

PET/SPECTによる分子イメージング研究

小野 正博

Molecular Imaging by PET/SPECT

Masahiro ONO

Department of Patho-Functional Bioanalysis, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Kyoto University, 46-29 Yoshida Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

(Received September 19, 2008)

Molecular imaging by PET/SPECT with radiopharmaceuticals enables noninvasively quantitative evaluation of physiological function, gene expression, pharmacokinetics of proteins and peptides and distribution of receptors with high sensitivity. Together with recent development of imaging equipments, molecular imaging by PET/SPECT is expected to contribute to elucidation of physiological and pathological functions, medical sciences and clinical diagnoses. Molecular imaging with radiopharmaceuticals started from diagnosis of cancer with ^{18}F -2-fluoro-2-deoxyglucose (^{18}F FDG). Currently, ^{18}F FDG is commonly used in the field of clinical diagnosis, because it can provide qualitative information on malignancy and metastasis of tumor. Since its achievement, much effort has been devoted to the development of radiopharmaceuticals that bind or interact with the *in vivo* biomarkers. For example, a number of radiopharmaceuticals based on proteins and peptides with high binding affinities to various biomarkers have been applied for the diagnosis of tumor, arteriosclerosis, thrombus and so on. Furthermore, Alzheimer's disease is also a major target for diagnosis by PET/SPECT imaging. The development of low-molecular-weight radiolabeled probes for the quantitation of β -amyloid plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's brains is a topic of current PET/SPECT imaging studies. Here, some recent progress and development of radiopharmaceuticals for PET/SPECT imaging will be reviewed.

Key words—molecular imaging; radiopharmaceutical; tumor; positron emission tomography (PET); single photon emission computed tomography (SPECT); β -amyloid

1. はじめに

体内における遺伝子やタンパク質などの分子を生物が生きたままの状態画像化する「分子イメージング」は、様々な病態に関与する分子を画像化することで疾患の高度な診断を可能にすると考えられている。分子イメージングには、PET (positron emission tomography)/SPECT (single photon emission computed tomography)、光イメージング、磁気共鳴イメージング (MRI) などが汎用されているが、中でも PET/SPECT による分子イメージングは、放射性核種 (radioisotope, RI) で標識した放射性化合物を生体内に投与し、標的部位に分布あるいは標的分子に結合した放射性化合物から放出されるガ

ンマ線を体外より検出、定量画像化する技術である。このような特徴を生かして、PET/SPECT による分子イメージングは現在、生体機能の病因の解明、再生医療、テーラーメイド医療などの医学研究、創薬研究、臨床診断分野などへの貢献が期待されている。

PET/SPECT のインビボイメージングに用いられる RI は、ポジトロン放出核種 (PET 核種) とシングルフォトン放出核種 (SPECT 核種) の 2 種類に大別される。PET 核種は、 β^+ 崩壊により生成する陽電子が陰電子と結合し、511 keV の 2 本のガンマ線を 180° 方向に同時に放出する核種であり、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{18}F などが用いられる。SPECT 核種は、電子捕獲や核異性体転移により単一のガンマ線を放出する核種であり、インビボイメージングに用いられる核種として、 ^{67}Ga 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I などが挙げられる。これらの PET 核種の半減期は、2 分から 110 分と非常に短いのに対して、SPECT 核種は、

京都大学大学院薬学研究科病態機能分析学分野 (〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29)

e-mail: ono@pharm.kyoto-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 128 年会シンポジウム S36 で発表したものを中心に記述したものである。

数時間から数十時間の半減期であるという点で異なる (Table 1).

一般的に分子イメージングプローブに求められる条件としては、合成が容易で、収率が高く、生体内に投与後、できるだけ短時間に標的部位へ移行し、高い標的/非標的比が得られること、安全性が高いことなどが挙げられる。また PET/SPECT 用分子プローブでは、さらに短半減期の核種で標識する必要があるため、1) 迅速な合成ができること、2) 微量でも定量的に反応が進行すること、3) 高い放射化学的収率及び放射化学的純度で得られること、4) 代謝の影響等を受けない部位に選択的に標識できることなどの条件も必要となる。

2. PET/SPECT による腫瘍の分子イメージング

次に、PET/SPECT を用いた腫瘍の分子イメージングについて紹介する。現在、腫瘍のイメージング剤として最も臨床で利用されているのが、 $[^{18}\text{F}]$ FDG (2-deoxy-2- $[^{18}\text{F}]$ -fluoro-D-glucose) である (Fig. 1)。 $[^{18}\text{F}]$ FDG は、グルコースの 2 位の水酸

基を ^{18}F に置換した構造をしており、グルコースと同様に、グルコーストランスポータにより、血液から細胞内に取り込まれ、ヘキソキナーゼによって 6 位リン酸化を受けるが、生成した $[^{18}\text{F}]$ FDG-6 リン酸 (2-deoxy-2-fluoro-D-glucose-6-phosphate) は、それ以降の解糖系酵素の基質とならないため細胞内に滞留する。したがって、 $[^{18}\text{F}]$ FDG の細胞内への集積はグルコーストランスポータとヘキソキナーゼの活性により決まり、グルコーストランスポータの発現とヘキソキナーゼ活性が亢進している腫瘍細胞では $[^{18}\text{F}]$ FDG の高い集積を示し、腫瘍のイメージングが可能になる。本邦においても、2002 年 4 月から $[^{18}\text{F}]$ FDG-PET が保険適用され、PET 検査数は急激な増加傾向にある。しかしながら、あくまで $[^{18}\text{F}]$ FDG は、細胞のグルコース代謝を反映しており、腫瘍に特異的ではないこと、脳への生理的集積が高いこと、炎症部位にも集積することなどの問題を有しており、現在、 $[^{18}\text{F}]$ FDG より腫瘍特異性の高い分子プローブの開発が活発に行われている。これまでに、 $[^{18}\text{F}]$ FDG 以外にも、多くの PET/SPECT 用腫瘍分子イメージングプローブが報告されており、2 種類に大別される (Table 2)。1 つは、腫瘍細胞で亢進した生体機能に着目したプローブであり、核酸代謝イメージング剤,¹⁾ アミノ酸代謝イメージング剤,²⁾ 膜脂質代謝イメージング剤³⁾ などが開発されている。もう 1 つは、腫瘍部位の組織環境・特異的発現分子に着目したプローブであり、腫瘍の低酸素部位イメージング剤である、ニトロイミダザール誘導体,⁴⁾ 銅キレート錯体,⁵⁾ アポトーシスのイメージング剤,⁶⁾ 腫瘍細胞に多く発現したソマトスタチンレセプターを標的にした、レセプタ発現イメージング剤,⁷⁾ 血管新生の際に高い発現を示す、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリンレセプターを標的に

Table 1. Radioisotopes Used for PET/SPECT Imaging

核種	物理的半減期	放射線エネルギー (keV)
ポジトロン放出核種		
^{11}C	20.39 m	511
^{13}N	9.96 m	511
^{15}O	122 s	511
^{18}F	109.8 m	511
シングルフォトン放出核種		
^{67}Ga	78.3 h	93, 185, 300
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6.01 h	141
^{111}In	2.81 d	171, 245
^{123}I	13.3 h	159

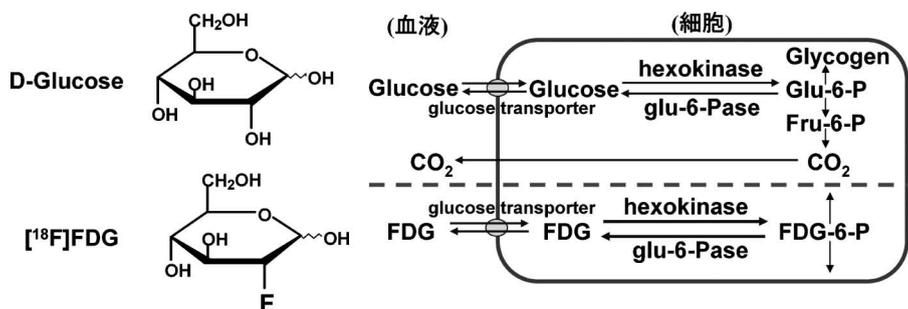


Fig. 1. Mechanism of Cellular Uptake of $[^{18}\text{F}]$ FDG

Table 2. Tumor Imaging Probes for PET/SPECT

腫瘍細胞で亢進した生体機能に着目したプローブ	腫瘍部位の組織環境, 特異的発現分子に着目したプローブ
糖代謝イメージング グルコース誘導体: [^{18}F] FDG	低酸素部位イメージング ニトロイミダゾール誘導体 [^{18}F] FMISO, [^{18}F] FAZA
糖代謝イメージング 核酸誘導体: [^{18}F] FLT	銅キレート化合物 [$^{62/64}\text{Cu}$] ATSM
アミノ酸代謝イメージング アミノ酸, アミノ酸誘導体 [^{11}C] メチオニン, [^{18}F] FET, [^{18}F] FAMT, [^{18}F] FACBC	アポトーシスイメージング [$^{18}\text{F}/^{99\text{m}}\text{Tc}$] annexin V
膜脂質代謝イメージング コリン, コリン誘導体 [^{18}F] フルオロコリン, [^{18}F] コリン	レセプタ発現イメージング [$^{18}\text{F}/^{111}\text{In}/^{99\text{m}}\text{Tc}$] オクトレオタイド
	血管新生イメージング [$^{18}\text{F}/^{111}\text{In}/^{99\text{m}}\text{Tc}$] RGD ペプチド
	放射免疫シンチグラフィ [$^{111}\text{In}/^{99\text{m}}\text{Tc}$] 抗体, 抗体フラグメント

したイメージング剤,⁸⁾ また, がん細胞表面に発現したがん抗原に対する抗体を用いる, 放射免疫シンチグラフィ⁹⁾などが知られている. [^{18}F] FDG を含めて, 核酸代謝イメージング剤, アミノ酸代謝イメージング剤, 膜脂質代謝イメージング剤, 低酸素部位のイメージング剤は, いずれも低分子化合物であるのに対して, アポトーシスのイメージング剤, レセプタ発現イメージング剤, 血管新生イメージング剤, 放射免疫シンチグラフィに用いられるプローブは, タンパク質・ペプチドを基盤とするものであり, そのプローブの設計は大きく異なる.

そこで次に, タンパク質・ペプチドを基盤とした腫瘍の分子イメージングプローブについて紹介する. タンパク質・ペプチドを基盤とする分子プローブは, 腫瘍指向性のタンパク質・ペプチドの標的分子の結合部位とは独立して, 同一分子内に RI の結合部位を有する二官能性放射性薬剤のことを言い, 腫瘍指向性のタンパク質・ペプチドが RI のキャリアとして, 腫瘍部位へ放射能を送達する. 腫瘍指向性のタンパク質・ペプチドとしては, 抗腫瘍抗体, そのフラグメント, オクトレオタイド, RGD ペプチドなどが利用されている. この二官能性放射性薬剤の原理は, 腫瘍イメージングに限らず, ほかの病態に対するタンパク質・ペプチドを使用することにより様々な病態の診断にも応用できることから, 多くの放射性プローブの開発に応用されている. 二官能性放射性薬剤には, SPECT 用 RI である, ^{67}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In がよく使われる. しかし一般的に, 金

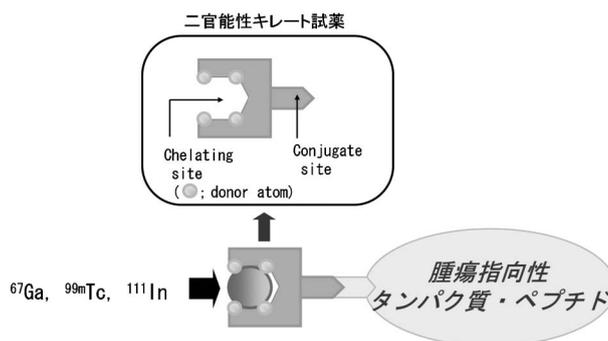


Fig. 2. Bifunctional Chelating Agents to Label Proteins and Peptides with Metal Radioisotopes

属 RI は, タンパク質・ペプチドと直接安定に結合しないため, 二官能性放射性薬剤の作製には, 同一分子内にタンパク質・ペプチドとの結合部位と金属 RI とのキレート形成部位とを併せ持つ, 二官能性キレート試薬が必要である (Fig. 2).

われわれは, 腫瘍のイメージングを目的とした抗腫瘍抗体 Fab フラグメントの $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識体を作製するために, 6-hydrazinonicotinamide-3-carboxylic acid (HYNIC) を二官能性キレート試薬として選択した. HYNIC は, hydrazinopyridine をキレート部位, カルボン酸を抗体フラグメントのリジン残基との結合とする化合物であり, 補助配位子として, トリシンとベンゾイルピリジン (BP) を用いて, 抗体 Fab フラグメントを $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で標識した, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(HYNIC-Fab) (tricine) (BP) を作製し, 腫瘍移植マウスを用いる検討を行った (Fig. 3). $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識 Fab フラグ

球体ろ過を受けたのち、腎尿細管細胞に取り込まれる前に、刷子縁酵素カルボキシペプチダーゼ M によって、尿排泄性の高い放射性化合物を速やかに遊離させることにより、腎臓への非特異的な放射能集積を低減させるという原理に基づいている。カルボキシペプチダーゼ M により、グリシン-リジン配列が選択的に切断されること、メタヨード馬尿酸が速やかに尿排泄されることに着目して、放射性ヨウ素標識 *m*-ヨード馬尿酸のグリシン残基をリジンの α アミノ基と結合させ、さらにそのリジン残基の ϵ アミノ基を抗体フラグメントとの結合に有効なマレイミド基に変換した、放射性ヨウ素標識 HML が設計・合成され、この HML を用いて放射性ヨウ素標識した Fab を用いた検討が行われた。¹¹⁾ その結果、¹³¹I-HML-Fab を腫瘍移植マウスに投与 3 時間後までに、¹³¹I-*m*-ヨード馬尿酸が尿中に速やかに排泄されることにより、腎臓への放射能集積はほとんど観察されず、腫瘍部位の明瞭なイメージングが達成されている。今後、本手法を ^{99m}Tc や ¹¹¹In などの金属 RI に応用することにより、抗体フラグメントを基盤とした有効な腫瘍イメージングプローブの開発が期待される。

3. PET/SPECT による脳神経疾患の分子イメージング

次に、代表的な脳神経疾患であるアルツハイマー病の PET/SPECT による分子イメージングについて紹介する。

アルツハイマー病に特徴的な脳内病理学的変化として、 β シート構造を取ったアミロイド β ペプチドからなる老人斑の沈着と過剰にリン酸化されたタウタンパクからなる神経原線維変化の出現が知られている。これら病変の中でも、老人斑の沈着は、アルツハイマー病発症過程の最も初期段階から生じる病理学的変化と考えられ、臨床症状が現れる数十年前から始まることが明らかとなっている。したがって、体外からの老人斑の検出は、アルツハイマー病の早期診断につながると考えられることから、現在、アミロイドイメージングプローブを利用した老人斑のインビボ画像診断が注目されている。

老人斑アミロイドは、アルツハイマー病脳において、アミロイド前駆タンパク質 (APP) からセクレターゼ β と γ により切り出されたアミロイド β ペプチド (A β 40 及び A β 42) の凝集、繊維化によって生成する。この老人斑を体外より画像化するために、アミロイドイメージングプローブに求められる性質として、1) 生体内へ投与後に、血液脳関門を通過すること、2) 老人斑に選択的に結合し、3) 老人斑アミロイドに結合しない非結合分子は速やかに脳から血液へ消失することが挙げられる。老人斑アミロイドのインビボ分子イメージングは、このような条件を満たして老人斑アミロイドに特異的に結合したアミロイドイメージングプローブから放出されるガンマ線を PET/SPECT 装置を用いて体外より検出し、老人斑を画像化するという原理に基づい

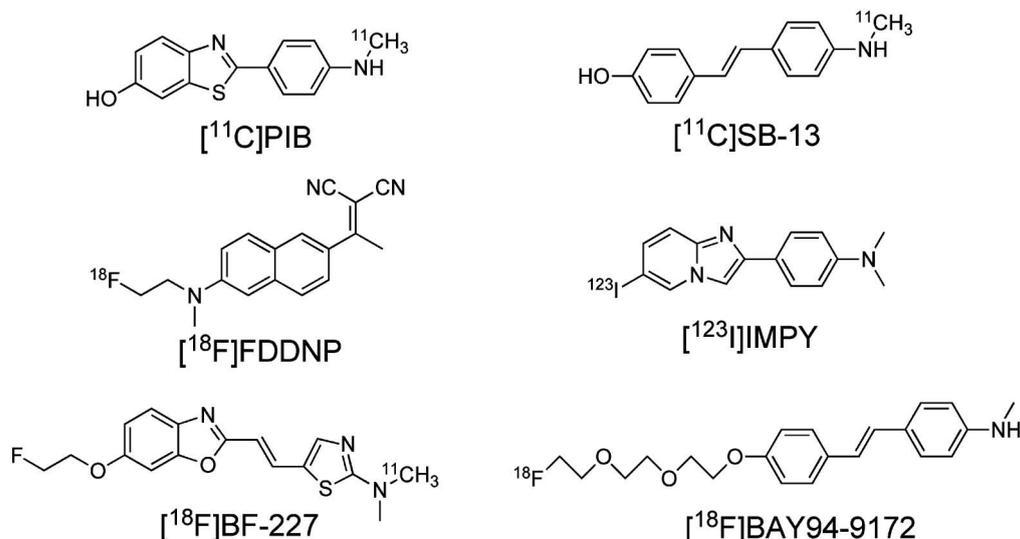


Fig. 5. Chemical Structures of β -Amyloid Imaging Probes Tested Clinically

ている。

Figure 5には、これまでに臨床で使用されたアミロイドイメージングプローブの化学構造式を示す。¹²⁻¹⁷⁾ その多くが老人斑の蛍光染色試薬であるコンゴレッド、チオフラビン T の構造を基に開発されており、¹¹Cあるいは¹⁸Fで標識された5種類のPET用プローブ及び¹²³Iで標識された1種類のSPECT用プローブが臨床評価された。PET用プローブによる多くの臨床研究が行われ、アルツハイマー病診断におけるアミロイドイメージングの有用性が報告されてきた一方で、SPECT診断用プローブとしては、^{[123I]IMPY}が報告されているが、脳移行後の非特異的放射能滞留が認められることから、より高性能なプローブの開発が望まれている。

現在最も多くの臨床研究が行われている^{[11C]PIB}の臨床研究のPET撮像の結果をFig. 6に示した。アルツハイマー病患者の脳は、コントロールには観察されない、非常に高い放射能集積が観察され、^{PIB}のアミロイドイメージングにより、アルツハイマー病患者と健常人との鑑別は可能であることが報告されている。¹³⁾ また、ヒトアミロイド斑には高い結合性を示す一方、マウスアミロイド斑への結合性が低いことが報告されており、¹⁸⁾ 最近の論文において、マウスアミロイド斑には存在せず、ヒトアミロイド斑に多く存在するN末端がピログルタミン酸修飾されたアミロイドβ₄₂への^{PIB}の結合性が示唆されている。¹⁹⁾

次に、われわれが開発したPET用アミロイドイメージングプローブを紹介する。^{PIB}の化学構造中

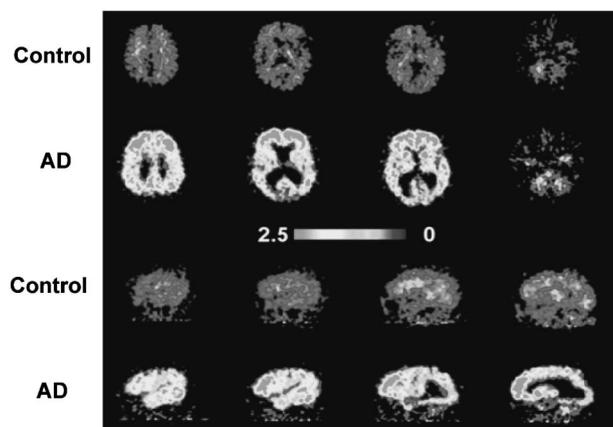


Fig. 6. ^{[11C]PIB}-PET in Healthy Controls and Alzheimer's Disease (AD) Patients¹³⁾

のチアゾールをフランに変換した、フェニルベンゾフランを基本骨格とする、^{[11C]HMBZF}[5-hydroxy-2-(4-^[11C]methylaminophenyl) benzofuran]を設計・合成した。アルツハイマー病患者脳ホモジネートを用いた阻害実験を行った結果、阻害定数(K_i)が0.7 nMと^{PIB}の4.3 nMよりもアミロイドへの高い結合性を示した。正常マウスにおける体内放射能分布実験を行ったところ、投与初期の高い脳移行性とその後の速やかなクリアランスを示すことが明らかとなった。次に、アルツハイマー病モデルマウスに投与後、*ex vivo*オートラジオグラフィーを行った結果、野生型マウスに比べ、高い放射能集積が認められ、さらにこの放射能集積は、アミロイドの蛍光染色試薬チオフラビン S の染色位置と一致した(Fig. 7)。これらの結果より、^{HMBZF}がPET用アミロイドイメージングプローブとして有用であることが示された。²⁰⁾

前述のように、既報のアミロイドイメージングプローブは、その多くがコンゴレッドやチオフラビン T から派生した化学構造であることから、われわれはアミロイドイメージングプローブとして機能する新たな分子骨格の探索研究を行ってきた。最近、インビトロにおいて、フラボノイド化合物にアミロイドβペプチドの凝集、繊維化抑制作用があることが報告され、アミロイドβとの結合性あるいは相互作用があることが考えられた。そこで、これら化合物の共通構造である、フラボン骨格をアミロイドイメージングプローブの新たな骨格に選択し、SPECT用RIであるヨウ素と種々の置換基を導入したフラボン誘導体を設計・合成し、アミロイドイ

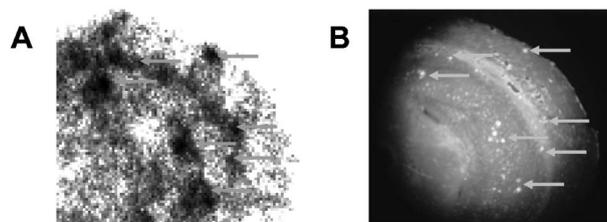
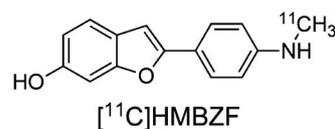


Fig. 7. *Ex vivo* Autoradiography of ^{[11C]HMBZF} Using AD Model Mice (A), Thioflavin S Staining in the Same Brain Section (B)

イメージングプローブとしての評価を行った (Fig. 8). その結果, アミロイド凝集体を用いたインビトロ結合実験において, フラボン誘導体は高い結合親和性を示し, 正常マウスにおける体内放射能分布実験において, フラボン誘導体は脳への高い移行性と老人斑の存在しない正常脳から速やかなクリアランスを示した. さらに, アルツハイマー病患者の脳切片を用いた検討の結果, 老人斑アミロイドに高い結合性を有することが明らかとなった. これらの結果より, フラボンがアミロイドイメージングプローブの基本骨格として機能することが示された.²¹⁾

このアミロイドイメージングプローブとしてのフラボン誘導体の開発を契機に, さらにアミロイドイメージングプローブとして機能する分子骨格の探索研究を行った. 新たな基本骨格として, フラボンに類似したスチリルクロモン, フラボンと同様のフラボノイドである, スチリルクロモン,²²⁾ オーロン,²³⁾ カルコン²⁴⁾を基本骨格に選択し, SPECT用

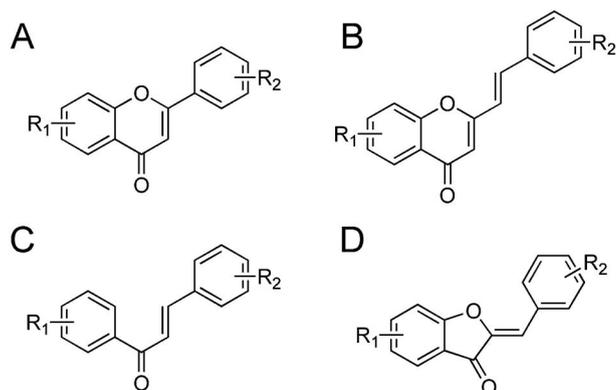


Fig. 8. Novel Pharmacophores for β -amyloid Imaging agents (A): flavone, (B): styrylchromone, (C): chalcone, (D): aurone.

RIであるヨウ素と種々の置換基を導入した約200種類の化合物を合成した (Fig. 8). 老人斑アミロイドへの結合親和性の評価を行うために, アミロイド β ペプチドを用いたインビトロ結合実験を行い, 18個の化合物を選出し, さらに血液脳関門の透過性とクリアランスを検討するために, 正常マウスにおける体内放射能分布実験を行い, IMPYのデータを評価基準に設けて, 正常マウス脳への高い移行性と速やかなクリアランスを示した化合物6個を選出した. これらの化合物は, さらにアルツハイマー病の病態モデルマウス及びアルツハイマー病患者脳組織を用いる検討を行い, 有望な結果を得始めている.

Figure 9には, その中の1つである, オーロン骨格にヨウ素とエチレンオキシ基を導入した化合物を, アルツハイマー病モデルマウス (Tg2576) に投与30分後に屠殺後, 凍結脳切片を作製し, 蛍光染色と抗アミロイド β 抗体による免疫染色の結果を示す. その結果, モデルマウス脳切片上にオーロン誘導体の沈着に基づく多数の蛍光像が観察され, この蛍光像は, 免疫染色の陽性部位と一致した. 本検討結果は, オーロン誘導体が生体内アミロイド斑への結合性を示唆するものであり, さらに化合物の毒性評価等の臨床研究へ向けた準備を行っているところである.

さらに最近, 核医学診断において最も汎用性に優れたRIである ^{99m}Tc を標識核種として用いたアミロイドイメージングプローブが報告され始めている.²⁵⁾ これら化合物は, いずれもインビトロの検討において, アルツハイマー病患者及びアルツハイマー病モデルマウス脳内に沈着するアミロイド斑へ

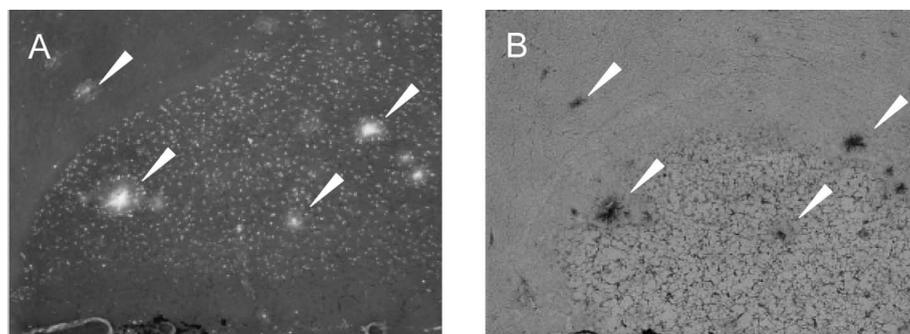


Fig. 9. Fluorescent Labeling of the Aurone Derivative after Injection into AD Model Mice (A), Immunohistological Staining with Anti β -Amyloid Antibodies in the Same Brain Section (B)

の結合性は保持されるが、脳移行性の低いことが問題となっており、この問題を改善した、さらに有用な ^{99m}Tc 標識プローブの開発が期待される。アルツハイマー病を含め、アミロイドタンパク質の凝集体が病因に関与する疾患がほかにも多く存在する（プリオン病、パーキンソン病、ハンチントン病等）。われわれが開発してきた一連のアミロイド結合性化合物は、これら疾患の診断用プローブになる可能性も考えられることから、さらに本研究を推進していきたいと考えている。

謝辞 本総説は、筆者が京都大学大学院薬学研究所及び長崎大学大学院医歯薬学総合研究科に在籍中に行った研究成果を中心に述べたものである。本研究に関する御指導を頂いた先生方、研究をともに行った大学院生、さらに共同研究を下さった国内及び海外の研究者の多くの皆様に心から感謝を申し上げる。本稿に紹介した研究の一部は、新エネルギー・産業技術総合開発機構及び医薬基盤研究所の研究助成により実施されたものであり、記して謝意を表す。

REFERENCES

- Buck A. K., Schirrmeister H., Hetzel M., Von Der Heide M., Halter G., Glatting G., Matfeldt T., Liewald F., Reske S. N., Neumaier B., *Cancer Res.*, **62**(12), 3331-3334 (2002).
- Shoup T. M., Olson J., Hoffman J. M., Votaw J., Eshima D., Eshima L., Camp V. M., Stabin M., Votaw D., Goodman M. M., *J. Nucl. Med.*, **40**(2), 331-338 (1999).
- Hara T., Kosaka N., Shinoura N., Kondo T., *J. Nucl. Med.*, **38**(6), 842-847 (1997).
- Chapman J. D., Baer K., Lee J., *Cancer Res.*, **43**(4), 1523-1528 (1983).
- Fujibayashi Y., Taniuchi H., Yonekura Y., Ohtani H., Konishi J., Yokoyama A., *J. Nucl. Med.*, **38**(7), 1155-1160 (1997).
- Blankenberg F. G., Katsikis P. D., Tait J. F., Davis R. E., Naumovski L., Ohtsuki K., Koper J. W., Abrams M. J., Strauss H. W., *J. Nucl. Med.*, **40**(1), 184-191 (1999).
- Bakker W. H., Krenning E. P., Breeman W. A., Koper J. W., Kooij P. P., Reubi J. C., Klijn J. G., Visser T. J., Docter R., Lamberts S. W., *J. Nucl. Med.*, **31**(9), 1501-1509 (1990).
- Sivolapenko G. B., Skarlos D., Pectasides D., Stathopoulou E., Milonakis A., Sirmalis G., Stuttle A., Courtenay-Luck N. S., Konstantinides K., Epenetos A. A., *Eur. J. Nucl. Med.*, **25**(10), 1383-1389 (1998).
- Keenan A. M., Harbert J. C., Larson S. M., *J. Nucl. Med.*, **26**, 531-537 (1985).
- Ono M., Arano Y., Mukai T., Saga T., Fujioka Y., Ogawa K., Kawashima H., Konishi J., Saji H., *Bioconjug. Chem.* **13**(3), 491-501 (2002).
- Arano Y., Fujioka Y., Akizawa H., Ono M., Uehara T., Wakisaka K., Nakayama M., Sakahara H., Konishi J., Saji H., *Cancer Res.* Jan 1, **59**(1), 128-134 (1999).
- Shoghi-Jadid K., Small G. W., Agdeppa E. D., Kepe V., Ercoli L. M., Siddarth P., Read S., Satyamurthy N., Petric A., Huang S. C., Barrio J. R., *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **10**(1), 24-35 (2002).
- Klunk W. E., Engler H., Nordberg A., Wang Y., Blomqvist G., Holt D. P., Bergström M., Savitcheva I., Huang G. F., Estrada S., Ausén B., Debnath M. L., Barletta J., Price J. C., Sandell J., Lopresti B. J., Wall A., Koivisto P., Antoni G., Mathis C. A., Långström B., *Ann. Neurol.*, **55**(3), 306-319 (2004).
- Verhoeff N. P., Wilson A. A., Takeshita S., Trop L., Hussey D., Singh K., Kung H. F., Kung M. P., Houle S., *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **12**(6), 584-595 (2004).
- Newberg A. B., Wintering N. A., Clark C. M., Plossl K., Skovronsky D., Seibyl J. P., Kung M. P., Kung H. F., *J. Nucl. Med.*, **47**, 78 (2006).
- Kudo Y., Okamura N., Furumoto S., Tashiro M., Furukawa K., Maruyama M., Itoh M., Iwata R., Yanai K., Arai H., *J. Nucl. Med.*, **48**(4), 553-561 (2007).
- Rowe C. C., Ackerman U., Browne W., Mulligan R., Pike K. L., O'Keefe G., Tochon-Danguy H., Chan G., Berlangieri S. U., Jones G., Dickinson-Rowe K. L., Kung H. P., Zhang W., Kung M. P., Skovronsky D., Dyrks T., Holl G., Krause S., Friebe M., Lehman L., Lindemann S., Dinkelborg L. M., Masters C. L., Villemagne V. L., *Lancet Neurol.*, **7**(2), 129-135 (2008).

- 18) Klunk W. E., Lopresti B. J., Ikonovic M. D., Lefterov I. M., Koldamova R. P., Abrahamson E. E., Debnath M. L., Holt D. P., Huang G. F., Shao L., DeKosky S. T., Price J. C., Mathis C. A., *J. Neurosci.*, **25**(46), 10598–10606 (2005).
- 19) Maeda J., Ji B., Irie T., Tomiyama T., Maruyama M., Okauchi T., Staufenbiel M., Iwata N., Ono M., Saido T. C., Suzuki K., Mori H., Higuchi M., Suhara T., *J. Neurosci.*, **27**(41), 10957–10968 (2007).
- 20) Ono M., Kawashima H., Nonaka A., Kawai T., Haratake M., Mori H., Kung M. P., Kung H. F., Saji H., Nakayama M., *J. Med. Chem.*, **49**(9), 2725–2730 (2006).
- 21) Ono M., Yoshida N., Ishibashi K., Haratake M., Arano Y., Mori H., Nakayama M., *J. Med. Chem.*, **48**(23), 7253–7260 (2005).
- 22) Ono M., Maya Y., Haratake M., Nakayama M., *Bioorg. Med. Chem.*, **15**(1), 444–450 (2007).
- 23) Ono M., Haratake M., Mori H., Nakayama M., *Bioorg. Med. Chem.*, **15**(21), 6802–6809 (2007).
- 24) Ono M., Maya Y., Haratake M., Ito K., Mori H., Nakayama M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **361**(1), 116–121 (2007).
- 25) Chen X., Yu P., Zhang L., Liu B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**(4), 1442–1445 (2008).