

## PETによるアミロイドイメージング

工藤幸司

東北大学先進医工学研究機構ノくどう・ゆきつか

1世紀ほど前にアロイス・アルツハイマーがアルツハイマー病 Alzheimer's disease (AD) を見出して以来の劇的な転換期と呼ぶにふさわしいことが、この疾患の診断と治療の世界に起こりつつある。それらの第一はまずアミロイドイメージングと呼ばれる診断法により、早期は無論のこと発症前診断が可能になりそうなこと。第二にワクチンや $\beta$ および $\gamma$ セクレターゼ阻害剤などによって根本治療が可能になりそうなこと。第三に第一の診断に基づき第二の治療的介入を加えることにより、診断時点で発症前でさえあればADに陥らずに生涯をおくれる時代が到来しつつあることである。本稿では第一の早期ないしは発症前診断法としての陽電子断層撮影装置 positron emission tomography (PET) を用いたアミロイドイメージングにつき概説したい。

ADは患者を取り巻く家族または臨床家が、この疾病特有の臨床症状に気づいたときには、老人斑・神経原線維変化の蓄積など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。近年、ADの一部前駆状態と考えられている軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) 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。

とするならば、これら病理像をインビボで追跡することが可能となれば、ADをきわめて早期に診断することは無論のこと、診断時点では発症はしていないが近い将来に発症する確率の高い高リスク者を発症前段階で診断することも可能になるであろうことは容易に推測される。

アミロイドイメージングはまさにこの病理像を追跡し診断する技術であるが、そのストラテジ

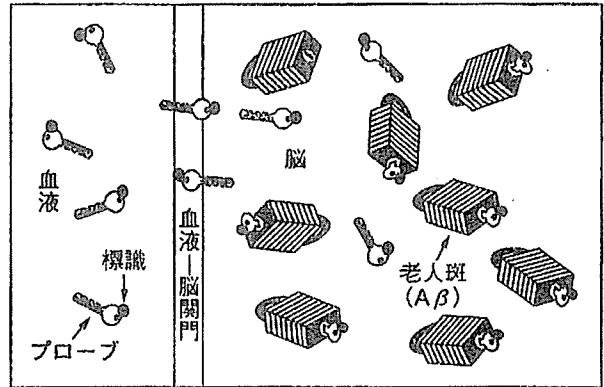


図1 アミロイドイメージングの概念図

静脈内投与された標識プローブは血液-脳関門を越えて脳内の老人斑(ないしはA $\beta$ )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、老人斑に結合したプローブのみが残る。

を紹介すると以下の通りである。

1. ADの代表的病理像である老人斑のほとんどは $\beta$ シート構造をとったアミロイド $\beta$ 蛋白(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出す。
3. この化合物をPET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 $\beta$ 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 $\beta$ 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、 $\beta$ シート構造をとった脳内A $\beta$ (=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(図1)。

アミロイドイメージングはA $\beta$ の蓄積量および

アルツハイマー病の病理像(A $\beta$ 蓄積)は臨床症状に先行する。  
アミロイドイメージングはアルツハイマー病のA $\beta$ 蓄積を追跡する。  
アミロイドイメージングは早期ないしは発症前診断を可能とする。  
イメージング用PETプローブとして[<sup>11</sup>C]PIBなどが開発されている。  
[<sup>11</sup>C]PIBの臨床試験では従来の方法に比し診断精度がすぐれていた。  
日本においては東北大学において[<sup>11</sup>C]BF-227の臨床試験が進行中である。

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。

これまで、AD患者を対象に探索的臨床試験が実施されたPET用プローブは[<sup>18</sup>F]FDDNP, [<sup>11</sup>C]PIB (=6-OH BTA-1), [<sup>11</sup>C]SB-13, またSPECT用プローブは[<sup>123</sup>I]IMPYである。そのなかで最も進捗度の高い[<sup>11</sup>C]PIBのデータを紹介しますと、以下の通りである。

1) このプローブの開発者 Klunk<sup>1)</sup>らによると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、[<sup>18</sup>F]FDG代謝の低下している部位に集積がみられた。[<sup>11</sup>C]PIB集積と[<sup>18</sup>F]FDGの代謝率を比較したところ、前者の集積の方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による診断の方が[<sup>18</sup>F]FDGを用いたそれよりもADの診断精度がすぐれていることを示唆している。

2) 最近、正常、MCIおよびAD患者間での比較データが論文<sup>2)</sup>および2005年 Society for Neuroscience (ワシントンDC)で公表されたが、それらのデータによると記憶や認知機能のdeclineの速いMCI患者では[<sup>11</sup>C]PIB集積が高い(AD患

者と同じレベル)ことが報告されている。

3) しかし一方、AD患者において[<sup>11</sup>C]PIB集積が正常レベルであった例、正常コントロールでも集積の高かった例(20%程度の例数)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るのかは今後多例数を重ねて検討する必要がある。

[<sup>11</sup>C]SB-13はAD患者において[<sup>11</sup>C]PIBとほぼ同様の結果が得られていることが報告されている<sup>3)</sup>。また、[<sup>123</sup>I]IMPYの臨床試験成績に関しては現時点では学会報告のみである。

さて、日本であるが著者らを含む東北大学チームによって[<sup>11</sup>C]BF-227と呼ばれるプローブ<sup>4)</sup>の探索的臨床試験が進行中である。その結果については2006年夏ごろまでには公表したいと考えている。

#### 文 献

- 1) Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A. et al. : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55 : 306-319, 2004
- 2) Price, J. C., Klunk, W. E., Lopresti, B. J. 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
- 3) Verhoeff, N. P., Wilson, A. A., Takeshita, S. 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
- 4) Kudo, Y., Okamura, N., Furumoto, S. et al. : BF-227, a novel PET imaging agent for in vivo detection of amyloid plaque in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* (submitted)

# 脳アミロイドの分子イメージング

..... 工藤 幸司 (京北大学先端医工学研究機構高次元情報分野教授) ・ 荒井 啓行 (京北大学大学院医学系研究科先端治療学教授) .....

今、Alzheimer病(AD)の診断と治療は歴史的転換期を迎つつある。ほんの10年前にはこのような時代がこよとは当のAD研究者達でさえも想像できなかったことが、今まさに起こりつつある。それらを紹介すると、まず診断では、これまでいかなる名医をしても不可能であったであろうADの早期ないしは発症前診断技術に目途がついたこと、次に治療ではワクチン、セクレターゼ阻害薬に代表される根本治療薬がいよいよ現実のものになりつつあること、そしてこれらのことから当然予想されるのは発症前診断技術をもとに根本療法を加えることにより、診断時点で発症前でさえあれば、ADに陥らずに生涯を送れる(であろう)時代の到来、である。本稿ではそれらのうち、アミロイドイメージングと呼ばれるADの早期ないしは発症前診断法について述べてみたい。



## <文献>

- 1) 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
- 2) Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S 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
- 3) Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ 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
- 4) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S et al : BF-227, a novel PET imaging agent for in vivo detection of amyloid plaque in Alzheimer's disease. *J Neurosci* (submitted)
- 5) Ishikawa K, Doh-ura K, Kudo Y et al : Amyloid imaging probes are useful for detection of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. *J Gen Virol* 85 : 1785-1790, 2004

## AD高リスク者の発症前診断

ADにおいては患者を取り巻く周辺または臨床家が特有の臨床症状に気づいた時には、脳の病理像はもはや取り返しのつかない段階まで進行していること、その病理像のスタートは気づいた時点から数十年前まで遡ること、また近年、MCI (Mild Cognitive Impairment : 軽度認知障害) という概念が起こってきたが、ADに進行するMCIにおいても病理学的にはすでに立派なAD状態であることがわかってきた。すなわち、病理学的ADと臨床的ADの間には大きな乖離が存在していることになる。

とするならば、この病理像を *in vivo* で追跡することが可能となれば、ADを極めて早期に診断することは無論のこと、診断時点では発症はしていないが近い将来に発症する確率の高い高リスク者を発症前段階で診断することも可能になるであろうと推測される。

## 新しい診断法のストラテジ

さてそれではこれまで述べてきた新しい診断法ではどのようなストラテジのもとにADを診断しようとしているかを紹介しますと、それは以下の通りである。

- ①ADの病理学的主徴の1つであり、臨床症状が顕性化する数十年前から蓄積が始まる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(Aβ)によって形成されている。
- ②同シート構造をとったAβ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(positron emission tomography : 陽電子放射型断層撮影法)またはSPECT(single-photon emission computed tomography : 単光子放射型コンピュータ断層撮影法)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(図)。

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。

## プローブの探索

これまで、AD患者を対象に探索的臨床試験が実施されたPET用プローブは[<sup>18</sup>F]FDDNP、[<sup>11</sup>C]PIB(=6-OH BTA-1)、[<sup>11</sup>C]SB-13、またSPECT用プローブは[<sup>125</sup>I]IMPYである。そのなかで最も進捗度の高い[<sup>11</sup>C]PIBのデータを紹介しますと、以下の通りである。

スウェーデン ウプサラ大学PETセンターにおいてまず最初の<sup>1)</sup>、次いでカナダ トロント大学でヒトPETスタディが行われ<sup>2)</sup>、その後かなりの施設で追試が行われている模様である。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り、また従来の診断法に比し明らかに優れている、が筆者の意見である。

このプローブの開発者 Klunk らによる

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、 $^{18}\text{F}$ FDG代謝の低下している部位に集積がみられた<sup>1)</sup>。 $^{11}\text{C}$  PIB集積と $^{18}\text{F}$ FDGの代謝率を比較したところ、前者の集積の方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による診断の方が $^{18}\text{F}$ 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。

最近、正常、MCIおよびAD患者間での比較データが論文<sup>2)</sup>および2005年のSociety for Neuroscience(ワシントン D.C.)で公表されたが、それらのデータによると記憶や認知機能のdeclineの速いMCI患者では $^{11}\text{C}$  PIB集積が高い(AD患者と同じレベル)ことが報告されている。

しかし一方、AD患者において $^{11}\text{C}$  PIB集積が正常レベルであった例、正常コントロールでも集積の高かった例(20%程度の例数)などもみられている。これらが偽陽性/偽陰性なのか、または発症前高リスク者であるのかは今後多例数を重ねて検討する必要がある。

$^{11}\text{C}$ SB-13はAD患者において $^{11}\text{C}$  PIBとほぼ同様の結果が得られていることが報告されている<sup>2)</sup>。また、 $^{125}\text{I}$ IMPYの臨床試験成績に関しては現時点では学会報告のみである。

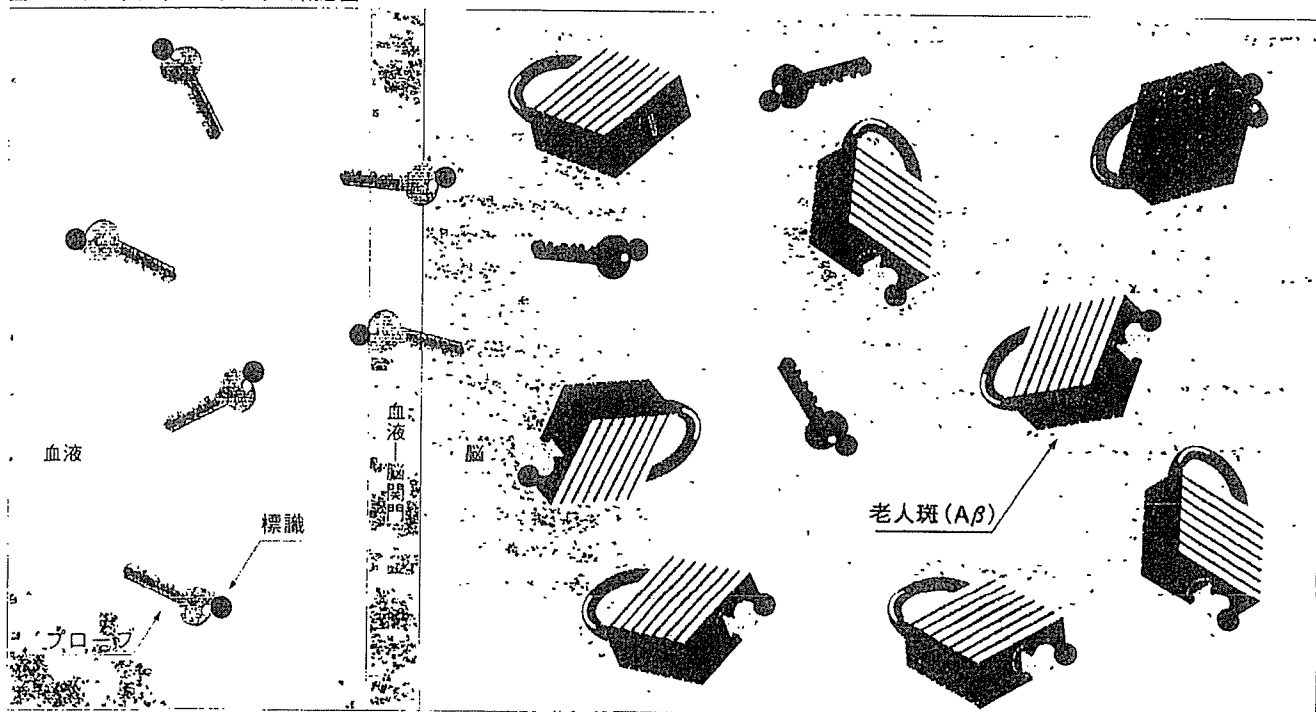
さて、日本であるが筆者らを含む東北大学チームによつての $^{11}\text{C}$ BF-227<sup>4)</sup>と呼ばれるプローブの探索的臨床試験が実施されている。その結果については2006年夏ごろまでには公表したいと考えている。

現時点でのPET用アミロイドイメージングプローブはすべて半減期の短い(約

20分) $^{11}\text{C}$ 標識体であるが、より臨床有用性に優れているのは半減期の長い(約110分) $^{18}\text{F}$ 標識体である。筆者らもそうであるが $^{11}\text{C}$ 標識体から $^{18}\text{F}$ 標識体への変換が、競合研究者らにおいても進められている。アミロイドイメージングが広く世に普及するのは $^{18}\text{F}$ 標識体の登場を待たなくてはならないのかもしれない。

今回述べてきたプローブはAD特有蛋白の $\beta$ 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 $\beta$ シート構造をとった蛋白を認識する、すなわち同病の診断プローブとなりうる可能性、さらに $\beta$ シート構造をとる蛋白の産生を抑制する、すなわち同病治療薬となる可能性が示唆されており、筆者らもこれらに関していくつかの成果を得ている<sup>5)</sup>。

図 アミロイドイメージングの概念図



静脈内投与された標識プローブは血液-脳門を越えて脳内の老人斑(ないしはA $\beta$ )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、老人斑に結合したプローブのみが残る。

# 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<sup>\*</sup>/谷内一彦<sup>\*</sup>/古本祥三<sup>\*</sup>/工藤幸司<sup>\*\*</sup>/荒井啓行<sup>\*\*\*</sup>

## 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的有用性が高く、新しい薬効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)ビ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) 2)</sup>。今回、われわれは複数の標識薬剤候補化合物の中

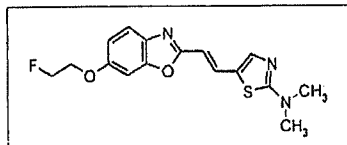


図1 2-[2-(2-Dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy] benzoxazole (BF-227) の化学構造式

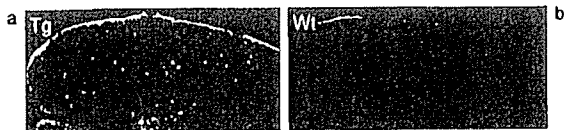


図2 PS1/APPトランスジェニック (Tg) マウス (a) と野生型 (Wt) マウス (b) へのBF-227静注投与後の脳切片の蛍光顕微鏡像  
Tgマウス脳切片では、BF-227のアミロイド斑との結合を示す多数の蛍光像が観察される。

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>13</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

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>13</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>13</sup>C BF-227は速やかに脳内に移行し、その

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>13</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>13</sup>C BF-227のほかに、<sup>18</sup>F FDDNP、<sup>13</sup>C 6-OH-BTA-1 (PIB)、<sup>13</sup>C SB-13の3薬剤が知られているが、プローブ開発は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>13</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>13</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、前頭側頭葉型認知症、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.

\* 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野 \*\* 東北大学先進工学研究機構 \*\*\* 東北大学大学院医学系研究科先進療育治療医学

## 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 [ $^{11}C$ ] 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 [ $^{18}F$ ] 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, [ $^{11}C$ ] BF-227, [ $^{11}C$ ] PIB

### はじめに

アルツハイマー病(AD)の画像診断にはMRI, [ $^{18}F$ ] 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つか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

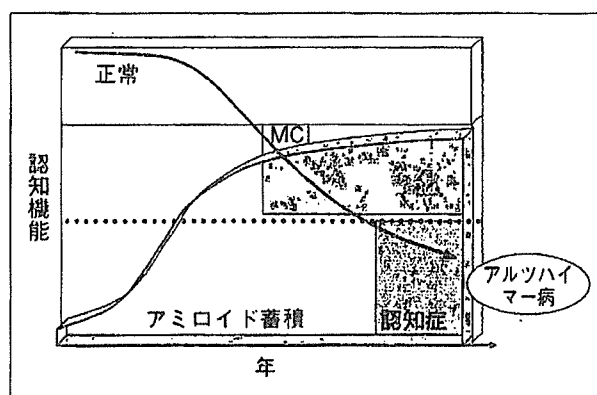


図1 アルツハイマー病における臨床像と病理像との乖離

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

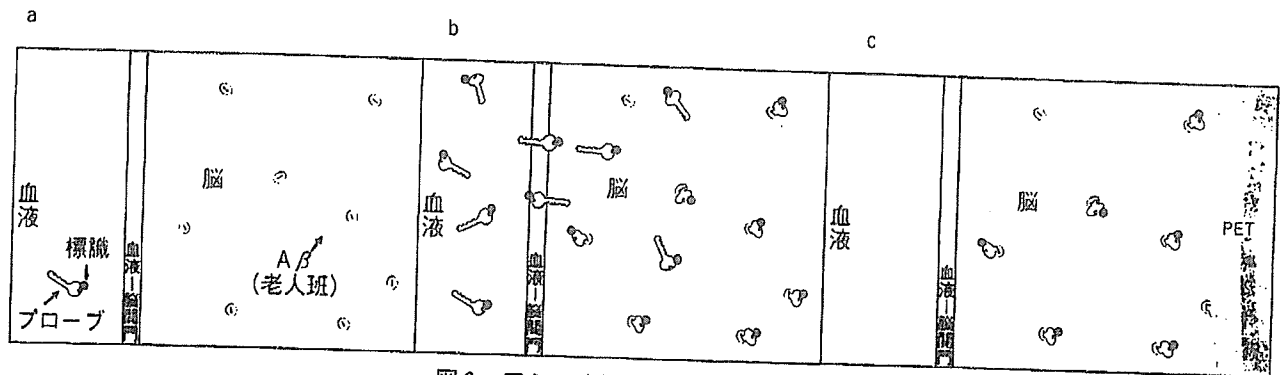


図2 アミロイドイメージングの概念図

- 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。

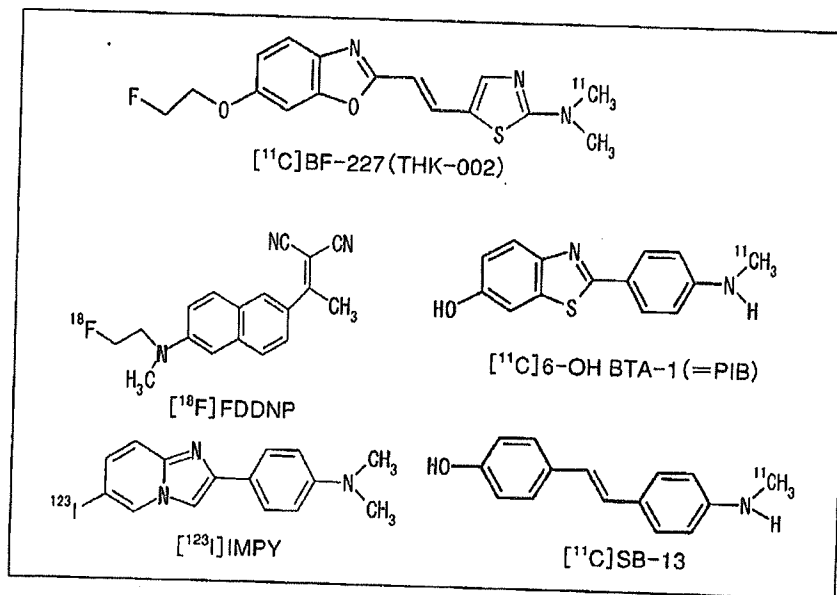


図3 アミロイドイメージング用に開発されたプローブ群

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>[18F]</sup>FDDNP、ピッツバーグ大Klunkらの<sup>[11C]</sup>PIB、ペンシルベニア大Kung夫妻らの<sup>[11C]</sup>SB-13、本邦においてはBF研究所-東北大チーム(筆者ら)の<sup>[11C]</sup>

BF-227である(図3)。

<sup>[11C]</sup>BF-227は東北大チームによって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>[11C]</sup>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>[18F]</sup>FDDNP、<sup>[11C]</sup>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

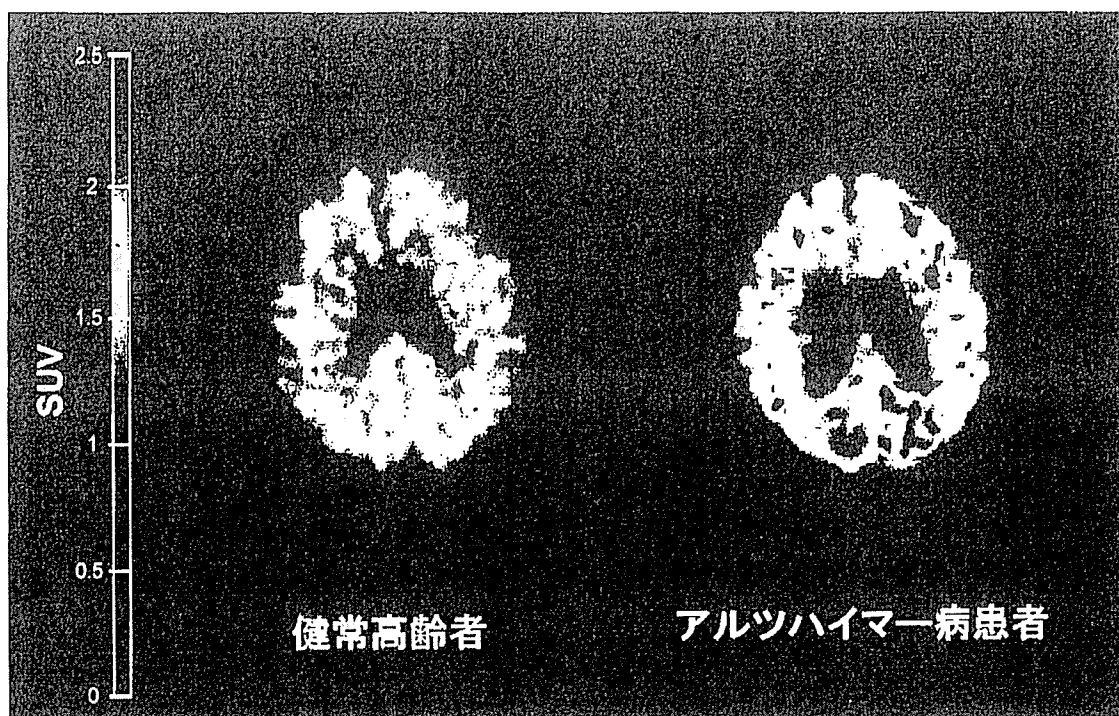


図4 [11C] BF-227・PETのSUV (Standardized Uptake Value) 画像

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

Mintunらは41例の nondemented subjects の [11C] 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、[11C] PIB のヒトデータを最初に学会報告したスウェーデンアップサラグループによって、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 [11C] PIB retention は2年前とほとんど変わらなかったが、一方、[18F]

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 [11C] PIB 集積との連関はそれほど高くなく、むしろ [18F] 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 [11C] 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 [11C] 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 Aβ 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、[11C] PIB は MCI および MCI 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  $^{125}\text{I}$  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 non-demented 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  $^{125}\text{I}$  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

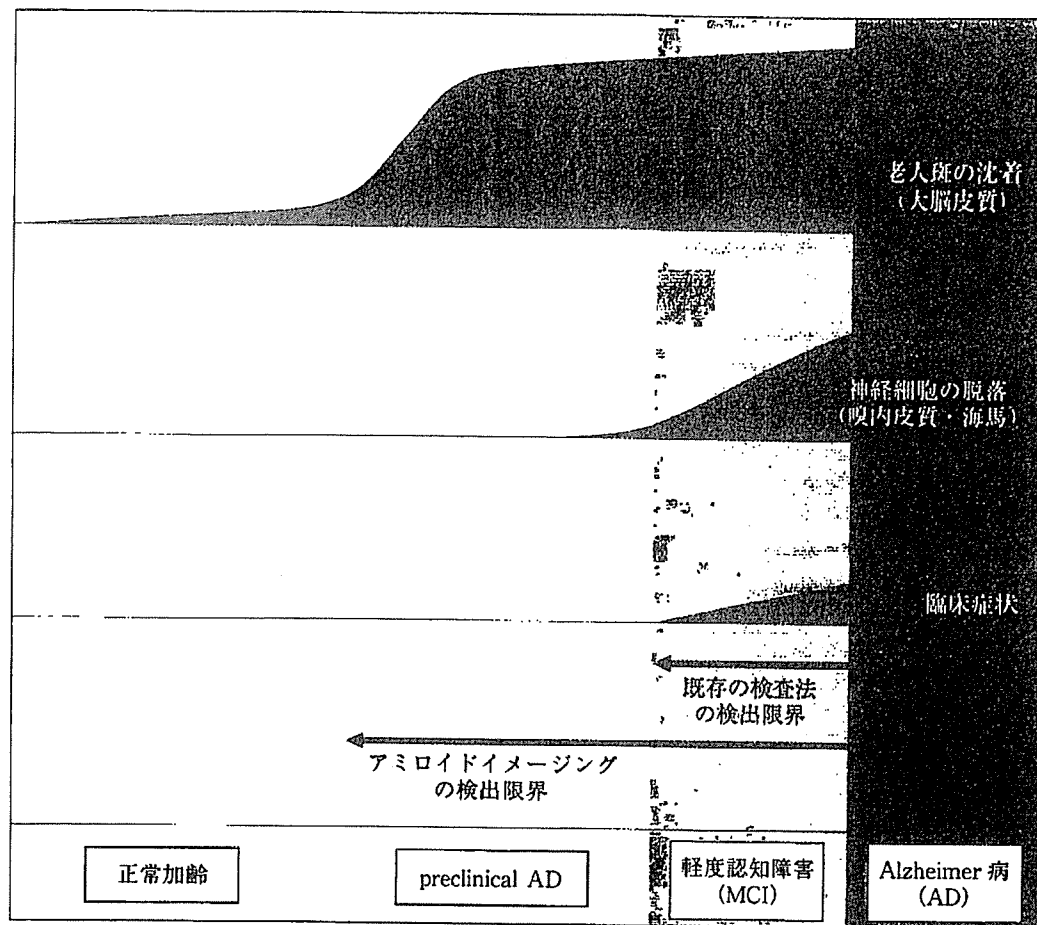


図1 アルツハイマー病における病理像と臨床像の関係

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β・γ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Aβ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Aβ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Aβは、βシート構造と呼ばれる二次構造

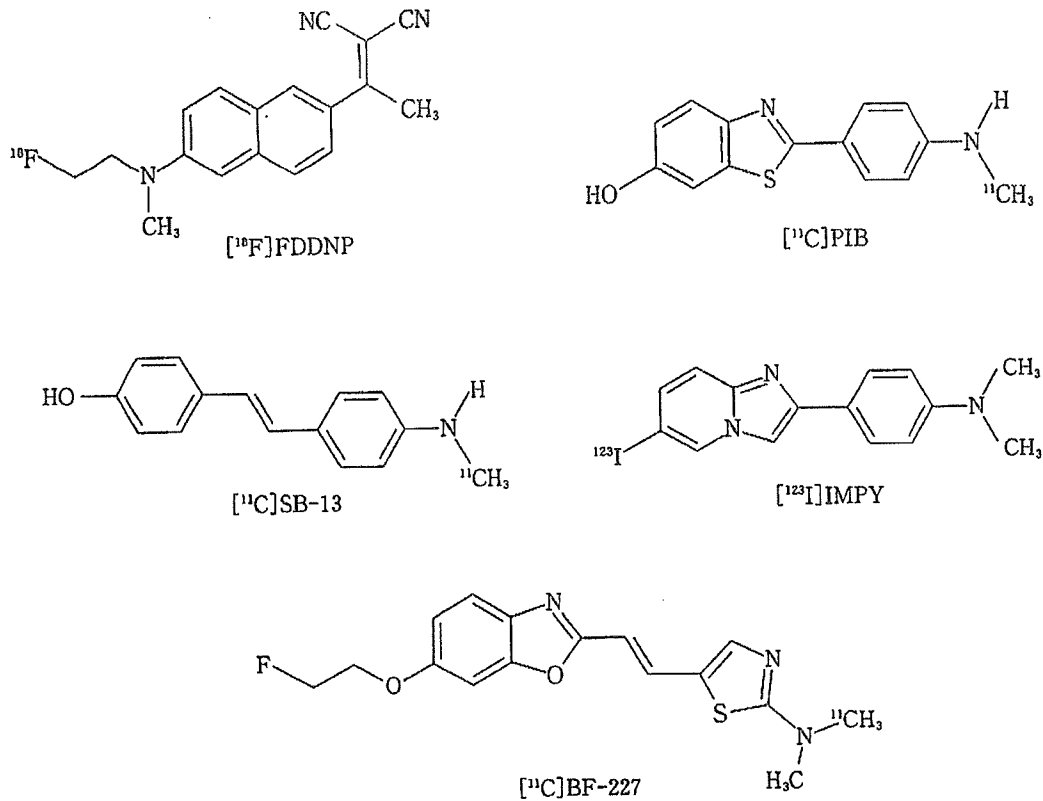


図2 主なアミロイドイメージング用プローブの化学構造式

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>9</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>9</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

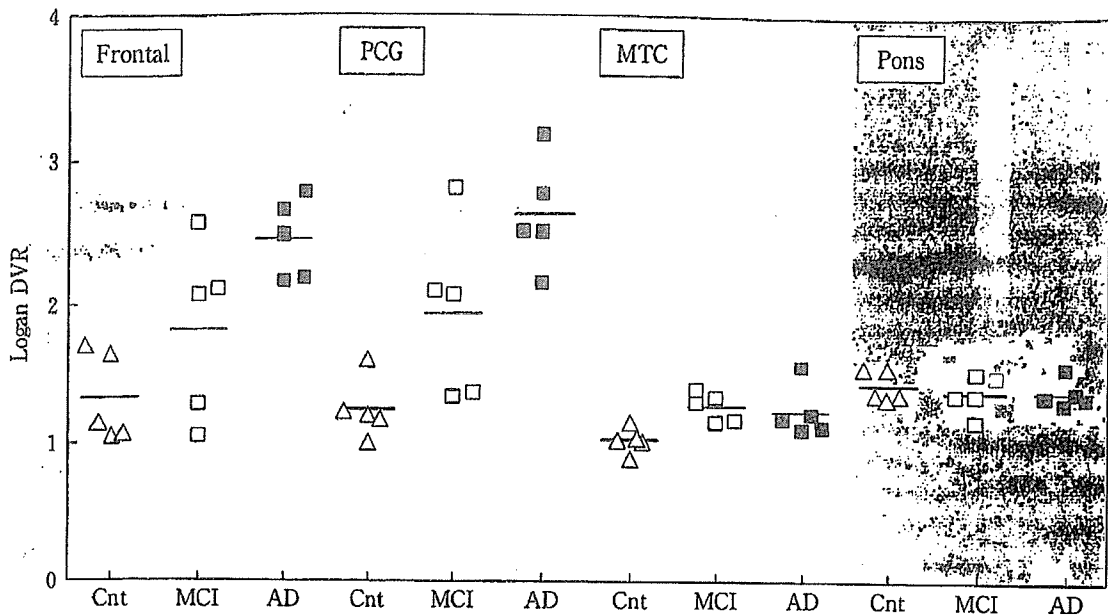


図3  $[^{11}\text{C}]\text{PIB-PET}$ で計測されたLogan-DVR値(文献<sup>9)</sup>より改変)

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>9)</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. $[^{11}\text{C}]\text{SB-13}$

米国立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、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$

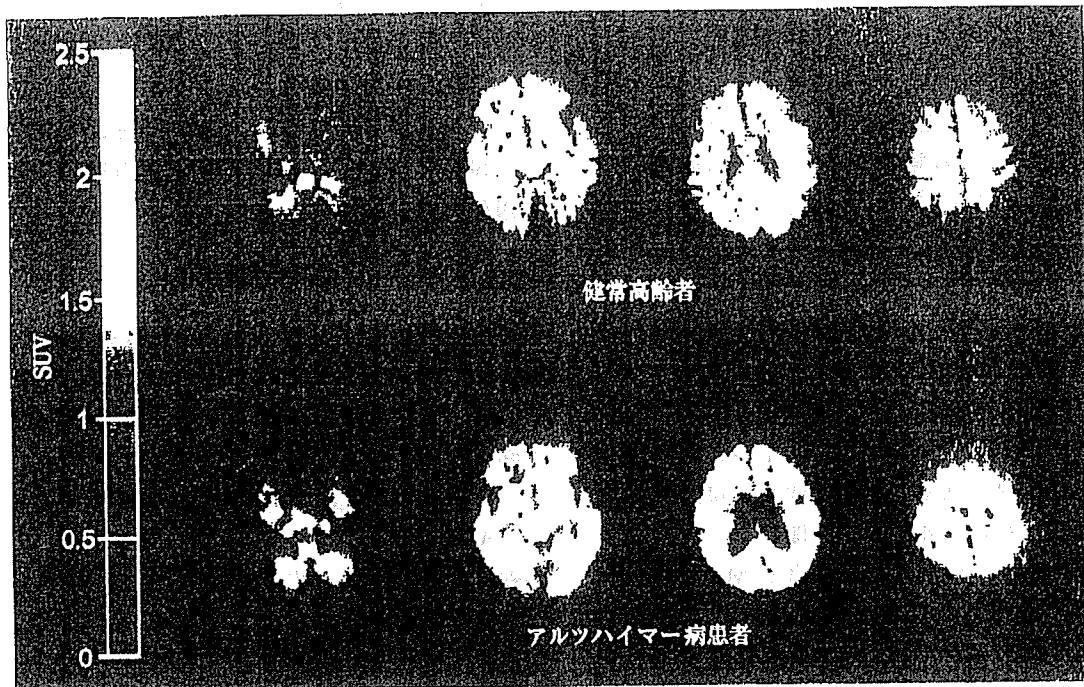


図4 健常高齢者およびアルツハイマー病患者における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  PET画像  
(投与後20分から40分までのSUV加算画像)

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>10)</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>10)</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。

#### 参考文献

- 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)

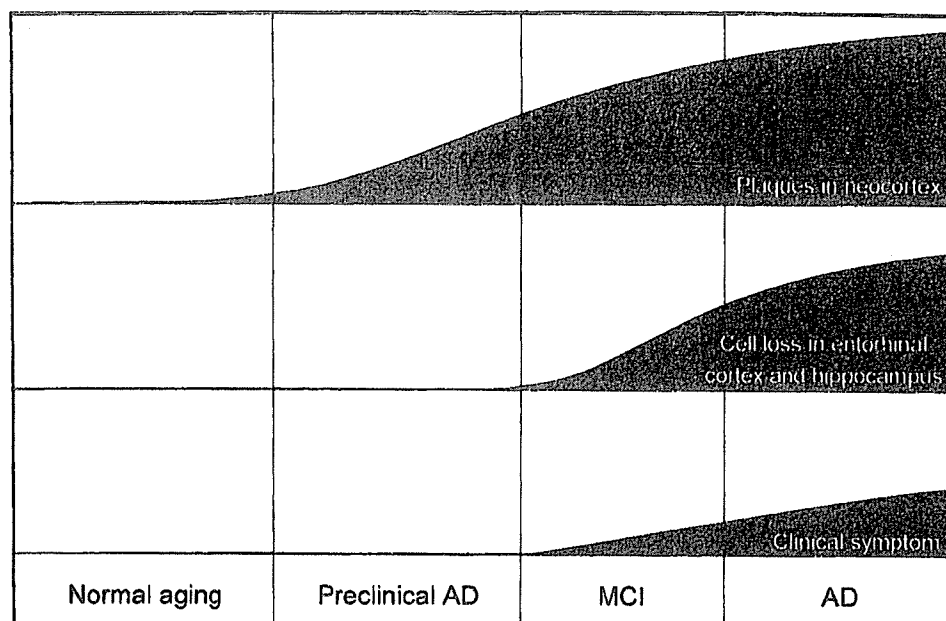


図 1. アルツハイマー病における病理像と臨床像の関係

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  $A\beta$  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  $A\beta$  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

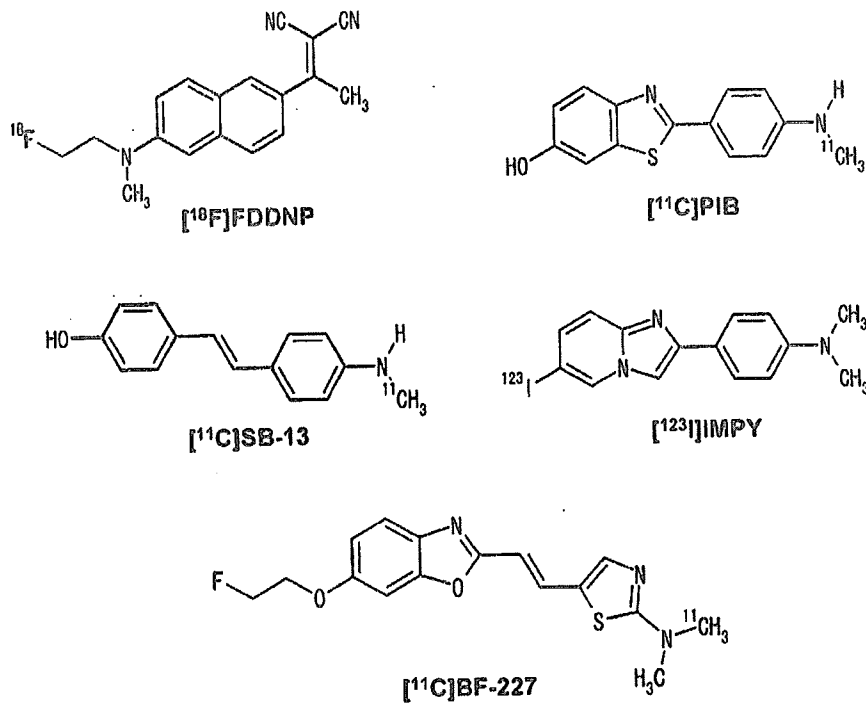


図2. 主なアミロイドイメージング用プローブの化学構造式)

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

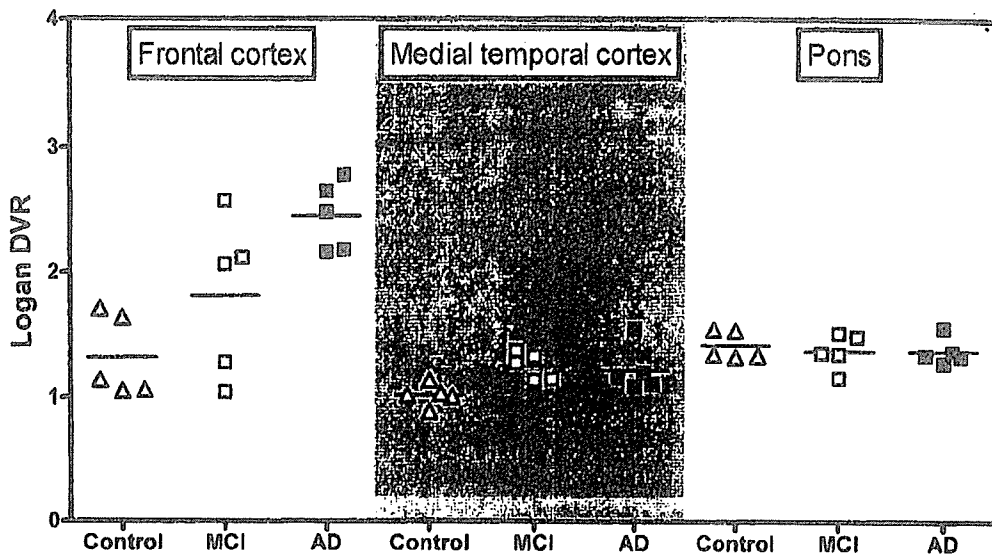


図3.  $[^{11}\text{C}]\text{PIB-PET}$  で計測された Logan-DVR 値 (文献 17 のデータを一部引用して作成)

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。ピ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注目される。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