

# 脳内アミロイドβ蛋白およびタウ蛋白のPETイメージング技術の開発

岡村信行\*/谷内一彦\*/古本祥三\*\*/工藤幸司\*\*/荒井啓行\*\*\*

## 目的・意義

アルツハイマー病 (AD) の患者数は人口の高齢化に伴って急増しており、早期診断法および治療法の確立が求められている。ADでは認知機能障害が顕在化する前の段階から、特徴的な二大病理像が現れる。それは、アミロイドβ蛋白 (Aβ) が線維化して神経細胞外に沈着した老人斑、および過剰にリン酸化したタウ蛋白が細胞内に蓄積した神経原線維変化である。このような脳病理変化を生体で非侵襲的に検出できれば、ADの早期診断法として臨床の有用性が高く、新しい薬物評価系としても活用できる。その戦略は、①線維化したAβ、タウ蛋白に選択的に結合し、脳血液関門透過性の高い低分子化合物を放射性標識し静脈内投与する、②標識化合物が脳内の老人斑、神経原線維変化に結合する、③ Positron Emission Tomography (PET) を利用してポジトロン核種の脳内分布を計測する、というものである。

われわれはこれまでに、老人斑、神経原線維変化の脳内蓄積を検出するPETプローブの開発を(株)ピーエフ研究所とともにやってきた。その結果、Benzoxazole誘導体がAβへの高い結合親和性を示し、また、Quinoline誘導体がタウ蛋白への高い結合親和性を示すことを見出した<sup>1)~3)</sup>。今回、われわれは複数の標識薬候補化合物の中

から、プローブとしての特性に優れたBF-227 (図1) をAβイメージング用プローブとして選定し、その有用性を評価するための基礎評価および探索的臨床試験を行った。

## 方法・成果

Aβイメージング用PETプローブとして重要な特性は、Aβに対する結合親和性・選択性と脳血液関門透過性の高さである。まず、2-(4-Methylamino)styryl-5-benzoxazoleの<sup>125</sup>I標識体との結合阻害試験から、BF-227のAβに対する結合阻害定数(Ki)を算出したところ、 $1.8 \pm 0.42$  nM (Aβ 1-40) および  $4.3 \pm 1.5$  nM (Aβ 1-42) となり、優れた結合親和性を示した。また、AD患者脳標本を用いた病理染色によって、AD患者脳内に蓄積する老人斑とBF-227が選択的に結合することが確認された。<sup>14</sup>C BF-227を正常マウスに静脈内投与したところ、投与2分後の脳集積率は  $7.9 \pm 1.3$  %ID/g と高く、十分な脳移行性を有していた。さらに、投与60分後の脳集積率はピーク時の10%以下まで低下していることから、正常脳組織からクリアランスにも優れていると考えられた。そこで、BF-227をADの動物モデルとして知られるPS1/APPトランスジェニックマウスに投与し、脳内のアミロイド斑に選択的に結合するか否かを検証した。BF-227溶液4mg/kgを静注投与し、その2時間後に脳を摘出し、その脳切片を蛍光顕微鏡で観察した。その結果、PS1/APPトランスジェニックマウスの脳切片では、大脳皮質領域に多数の明瞭な蛍光像が観察されたが、野生型マウスではこのような蛍光像は観察されず、*in vivo*での結合選択性にも優れていると考えられた。PETプローブとしての安全性も確認されたことから、学

後、脳幹部、皮質下白質などで若干のクリアランス遅延を認めたものの、大脳皮質からは速やかに排出された。これに対しAD患者のダイナミック画像では、大脳皮質領域で<sup>11</sup>C BF-227のクリアランスが遅延していた。投与後40~60分の段階で、側頭葉や頭頂葉などの老人斑好発部位ではAD患者におけるSUV値が健常者に比べて有意に上昇していたが、小脳や白質などの老人斑非蓄積部位では両群間に差を認めなかった。このことから、本プローブがヒトにおいても老人斑に選択的に結合していることが示唆され、また、本プローブを用いたPET検査がAD診断に有用であることが確認された。

## まとめ (展望)

これまでに臨床応用されたAβイメージング用PETプローブとしては、<sup>11</sup>C BF-227のほかに、<sup>18</sup>F FDDNP、<sup>11</sup>C 6-OH-BTA-1 (PIB)、<sup>11</sup>C SB-13の3薬剤が知られているが、プローブ開発はいまだ発展途上の段階にある。この中では、PIBが最も臨床評価が進んでおり、複数の研究施設でAD診断における有用性が証明されている。<sup>11</sup>C BF-227の脳内分布はPIBとよく似ており、AD診断における有用性はほぼ同等であろうと予測される。BF-227は、<sup>11</sup>Cよりも半減期の長い<sup>18</sup>Fによる標識も可能であることがPIBにはない特徴であり、<sup>18</sup>F標識プローブとしての発展性にも期待が持てる。今後は、ADの発症予備群とされている軽度認知機能障害 (MCI) やレビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、健常高齢者での検査症例を増やし、AD早期診断・鑑別診断における有用性について、他の診断法との比較も交えて検討を進めたいと考えている。

### ●参考文献

- 1) Okamura, N., et al.: Styrylbenzoxazole derivatives for *in vivo* imaging of amyloid plaques in the brain. *J. Neurosci.*, **24**, 2535~2541, 2004.
- 2) Okamura, N., et al.: A novel imaging probe for *in vivo* detection of neuritic and diffuse amyloid plaques in the brain. *J. Mol. Neurosci.*, **24**, 247~255, 2004.
- 3) Okamura, N., et al.: Quinoline and benzimidazole derivatives; Candidate probes for *in vivo* imaging of tau pathology in alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, **25**, 10857~10862, 2005.

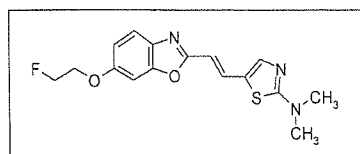


図1 2-[2-(2-Dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy] benzoxazole (BF-227)の化学構造式

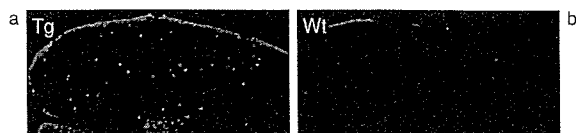


図2 PS1/APPトランスジェニック (Tg) マウス (a) と野生型 (Wt) マウス (b) へのBF-227静注投与後の脳切片の蛍光顕微鏡像  
Tgマウス脳切片では、BF-227のアミロイド斑との結合を示す多数の蛍光像が観察される。

内倫理委員会の承認を経て、2005年度から東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターにおいて、<sup>11</sup>C BF-227を用いた探索的臨床試験を開始した。健常者のダイナミック画像を観察すると、投与直後から<sup>11</sup>C BF-227は速やかに脳内に移行し、その

\* 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野 \*\* 東北大学先進医工学研究機構 \*\*\* 東北大学大学院医学系研究科先進漢方治療医学

## 今後の画像診断

工藤 幸司\*  
くどう ゆきつか

- $A\beta$  (ADの病理像) のインビボ画像がアミロイドイメージングである。
- すでにいくつかのアミロイドイメージング用 PET プローブが開発され診断に応用されている。
- プローブ [ $^{11}\text{C}$ ] PIB は MCI および MCI 以前 (発症前) の高リスク者を検出できる可能性の高いことが示唆されている。
- より有用性の高い [ $^{18}\text{F}$ ] 標識プローブおよび簡便なアミロイドイメージング法の開発が進められている。

**Key Words** アミロイドイメージング, 発症前診断, PET, [ $^{11}\text{C}$ ] BF-227, [ $^{11}\text{C}$ ] PIB

### はじめに

アルツハイマー病 (AD) の画像診断には MRI, [ $^{18}\text{F}$ ] FDG・PET などが用いられているが, 本稿では AD の病理像としての  $\beta$  シート構造をとったアミロイド  $\beta$  蛋白 ( $A\beta$ ) に親和性を持つプローブ (低分子有機化合物) を介する画像診断, すなわちアミロイドイメージングについて述べてみたい。

$A\beta$  は老人斑の主たる構成成分であるが, これを追跡するアミロイドイメージングの AD 診断における意義は以下のように考えられる。AD においては患者をとりまく周辺または臨床家がこの疾患特有の臨床症状に気づいたときには, 老人斑を代表とする脳内病理像はすでに取り返しのできない段階まで進行していること, また MCI (ただし, AD に進行する) においても脳内病理像はすでに立派な AD 状態であることが知られている。すなわち, AD の病理像と臨床像には大きな乖離が存在していることになるが, アミロイドイメージングは臨床像にかなり先立つ病理像を追跡することから, 原理的に AD の発症前診断 (予知) を可能にする技術と考えられる。

### □ アミロイドイメージングとは

アミロイドイメージングに用いる診断装置として現状では PET (Positron Emission Tomography; 陽電子断層撮影装置) が主流である。PET を用いたアミロイドイメージングの概念は以下の通りである。

- ① AD の病理学的主徴のひとつ, 老人斑のほと

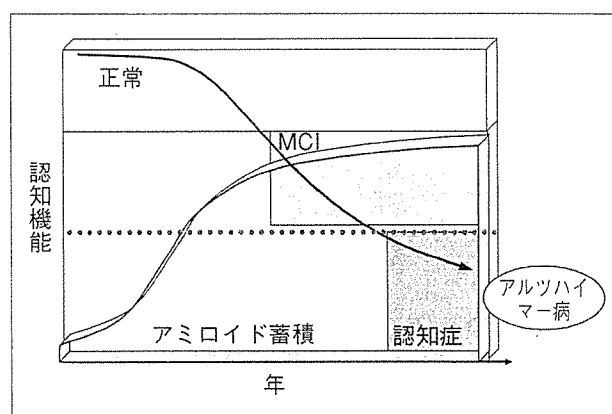


図1 アルツハイマー病における臨床像と病理像との乖離

認知機能を指標とすると, 同機能が低下し MCI (軽度認知機能障害) を経て, ある閾値を下回った時点からアルツハイマー病と診断されるが, 病理像 (ここではアミロイド蓄積) では MCI またはそれ以前からすでに AD 状態である。

んどは  $\beta$  シート構造をとった  $A\beta$  によって形成されている。

- ② 同シート構造をとった  $A\beta$  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だす。
- ③ この化合物を PET (Positron Emission Tomography; 陽電子断層撮影装置) 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

\* 東北大学先進医工学研究機構 高度情報通信分野

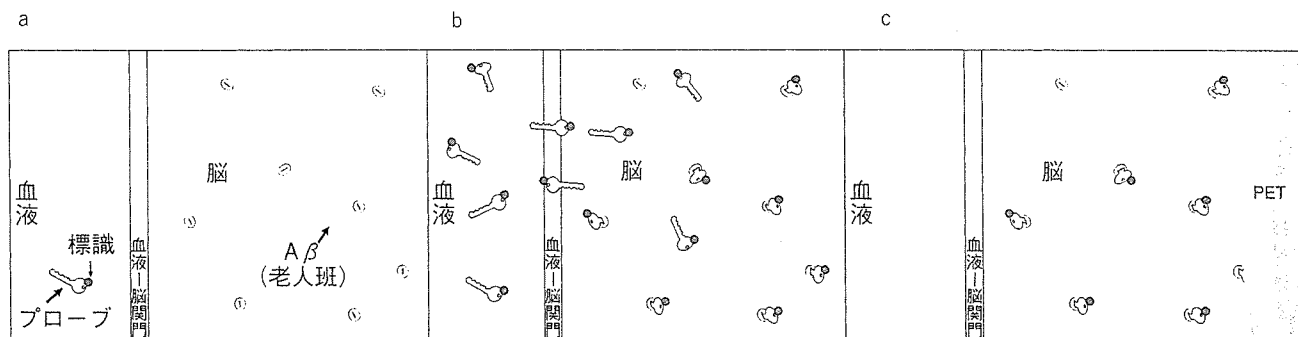


図2 アミロイドイメージングの概念図

- 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Aβ（老人斑）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、Aβに結合したプローブのみが残る。これをPETを用いて画像診断する。

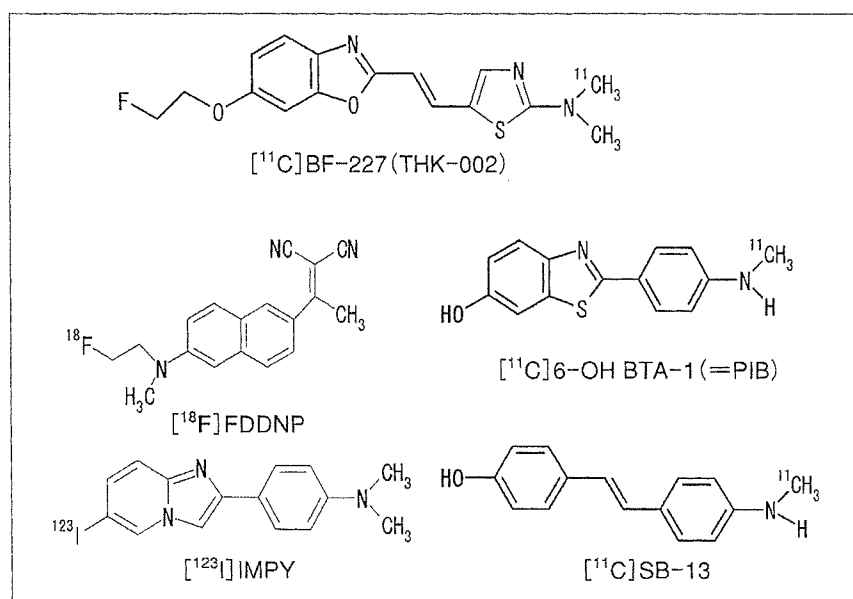


図3 アミロイドイメージング用に開発されたプローブ群

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に結合したプローブのみが脳内に残る。

- ⑥ これをPET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。

□ ADの初期、その前駆状態の画像診断法

としてのアミロイドイメージング

現時点で探索的臨床試験が実施されたことが確認されているアミロイドイメージング用プローブは、UCLA Barrioらの[<sup>18</sup>F]FDDNP、ピッツバーグ大Klunkらの[<sup>11</sup>C]PIB、ペンシルベニア大Kung夫妻らの[<sup>11</sup>C]SB-13、本邦においてはBF研究所—東北大チーム（筆者ら）の[<sup>11</sup>C]

BF-227である（図3）。

[<sup>11</sup>C]BF-227は東北大学チームによって2005年7月から探索的臨床試験が開始された。AD患者での検討では、投与直後は健常者と同様の集積分布を示したが、30分以降においては、老人斑の好発部位である前頭葉、側頭葉、頭頂葉などの大脳皮質領域で放射能の集積が観察され、健常者とは異なる集積像を示し、十分にアミロイドイメージングプローブとしてのポテンシャルを有することが示唆されている（図4）。今後、定量解析法の検討や[<sup>11</sup>C]PIBなどとの比較を行い、その詳しい臨床試験結果は追って報告したい。

以下、本稿では紙面の都合から[<sup>18</sup>F]FDDNP、[<sup>11</sup>C]SB-13に関するデータは割愛させていただき、MCIおよびそれ以前のアミロイドイメージン

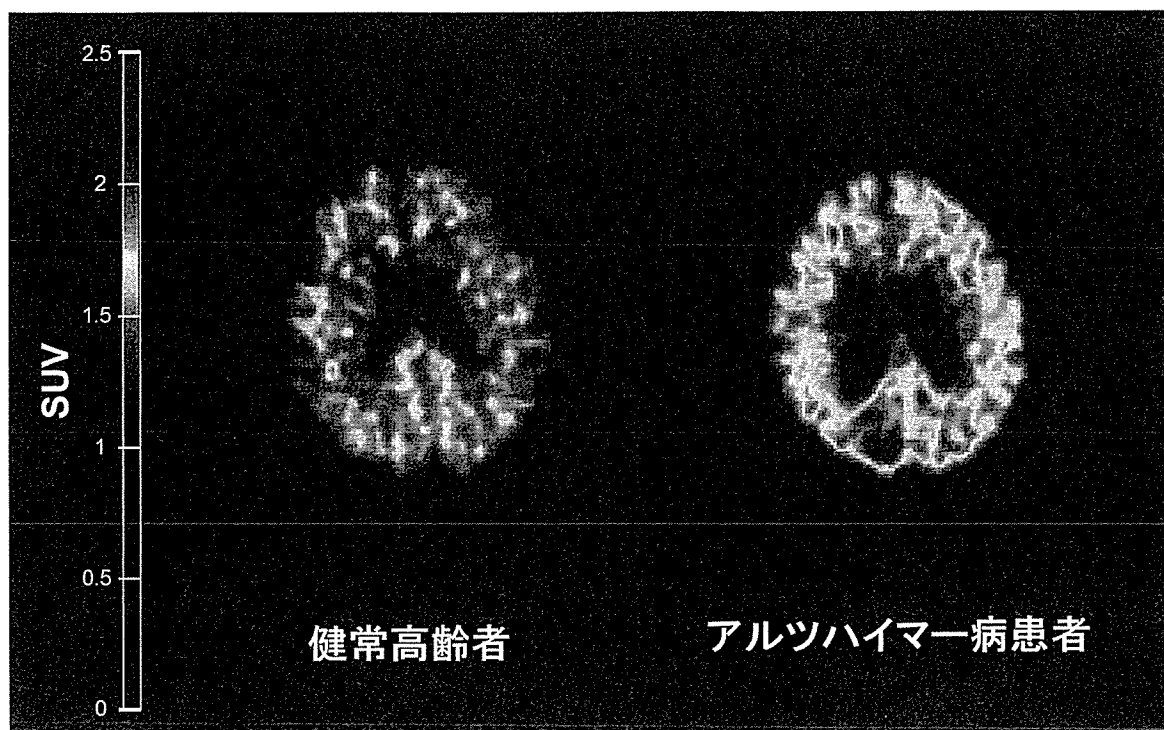


図4  $[^{11}\text{C}]$  BF-227・PET の SUV (Standardized Uptake Value) 画像

グ画像につき、もっとも臨床研究進捗度の高い  $[^{11}\text{C}]$  PIB を中心に述べてみたい。

Mintun らは 41 例の nondemented subjects の  $[^{11}\text{C}]$  PIB・PET 画像を撮影し、4 例 (61~77 歳) の大脳皮質における Binding Potential Values と AD 患者のそれらとの間で有意の差がなかったことを報告している。また MCI 患者の結果では AD 患者とほぼ同等の集積を示す例と、コントロールとほぼ同様の結果が得られる例とが報告されている<sup>3)</sup>が、2006 年 7 月 15~20 日、スペインマドリッドにおいて開催された第 10 回国際アルツハイマー病学会 (The 10<sup>th</sup> International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders) においても MCI 患者においては AD 患者とほぼ同等の集積を示す例と、コントロールと同じ集積を示す例とがあること、また前者群の一部からは AD に進行する例がみられるが、後者群からは進行例が見られないことが複数の研究施設から報告された。最近、 $[^{11}\text{C}]$  PIB のヒトデータを最初に学会報告したスウェーデン Upsala グループによって、AD 患者における 2 年間の追跡データが発表された<sup>4)</sup>。それによると大脳皮質における  $[^{11}\text{C}]$  PIB retention は 2 年前とほとんど変わらなかったが、一方、 $[^{18}\text{F}]$

FDG の代謝率はこの間 20% の低下を示したと報告されている。また、マドリッドにおける国際アルツハイマー病学会においても AD 患者における AD 評価スケールと  $[^{11}\text{C}]$  PIB 集積との連関はそれほど高くなく、むしろ  $[^{18}\text{F}]$  FDG の代謝率との連関の方が高いことが複数の施設から示されていた。

以上、プローブ  $[^{11}\text{C}]$  PIB のこれらの結果は以下のようにまとめて考察することができるものと思われる。MCI において AD 並みの集積を示す群のなかのみから AD に進行する例がみられることから、これらは AD コンバート群または AD 高リスク群であり、コントロールと同じ集積を示す例は AD へコンバートしない MCI である可能性が高いと思われる。Mintun らの観察した 4 例は臨床症状は見られないものの AD 高リスク者である可能性が高い。AD 患者の 2 年間の追跡で  $[^{11}\text{C}]$  PIB 集積がほとんど変わらなかった事実、前述した MCI での事実、さらに Mintun らの 4 例の事実、病理像としての A $\beta$  の蓄積は AD 発症時点や MCI 時点よりもさらに遡った時点ですでにほぼプラトー状態に達していることを示唆させる。このことはまた、 $[^{11}\text{C}]$  PIB は MIC および MIC 以前 (発症前) の高リスク者を検出できるとともに、AD の重

症度ないしは進行度診断についてはこのプローブは不得意であることをも示唆させる。しかし、これらは現時点での考察であり、これらを検証するためにはさらなる追跡試験が必要であろう。

残念ながら  $[^{11}\text{C}]$  PIB 以外は広範な臨床試験が実施されていないのが現状である。 $[^{11}\text{C}]$  PIB 以外のプローブが MCI およびそれ以前においてどのような挙動を示すかは今後のデータを待ちたい。

#### □ アミロイドイメージングのさらなる発展性

現時点で臨床試験が実施されているプローブは  $[^{18}\text{F}]$  FDDNP を除いて総て  $[^{11}\text{C}]$  標識体である。臨床有用性は半減期の長い  $[^{18}\text{F}]$  標識体の方が圧倒的に優れていることから、世界中でその開発が行われており、筆者らもこれに取り組んでいる。

現時点におけるアミロイドイメージングは PET 用プローブ・PET が主流を占めているが、しかし、原理的にはそれぞれに対応した診断装置を用いることにより SPECT 用, MRI 用, さらに近赤外線蛍光プローブもアミロイドイメージング用プローブになり得ると考えられ、事実、前1者については  $[^{123}\text{I}]$  IMPY が既に臨床試験に供され<sup>5)</sup>、後2者についてはそれぞれプロトタイププローブが紹介されており (MRI 用プローブ: FSB, 近赤外線蛍光プローブ: AOI-987), 筆者らも AOI-987 様プローブの開発を進めている。

筆者の私見としては、将来の AD 診断はその簡便さから近赤外線蛍光プローブ・蛍光イメージング診断装置で最初のスクリーニングを行い、疑わしい場合は PET プローブ・PET で診断という2段階になるのではないかと推測している。

AD の発症率は 65 歳以上人口の 4~6% と考えられている。日本には約 2560 万人 (2006 年版高齢社会白書より引用), 先進国には約 1 億 8500 万人の 65 歳以上人口が存在する (国連 World Population Prospects: The 2004 Revision Population Database: URL <http://esa.un.org/unpp/> より引用)。本誌にも紹介があったと思われるが根本治療薬の登場は、これら日本における 2560 万人, 先進国における 1 億 8500 万人のほとんどが数年に

1 回, 保健適用の有無を問わずアミロイドイメージングによる発症前診断を受けることになるであろうことを示唆させる。

#### 謝 辞

筆者らの研究には科学技術振興調整費, 独立行政法人医薬基盤研究所の「保健医療分野における基礎研究推進事業」, 厚生労働科学研究費補助金の「基礎研究成果の臨床応用推進研究事業」, 同「長寿科学総合研究事業」の支援をいただきました。また BF 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」の支援をいただきました。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/漢方内科・荒井啓行, 同機能薬理学分野・谷内一彦 諸先生, 旧 BF 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) Arai H, et al:  $[^{11}\text{C}]$ -BF-227 and PET to visualize amyloid in Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's & Dementia* 2(3) Suppl 2: S 312, 2006
- 2) Mintun MA, et al:  $[^{11}\text{C}]$  PIB in a nondemented population Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 67: 446-452, 2006
- 3) Lopresti BJ, et al: Simplified quantification of Pittsburgh compound B amyloid imaging PET studies: A comparative analysis. *J Nucl Med* 46: 1959-1972, 2005
- 4) Engler H, et al: Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*. 2006 (Jul 19) 1-11. doi: 10.1093/brain/awl178
- 5) Clark CM, et al: Imaging amyloid with  $\text{I}^{123}$  IMPY SPECT. *Alzheimer's & Dementia* 2(3) Suppl 2: S 342, 2006

## アルツハイマー病

岡村 信行<sup>1</sup> 古本 祥三<sup>2</sup> 工藤 幸司<sup>2</sup> 谷内 一彦<sup>1</sup>

## Alzheimer's disease

<sup>1</sup>Nobuyuki Okamura, <sup>2</sup>Shozo Furumoto, <sup>2</sup>Yukitsuka Kudo, <sup>1</sup>Kazuhiko Yanai<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Tohoku University Graduate School of Medicine<sup>2</sup>Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization (TUBERO)

## Abstract

Progressive accumulation of amyloid plaques in the brain is a characteristic pathological change in Alzheimer's disease (AD) and precedes the presentation of cognitive impairment. *In vivo* detection of amyloid deposits using molecular imaging technique would thus prove useful for early diagnosis of AD and tracking disease progression. Several imaging agents have been developed that can noninvasively detect amyloid plaques in the brain and successfully differentiated AD patients from healthy normal individuals using positron emission tomography. Although validation remains required as to whether retention of these agents in the neocortex truly reflects the level of amyloid deposition, such findings suggest the potential usefulness of amyloid imaging technique for early diagnosis of AD.

**Key words:** Alzheimer's disease, amyloid- $\beta$  protein, senile plaque, positron emission tomography (PET)

## はじめに

我が国における認知症患者数は増加の一途をたどっており、患者数削減へ向けた取り組みが急務とされている。その最大の原因疾患であるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の脳内では、アミロイド  $\beta$  蛋白 (amyloid- $\beta$  protein:  $A\beta$ ) の産生亢進、代謝・排泄の低下によって、その脳内濃度が上昇し、本来は可溶性である  $A\beta$  が線維化して、脳内に蓄積する。このプロセスが AD の病態に深く関与していると考えられている (アミロイド仮説)<sup>1)</sup>。AD を特徴付ける脳病理変化は、 $A\beta$  が細胞外に蓄積し

た凝集物である老人斑と、タウ蛋白が神経細胞内に蓄積して形成された神経原線維変化の沈着である。健常人の脳においても老人斑はしばしば観察されるが、一般に正常加齢に伴う老人斑の蓄積量や  $A\beta$  線維化の程度は低く、AD とは大きな隔りがある。

老人斑の脳内への蓄積は、AD の初期症状である物忘れ症状が現れるよりも数十年前に先行して出現する (図 1)<sup>2)</sup>。したがって、分子イメージングによってこれらの病理像を検出できれば、AD 患者を病初期の段階で見いだすための理想的な診断法となり得る。このような背景から、老人斑を生体画像化する画像診断法は「アミロ

<sup>1</sup> 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野 <sup>2</sup> 東北大学先進医工学研究機構高度情報通信分野

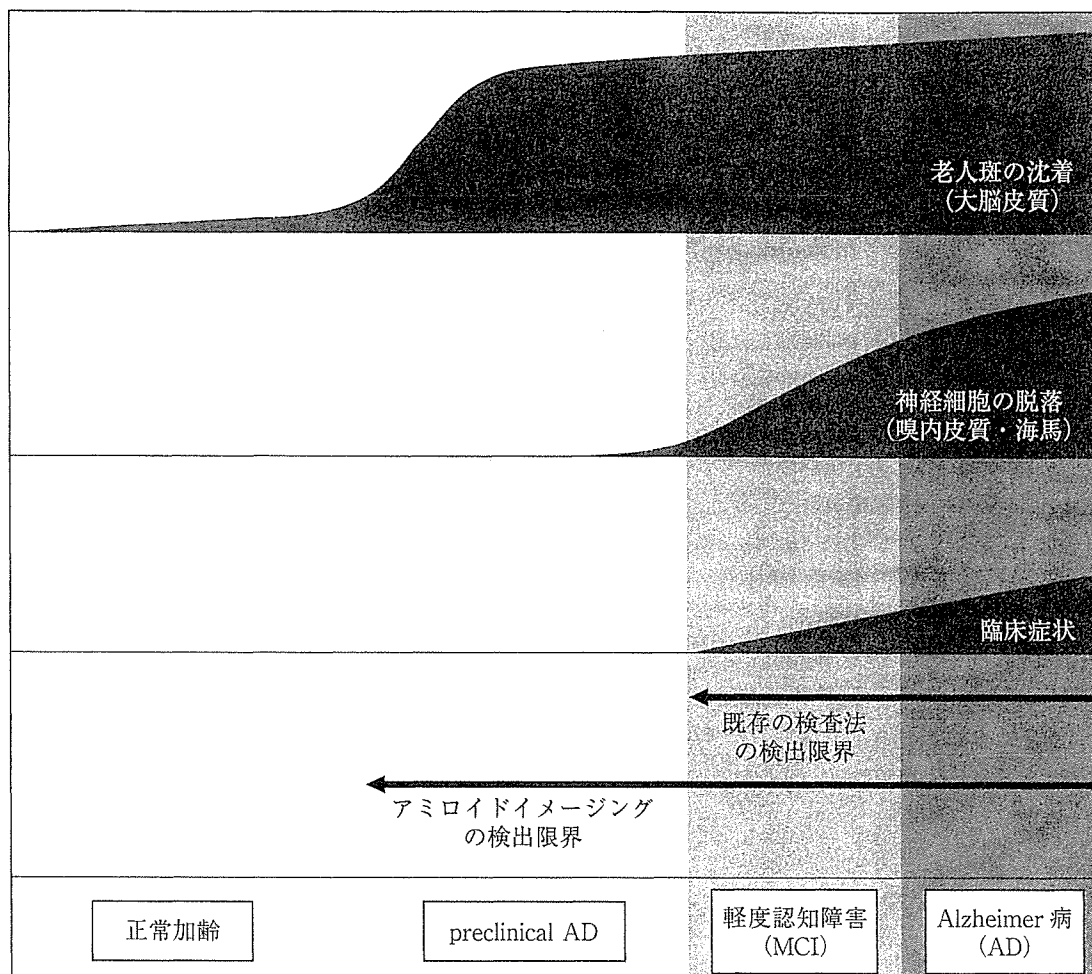


図1 アルツハイマー病における病理像と臨床像の関係

イドイメージング’ という名前で近年注目を浴びるようになった。

本稿では、AD 診療分野における分子イメージングの代表的な応用例として、アミロイドイメージングに焦点を当てて概説する。

### 1. アミロイドイメージングの有用性とは

アミロイドイメージングでは、老人斑の蓄積という疾患特異性の高い病変を指標とすることから、従来の検査法よりも高精度にADの早期診断を可能にする。もちろん有効な治療法がなければ早期診断を行う意義は薄いのであるが、近年、免疫療法や $\beta$ ・ $\gamma$ セクレターゼ阻害薬といったADの進行を抑止する根本的治療法の開発が進められている<sup>3)</sup>。今後、こうした根本的治療薬が利用可能となれば、可能なかぎり早期、できれば神経細胞へのダメージが少ない発症前

段階でADを診断して、治療を開始することが求められるようになる。また副作用のリスクが懸念される治療においては、治療対象となるべき症例を適切に選択する必要も生ずる。このような要請に応えられる検査法は、現状ではアミロイドイメージング以外には考えられない。また $A\beta$ の蓄積抑制を目標とした治療、特にワクチン療法のように線維化した $A\beta$ の劇的な減少が期待されるような治療においては、その薬効評価系としての活用も期待できる。

### 2. アミロイドイメージング用プローブの開発と臨床応用

現状において、アミロイドの分子イメージングに最も適した方法は、PET/SPECTを用いた核医学的手法である。老人斑を構成する線維化した $A\beta$ は、 $\beta$ シート構造と呼ばれる二次構造

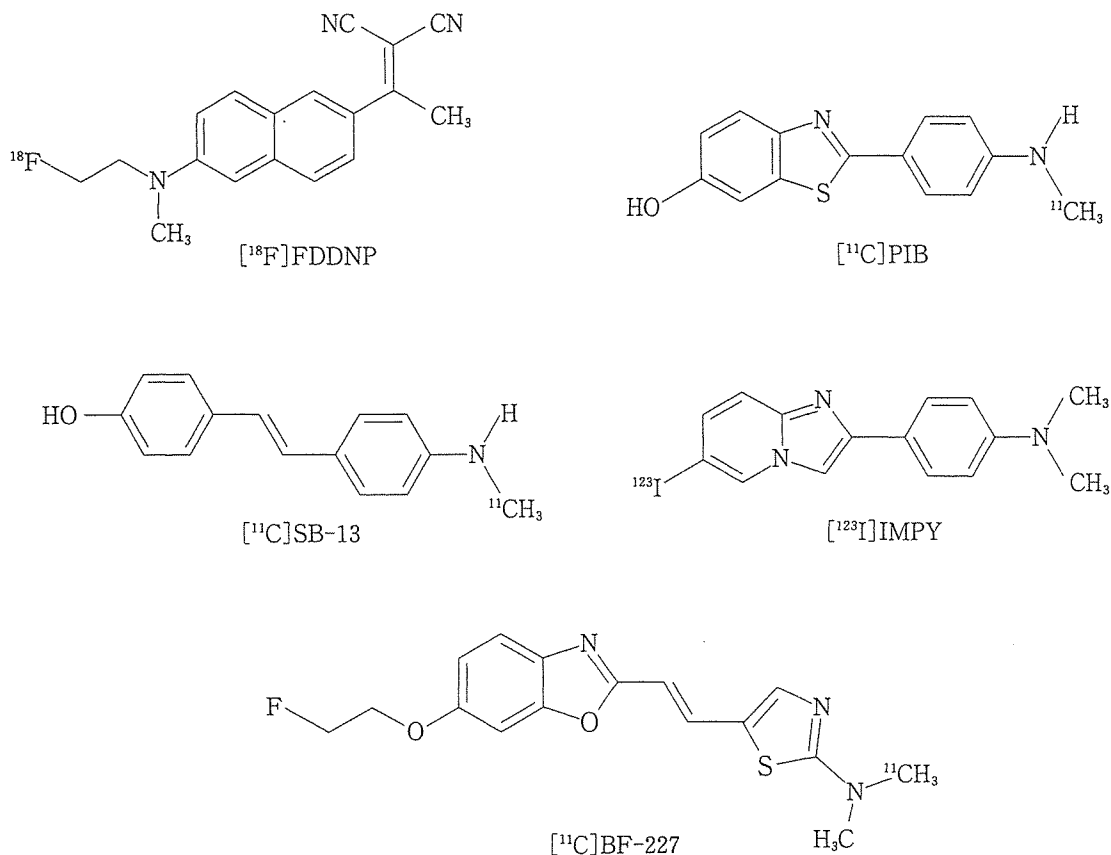


図 2 主なアミロイドイメージング用プローブの化学構造式

を形成する。Congo-red や Thioflavin-T のように従来から試薬として使われてきた化合物の中には、 $\beta$ シート構造に高い結合親和性を有するものが数多く存在する。そこで、このような化合物をもとにして、線維化 A $\beta$  に対する結合親和性、脳血液関門 (BBB) 透過性、正常組織からのクリアランスなどの特性のバランスを考慮した構造最適化が行われ、様々なプローブが開発された。これまでのところ、FDDNP, PIB, SB-13, IMPY, BF-227 の 5 化合物がアミロイドイメージング用プローブとして臨床応用されている (図 2)。

#### a. [<sup>18</sup>F]FDDNP

FDDNP は、アミノナフタレン骨格を有する <sup>18</sup>F 標識用化合物であり、米国 UCLA の研究グループによって開発された。アミロイドイメージング用プローブとして世界で初めて臨床応用された化合物であり、AD の二大病理像である老人斑、神経原線維変化の両者に対する結合性を有する<sup>4)</sup>。AD 患者を対象に施行された

PET study では大脳皮質および海馬領域での集積上昇が観察され、健常者とは異なる集積像を示す。このことから、FDDNP-PET における集積像は、老人斑・神経原線維変化の両者との結合を反映していると考えられる<sup>5)</sup>。FDDNP は <sup>18</sup>F 標識プローブとして唯一使用可能な薬剤であり、AD 早期診断への活用が期待される。ただし、脂溶性の高さに起因するとみられる白質や脳幹部への非特異的集積が目立ち、特異的集積部位とのコントラストが不良であることが問題点として指摘されている。

#### b. [<sup>11</sup>C]PIB

Thioflavin-T のイオン性電荷を取り除き、適度な脂溶性をもつように最適化されて誕生したのが 6OH-BTA-1 であり、米国ピッツバーグ大学で開発されたことから Pittsburgh compound B (PIB) と命名された<sup>6,7)</sup>。PIB の <sup>11</sup>C 標識体は、既に多くの施設で AD 診断における有用性が確認され、また定量法も確立されている<sup>8-10)</sup>。AD 患者の PIB-PET 画像では、老人斑の好発部位で



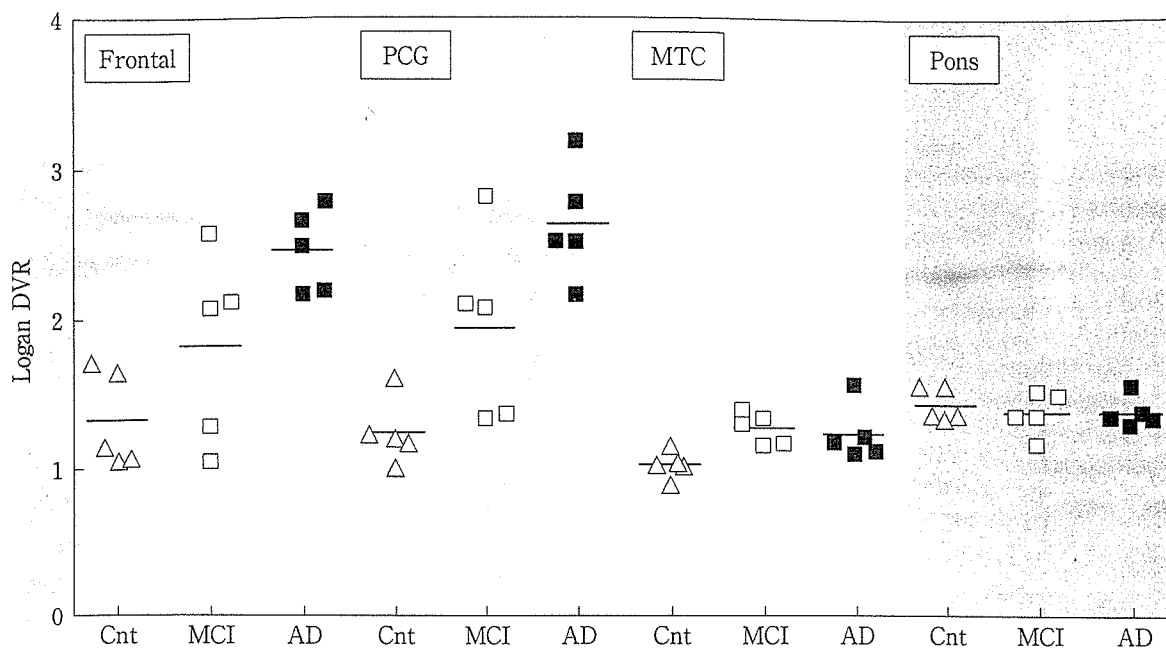


図3  $[^{11}\text{C}]\text{PIB-PET}$ で計測された Logan-DVR 値(文献<sup>9)</sup>より改変)

Cnt: 正常対照, MCI: 軽度認知障害, AD: アルツハイマー病, Frontal: 前頭葉, PCG: 後部帯状回, MTC: 内側側頭葉, Pons: 橋.

ある大脳皮質において顕著なプローブの集積を認める。老人斑の沈着しない大脳白質や脳幹部においても軽度の集積を認めるが、AD患者と健常者の集積レベルに差がないことから、ミエリンへの吸着を反映した非特異的な集積と考えられる(図3)。一方、神経原線維変化の好発部位である内側側頭葉領域では、AD患者においても集積上昇を認めない。このことからPIBは老人斑への結合選択性の高いプローブと考えられる。PIBの大脳皮質における集積量は、FDG-PETにより計測された糖代謝率と負の相関を示す<sup>8)</sup>。また、PIBの集積量とFDG-PETで計測された糖代謝率を健常者群とAD患者群間で比較した場合、PIB-PETの方が群間でのオーバーラップが少ない。このことから、PIB-PETはFDG-PETよりもAD早期診断における鑑別精度に優れていることが示唆される。

早期あるいは発症前の段階で、将来のADへの進行をPIB-PETで予測できるか否かに関しては、まだ十分なエビデンスが得られていない。ADの発症予備群とされている軽度認知障害(MCI)の症例におけるPET studyでは、AD患者と同様に高い集積を示す症例と、健常者と

同レベルの症例に二分される<sup>9,10)</sup>。この結果の解釈として、前者は既にADの病理像を呈しADへの進行が避けられないMCI症例、後者はADとは異なる病態に基づく非進行性のMCIである可能性が想定されるが、その真偽については今後のフォローアップ研究を待たねばならない。では、MCIより前の無症候段階で、PIB-PETを用いたADの診断は本当に可能であろうか？最近発表された健常人を対象としたPIB-PET study<sup>11)</sup>では、41人中4人の健常人がAD患者と同様の高い集積値を示していた。また脳脊髄液マーカーを含めた検討<sup>12)</sup>において、PIB-PETで大脳皮質に高い集積を認め、かつ脳脊髄液中A $\beta$ 42濃度がAD患者と同レベルに低下した3人の健常高齢者の存在が報告されている。彼らは、無症候ながらも脳内に老人斑の多数蓄積したAD発症予備段階の症例(preclinical AD, 図1)であるかもしれない。同症例が今後ADを発症するか否か、興味のもたれるところである。

### c. $[^{11}\text{C}]\text{SB-13}$

米国ペンシルバニア大学グループによって開発されたスチルベン骨格を有する $^{11}\text{C}$ 標識用化合物である<sup>13)</sup>。 $[^{11}\text{C}]\text{SB-13}$ の臨床評価は、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$

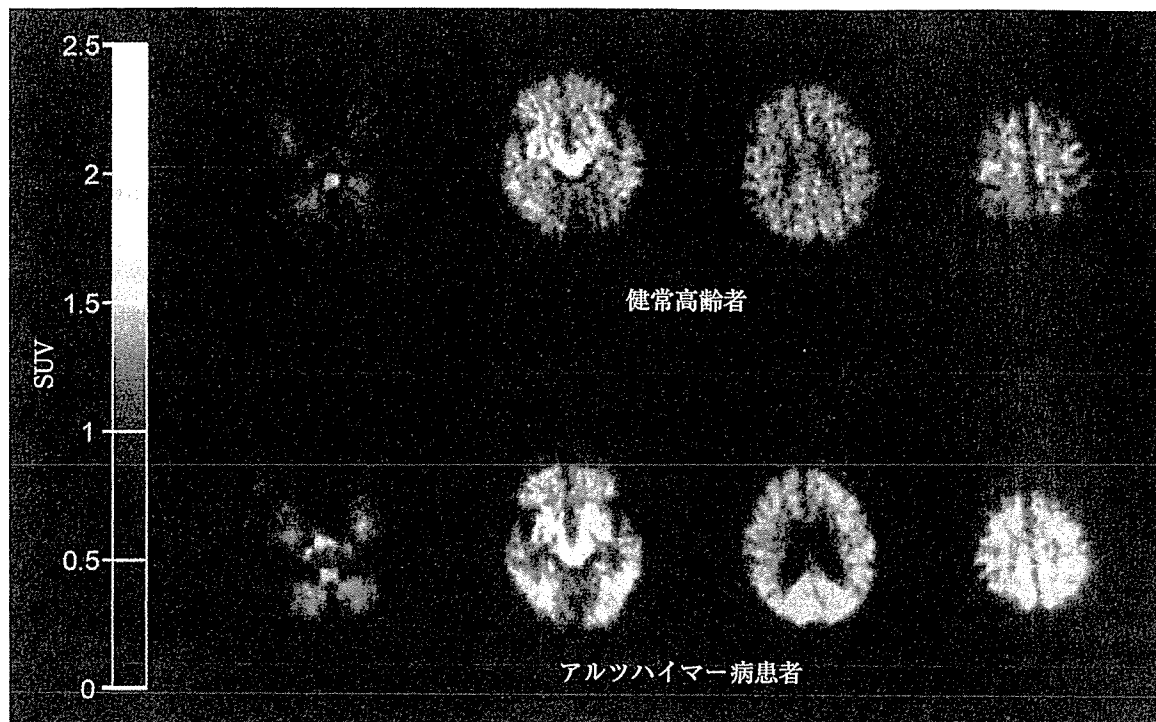


図4 健常高齢者およびアルツハイマー病患者における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  PET画像  
(投与後20分から40分までのSUV加算画像)

との比較で実施された<sup>14)</sup>。 $[^{11}\text{C}]\text{SB-13}$ のAD患者におけるPET画像は、先に述べたPIBと同様の集積パターンを示す。定量解析値では大脳皮質における健常者-AD患者群間のデータにほとんどオーバーラップがみられず、AD診断における有用性を示唆する結果が得られている。

#### d. $[^{123}\text{I}]\text{IMPY}$

SB-13と同じく、ペンシルバニア大学で開発されたSPECT用プローブである<sup>15)</sup>。正常脳組織からのクリアランスは速やかであり、APPトランスジェニックマウスにおけるオートラジオグラフィでは、アミロイド斑の分布に一致した集積像を示す。 $^{123}\text{I}$ 標識体を用いた臨床研究が米国で開始されており、投与後20-30分の集積画像でAD患者と健常者が良好に鑑別されることが示されている。

#### e. $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$

東北大学と株式会社ビーエフ研究所の共同研究グループは、アミロイドイメージング用プローブの候補化合物としてベンズオキサゾール誘導体の一連の化合物を見いだした<sup>16,17)</sup>。基礎検討では、その多くが高いBBB透過性を有し、老

人斑への結合選択性に優れていた。その最適化化合物であるBF-227の $^{11}\text{C}$ 標識体の臨床評価が現在我が国で進行中である。AD患者のPET画像を健常者と比較すると、投与後20分以降の段階で側頭葉や頭頂葉を中心とした大脳皮質でプローブの集積上昇を認める(図4)。白質や脳幹部では、PIBと同様に非特異的なプローブの集積がみられる。またMCI症例における検討では、PIBと同様、AD患者に近い集積を示す症例と健常者と同レベルの集積を示す症例に分かれる。AD患者における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ の集積分布は、病理学的研究で示されているneuritic plaqueの蓄積分布に近く、成熟した老人斑の蓄積量を反映していることが示唆される。

### 3. 今後の課題と展望

以上のような知見から、アミロイドイメージングがAD診断に有用であることは疑いの余地がない。ただし、PETでの計測値が老人斑の蓄積量をどの程度忠実に反映しているかについては明らかにされておらず、画像所見と病理所見の対比を通じた検証が求められる。現在最も臨

床で使用されている PIB は<sup>11</sup>C 標識であり、半減期が 20 分と短い。このため、FDG で行われているようなサイクロトロンを保有しない施設へのデリバリー供給は困難である。幸いなことに、FDG-PET の腫瘍性疾患への保険適用と PET 検診の流行によって、PET スキャナーを導入する医療機関は近年急増している。よって今後アミロイドイメージングの普及のためには、優れた<sup>18</sup>F 標識プローブの開発と自動標識合成装置の製品化が課題となる。

PET/SPECT 以外の計測手法として期待したいのは、核磁気共鳴 (MR) と近赤外光を用いたイメージングである。MR に関しては、高磁場 MR を用いて老人斑を形態画像として可視化する方法、あるいは老人斑に結合し MR でコントラストの得られるプローブを用いて画像化する手法が検討されている<sup>18)</sup>。近赤外光イメージングは、計測機器の製造コストが PET や MRI に比べて低いことが長所であり、可搬性を確保できればベッドサイドでも検査が実施できる。600 nm を超える長波長の蛍光を有し、老人斑

への結合性と BBB 透過性を両立したプローブが開発されれば、プローブの静脈内投与後に頭部の蛍光を検出することによってアミロイドイメージングが可能になる。動物実験レベルでは老人斑を非侵襲的に検出できており<sup>19)</sup>、将来の実用化が強く期待される。

### おわりに

冒頭で述べたように、AD の進行を抑止する根本的治療薬が開発された暁には、AD 患者の治療は、発症前段階における予防的治療介入の方向へ指向されるであろう。アミロイドイメージングを用いて AD の発症前診断を行う場合には、AD へ確実に進行する病的プロセスと正常加齢をどこで線引きするかが問題となる。多数の健常人を長期にわたってフォローアップし、老人斑蓄積量と認知機能レベルの変化を経時的に評価すれば、正常と異常を区別するカットオフ値を設定することができる。そのためにも、多くの臨床施設で本検査が実施できるような環境整備が必要である。

### ■ 文 献

- 1) Hardy JA, Higgins GA: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* **256**: 184-185, 1992.
- 2) Price JL, et al: Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol* **58**: 1395-1402, 2001.
- 3) Aisen PS: The development of anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: from secretase modulators to polymerisation inhibitors. *CNS Drugs* **19**: 989-996, 2005.
- 4) Agdeppa ED, 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**: RC189, 2001.
- 5) Shoghi-Jadid K, et al: 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.
- 6) Klunk WE, 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.
- 7) Mathis CA, et al: Synthesis and evaluation of <sup>11</sup>C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem* **46**: 2740-2754, 2003.
- 8) Klunk WE, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* **55**: 306-319, 2004.
- 9) Price JC, et al: Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* **25**: 1528-1547, 2005.
- 10) Lopresti BJ, et al: Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* **46**: 1959-1972, 2005.
- 11) Mintun MA, et al: [<sup>11</sup>C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer

- disease. *Neurology* **67**: 446-452, 2006.
- 12) Fagan AM, et al: Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* **59**: 512-519, 2006.
  - 13) Ono M, et al: <sup>11</sup>C-labeled stilbene derivatives as Abeta-aggregate-specific PET imaging agents for Alzheimer's disease. *Nucl Med Biol* **30**: 565-571, 2003.
  - 14) Verhoeff NP, et al: In-vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [<sup>11</sup>C]SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry* **12**: 584-595, 2004.
  - 15) Kung MP, et al: IMPY: an improved thioflavin-T derivative for in vivo labeling of beta-amyloid plaques. *Brain Res* **956**: 202-210, 2002.
  - 16) Okamura N, et al: Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J Neurosci* **24**: 2535-2541, 2004.
  - 17) Shimadzu H, et al: Novel probes for imaging amyloid- $\beta$ : F-18 and C-11 labeling of 2-(4-aminostyryl) benzoxazole derivatives. *J Label Compd Radiopharm* **47**: 181-190, 2004.
  - 18) Higuchi M, et al: <sup>19</sup>F and <sup>1</sup>H MRI detection of amyloid beta plaques in vivo. *Nat Neurosci* **8**: 527-533, 2005.
  - 19) Hintersteiner M, et al: In vivo detection of amyloid-beta deposits by near-infrared imaging using an oxazine-derivative probe. *Nat Biotechnol* **23**: 577-583, 2005.



## アミロイドイメージングの進歩

岡村 信行<sup>1)</sup>, 谷内 一彦<sup>1)</sup>, 工藤 幸司<sup>2)</sup>

### 1. はじめに

近年, 免疫療法や  $\beta$ ・ $\gamma$  セクレターゼ阻害薬などのアルツハイマー病 (AD) 治療薬の開発が進んでいる。これらの治療薬によって認知症の進行を完全に抑止することができるのであれば, 神経細胞のダメージが少ない早期段階から治療的介入を図ることが望ましい。同時に治療効果を単に認知機能や行動の変化のみで追跡するのではなく, 客観的かつ鋭敏な指標を用いて病態の進行をフォローする必要も生じる。現状では, 複数の検査手技を併用することで早期診断や薬効評価のクオリティを高める工夫はなされているが, 検査数の増加に伴い, 患者への負担も増

すこととなる。したがって簡便かつ精度の高い早期診断法および治療評価法を開発することが求められてきた。

AD の代表的な脳病理変化は, 老人斑・神経原線維変化の脳内への蓄積と, これに続発する神経細胞の脱落である。老人斑・神経原線維変化の脳内蓄積は臨床症状の出現に先行すると考えられている (図 1) (Price et al., 2001)。もし臨床症状が顕在化していない Preclinical AD の段階で老人斑を検出することができるのであれば, 発症前段階で AD の診断を下すことも可能となる。同時にこのような検出系は, 抗アミロイド療法の治療効果の追跡に応用できるため, その有用性はきわめて高い。本稿では, 近年進歩の著しいアミロイドイメージング法の開発経緯とこれまでの臨床研究で得られた知見についてまとめ, さらに将来へ向けた課題と展望についても考察を加えたい。

### 2. PET を用いた脳内アミロイドの計測

数ある非侵襲的イメージング法の中で, 老人斑の検出法として最も広く活用されているのは, PET を用いた核医学的手法である。具体的

Progress in imaging amyloid

Nobuyuki Okamura

<sup>1)</sup> 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野 [〒980-3575 仙台市青葉区星陵町 2-1]

Department of Pharmacology, Tohoku University Graduate School of Medicine (2-1, Seiryomachi, Aobaku, Sendai 980-8575, Japan)

<sup>2)</sup> 東北大学先進医工学研究機構 (TUBERO) [〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1]

Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization (TUBERO) (2-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan)

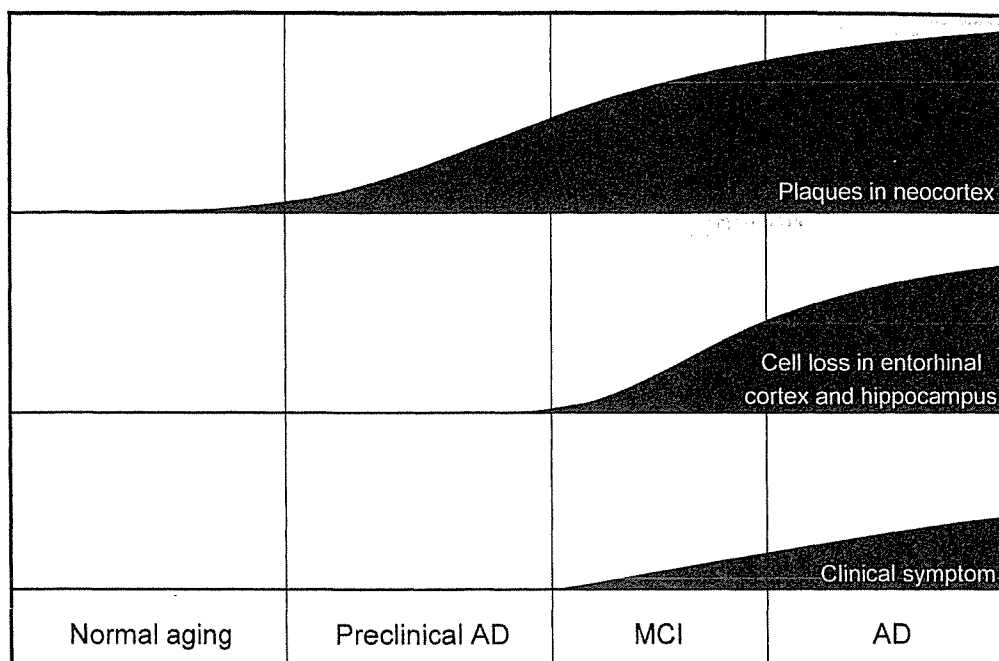


図1. アルツハイマー病における病理像と臨床像の関係

な計測手技は、従来核医学検査として実施されてきた神経受容体のイメージングなどと同様である。すなわち、(1) 脳血液関門 (BBB) 透過性が高く、標的分子に結合親和性の高い化合物を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、(3) プローブの発するガンマ線を検出器で体外から計測する、という3段階のステップをへて、標的分子の脳内分布を画像化する。

PET を用いて計測することのメリットとしては、3次元画像情報を定量的に入手できること、また新しいプローブを使用する場合に安全性の確保が容易である点が挙げられる。PET は計測系の検出感度が高く、プローブの投与量が極めて微量ですむ。したがって、新規化合物を臨床応用する際、毒性面でのハードルが低い。また  $^{11}\text{C}$  や  $^{18}\text{F}$  で標識できることからプローブの BBB 透過性も確保しやすい。

### 3. アミロイドイメージング用 プローブの開発

アミロイドイメージングを実現する上で鍵を

握るのは、優れたプローブ用低分子化合物を開発することにある。老人斑を構成する線維化した  $\text{A}\beta$  は、 $\beta$  シート構造と呼ばれる二次構造を形成する。Congo-red や Thioflavin-T のように従来から試薬として使われてきた化合物の中には、 $\beta$  シート構造に高い結合親和性を有するものが数多く存在する (Mathis et al., 2004)。これらの化合物は、BBB 透過性や安全性の問題からそのままプローブとして生体に適用することはできないため、これらを母化合物としたプローブの最適化が行われてきた。プローブを生体に応用するには、線維化  $\text{A}\beta$  に対する結合親和性、BBB 透過性、正常組織からのクリアランス、化合物としての安定性、生体での安全性、などの様々な特性のバランスを考慮した構造最適化が求められる。これまで数多くのプローブ候補化合物が開発されてきたが、臨床応用にまで至っているのは、FDDNP, PIB, SB-13, IMPY BF-227 の5化合物である (図2)。

FDDNP は、アミノナフタレン骨格を有する  $^{18}\text{F}$  標識用プローブである。米国 UCLA の研究グループによって、世界で初めてアミロイドイメージング用プローブとして臨床応用された

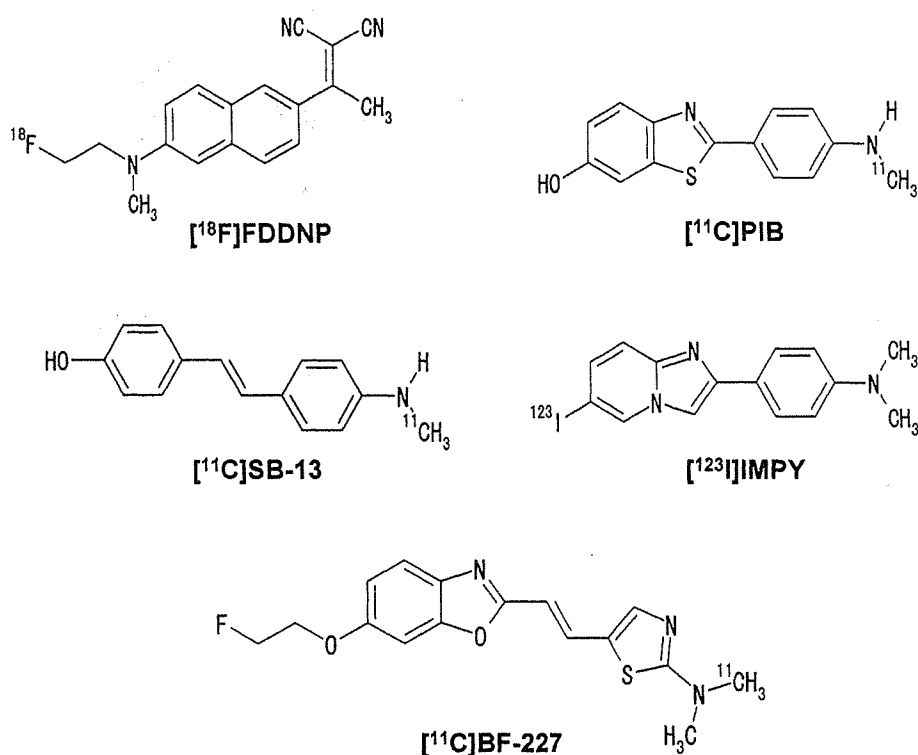


図2. 主なアミロイドイメージング用プローブの化学構造式)

化合物であり、老人斑、神経原線維変化の両者に対する結合性をもつとされている (Agdeppa et al., 2001). AD 患者を対象にして実施された PET 研究では大脳皮質に加えて海馬領域での集積上昇が観察され、老人斑・神経原線維変化の両者との結合を反映していると考えられる (Shoghi-Jadid et al., 2002). また軽度認知障害 (MCI) 症例を対象とした検討では、全脳における FDDNP の集積が AD 患者と健常人との中間的な値をとり、また認知機能と相関することが示されている (Small et al., 2006). FDDNP は naproxen や ibuprofen などの NSAIDs と Aβ 線維との結合領域を共有することから、生体で NSAIDs の老人斑との結合量を測定することにも活用できる (Agdeppa et al., 2003). 脂溶性の高さに起因するとみられる白質や脳幹部への非特異的集積が目立つことが難点ではあるが、現在のところ唯一使用可能な <sup>18</sup>F 標識薬剤であり、AD 早期診断への活用が期待される。

FDDNP に続いて実用化されたのが [<sup>11</sup>C] PIB (正式名 6OH-BTA-1) であり、現在、国

内外の多くの臨床施設で使用されている最も代表的なアミロイドイメージング用プローブである。Thioflavin-T のイオン性電荷を取り除き、Aβ との結合親和性と正常脳組織からのクリアランスが両立するよう最適化されて開発された (Mathis et al., 2003). 既に複数の臨床施設で AD 診断における有用性が確認され、また定量法も確立されている (Klunk et al., 2004; Price et al., 2005; Lopresti et al., 2005). AD 患者では、老人斑の好発部位である大脳皮質において顕著なプローブの集積上昇を認めるが、内側側頭葉領域においては集積上昇がみられない (図 3). このことから FDDNP に比べると神経原線維変化への結合は少なく、老人斑への結合選択性が高いプローブと考えられている。MCI の症例では、AD 患者と同様に高い集積を示す症例と、健常者と同レベルの症例に二分される (Price et al., 2005; Lopresti et al., 2005). 前者は既に AD の病理像を呈し AD への進行が避けられない MCI 症例、後者は AD とは異なる病態に基づく非進行性の MCI である可能性

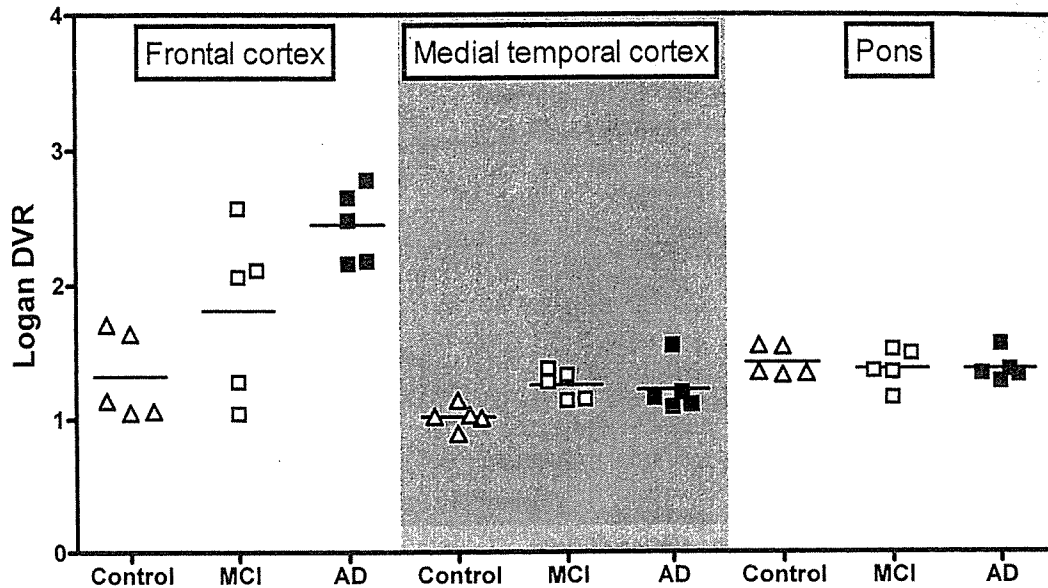


図3.  $[^{11}\text{C}]\text{PIB-PET}$  で計測された Logan-DVR 値 (文献 17 のデータを一部引用して作成)

が想定されているが、その真偽については今後のフォローアップを待たねばならない。健常人では大脳白質や脳幹部において軽度の PIB の集積を認めるが、AD 患者と健常者の集積レベルには差がみられない。白質における集積は他のアミロイドイメージング用プローブでも共通して観察され、主として髄鞘へのトラップを反映した非特異的な集積と考えられている。

また、スチルベン骨格を有する  $^{11}\text{C}$  標識用化合物である  $[^{11}\text{C}]\text{SB-13}$  についても、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$  との比較研究が実施されている (Verhoeff et al., 2004)。 $[^{11}\text{C}]\text{SB-13}$  の AD 患者における PET 画像は、先に述べた PIB と同様の集積パターンを示す。大脳皮質における健常者と AD 患者群間の定量値には殆どオーバーラップがみられず、AD 診断における有用性を示唆する結果が得られている。また SPECT 用プローブとして、ペンシルバニア大学で開発された  $[^{123}\text{I}]\text{IMPY}$  (Kung et al., 2002) が現在臨床で評価されており、投与後 20~30 分の集積画像で AD 患者と健常者が良好に鑑別されることが示されている (Clark et al., 2006)。

筆者らが開発したプローブについてもここで紹介したい。ビーエフ研究所で実施した基礎検

討では、ベンズオキサゾール誘導体のプローブ候補化合物の多くが高い BBB 透過性を有し、老人斑への結合選択性に優れていた (Okamura et al., 2004; Shimadzu et al., 2004)。その最適化合物である BF-227 の  $^{11}\text{C}$  標識体の臨床評価が現在進行中である。AD 患者では、投与後 20 分以降の段階で大脳皮質におけるプローブの集積上昇を認めた (図 4)。一方、前頭側頭葉型認知症の症例では健常者と同様の集積パターンを示し、本検査が変性疾患の鑑別診断にも有用であることが示唆される。また MCI 症例の検討では、健常者と同様の集積を示す症例 (MCI-1) と大脳皮質における集積上昇を示す症例 (MCI-2) が混在し、AD への進行との関連が目目される。PIB と同様、内側側頭葉領域における集積上昇は AD 患者でも少なく、老人斑への結合選択性の高いプローブと考えられる。脳幹部や視床における集積が目立つことが本プローブの欠点であるが、健常者と AD 患者間ではこれらの領域における集積量に差はみられず、非特異的な集積と考えられる。また FDG-PET との比較を同一症例群で実施したところ、FDG では後部帯状回においても健常高齢者-AD 患者間にオーバーラップが見られるのに対



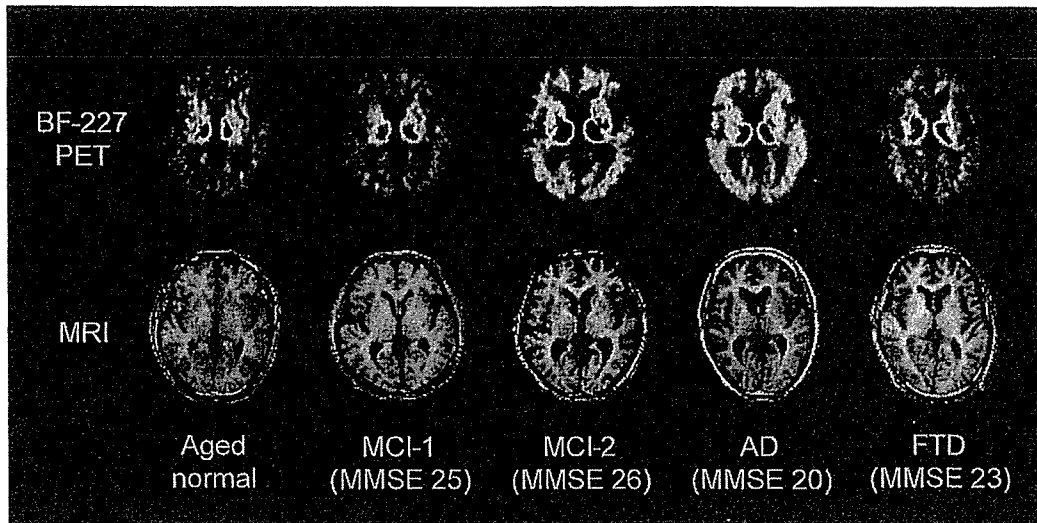


図 4. 健常高齢者 (Aged normal), 軽度認知障害 (MCI), アルツハイマー病患者 (AD), 前頭側頭葉型認知症患者 (FTD) における  $[^{11}\text{C}]$ BF-227 PET 画像 (投与後 20~40 分の SUV 加算画像)

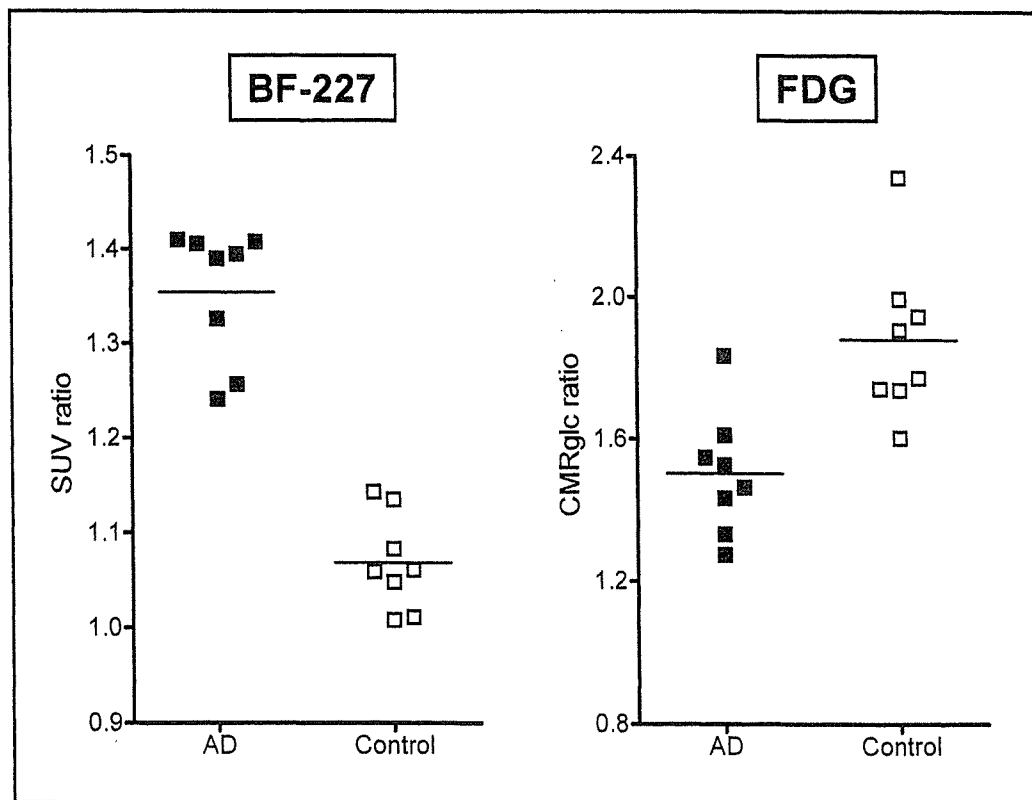


図 5.  $[^{11}\text{C}]$ BF-227 PET の側頭葉における SUV ratio (対小脳比) と同一被検者群で施行した FDG-PET の後部帯状回における糖代謝率 (対小脳比) の比較

し, BF-227 では両群間で集積量にオーバーラップを認めない(図 5). このことから, FDG-PET よりも鑑別性に優れた検査法であること

が示唆される. AD 患者における  $[^{11}\text{C}]$  BF-227 の集積は大脳皮質の後方領域でより顕著に観察される傾向にあり, PIB に比べてより成熟した

老人斑の蓄積量を反映していることが予想される。ただしPETでの計測値が病理像をどの程度忠実に反映しているかについては十分な検証がなされておらず、剖検例の画像所見と病理所見の比較研究が今後求められる。

#### 4. 発症前診断への応用

アミロイドイメージングを用いて、病初期の段階でADへの進行を予測できるか否かが注目される場所であるが、そのエビデンスは未だ十分には得られていない。最近発表された健康人を対象とした研究 (Mintun et al., 2006) では、41名中4名で、AD患者と同様に高いPIBの集積を示す症例が確認されている。また脳脊髄液マーカーを併用した検討 (Fagan et al., 2006) においても、PIB-PETで大脳皮質に高い集積を認め、かつ脳脊髄液中A $\beta$ 42濃度がAD患者と同レベルに低下した3名の健康高齢者の存在が報告されている。彼らは、無症候ながらも脳内に老人斑の多数蓄積したAD発症予備段階の症例 (Preclinical AD, 図1) である可能性が高く、今後のフォローアップ中にADを発症するか否かが注目される。

早期診断を目的とする場合、A $\beta$ への結合親和性が高く、軽微なA $\beta$ 線維化病変を感度よく検出するプローブが有利である。ただし検出感度が高まれば、偽陽性、すなわち放置しても良い加齢変化をAD病変と誤認するリスクも高まる。また脳血管アミロイドへのプローブの結合も無視することはできない。実際、脳アミロイドアンギオパチーの症例においてPIBが大脳皮質に異常集積することが確認されている (Greenberg et al., 2006)。したがって、無症候の陽性例の扱いは慎重に行われるべきであり、陽性例の長期のフォローアップを通じたエビデンスの蓄積が発症前診断法を確立する上で重要となる。

#### 5. 薬効評価系としての応用

診断面と並んでアミロイドイメージングに強く期待の寄せられている応用分野は、薬効評価系としての活用である。冒頭で述べたようなA $\beta$ の蓄積抑制を目標とした根本的治療薬が使用可能となれば、治療前後で脳内A $\beta$ 蓄積量をモニタリングする目的でアミロイドイメージングが積極的に活用されることになる。特にワクチン療法のように線維化A $\beta$ 蓄積量の劇的な減少が期待されるような治療の評価においては有用性が高いと予想される。一方、A $\beta$ の産生抑制や凝集抑制を作用機序とする薬剤を評価するにあたっては、治療期間中に線維化したA $\beta$ の蓄積量増加がコントロール群に比べて疾患群で有意に抑制されることを証明しなければならない。もし治療開始時点でのPET計測値が高値を示し、既に頭打ちの状態であれば、治療効果を追跡することが難しくなる。最近発表されたPIB-PETの2年間のフォローアップ研究 (Engler et al., 2006) によると、フォローアップ期間中に脳糖代謝の低下が確認されたAD症例においても、PIBの集積量はほぼ不変であった。この所見は、PIB-PETで計測される老人斑の蓄積量が、ADの臨床診断が下された時点では既にプラトーに達していることを意味する。したがってこのような薬剤の臨床評価においては、可能な限り早期段階から治療を開始し、長期の観察期間を設定した上で、病期の進行を的確に反映する指標を併用することが望ましいといえる。アミロイドイメージング用プローブの中にもA $\beta$ 線維への結合性の違いにより、早期段階で集積量がプラトーに達するプローブと、MCI段階からADへと進行する過程で集積量が上昇し続けるプローブが存在すると考えられている。MCI段階で治療的介入を図る場合には、前者のようなプローブで治療対象者を決定し、後者のようなプローブで薬効評価を行うことが望ましく、使用目的に応じたプローブの使い分け

を検討すべきかもしれない。

## 6. 今後の課題と展望

以上で述べたように、アミロイドイメージングは早期診断・治療評価の両面で、今後多くの医療施設で積極的に活用されるであろう。現在最も利用頻度の高いプローブである PIB は  $^{11}\text{C}$  標識であり、半減期が 20 分と短い。このため、FDG で行われているようなサイクロトロンを保有しない施設へのデリバリー供給が行えず、実施施設が限定される。幸いなことに、FDG-PET の腫瘍性疾患への保険適用によって、わが国における PET スキャナーの普及度は急速に高まりつつある。今後アミロイドイメージングの普及を図るためには、デリバリー供給が可能な  $^{18}\text{F}$  標識プローブあるいは SPECT 用プローブの実用化が鍵となる。筆者らは  $^{18}\text{F}$  標識プローブとして優れた特性を有するプローブ用化合物を見出しており (Okamura et al., 2006)、標識薬剤合成装置を含めた実用化へ向けて研究を進めている。

AD 以外のコンフォメーション病も本イメージング法のターゲットとして想定されている。なかでもプリオン病は AD 同様、発症前診断の必要性が高く、また鋭敏な薬効評価系も不足しているため、プリオンアミロイドの生体イメージングへの期待は大きい。BF-227 はプリオンのアミロイド斑へも結合することが確認されており (Ishikawa et al., 2006)、同プローブのプリオン病患者での臨床評価が現在実施されている。近年、プリオン病の症例を対象に pentosan polysulphate の脳室内持続投与療法などの新しい治療法が試みられており (坪井と山田, 2006)、本診断法で早期診断が可能になれば、早期治療開始による延命効果も期待できよう。

PET や SPECT 以外の計測手法として期待されているのは、核磁気共鳴と近赤外光を用いたイメージングである。なかでも近赤外光イメージングは、計測機器の製造コストが PET

や MRI に比べて低いことが長所であり、可搬性を確保できればベッドサイドでも検査が実施できる可能性がある。600 nm を超える長波長の蛍光を有し、老人斑への結合性と BBB 透過性を両立したプローブを開発することができれば、プローブの静脈内投与後に頭部の蛍光を検出することによってアミロイドイメージングが可能になる。動物実験レベルでは老人斑を非侵襲的に検出できることが証明されており (Hintersteiner et al., 2005)、将来の実用化が期待される。

## 7. おわりに

先に述べたように、アミロイドイメージングを用いて発症前診断を行う場合には、AD へ確実に進行する病的プロセスと正常加齢を区別するカットオフ値をいかに設定するかが今後の課題となる。多数の健常人を長期にわたってフォローアップし、老人斑蓄積量と認知機能レベルの変化を経時的に評価できれば、この課題を克服することができる。そのためにも、多くの臨床施設で本検査が実施できるよう、プローブの改良と環境整備を進めることが重要である。

## 謝 辞

BF-227 に関する研究は、澤田徹先生 (ピーエフ研究所)、荒井啓行先生、古川勝敏先生 (東北大学老年科)、岩田錬先生、伊藤正敏先生、田代学先生 (東北大学 CYRIC)、志賀裕正先生 (東北大学神経内科)、堂浦克美先生 (東北大学プリオン分子解析)、赤津裕康先生 (福祉村病院) との共同研究であり、ここに深謝いたします。

## 文 献

1. Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, Flores-Torres S, Satyamurthy N, Petric A, Cole GM, Small GW, Huang SC, Barrio JR (2001) Binding characteris-

- tics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 21, RC189.
2. Agdeppa ED, Kepe V, Petri A, Satyamurthy N, Liu J, Huang SC, Small GW, Cole GM, Barrio JR (2003) In vitro detection of (S)-naproxen and ibuprofen binding to plaques in the Alzheimer's brain using the positron emission tomography molecular imaging probe 2-(1-[6-[(2-[(18)F] fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl]ethylidene)malononitrile. *Neuroscience.*, 117, 723-730.
  3. Clark CM, Newberg AB, Watson M, Wintering NA, Skovronsky DM, Kung HF (2006) Imaging amyloid with I<sup>123</sup>IMPY SPECT. *J. Alz. Assoc.*, 2, S342.
  4. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, Savitcheva I, Wall A, Ringheim A, Langstrom B, Nordberg A (2006) Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*, 129, 2856-2866.
  5. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR, LaRossa GN, Spinner ML, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Morris JC, Holtzman DM (2006) Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann. Neurol.*, 59, 512-519.
  6. Greenberg SM, Kinnecom K, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Price JC, Rentz DM, Moran EK, Fischman AJ, Johnson KA (2006) Imaging of cerebral amyloid angiopathy with Pittsburgh compound B. *J. Alz. Assoc.*, 2, S337.
  7. Hintersteiner M, Enz A, Frey P, Jatton AL, Kinzy W, Kneuer R, Neumann U, Rudin M, Staufenbiel M, Stoekli M, Wiederhold KH, Gremlich HU (2005) In vivo detection of amyloid-beta deposits by near-infrared imaging using an oxazine-derivative probe. *Nat. Biotechnol.*, 23, 577-583.
  8. Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Suemoto T, Sawada T, Iwaki T, Doh-ura K (2006) Styrylbenzoxazole derivatives for imaging of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. *J. Neurochem.*, 99, 198-205.
  9. 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, Langstrom B (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, 55, 306-319.
  10. Kung MP, Hou C, Zhuang ZP, Zhang B, Skovronsky D, Trojanowski JQ, Lee VM, Kung HF (2002) IMPY: an improved thioflavin-T derivative for in vivo labeling of beta-amyloid plaques. *Brain. Res.*, 956, 202-210.
  11. Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, Hoge JA, Ziolkowski SK, Lu X, Meltzer CC, Schimmel K, Tsopelas ND, DeKosky ST, Price JC (2005) Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J. Nucl. Med.*, 46, 1959-1972.
  12. Mathis CA, Wang Y, Holt DP, Huang GF, Debnath ML, Klunk WE (2003) Synthesis and evaluation of <sup>11</sup>C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J. Med. Chem.*, 46, 2740-2754.
  13. Mathis CA, Wang Y, Klunk WE (2004) Imaging  $\beta$ -amyloid plaques and neurofibrillary tangles in the aging human brain. *Curr. Pharmaceut. Des.*, 10, 1469-1492.
  14. Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, Mach RH, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Morris JC (2006) [<sup>11</sup>C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, 67, 446-452.
  15. Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H, Suzuki M, Shiomitsu T, Akatsu H, Yamamoto T, Staufenbiel M, Yanai K, Arai H, Sasaki H, Kudo Y, Sawada T (2004) Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J. Neurosci.*, 24, 2535-2541.
  16. Okamura N, Furumoto S, Ito S, Fujikawa Y, Tashiro M, Funaki Y, Akatsu H, Yamamoto T, Iwata R, Arai H, Yanai K, Kudo Y (2006) *J. Alz. Assoc.*, 2, S335.
  17. Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, Lu X, Hoge JA, Ziolkowski SK, Holt DP, Meltzer CC, DeKosky ST, Mathis CA (2005) Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.*, 25, 1528-1547.
  18. Price JL, Ko AI, Wade MJ, Tsou SK, McKeel DW, Morris JC (2001) Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 58, 1395-1402.
  19. Shimadzu H, Suemoto T, Suzuki M, Shiomitsu T, Okamura N, Kudo Y, Sawada T (2004) Novel probes for imaging amyloid- $\beta$ : F-18 and C-11 labeling of 2-(4-aminostyryl)benzoxazole derivatives. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, 47, 181-190.
  20. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Read S, Satyamurthy N,