

いる。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、著者らの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」によってAD患者脳においてどのようなPET画像が得られるか、楽しみにお待ちいただきたい。

また、ペンシルベニア大Kung夫妻の開発しているIMPY^{12, 13)} (イムピイ、化学構造は図6参照)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用プローブの登場である。さらに同学会において、ピッツバーグ大Klunkらは^[18F]ラベルPIC (Pittsburgh Compound-C、化学構造は未公開)を開発中であることを、シンポジウムの最後の1枚のスライドで紹介していた。

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1世代と呼ぶならば、誰もが納得するプローブは第2または第3世代のそれ(ら)になるのかもしれない。

4. 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。たとえば、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) とも呼ばれ、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¹⁴⁾。

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 (長寿科学総合研究事業) 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いた医薬品医療機器総合機構および各社に感謝する。APP23マウスを供与いただいたノバルティスファーマ社 Matthias Staufenbiel氏、塚原喜久男氏に深謝する。

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・老年内科・荒井啓行、佐々木英忠、同医学部 機能薬理学分野・谷内一彦 諸先生、旧ビーエフ研究所のアミロイドイメーシング研究チームの同僚に感謝の意を表す。

文 献

- 1) Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, Morris JC, Growdon JH and Hyman BT : Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 16, 4491-4500, 1996.
- 2) Price JL and Morris JC : Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 45, 358-368, 1999.
- 3) 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* 19, No. 2, 1998.
- 4) Shimadzu H, Suemoto T, Suzuki M, Shiomitsu T, Okamura N, Kudo Y and Sawada T : Novel probes for imaging amyloid- β : F-18 and C-11 labellings of 2-(4-aminostyryl) benzoxazole derivatives. *J. Label. Compd. Radiopharm.* 47, 181-190, 2004.
- 5) Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H, Shiomitsu T, Suzuki M, Akatsu H, Yamamoto T, Staufenbiel M, Yanai K, Arai H, Sasaki H, Kudo Y and Sawada T : Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J. Neurosci.* 24, 2535-2541, 2004.
- 6) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Read S, Satyamurthy N, Petric A, Huang SC and Barrio JR : Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 10, 24-35, 2002.
- 7) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergstrom M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausen B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA and Langstrom B : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* 55, 306-319, 2004.
- 8) Verhoeff NPLG, Wilson AA, Nobrega J, Milgram NW, Westaway D, Head E, Hussey D, Tapp D, Trop L, Giuliano F, Araujo J, Ginovart N, Richardson L, Singh K, Kung HF, Kung MP and Houle S : Development of PET tracers for beta-amyloid imaging in vivo. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 23, 685, 2003.
- 9) Verhoeff NPLG, Wilson AA, Nobrega J, Westaway D, St George-Hyslop P, Hussey D, Takeshita S, Trop L, Singh K, Kung HF, Kung MP and Houle S : [11C]SB-13 PET : a Valid Alternative for β -Amyloid Imaging In Vivo? *Neurobiol. Aging* 25, No. S2, S58, 2004.
- 10) Ono M, Wilson A, Nobrega J, Westaway D, Verhoeff P, Zhuang ZP, Kung MP and Kung HF : ¹¹C-labeled stilbene derivatives as Abeta-aggregate-specific PET imaging agents for Alzheimer's disease. *Nucl. Med. Biol.* 30, 565-71, 2003.
- 11) Klunk WE, Lopresti BJ, Debnath ML, Holt DP, Wang Y, Huang GF, Shao L, Lefterov I, Koldamova R, Ikonovic M, DeKosky ST and Mathis CA : 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* 25, No. S2, S232, 2004.
- 12) Kung HF, Kung MP, Zhuang ZP, Hou C, Lee CW, Plossl K, Zhuang B, Skovronsky DM, Lee VM and Trojanowski JQ : Iodinated tracers for imaging amyloid plaques in the brain. *Mol. Imaging Biol.* 5, 418-426, 2003.
- 13) Kung MP, Hou C, Zhuang ZP, Cross AJ, Maier DL and Kung HF : Characterization of IMPY as a potential imaging agent for β -amyloid plaques in double transgenic PSAPP mice. *Eur. J. Nucl. Med.*

Mol. Imaging. 31, 1136-1145, 2004.

- 14) Ishikawa K, Doh-ura K, Kudo Y, Murakami-Kubo I, Sawada T and Iwaki T : Amyloid imaging probes are useful as diagnostic and therapeutic chemicals

for transmissible spongiform encephalopathies. J. General Virology, 85, 1785-1790, 2004.

(工藤 幸司)

【編者略歴】

福田 寛 (ふくだ ひろし)

PETによる癌診断研究の草分け(昭和56年より)。昭和62年放射線医学総合研究所でPETによる脳神経受容体研究に従事、以後、脳の形態と機能に関する画像医学的研究を主に行っている。平成9年～13年に実施された通信放送機構青葉リサーチセンターのグループリーダーとして研究を推進、日本人健常者約1,600例の脳MRIデータベースを構築した。

昭和49年 東北大学医学部卒業
昭和53年 東北大学大学院医学研究科修了(医学博士)
昭和54年 東北大学抗酸菌病研究所助手(放射線医学部門)
昭和59年 仏国フレデリック・ジョリオ研究所留学(PET研究)
昭和61年 東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンター助手
平成1年 放射線医学統合研究所室長(臨床研究部第3研究室)
平成2年 東北大学抗酸菌病研究所教授(放射線医学部門)
平成5年 同上の改組により東北大学加齢医学研究所教授(機能画像医学研究分野)、現在に至る
平成16年 東北大学加齢医学研究所副所長

専門：画像医学、特に脳の形態と機能に関する研究、PETによる癌診断

©2005

第1版発行 2005年6月28日

脳の形態と機能
—画像医学の進歩

(定価はカバーに
表示してあります)

検 印
省 略

編著者 福田 寛
発行者 服部 秀夫
発行所 株式会社 新興医学出版社
〒113-0033 東京都文京区本郷6丁目26番8号
電話 03(3816)2853 FAX 03(3816)2895

印刷 株式会社 藤美社

ISBN4-88002-645-X

郵便振替 00120-8-191625

・本書およびCD-ROM (Drill) 版の複製権・翻訳権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社新興医学出版社が所有します。
・JCLS(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、その都度事前に(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。

9

CHAPTER
-B

痴呆の画像診断

— 脳アミロイド画像化の試み

- ▶ 脳病理変化
- ▶ 老人斑
- ▶ 神経原線維変化

はじめに アルツハイマー病(AD)を代表する脳病理変化は、アミロイド β 蛋白($A\beta$)を構成成分とする老人斑(senile plaque; SP)と、リン酸化タウを構成成分とする神経原線維変化(neurofibrillary tangle; NFT)である。神経病理学的研究によると、SPおよびNFTは痴呆症状を発症するかなり前の段階から脳内への蓄積が始まるとされている¹⁾。そして、軽度認知機能障害(Mild Cognitive Impairment; MCI)のような臨床的には極めて早期の段階に相当する症例でも、その剖検脳では多数のSP・NFTが出現し、ADに近い病理像を呈することが判明している²⁾。つまり、ADの臨床像と病理像との間には極めて大きな乖離が存在しているのである。

- ▶ アミロイドイメージング
- ▶ 画像診断法

この乖離を埋めるべく、高い期待をもたれているのが“アミロイドイメージング”と呼ばれる画像診断法である。アミロイドイメージングは、PET、SPECT、MRIなどの既存の画像診断装置を利用して、脳の中に蓄積したSPを生体レベルで可視化する技術である。本画像診断法は、従来の診断法に比べてADの診断精度を飛躍的に高めるばかりでなく、無症候の段階での進行予知や $A\beta$ をターゲットにした新しい治療の効果判定の指標としても期待されている³⁾。本章では、脳アミロイドの画像化に関するこれまでの研究を概説し、実用化へ向けた課題と今後の可能性について述べていきたい。

1. アミロイドイメージングのもつ可能性

- ▶ アミロイドイメージング

アミロイドイメージングは、従来の画像診断の代替としての役割に留まらず、早期診断・治療の両面での貢献が期待されている。現時点で考えられ得るアミロイドイメージングの利点を表1に示した。現在臨床で使用されているCT、MRI、PET、SPECTなどの画像診断は、脳萎縮や局所脳血流・代謝の低下をAD診断の指標としている。これらは神経細胞の消失、あるいはシナプス活性の低下を反映しており、局在情報を除けば必ずしもADに特異的な変化を捉えているとは言い難い。これに対し、アミロイドイメージングはADに特徴的な脳病理変化を直接覗き込むので、ADの最初期病

表1 アミロイドイメージングのもつ利点

1. アルツハイマー病の最初期病変を検出できる
2. 疾患特異性が高い
3. 定量性のある客観的情報が得られる
4. 非侵襲的であり、繰り返し検査できる
5. 症状のない正常者を対象とした検査も可能である

変を感度よく検出できると同時に、局在情報を加味すれば高い疾患特異性を確保することもできる。画像診断は基本的に客観性、再現性、定量性には優れているし、脳脊髄液検査のような侵襲性もない。したがって経時的に追跡

- ▶ 画像診断

することで、病状の進行をフォローすることもできる。コスト面がクリアされれば、人間ドックのような形で正常高齢者を対象とした検査も実施可能であろう。但し、発症前診断法を確立するためには、正常加齢とADとの分岐点を明らかにする必要がある。そのためには正常高齢者を含む多数の症例の蓄積と長期間にわたるフォローアップが求められる。

また治療面での応用にも期待がもてる。

▶ 根本的治療法

「ADには有効な根本的治療法が存在しない以上、早期診断しても無駄である」というのが、かつての医療現場における主流の考え方であったように思う。しかし近年、塩酸ドネペジルが臨床導入されたことを契機として、ADは積極的に診断し治療すべき疾患として認知されるようになった。最近10年間でADの病態メカニズムの解明が急速に進み、脳病変の進行を完全に抑止する根本的治療法の開発が現実化しつつある⁴⁾。またさまざまな疫学調査や基礎研究の結果から、既存の薬剤の中にもADの発症・進行に対する抑止効果が期待できる薬剤が存在することも明らかにされている⁵⁾。このような新しい治療法を臨床導入するにあたり、どの段階で、どのような人を対象に治療を開始し、どの程度の期間治療を継続すべきか、が大きな問題となる。図1に示すように、ADの臨床症状が顕在化した段階では、嗅内皮質や海馬領域において既にかなりの神経細胞脱落が進んでいると考えられているため、この段階で治療を開始しても記憶障害の後遺症は避けられない。従来の診断・治療体制では不十分であり、

▶ 予防的治療

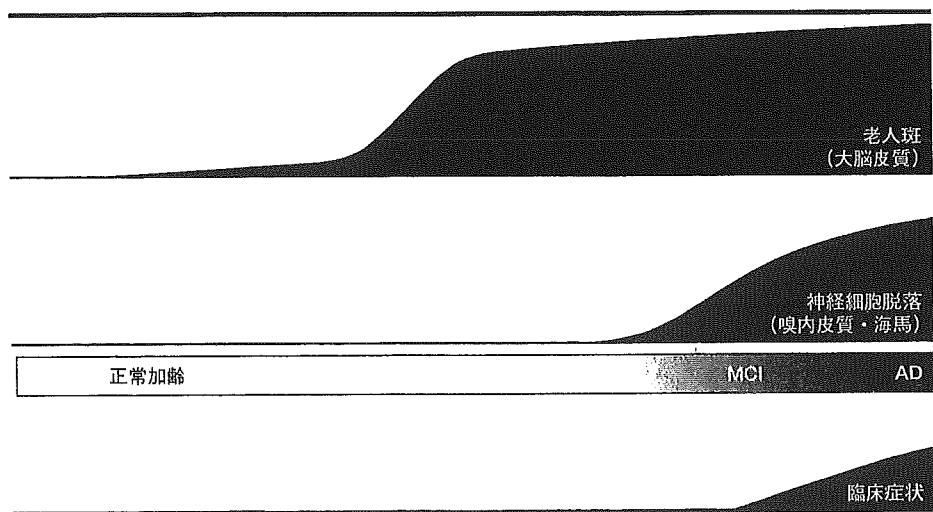


図1 アルツハイマー病における病理像と臨床像の関係

▶ 治療評価系

するリスクの高い症例に対して治療介入を図るのが理想的といえる。前述のとおり、ADの特徴的な病理像であるSPは臨床症状が出現するかなり前の段階から脳内への蓄積が始まると考えられる(図1)。たとえ無症候であっても、高度にSPの蓄積した症例はADを発症するリスクが高いと考えられるため、このような症例は予防的治療介入の対象となるであろう。アミロイドイメージングは、無症候段階でADを発症予測するための貴重な情報を提供することによって、早期治療に大きく貢献することが期待される。また新しい治療法を確立するには、客観的で再現性に優れ、かつ感度の高い治療評価系を確立することも重要である。現在開発が進められている抗痴呆薬の多くは、脳内のA β を減少させることを主たる治療のターゲットとしている。したがってアミロイドイメージングによって脳内のA β 蓄積量を定量化できれば、脳病理像のダイレクトな指標として治療評価に活用されることになるであろう。

II. アミロイドイメージングの原理

▶ PET
▶ SPECT

脳内に蓄積したSPを画像化するための多くの手法がこれまでに提案されているが、現在最も有力視されているのは、SPに特異的に結合するプローブを用いてPETやSPECTなどの核医学的手法で生体画像化する方法である。より具体的に説明すると、①脳血液関門(BBB)透過性が高く、A β に対する結合親和性に優れた薬剤を¹⁸F、¹¹C、¹²³Iなどの放射性同位元素でラベルする、②これをプローブとして生体に静脈内投与する、③PETやSPECTなどの装置を利用して脳内のプローブ集積量を体外から計測する、という3段階のステップを経て画像化を行う。PETやSPECTの分解能は数mm程度であるため、一つひとつのSPを画像上分別することは不可能である⁶⁾。したがって神経受容体などのイメージングと同様に、SPとプローブとの結合量の脳内分布を画像として取得することになる。

▶ MRI

MRIは、空間分解能の高さや装置の普及度の面では核医学検査よりも有利といえるが、検出感度の面では放射線を使った手法よりも見劣りする。また、造影剤の脳移行性が不良であることも実用化への障害となっている。マウスでは生体レベルでの画像化に成功しているものの、臨床応用にはまだ時間がかかるとみられている。

III. PET、SPECT用プローブの開発

上述のように、PET、SPECTなどの核医学的手法を用いてSPを画像化するには、SPを認識するプローブが必要不可欠である。そして、いかに優れたプローブを開発するかが、本画像診断法の成否の鍵を握っている。そこで、アミロイドイメージング用プローブ開発の流れについて、これまでにプローブ開発を行ってきた立場から、でき

る限り詳細に述べたいと思う。

まず、アミロイドイメージング用プローブはどのような性質を備えるべきか、表2に列挙してみた。いずれの条件も重要であるが、超短半減期のポジトロン放出核種 (^{11}C 、 ^{18}F) で標識する場合には、静注後の速やかな脳移行性に加えて、正常脳組織からの速やかなクリアランスが求められる。一般に、脂溶性の高い化合物

ほど BBB 透過性が高まるが、逆に大脳白質領域でのクリアランスが悪化してしまうため、ほどよい脂溶性をもつ化合物の選択が求められる。定量化に際しては、生体内でプローブが安定していることが理想とされ、仮に代謝を受けてもその代謝物が BBB を通過しないことが重要である⁷⁾。臨床で使用可能なレベルの安全性を備えるべきであることはいうまでもない。

▶ A β

SPは構成成分である A β が β シート構造と呼ばれる二次構造を形成しているため、この β シート構造を認識する化合物がプローブの候補となる。これまでに開発された多くのアミロイドイメージング用プローブは、この β シート構造を認識して結合する性質をもつ。 β シート構造を選択的に認識する化合物としては、コンゴレッド (Congo Red) とチオフラビン T (Thioflavin-T) が古くからアミロイドの病理用染色剤として使用されてきた。しかしこれらの化合物は BBB を通過しないため、そのままプローブとして使用することはできない。そこで、アミロイドイメージング用プローブの開発は、コンゴレッドやチオフラビン T の誘導体の中から BBB 透過性の高い化合物を検索することによって進められてきた。これまでに国内外で開発・報告された主なプローブ候補化合物の一覧を図2に示した。このほかにも、A β ペプチドや抗 A β 抗体をプローブに用いて SP を生体画像化することが試みられている⁸⁾。

IV. プローブ候補化合物の紹介

▶ コンゴレッドの誘導体

初期の研究ではコンゴレッドの誘導体がプローブ候補として有力視されていた。Chrysamine-G⁹⁾、BSB⁹⁾、ISB、IMSB¹⁰⁾、X-34¹¹⁾、Methoxy-X04¹²⁾ などの化合物が相次いで報告され、いずれも A β と高い結合特異性をもつことが示された。Methoxy-X04 は、Multiphoton Microscopy を用いた研究で、AD の動物モデルである APP トランスジェニック (Tg) マウスの脳内に蓄積したアミロイド斑の生体画像化に成功している。しかしこの方法を臨床へ応用することはできない。コンゴレッドの誘導体は PET・SPECT 用プローブとして使用できるレベルにまで BBB 透過性を高めるこ

表2 アミロイドイメージング用プローブに求められる条件

- | |
|---------------------------------|
| 1. アミロイド β 蛋白に対する結合親和性が高い |
| 2. 非特異的結合が少ない |
| 3. 脳血液関門透過性が高い |
| 4. 正常脳組織からのクリアランスが速やかである |
| 5. 生体内で代謝されにくい |
| 6. 代謝物が脳へ移行しない |
| 7. 放射性同位元素で容易に標識される |
| 8. 毒性がない |

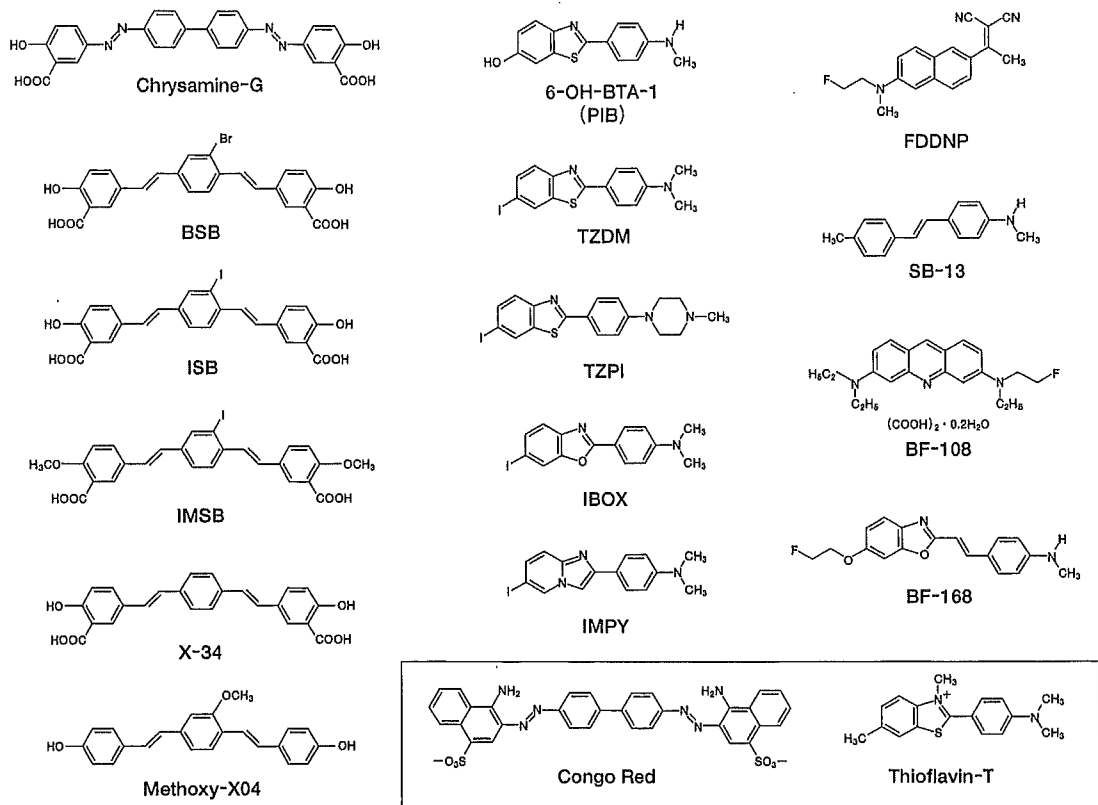


図2 アミロイドイメージング用に開発された主な化合物

▶ チオフラビン T の誘導体

とが難しいため、臨床応用は断念されている。これに代わって、チオフラビン T の誘導体の開発が進められ、6-OH-BTA-1(PIB)¹³⁾、TZDM、TZPI¹⁰⁾、IBOX¹⁴⁾などのプローブ候補化合物が相次いで開発された。いずれも BBB 透過性が高く、Aβ に対する結合親和性も兼ね備えており、6-OH-BTA-1(PIB)については後述するように既に臨床応用された。さらにこれと併行して、独自の構造を有する FDDNP¹⁵⁾、IMPY¹⁶⁾¹⁷⁾、SB-13¹⁷⁾などの化合物も開発された。FDDNP ではいち早く PET 臨床試験が実施されているので、これについても後ほど紹介する。IMPY は、Aβ との高い結合親和性、高い BBB 透過性を有すると同時に、正常脳組織からのクリアランスも速やかであることが長所とされており、世界初の SPECT 用プローブとしての実用化が期待されている。

上記化合物はすべて米国において開発されたものであるが、わが国でも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)、製薬会社など 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)であるビ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の開発が行われた。その結果、アクリジンオレンジの誘導体である BF-108 が Aβ との結合親和性が高く、BBB 透過性

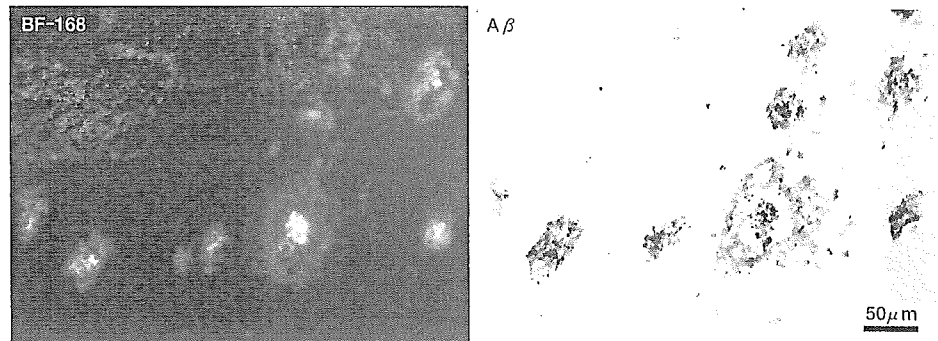


図3 アルツハイマー病患者側頭葉脳切片における BF-168 の染色像(左)とその連続切片における A β 免疫染色像(右)

(Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H, et al: Styrylbenzoxazole derivatives for *in vivo* imaging of amyloid plaques in the brain. J Neurosci 24: 2535-2541, 2004 より引用)

を有することを見出した¹⁸⁾¹⁹⁾。但し、BF-108 は PET プローブとして使用するには BBB 透過性が不十分であるため、より BBB 透過性を高め、SP に対する結合特異性にも優れたベンゾキサゾール誘導体を新たに開発した²⁰⁾²¹⁾。この誘導体の 1 つである BF-168 は AD 患者脳切片における染色において、A β 免疫染色像に近い染色像を示す(図 3)²²⁾。興味深いことに、中心部にコアを形成した典型的 SP のみならず、アミロイド線維量の少ないびまん性 SP にも結合することから、AD 病初期の病理像を検出するポテンシャルをもつと考えられる。さらに BF-168 を ¹⁸F で標識し、マウスへの静注投与を試みたところ、APP Tg マウス脳内のアミロイド斑が、*Ex vivo* でのオートラジオグラフィによって明瞭に描出され、アミロイド斑の蓄積しない野生型マウスとの差は明確であった(図 4)²²⁾。本化合物の誘導体を用いた PET 臨床試験が今後わが国で実施される予定である。

▶ 典型的 SP

▶ びまん性 SP

このほか、A β ペプチドや A β に対する抗体も A β に結合するプローブの候補とされている。但し、これらは単体での脳移行性が低いため、生体プローブとして用いるには BBB 透過性を高める工夫が必要となる。MRI を用いた画像化を目指す研究グループは、A β ペプチドをプローブとして、SP の画像化を目指している。Poduslo らは A β ペプチドとガドリニウム (Gd) の複合体に、ポリアミンの 1 つであるプトレシンを結合させることによって同複合体の BBB 透過性を高め、APP Tg マウス脳内のアミロイド斑を *Ex vivo* で画像化した²³⁾。また、マンニトールによって一過性に BBB を開いた状態にしたうえで、A β ペプチドと Gd あるいは MION との複合体を静注し、APP/PS1 Tg マウス脳内のアミロイド斑を μ MRI で生体画像化したとの報告もある²⁴⁾。抗 A β 抗体を用いたトライアルとしては、抗 A β 抗体である 10H3 を ⁹⁹Tc で標識して、SPECT を用いて AD 患者を対象とした臨床試験が実施されたが、残念ながら脳内へのプローブの移行は確認されなかった²⁵⁾。今後、臨床応用が可能な方法で A β ペプチ

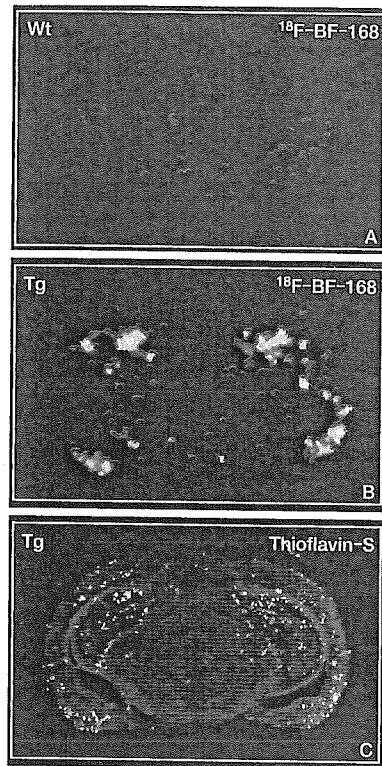


図4 ^{18}F -BF-168 をマウス尾静脈より静注し3時間後に摘出した脳標本におけるオートラジオグラフィ像
野生型(Wt)マウスの脳切片(A)では明らかな集積を認めないが、APP 23 トランスジェニック(Tg)マウスの脳切片(B)では、大脳皮質、海馬、嗅内皮質において局所的なトレーサの集積を認める。Bと同一切片を Thioflavin-S で染色し、アミロイド斑の存在を確認したところ(C)、アミロイド斑の染色像は、Bのトレーサ集積部位とほぼ一致した分布を示している。
(Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H, et al: Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. J Neurosci 24: 2535-2541, 2004 より引用)

ドや抗 $\text{A}\beta$ 抗体の BBB 透過性を高めることが課題であるが、SP に対する特異性が極めて高く、また線維化していない $\text{A}\beta$ も含めて脳内濃度を計測できる可能性があり、実用化への期待は高い。

V. アミロイドイメージングの臨床応用

2004年の時点では、AD患者を対象とした臨床試験が ^{18}F -FDDNP、 ^{11}C -6-OH-BTA-1(PIB)、 ^{11}C -SB-13の3薬剤で実施されている。アミロイドイメージング用プローブの開発はいまだ発展途上の段階にあり、スタンダードに位置づけられるPETプローブは存在しないのが現状である。以下、代表的なPETプローブである ^{18}F -FDDNPと ^{11}C -6-OH-BTA-1(PIB)を用いたPET臨床試験の結果を紹介する。

▶ PETプローブ

1 ^{18}F -FDDNP

米国UCLAで開発したアミロイドイメージング用プローブである。FDDNPは蛍光を有する化合物であり、AD脳標本を用いた染色によりSP、NFTとの結合が確認されている¹⁵⁾。1990年代後半にFDDNPの ^{18}F 標識体を用いてPET臨床試験が実

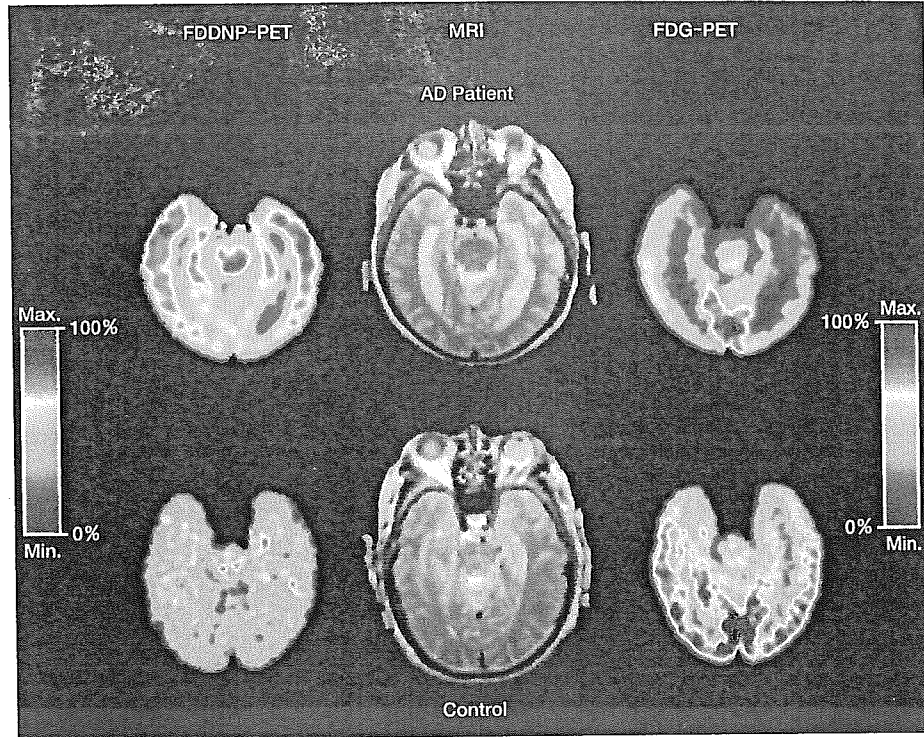


図5 アルツハイマー病患者(上段)、正常高齢者(下段)における ^{18}F -FDDNP-PET 画像(投与後 25~54 分の加算画像)および ^{18}F -FDG-PET 画像(投与後 20~60 分の加算画像)

FDG-PET で糖代謝低下の認められる部位(海馬、側頭葉外側)で、FDDNP の集積上昇がみられるが、脳幹部においても FDDNP の集積がみられる。

(Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, et al : Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiat 10 : 24-35, 2002 より引用)

▶ FDG-PET

施され、世界初の脳アミロイドイメージングの PET 画像が公開された²⁶⁾。 ^{18}F -FDDNP を投与された AD 患者の PET 画像では、FDG-PET で糖代謝の低下している領域で FDDNP の集積がみられ、正常高齢者との際立った差を示していた(図 5)。側頭葉領域における集積は FDDNP の SP、NFT との結合をある程度反映していると考えられるが、その一方で AD 特有の病理像があまりみられない脳幹部においても FDDNP の著明な集積が観察されている。FDDNP は脂溶性が極めて高く BBB 透過性には優れるものの、白質領域における非特異的な集積が目立つことが欠点とされている⁶⁾。定量化する手法にも難点があり、AD の病初期における SP の蓄積を感度よく検出することは難しいとみられている。

2 ^{11}C -6-OH-BTA-1 (PIB)

米国ピッツバーグ大学の Klunk らは、チオフラビン T の誘導体である BTA-1 が $\text{A}\beta$ との結合親和性に優れ、かつ高い BBB 透過性を示すことを見出した²⁷⁾。さらに

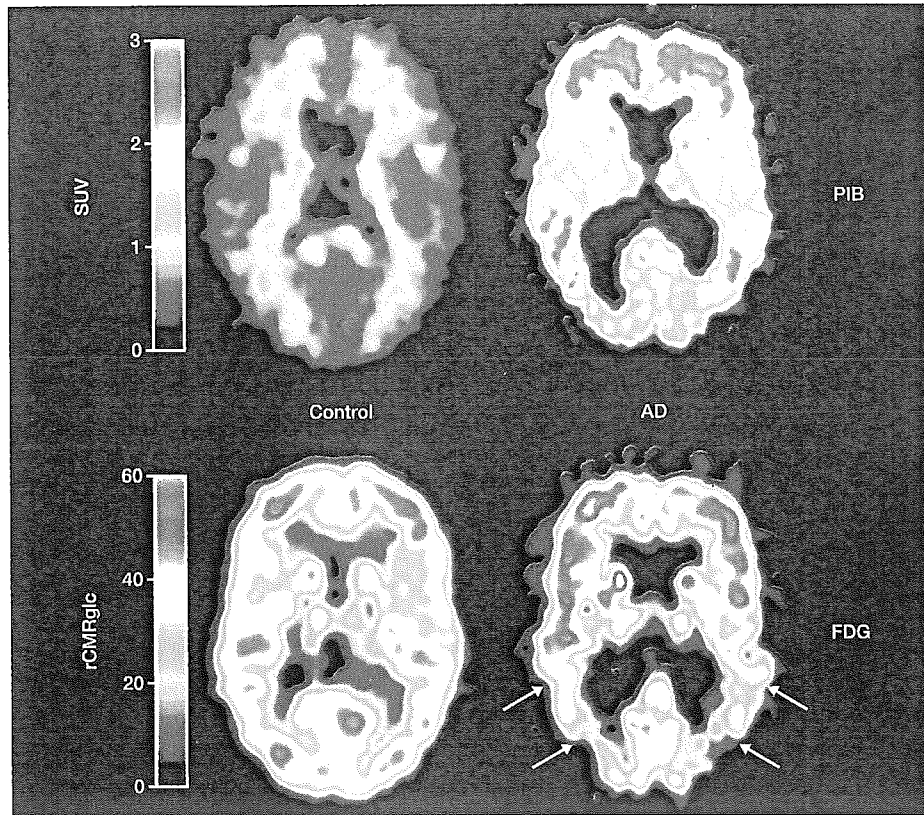


図6 正常高齢者(上段左)、アルツハイマー病患者(MMSEスコア 21点)(上段右)における ^{11}C -PIB-PET画像(投与後40~60分のSUVの加算画像)および同じ正常高齢者(下段左)、アルツハイマー病患者(下段右)の ^{18}F -FDG-PET画像

アルツハイマー病患者では大脳皮質領域を中心としたPIBの高度な集積を認め、FDG-PETでは側頭頭頂葉領域における糖代謝の低下がみられる。正常高齢者では灰白質領域におけるPIBの集積がみられないが、白質領域では非特異的なPIBの集積を認める。

(Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004より引用)

このBTA-1に水酸基を導入して水溶性を高め、 ^{11}C で標識したPittsburgh Compound-B(PIB)と呼ばれるPETプローブを新たに開発し、その臨床試験をスウェーデンのウプサラ大学PETセンターで実施した²⁸⁾。

AD患者と健常高齢者におけるPIB投与後のSUV(単位容積あたりのトレーサー集積量を投与量で補正した値)の加算画像とFDG-PETによる糖代謝画像を図6に示した。PIB-PETではSPの蓄積する前頭葉や側頭頭頂葉などの大脳皮質においてAD患者群においてのみPIBの著明な集積がみられた。正常高齢者では大脳白質領域において軽度の非特異的集積がみられたものの、灰白質領域におけるPIBの集積はまったくみられず、AD患者との差は際立っていた。FDG-PETでは、過去の報告と同様に側頭頭頂葉領域における糖代謝低下がみられた。PIBの集積と糖代謝率を脳の各

▶ 糖代謝低下

領域で比較したところ、糖代謝率よりも PIB の SUV 値の方が、AD 患者-健常者間の計測値のオーバーラップが少なかった。PIB を用いたアミロイドイメージングが従来の FDG-PET と比べて AD の検出精度に優れていることを示唆する所見といえる。但し例外として、認知機能の比較的保たれた 3 例の AD 患者では PIB の集積が正常レベルにあり、逆に最高齢の健常者では PIB の集積上昇がみられたという。その原因は不明であるが、前者については臨床診断が誤っている可能性、後者については無症候の SP 蓄積症例(正常加齢の範囲内、あるいは超早期段階の AD 症例?)である可能性も否定できない。今後、剖検時の病理所見との比較を通じて、本プローブの集積が真に SP との結合を反映しているか否かの検証が必要であろう。

本プローブの問題点は、大脳白質領域において FDDNP と同様、プローブのクリアランスが遅延しており、 $A\beta$ 蓄積量の定量化の障害となっていることである。この点を克服すべく、同グループは ^{18}F 標識の PIC と呼ばれるプローブを新たに開発し、臨床応用へ向けた準備を進めている。

VI. 今後のプローブ開発の方向性

▶ β シート構造

本章で取りあげた PET プローブは蛋白の β シート構造を認識する化合物である。 β シート構造は NFT でも観察されるので、多くのアミロイドイメージング用プローブは NFT とも結合する。但し同じ β シート構造であっても、SP と NFT のコンフォメーションには違いがあり、各々に対するプローブの結合様式によっては結合親和性に差が生じる可能性がある。したがって今後、SP のみに結合するプローブ、あるいは NFT のみに結合するプローブなど、多様な結合性を示すプローブが開発されるかも知れない。また AD 以外の疾患に目を向けてみると、 β 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患、さらに β 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指標となり得る疾患が、

▶ プリオン病

AD 以外にも数多く存在する。例えばクロイツフェルト・ヤコブ病に代表されるプリオン病では、 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診断の指標となることが明らかにされている。これらの疾患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とも呼ばれている。本章で述べてきたプローブは AD に特徴的な二大病理像を認識することは明らかではあるが、同時にこれらコンフォメーション病特有の β シート構造をとった蛋白を認識する診断プローブにもなり得る可能性が示唆されている。

▶ コンフォメーション病

おわりに

かつては夢物語のように思われていた AD 脳病理像の生体画像化が、ここへ来て現実化してきた。但し、これまでに臨床応用された FDDNP や

PIBなどのPETプローブは、SPの蓄積部位以外への集積が無視できず、必ずしも臨床家を含むAD研究者を十分に納得させるまでには至っていない。今後、既存のプローブが抱える問題点を克服し、信頼性の高い定量法を確立する必要がある。またアミロイドイメージングを臨床の場に広く普及させるためには、 ^{18}F 標識薬剤のデリバリーシステムの整備やSPECT用薬剤の実用化によって、全国の医療施設で実施できるようになることが望ましい。今後、本検査が日常の診療に取り入れられ、広く普及することを期待したい。

(岡村信行、工藤幸司)

【注】

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(長寿科学総合研究事業)によるものである。

【文献】

- (1) Price JL, Morris JC: Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 45: 358-368, 1999.
- (2) Price JL, Ko AI, Wade MJ, et al: Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 58: 1395-1402, 2001.
- (3) Nordberg A: PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 3: 519-527, 2004.
- (4) Mattson MP: Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 430: 631-639, 2004.
- (5) Cummings JL: Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 351: 56-67, 2004.
- (6) Bacskai BJ, Klunk WE, Mathis CA, et al: Imaging amyloid-beta deposits *in vivo*. *J Cereb Blood Flow Metab* 22: 1035-1041, 2002.
- (7) Fujita M, Innis RB: *In Vivo* Molecular Imaging; Ligand Development And Research Applications. *Neuropsychopharmacology; The Fifth Generation of Progress*, Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C (eds), pp 411-425, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.
- (8) Klunk WE, Debnath ML, Pettegrew JW: Development of small molecule probes for the beta-amyloid protein of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 15: 691-698, 1994.
- (9) Skovronsky DM, Zhang B, Kung MP, et al: *In vivo* detection of amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 7609-7614, 2000.
- (10) Zhuang ZP, Kung MP, Hou C, et al: Radioiodinated styrylbenzenes and thioflavins as probes for amyloid aggregates. *J Med Chem* 44: 1905-1914, 2001.
- (11) Styren SD, Hamilton RL, Styren GC, et al: X-34, a fluorescent derivative of Congo red; a novel histochemical stain for Alzheimer's disease pathology. *J Histochem Cytochem* 48: 1223-1232, 2000.
- (12) Klunk WE, Bacskai BJ, Mathis CA, et al: Imaging A β plaques in living transgenic mice with multiphoton microscopy and methoxy-X 04, a systemically administered Congo red derivative. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 797-805, 2002.
- (13) Klunk WE, Wang Y, Huang GF, et al: The binding of 2-(4'-methylaminophenyl) benzothiazole to postmortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J Neurosci* 23: 2086-2092, 2003.
- (14) Zhuang ZP, Kung MP, Hou C, et al: IBOX (2-(4'-dimethylaminophenyl)-6-iodobenzoxazole); a ligand for imaging amyloid plaques in the brain. *Nucl Med Biol* 28: 887-894, 2001.
- (15) Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, 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* 21: RC 189, 2001.
- (16) Kung MP, Hou C, Zhuang ZP, et al: IMPY; an improved thioflavin-T derivative for *in vivo* labeling of beta

- amyloid plaques. *Brain Res* 956: 202-210, 2002.
- (17) Kung MP, Hou C, Zhuang ZP, et al: Binding of two potential imaging agents targeting amyloid plaques in postmortem brain tissues of patients with Alzheimer's disease. *Brain Res* 1025: 98-105, 2004.
 - (18) Shimadzu H, Suemoto T, Suzuki H, et al: A novel probe for imaging amyloid- β ; Synthesis of F-18 labelled BF-108, an Acridine Orange analog. *J Label Compd Radiopharm* 46: 765-772, 2003.
 - (19) Suemoto T, Okamura N, Shiomitsu T, et al: *In vivo* labeling of amyloid with BF-108. *Neurosci Res* 48: 65-74, 2004.
 - (20) Shimadzu H, Suemoto T, Suzuki M, et al: Novel probes for imaging amyloid- β ; F-18 and C-11 labeling of 2-(4-aminostyryl)benzoxazole derivatives. *J Label Compd Radiopharm* 47: 181-190, 2004.
 - (21) Okamura N, Suemoto T, Shiomitsu T, et al: A novel imaging probe for *in vivo* detection of neuritic and diffuse amyloid plaques in the brain. *J Mol Neurosci* 24: 247-256, 2004.
 - (22) Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H, et al: Styrylbenzoxazole derivatives for *in vivo* imaging of amyloid plaques in the brain. *J Neurosci* 24: 2535-2541, 2004.
 - (23) Poduslo JF, Wengenack TM, Curran GL, et al: Molecular targeting of Alzheimer's amyloid plaques for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Neurobiol Dis* 11: 315-329, 2002.
 - (24) Wadghiri YZ, Sigurdsson EM, Sadowski M, et al: Detection of Alzheimer's amyloid in transgenic mice using magnetic resonance microimaging. *Magn Reson Med* 50: 293-302, 2003.
 - (25) Friedland RP, Kalaria R, Berridge M, et al: Neuroimaging of vessel amyloid in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 826: 242-247, 1997.
 - (26) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, et al: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiat* 10: 24-35, 2002.
 - (27) Klunk WE, Wang Y, Huang GF, et al: Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life Sci* 69: 1471-1484, 2001.
 - (28) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004.

よくわかって役に立つ 痴呆症のすべて 改訂第2版

ISBN4-8159-1726-4 C3047

平成12年5月30日 第1版発行

平成14年9月20日 第1版第3刷

平成17年7月20日 改訂第2版発行

編者 —— 平 井 俊 策

発行者 —— 松 浦 三 男

印刷所 —— 株式会社 真 興 社

発行所 —— 株式会社 永 井 書 店

〒553-0003 大阪市福島区福島8丁目21番15号
電話(06)6452-1881(代表)/Fax(06)6452-1882

東京店

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-10-6(7F)
電話(03)3291-9717(代表)/Fax(03)3291-9710

Printed in Japan

© HIRAI Shunsaku, 2000

・本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は株式会社永井書店が保有します。
・ICLS <㈱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。複写される場合には、その都度事前に㈱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。

Treatment Options in Patients with Prion Disease - the Role of Long Term Cerebroventricular Infusion of Pentosan Polysulphate

Nikolai G. Rainov^{1,2}, Ian R. Whittle³ and Katsumi Doh-ura⁴

¹Department of Neurological Science, The University of Liverpool, Lower Lane, Liverpool, L9 7LJ, UK ²The Walton Centre for Neurology and Neurosurgery NHS Trust, Liverpool, UK ³Department of Clinical Neuroscience, Western General Hospital, Edinburgh, UK ⁴Department of Prion Research, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan
<e-mail> rainov@liv.ac.uk

Summary. Prion diseases (PrD), also known as transmissible spongiform encephalopathies, are believed to be caused by accumulation of an abnormal isoform of the prion protein (PrP^{Sc}) in the central nervous system. Creutzfeldt-Jacob disease (CJD) in its sporadic and variant form is the most frequent and clinically important PrD. At present there is no proven specific or effective treatment available for any form of CJD, although some oral agents, such as quinacrine or flupirtine, are being investigated in clinical trials.

Pentosan polysulphate (PPS), a large polyglycoside molecule with weak heparin-like activity, has been shown to prolong the incubation period of PrP^{Sc} infection when administered to the cerebral ventricles in a rodent scrapie model. PPS also prevents the production of further PrP^{Sc} in cell culture models. However, PPS penetrates poorly the blood-brain barrier and only a minor fraction of orally administered drug may reach the CNS. These properties of PPS prompted its cerebroventricular administration in patients with vCJD and other PrD, such as iatrogenic CJD and Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (GSS). Long-term continuous infusion of PPS at doses of up to 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ did not cause serious drug-related side effects. Follow-up CT and MRI imaging demonstrated that brain atrophy may progress further during PPS administration, while the neurological status may remain stable. Proof of clinical efficacy has not been the aim of the current clinical studies of PPS, however one patient with vCJD survived for 23 months after initial symptoms and 39 months after diagnosis, while the median duration of illness with vCJD is 13 months (range 6-39).

Some lessons have been learned from the early studies of application of PPS in PrD patients. Surgery in a brain affected by PrD may result in a higher rate of surgical complications than might be expected in analogous cases with other conditions. Secondly, efficacy of PPS or any other treatment option in advanced PrD cases will be very difficult to assess, due to the lack of specific and objective criteria for measurement of response. Overall survival may remain therefore one of the few objective ways of assessing outcome in treated patients. Finally, if clinically significant benefits to patients are to be expected, PPS administration should start as early as possible in the course of the respective disease and before irreversible loss of neurological function has occurred. Further clinical, neuroradiological and laboratory investigations of cerebroventricular PPS administration in the setting of a prospective clinical study will be essential for the assessment of possible clinical benefits of PPS in PrD.

Key words. GSS syndrome, pentosan polysulphate, prion disease, sporadic CJD, transmissible spongiform encephalopathy, quinacrine, variant CJD

Introduction

Significant research interest has been attracted recently by human pathological conditions related to transmitted or intrinsically generated pathologic prion protein. Prion diseases (PrD) have thus a common and unique biological background, but a variable clinical manifestation of the presumably common pathogenetic mechanism. PrD, also known as transmissible spongiform encephalopathies (TSE), are fatal neurodegenerative disorders with different clinical forms including sporadic, inherited, and acquired diseases, the latter including transmissible and iatrogenic forms [1]. All forms of PrD have in common an abnormal metabolism of the prion protein, PrP^c, which results in the production of uncleavable, protease-resistant isoforms, PrP^{sc}, accumulating mostly in the CNS and causing neuronal dysfunction and eventually death. Prion diseases can affect both humans and animals and include such conditions as Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) syndrome, kuru, and fatal familial insomnia (FFI) in humans, bovine spongiform encephalopathy (BSE) or "mad cow disease" in cattle, scrapie in sheep, and chronic wasting disease in mule, deer, and exotic ungulates [1].

The normal physiologic isoform of the prion protein, PrP^c, is found in the body of all mammals. The *Prnp* gene encodes a polypeptide which undergoes glycosylation in the rough endoplasmic reticulum and then gly-

cosyl modification in the Golgi apparatus of the cell. Because of this glycosylation, it is expected that the glycosyl structure of the protein in different cells would be different [2]. The glycosylated PrP^c protein, associated at the C-terminus with a glycosyl phosphatidyl-inositol (GPI), is transported to the surface of the cell membrane. The half-life of PrP^c on the membrane of cells grown in culture is 3-6 hrs, after which it is internalised and degraded in the endolysosome compartment [3, 4]. A shorter peptide form of PrP^c may be recycled to the surface of the cell before lysosomal destruction. Conversion between PrP^c and PrP^{sc} occurs likely during the internalisation process. The specific physiologic function of PrP^c is largely unknown, although studies suggest it may play a role in copper binding and oxidative metabolism [5], interactions with the extracellular matrix, apoptosis, and signal transduction [6]. It is evolutionary conserved, which suggests an important physiologic role, but mice lacking PrP^c appear to grow and function normally [7].

The pathologic form of the prion protein, which is the causative agent "prion" of all PrD, is an abnormally folded isoform of the cellular prion protein PrP^c, known as PrP^{sc}. PrP^{sc} accumulates mostly in the brain of affected mammals [8, 9]. The underlying pathological process involves a post-translational conformational change PrP^c into PrP^{sc} [10, 11]. PrP^c is usually present in an α -helix conformation, in pathologic conditions only a small fraction of PrP^c is folded as α -helix, while the vast majority is present in an unfolded β conformation (β -helix PrP^{sc}). The precise molecular mechanism responsible for this unfolding process is not known, but two models are favoured (for review see [12]). One model suggests that PrP^{sc} acts like a crystal seed for the further addition of converted PrP^{sc} molecules and the subsequent formation of PrP^{sc} aggregates [13], whereas the other model postulates conversion intermediates involving a putative PrP^c-PrP^{sc} heterodimer complex [8, 14]. The claim that the PrP^{sc} is an infective agent involves the demonstration that the PrP^{sc} form can itself modify the structure of PrP^c to PrP^{sc} *in vitro*, however, this modification is inefficient [15]. Recent results suggest that single-stranded RNA molecules are necessary for PrP^{sc} amplification, and that RNA from invertebrates fails to support pathologic prion amplification *in vitro* [16].

PrP^{sc} is only found in infective animals, and mice without PrP^c production cannot become infected or infective [7]. PrP^{sc} appears to accumulate within lysosomes, growing insoluble crystalloid fragments. Initially, PrP^{sc} builds up intracellularly and then it is seen extracellularly as amyloid in histopathologic sections stained with Congo red. Microglia is activated by contact with amyloid plaques and insoluble extracellular PrP^{sc}, which results in local production and release of cytokines, reactive oxygen species, and