の各関心領域値毎に、NL 群と AD 群を最もよく弁別する SUVR カットオフ値を決定した。そのカットオフ値を元に、各領域毎に陽性/陰性判定をおこなった。そして、NL 群、AD 群それぞれで、陽性率、陰性率が妥当と考えられるような率になる総合判定基準を設けた。

その判定基準を J-ADNI 症例に適用し、妥当性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認の下に実施した。

C.研究結果

東北大学と長寿医療研究センターの症例をあわせて得られた各領域毎の SUVR の分布とカットオフ値は、図 1 の如くであった。

また、こうして得られたカットオフ値を用いて、長寿医療研究センターと東北大学の NL および AD 群に対して適用した結果は、図 2 のようになった。

NCGG+TU 領域別SUVR値

○ NL
○ AD

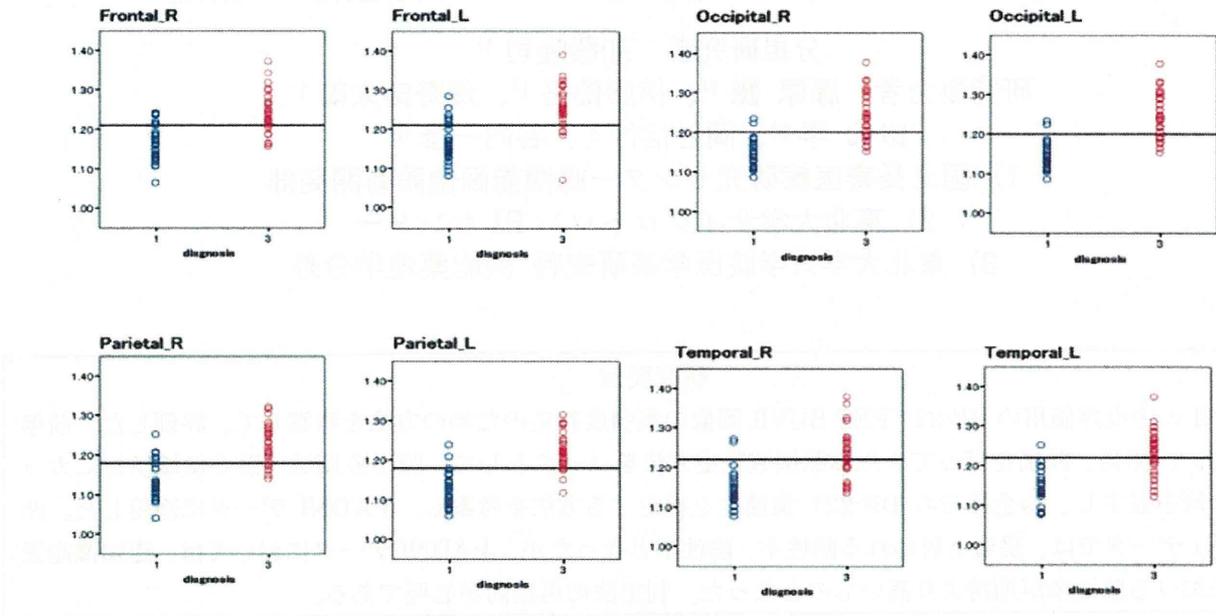


図1 領域毎の SUVR 関心領域の分布

J-ADNI以外の被験者の結果(NL: 28 AD: 29)

site	group	frontal_R	frontal_L	occipital_R	occipital_L	parietal_R	parietal_L	temporal_R	temporal_L	auc_cuhif	auc_cuhif	判定
2	1	1.265	1.281	1.125	1.108	1.241	1.261	1.121	1.294	0	1.050	1
2	1	1.102	1.117	1.106	1.087	1.051	1.072	1.052	1.077	0	1.100	1
2	1	1.126	1.139	1.109	1.105	1.102	1.101	1.090	1.099	0	1.110	1
2	1	1.112	1.092	1.105	1.106	1.112	1.092	1.102	1.092	0	1.110	1
2	1	1.144	1.101	1.129	1.114	1.104	1.107	1.123	1.092	0	1.120	1
2	1	1.147	1.136	1.112	1.120	1.092	1.096	1.103	1.101	0	1.120	1
2	1	1.150	1.100	1.097	1.109	1.092	1.077	1.102	1.100	0	1.120	1
2	1	1.147	1.145	1.124	1.125	1.111	1.092	1.122	1.124	0	1.122	1
1	1	1.130	1.127	1.122	1.132	1.106	1.076	1.152	1.132	0	1.122	1
1	1	1.109	1.106	1.145	1.146	1.126	1.106	1.151	1.135	0	1.122	1
1	1	1.137	1.146	1.126	1.122	1.057	1.025	1.076	1.034	0	1.122	1
1	1	1.122	1.142	1.147	1.114	1.124	1.092	1.124	1.092	0	1.120	1
2	1	1.142	1.140	1.139	1.140	1.130	1.132	1.119	1.138	0	1.130	1
1	1	1.150	1.136	1.120	1.112	1.112	1.124	1.142	1.120	0	1.130	1
1	1	1.160	1.172	1.122	1.132	1.122	1.121	1.141	1.142	0	1.140	1
1	1	1.174	1.160	1.117	1.104	1.120	1.128	1.165	1.157	0	1.140	1
1	1	1.167	1.161	1.136	1.121	1.114	1.126	1.118	1.136	0	1.146	1
2	1	1.176	1.164	1.119	1.120	1.147	1.144	1.145	1.138	0	1.150	1
2	1	1.169	1.165	1.122	1.125	1.122	1.148	1.141	1.136	0	1.150	1
1	1	1.160	1.152	1.142	1.132	1.104	1.112	1.124	1.136	0	1.154	1
2	1	1.137	1.212	1.143	1.165	1.122	1.137	1.164	1.092	1	1.167	1
2	1	1.192	1.201	1.141	1.146	1.132	1.160	1.129	1.136	2	1.170	2
2	1	1.220	1.225	1.157	1.157	1.122	1.162	1.205	1.202	2	1.197	2
2	1	1.211	1.214	1.192	1.182	1.134	1.146	1.180	1.162	2	1.190	2
1	1	1.262	1.232	1.182	1.180	1.207	1.167	1.182	1.142	3	1.192	2
2	1	1.214	1.231	1.157	1.194	1.207	1.210	1.142	1.142	4	1.190	2
1	1	1.245	1.211	1.212	1.172	1.172	1.152	1.202	1.211	4	1.201	2
1	1	1.239	1.232	1.217	1.222	1.142	1.172	1.174	1.182	4	1.212	2
1	1	1.217	1.224	1.215	1.232	1.232	1.230	1.212	1.234	4	1.240	2
2	3	1.152	1.136	1.122	1.194	1.140	1.112	1.157	1.127	0	1.180	3
2	3	1.162	1.136	1.149	1.164	1.142	1.120	1.154	1.151	0	1.180	3
1	3	1.148	1.201	1.136	1.131	1.209	1.181	1.144	1.128	1	1.190	3
2	3	1.187	1.201	1.192	1.191	1.142	1.201	1.192	1.212	2	1.210	3
2	3	1.243	1.250	1.181	1.191	1.172	1.132	1.212	1.211	2	1.220	3
2	3	1.168	1.194	1.232	1.220	1.174	1.128	1.244	1.216	3	1.220	3
2	3	1.231	1.252	1.184	1.196	1.144	1.132	1.245	1.216	4	1.210	3
2	3	1.215	1.242	1.184	1.200	1.111	1.132	1.242	1.202	7	1.200	3
2	3	1.244	1.241	1.194	1.190	1.239	1.224	1.224	1.202	5	1.230	3
2	3	1.222	1.230	1.210	1.217	1.202	1.202	1.202	1.192	6	1.230	3
2	3	1.232	1.242	1.182	1.220	1.209	1.201	1.241	1.240	6	1.230	3
2	3	1.204	1.222	1.164	1.200	1.111	1.132	1.242	1.202	6	1.230	3
2	3	1.212	1.222	1.202	1.200	1.201	1.201	1.151	1.194	6	1.230	3
2	3	1.249	1.250	1.182	1.206	1.210	1.216	1.247	1.234	7	1.240	3
2	3	1.242	1.240	1.240	1.230	1.272	1.242	1.222	1.170	7	1.240	3
2	3	1.224	1.231	1.242	1.242	1.244	1.232	1.212	1.242	7	1.240	3
2	3	1.271	1.244	1.257	1.194	1.234	1.234	1.232	1.232	7	1.240	3
2	3	1.251	1.212	1.232	1.232	1.192	1.212	1.142	1.200	7	1.240	3
1	3	1.232	1.212	1.244	1.247	1.122	1.144	1.242	1.232	8	1.240	3
1	3	1.216	1.231	1.230	1.230	1.249	1.231	1.244	1.232	8	1.240	3
2	3	1.232	1.212	1.222	1.242	1.244	1.242	1.222	1.232	8	1.240	3
1	3	1.257	1.237	1.277	1.242	1.232	1.212	1.271	1.262	8	1.240	3
2	3	1.247	1.244	1.232	1.230	1.237	1.240	1.244	1.232	8	1.240	3
2	3	1.242	1.214	1.212	1.241	1.244	1.214	1.272	1.232	8	1.240	3
1	3	1.232	1.241	1.232	1.232	1.212	1.232	1.232	1.212	8	1.240	3
1	3	1.244	1.241	1.241	1.237	1.242	1.244	1.212	1.232	8	1.240	3
1	3	1.212	1.232	1.232	1.230	1.242	1.242	1.242	1.232	8	1.240	3
1	3	1.232	1.232	1.237	1.211	1.222	1.241	1.232	1.232	8	1.240	3
1	3	1.232	1.232	1.237	1.211	1.222	1.241	1.232	1.232	8	1.240	3

図2 非 J-ADNI 症例における判定結果

NL、AD の各群の陰性率、陽性率を妥当と思われる範囲におさめる総合判定基準として、陽性領域数が、0 または 1 のとき陰性判定、2 領域のとき疑い、3 領域以上るとき陽性判定とした。この基準の場合、AD 群の陽性率 87%、陰性率 11%、疑い 4%、NL 群の陽性率 21%、陰性率 72%、疑い 7%となり、妥当な結果と考えられた。

J-ADNI 症例で、同方法、基準を適応したところ、図 3 の通りになった。

J-ADNI結果

	陰性	疑い	陽性
NL(10)	5 (50%)	3 (30%)	2 (20%)
MCI(7)	1 (14%)	0 (0%)	6 (86%)
AD(6)	1 (17%)	0 (0%)	5 (83%)

図 3 J-ADNI 症例における判定結果

D.考察

J-ADNI 症例における本判定方法による陽性率、陰性率は妥当な範囲におさまっていると考えられたが、「疑い」例を陽性に含めると、NL 群における陽性率が高くなりすぎると考えられた。

東北大学の NL 症例に限定した場合、2 領域以上が陽性となる症例の割合は 60%に達した。判定方法の再検討が必要であると考えられた。

BF-227 の集積/非集積の差は、PiB と比較して非常に小さく、施設間差、画質などわずかな差異が、皮質 SUVR 値に影響を及ぼしていることが考えられる。

E.結論

本年度評価した、BF-227 集積度評価方法は、妥当と思われる陽性率、陰性率をえることが出来なかった。今後、あらためて評価方法を再検討する必要がある。

F.研究発表

1. 論文発表

- 1) 新畑 豊、加藤隆司：パーキンソン病の核医学診断. 特集 2:パーキンソン病とアルツハイマー病の画像診断. RadFan 9(5): 45-47, 2011
- 2) 加藤隆司：誌上ディベート アルツハイマー病の早期診断に有用なのは形態画像か、脳血流・代謝画像か？形態画像が有用との立場から. Cognition and Dementia 10:68-70, 2011
- 3) 加藤隆司、山田貴史、藤原 謙、伊藤健吾：FDG-PET による認知症診断 3D-SSP と AD t-sum. 特集 2 認知症診断における統計画像. PET ジャーナル 2011,Summer(14), 23-25, 2011
- 4) 伊藤健吾、加藤隆司：認知症診断に用いられるバイオマーカー 各論 脳血流シンチグラフィ In 認知症学 上 -その解明と治療の最新知見- 日本臨床 69 (suppl 8):515-519, 2011
- 5) 伊藤健吾、川嶋将司、加藤隆司：アミロイドイメージングの最近の治験と将来展望. 特集 2 次世代のクリニカル PET. Rad Fan, 9(11):59-61, 2011

2. 学会発表

- 1) Ken Fujiwara, Takashi Kato, Kengo Ito, Kentaro Hatano, Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai, NCGG Memory Clinic Spatial normalization using BF-227 template and MRI template: A comparative study. 58th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2011), San Antonio, Texas, June 6(4-8), 2011.
- 2) Ken Fujiwara, Takashi Kato, Kengo Ito, Kentaro Hatano, Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai, NCGG Memory Clinic. A newly proposed method to define cerebellar reference region optimized for individual BF-227 PET. 58th Annual Meeting of the

- Society of Nuclear Medicine (SNM2011), San Antonio, Texas, June 6(4-8), 2011.
- 3) Maeno N, Kato T, Fujiwara K, Hatano K, Okamura N, Yanai K, Ito K, NCGG Memory Clinic. An examination of relationship between brain atrophy with VBM-MR images and β -amyloid deposits with BF-227 PET images. 58th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2011), San Antonio, TEXAS, June 6(4-8), 2011.
 - 4) Takashi Yamada, Takashi Kato, Ken Fujiwara, Kengo Ito. Estimation of the conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease by AD t-sum method. 58th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM2011), San Antonio, 6(4-8) June, 2011
 - 5) Kato T, Ito K, Fujiwara K, Yamada T, Nakamura A, and SEAD-J Study Group. Prediction of conversion from amnesic MCI to Alzheimer's disease using principal component analysis of FDG PET. 58th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine (SNM 2011), San Antonio, Texas, USA, June 6(4-8), 2011
 - 6) Ken Fujiwara, Takashi Kato, Kengo Ito, Kentaro Hatano, Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai, NCGG Memory Clinic, J-ADNI study group. A newly proposed method to define cerebellar reference region optimized for individual BF-227 PET: Clinical validation in a multi-center study. Alzheimer's Association International Conference 2011, Paris Porte de Versailles Convention and Exhibition Center, Paris, Republic of France, July 20 (16-21), 2011.
 - 7) Kato T, Ito K, Hatano K, Fujiwara K, Nakamura A, Washimi Y, Arahata Y, Hattori H, Miura H, Okamura N, Yanai K. Relationship between cerebral glucose metabolism and [C-11]BF-227 accumulation in the stages from cognitively normal to amnesic MCI. Alzheimer's Association International Conference 2011, Paris Porte de Versailles Convention and Exhibition Center, Paris, Republic of France, July 20 (16-21), 2011
 - 8) 加藤隆司、伊藤健吾、篠野健太郎、藤原 謙、中村昭範、三浦久幸、服部英幸、新畑 豊、鷺見幸彦、岡村信行、谷内一彦、もの忘れ外来グループ：[C-11]BF-227 集積と脳糖代謝変動の関係 認知機能正常から健忘型 MCI まで 第 30 回日本認知症学会学術集会、タワーホール船堀 東京、2011/11/11(11-13)
 - 9) 伊藤健吾、藤原 謙、加藤隆司：FDG PET の現況と展望 J-ADNI における PET 研究の進歩 第 12 回日本脳神経核医学研究会、つくば国際会議場 茨城県つくば市、2011.10.27
 - 10) 藤原 謙、加藤隆司、伊藤健吾：SEAD-J study group, J-ADNI FDG-PET 画像を用いた MCI から AD への移行予測：SEAD-J と US-ADNI の比較 第 51 回日本核医学会学術総会 つくば国際会議場 茨城県つくば市、2011.10.28(27-29)
 - 11) 前野信久、加藤隆司、藤原 謙、篠野健太郎、田代 学、岡村信行、谷内一彦、伊藤健吾：健常、MCI、アルツハイマー病における β アミロイドの集積と局所脳萎縮との関係：BF227-PET と MRI による相関解析 第 51 回日本核医学会学術総会 つくば国際会議場 茨城県つくば市、2011.10.29(27-29)
 - 12) 田島稔久、日比野新、飯田昭彦、加藤隆司、伊藤健吾：名古屋市総合リハビリテーションセンターにおける PiB PiB-PET 検査の現状 第 51 回日本核医学会学術総会、つくば国際会議場 茨城県つくば市、2011.10.29(27-29)
 - 13) 藤原 謙、加藤隆司、伊藤健吾、篠野健太郎(脳機能画像診断開発部)、岡村信行、谷内一彦、NCGG memory clinic、J-ADNI：BF-227 PET

における参照領域設定法の検討 第30回認知症
学会学術集会、タワーホール船堀 東京、
2011.11.11(11-13)

14) 中村昭範、吉山顕次、Diers Kersten、加藤隆
司、服部英幸、文堂昌彦、伊藤健吾（脳機能画
像診断開発部）自発脳磁図を用いた脳内ネット
ワーク機能評価によるアルツハイマー病補助診
断の可能性 第30回認知症学会学術集会、タワ
ーホール船堀 東京、2011.11.12(11-13)

15) 大石直也、福山秀直、伊藤健吾、SEAD-J
Study Group : MCI 患者 3 年後追跡時における
MRI 灰白質密度の検討 第30回認知症学会学
術集会、タワーホール船堀 東京、
2011.11.11(11-13)

16) 高橋竜一、石井一成、石井賢二、加藤隆司、
千田道雄、伊藤健吾、杉下守弘、岩坪 威 : PiB
陽性、陰性 aMCI における局所糖代謝の検討 第
30 回認知症学会学術集会、タワーホール船堀
東京、2011.11.11(11-13)

17) 高橋竜一、石井一成、石井賢二、加藤隆司、
千田道雄、伊藤健吾、杉下守弘、岩坪 威 : PiB
陽性 aMCI における ApoE e4 の PiB 集積や局所
糖代謝への効果 第30回認知症学会学術集会、
タワーホール船堀 東京、2011.11.11(11-13)

G.知的財産権の出願・登録状況（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

正常高齢者におけるアミロイド蓄積の意義の検討

分担研究者 尾内康臣¹⁾

1) 浜松医科大学 教授

研究要旨

正常人で認められる A β 蛋白の蓄積がどのような意義になるかの検討が盛んになされている。現在北米において施行中の ADNI2 はまさに正常人をターゲットにした前向き研究となっている。本研究では、正常高齢者におけるアミロイド蓄積と脳機能、特に注意力を要するワーキングメモリー遂行機能の関係を明らかにすることを目的とした。方法はデフォルトモード活動を H₂O-PET で測定し、アミロイド集積については PiB を用いた。その結果、正常高齢者のアミロイド蓄積は DMN の機能低下と WM 認知活動の低下につながることを示された。本研究から、アミロイド蓄積は脳の老化に悪影響を及ぼすことが示唆された。

A. 研究目的

これまでの ADNI や本アミロイド研究会議の報告から正常人で蓄積するアミロイド β 蛋白 (A β) は悪玉という考えが支配的となっている。しかし、A β 蓄積がある正常人が必ずしもアルツハイマー病 (AD) になるとは限らないことも事実である。正常人の A β 蓄積の意義については従ってよくわかっていない。

脳画像研究から、安静時脳活動であるデフォルトモードネットワーク (DMN) と AD 脳で見られる A β 沈着パターンの類似性が指摘されている。DMN におけるエネルギー消費は極めて高いこともいわれている。この DMN の役割は認知機能の sentinel という考えがあるが、AD ではその活動が低下すると報告されている。

本研究では、DMN の活動が A β 集積の程度でどのような影響があるかを正常高齢者で検討した。

B. 研究方法

認知機能の正常な正常高齢者 22 人を対象とした。内訳は次に記す。

ワーキングメモリー課題として visual working memory 課題を用いた。

PET は浜松ホトニクス頭部専用 PET カメラ (SHR12000) を用いて、[¹⁵O]H₂O、[¹¹C]PiB を

Group	Healthy subjects Mean (range)
Total number	22
Male/Female	9/13
Age (range) years	68.0 (57–81)
Education (range) years	10.7 (8–16)
CDR (range)	0 (0)
FAST (range)	1 (1)
MMSE score (range)	28.8 (26–30)
Cubic copying test	
Point of connection (range)	8 (8) [*]
Plane-drawing errors (range)	0 (0) [†]
Lexical fluency (range)	3 (3) [‡]
Correct answer for WM and RWM test (range)%	94.4% (86.7–100.0) [§]

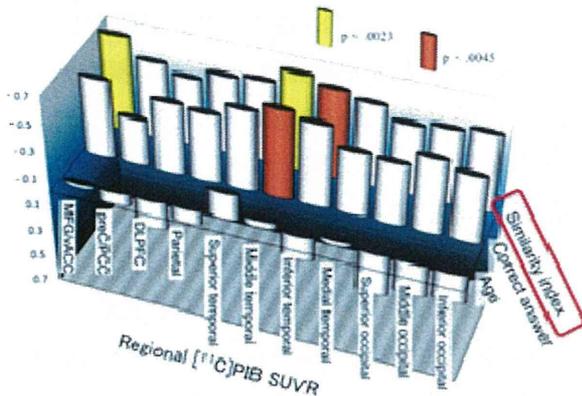
用いた。DMN の解析として前頭葉内側と頭頂葉内側の CBF 反応の同時性 (similarity) を計算してその指数 (similarity index) を DMN 活動の指数と考えた。その大きさと脳局所の [¹¹C]PiB の関係を SPM で検討した。

(倫理面への配慮)

上記の研究は、倫理委員会で承認のもと行われた。

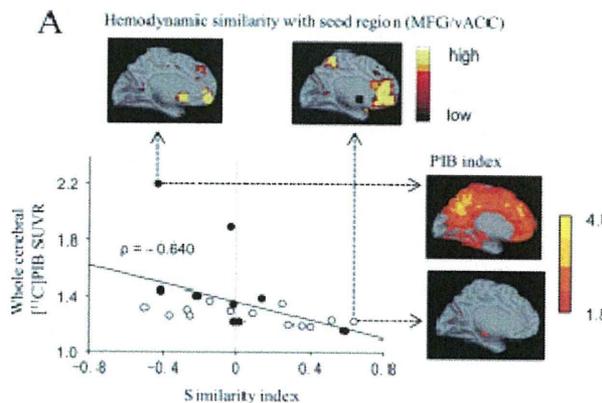
C.研究結果

(1) DNM 活動 (Similarity index) と PiB 集積を示す脳領域の関係



Similarity index の減少と関連する PiB 集積は前頭葉内側領域と中側頭回で有意であることがわかった。

(2) DNM の程度と PiB 蓄積の程度との関係



AB 蓄積が多いほど、Similarity index が低下 (DMN の機能低下) した。

D.考察

今回の検討で初めて示されたのは、DMN の機能は AB 蓄積に影響を受け、AB 蓄積程度の大きさは負の影響を与えるということである。これまで我々は、AD 発症後の AB が十分蓄積した状態ではミクログリアの活性化は比較的高くない (より強い組織障害性を有していない) という報告をして、AD になっ

てからの AB 蓄積はあまり悪玉の役割が少ないのではないかと推察した。しかし、AB 蓄積が生じている正常人では、ワーキングメモリー認知機能を障害することが示され、やはり AB 蓄積という現象が正常老化に負の作用となっているのではないかと考えられた。

E.結論

正常高齢者のアミロイド蓄積は DMN の機能低下と WM 認知活動の低下につながることを示された。アミロイド蓄積は脳の老化に悪影響を及ぼすことが示唆された。

F.研究発表

1. 論文発表

- 1) Yokokura M, Mori N, Yagi S, Yoshikawa E, Kikuchi M, Yoshihara Y, Wakuta T, Sugihara G, Takebayashi K, Suda S, Iwata Y, Ueki T, Tsuchiya KJ, Suzuki K, Nakamura K, Ouchi Y. In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 38(2):343-51, 2011
- 2) Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Tsujii M, Futatsubashi M, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Takebayashi K, Wakuta T, Yoshihara Y, Suda S, Kikuchi M, Takei N, Sugiyama T, Irie T, Mori N. Reduced acetylcholinesterase activity in the fusiform gyrus in adults with autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*.2011 68:306-13.
- 3) Kikuchi M, Hirotsawa T, Yokokura M, Yagi S, Mori N, Yoshikawa E, Yoshihara Y, Sugihara G, Takebayashi K, Iwata Y, Suzuki K, Nakamura K, Ueki T, Minabe Y, Ouchi Y. Effects of brain amyloid deposition and reduced glucose metabolism on the default mode of brain function in normal aging. *J*

Neurosci. 2011 31(31):11193-9

- 4) Kakimoto A, Kamekawa Y, Ito S, Yoshikawa E, Okada H, Nishizawa S, Minoshima S, Ouchi Y. New computer-aided diagnosis of dementia using positron emission tomography: brain regional sensitivity-mapping method. PLoS One.2011;6(9):e25033.

2. 学会発表

- 1) 尾内康臣、八木俊輔、河野智、吉川悦次、大星有美、中井紀嘉、坂本政信：特発性 Restless legs syndrome における線条体ドパミン D2 受容体と GABA 系の変化 第 52 回日本神経学会、名古屋、2011.5
- 2) 八木俊輔、吉川悦次、坂本政信、尾内康臣：初期パーキンソン病におけるドパミン・GABA 神経系の病態的連関の in vivo 研究 第 52 回日本神経学会、名古屋、2011.5
- 3) 尾内康臣、小川美香子、ニッ橋昌実、齋藤有里子、吉川悦次、岡田裕之、菅野俊彦、高井やよ、八木俊輔、大星有美、間賀田泰寛：ヒト脳におけるニコチン受容体リガンド^[18F]2FA の結合能の簡便評価法 第 6 回日本分子イメージング学会、神戸、2011.5
- 4) Ouchi Y, Yagi S, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Kanno T, Oboshi Y, Kono S, Nakai N, Sakamoto M. Striatal D2 receptor and GABAergic functions in early idiopathic restless legs syndrome. 17th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Québec City.2011.6
- 5) Yagi S, Ouchi Y, Yoshikawa E, Takebayashi K, Oboshi Y, Sakamoto M, Magata Y. In vivo relation between dopaminergic damage and GABA function in early Parkinson's disease. 第 34 回日本神経科学大会、横浜、2011.9
- 6) Oboshi Y, Kikuchi M, Yagi S, Yoshikawa E, Magata Y, Ouchi Y. Differences in visual working memory task-induced cerebral blood

flow responses in the frontal region between cognitively normal young and old subjects.

- 第 34 回日本神経科学大会、横浜、2011.9
- 7) 垣本晃宏、伊東繁、吉川悦次、岡田裕之、西澤貞彦、蓑島 聡、尾内康臣.：脳領野感度分布図を用いた診断支援法の MCI への応用 第 51 回日本核医学会、筑波、2011.10
- 8) 尾内康臣、小川美香子、齋藤有里子、間賀田泰寛、鳥塚達郎、ニッ橋昌実、吉川悦次、岡田裕之、菅野敏彦、谷崎靖夫.：ヒト脳におけるニコチン受容体リガンド^[18F]2FA 結合の簡便評価法の検討 第 51 回日本核医学会、筑波、2011.10

G. 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