

機関番号 : 11301
 研究種目 : 基盤研究 (C)
 研究期間 : 2007~2010
 課題番号 : 19500307
 研究課題名 (和文) 分子イメージング法を用いたアルツハイマー病の治療薬の開発と評価
 研究課題名 (英文)
 Development and valuation of anti-Alzheimer's drugs using molecular imaging

研究代表者
 古川 勝敏 (FURUKAWA KATSUTOSHI)
 東北大学・病院・准教授
 研究者番号 : 30241631

研究成果の概要 (和文) :

アルツハイマー病の原因物質として最も重要と言われるアミロイドβ蛋白質(Aβ)を、生きているヒトで画像化するためにPETプローブを開発した。¹¹C-BF227はアルツハイマー病患者の脳に著明な集積を示し、Aβ、すなわち老人斑の画像化に成功した。BF227を用いて各種薬剤のAβの除去に対する効果を評価したところ漢方生薬のボタンビにその可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文) :

We recently developed a novel PET tracer, ¹¹C-BF227, and had success with in vivo detection of amyloid plaques in Alzheimer's disease (AD) brains. We applied this tracer to subjects with mild cognitive impairment (MCI) and AD in order to elucidate the status of amyloid plaque deposition in MCI and compared the effects of several drugs. AD patients showed increased uptake of ¹¹C-BF227 in the neocortical areas and striatum as well as decreased glucose metabolism in temporoparietal, posterior cingulate and medial temporal areas. MCI subjects showed a significant increase in BF-227 uptake in the neocortical areas similar to AD. BF227 uptake negatively correlated with glucose metabolism. Receiver operating characteristic (ROC) analysis indicated higher specificity and sensitivity with BF227-PET than those with FDG-PET for differential diagnosis between AD and normal control. We conclude that ¹¹C-BF227-PET has a possibility to be a useful technology for early detection of AD pathology and also even in the MCI stage.

交付決定額

(金額単位 : 円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野 : 総合領域

科研費の分科・細目 : 神経科学・神経解剖学・神経病理学

キーワード : アルツハイマー病、PET、アミロイド

1. 研究開始当初の背景

(1) 日本の高齢化は有史以来最高のレベルに近づきつつあり、それに伴う認知症（特にアルツハイマー病）の患者数の増加は現在、医

療、医学の範囲を超えた社会問題になりつつある。

(2) Aβの脳内蓄積量の非侵襲的計測はアルツハイマー病の発症前診断、予防的治療を実現

する上で核心となる技術であることから世界的にも関心が高い。

(3) 申請者等はこれまでにアルツハイマー病患者の脳内に蓄積する A β を検出する生体用プローブの開発をおこなってきた。生体用プローブをヒトに応用するのに先立ち、申請者等は十分に動物実験等でその効果、安全性を確認し、これらの基礎実験に基づきヒト脳での A β の PET 解析のパイロットスタディを遂行してきた。

2. 研究の目的

(1) 早期診断法の確立：疾患の治療において基本は「早期診断、早期治療」である。アルツハイマー病の病理変化 (A β 沈着) は発症前より始まっていることが知られている。本研究の目的の一つは今後実用化されるであろうアルツハイマー病の根本治療薬のより早期の投与を可能にするために A β 沈着のイメージングを確立することである。

(2) 第二の目的は適切な治療対象患者の選択にある。認知症にはアルツハイマー病のみならず脳血管性認知症、レビー小体型認知症などいくつかの疾患が含まれる。これらを鑑別するのは常に容易ではない。アルツハイマー病患者にターゲットをしぼって適切に治療を施行するためにより正確な診断法確立が不可欠である。我々の分子イメージング法が認知症の鑑別に寄与するものであることが期待される。

(3) 第三の目的は、脳内の生化学をダイレクトに反映する客観的指標の構築にある。炎症性疾患における C 反応性蛋白質、肝臓疾患におけるトランスアミナーゼなど、その測定値が、ダイレクトに病態、病勢を反映するバイオマーカーは種々存在する。アルツハイマー病の病態、病勢の評価は現在のところ神経心理検査に委ねられている。しかし神経心理検査は検者、被検者の体調等に影響を受けやすく、結果のばらつきが多いことが問題となっている。病態、病勢、さらには治療の評価のために新たなバイオマーカーとして分子イメージングの果たす役割は小さくないと思われる。

3. 研究の方法

標識化合物の合成に関しては、標識薬剤合成に熟練した東北大学機能薬理学の古本祥三博士および東北大学サイクロtron RI センター核薬学研究部スタッフの協力を得た。最適なプローブ候補化合物の選択については、創薬経験の豊富な東北大学 TR センターの工藤幸司教授のアドバイスを獲得して遂行した。アミロイド蛋白質計測用プローブの候補化合物群は、共同研究先であるビーエフ研究所から提供を受けた化合物、および東北大学 TR センターが保有する化合物ライブラリーを利用する。必要に応じて古本

祥三博士の協力を得て新規化合物の合成を行った。¹¹C 標識合成システムは、^{[11}C]Doxepin 等の合成で使用している既存の合成システムを一部流用して使用した。臨床研究は東北大学病院老年科・漢方内科の荒井啓行教授らの協力を得て実施し、東北大学病院老年科・漢方内科の物忘れ外来受診患者を PET 検査の主たる対象とした。この外来では数多くのアルツハイマー病患者を早期段階から長期フォローアップしていることから、治療薬を用いた縦断的研究に最適な環境であった。

アルツハイマー病患者への薬物投与の臨床研究に関しては、東北大学医学部の臨床・治験研究に従事する治験コーディネーター、生物統計家の協力を得て被験者に不利益が生じ得ないよう十分に配慮して遂行した。また有害事象の発生時の対応も含めて、研究が円滑に行われるように最大限の注意を払い計画を進めた。薬物の投与前後でアミロイド PET を施行し、A β の脳内沈着について薬剤投与群と無投与群の結果と比較検討を行なった。脳内 A β 蓄積の解析に加えて ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET にて脳での糖代謝を画像化し、脳内のシナプス機能の定量解析を行った。さらには MRI を用いて脳の形態解析および神経心理検査 (Mini-mental state examination, ADAS-cog 等) を施行し、薬剤投与群、非投与群間での認知機能の変化についても解析した。

4. 研究成果

認知症診療におけるアミロイドイメージングの重要な役割は、記銘力障害のみを有する MCI から、将来アルツハイマー病に進行するか否かを正確に予測することである。¹¹C-BF227 は A β 線維に富んだ老人斑に結合しやすいことから、アルツハイマー病に特徴的な脳病変を高い特異度をもって検出することが期待できる。今回の研究では ¹¹C-BF227 PET を健常者、軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI)、アルツハイマー病患者で実施した結果、アルツハイマー病患者は 90%以上の症例で脳皮質における ¹¹C-BF227 高集積を示し、また MCI は高集積を示す症例 (約 60%) と低集積の症例 (約 40%) に二分された。

MCIの進行予後予測における ¹¹C-BF227-PET の有用性を検討するため、上記PET検査を行ったMCI患者を2年以上前向きに追跡し、アルツハイマー病への進行例 (46%) と非進行例 (54%) に分類した。その結果、進行例の多くはBF227高集積を示し、非進行例と明瞭に区別することができた (図)。脳皮質における平均SUVR値のカットオフ値を1.11に設定した場合、MCI進行例の100%、MCI非進行例の29%が陽性と判定され、感度100%、特異度71.4%で進行例と非進行例の鑑別が可能であった²。このような鑑

別精度は、FDG-PETやMRIのそれを大きく上回っていた。

MCIからアルツハイマー病へのコンバージョンの予測についてはすべての検査（バイオマーカー）の中でBF227のSUVR値が最も優れていた。BF227-PETはFDG-PETよりもアルツハイマー病の診断において、感度、特異度とも高かった。BF227のSUVR値はバイオマーカーの中で脳脊髄液中のAβ1-42値と最も強い逆相関を認めた。またBF227のSUVR値は脳脊髄液中tauと弱い正相関を認めた。

アルツハイマー病の候補治療薬を約 30 種類検索したところ、漢方生薬であるボタンピに Aβの凝集抑制作用があることが明らかになった。ボタンピを投与したアルツハイマー病患者においてはBF227の集積抑制効果が認められた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 32 件)

- (1) Furukawa, K., Arai, H., An earthquake in Japan *Lancet* 査読有 377: 2011, 1652.
- (2) Futakawa, S., Furukawa, K., et al. *Neurobiology of Aging* Apr. 査読有 2011. [Epub ahead of print]
- (3) Une, K., Furukawa, K., et al. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. A unique N-glycan on human transferrin in CSF: a possible biomarker for iNPH. *European Journal of Neurology* 査読有 . [Epub ahead of print]
- (4) Furukawa, K., Okamura, N., et al. Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: comparison to FDG-PET. *Journal of Neurology* 査読有 257: 2010, 721-727.
- (5) Okamura, N., Furukawa, K., et al. In vivo detection of prion amyloid plaques using [(11)C]BF-227 PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 査読有 37: 2010, 934-941.
- (6) Asamura, T., Furukawa, K., et al. Centrally Active ACEIs and cognitive decline. *Archives of Internal Medicine* 査読有 170: 2010, 107-108.
- (7) Asamura, T., Furukawa, K., et al. Low serum 1,25-dihydroxyvitamin D level and risk of respiratory infections in institutionalized older people. *Gerontology* 査読有 56: 2010, 542-543.
- (8) Shao, H., Furukawa, K., et al. Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe [C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 査読有 30: 2010, 101-111.
- (9) Liu, D., Furukawa, K., et al. The K_{ATP} channel activator diazoxide ameliorates amyloid-β and tau pathologies and improves memory in the 3xTgAD mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 査読有 22: 2010, 443-457.
- (10) Arai, H., Furukawa, K., et al. Pathobiology of Alzheimer's disease and biomarker development. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 査読有 135: 2010, 3-7.
- (11) Arai, H., Okamura, N., Furukawa, K., Kudo, Y. Geriatric medicine, Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative and biomarker development. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 査読有 221: 2010, 87-95.
- (12) 田代学, 古川勝敏, 等、アルツハイマー病早期診断のための脳アミロイド・イメージング薬剤 [¹¹C]BF-227 および [¹⁸F]FACT の動態解析臨床薬理 査読有 41 巻 Suppl. 2010 年 PageS206.
- (13) 田代学, 古川勝敏, 等、新規アミロイドイメージング薬剤 ¹⁸F-FACT の動態解析核医学 査読有 47 巻 3 号 2010 年 Page424
- (14) 古川勝敏, 荒井啓行【認知症の最新トピックス】世界規模の Alzheimer 病研究組織アメリカ ADNI の進捗状況最新精神医学 査読無 15 巻 5 号 2010 年、Page485-490
- (15) 工藤幸司, 古川勝敏, 等、タウイメージング Dementia Japan 査読無 24 巻 2 号 2010 年 6 月 Page146-154.
- (16) 岡村信行, 古川勝敏, 等、【臨床試験とバイオマーカー】脳神経疾患におけるバイオマーカー臨床薬理 査読有 41 巻 3 号 Page101-106 2010 年 5 月
- (17) Fujiwara, H., Furukawa, K., et al. A traditional medicinal herb *Paeonia suffruticosa* and its active constituent 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-β-D-glucopyranose have potent anti-aggregation effects on Alzheimer's amyloid β proteins in vitro and in vivo. *Journal of Neurochemistry* 査読有 109: 2009, 1648-1657.
- (18) Waragai, M., Furukawa, K., et al. Comparison study of amyloid PET and voxel-based morphometry analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neurological Sciences* 査読有 285: 2009, 100-108.
- (19) Ohru, T., Furukawa, K., et al. Homicides of disabled older persons by their caregivers and preference for place of death in community-dwelling elderly people in Japan. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 査読有 46:

- 2009, 306-308.
- (20) Yamaya, M., Furukawa, K., et al. Seizure and pneumonia in an elderly patient with systemic lupus erythematosus. *Journal of American Geriatric Society* 査読有 57: 2009, 1709-1711.
- (21) 岡村信行, 古川勝敏, 等、アルツハイマー病診断における^[18F]FACT-PET の有用性の検討核医学 査読有 46 巻 3 号 2009, Page319.
- (22) Taniguchi, M., Furukawa, K., et al. Sugar chains of cerebrospinal fluid transferrin as a new biological marker of Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 査読有 26: 2008, 117-122.
- (23) 岡村信行, 古川勝敏, 等、軽度認知障害における BF227-PET 画像所見核医学 査読有 45 巻 3 号 2008, PageS182.
- (24) 岡村信行, 古川勝敏, 等、【アルツハイマー病 基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム】 臨床編 アルツハイマー病の診断 新しい診断法の開発 アミロイドイメージング PET 日本臨床 66 巻増刊 1 アルツハイマー病 査読無 2008、Page288-292.
- (25) 荒井啓行, 古川勝敏, 等、アルツハイマー病バイオマーカー開発の現況と Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative HUMAN SCIENCE 査読有 19 巻 2 号 2008 Page12-17.
- (26) 岡村信行, 古川勝敏, 等、【脳の核医学分子イメージング】 [^{11C}]BF-227 を用いた脳アミロイド斑の画像化 放射線 査読無 53 巻 7 号 2008, Page876-884.
- (27) 沖津玲奈, 古川勝敏, 等、アルツハイマー病における漢方薬の効果日本東洋医学雑誌 59 巻別冊 査読無 2008, Page177.
- (28) 藤原博典, 古川勝敏, 等、牡丹皮の有効成分である 1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-β-D-glucopyranos によるアミロイド蛋白の凝集制御作用 *Dementia Japan* 査読有 22 巻 2 号 2008, Page192.
- (29) Kudo, Y., Furukawa, K., 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. *Journal of Nuclear Medicine* 査読有 48: 2007, 553-561.
- (30) Iwasaki, K., Furukawa, K., et al. A pilot study of banxia houpu tang, a traditional Chinese medicine, for reducing pneumonia risk in older adults with dementia. *Journal of American Geriatric Society* 査読有 55: 2007, 2035-2040.
- (31) Tomita, N., Furukawa, K., et al. Long-term cognitive benefits of donepezil in

Alzheimer's disease: A retrospective comparison between 1994-1999 and 2000-2004. *Geriatrics and Gerontology International* 査読有 7: 2007, 41-47.

- (32) Hasegawa, T., Furukawa, K., et al. Role of Neu4L sialidase and its substrate ganglioside GD3 in neuronal apoptosis induced by catechol metabolites. *FEBS Letters* 査読有 581: 2007, 406-412.

[学会発表] (計 22 件)

- (1) 岡村信行, 古川勝敏, 等、^{18F} 標識アミロイドイメージング用 PET プローブ FACT の臨床評価 日本認知症学会 2010 年 11 月 20 日 名古屋.
- (2) 古川勝敏, 岡村信行, 富田尚希, 田代学, 工藤幸司, 谷内一彦, 荒井啓行 BF-227 を用いたアミロイド PET と Biofluid バイオマーカー 日本認知症学会 2010 年 11 月 20 日 名古屋.
- (3) Shirota, K., Furukawa, K., et al. Development of candidate biomarkers for dementia: cerebrospinal fluid-specific carbohydrate side chains. *13th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders* (P3-168) July 23, 2010 Honolulu, USA.
- (4) Tomita, N., Furukawa, K., Characteristics of the baseline plasma homocysteine levels and the correlation with risk factors and cognition in Japanese-ADNI (J-ADNI) biomarker study. *13th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders* (P3-045) July 22, 2010 Honolulu, USA.
- (5) (6) Waragai, M., Furukawa, K., et al. Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with [^{11C}]BF227: Comparison to voxel-based morphometric MRI *13th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders* (P1-377) July 20, 2010 Honolulu, USA.
- (6) Shao, H., Furukawa, K., et al. PET amyloid imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using novel amyloid ligand [^{18F}]FACT-the hydroxylated BF227 derivative. *13th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders* (P1-390) July 20, 2010 Honolulu, USA.
- (7) Okamura, N., Furukawa, K., et al. Binding and pharmacokinetic properties of novel ^{18F}-labeled agents for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. *13th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders* (P2-385) July 20, 2010 Honolulu, USA.

- (8) Furukawa, K., Okamura, N. et al. PET with β -amyloid tracer ^{11}C -BF-227 in MCI and Alzheimer's disease: Comparison to biofluid biomarkers *13th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders* (IC-P-054) July 19, 2010 Honolulu, USA.
- (9) 古川勝敏, 岡村信行, 等, 認知症におけるバイオマーカーとアミロイドPETの関連 古川勝敏, 岡村信行, 等, 日本老年医学会 2010年6月21日 神戸.
- (10) 古川勝敏, 岡村信行, 等, BF-227を用いたアミロイドPETとバイオマーカーの関連日本神経学会総会 2010年5月22日 東京
- (11) Furukawa, K., Okamura, N., et al. PET imaging with FDG and β -amyloid tracer, ^{11}C -BF-227 in MCI and Alzheimer's disease: Comparison to biofluid biomarkers. *American Geriatric Society Annual Meeting* May 12, 2010. Orlando, USA
- (12) 古川勝敏, 等, 軽度認知障害の予後予測におけるBF227-PETとMRIの比較検討 藁谷正明, 日本認知症学会 2009年10月22日 仙台
- (13) 古川勝敏 これから認知症診療を始める医師のための基礎講座 バイオマーカー 日本認知症学会 2009年10月21日 仙台.
- (14) Furukawa, K., Okamura, N., PET imaging for mild cognitive impairment with FDG and β -amyloid tracer, ^{11}C -BF-227. *12th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders.* (P3-082) July 24, 2009, Vienna Austria
- (15) Une, K., Furukawa, K., et al. Leptin and adiponectin in plasma and CSF from Alzheimer's patients, MCIs and normal controls *12th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders.* (P3-021) July 22, 2009, Vienna Austria.
- (16) 古川勝敏, 藁谷正明, 等, 健常者, MCI, アルツハイマー病症例におけるFDG-PETとBF-227アミロイドPETの検討 日本神経学会 2009年5月19日, 仙台.
- (17) 岡村信行, 古川勝敏, 等, BF227-PETによる脳内沈着アミロイド斑の検出 日本認知症学会 2008年11月22日, 前橋
- (18) 古川勝敏, 富田尚希, 等, アルツハイマー病と生活習慣病の関連についての考察 日本認知症学会 2008年11月22日, 前橋
- (19) Furukawa, K., Tomita, N. et al. Antihypertensive drug use modulates progression of Alzheimer's Disease *11th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders.* July 20, 2008, Chicago, USA.

- (20) 古川勝敏, 大類孝, 等, アルツハイマー病の進行と降圧剤との関連 日本老年医学会 2008年6月14日 千葉.
- (21) 古川勝敏, 荒井啓行, 等, 漢方生薬の転写因子活性を介したアミロイド代謝と細胞死への影響 日本神経学会 2007年5月20日, 横浜
- (22) 古川勝敏, 荒井啓行, 等, 認知症における漢方生薬治療の細胞メカニズム 神経治療学会 2007年4月23日, 仙台.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古川 勝敏 (FURUKAWA KATSUTOSHI)

東北大学・病院・准教授

研究者番号 : 30241631

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :