

原 著

全身性アミロイドイメージングプローブ ^{18}F -EFSB の臨床応用に向けた基礎研究鈴木涼馬^{*}、盛島由貴^{**}、松永浩文^{***}、山下太郎^{****}、富吉勝美^{*****}Fundamental Study for Clinical Application of Systemic Amyloid Imaging Probe ^{18}F -EFSBRyoma Suzuki^{*}、Yoshiyuki Morishima^{**}、Hirofumi Matsunaga^{***}、Taro Yamashita^{****}、Katsumi Tomiyoshi^{*****}

Abstract: Early detection and quantitative evaluation of deposited amyloid is extremely important in treating patients with amyloidosis. we made a precursor EMSB and ^{19}F -EFSB labeled stable isotope fluorine on EMSB to develop a new imaging probe ^{18}F -EFSB that detects systemic amyloidosis by PET examination. In this study, the following three were carried out as basic research for clinical application of ^{18}F -EFSB for diagnosis (1) histochemical analysis to amyloid using ^{19}F -EFSB, (2) investigation of optimal synthesis condition of ^{18}F -EFSB, (3) quality control of ^{18}F -EFSB. As a result of histochemical analysis, ^{19}F -EFSB specifically accumulated in all disease type amyloid. Therefore, it was shown that ^{18}F -EFSB also accumulates in amyloid. ^{18}F -EFSB was efficiently labeled with a radiochemical purity of $81.7 \pm 5.1\%$ ($n=3$) by reaction at 200 degree for 5 minutes. Quality control (radiochemical purity test, pH measurement, endotoxin test, sterility test) performed was no problem. By clearing some quality control in the future, ^{18}F -EFSB may be a clinically applicable tracer capable of detecting amyloid in the whole body.

Key word: Systemic amyloidosis, Amyloid PET, Histochemical analysis, Radiosynthesis, Quality control

受付日

*熊本大学大学院 保健学教育部 **熊本赤十字病院 ***熊本大学大学院薬学教育部 先端生命医療科学部門

****熊本大学大学院生命科学部 脳神経科学講座神経内科学分野

*****熊本大学大学院生命科学部 医用理工学分野

投稿責任者：富吉勝美 ktomiyo@kumamoto-u.ac.jp

I. はじめに

アミロイドーシスは不要性タンパク質であるアミロイドが種々の臓器に沈着することにより進行性の機能障害を引き起こす難病である^{1,2)}。進行した疾患に対しての治療は未だ大きな問題があるため、患者が十分な治療効果を得るためには早期診断が重要となる³⁾。しかしアミロイドーシスの一般的な組織診断方法であるコンゴレッド染色は、生検が必要であり侵襲的で限局的な情報しか提供されない検査であるため、早期診断は依然として困難である³⁻⁵⁾。これらの問題を解決する方法として、アミロイドイメージング用 positron emission tomography (PET) プローブを用いて in vivo でアミロイドを画像化する診断法が注目されている⁶⁾。

これまでにアミロイドを画像化する標識薬剤として、限局性のアミロイドーシスであるアルツハイマー型認知症の原因物質とされるアミロイド β に特異的に集積する Pittsburgh compound-B (^{11}C -PiB)、 ^{11}C]-2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole (^{11}C -BF227)、 ^{18}F -Florbetapir などが開発され臨床で研究されている⁷⁻⁹⁾。さらに近年の研究で ^{11}C -BF227、 ^{18}F -Florbetapir は心アミロイドーシスの沈着アミロイドを検出するプローブとして有用であると報告されている^{10,11)}。一方、全身性のアミロイドーシスを PET で診断した報告はほとんどない。

以前、安東らはコンゴレッド誘導体で生体内に投与可能な診断試薬(trans,trans)-1-bromo-2,5-bis-(3-hydroxycarbonyl-4-hydroxy)styrylbenzene (BSB) を開

発し、毒性・発がん性などの問題が少ないことから、シンチグラフィで使用可能であることを示唆した¹²⁾。さらに中園らは BSB の誘導体として 1-Methoxy-2,5-bis-styrylbenzene (MSB)を開発し、組織化学的検査のみならず全身のアミロイドを検出する有用な PET 薬剤となることを示唆した¹³⁾。今回松永は MSB に放射性フッ素を標識するために、前駆体 1(2-mesyloxy)-2,5-bis-styrylbenzene(EMSMB) と、EMSMB に安定同位体フッ素を標識した 1(2-[¹⁹F]fluorine-ethoxy)-2,5-bis-styrylbenzene(¹⁹F-EFSB)を開発した。EMSMB に ¹⁸F をラベリングした標識薬剤 1(2-[¹⁸F]fluorine-ethoxy)-2,5-bis-styrylbenzene(¹⁸F-EFSB)は、全身のアミロイド沈着を PET で検出する新たなアミロイドーシス用標識薬剤になると考えられる¹³⁾。

本研究の目的は、¹⁸F-EFSB を臨床で使用可能な標識薬剤にするための基礎研究として(1) ¹⁹F-EFSB のアミロイドへの反応性を組織化学的分析により検討すること、(2)EMSMB に ¹⁸F を標識合成する際の最適な合成条件を検討すること、(3)¹⁸F-EFSB の品質管理を行うことである。

II. 使用機器および方法

2.1 様々な病型の沈着アミロイドに対する ¹⁹F-EFSB の反応性の検討

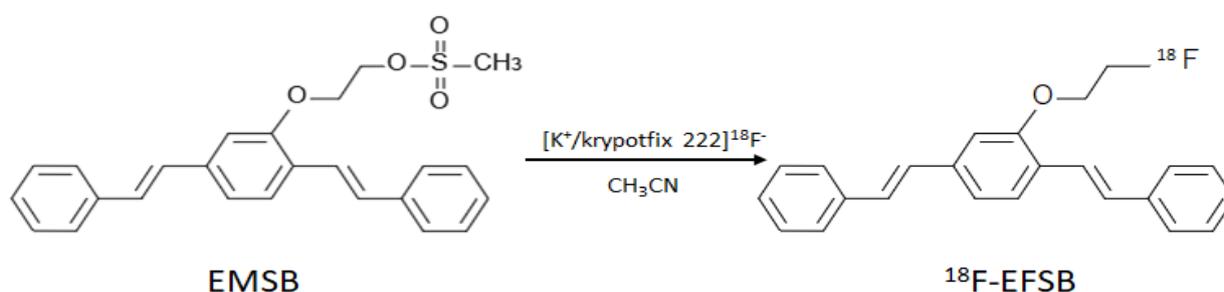
2.1.1 使用標本

実験で用いたすべての標本は、組織病理学検査においてコンゴレッド染色や遺伝子診断、免疫組織化学によって確定診断に至った厚さ 4 μm の連続切片を使用した。病型別に、AL アミロイドーシス患者 6 名(男性 5 名、女性 1 名、70.0±6.4 歳)、AA アミロイドーシス患者 2 名(男性 1 名、女性 1 名、50.0±46.7 歳)、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP: Familial Amyloid Polyneuropathy)患者 3 名(男性 2 名、女性 1 名、52.7±12.0 歳)、野生型トランスサイレチン由来老人性全身性アミロイドーシス(SSA: Senile Systemic Amyloidosis)患者 3 名(男性 2 名、女性 1 名、76.0±2.6 歳)、アミロイド沈着無し患者 4 名(男性 1 名、女性 4 名、50.3±7.1 歳)であった。生検部位は消化管 5 例、心筋 3 例、皮膚 2 例、腸管・腎臓・十二指腸・骨髄・骨格筋・気管支 1 例、不明 2 例であった。

2.1.2 組織染色方法

コンゴレッド染色には Congo red(Merck KgaA、ドイツ)、フェノール(ナカライテスク株式会社、京都)、酢酸(ナカライテスク株式会社、京都)、キシレン(ナカライテスク株式会社、京都)、エタノール(ナカライテスク株式会社、京都)、ワイゲルト鉄ヘマトキシリン液 2(武藤化学株式会社、東京)、IHC Wash Buffer 3(株式会社ファルマ、東京)、IHC Wash Buffer 2(株式会社ファルマ、東京)、マリノール(武藤化学株式会社、東京)を使用した。パラフィン切片は脱パラフィンするため、キシレン、100%エタノール、90%エタノール、80%エタノール、70%エタノールの順にそれぞれ 1 分間ずつ浸したあと、蒸留水で水洗した。組織をコンゴレッド溶液(Congo red: 1000 μl、フェノール: 50 μl、酢酸: 10 μl)に浸し遮光下で 30 分間染色したあと、蒸留水で洗浄した。さらにヘマトキシリンで染色し、IHC Wash Buffer 3 で 3 回、IHC Wash Buffer 2 で 1 回洗浄した。組織を脱水するため 70%エタノール、80%エタノール、90%エタノール、100%エタノール、キシレンの順に浸したあと、マリノールを用いてカバーガラスで封入した。組織の観察には光学顕微鏡 Bx51(オリンパス株式会社、東京)、偏光レンズ(オリンパス株式会社、東京)を使用した。観察では、組織が橙赤色に染色されている、かつ偏光顕微鏡下の観察でアップルグリーンを呈した箇所をアミロイド陽性と判定した。

¹⁹F-EFSB 染色には ¹⁹F-EFSB(熊本大学薬学部、熊本)と Dimethyl sulfoxide(株式会社エムピーバイオジャパン、東京)、Glycerol Gelatin(SIGMA、アメリカ)を使用した。¹⁹F-EFSB はジスチルベンゼン誘導体であることから強い蛍光を示す。標本はコンゴレッド染色で使用した同一患者の連続切片を使用した。コンゴレッド染色時と同様に脱パラフィンを行ったあと、蒸留水で脱水した。組織を ¹⁹F-EFSB 溶液(¹⁹F-EFSB を Dimethyl sulfoxide で質量%濃度 0.01%に希釈)に浸し遮光下で 30 分間浸漬したあと、組織を蒸留水で洗浄した。自然乾燥したあと、Glycerol Gelatin を用いてカバーガラスで封入した。組織の観察には蛍光顕微鏡 Biozero(株式会社キーエンス、大阪)を使用した。

Fig. 1 EMSB の構造式および ¹⁸F-EFSB の反応式

2.1.3 組織染色の分析方法

同一患者の連続切片を用いてコンゴレッド染色と ¹⁹F-EFSB 染色を行った。組織におけるコンゴレッド陽性部位と ¹⁹F-EFSB 蛍光部位の相同性を目視で比較した。

2.2 ¹⁸F-EFSB の最適な合成条件の検討

2.2.1 標識合成に用いた使用薬品および機器

標識合成にはアセトニトリル(脱水)(関東化学株式会社、東京)、kryptofix 222 (Merck KgaA、ドイツ)、炭酸カリウム(和光純薬工業株式会社、大阪)を使用した。Sep-Pak Accell Plus QMA Plus Light Cartridge は Waters(アメリカ)から購入した。EMSB は熊本大学薬学部で合成されたものを使用した。

標識合成に用いた ¹⁸F は日本赤十字社熊本健康管理センターPET-CT 診断センターで製造されたものを使用した。標識合成装置は標識化合物供給システム ¹¹C-メチル合成装置 Ver 1.2.4(JFE エンジニアリング株式会社、東京)を使用した。

2.2.2 合成方法

kryptofix 222 と炭酸カリウムの混合溶液(kryptofix 222: k₂CO₃: acetonitrile: distilled water =220mg: 70mg: 3ml :3ml) 0.4ml を Sep-Pak QMA に通すことで ¹⁸F を反応容器に溶出した。溶媒を除去するために窒素ガス気流中で 150°C 5 分間加熱乾固した。5 分間冷却した後、無水アセトニトリル(0.4ml)を加えて再度 150°C 5 分間共沸蒸留することで水の残留痕跡を除去した。

共沸が終了した反応容器に、EMSB を無水アセトニトリルで質量%濃度 0.4%に希釈した溶液を加えてフッ素化を行った。本合成は EMSB のメシル基

を ¹⁸F に置換することで行われる(Fig. 1)。最適な合成条件を検討するため反応時間と温度をそれぞれ調べた。初めに反応温度 180°C で固定し 2.5 分間、5 分間、7.5 分間、10 分間、15 分間と変化した。最適な反応時間を決定した後、反応温度を 150°C、170°C、190°C、200°C、210°C と変化した。合成は各反応条件で 3 回ずつ行った。

2.2.3 HPLC 使用機器、分析条件および放射化学的純度の算出方法

High performance liquid chromatography(HPLC)装置は、高圧送液ポンプ uf-6050SZ2(ユニフローズ、東京)、カラム wakosil-ii 5c18ar Φ4.6mm×250mm(和光純薬工業株式会社、大阪)、放射線検出器は RI0704(JFE テクノス株式会社、神奈川県)、UV 検出器 EYELA UV-9000(東京理化学器械株式会社、東京)を使用した。キュリーメーター井戸型 NaI シンチレーションカウンタは ICG-7(日立アロカメディカル株式会社、東京)を使用した。溶離液は、アセトニトリルと水の混合溶液(80:20)を用いた。流速は 2ml/min、UV は 254nm とした。

はじめにコントロールデータとして、HPLC を用いて ¹⁸F の放射能(RA: Radioactivity)スペクトルと ultraviolet(UV)スペクトル、EMSB の UV スペクトルを分析した。その後、合成後の溶液の RA スペクトルと UV スペクトルを分析した。合成後の反応液の HPLC 分析結果を画像解析ソフト ImageJ(NIH)¹⁴⁾で表示し、RA ピークの面積を求め、放射化学的純度を下記の式より求めた。

放射化学的純度 = ¹⁸F-EFSB の RA ピーク面積 / (¹⁸F の RA ピーク面積 + ¹⁸F-EFSB の RA ピーク面積)

2.3 ^{18}F -EFSB の品質管理

2.3.1 使用機器および薬品

本研究では品質管理として、放射化学的純度試験、pH 測定、無菌試験、エンドトキシン試験、以上の 4 つを実施した。

精製には Sep-Pak Accell Plus QMA Plus Light Cartridge(Waters、アメリカ)を使用した。pH 測定ではリトマス試験紙(東洋工業株式会社、東京)を使用した。無菌試験では無菌性試験キット Oxoid Signal Blood Culture System Thermo Scientific 20pkg BC0100M BC0100 BC0102M(Thermo Fisher Scientific、アメリカ)を使用した。エンドトキシン試験ではエンドトキシン検出用試薬 Limulus ES-2 Single Test wako(和光純薬工業株式会社、大阪市)を使用した。インキュベートには IC100W(ヤマト科学株式会社、東京)を使用した。

2.3.2 品質管理の手順

合成後の溶液を Sep-Pak QMA に通過させ、フリーの ^{18}F を除去することで精製を行った。精製した溶液を使用して pH 測定、エンドトキシン試験、無菌試験をそれぞれ 5 回ずつ実施した。pH 測定はリトマス試験紙に対して、精製液を数滴滴下した。エンドトキシン試験はライセート試薬と精製液 0.2mL を試験管中に混合し、37°C のインキュベータに 60 分間安置するゲル化法で行った。無菌試験はブラッドカルチャーに精製液を 1ml 加えて、37°C のインキュベータに 1 週間安置した。

2.3.3 品質管理の分析方法

精製後の放射化学的純度試験は、2.2.3 に述べた使用機器と分析条件を用いて、同様に放射化学的純度を算出した。pH 測定はリトマス試験紙の pH 値を目視で判定した。エンドトキシン試験は加熱終了後、試験管を 180 度転倒しゲル形成が生じている場合は陽性、生じていない場合は陰性と判定した。無菌試験では、細菌が発生した二酸化炭素の量を測定器で計測し、体積増加が 2ml 以上の場合は陽性、それ以下の場合は陰性とした。

III. 結果

3.1 様々な病型の沈着アミロイドに対する ^{19}F -EFSB の反応性の検討

Fig. 2 に種々の全身性アミロイドーシスに対するコンゴレッド染色と ^{19}F -EFSB の染色結果を示す。左の行からコンゴレッド染色(CR: Congo red)、コンゴレッド染色時偏光レンズ下観察(PL: polarized light)、 ^{19}F -EFSB 染色である。AL、FAP、アミロイド沈着無しは消化管生検、AA は腎生検、SSA は心筋生検である。矢印で示すように、すべての組織においてコンゴレッド染色により橙赤色を示す箇所があり、偏光顕微鏡下観察でアップルグリーンの複屈折を呈した。すべての病型のアミロイドにおいて、 ^{19}F -EFSB の集積部位はコンゴレッド陽性部位と一致していた。

3.2 ^{18}F -EFSB の最適な合成条件の検討

Sep-Pak QMA から抽出した ^{18}F の放射能は 70~250MBq であった。 ^{18}F 、EMS、200°C5 分間で合成した反応液の HPLC 分析結果をそれぞれ Fig. 3、Fig. 4、Fig. 5 に示す。HPLC 分析の上段は RA スペクトル、下段は UV スペクトルである。縦軸は信号強度(mV)、横軸は保持時間(minute)である。ここで保持時間は、物質がカラムに流入してから溶出されるまでの時間を示している。なお UV スペクトルは機器の不良により上下反転して表示している。 ^{18}F の RA ピークは 1.8 分(peak 1)、UV ピークは 2 分(peak 2)と 2.5-2.8 分(peak 3)に出現した。EMS の UV ピークは 1.9 分(peak 1)と 3.3-4.4 分(peak 2)に出現した。反応条件 200°C5 分間で合成した反応液の RA ピークは 2 分(peak 1)と 4-5.5 分(peak 2)、UV ピークは約 1.8-2.0 分(peak 3)、2.2-2.5 分(peak 4)、3-4.0 分(peak 5)、4.5-5.8 分(peak 6)、8.9-10.2 分(peak 7)に出現した。

Fig. 6 に反応時間の変動による放射化学的純度の結果を示す。放射化学的純度は 2.5 分間で 70.2±9.3%、5 分間で 74.8±5.8%、7.5 分間で 69.6±7.6%、10 分間で 68.2±5.0%、15 分間で 64.6±3.2%であった。放射化学的純度は 5 分間の加熱でピークになり、その後緩やかな減少を示した。これより最適な反応時間は 5 分とした。Fig.7 に反応温度の変動による放射化学的純度の結果を示す。放射化学的純度は

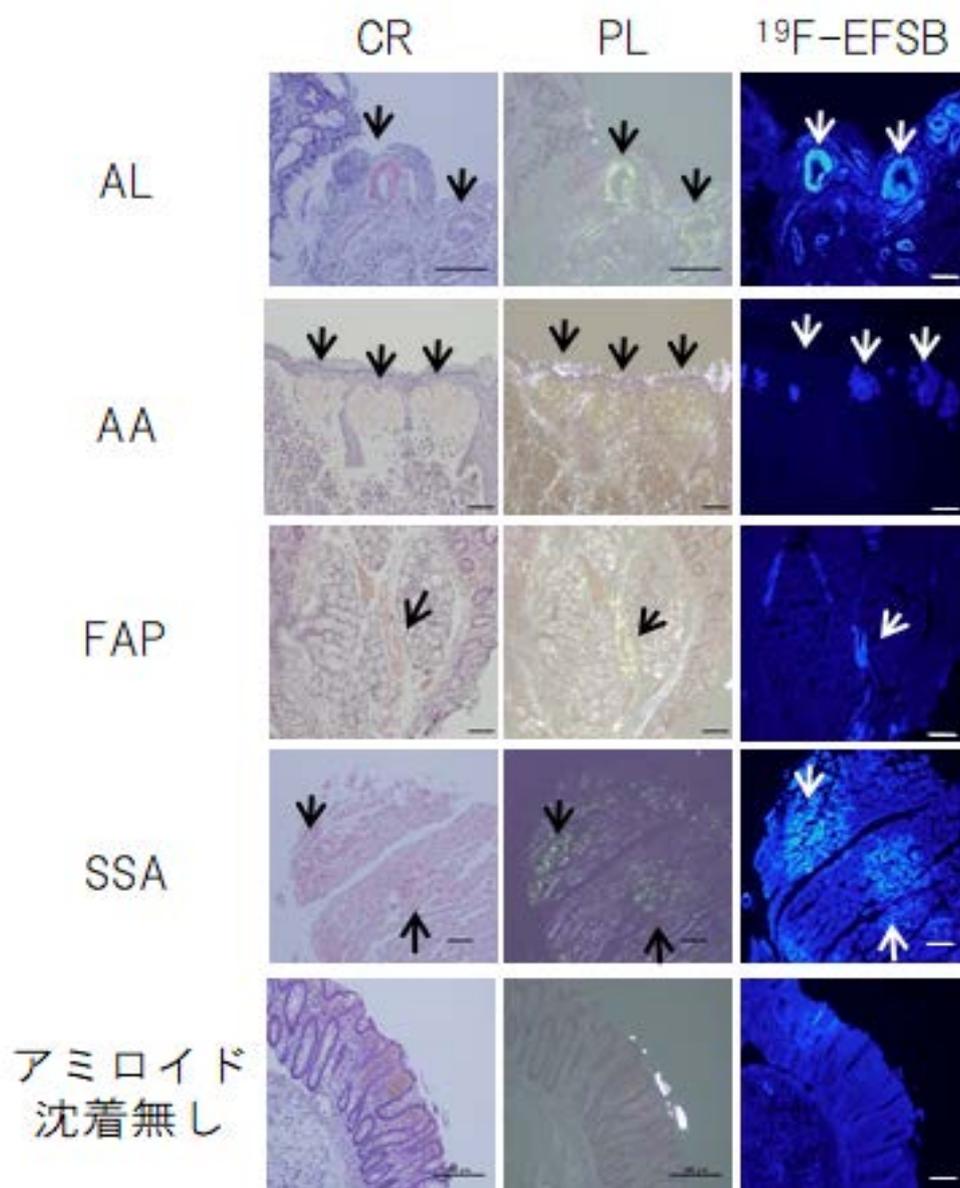


Fig. 2 様々な種類のアミロイドに対するコンゴレッド染色と ^{19}F -EFSB の同定性検討結果
(スケールバー: CR, PL=500 μm , ^{19}F -EFSB=100 μm)

150°Cで $56.7 \pm 9.6\%$ 、170°Cで $69.9 \pm 2.1\%$ 、190°Cで $75.8 \pm 1.5\%$ 、200°Cで $81.7 \pm 5.1\%$ 、210°Cで $84.9 \pm 1.6\%$ であった。反応温度が高くなるにつれて放射化学的純度は向上した。

3.3 ^{18}F -EFSB の品質管理

精製後の HPLC 分析の結果、RA ピークは 2.2 分 (peak 1) と 5.7 分 (peak 2) に、UV ピークは 2 分 (peak 3)、2.4-2.8 分 (peak 4)、3.8-4.5 分 (peak 5)、6 分 (peak

6)、10 分 (peak 7) に出現した (Fig. 8)。精製後の放射化学的純度は $95.1 \pm 3.4\%$ (n=5) であった (Table 1)。リトマス試験紙による pH 測定は全て 6.5-7.5 の範囲であった。エンドトキシン試験はゲル形成が生じなかったため陰性であった。無菌試験は体積増加が 0.5ml 程度であったため陰性であった。

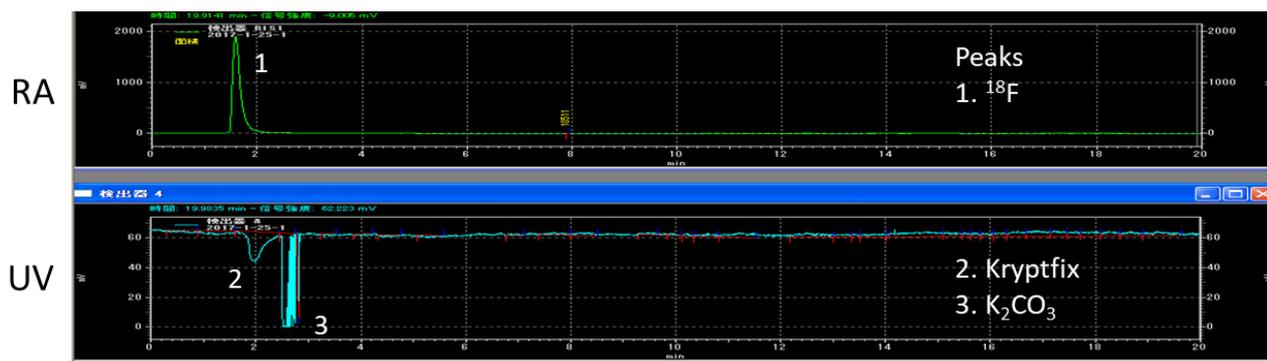


Fig. 3 ^{18}F の HPLC 分析結果

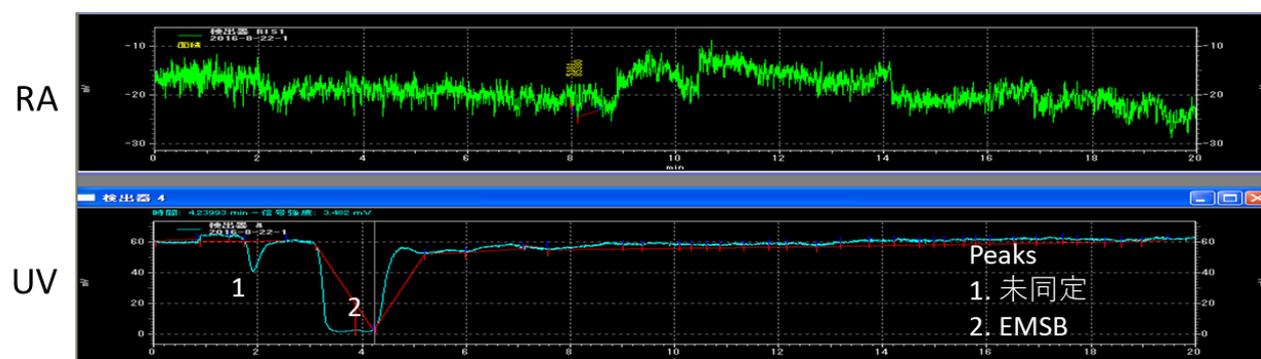


Fig. 4 EMSB の HPLC 分析結果

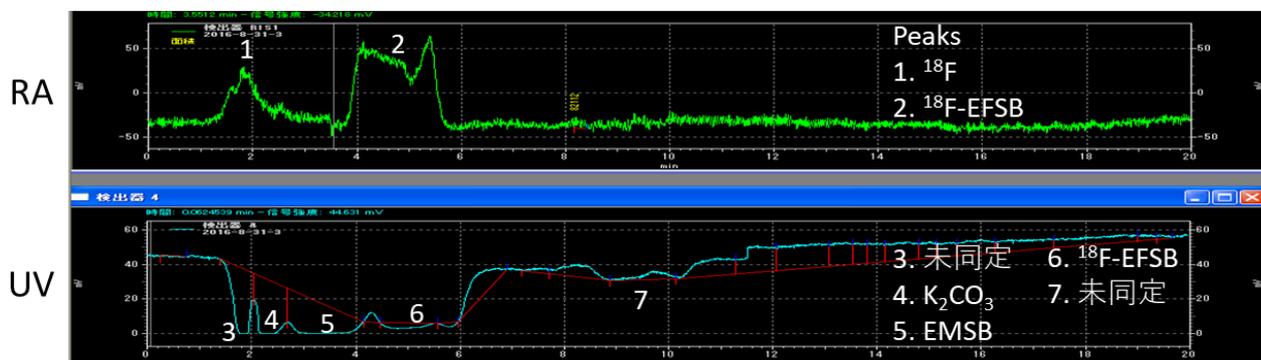


Fig. 5 200°C5 分間の反応条件で合成された反応液の HPLC 分析結果

IV. 考察

4.1 様々な病型の沈着アミロイドに対する ^{19}F -EFSB の反応性の検討

^{18}F -EFSB の安定同位体である ^{19}F -EFSB を用いて、アミロイドへの反応性を検討した。Fig. 2 に示すように、全ての標本においてコンゴレッド染色により橙赤色を示し、偏光顕微鏡下観察で緑色の複屈折を呈する箇所が存在したため、アミロイドの沈着が

証明された^{3-5,12}。各病型におけるコンゴレッド染色陽性部位と ^{19}F -EFSB の蛍光部位は完全に一致し、アミロイド沈着組織以外には反応性を示さなかった。よって ^{19}F -EFSB は全ての全身性アミロイドシスの病型に対するアミロイドへ特異的に集積することが明らかとなった。現在まで主にアミロイド β を検出することを目的に、コンゴレッド誘導体でスチリルベンゼンを有する様々なアミロイド検出薬剤が開発されている¹³。Fig. 1 に示すように ^{19}F -

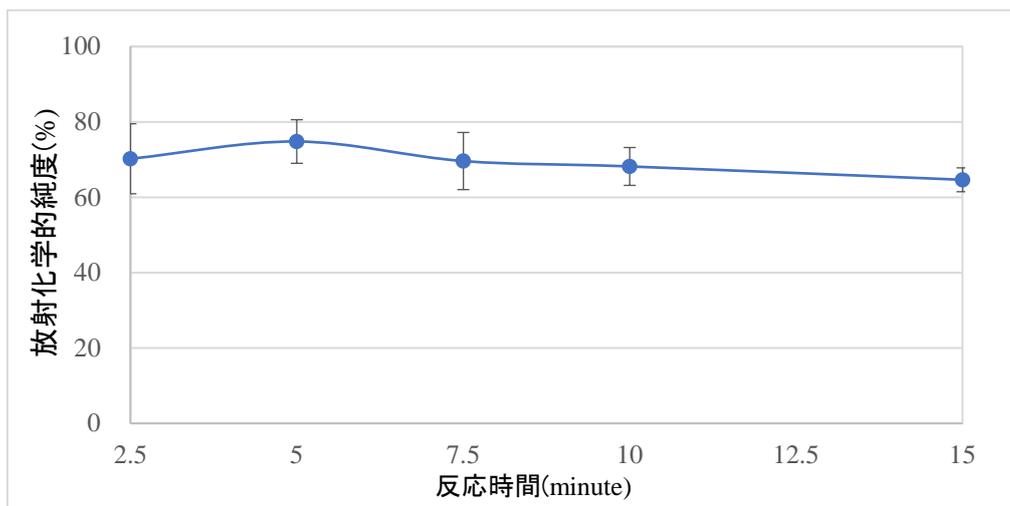


Fig. 6 反応時間による放射化学的純度の変化 (反応温度 180°C 固定)

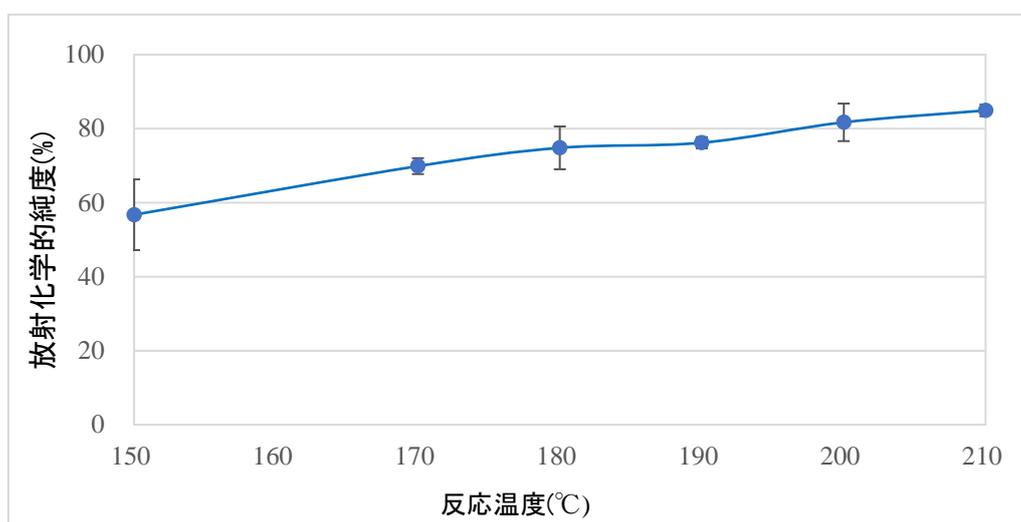


Fig. 7 反応温度による放射化学的純度の変化 (反応時間 5 分固定)

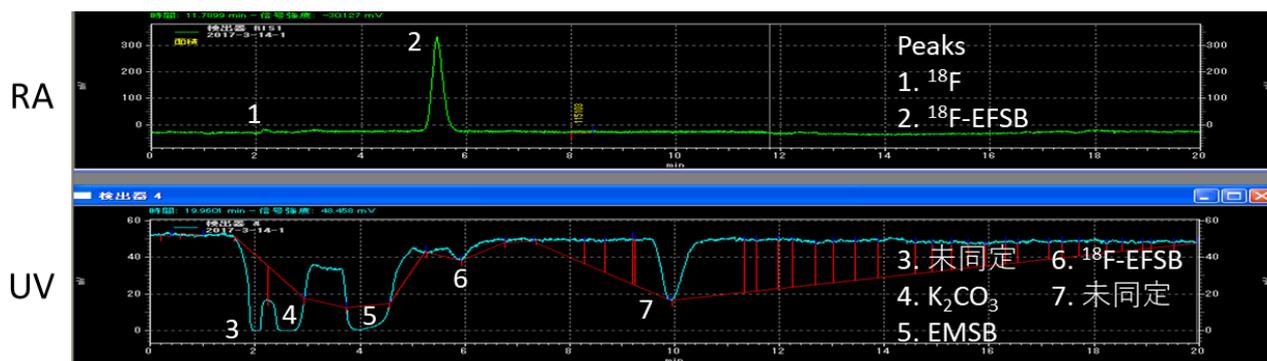
EFSB も前駆物質 EMSB と同様にスチリルベンゼン骨格を保持しているため、アミロイドへ集積したと考える。これより放射性フッ素で標識した ^{18}F -EFSB においても、アミロイドへ集積すると推察する。

4.2 ^{18}F -EFSB の最適な合成条件の検討

本研究では ^{18}F -EFSB の最適な合成方法を確立するため、最適な反応時間と温度を求めた。はじめにコントロールデータとして ^{18}F を分析したところ、RA ピークは peak 1、UV ピークは peak 2 と peak 3 が出現した (Fig. 3)。peak 2 と peak 3 は Sep-Pak QMA から ^{18}F を溶出する際に用いた混合溶液に含まれる

kryptofix 222 および炭酸カリウムのピークである。前駆体 EMSB の UV スペクトル peak 1 は未同定、peak 2 はメインピークである (Fig. 4)。Fig. 5 に示す通り、合成後の反応液の RA ピークは peak 1 と peak 2 が出現した。反応液の RA に出現した peak 2 は、合成された ^{18}F -EFSB のピークと考えられる。反応液の peak 3 は未同定である。peak 4 は炭酸カリウム、peak 5 は EMSB、peak 6 は ^{18}F -EFSB のピークであると考えられる。peak 7 に関しては EMSB の 2 量体であると推察する。

反応温度 180°C で固定し適切な反応時間を検討したところ、Fig. 6 に示す通り反応時間 5 分で放射化

Fig. 8 精製後の¹⁸F-EFSBのHPLC分析結果

学的純度は $74.8 \pm 5.8\%$ とピークに達し、時間の延長に伴い放射化学的純度は緩やかに減少した。Kumar らは、反応時間の延長は放射線分解を誘発すると報告している¹⁵⁾。本研究において反応時間の延長により生じた放射化学的純度の低下は放射線分解の影響によるものと考えられる。次に適切な反応温度を検討した結果、Fig. 7 に示す通り反応温度の増加に伴い放射化学的純度は上昇した。しかし 210°C の加熱の際に反応容器が破損したことより、 200°C の加熱が最適であると決定した。以上より 200°C 5 分間の反応は、迅速かつ高い放射化学的純度を獲得できる有用な合成条件であると考えられる。

4.3 ¹⁸F-EFSB の品質管理

放射化学的純度試験・pH 測定・エンドトキシン試験・無菌試験、以上 4 つの品質管理を実施することで ¹⁸F-EFSB が臨床応用可能な標識薬剤であることが明らかになった。

合成後の ¹⁸F-EFSB を Sep-Pak QMA に通し、フリーの ¹⁸F を除去することで精製した。ポジトロン核医学利用専門委員会は目的物以外の放射能は総放射能の 5% 以下であることを推奨している¹⁶⁾。本研究の放射化学的純度試験は $95.1 \pm 3.4\%$ であった。Sep-Pak QMA は溶液の導入速度により ¹⁸F の吸着力が異なる¹⁶⁾。本研究では精製を手動で行っていることから、放射化学的純度の変動は手技によるものであり、導入速度が速かったことが原因と考えられる。精製後の溶液は微黄色であり、粒子の存在は認められなかった。pH は中性であり、無菌試験、発熱性試験ともに陰性であった。以上より有害菌および異物の混入は無いと考える。

Table 1 精製後の放射化学的純度

回数	精製後の放射化学的純度(%)
1	97.8
2	96.8
3	88.7
4	97.3
5	94.1
平均	95.1 ± 3.4

本研究の精製方法は溶媒がアセトニトリルであるため、標識薬剤を生体に投与することはできない。今後は精製液をロータリエバポレーター等で加熱乾固したあと、残渣を生理食塩水で溶解することで、生体へ安全に投与可能な注射用薬剤になると考えられる¹⁷⁾。

V. 結語

新たな全身性アミロイドーシス用の標識薬剤 ¹⁸F-EFSB の臨床応用に向けた基礎研究として(1)¹⁹F-EFSB のアミロイド集積性に関する検討、(2)EMSB に ¹⁸F を標識合成する際の最適な合成条件の検討、(3)¹⁸F-EFSB の品質管理を行った。¹⁹F-EFSB は様々な病型の全身性アミロイドーシス患者のアミロイドに集積したことから、放射性標識薬剤 ¹⁸F-EFSB も同様にアミロイドへ集積することが示唆された。¹⁸F-EFSB は 200°C 5 分間の反応により迅速かつ効率よく合成することができた。今回実施した品質管理である放射化学的純度試験、pH、無菌試験、発熱性

試験は問題なかった。今後は生体に投与可能な標識薬剤にするため、溶媒を生理食塩水にする必要がある。

謝辞

実験に協力いただきました、熊本赤十字病院の皆様、熊本大学医学部附属病院神経内科の皆様に深謝申し上げます。

参考文献

- 1) 山田正仁: アミロイドーシス診療ガイドライン 2010, 5, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2011.
- 2) Bokhari S, et al: Nuclear imaging modalities for cardiac amyloidosis, *J. Nucl. Cardiol.*, 21: 175-184, 2014.
- 3) Ashutosh, DW, et al: Systemic amyloidosis, *Lancet*, 387: 2641-2654, 2016.
- 4) 山田正仁: アミロイドーシス診療ガイドライン 2010, 10, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2011.
- 5) 大林光, 他: アミロイドーシスの新たな診断法の開発, *RinshoByori*, 56: 986-993, 2008.
- 6) 山田正仁: アミロイドーシス UPDATE, 128, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2010.
- 7) Klunk WE, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B, *Ann. Neurol.*, 55: 306-319, 2004.
- 8) Kudo Y, 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.*, 48: 553-61, 2007.
- 9) Choi SR, et al: Preclinical properties of ¹⁸F-AV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain, *J. Nucl. Med.*, 50: 1887-1894, 2009.
- 10) Furukawa K, et al: Cardiac Positron-Emission Tomography Images With an Amyloid-Specific Tracer in Familial Transthyretin-Related Systemic Amyloidosis, *Circulation*, 125: 556-557, 2012.
- 11) Dorbala S, et al: Imaging cardiac amyloidosis: a pilot study using ¹⁸F-florbetapir positron emission tomography, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41: 1652-1662, 2014.
- 12) Ando Y, et al: A Novel Tool for Detecting Amyloid Deposits in Systemic Amyloidosis In Vitro and In Vivo. *Lab. Invest.*, 83: 1751-1759, 2003.
- 13) Nakazono M, et al: Novel styrylbenzene derivatives for detecting amyloid deposits, *Clin. Chim. Acta*, 436: 27-34, 2014.
- 14) Rasband WS. ImageJ, U.S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, <http://imagej.nih.gov/ij/>, 1997-2012 (Accessed 2016.9.22).
- 15) Kumar P, et al: ¹⁸F-FESB: synthesis and automated radiofluorination of a novel ¹⁸F-labeled pet tracer for β -amyloid plaques, *J. Label. Compd. Radiopharm.*, 48: 983-996, 2005.
- 16) 社団法人 日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 ポジトロン核医学利用専門委員会: ポジトロン核医学利用専門が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準(2009年改定), *RADIOISOTOPES*, 58: 221-245, 2009.
- 17) 高橋和弘, 他: PET用放射性薬剤の製造および品質管理-合成と臨床使用へのてびき-, *PET化学ワークショップ*, 5: 20, 47, 2015.