

アルツハイマー病の画像診断の進歩

東北大学先進医工学研究機構高度情報通信分野 工藤幸司

はじめに

アルツハイマー病 (AD) と診断が下されるのは、現状では特有の臨床症状が顕性化されてからであり、そこでの臨床家と家族との会話はわずかばかりの希望と多くの悲観の混じったものであろう。

しかし、現実化されつつある近年のAD研究成果には多くの希望を抱かせるに足る証拠が揃ってきた。希望の第一は本稿で論ずる新規画像診断による発症前診断、第二は免疫 (ワクチン, 抗体) 療法¹⁻⁶⁾ や β および γ セクレターゼ阻害剤⁷⁻¹²⁾ に代表される新規根本治療、第三は第一の診断のもと発症前から第二の治療的介入を加えることによるAD発症の防止 (ADに陥らせない時代の到来) が挙げられる。第二については権威者に譲るとして、ここでは第一のアルツハイマー病の画像診断、特にアミロイドイメージングとよばれる新しい画像診断法を中心に論じてみたい。

画像診断には多くの機器が存在し、新しい機器、手法が開発されると同時にAD脳が撮影され多くの情報をわれわれに与えてきたと思われるが、これらのなかで、ある程度病理像を反映し、高い感度、特異度等を持ち、早期診断が可能となったターニングポイントから稿を起こしたい。これには異論のある方もおられるかもしれないが、まず1997年、ワシントン大学のMinoshima教授らの業績¹³⁾ を挙げなくてはならないであろう。彼らは¹⁸F]FDG-PETを用い、初期AD患者脳の後部帯状回において代謝が低下することを報告したが、これをきっかけとして同部位の血流低下¹⁴⁾ も見出され、また同部位はAD病理像で重要視されている側頭葉内側部からの投射部位であることが判明している。

ADの脳代謝、血流画像は現在、PET, SPECT

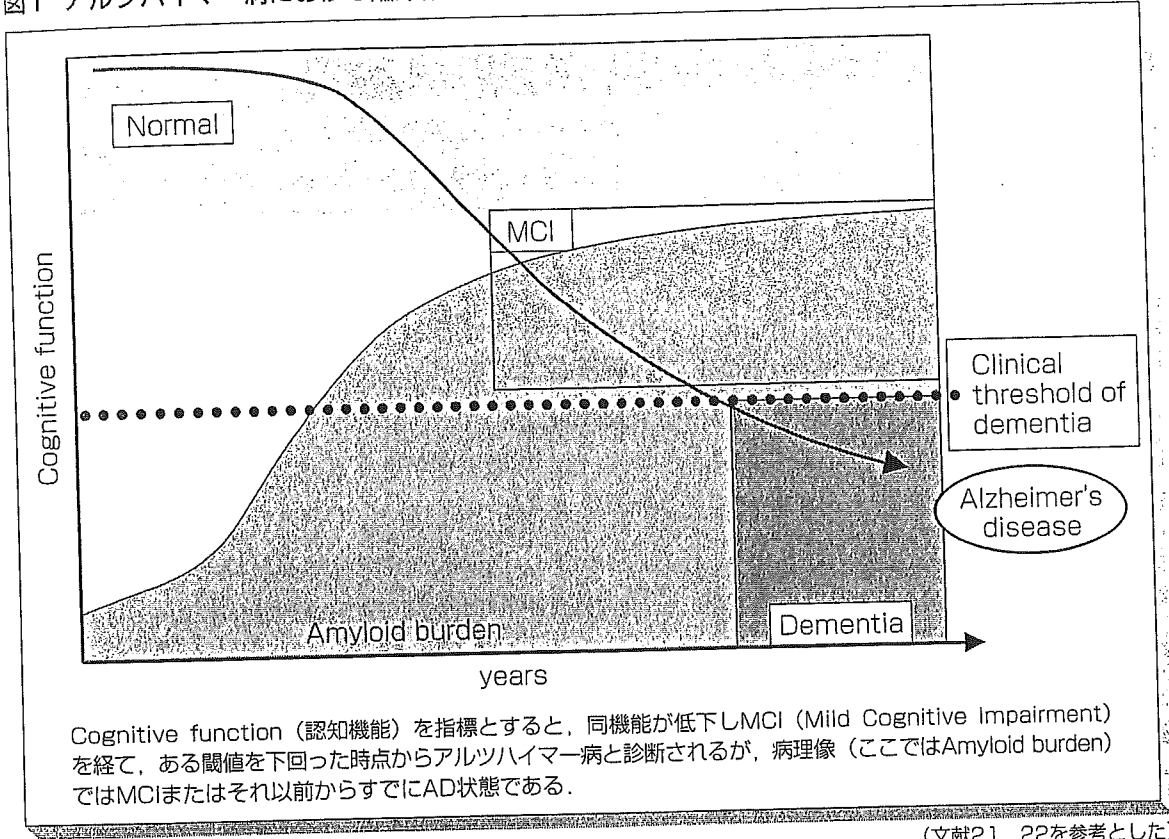
が担っているが、形態画像としてはもう1つの画像診断機器、MRIが担っている。近年、MRIを用いた形態画像解析として注目されているVoxel-Based Morphometry (VBM) ではMCI (Mild Cognitive Impairment), ADと健常コントロール間の鑑別が可能であることが報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。

さて、次は本題のアミロイドイメージングの登場であるが、この診断法は抽象概念としては1990年代初めのころから提唱されていたが、具体例としてわれわれの眼に触れたのはこの分野のパイオニア、ピッツバーグ大学KlunkらのプロトタイププローブChrysamine-G^{18, 19)} (以下、化学構造はすべて図6参照) が最初であり、また最初のヒト臨床試験が実施されたプローブは2002年UCLA Barrioらの¹⁸F]FDDNP²⁰⁾ である。アミロイドイメージングの最も優れた特長は、AD脳の病理像を追跡することに基づく発症前の診断 (予知) を可能にすることにあると思われる。新技術は旧技術を陳腐化させ、過去へと追いやる。以下にこの診断法の意義、原理、これまでの診断法との違い、波及効果、研究の現状、さらなる展望等について述べてみたい。

アルツハイマー病診断とConsensus Report

ADは患者を取り巻く家族または臨床家が、この疾病特有の痴呆症状に気づいたときには、その病理像はすでに取り返しのつかない状態まで進展していることが知られている。すなわち、現状のAD診断を癌のそれに例えるなら、末期状態に達した時点でしか検出されていないことになる。近年、ADの一部前駆状態と考えられているMCIに相当するVery Mild ADという極めて早期の症例

図1 アルツハイマー病における臨床像と病理像との乖離 (Clinical ADとPathological ADの乖離)



であっても、その剖検例ではすでに多数の老人斑・神経原線維変化が出現し、病理学的にはすでに立派なAD状態であることが明らかにされている^{21, 22)} ことから、ADは物忘れ症状が発現するかなり以前からその病理像がスタートしていることになる (下記に引用したKhachaturianは病理像のスタートを40年前としている)。つまりADの病理像と臨床像との間には極めて大きな乖離が存在していることになる (Pathological ADとClinical ADとの乖離：図1)。

ADの診断法について論ずるなら、レーガン研究所に触れなくてはならない。2004年6月5日 (現地時間)、かねてADに罹患したことを公表していたロナルド・レーガン第40代アメリカ大統領が93歳の生涯を閉じた。彼がADの初期段階であることを公表したのは1994年であるが、これをきっかけに、いわゆるレーガン研究所が設立された。同研究所の大きな業績の1つがAD診断に関するConsensus Reportである。すなわちThe Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the

Alzheimer's associationとThe National Institute on Agingがスポンサーとなり、The Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's diseaseなるワーキンググループが作られ、世界中の最前線に立つAD診断法研究者から論文が集められ、それらがNeurobiology of Aging, 19巻, 第2号 (1998年)にConsensus Reportとして報告された²³⁾。

同誌のEditorialにおいてWorking Group Advisory Committeeの1人、レーガン研究所のDirector Zavan S Khachaturianが述べた一文を紹介すると、彼はADの早期診断法開発の意義について以下のように述べている。

Several lines of research have begun to provide evidence that the neurodegenerative changes associated with AD may begin up to 40 years before the first clinical symptoms appear. Although ethical concerns present difficulties, early detection is crucial to effective intervention. There is an urgent need to develop the

technologies for early and accurate detection of AD and the discovery of biological markers of the disease. These technologies and markers are needed, not only for diagnosis of pre-symptomatic cases, but to track the progression of the disease and to evaluate the efficacy of agents in clinical trials.

Zaven S. Khachaturian
(Neurobiology of Aging 1998 ; 19 : 107.)

このConsensus ReportにはAD診断における診断基準ないしは目標とする感度, 特異度, 陽性的中率, さらにRecommended steps等が載っており, 現時点においてもAD診断法開発のバイブルないしはガイドライン的資料となっている. マーカーとして求められる条件としては以下が挙げられている.

Proposed markers for AD should include as many features of ideal diagnostic test as possible. Ideally, the markers should be:

1. able to detect a fundamental feature of Alzheimer's neuropathology;
2. validated in neuropathologically confirmed AD cases;
3. precise (able to detect AD early in its course and distinguish it from other dementias) ;
4. reliable;
5. non-invasive;
6. simple to perform; and
7. inexpensive.

(Neurobiology of Aging : 1998 ; 19 : 109-116.)

また, 同誌ではAD診断法を開発していくうえでのRecommended stepsについても述べている.

Recommended steps in the process of establishing a Biomarker.

1. There should be at least two independent studies that specify the biomarker's sensitivity, specificity, and positive and negative predictive

values.

2. Sensitivity and specificity should be no less than 80%; positive predictive value should approach 90%.
3. The studies should be well powered, conducted by investigators with expertise to conduct such studies, and the results published in peer-reviewed journals.
4. The studies should specify type of control subjects, including normal subjects and those with a dementing illness but not AD.
5. Once a marker is accepted, follow-up data should be collected and disseminated to monitor its accuracy and diagnostic value.

(Neurobiology of Aging : 1998 ; 19 : 109-116.)

このなかで最も克服することが困難な課題はstep 2のAD診断の感度および特異度80%以上, 陽性的中率90%にあると思われる.

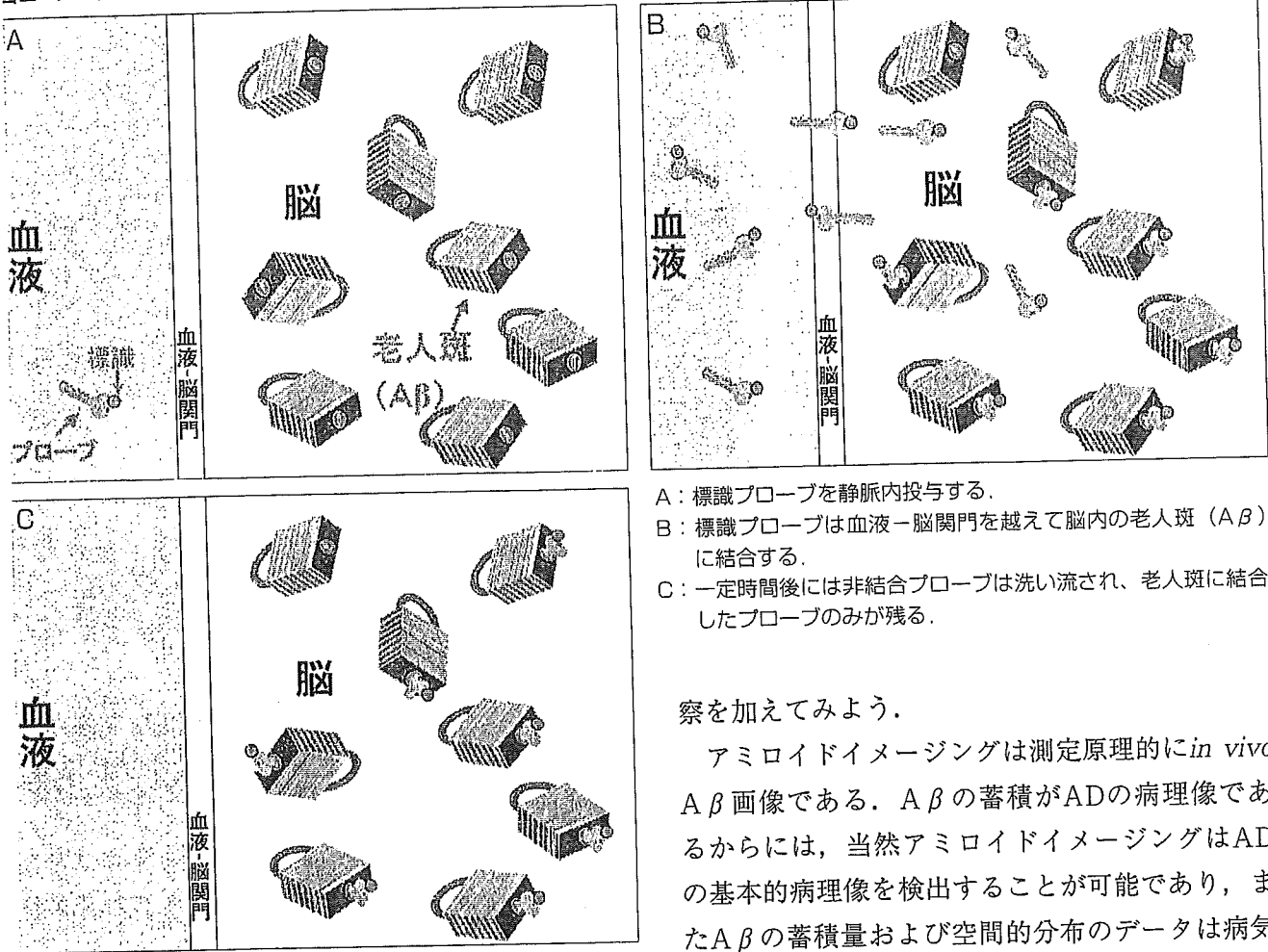
当時としては同Reportが求めている目標はかなり高いハードルと考えられていたが, これをクリアできる可能性が高いと期待されているのが, アミロイドイメージングという新しい技術である.

アミロイドイメージングの原理 およびその可能性

それではアミロイドイメージングとはいかなるストラテジーに基づく技術であるかについて解説すると, 概念は以下のとおりであり, その概念図を図2に示した.

1. ADの病理学的主徴の1つ, 老人斑のほとんどは β シート構造をとったアミロイド β 蛋白(以下A β と略)によって形成されている.
2. 同シート構造をとったA β 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出す.
3. この化合物をPETまたはSPECTで扱うことが可能な核種で標識する.
4. これをプローブとして生体に静脈内投与する.
5. プローブは血液-脳関門を越えて脳内の老人

図2 アミロイドイメージングのストラテジー概念図



A: 標識プローブを静脈内投与する。
 B: 標識プローブは血液-脳関門を越えて脳内の老人斑 (Aβ) に結合する。
 C: 一定時間後には非結合プローブは洗い流され、老人斑に結合したプローブのみが残る。

察を加えてみよう。

アミロイドイメージングは測定原理的に *in vivo* Aβ 画像である。Aβ の蓄積がADの病理像であるからには、当然アミロイドイメージングはADの基本的病理像を検出することが可能であり、またAβ の蓄積量および空間的分布のデータは病気の進行の追跡、鑑別診断、治療に入る際の患者の選択、Aβ をターゲットとする治療薬の効果の評価をも可能とし、さらに強調したいことは前述したようにAβ の蓄積がMCI以前に著明に認められるという事実は、この診断法が発症前診断をも可能とすることを示唆している。Consensus Reportでは異なる2つ以上の施設での臨床試験の実施、感度・特異度とも80%以上、陽性的中率90%としているが、後述する臨床試験が始まっているいくつかのプローブでは、いまだこれらを満たしていない。現時点では探索的臨床研究の段階であるためと思われるが、やがてこれらが報告されるであろう。またPETを用いたアミロイドイメージング法は必ずしも“simple to perform, inexpensive”ではないことが短所と思われるが、これを圧倒的に凌ぐ優れた特長を有するのが本診断法であろう。

一方、脳代謝や脳血流画像は病理像の捉え方が間接的であり、またこれに脳形態画像を加えたと

斑を形成しているAβ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、Aβに結合に結合したプローブのみが脳内に残る。

6. これをPETまたはSPECTを用い、イメージング画像として取り込み、βシート構造をとった脳内Aβ (= 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。

アミロイドイメージングはAβの蓄積量およびその空間的分布からADを診断しようとするものであり、AD早期診断の精度を高め、発症前診断までを可能とするのではないかと、さらにAD患者脳の病理像を直接覗き込む技術であることから、その診断の感度、特異度は現状をはるかに超えたものになるのではないかと期待されている。

ここで、アミロイドイメージングを前述したConsensus Reportの2つの提言をもとに若干の考

しても、やはりアミロイドイメージングの有用性には及ばないものと考えられる。

著者がアミロイドイメージングの未来に期待を込めて見つめているのは、本診断法が汎用されたならば、AD発症前ではあるがリスクの高い集団を見出す可能性が高いことである（いわゆる発症前診断）。その際はおそらく「貴方の1, 3, 5年後のAD発症確率は20, 30, 50%です」といった具体的な数値が告げられることになるであろう。前述のKhachaturianが述べているように、また誰でもが懸念せざるを得ないように根本治療が存在しない現状では、将来の発症確率を告げることは重大な倫理問題が発生する可能性が高い。本来、診断と治療は車の両輪のごとく調和して進歩することが理想であろうが、しばしば一方の輪（ほとんどが診断）が先んじる。私見として、アミロイドイメージングでは最大10年前までの発症前診断を可能とするのではないかと推定しているが、現状の環境がそのまま維持されるとするならば、この診断に関する倫理ガイドライン的なルールづくりが必要なかもしれない。しかし文頭でも述べたように、近年の免疫療法を代表とするAD治療研究は、この懸念をここ数年で杞憂に終わらせる可能性を強く示唆させるとともに、これまで述べてきたことを敷衍すると、アミロイドイメージングによる発症前診断と最新の治療的介入を組み合わせることにより、ADに陥らせない時代がそれほど遠くない未来に到来することを示唆させる。アミロイドイメージングによる診断によって発症前までTherapeutic Windowが広がることは確実と予想されるが、診断後に現状の治療法を、または前述した最新療法をどちらを加えとしても、その結果として得られる医療経済的節約効果および患者（予備軍）・家族、臨床家そして社会に対する福音は多大なものになるであろう。

アミロイドイメージングプローブの現状

さて、ここでアミロイドイメージングによる診断法に絶対不可欠なプローブに話題を移そう。この技術が臨床で応用されるための最大のハードル

は、 β シート構造をとったA β に特異的選択的に結合し、かつ血液-脳関門を容易に透過し、さらに標的（ β シート構造をとったA β ）以外からは速やかにクリアランスされるなどの優れた特性を有する低分子有機化合物（=プローブ）を見出すことにある。著者らの経験では、プローブとして必要とされるいくつかの特性のうち、一方の特性を上げると別の特性が下がるといったまさに匙加減をみながらの創薬であり、なかなか理想とするプローブへ到達することが難しいのが現実である。

世界でこの領域の研究に参画している主なチームは、UCLA Barrioら、ピッツバーグ大Klunkら、ペンシルベニア大Kungら、それにビーエフ研究所-東北大学先進医工学研究機構の著者らの4チームである。1994年、KlunkらはChrysamine-Gと名づけたこの分野の先駆的プローブを発表した¹⁸⁾。このプローブは図6で見るとCongo Redの誘導体であり、A β に対しては高い親和性が認められるものの、親化合物の持つ脳移行性の低さは解決されていなかった^{18, 19)}。彼らのChrysamine-G系統プローブはX-34²⁴⁾、さらにMethoxy-X-04²⁵⁾へと引き継がれている。X-34がさらに修飾されたのがBSB²⁶⁾、ISB²⁷⁾、IMSB²⁷⁾であり、これらは主としてペンシルベニア大Kung夫妻らによって報告された。

2001年、KlunkらはThioflavin-Tの3位のNを4級から3級に替えることによって、脳からのクリアランスに優れたプローブ（BTAシリーズ）が得られることを見出し²⁸⁾、以後、彼らはこのシリーズに集中して研究を続けている。

一方、Kung夫妻はBTAシリーズ周辺のTZDM²⁹⁾、TZDI²⁹⁾、IBOX²⁹⁾を経て、Klunkらの特許に抵触しないSB-13³⁰⁾、IMPY^{31, 32)}へと研究を移している。UCLA BarrioらのプローブFDDNP³³⁾は蛍光染料DDNP³⁴⁾のF化合物である。

これまでに多数のプローブ候補化合物が報告されてきたが、これらのなかですでにAD患者脳におけるPET画像が得られているそれらは、Barrioらの¹⁸F]FDDNP²⁰⁾、Klunkらの¹⁴C]6-OH BTA-1 (= PIB: Pittsburgh Compound-B)^{35, 36)} および

Kungらの $^{[11\text{C}]}\text{SB-13}$ ³⁶⁾の以上3プローブである。

2002年初頭、世界で初めてAD患者にアミロイドイメージング用PETプローブを投与した画像が紹介された²⁰⁾。この栄誉に浴したのはBarrioらのチーム、プローブは $^{[18\text{F}]}\text{FDDNP}$ であった。これをさかのぼる2001年7月、彼らはカナダ・トロントで開催された第48回 Society of Nuclear Medicineに論文とほぼ同じ内容を報告し、同学会のImage of The Yearを獲得している。 $^{[18\text{F}]}\text{FDDNP}$ の集積は $^{[18\text{F}]}\text{FDG}$ 代謝の低下している部位にみられ、また側頭葉部位における集積はA β および神経原線維変化を反映していると考えられる。しかしImage of The Yearの画像、また原典にあたっていただければ納得できると思うが、Am J Geriatr Psychiatry 2002; 10: 24-35の画像とも、脳幹、特に橋付近の非特異的結合があまりにも多く、このプローブがスタンダードなAD診断用プローブになるとは考えにくい。

現在、最も進捗度の高いプローブは $^{[11\text{C}]}\text{PIB}$ である。このプローブ関連の情報を要約すると以下のとおりである。

1. スウェーデン・ウプサラ大学PETセンター³⁵⁾およびカナダ・トロント大学³⁶⁾でPETスタディが行われた。現在までのところ感度、特異度のデータは出ていないが、学会発表および論文データからみてADと非ADとの鑑別は十分に可能である、が著者の意見である。
2. Klunkら³⁵⁾によるとAD患者脳において高い集積の認められる部位は前頭葉、側頭頭頂葉などであるが、これらは明らかに健常コントロール画像と異なっており、また $^{[18\text{F}]}\text{FDDNP}$ と同様、 $^{[18\text{F}]}\text{FDG}$ 代謝の低下している部位に集積がみられた。 $^{[11\text{C}]}\text{PIB}$ 集積のStandardized Uptake Value (SUV) と $^{[18\text{F}]}\text{FDG}$ の代謝率を比較したところ、前者のSUVのほうが後者の代謝率よりもAD患者-健常コントロール間のデータのオーバーラップが少なかった。このことはこのプローブの診断法が $^{[18\text{F}]}\text{FDG}$ を用いたそれよりもADの診断精度が優れていることを示唆している。しかし一方、AD患者において $^{[11\text{C}]}\text{PIB}$ 集積が正常レベルであつ

た3例、正常コントロールでも集積の高かった例などもみられている。これらがFalse positive/negativeなのか、または発症前高リスク者であったのかは今後多例数を重ねて検討する必要がある。

3. 老人斑がそれほど蓄積しないことが知られている視床、線条体、後部帯状回等へもかなりの集積が認められる^{35, 36)}ようである。皮質における集積部位はADの病理像からみて一応納得できるが、なぜ線条体等においてかなりの非特異的集積がみられるかは不明である。
4. A β が脳内に蓄積するTgマウスにおいては、このプローブとA β との結合性はそれほど高くないことが、開発者自ら報告している³⁷⁾。なぜ、このような現象がみられるかは不明である。
5. ゼネラルエレクトリックス-アマーシャムヘルスのもとで開発が進められているようである。

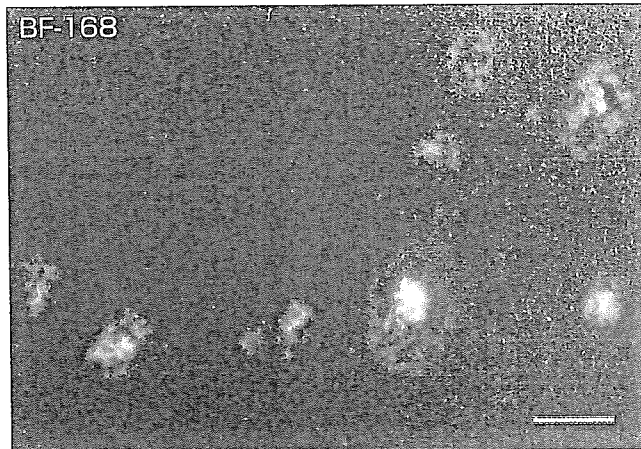
次に、 $^{[11\text{C}]}\text{SB-13}$ であるが、最近トロント大学より $^{[11\text{C}]}\text{PIB}$ との比較という形で探索的臨床研究データが発表された³⁶⁾。AD患者におけるプローブの集積部位は、前頭葉、後頭側頭-下部頭頂連合皮質であり、 $^{[11\text{C}]}\text{PIB}$ の集積とよく似ていた(線条体への集積をも含めて)と報告されている。

著者らのプローブ

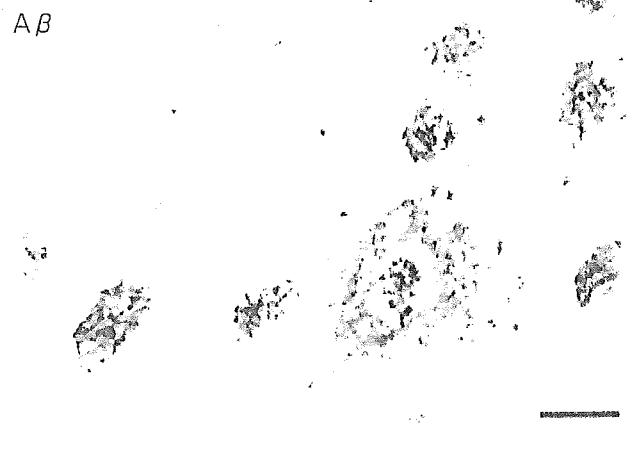
さて、日本であるが時限研究法人(1997年2月~2004年2月)ビーエフ研究所において、著者らによって研究がなされていたが、東北大学(著者ら)チームによって同研究所の成果が引き継がれている。著者らのそれらはAD脳病理像に対する親和性から以下の3つのグループに大別される。

1. びまん性老人斑を含む老人斑に対して結合特異性の高いプローブ群
びまん性老人斑は老人斑に先立つ(時間的に)病理所見といわれることから、これらのプローブを用いることにより、より早期診断が可能になるものと推測される。
2. 老人斑および神経原線維変化の両者をほぼ同等に認識するプローブ群

図3 アルツハイマー病患者脳切片におけるBF-168の染色像（蛍光顕微鏡下）



左：BF-168，右：抗A β 抗体染色，スケールは50 μ m.



(文献43より引用，一部改変)

現在までのところ，競合研究者のプローブはアミロイドイメージング用プローブとはいうものの，両病理所見に対する認識度に多少の差こそあれ，すべてこのタイプのプローブである。

3. 神経原線維変化に対して結合特異性の高いプローブ群

このような特性を有するプローブは世界的にみてもいまだ報告されていない。タウイメージング用プローブの登場が待たれている現在^{38, 39)}，同プローブ群はAD診断に前述の化合物群とは異なった切り口を与えてくれることになるであろう。

著者らのプローブはBF-108^{40, 41)}ら始まり，次いでBenzoxazole誘導体^{42~44)}へと研究が転換した。Benzoxazole誘導体のなかで代表的プローブBF-168の成績を示す^{42, 43)}と，同プローブはAD患者脳の老人斑およびこれに先立つ病理所見といわれるびまん性老人斑に結合特異性が高かった(図3)。また同プローブのコールド体および¹⁸F体は，遺伝的に脳内にA β が蓄積するTgマウスにおいて特異的にアミロイド斑に結合した(図4, 5)。また，著者らが見出した前述3プローブ群は，脳切片に蟻酸を前処理することによって蛋白の β シート構造を破壊すると，その結合性が完全に失われることから，彼らは両蛋白の β シート構造を認識していると結論される。

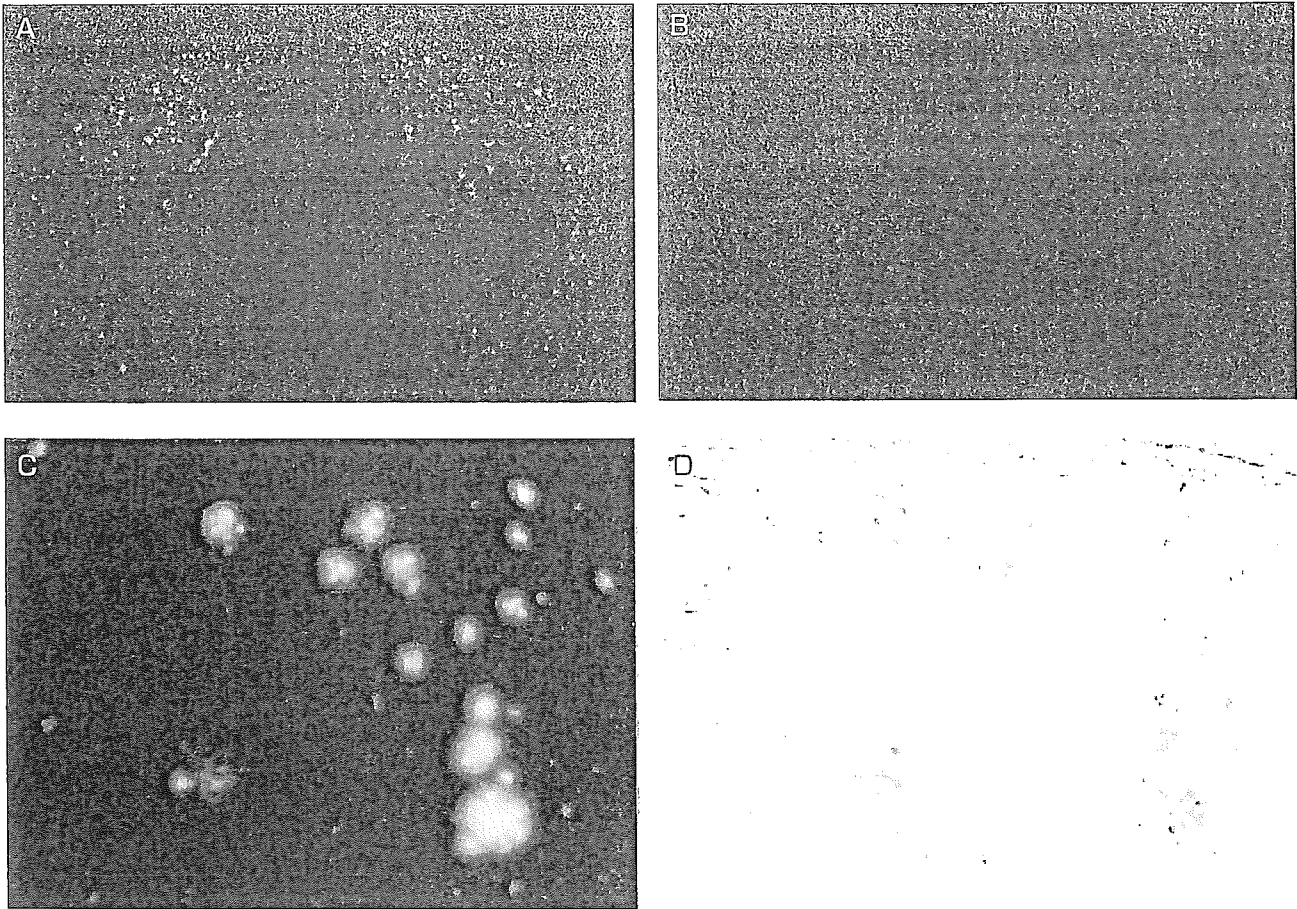
著者らが2005年度初頭からヒト探索的臨床試験を意図しているプローブは，BF-168とほぼ同様の

性質を有するさらなる進化体である。これまで報告されてきた競合研究者のプローブはすべて，老人斑および神経原線維変化の両者を認識するが，著者らはそれぞれに選択性の高いプローブ，すなわち，「びまん性老人斑を含む老人斑に対して結合特異性の高いプローブ」および「神経原線維変化に対して結合特異性の高いプローブ」をもっている。特に前者のプローブは老人斑に選択性が高く，従来のプローブでみられる神経原線維変化のノイズが入りにくいということで，老人斑をターゲットとした免疫療法， β および γ セクレターゼ阻害剤の臨床評価には，まさにぴったりの評価モニターとなるであろう。

ペンシルベニア大Kung夫妻の開発しているIMPYも，2004年中にヒト臨床試験を開始するらしいことを「第9回国際アルツハイマー病学会」でお聞きした(SPECT用プローブの登場)。さらに同学会および2004年ヨーロッパ核医学会において，Klunkらは¹⁸FラベルPIC (Pittsburgh Compound-C)を開発中であることを紹介していた。

以上が現在までのAD診断用プローブの研究状況であるが，今後より非特異的結合の少ないプローブを目指してさらなるプローブの最適化が加えられるであろうと思われる。¹⁸F]FDDNPから始まる数プローブを第一世代とよぶならば，誰もが納得するプローブは第二または第三世代のそれ(ら)になるのかもしれない。最近のアミロイド

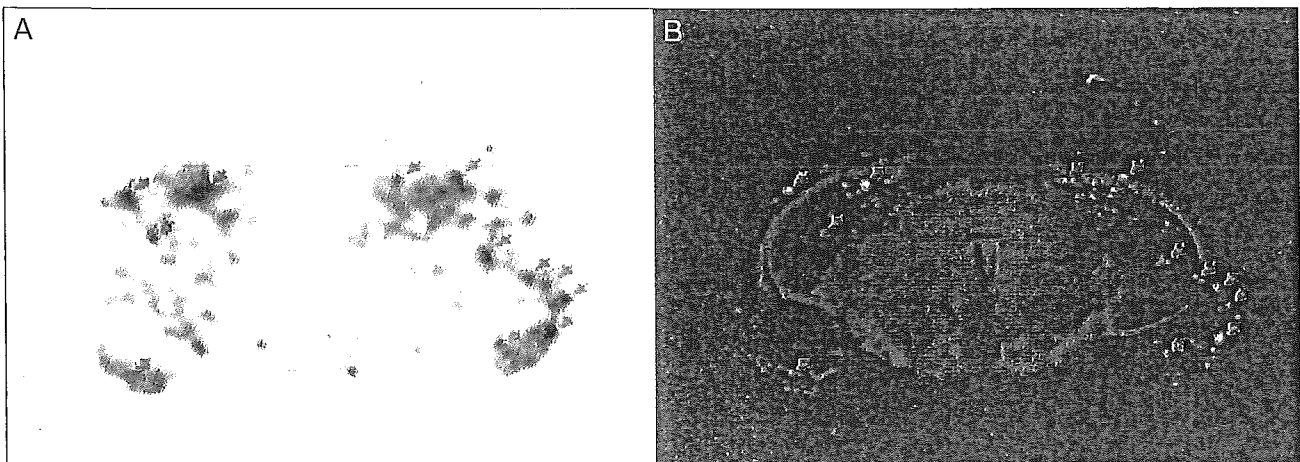
図4 APP23トランスジェニックマウスにおけるBF-168静脈内投与後の蛍光顕微鏡像



A : BF-168静脈内投与 (APP23マウス), B : BF-168静脈内投与 (野生型マウス),
C : aの強拡大, D : Cと同一標本の抗Aβ抗体染色, スケールは100μm。

(文献43より引用, 一部改変)

図5 APP/PS1ダブルトランスジェニックマウスにおける^[18F]BF-168静脈内投与後のオートラジオグラフィ像



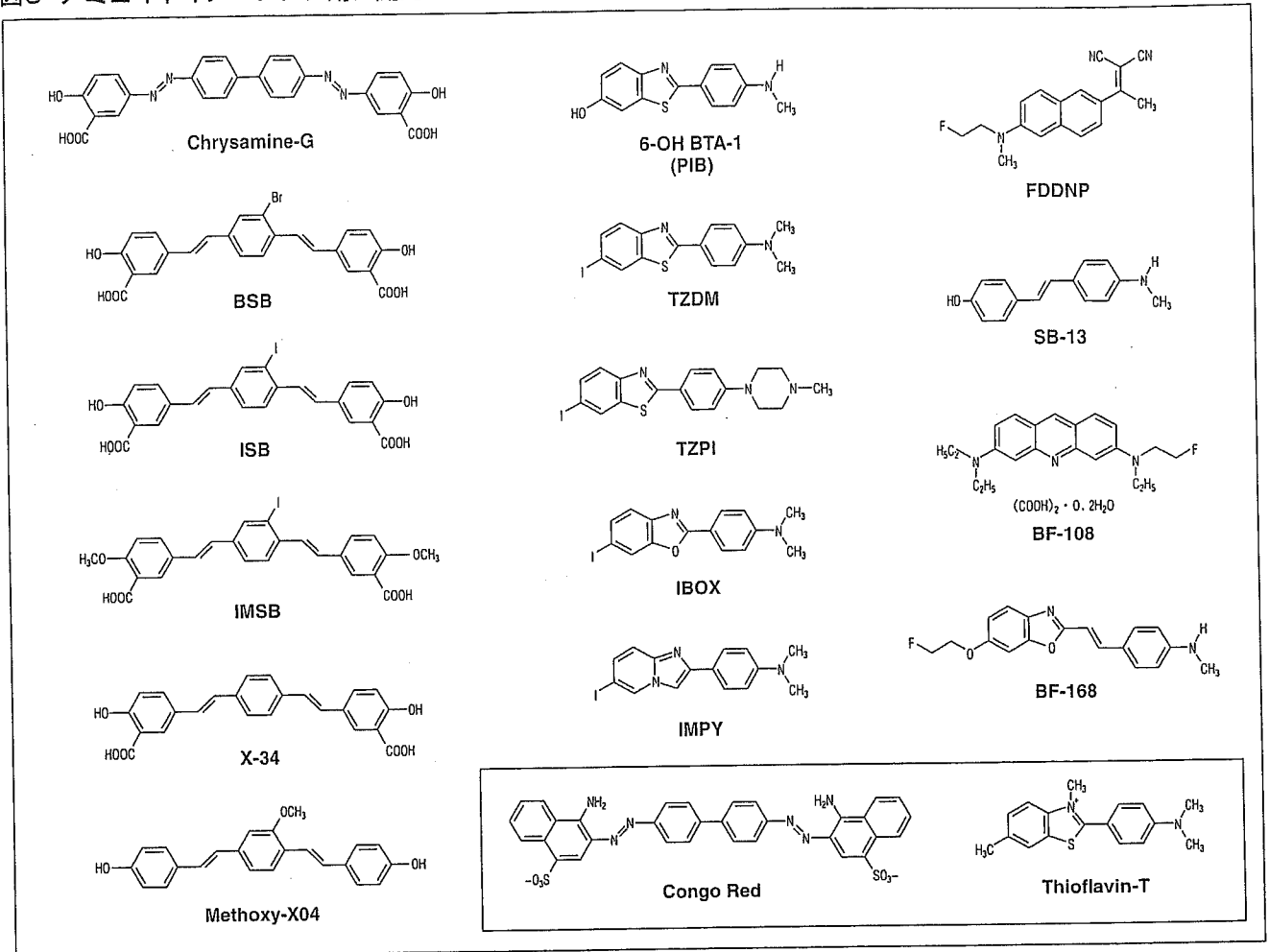
A : [¹⁸F]BF-168静脈内投与後のオートラジオグラフィ像
B : 左と同一標本のチオフラビン S (Aβ染色用色素) 染色像

(文献43より引用, 一部改変)

イメージングに関する総説ではこれを圧倒的に肯定する一方, これに疑問符を打つものもある^{39, 45)}. 永年, この領域の研究に身をおいてきたチームとして, 競合研究者のものも含めて, これまでのプローブにはそれぞれいくつかの欠点が存在してい

ることは承知しているし, またそれらが解消されたときに初めてゴールドスタンダードなプローブの登場となるのであろうと思われる. アミロイドイメージングというこの診断法がもっている本質的に極めて優れた特長が生かされ, 欠点が解消さ

図6 アミロイドイメージング用に開発されたプローブ群



れたプローブを目指して各チームの努力, そしてプローブのさらなる進化も続いている。

近年, 日本においても分子イメージングの重要性が認識され, いくつかのプロジェクトが動いているようであるが, やはり優れた世界に通用する国産プローブの開発が必要なことは論をまたない。しかし多少なりとも商活動が伴うプローブには, 多数の特許が網の目のように張り巡らされており, これを掻い潜るのに, また臨床研究に入るための高いハードルを越えるのに (純学問研究以外の) エネルギーを費やさざるを得ない。

βシート構造を認識するプローブのさらなる発展性

最後にこれらプローブのさらなる発展性について述べてみたい。これまで述べてきたプローブはすべて蛋白のβシート構造を認識する化合物群で

ある。蛋白のβシート構造とこれに関連する疾病に目を向けてみると, 同シート構造をとった蛋白の出現が病因, または病因の一部に関与していると考えられている疾病, さらに同シート構造をとった蛋白をマーカーとして検出することが診断の物差しとなりうる疾病には, AD以外に多数存在することが知られている。例えば, いわゆるプリオン病 [クロイツフェルト・ヤコブ病やウシ海綿状脳症 (Bovine Spongiform Encephalopathy; BSE) 等] においては, βシート構造をとった異常型プリオン蛋白の出現が病因となり, また同蛋白を検出することが, プリオン病の診断の物差しとなることが明らかにされている。これらの疾病は蛋白の高次構造の変化により疾病が引き起こされるという概念から, コンフォメーション病 (またはフォールディング病) ともよばれ, 多くの神経変性疾患, 神経難病疾患が含まれている。今回

述べてきたプローブは、AD特有の2つの蛋白の β シート構造を認識することは明らかではあるが、同時にこれらのプローブおよびその周辺化合物はコンフォメーション病特有の β シート構造を取った蛋白を認識する、すなわち(AD診断プローブと同じようなストラテジーを導入することにより)診断プローブとなりうる可能性、さらに同シート構造を認識することを介して同シート構造をとる蛋白の産生を抑制する、すなわち治療薬となる可能性が示唆されている⁴⁶⁻⁴⁸⁾。

謝辞

本研究は医薬品医療機器総合機構の「保健医療分野における基礎研究推進事業」および、厚生労働科学研究費補助金(基礎研究成果の臨床応用推進研究事業)によるものである。またビーエフ研究所に出資していただきました医薬品医療機器総合機構および各社に感謝いたします。本研究には平成16年度三井住友海上福祉財団研究助成金のサポートをいただきました。APP23マウスを供与いただきましたノバルティスファーマ社Matthias Staufienbiel氏、塚原喜久男氏に深謝いたします。最後に共同研究者の福祉村病院長寿医学研究所・赤津裕康、山本孝之、東北大学医学部先進漢方治療医学・荒井啓行、同老年内科・佐々木英忠、同機能薬理学分野・谷内一彦諸先生方、旧ビーエフ研究所アミロイドイメージング研究チームおよび現東北大学PETイメージング研究チームの同僚に感謝の意を表します。

【文献】

- 1) Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al.: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-177.
- 2) Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, et al.: Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med* 2000; 6: 916-919.
- 3) Hock C, Konietzko U, Papassotiropoulos A, Wollmer A, Streffer J, von Rotz RC, et al.: Generation of antibodies specific for beta-amyloid by vaccination of patients with Alzheimer disease. *Nat Med* 2002; 8: 1270-1275.
- 4) Hara H, Monsonogo A, Yuasa K, Adachi K, Xiao X, Takeda

- S, et al.: Development of a safe oral Abeta vaccine using recombinant adeno-associated virus vector for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2004; 6: 483-488.
- 5) Tabira T, Hara H: Treatment of Alzheimer disease, A beta vaccine. *Rinsho Shinkeigaku* 2004; 44: 778-780.
- 6) Oddo S, Billings L, Kesslak JP, Cribbs DH, LaFerla FM: Abeta immunotherapy leads to clearance of early, but not late, hyperphosphorylated tau aggregates via the proteasome. *Neuron* 2004; 43: 321-332.
- 7) John V, Beck JP, Bienkowski MJ, Sinha S, Henrikson RL: Human beta-secretase (BACE) and BACE inhibitors. *J Med Chem* 2003; 46: 4625-4630.
- 8) Schmidt B: Aspartic proteases involved in Alzheimer's disease. *Chembiochem* 2003; 4: 366-378.
- 9) Tian G, Sobotka-Briner CD, Zysk J, Liu X, Birr C, Sylvester MA, Edwards PD, et al.: Linear non-competitive inhibition of solubilized human gamma-secretase by pepstatin A methylester, L685458, sulfonamides, and benzodiazepines. *J Biol Chem* 2002; 277: 31499-31505.
- 10) Takahashi Y, Hayashi I, Tominari Y, Rikimaru K, Morohashi Y, Kan T, et al.: Sulindac sulfide is a noncompetitive gamma-secretase inhibitor that preferentially reduces Abeta 42 generation. *J Biol Chem* 2003; 278: 18664-18670.
- 11) Kimura T, Shuto D, Kasai S, Liu P, Hidaka K, Hamada T, et al.: KMI-358 and KMI-370, highly potent and small-sized BACE1 inhibitors containing phenylnorstatine. *Bioorg Med Chem Lett* 2004; 14: 1527-1531.
- 12) Kimura T, Shuto D, Hamada Y, Igawa N, Kasai S, Liu P, et al.: Design and synthesis of highly active Alzheimer's beta-secretase (BACE1) inhibitors, KMI-420 and KMI-429, with enhanced chemical stability. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15: 211-215.
- 13) Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 85-94.
- 14) Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, et al.: Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41: 1155-1162.
- 15) Ashburner J, Friston KJ: Voxel-based morphometry - the methods. *Neuroimage* 2000; 11: 805-821.
- 16) Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, Asada T, Uno M: Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1680-1685.
- 17) Karas GB, Scheltens P, Rombouts SA, Visser PJ, van Schijndel RA, Fox NC, et al.: Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2004; 23: 708-716.
- 18) Klunk WE, Debnath ML, Pettegrew JW: Development of small molecule probes for the beta-amyloid protein of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1994; 15: 691-698.
- 19) Klunk WE, Debnath ML, Pettegrew JW: Chrysamine-G binding to Alzheimer and control brain: autopsy study of a new amyloid probe. *Neurobiol Aging* 1995; 16: 541-548.
- 20) 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.
- 21) Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT : Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996 ; 16 : 4491-4500.
- 22) Price JL, Morris JC : Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999 ; 45 : 358-368.
- 23) The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and National Institute on Aging Working Group : Consensus Report on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". *Neurobiol Aging* 1998 ; 19 : No.2.
- 24) Styren SD, Hamilton RL, Styren GC, Klunk WE : X-34, a fluorescent derivative of Congo red: a novel histochemical stain for Alzheimer's disease pathology. *J Histochem Cytochem* 2000 ; 48 : 1223-1232.
- 25) Klunk WE, Bacskaï BJ, Mathis CA, Kajdasz ST, McLellan ME, Frosch MP, et al: Imaging Aβ plaques in living transgenic mice with multiphoton microscopy and methoxy-X04, a systemically administered Congo red derivative. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002 ; 61 : 797-805.
- 26) Skovronsky DM, Zhang B, Kung MP, Kung HF, Trojanowski JQ, Lee VM : In vivo detection of amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 ; 97 : 7609-7614.
- 27) Zhuang ZP, Kung MP, Hou C, Skovronsky DM, Gur TL, Plossl K, et al.: Radioiodinated styrylbenzenes and thioflavins as probes for amyloid aggregates. *J Med Chem* 2001 ; 44 : 1905-1914.
- 28) Klunk WE, Wang Y, Huang GF, Debnath ML, Holt DP, Mathis CA : Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life Sci* 2001 ; 69 : 1471-1484.
- 29) Zhuang ZP, Kung MP, Hou C, Plossl K, Skovronsky D, Gur TL, et al.: IBOX (2-(4'-dimethylaminophenyl)-6-iodobenzoxazole): a ligand for imaging amyloid plaques in the brain. *Nucl Med Biol* 2001 ; 28 : 887-894.
- 30) Ono M, Wilson A, Nobrega J, Westaway D, Verhoeff P, Zhuang ZP, et al.: 11C-labeled stilbene derivatives as Aβ-aggregate-specific PET imaging agents for Alzheimer's disease. *Med Biol* 2003 ; 30 : 565-571.
- 31) Kung MP, Hou C, Zhuang ZP, Zhang B, Skovronsky D, Trojanowski JQ, et al.: IMPY: an improved thioflavin-T derivative for in vivo labeling of beta-amyloid plaques. *Brain Res* 2002 ; 956 : 202-210.
- 32) Zhuang ZP, Kung MP, Wilson A, Lee CW, Plossl K, Hou C, et al.: Structure-activity relationship of imidazo[1,2-a]pyridines as ligands for detecting beta-amyloid plaques in the brain. *J Med Chem* 2003 ; 46 : 237-243.
- 33) Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, Flores-Torres S, Satyamurthy N, Petric A, et al.: Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2001 ; 21 : RC189.
- 34) Jacobson A, Petric A, Hogenkamp D, Sinur A, Barrio JR : 1,1-Dicyano-2-[6-(dimethylamino)naphthalen-2-yl]propene (DDNP): A Solvent Polarity and Viscosity Sensitive Fluorophore for Fluorescence Microscopy. *J Am Chem Soc* 1996 ; 118 : 5572-5579.
- 35) 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 : 306-319.
- 36) Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S, Trop L, Hussey D, Singh K, et al.: In-vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [11C]SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004 ; 12 : 584-595.
- 37) Klunk WE, Lopresti BJ, Debnath ML, Holt DP, Wang Y, Huang GF, et al.: Amyloid deposits in transgenic PS1/APP mice do not bind the amyloid PET tracer, PIB, in the same manner as human brain amyloid. *Neurobiol Aging* 2004 ; 25 : No.S2, pS232.
- 38) Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Satyamurthy N, Huang SC, Barrio JR : In vivo brain imaging of tangle burden in humans. *J Mol Neurosci* 2002 ; 19 : 323-327.
- 39) Hardy J : Is amyloid plaque imaging the key to monitoring brain pathology of Alzheimer's disease in vivo? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004 ; 31 : 1539-1540.
- 40) Shimadzu H, Suemoto T, Suzuki M, Shiomitsu T, Okamura N, Kudo Y, et al.: A novel probe for imaging amyloid-beta: Synthesis of F-18 labelled BF-108, an acridine orange analog. *J Label Compd Radiopharm* 2004 ; 47 : 181-190.
- 41) Suemoto T, Okamura N, Shiomitsu T, Suzuki M, Shimadzu H, Akatsu H, et al.: In vivo labeling of amyloid with BF-108. *Neurosci Res* 2004 ; 48 : 65-74.
- 42) Shimadzu H, Suemoto T, Suzuki M, Shiomitsu T, Okamura N, Kudo Y, et al.: Novel probes for imaging amyloid-β: F-18 and C-11 labellings of 2-(4-aminostyryl) benzoxazole derivatives. *J Label Compd Radiopharm* 2004 ; 47 : 181-190.
- 43) Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H, Shiomitsu T, Suzuki M, Akatsu H, et al.: Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 2535-2541.
- 44) Okamura N, Suemoto T, Shiomitsu T, Suzuki M, Shimadzu H, Akatsu H, et al.: A novel imaging probe for in vivo detection of neuritic and diffuse amyloid plaques in the brain. *J Mol Neurosci* 2004 ; 24 : 247-255.
- 45) Nordberg A : PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 519-527.
- 46) Bresjanac M, Smid LM, Vovko TD, Petric A, Barrio JR, Popovic M : Molecular-imaging probe 2-(1-[6-(2-fluoroethyl)(methyl) amino]-2-naphthyl]ethylidene) malononitrile labels prion plaques in vitro. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 8029-8033.
- 47) Sadowski M, Pankiewicz J, Scholtzova H, Tsai J, Li Y, Carp RI, et al.: Targeting prion amyloid deposits in vivo. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004 ; 63 : 775-784.
- 48) Ishikawa K, Doh-ura K, Kudo Y, Murakami-Kubo I, Sawada T, Iwaki T : Amyloid imaging probes are useful as diagnostic and therapeutic chemicals for transmissible spongiform encephalopathies. *J General Virology* 2004 ; 85 : 1785-1790.

老年医学update 2005-06

2005年 7月 1日 第1版第1刷発行

■ 編集 にほんろうねんいがくかいぎっしへんしゅういんかい 日本老年医学会雑誌編集委員会

■ 発行者 中尾俊治

■ 発行所 株式会社メジカルビュー社
〒162-0845 東京都新宿区市谷本村町2-30
電話 03(5228)2050(代表)
ホームページ <http://www.medicalview.co.jp/>

営業部 FAX 03(5228)2059
E-mail eigyo@medicalview.co.jp

編集部 FAX 03(5228)2062
E-mail ed@medicalview.co.jp

■ 印刷所 株式会社 シナノ

ISBN4-7583-0288-X C3002

©MEDICAL VIEW, 2005. Printed in Japan

- ・本書に掲載された著作物の複写・複製・転載・翻訳・データベースへの取り込みおよび送信(送信可能化権を含む)・上映・譲渡に関する許諾権は、(株)メジカルビュー社が保有しています。
- ・**JCLIS** (株)日本著作出版権管理システム委託出版物)
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど、事前に(株)日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670 FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

第6章

PET による アミロイドイメージング

—アルツハイマー病の新しい早期診断法—

本稿締め切りの10日ほど前、2004年7月17日～22日、アメリカ、ペンシルベニア州フィラデルフィア市ペンシルベニア・コンベンションセンターにおいて「第9回国際アルツハイマー病学会」が開催された。同学会は2年に1度開催されるが、先の第8回のストックホルム（2002年）においてもそうであったが、今回の学会においてもイメージングコンソーシアム、その他イメージング、バイオマーカー、診断等に関するシンポジウム、口演、ポスターにおいて、その演題数はそれほど多くはなかったが、やはりトピックスの一つはアルツハイマー病（以下ADと略）の早期診断法としてのPETを用いたアミロイドイメージングであった。

新技術は旧技術を陳腐化させ、過去へと追いやる。本稿ではアミロイドイメージングと呼ばれる新しいAD診断技術の意義、原理、波及効果、研究の現状、さらなる展望等について述べてみたい。

ADは患者を取り巻く家族または臨床家が、こ

の疾病特有の痴呆症状に気づいたときには、その病理像はすでに取り返しのつかない状態まで進展していることが知られている。すなわち、現状のAD診断を癌のそれにたとえるなら、末期状態に達した時点でしか検出されていないことになる。また近年、ADの前駆状態と考えられているMCI（Mild Cognitive Impairment；軽度認知機能障害）に相当するVery Mild ADというきわめて早期の症例であっても、その剖検例ではすでに多数の老人斑・神経原線維変化が出現することが明らかにされている^{1,2)}ことから、ADは物忘れ症状が発現するかなり以前からその病理像がスタートしていることになる。つまりADの臨床像と病理像との間にはきわめて大きな（時間的）乖離が存在していることとなる（Clinical ADとPathological ADの乖離）。この乖離を埋めるべく高い期待のもとに登場が待たれているのがアミロイドイメージングという新しい技術である。

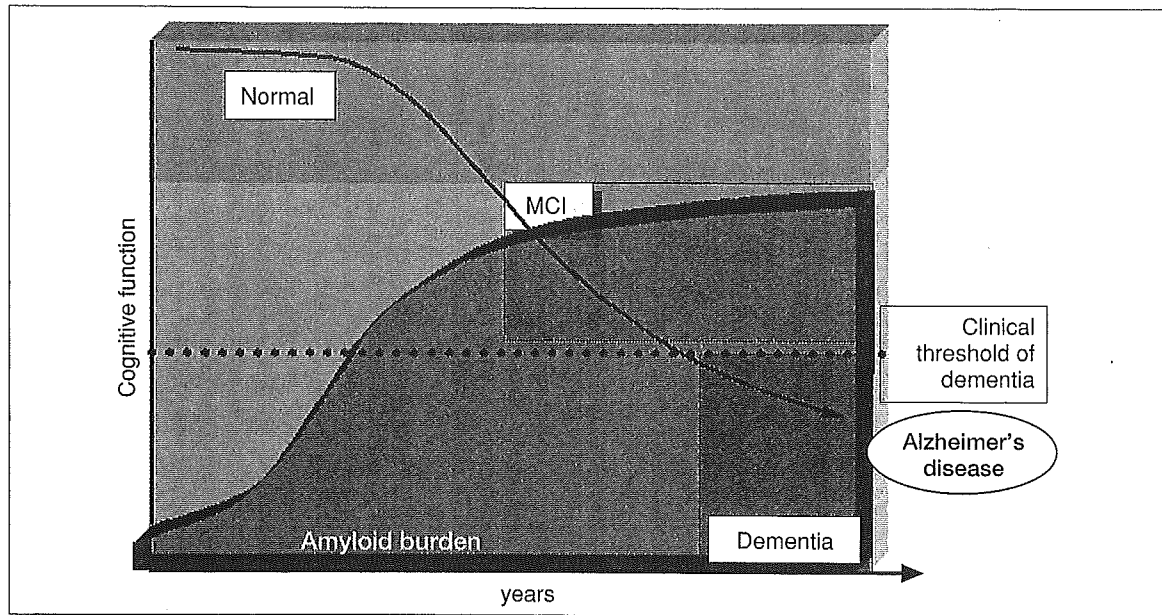


図1 アルツハイマー病における臨床像と病理像との乖離（Clinical ADとPathological ADの乖離）

Cognitive function（認知機能；臨床像の代表）を指標とすると、同機能が低下しMCI（Mild Cognitive Impairment；軽度認知機能障害）を経て、ある閾値を越えた時点からアルツハイマー病と診断されるが、病理像（ここではAmyloid burden）ではMCIまたはそれ以前からすでにAD状態である（文献1, 2を参考とした）。

1. レーガン研究所と Consensus Report

ADの診断法について論ずるなら、レーガン研究所に触れなくてはならない。2004年6月5日（現地時間）、かねてADに罹患したことを公表していたロナルド・レーガン第40代アメリカ大統領が93歳の生涯を閉じた。彼がADの初期段階であることを公表したのは1994年であるが、これをきっかけに、いわゆるレーガン研究所が設立された。同研究所の大きな業績の一つがAD診断に関するConsensus Reportである。すなわちThe Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's associationとThe National Institute on Agingがスポンサーとなり、The Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's diseaseなるワーキンググループがつくられ、世

界中の最前線に立つAD診断法研究者から論文が集められ、それらがNeurobiology of Aging、19巻、第2号（1998年）にConsensus Reportとして報告された³⁾。

同誌のEditorialにおいてWorking Group Advisory Committeeの1人、レーガン研究所のDirector Zaven S Khachaturianが述べた一文を紹介すると、彼はADの早期診断法開発の意義について以下のように述べている。

Several lines of research have begun to provide evidence that the neurodegenerative changes associated with AD may begin up to 40 years before the first clinical symptoms appear. Although ethical concerns present difficulties, early detection is crucial to effective intervention. There is an urgent need to develop the technologies for early and accurate detection of AD and the discovery of biologi-

cal markers of the disease. These technologies and markers are needed, not only for diagnosis of pre-symptomatic cases, but to track the progression of the disease and to evaluate the efficacy of agents in clinical trials.

Zaven S. Khachaturian

(Neurobiology of Aging : 19, No.2, 107, 1998.)

この Consensus Report には AD 診断における診断基準ないしは目標とする感度、特異度、陽性的中率、さらに Recommended steps 等が載っており、現時点においても AD 診断法開発のバイブルないしはガイドライン的資料となっている。マーカーとして求められる条件としては以下が挙げられている。

Proposed markers for AD should include as many features of ideal diagnostic test as possible. Ideally, the markers should be :

1. able to detect a fundamental feature of Alzheimer's neuropathology ;
2. validated in neuropathologically confirmed AD cases ;
3. precise (able to detect AD early in its course and distinguish it from other dementias) ;
4. reliable ;
5. non-invasive ;
6. simple to perform ; and
7. inexpensive.

(Neurobiology of Aging : 19, 109-116, 1998.)

また、同誌では AD 診断法を開発していく上で、この Recommended steps についても述べている。

Recommended steps in the process of establishing a biomarker.

1. There should be at least two independent stud-

ies that specify the biomarker's sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values.

2. Sensitivity and specificity should be no less than 80 % ; positive predictive value should approach 90 %.
3. The studies should be well powered, conducted by investigators with expertise to conduct such studies, and the results published in peer-reviewed journals.
4. The studies should specify type of control subjects, including normal subjects and those with a dementing illness but not AD.
5. Once a marker is accepted, follow-up data should be collected and disseminated to monitor its accuracy and diagnostic value.

(Neurobiology of Aging : 19, 109-116, 1998.)

この中でもっとも克服することが困難な課題は step2 の AD 診断の感度および特異度 80 % 以上、陽性的中率 90 % にあると思われる。

当時、同 Report が求めている目標はかなり高いハードルと考えられていたが、これをクリアーできる可能性が高いと期待されているのがアミロイドイメージングという新しい技術である。

2. アミロイドイメージングとは

それではアミロイドイメージングとはいかなる戦略に基づく技術であるかについて解説する。概念は以下の通りであり、その概念図を図 2 に示した。

1. AD の病理学的主徴のひとつ、老人斑のほとんどは β シート構造をとったアミロイド β 蛋白 (以下 A β と略) によって形成されてい

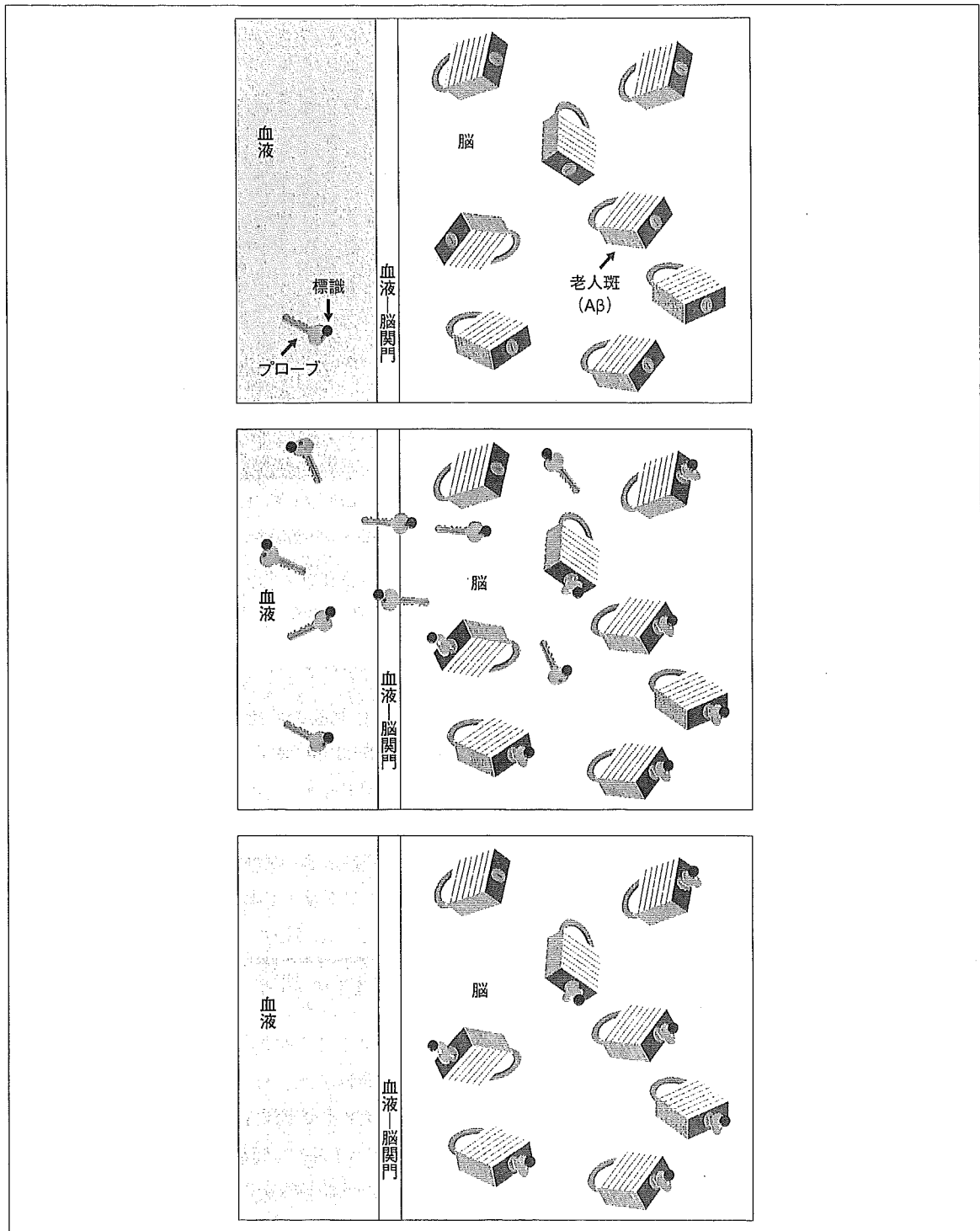


図2 アミロイド イメージングのストラテジ概念図

上：標識プローブを静脈内投与する。

中：標識プローブは血液-脳関門を越えて脳内の老人斑に結合する。

下：一定時間後には非結合プローブは洗い流され、老人斑に結合したプローブのみが残る。

- る。
2. 同シート構造をとったA β 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出す。
 3. この化合物をPETまたはSPECTで扱うことが可能な核種で標識する。
 4. これをプローブとして生体に静脈内投与する。
 5. 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 β 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 β に結合したプローブのみが脳内に残る。
 6. これをPETまたはSPECTを用い、イメージング画像として取り込み、 β シート構造をとった脳内A β (=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。

アミロイドイメージングはA β の蓄積量およびその空間的分布からADを診断しようとするものであり、AD早期診断の精度を高め、発症前診断までを可能とするのではないかと期待されている。さらにAD患者脳の病理像を直接覗き込む技術であることから、その診断の感度、特異度は現状をはるかに超えたものになるのではないかと期待されている。

「すなわち従来のAD診断は主として臨床像を追跡するのに対して、アミロイドイメージング技術の特徴は、臨床像にかなり先立つADの病理像を追跡することにある。」

以上、アミロイドイメージング技術は、高い感度、特異度をもってADの早期、発症前、鑑別、客観、重症度および確定診断等を可能とする革新的な技術であり、さらに治療の面では治療薬の効果のモニター、治験に入る際の患者の取捨選択に応用できるとともに、この技術が汎用されたならばAD発症前までtherapeutic windowが広がることが予想され、結果として患者およびそれを取り巻く家族、ひいては社会に対してはかなりの医療経済的節約効果を、また製薬企業には相応の利益

をもたらすことになるであろう。

3. アミロイドイメージングの現状

この技術が臨床で応用されるための最大のハードルは、 β シート構造をとったA β に特異的選択的に結合し、かつ血液・脳関門を容易に透過し、さらに標的(β シート構造をとったA β)以外からはすみやかにクリアランスされる優れた低分子有機化合物(=プローブ)を見い出すことにある。著者らは医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構(現 医薬品医療機器総合機構)、製薬会社等7社の出資により設立された時限研究法人(1997年2月~2004年2月)ピーエフ研究所において、アミロイドイメージング用プローブを開発することを目的に2600を超える化合物をスクリーニングし、いくつかの成果を得ている。著者らのそれらはAD脳病理像に対する親和性から以下の3つのグループに大別される。

1. びまん性老人斑を含む老人斑に対して結合特異性の高いプローブ群
 - *びまん性老人斑は老人斑に先立つ(時間的に)病理所見といわれることから、これらのプローブを用いることにより、より早期診断が可能になるものと推測される。
2. 老人斑および神経原線維変化の両者をほぼ同等に認識するプローブ群
 - *現在までのところ、競合研究者のプローブは両病理所見に対する認識度に多少の差こそあれ、すべてこのタイプのプローブである。
3. 神経原線維変化に対して結合特異性の高いプローブ群
 - *このような特性を有するプローブは世界的にみてもいまだ報告されていない。同プローブ群はAD診断に前述の化合物群とは異なった

切り口を与えてくれることになるであろう。

著者らが最近公表したプローブBF-168（化学構造は図6参照）の成績を示す^{4,9)}と、同プローブはAD患者脳の老人斑およびこれに先立つ病理所見といわれるびまん性老人斑に結合特異性が高かった（図3）。また同プローブのコールド体および^[¹⁸F]体は遺伝的に脳内にA β が蓄積するTgマウスにおいて特異的にアミロイド斑に結合した（図4、図5）。また、著者らが見出した前述3プローブ群は、脳切片に熾酸を前処理することによって蛋白の β シート構造を破壊すると、その結合性が完全に失われることから、彼らは両蛋白の β シート構造を認識していると結論される。

われわれがヒト臨床試験を意図しているプローブはBF-168とほぼ同様の性質を有するさらなる進化体であるが、ここでは特許の関係から、また上述3の「神経原線維変化に対する結合特異性の高い化合物群」についても同様の理由から紹介することを避けた（2の老人斑および神経原線維変化の両者を同等に認識するプローブ群に関する論文はまもなくアクセプトされる予定）。

次に、競合研究者の状況であるが、これまでに多数のプローブ候補化合物が報告されてきたが、これらの中ですでにAD患者脳におけるPET画像が得られているそれらは、UCLA Barrioらの

[¹⁸F]FDDNP⁹⁾、ピッツバーグ大Klunkらの[¹¹C]6-OH BTA-1（= PIB ; Pittsburgh Compound-B）⁷⁻⁹⁾およびペンシルベニア大Kungらの[¹¹C]SB-13⁸⁻¹⁰⁾の、以上3プローブである（化学構造は図6参照）。

2002年初頭、世界で初めてAD患者にアミロイドイメージング用PETプローブを投与した画像が紹介された⁹⁾。この栄誉に浴したのにはUCLAのBarrioらのチーム、プローブは[¹⁸F]FDDNPであった。これをさかのぼる1999年7月、彼らはカナダ・トロントで開催された第48回 Society of Nuclear Medicineに論文とほぼ同じ内容を報告し、同学会のImage of The Yearを獲得している。このImage of The Yearの画像、またAm.J.Geriatr. Psychiatry. 10:24-35（2002）の画像とも、脳幹、特に橋付近の非特異的結合があまりにも多く、このプローブがスタンダードなAD診断用プローブになるとは考えにくい。

現在、もっとも進捗度の高いプローブは[¹¹C]6-OH BTA-1（= PIB）である。このプローブ関連の情報を要約すると以下の通りである。

1. スウェーデン・ウプサラ大学PETセンターおよびカナダ・トロント大学等でPETスタディが行われた。現在までのところ感度、特異度のデータは出ていないが、学会発表および論

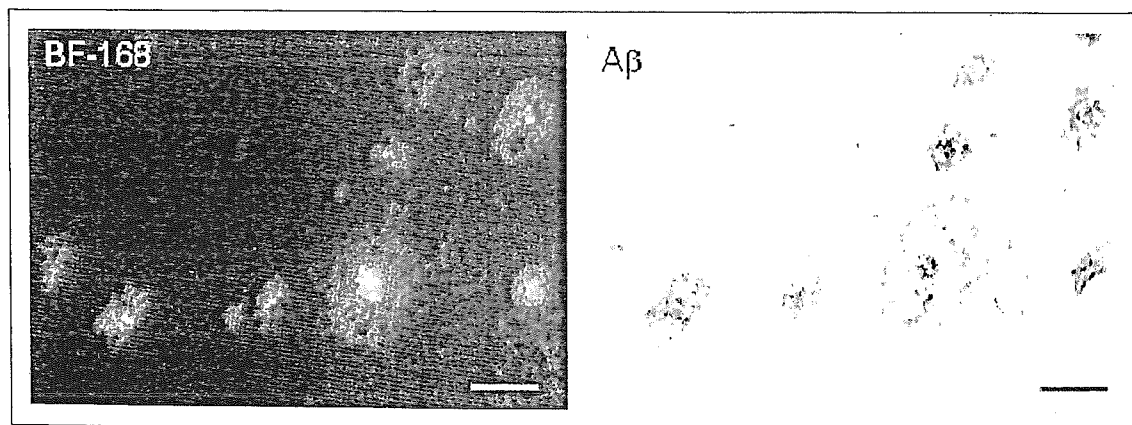


図3 アルツハイマー病患者脳切片におけるBF-168の染色像（蛍光顕微鏡下）
左：BF-168 右：抗A β 抗体染色 スケールは50 μ m（文献5より引用、一部改変）

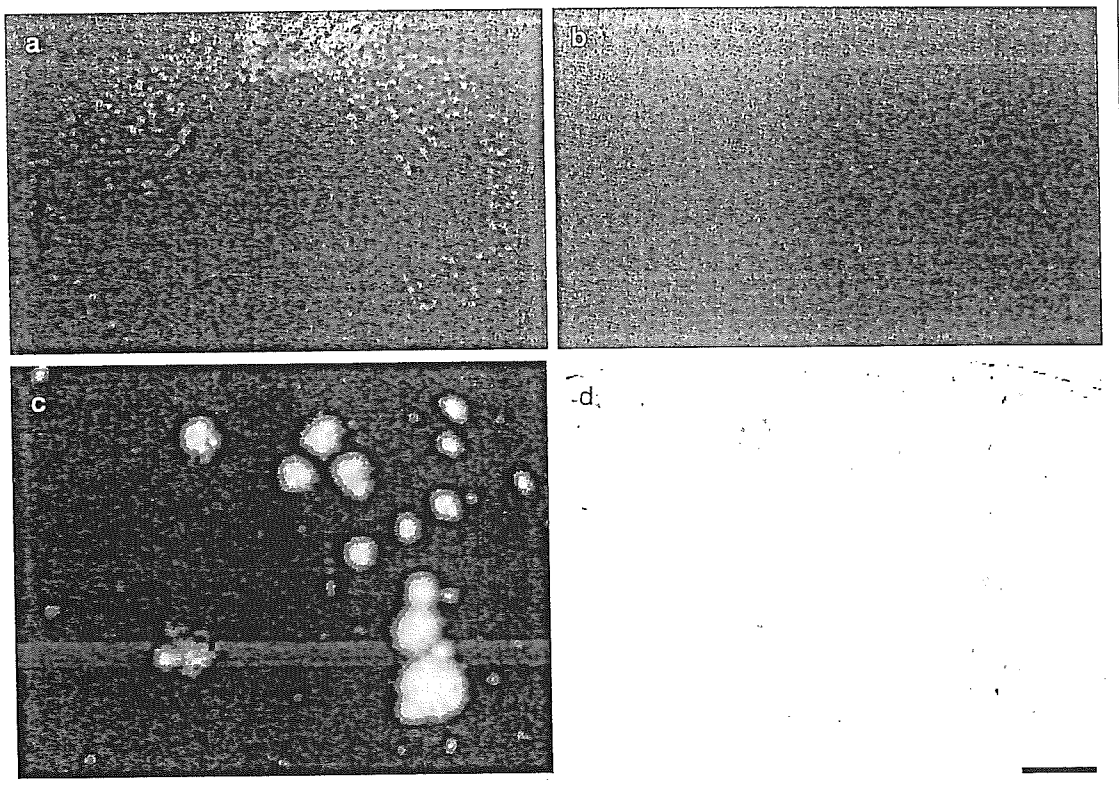


図4 APP23トランスジェニックマウスにおけるBF-168 静脈内投与後の蛍光顕微鏡像

a: BF-168静脈内投与 (APP23マウス) b: BF-168静脈内投与 (野生型マウス)
c: aの強拡大 d: cと同一標本の抗A β 抗体染色

スケールは100 μ m
(文献5より引用、一部改変)

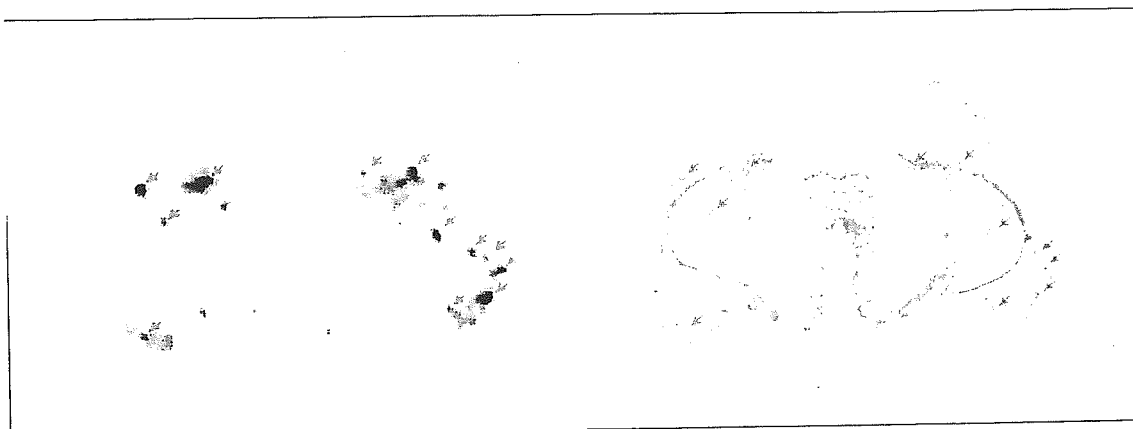


図5 APP PS1ダブルトランスジェニックマウスにおける[18 F]BF-168静脈内投与後のオートラジオグラフィ像

左: [18 F]BF-168静脈内投与後のオートラジオグラフィ像
右: 左と同一標本のチオフラビン S (A β 染色用色素) 染色像

(文献5より引用、一部改変)

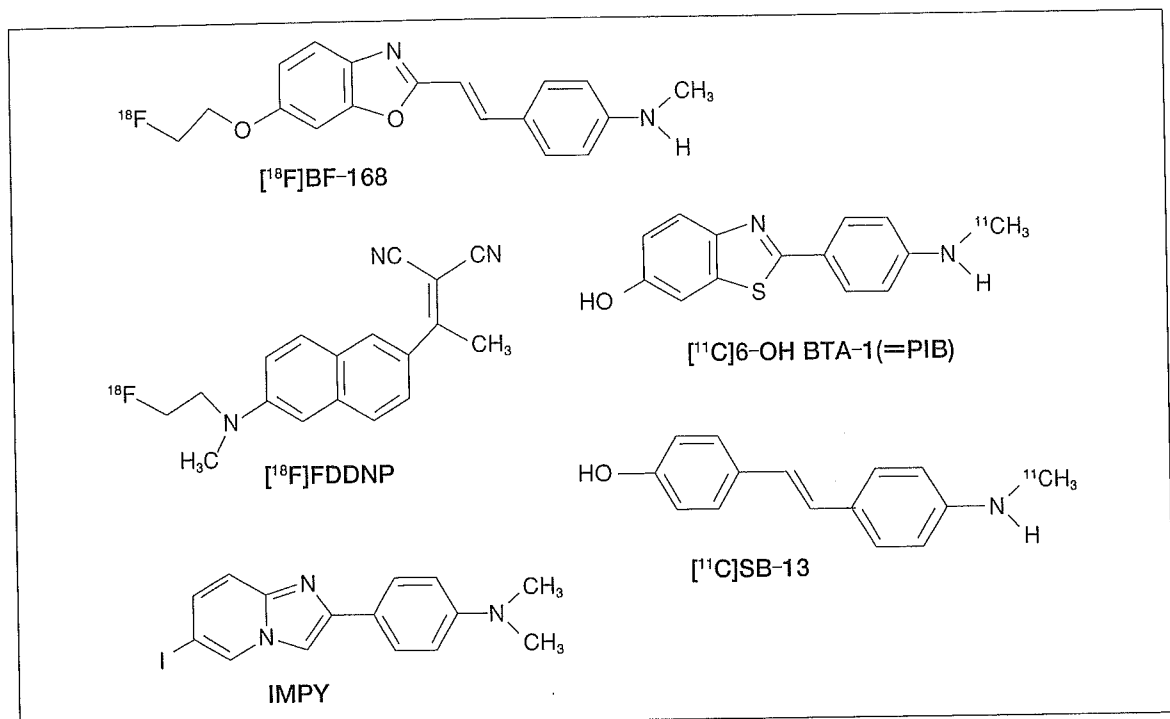


図6 [¹⁸F]BF-168、¹⁸F]FDDNP、¹¹C]6-OH BTA-1 (= PIB)、¹¹C]SB-13およびIMPYの化学構造

文データからみてADと非ADとは区別（鑑別）可能である、というのが著者の意見である。

2. 高い集積の認められる部位は frontal, parietal, temporal, occipital (特に frontal) cortex である⁷⁻⁹⁾が、老人斑がそれほど蓄積しないことが知られている視床、線条体、後部帯状回等へもかなりの非特異的結合が認められる⁷⁻⁹⁾ようである。皮質における集積部位はADの病理像からみて一応納得できるが、なぜ線条体等においてかなりの非特異的集積がみられるかは不明である。
3. Aβが脳内に蓄積する Tg マウスにおいては、このプローブと Aβ との結合性はそれほど高くないことが、開発者自ら報告している¹⁰⁾。なぜ、このような現象がみられるかは不明である。
4. ゼネラル エレクトリックスーアマーシャムヘルスのもとで開発が進められているようである。

ある。

このほか、ヒト臨床画像が得られているのは [¹¹C]SB-13 であるが、このプローブは学会報告のみ^{8,9)}で、臨床論文はいまだ公表されていない。学会報告データではAD患者におけるプローブの集積および非特異的結合部位は、¹¹C]6-OH BTA-1 (= PIB) とよく似ているが、非特異的結合はこのプローブの方が少ないようであり、AD診断プローブとしてはピッツバーグ大のそれより優れている、というのが著者の感想である。

これまでヒトPET画像が得られたプローブは、それらの画像をみるに老人斑の蓄積部位といわれる部位以外への結合、すなわち非特異的結合が多く、必ずしも臨床家を含むAD研究者を納得させるには至っていないと感じている。これらは第1世代のプローブと呼ぶのがふさわしいかもしれない。

さて、著者らのプローブであるが、それほど遠くない未来にヒト臨床画像を紹介できると考えて