

—— 勾坂記念賞受賞記念講演 ——

2006年5月20日：勝山館

老人斑および神経原線維変化の非侵襲的検出を 目的とした新規PETプローブの開発研究

東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野

岡 村 信 行



略 歴

- 1994年 3月 東北大学医学部卒業
- 1994年 5月～ 国立仙台病院内科
- 1996年 4月～ 東北大学サイクロトン RI センター核医学研究部 研究員
- 1998年 4月～ 東北大学医学部老年内科 医員
- 2001年 4月～ ビーエフ研究所 研究員
- 2003年 4月～ 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野 助手（現在に至る）

— 勾坂記念賞受賞記念講演 —

老人斑および神経原線維変化の非侵襲的検出を 目的とした新規 PET プロープの開発研究

Development of Novel PET Probe for Noninvasive Detection of Senile Plaques and Neurofibrillary Tangles

岡 村 信 行

東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野

1. はじめに

認知症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β 蛋白 (amyloid-β protein; Aβ) の脳内濃度が上昇し、本来は可溶性である Aβ が線維化して、脳内に蓄積する。こうして形成された老人斑と、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は、AD を特徴付ける脳病理変化として広く知られている。これらの病理像は、AD の初期症状である物忘れ症状よりも先行して出現すると考えられている¹⁾ (図 1)。したがって、老人斑、神経原線維変化の蓄積を生体で検出する画像診断法を開発することができれば、AD の理想的な早期診断法となり得る。

2. アミロイドイメージング用プロープの開発と臨床応用

現状において、老人斑・神経原線維変化の生体イメージングに最も適した方法は、Positron emission tomography (PET) や Single photon emission computed tomography (SPECT) を用いた核医学的手法である。そのためには、老人斑や神経原線維変化に選択的に結合する特性を持ったプロープが必要となる。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、β 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 Aβ 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、等の特性のバランスを考慮した構造最適化が行われ、様々なプロープが開発されてきた。これまでのところ、FDDNP、PIB、SB-13、IMPY と筆者らが開発した BF-227 の計 5 化合物が老人斑の画像化 (アミロイドイメージング) 用プロープとして臨床応用されている²⁻⁵⁾ (図 2)。

筆者らは、(株)ビーエフ研究所との共同研究でアミロ

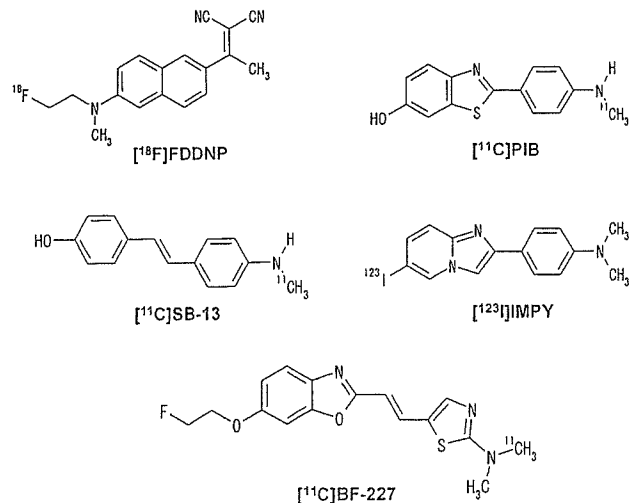


図 2. 主なアミロイドイメージング用プロープの化学構造式

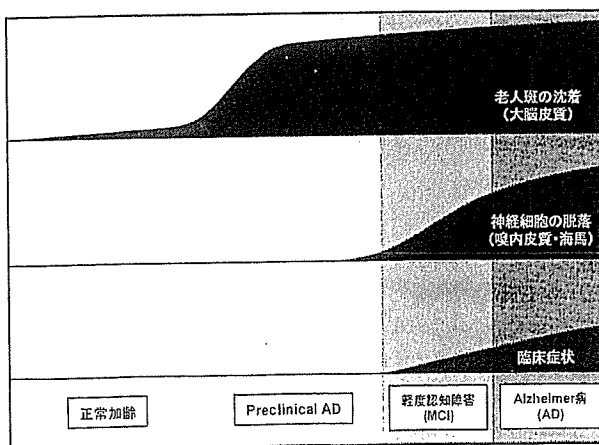


図 1. アルツハイマー病における病理像と臨床像の関係

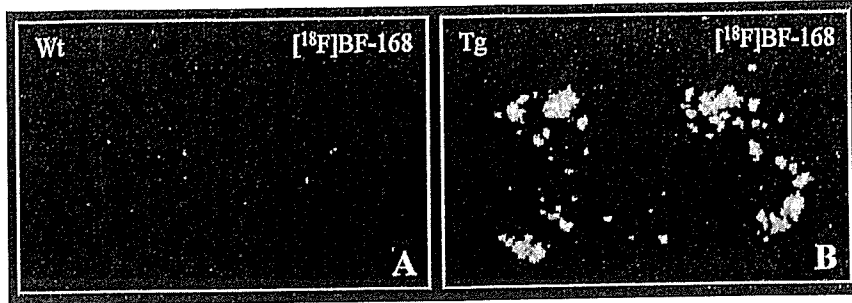


図 3. $[^{18}\text{F}]$ BF-168 静注 3 時間後の野生型マウス (A), APP トランスジェニックマウス (B) 脳切片のオートラジオグラフィ像

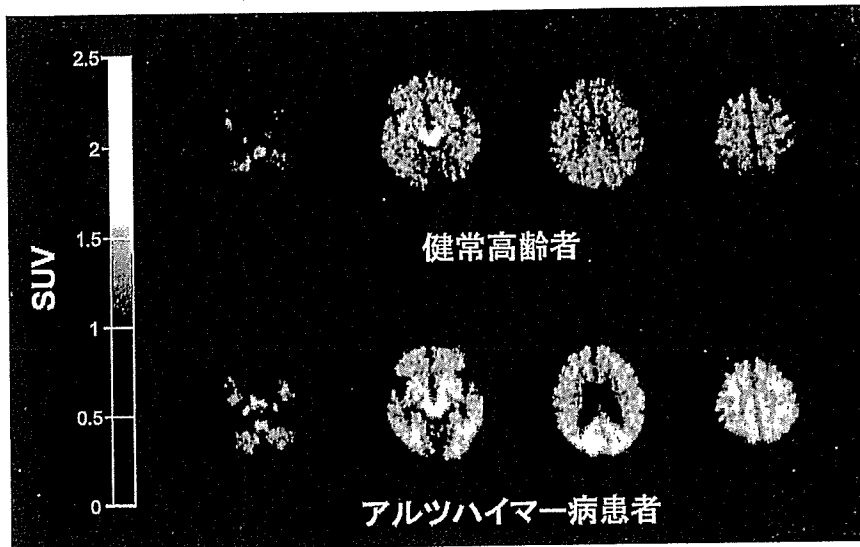
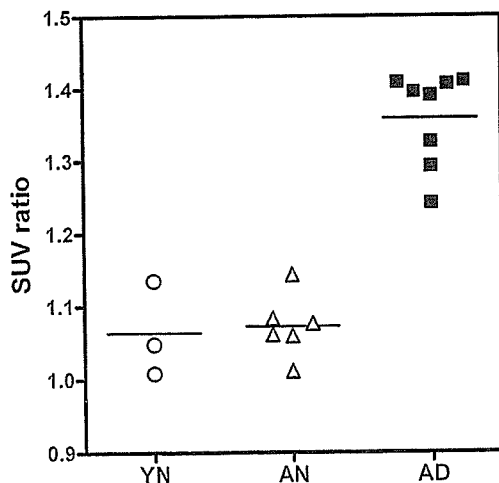


図 4. 健常高齢者およびアルツハイマー病患者における $[^{11}\text{C}]$ BF-227 PET 画像 (投与後 20 分から 40 分までの SUV 加算画像)



YN: 健康若年者、AN: 健康高齢者、AD: アルツハイマー病患者

図 5. $[^{11}\text{C}]$ BF-227-PET で計測された側頭葉における SUV 対小脳比 (SUV ratio)

イドイメージング用プロープの開発に着手し、アクリジンオレンジ誘導体の新規プロープ BF-108 を 2001 年に開発した⁶⁻⁷⁾。本プロープを AD の疾患動物モデルである APP トランスジェニックマウスに静脈内投与したところ、プロープが脳内に蓄積したアミロイド斑に選択的に結合したことから、プロープの有力な候補化合物ではないかと考えた。しかしながら、その後の検討の結果、PET プロープとして使用するには BBB 透過性が不十分であることが判明し、実用化を断念した。

筆者らはその後、化合物のスクリーニングをさらにすすめ、老人斑の画像化用プロープとしてベンゾキサゾール誘導体を、さらに神経原線維変化の画像化用プロープとしてキノリン誘導体を、それぞれ新たに見出した⁸⁻¹¹⁾。これらの化合物の多くは正常マウスにおける評価で BF-108 よりも優れた BBB 透過性を有していた。ベンゾキサゾール誘導体は $\text{A}\beta$ との高い結合親和性を持ち、AD 患者脳切片における老人斑との結合

性も良好であった。さらにプローブを AD の動物モデルである APP トランスジェニックマウスに静注投与したところ、プローブのアミロイド斑との選択的な結合を確認することができた (図 3)。一方、キノリン誘導体である BF-158 および BF-170 は神経原線維変化に対する高い結合選択性を示した。

老人斑検出用プローブの最適化合物である BF-227 は、PET プローブとして臨床で使用するのに十分な安全性を有していることが確認できたため、2005 年から BF-227 の ^{11}C 標識体の臨床評価を東北大学で開始した。AD 患者で本プローブを用いた PET 検査を実施し、健常高齢者の画像と比較した結果、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た (図 4)。また側頭葉領域における集積量を AD 患者と健常高齢者で比較したところ、両者を明瞭に鑑別することができた (図 5)。AD 患者で有意に集積上昇を示した領域は、病理学的研究で示されている Neuritic plaque の蓄積分布に近いことから、 ^{11}C BF-227 の脳内集積は比較的成熟した老人斑の蓄積量を反映していると考えられる。

3. 今後の課題と展望

以上で述べたように、これまでの研究から ^{11}C BF-227 を用いた PET 検査が AD 診断に有用であることを確認することができた。ただし、PET 検査における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、未だ十分な検証がなされていない。したがって今後、画像所見と死後の病理所見の対比を通じた検討を行うことが重要といえる。

^{11}C BF-227 は ^{11}C 標識プローブであることから、薬剤を合成可能な医療施設が限定される。また ^{11}C は半減期が 20 分と短いため、FDG で行われているような放射性医薬品としてのデリバリー供給も困難である。したがって、今後本検査を普及させるためには、 ^{11}C よりも半減期の長い ^{18}F で標識したプローブを実用化することが重要であり、その実用化へ向けた開発研究を現在進めている。

4. おわりに

AD の進行を抑制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。将来的には、アミロイドイメージング法を用いて AD の発症前診断を行うことが試みられるであろうが、その場合、正常

加齢に伴う老人斑の蓄積と、AD へ確実に進行する病的な老人斑蓄積をいかに区別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。

謝 辞

本研究を支援していただいた東北大学機能薬理学分野の谷内一彦先生、東北大学先進医工学研究機構の工藤幸司先生、東北大学老年科の荒井啓行先生、サイクロトロン RI センターの伊藤正敏先生、岩田錬先生、(株)ビーエフ研究所の澤田徹先生、その他多くの先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) Price, J.L., Ko, A.I., Wade, M.J. et al. (2001) Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 58, 1395-1402.
- 2) Shoghi-Jadid, K., Small, G.W., Agdeppa, E.D. et al. (2002) Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.*, 10, 24-35.
- 3) Klunk, W.E., Engler, H., Nordberg, A. et al. (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, 55, 306-319.
- 4) Verhoeff, N.P., Wilson, A.A., Takeshita, S. et al. (2004) In-vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with ^{11}C SB-13 PET. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.*, 12, 584-595.
- 5) Kung, M.P., Hou, C., Zhuang, Z.P. et al. (2002) IMPY: an improved thioflavin-T derivative for in vivo labeling of beta-amyloid plaques. *Brain Res.*, 956, 202-210.
- 6) Shimadzu, H., Suemoto, T., Suzuki, H. et al. (2003) 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.
- 7) Suemoto, T., Okamura, N., Shiomitsu, T. et al. (2004) In vivo labeling of amyloid with BF-108. *Neurosci. Res.*, 48, 65-74.
- 8) Okamura, N., Suemoto, T., Shimadzu, H. et al. (2004) Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain.

- J. Neurosci.*, 24, 2535-2541.
- 9) Okamura, N., Suemoto, T., Shiomitsu, T. et al. (2004) A novel imaging probe for in vivo detection of neuritic and diffuse amyloid plaques in the brain. *J. Mol. Neurosci.*, 24, 247-256.
- 10) Shimadzu, H., Suemoto, T., Suzuki, M. et al. (2004) 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.
- 11) Okamura, N., Suemoto, T., Furumoto, S. et al. (2005) Quinoline and benzimidazole derivatives: candidate probes for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 25, 10857-10862.

アルツハイマー病と関連疾患の診断
—その1世紀と今後—

アルツハイマー病と関連疾患の
画像診断 その未来

岡村 信行

はじめに

1970年代にX線CTが登場して以降、画像診断技術は目覚ましい進歩を遂げている。生体における『ブラックボックス』である脳の中身を覗き見る技術として、中枢神経系疾患における画像診断への期待は大きい。認知症診療において画像診断に求められるのは、①早期診断・鑑別診断に有用な診療情報が得られ、②解剖学的情報から個々人の病態が把握でき、また③経時的な追跡により進行の度合を客観的に評価できることであろう。現在の画像診断技術は概ねその要求を満たしつつあるが、軽度認知障害(M

CI)あるいはそれ以前の早期段階における診断においては、精度のさらなる向上が求められている。

アルツハイマー病の新しい画像診断法

認知症の最大の原因疾患であるアルツハイマー病(AD)の病態を考えた場合、神経細胞の脱落に先立って、アミロイドβ蛋白、タウ蛋白を主要構成成分とする老人斑、神経原線維変化という特異性の高い病理変化が現れる。したがってこれらの病理像を生体で検出することが、現状で考えられ得る最も理想的な画像診断法と

いえる。近年、βシート構造を形成した蛋白の脳内蓄積を非侵襲的に画像化するアミロイドイメージングと呼ばれる画像診断法が脚光を浴びている。アミロイドイメージングは、ADの

早期診断において、既存の診断法を上回る診断精度を有しており、無症候段階における進行予測、さらには脳内のアミロイドβ蛋白蓄積量を計測する新たな薬効評価系としての応用も期待されている新しい画像診断法である。

アミロイドイメージング技術の進歩

アミロイドイメージングでは、βシート構造に高い結合親和性を有する低分子化合物を放射性同位体で標識し、これをプローブとして用い、PETやSPECTといった核医学的手法により生体画像化する。PETやSPECTの空間分解能はミリ単位であることから、個々の老人斑を画像化することは困難であるが、プローブの集積量から老人斑の局所濃度を算出することはできる。これまでに開発されたアミロイドイメージング用プローブを表①に示した。この中で、現在最も広く使用されているプローブは6OH-BTA-1と呼ばれる化合物の¹¹C標識体で

① これまでに臨床応用されたアミロイドイメージング用プローブ

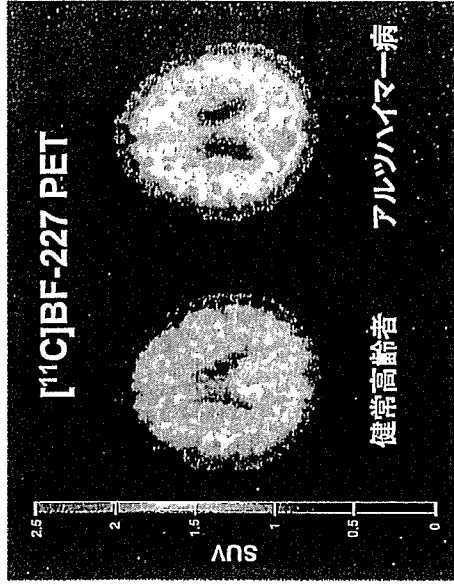
プローブ名	標識同位体	計測法
6OH-BTA-1 (PIB)	¹¹ C	PET
FDDNP	¹⁸ F	PET
SB-13	¹¹ C	PET
BF-227	¹¹ C	PET
IMPY	¹²⁵ I	SPECT

(932)

(933)

ある。米国ピッツバーグ大学のクラシク、マチス両博士によって開発されたことから、同プローブは Pittsburgh compound B (PIB) と命名された。PIBはアミロイドの検出用試薬として知られるチオフラビンTの誘導体であり、病理

② [¹¹C]BF-227 PET によるアミロイドイメージング (投与後20~40分のSUV加算画像)



健康高齢者(左)に比べて、アルツハイマー病患者(右)では、大脳皮質領域において [¹¹C]BF-227の顕著な集積が観察される。

断に有用である。アミロイドイメージング法の今後の課題として、発症前診断における有用性の検証、さらに剖検時の病理所見との比較を通じたPET画像の妥当性の検証が求められている。今後より多くの施設で本検査が実施できるよう、FDGのように¹⁸F標識化されたPET用プローブ、あるいは¹²³Iで標識したSPECT用プローブの市販化が計画されている。

コンフォメーション病のイメージング

先に述べたようにADではタウ蛋白の凝集物である神経原線維変化も脳内に蓄積する。またAD以外にも、ある特定の蛋白質が何らかの構造異常を生じて凝集体を形成し、その蓄積が神経変性をもたらす疾患(これらを総称してコンフォメーション病と呼ぶ)が数多く存在する。タウ、 α シヌクレイン、プリオン蛋白の凝集体もまた β シート構造を形成することから、老人斑への結合性の高い化合物の多くは、これら

染色によりAD脳内に蓄積した老人斑に選択的に結合する。このPIBを用いて、健康高齢者、AD患者を対象としてPET検査を実施すると、AD患者では前頭葉や頭頂葉などの大脳皮質でPIBの顕著な集積が見られる¹¹⁾。一方、健康高齢者の多くでは同領域での集積が見られないことから、この集積の差がアミロイド β 蛋白の蓄積量を反映していると考えられる。同一症例群で施行したFDG-PETよりもPIB-PETの方が、AD患者-健康者間での計測値のオーバーラップが少ないことから、PIB-PETは既存の画像診断法よりもADの検出精度に優れていることが示唆されている。筆者らもBF-227と呼ばれる独自のアミロイドイメージング用プローブを開発し、現在その臨床的有用性を検証している。BF-227の¹¹C標識体を用いてPET検査を実施した結果、大脳皮質領域でのプローブの集積がAD患者においてのみ観察され(図②)、PIBと同様、AD診

の凝集体に対しても結合性を持つ。また各凝集体に対する化合物の結合性にはバリエーションがあることも知られている。

例えば、PIBは老人斑に対する結合選択性が高いが、FDDNPと呼ばれる別のプローブは老人斑のみならず神経原線維変化に対しても高い結合性を持つ²⁾。また筆者らも、神経原線維変化に対する結合選択性が比較的高いと思われる化合物群を見出している³⁾。今後、タウ、 α シヌクレイン、プリオンの各々に対する結合選択性の高いプローブが臨床応用されれば、AD以外のコンフォメーション病に対する疾患特異性の高い画像診断法が実現するかもしれない。

今後実用化の期待される画像診断法

PET以外の計測法として期待されているのは核磁気共鳴(MR)を用いた方法である。分子イメージングにMRを用いる場合、検出感度の面ではラジオアイソトープを用いた手法に劣

るものの、放射線被曝を生じない点では有利である。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、MRでアミロイドイメージングを行うことが検討されている⁴⁾。また高磁場MR画像を用いて、老人斑を形態画像として可視化する試みもある。脳萎縮度を正確に把握することもMRイメージングに課された重要な役割である。現在開発中のPET/MR装置が実用化されれば、機能画像と形態画像を融合させた高精度のイメージングを簡便に実施できるようになる。

ただし計測技術が高度化するほど、機器導入や施設整備に多額のコストがかかり、最新の検査の実施が大規模な医療施設に限定されてしまうという問題点が生ずる。脳画像診断をより身近なものとするためには、超音波検査のように、比較的安価な機器を用いて、ベッドサイドでも容易に施行できるような検査が理想的である。その候補とされているのが近赤外光を用いた計

測法である。600 nmを超える長波長の蛍光は、生体中の水やヘモグロビンなどに対する吸収が少ないため、生体組織を容易に通過する。このような長波長の蛍光を持ち、老人斑への結合性の高いプローブが得られれば、プローブの投与後に体外から蛍光を検出することにより老人斑の脳内分布を計測することが原理的には可能である。実際に、動物実験レベルでは老人斑を非侵襲的に検出可能であることが確認されており⁵⁾、将来の臨床応用が強く期待されている。

(東北大学大学院医学系研究科

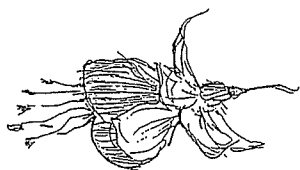
機能薬理学分野)

文献

- 1) Klunk, W.E., et al.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, 55, 306-319(2004)
- 2) Agdeppa, E.D., 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)

- 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)
- 4) Higuchi, M., et al.: 19F and 1H MRI detection of amyloid beta plaques in vivo. *Nat. Neurosci.*, 8, 527-533(2005)
- 5) 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)



薬価基準収載

GA0504-13


骨粗鬆症治療用ビタミンK₂剤

ビブラケ-カプセル 15mg

Glakay® (メナトトレノン製剤)


● 効能・効果・用法・用量及び禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元



エーザイ株式会社
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
<http://www.eisai.co.jp>

ヒューマンヘルスケア企業



habe

商品情報お問い合わせ先：エーザイ株式会社 お客様ホットライン室
☎0120-419-497 9～18時(土、日、祝日9～17時)

著者
権
皇

特集：分子イメージング

分子イメージング総論

福 田 寛 岡 村 信 行

BRAIN and NERVE

第 59 卷 第 3 号 別刷

2007 年 3 月 1 日 発行

医学書院



特集 ■ 分子イメージング

分子イメージング総論

An Introduction and General Remarks for Molecular Imaging

福田 寛¹⁾ 岡村 信行²⁾Hiroshi Fukuda¹⁾, Nobuyuki Okamura²⁾

Abstract

Molecular imaging is a visualization of quantity and dynamics of molecules to understand the process of gene regulation and physiological function of the proteins in living tissue or cells. Examples of the research include the development and application of fluorescent proteins, quantum dots, nanoparticles for optical imaging, micro bubbles for ultrasound, ferromagnetic compounds for MRI and radiopharmaceuticals for positron emission tomography (PET). PET is most promising in this field, because of its high sensitivity of the measurement and easy applicability to humans. In this general remark, the topics will be concentrated on molecular imaging with PET for the diagnosis of Alzheimer's disease (AD) in early stage.

¹¹C-MP4P (N-methylpiperidyl-4-propionate), is a probe for the measurement of acetylcholine esterase (AChE) activity in the human brain by PET. The AChE activities (k₃) in early onset AD measured with PET was low in hippocampus, amygdale and wide spread neocortex including parietal and temporal cortex compared to those in age-matched control. The results indicated that the decrease of AChE activities is preceded by the decrease of blood flow. One of the topics in this research field is an imaging of aggregated amyloid A β in the AD brain. Kudo et al, screened more than 2,600 compounds and found several good probes for amyloid A β imaging, including BF-168 and BF-227. Okamura demonstrated that BF-168 specifically bind to the amyloid plaques in the brain of a transgenic mouse (PS1/APPsw). Furumoto et al successfully labeled BF-227 with C-11, and clinical PET studies using ¹¹C-BF-227 is now ongoing at Tohoku University. Preliminary clinical study revealed that the compound accumulated in the tempo-parietal region of the brain in AD patient, although non-specific accumulation in the thalamus, basal ganglia and white matter was observed. The goal of this project is to detect AD at pre-clinical stage.

Key words : molecular imaging with PET, Alzheimer's disease, acetylcholine esterase, amyloid A β imaging

はじめに

分子イメージングという言葉は「生体内の分子の挙動を可視化」する技術、およびその応用研究を意味するが、実際にはかなり幅広い意味で用いられており、厳密な定義はないのが実情である。標識化合物を利用して生体の血流、代謝、受容体結合など、生体内分子の挙動を画像化する PET (positron emission tomography), あるいは SPECT (single photon emission computed tomogra-

phy) は、すべて広い意味での分子イメージング法といえる。一方、基礎生命科学、分子生物学の飛躍的な発展により遺伝子の発現、すなわちゲノムに始まる転写、翻訳、蛋白合成、生理機能発現までの一連の生命現象の流れを解明することが現代科学の本流となっており、これらの過程における遺伝子や蛋白など生体分子の量や機能、挙動を画像化する試みがなされている。後者が本来の意味での分子イメージングであろう。

米国においては、国を挙げてこの分野の研究を推進することを旨として、2000年に国立生体イメージング・生

1) 東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野 (〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4-1) Department of Nuclear Medicine and Radiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan
2) 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野 Department of Pharmacology, Graduate School of Medicine, Tohoku University

体工学研究所 (NIBIB: National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering) が設立された。この研究所の設立目的には、「物理学, 化学, 数学, 計算機科学, 工学に関する諸原理を統合して, 生物学, 医学, 行動学および健康について研究をすすめて基礎的学問を進展させ, 分子から器官にいたる知識を生み出し, 最終的には病気を予防, 診断, 治療し健康増進を行う」ことが掲げられている。このプロジェクトではさまざまな研究アプローチの中でも, イメージングが特に強調されている。また, 米国の国立癌研究所 (NCI: National Cancer Institute) では, 全米に5カ所, 生体分子細胞イメージングセンター (ICMIC: In Vivo Cellular and Molecular Imaging Center) を設立して, この分野の研究を推進している。

一方, わが国でも2005年度に, 放射線医学総合研究所および理化学研究所を中心として分子イメージング・プロジェクトがスタートした。放射線医学総合研究所では, PET 疾患診断研究拠点担当として, (1)次世代分子イメージング技術の研究開発, (2)精神・神経疾患のイメージング研究, (3)腫瘍イメージング研究を3本柱として研究を推進している。また, 東北大学も研究推進および人材育成の点で, 放医研と連携してプロジェクトを進めている。理化学研究所では, 創薬候補物質探索拠点担当として, PET を用いる分子イメージング用分子プローブの設計・機能評価・動態評価応用を通じて, 創薬プロセスの効率化・短縮を目指している。

さらに, このような分子イメージング研究の機運をとらえて2006年5月に「日本分子イメージング学会」が発足した(藤林会長, 福井大学)。米国に遅れること約5年であるが, ようやくわが国においても分子イメージング研究の幕が開いたといえる。分子イメージングは, 分子の挙動から見た生命現象の解明に大きな貢献が期待されているが, その最終的な目標は疾患の早期診断, あるいは臨床的な症状はないが疾患リスクの高い者の診断など, より予防医学的観点から, 感度と特異度の高いプローブを開発することである。

I. 分子イメージングの方法

分子イメージングを行うには, なんらかの方法で標識した分子プローブが必要である。用いる標識法, マーカーの種類, 測定・画像化原理によって大別すると, 蛍光色素あるいは蛍光人工粒子を用いる光イメージング法(蛍光イメージング), 放射性標識化合物を用いるPET法, 磁性化合物を用いるMRI法がある。本稿では, PETに

よるイメージングを中心に述べ, それ以外の方法については簡単に記すことにする。

1. PETによる分子イメージング

PETは ^{18}F (半減期110分), ^{11}C (半減期20分), ^{15}O (半減期2分)などの短寿命のポジトロン(陽電子)を放出する核種で標識した化合物を用いる, 核医学画像診断法の1つである。ヒトに応用できる分子イメージング技術であること, 多様な標識プローブの開発が可能であることから, 疾患病態解明, 診断・治療法の開発, 創薬における分子イメージング研究の手段として最も期待されている。

脳機能の画像化に関しては, PET研究の初期には血流(C^{15}O_2 , H_2^{15}O), 酸素代謝($^{15}\text{O}_2$), ブドウ糖代謝(^{18}F -フルオロデオキシグルコース)の測定が主であった。これらからの分子イメージングの方向性では, より特異的な分子挙動の画像化が求められている。このような方向性の試みとしては, 神経伝達物質の合成・放出・受容体との結合・分解・再吸収に関する情報の画像化, 遺伝子導入された遺伝子の発現情報の画像化, 標識 Anti-sense nucleotideを用いた遺伝子翻訳情報画像化¹⁾, 標識 aptamerを用いる分子構造特異的情報の画像化²⁾などがある。ここでは, アルツハイマー病(AD)の病態解明, 早期診断を目標とした研究を例に挙げて解説することにする。

1) ADの分子イメージングー脳内アセチルコリンエステラーゼ活性の画像化

ADの脳画像所見としては, 両側の頭頂葉, 側頭葉連合野の脳血流, ブドウ糖代謝が低下することが報告されてきた。Minoshimaら³⁾は, 解剖学標準化による画像統計解析を疾患診断に応用することにより, 健常者脳血流データベースの平均値と比べて有意に血流が低下(上昇)している部位を, 画素単位で抽出する方法を開発した。この方法を用いて非常に早期のADにおいて, 後部帯状回のブドウ糖代謝が低下することを報告している。

一方, ADでは大脳皮質あるいは海馬でコリン作動性神経の脱落が古くから報告されている。このことに着目したIrie(放射線医学総合研究所)ら^{4,5)}は, “脳内アセチルコリン分解酵素活性を測定する”目的で, ^{11}C -MP4P(N-methylpiperidyl-4-propionate)を世界に先駆けて開発した。この化合物はアセチルコリンの類似化合物で, その高い脂溶性のために血流に依存して脳内に取り込まれる。次いでアセチルコリンエステラーゼ(AchE)により加水分解されて, 脂溶性が低下して脳外への逆透過が

できなくなり、脳内にトラップされる。このような機序で組織にトラップされるものを代謝変換型トレーサと呼んでいる。Shinotohら^{6,7)}はADの程度を示すCDR (Clinical Dementia Rating) スコアが平均1.0, MMSE (Mini-Mental State Examination) スコアが平均18の早期発症のAD患者のAChE活性(k3)を測定した。その結果、年齢を合致させた健常老人と比較して、早期発症ADでは海馬、扁桃核、大脳新皮質の広範な部位でk3が低下していた。また、k3低下と認知機能の指標であるMMSEスコアの低下との間に相関がみられた。以上から、コリン作動系の機能がADの病態と深く関わっていることを示している。前述したように、早期のADの血流/ブドウ糖代謝の低下は後部帯状回、側頭葉、頭頂葉のみであり、他の皮質部位には及んでいない。早期ADでk3の低下が広範な皮質に及んでいることは、脳血流の低下に先立ってコリン神経機能が低下することを示しており、早期診断ができる可能性を示唆している。Fig. 1に代表的なAD患者の¹¹C-MP4PによるPET画像を示した。AD患者では海馬、扁桃核および大脳皮質の広範な部位、特に頭頂、側頭葉連合野の取り込みが低下していることがわかる。

一方、谷内、舟木らはAcE阻害剤であるdonepezil (reversible, non-competitive compound) を¹¹C標識した[5-¹¹C-methoxy] donepezilを開発した⁸⁾。In vitroでbinding studyを行いAcE活性部位に特異的に結合すること、非放射性donepezilによって特異的に結合がブロックされることを示した。また、ラットを用いた体内分布実験で、脳幹、線状体、小脳などAcE活性が高い部位の集積が高いことを示した。[5-¹¹C-methoxy] donepezilの脳への取り込みは、AcE酵素蛋白との親和性・結合能を示すことになり、先に述べたAcE活性を測定する¹¹C-MP4Pとは、厳密に言えば異なる。現在、東北大学において臨床研究が行われている。

2) AD患者の脳内βアミロイド沈着の画像化

本特集でも取り上げるが、最近のPETによるAD研究のトピックスは、βアミロイドイメージングであろう。ADの病因はいまだ不明であるが、現象的にはβアミロイド蛋白凝集物の異常沈着が、神経細胞の障害をもたらすと考えられている。しかし、臨床的ADの前段階と考えられているMCI (mild cognitive impairment) やごく軽度の認知症においても、病理学的にはすでに多数の老人斑や神経原線維変化が観察されることが知られており、これらの変化が相当程度進行した段階で、初めて臨床的ADが発症すると考えられる。そこで、凝集・沈着

し始めたβアミロイド蛋白(βシート構造を有するアミロイド)を臨床的な症状が出現する前に検出して早期診断を行うというのが、この研究の目指すところである。またβアミロイドのイメージングが可能となれば、現在開発が進められているβアミロイド凝集物を分解する、治療薬剤の効果を直接ヒトで確認できることになる。

工藤らは、BF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を目的として、2,600種に及ぶ候補化合物のスクリーニングを行った⁹⁾。その結果、いくつかの有望な化合物が見出されている。BF-168はその1つであるが、Okamura, Araiらにより、そのβアミロイドイメージングプローブとしての有効性に関するin vitroおよび実験動物レベルでの結果が報告されている¹⁰⁾。βアミロイドを発現する遺伝子を導入したマウス(PS1/APPsw)の脳内に沈着したβアミロイドにこの化合物は集積しており、免疫染色により可視化されたβアミロイドの分布と一致していた。また、この化合物の¹⁸F標識体を用いたオートラジオグラムにより、¹⁸F-BF-168の放射能分布とThioflavin-sの集積部位・程度(蛍光強度)と極めて良い相関があることを示した。工藤らは、この化合物よりもさらに優れた特性を持つ化合物をいくつか見出している。東北大学では新規βアミロイドイメージングプローブであるBF-227の標識合成法の確立(古本、岩田ら)、および前臨床試験を経て、2005年に臨床応用を開始した。Fig. 2に¹¹C-BF-227による健常老人およびAD患者の¹¹C-BF-227によるPET像を示した。健常者でも白質および視床、基底核に非特異的集積がみられるが、AD患者では頭頂葉、側頭葉に¹¹C-BF-227集積がみられる。米国において先行的に臨床研究が行われている¹¹C-PIB¹¹⁾とはやや異なった脳内分布を示しており、MCIなどの早期診断につながるかどうか、今後の研究の展開に期待が持たれるところである。

3) 分子イメージング用PET装置の開発

¹⁸F-フルオロデオキシグルコース(FDG)を用いるPET癌診断の普及により、欧米各国をはじめわが国においてもPET施設数が急速に増大している。このような背景を受けて、各PET装置メーカーの開発意欲は高く、これまでLSO, GSOなどの新しい検出器(結晶)を用いた三次元データ収集専用のPETが開発されてきた。しかし、これらの装置はほとんどFDG-PET癌診断に特化した装置であり、分子イメージングにとって必ずしも最適とはいえない。これからの分子イメージングでは、さらに分解能の高い装置、定量性の高い装置が要求される。放射線医学総合研究所の村山らを中心に、DOI(depth of

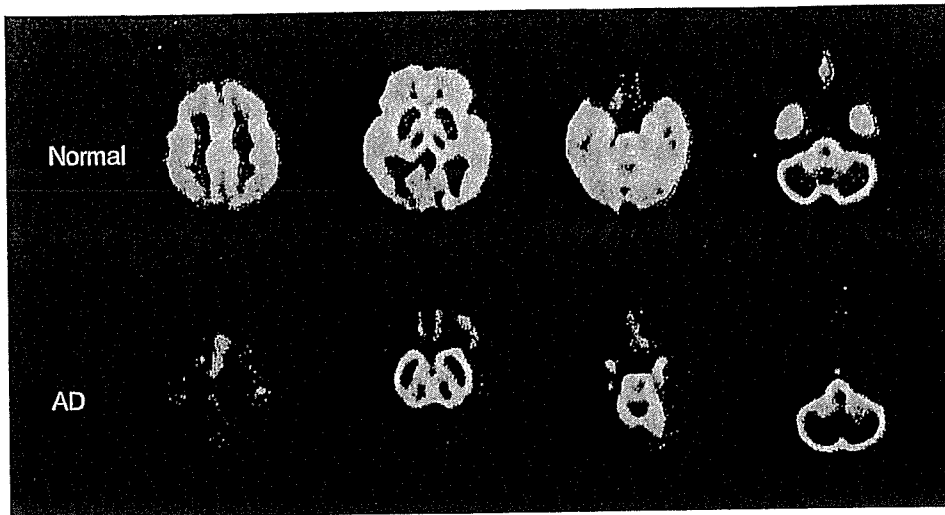


Fig. 1 ^{11}C -MP4P による健康高齢者および AD 患者の PET 像
〔篠遠 仁博士（旭神経内科病院）のご提供による。〕

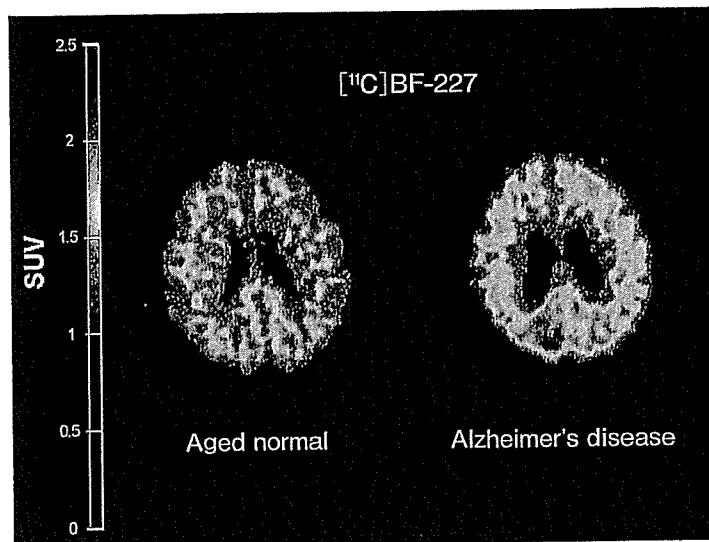


Fig. 2 ^{11}C -BF-227 による健康人(左)とアルツハイマー病患者(右)の PET 像

interaction) 方式の検出器を用いた次世代 PET の開発が行われており、人体用頭部専用試作機が完成している¹²⁾。通常の PET 装置では、感度を向上させるために光子入射方向に細長い結晶を配置している。このため、斜め方向から入射した光子に対して、位置分解能が著しく劣化するという欠点を持っており、視野の中心部に比べて周辺部での分解能が劣化する。DOI 方式では、深さ方向に複数の結晶を重ねてあり、どの深さで光子を検出したか弁別できる方式で、斜め方向から入射した光子は表層にある結晶とは相互作用せず、深い位置にある結晶に入射することになる。この方式により視野全体で中心

部と同じ分解能を得ることができる。

また、東北大学石井らは、半導体検出器 (CdTe) を用いた PET の開発を行っている。半導体サイズを小さくでき、効率的に集積できること、エネルギー分解能が良いことなどの特性を生かして、分解脳 1 mm 程度の PET 装置の開発を目指している。現在、動物用の試作器を制作して開発を進めている。

2. PET 以外の分子イメージング法

これまで GFP (green fluorescent protein) 発現遺伝子をレポーター遺伝子として組み込むことによる目的遺伝

子発現の可視化、蛍光プローブを組み込んだ1分子イメージングによる分子挙動のダイナミクス解析など、光イメージングは分子生物学の発展に大きく貢献してきた。この分野への期待は大きく、現在、米国NIH (National Institutes of Health) では分子イメージングに関する大型研究資金が多数採択されている。人体応用を目指したプローブとしては、MRイメージング用ナノカプセル、 MFe_2O_4 付加ポリマーミセルによるMRI用プローブ、蛍光セラミックナノプローブ、超音波用プローブ、遺伝子レポータープローブなどの開発などがある。また、細胞イメージング用としては、金属ナノクラスターによるQuantum dotによる1分子イメージング、新規光イメージング用プローブのライブラリーによる網羅的探索などがある。

この分野では、光学検出系装置の開発も重要で、さらに空間分解能および時間分解能が高い装置が求められている。理化学研究所のグループは、ナノメートルサイズの金属円柱で作成した新型レンズにより、光の波長の限界を超えた分解能を持つ顕微鏡の開発に成功している¹³⁾。

最 後 に

PETを用いたADの研究を例として、分子イメージングの概要を述べた。PETは測定感度が他の方法に比べて高いこと、ヒトに応用できるイメージング法であることから、この分野の中心的な方法論として今後もその重要性・優位性は変わらないと筆者は考えている。しかし、光イメージング、MRI、超音波などのための分子プローブやbiomarkerの開発に、米国では集中的に研究予算が投下されており、大きな発展が予想される。

謝 辞

本稿で示したPETによる β アミロイドイメージングは、工藤幸司、古本祥三(東北大学先進医工学研究機構)、荒井啓行、谷内一彦(同医学研究科)、岩田 錬、田代 学(同サイクロトロンラジオアイソトープセンター)博士らによる、東北大学分子イメージングプロジェクトの成果である。

文 献

1) de Vries EFJ, Vroegh J, Dijkstra G, Moshage H, Elsinga PH, et al: Synthesis and evaluation of a fluorine-18 labeled antisense oligonucleotide as a

potential PET tracer for iNOS mRNA expression. Nucl Med Biol 31: 605-612, 2004

2) Hicke BJ, Stephens AW, Gould TY, Chang YF, Lynott CK, et al: Tumor targeting by an aptamer. J Nucl Med 47: 668-678, 2006

3) Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, et al: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. Ann Neurol 42: 85-94, 1997

4) Irie T, Fukushi K, Akimoto Y, Tamagami H, Nozaki T: Design and evaluation of radioactive acetylcholine analogs for mapping brain acetylcholinesterase (AChE) *in vivo*. Nucl Med Biol 21: 801-808, 1994

5) Irie T, Fukushi K, Namba H, Iyo M, Tamagami H, et al: Brain acetylcholinesterase activity: Validation of a PET tracer in a rat model of Alzheimer's disease. J Nucl Med 37: 649-655, 1996

6) Iyo M, Namba H, Fukushi K, Shinotoh H, Nagatsuka S, et al: Measurement of acetylcholinesterase by positron emission tomography in the brain of healthy controls and patients with Alzheimer's disease. Lancet 349: 1805-1809, 1997

7) Shinotoh H, Namba H, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, et al: Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease: A positron emission tomography study. Ann Neurol 48: 194-200, 2000

8) Funaki Y, Kato M, Iwara R, Sakurai E, Tashiro M, et al: Evaluation of the binding characteristics of [5-¹¹C-methoxy] Donepezil in the rat brain for *in vivo* visualization of acetylcholinesterase. J Pharmacol Sci 91: 105-112, 2003

9) 工藤幸司: 痴呆症の画像診断のためのプローブの開発研究, 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構研究支援事業「痴呆疾患・治療薬開発のための基盤的研究」, 株式会社ビーエフ研究所, pp239-271, 2004年6月15日

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

11) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, et al: Imaging of brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol 55: 306-319, 2004

12) 棚田修二, 村山秀雄(編): 平成17年度次世代PET装置開発研究報告書, 2006年, 3月.

13) Ono A, Kato J, Kawata S: Subwavelength optical imaging through a metallic nanorod array. Phys Rev Lett 95: 267-407, 2005

BRAIN MEDICAL

別刷

(株)メディカルレビュー社

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 イトーピア湯島ビル
Tel. (03)3835-3041 Fax. (03)3835-3040

プリオン病の治療

10

—その現状と展望—

逆瀬川裕二 堂浦克美

SAKASEGAWA Yuji, DOH-URA Katsumi/東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白質分子解析分野

プリオン病は、いまだ有効な治療法がない、発症すると確実に死に至る進行性の神経変性疾患である。現在、プリオン本体およびその感染のメカニズムについて急速に理解が進んでいるが、治療薬・治療法についてはいまだ有効なものが見出されていない。英国を中心に欧州で新たに出現した変異型クロイツフェルト・ヤコブ病は、現在小康状態にあるものの、血液製剤を介して二次感染の可能性も考えられている。プリオン病の発症前での診断・検査法、そして予防薬・治療薬の早急な開発が求められている。

はじめに

プリオン病あるいは伝達性海綿状脳症(transmissible spongiform encephalopathy; TSE)は進行性の神経変性疾患であり、有効な治療法が確立されていない現在、治療不可能の致死性の難病となっている。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease; CJD)を代表とするヒトプリオン病は、年間100万人に1人の割合で発症し、その多くのものは数週間から数ヶ月で急激に症状が進行し、死に至る。発症すると、脳内に海綿状の神経変性ととともにプリオンと呼ばれる感染性を持つ蛋白質(PrP^{Sc})の蓄積を生じる。ヒトプリオンが実験動物へと感染し得ることは以前よりよく知られていたが、1980年代に英国を中心に蔓延していた牛海綿状脳症(bovine spongiform encephalopathy; BSE)が、1996年、ヒトへも経口感染し、

新たなヒトプリオン病、変異型CJDを引き起こすことが報道されると、欧州全体を巻き込んだ大きなパニックを引き起こした。わが国でもBSE感染牛が2001年に発見され、2005年には英国旅行者の邦人1人が変異型CJDであることが確認された。また、米国や日本ではプリオンに感染した硬膜などの生体材料の移植によって医原性CJDが発生し、特にわが国では対策の遅れもあり、100人を超える症例が報告され、薬害ヤコブ病として大きな社会問題となっている。

現在、プリオン病に対する理解が進み、また感染防止対策がうまく機能していることもあり、BSEや変異型CJDの発生は小康状態あるいは減少へと転じている。しかし、発症していないにもかかわらず感染性を有する、いわゆるキャリアの存在と、血液製剤を介した変異型CJDの二次感染の例が報告され、今後、変異型CJDの発生が拡大していく可能性も出てきた。

Key words

プリオン病
クロイツフェルト・ヤコブ病
治療
予防

近年、プリオン病の基礎研究や治療薬のスクリーニング・検出技術に大きな進展があり、いくつかの薬剤についてはすでに臨床試験にて検討されているが、有効なプリオン病予防薬および治療薬の開発までには至っていない。

1 プリオン病とは

プリオン病は通常のウイルスや細菌の感染とは異なり、プリオンと呼ばれる蛋白質によって感染が引き起こされる¹⁾。プリオンはプロテアーゼや高熱に耐性を持つ、不溶性の異常感染型プリオン蛋白(PrP^{Sc})である。生体には同じアミノ酸配列からなる正常プリオン蛋白(PrP^C)と呼ばれる膜蛋白が存在する。これらの蛋白質の高次構造(コンフォメーション)は大きく異なり、PrP^{Sc}はβシートに富み、アミロイドと呼ばれる不溶性の多量体を形成するが、PrP^Cはαヘリックスに富む可溶性の単量体として存在する。ヒトにおいては、特定のアミノ酸置換や挿入を持つPrP^C変異体が知られており、PrP^{Sc}の感染の有無にかかわらずプリオン病を自然発症する(遺伝性プリオン病)。外科手術などの医療行為よりPrP^{Sc}に汚染された生体材料より感染する場合もある。しかし、ヒトプリオン病の8割は孤発性であり、その原因は不明である。動物実験では、感染体と同じアミノ酸配列を持つPrP^Cを導入することや、PrP^Cを過剰発現させることによって、感染しやすくなることが知られている。プリオン病は、人

獣共通感染症として知られるが、PrP^{Sc}と同じアミノ酸配列を持つPrP^Cを発現させることによって、異なる種間の感染をより簡単に成立させることも可能になっている。PrP^C、PrP^{Sc}以外の宿主因子の存在も指摘されているが、現在のところ不明である。PrP^Cの存在はプリオン感染の成立だけでなく、神経変性にも必須であり、感染に付随する神経変性の原因は脳、神経に蓄積するPrP^{Sc}というよりも、PrP^CからPrP^{Sc}へと構造変換する過程で生じるという説が有力である。

2 治療薬スクリーニング法の開発

プリオン病の治療薬の開発には、プリオン持続感染培養細胞を用いてPrP^{Sc}の産生量を測定するアッセイ法と、プリオンを接種したハムスターやマウスの潜伏期の長さを指標にしたアッセイ法が主に用いられている。最近になって、酵母プリオンを用いた方法や、*in vitro*で起こるPrP^CからPrP^{Sc}様のプロテアーゼ耐性産物を測定する方法も開発され、治療薬スクリーニングに利用されている。

培養細胞を用いる方法²⁾は、多数の検体を安価に迅速に処理することが可能である。最近では、サブクロニングによって高いプリオン感染能を持つ細胞を使用し、さらにメンブレンフィルターに転写することによって、多検体を迅速に定量的に測定できるように改良されている³⁾。しかし、培養細胞で認められた治療効果が、動物実験で

は必ずしも再現できない場合が多く、多検体からの一次スクリーニングとして使用されることが多い。

動物を用いたバイオアッセイは、感染価をエンドポイント希釈することによって発症を指標に測定する方法(IC₅₀)や、感染価と潜伏期の長さが反比例関係にあることを利用して感染価を測定する方法を用いて、感染価を推定することができる。これまで開発されたプリオン検出系の中で最も感度が良いことが知られているが、確定するのに時間と費用がかかることが欠点である。ハムスターを用いたバイオアッセイ⁴⁾は、プリオン仮説の提唱者である Prusiner によって採用され、プリオンの精製の際に使用された。このハムスターを用いたバイオアッセイは、最短60日で感染を検出できるバイオアッセイであったが、PrP^Cを過剰発現するトランスジェニックマウスの開発によって、ほぼ同等に潜伏期を短縮することに成功している。加えて、PrP^{Sc}と同じアミノ酸配列を有するPrP^Cを発現するように作製されたトランスジェニックマウスによって、種の異なるプリオン感染も再現できるようになった。また、腹腔内にプリオンを接種後、感染初期にPrP^{Sc}の蓄積が認められる脾臓中のPrP^{Sc}の産生を測定することによって、感染を30日で検出することも可能になっている⁵⁾。

その他に、[PSI+]や[URE3]という酵母プリオンを用いたスクリーニング系⁶⁾や、PrP^CとPrP^{Sc}の相互作用を蛍光相関分光法を用いて測定するハイスループットスクリーニング法⁷⁾や、

表面プラズモン共鳴法による PrP^Cとの相互作用を利用したスクリーニング法⁹⁾が新たに開発されている。

3 高感度プリオン検出法の開発

PrP^{Sc}の検出法には、プロテアーゼ処理によって混在する PrP^Cを除去し、プロテアーゼ耐性の PrP^{Sc}をメンブレンあるいはプレート上で免疫化学的に測定するウェスタンブロット法や ELISA 法が従来使用されてきた。その後、PrP^{Sc}に特異性を持つポリマーでコーティングしたプレートを用いる ELISA 法や、コンフォメーションを認識する抗体を用いた ELISA 法 (CDI 法)⁹⁾など、プロテアーゼ処理を省略した検出法も開発されている。また、PrP^{Sc}との相互作用によってコンフォメーション変化を起こし、蛍光を発するよう工夫されたペプチドを用いた高感度検出法や、DNA の増幅に使われている PCR 法によく似た原理によって *in vitro* で PrP^{Sc}を増幅すると

いう検出法 (PMCA 法)¹⁰⁾など、新しい原理による検出法も開発されている。PMCA 法は、PrP^{Sc}からなる凝集体がある条件下で PrP^Cを重合して、より大きな PrP^{Sc}凝集体を形成することを利用している。一定時間ごとに超音波処理と重合反応を繰り返すことにより PrP^{Sc}を増幅するという方法で、これまで最も感度の良かったバイオアッセイをしのぐ感度を有しており、ごく低濃度の PrP^{Sc}の検出などにおいて、現在最も高感度の測定法となっている。現在のところ、増幅できるプリオンは限定されるなど、まだ克服すべき点があるが、反応の自動化も完了しており、血液や尿など低濃度のプリオンを含む試料の高感度検出とプリオン病の早期発見への応用に期待されている。

4 プリオン病の治療薬候補

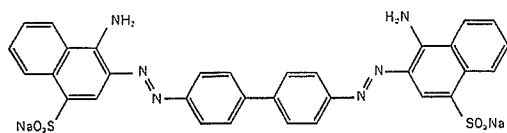
プリオン病の治療薬候補として、多くの薬剤、化合物が報告されている。最近になって、さまざまなアッセイ系

によってこれまでスクリーニングされたプリオン病予防薬・治療薬について体系的に検討された結果が、Brain 誌に報告されている¹¹⁾ので参照されたい。

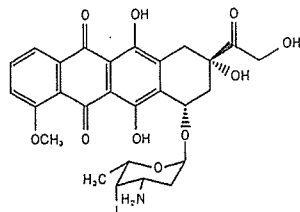
- ①アミロイド結合性を持つ Congo red¹¹⁾,
- ②抗アミロイド活性を持つ抗癌剤ヨロドキシソルビシン (4'-deoxy-4'-iododoxorubicin ; IDOX)¹²⁾とその構造類似体のテトラサイクリン (tetracycline)¹³⁾,
- ③抗ウイルス薬からスクリーニングによって見出されたアンフォテリシン B (amphotericin B ; AmB)¹⁴⁾などのポリエン系抗生物質,
- ④アミロイド結合性を持つペントサンポリサルフェート (pentosan polysulfate ; PPS)¹⁵⁾などのポリアニオン誘導体,
- ⑤アミロイドなどの β シート構造を破壊するペプチド¹⁶⁾,
- ⑥蛋白質と結合し、立体構造に変化を与えるポルフィリン (porphyrin) などのテトラピロール類¹⁷⁾,
- ⑦特定の構造を持つトランスフェクシ

表 1 プリオン病治療薬候補

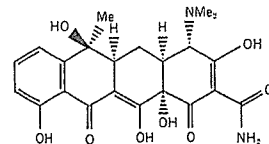
プリオン病治療薬候補化合物	化合物名	発見の経緯, 化合物の特徴
アミロイド結合性化合物	Congo red	アミロイド結合性
四環系化合物	IDOX, テトラサイクリン	抗癌剤, 抗アミロイド活性
ポリエン系抗生物質	アンフォテリシン B	抗ウイルス薬よりスクリーニング
ポリアニオン系化合物	ペントサンポリサルフェート	同上
β シート破壊ペプチド	iPrP13	アミロイド構造の破壊
テトラピロール系化合物	FeTSP	蛋白質構造変化促進, Congo red 様構造
ポリアミン化合物	PAMAM	トランスフェクション試薬, 抗プリオン作用
三環系化合物	キナクリン, クロルプロマジン	抗マラリア薬, 抗精神病薬, BBB 透過
抗体, 免疫賦活剤	抗 PrP 抗体 6H4, D18	PrP ^C への結合
その他	メマンチン, フルビルチン	NMDA 受容体アゴニスト, 抗神経細胞死



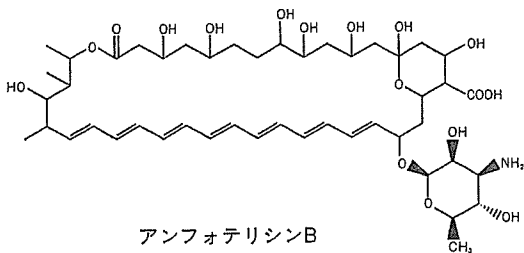
Congo red



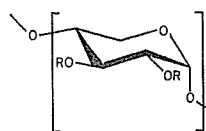
ヨードキソルピシン



テトラサイクリン



アンフォテリシンB

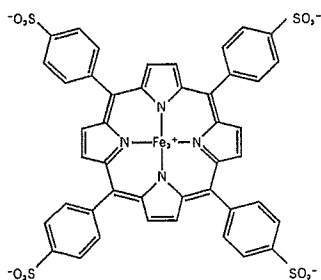


ペントサンポリサルフェート
(R=SO₃Na, n=12)

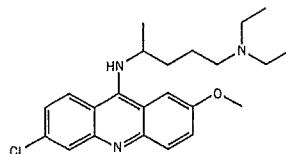
PrP^{115A} AA AG AV V¹²²

iPrP13 DAPAAPAGPAVPV

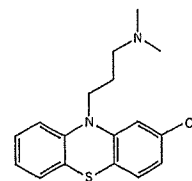
βシート破壊ペプチド



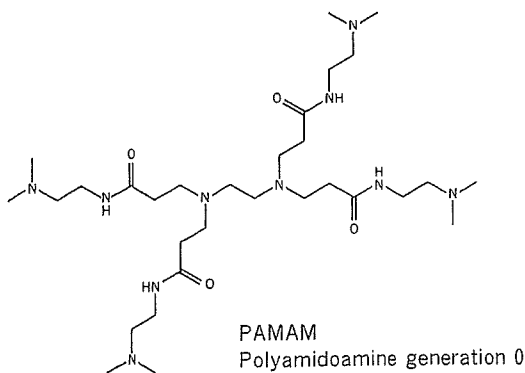
FeTSP
Iron(III) meso-tetra (4-sulphonatophenyl) Porphine



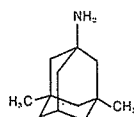
キナクリン



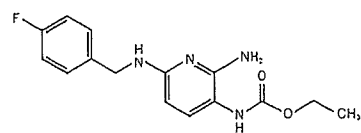
クロルプロマジン



PAMAM
Polyamidoamine generation 0



メマンチン



フルビルチン

図1 ろまざまなプリオン病治療薬

オン試薬が抗プリオン活性を示すことから見出された分岐性ポリアミン、
⑧抗プリオン蛋白抗体¹⁰⁾、
⑨血液脳関門(BBB)を透過する既存の治療薬からスクリーニングにより見つかった抗マラリア薬キナクリン(quinacrine)¹⁸⁾や抗精神薬クロルプロマジン(chlorpromazine)¹⁹⁾など、
⑩神経細胞死を抑制する薬剤からNMDA受容体拮抗薬メマンチン(memantine)²⁰⁾や中枢性鎮痛薬フルピルチン(flupirtine)²⁰⁾などがある(表1, 図1)。これらのなかで、実際に患者に応用されている薬剤および化合物には、AmB, PPS, キナクリン, フルピルチンなどがある。本稿では、キナクリン, PPSおよびフルピルチンについて解説する。

キナクリンは、長年にわたって抗マラリア薬として広く使用されてきた薬剤であり、安全性も高いことから、米国, フランス, 英国などにて臨床研究が進められている。わが国においても孤発性CJD 22例, 医原性CJD 5例, 遺伝性プリオン病4例の計31例の症例に対し, 300 mg/dayを経口, あるいは経管投与にて12週間の連続投与というプロトコルで臨床研究が行われた。その結果, 12例で覚醒度や自発語, 注視など, 臨床症状に一過的な改善が認められたが(効果が認められた例: 孤発性9例, 医原性2例, 遺伝性1例), その後, 効果は消失した。16例に肝機能障害や溶血性貧血などの重大な副作用が認められ, より毒性の低い塩酸キニーネに変更されたが, 持続的な薬効を保つことと副作用を抑

えることが困難であった²¹⁾。

PPSについては, 英国を中心に13例の治療が行われてきた。わが国では福岡大学にて臨床試験が行われている²²⁾。PPSはBBBを透過しないため, 微量注入器具を用いて脳室内へ連続投与することが検討され, 動物実験では脳内接種後10日からの投与で173%, 30日からの投与で93%の潜伏期の延長が認められた¹⁵⁾。本薬剤は, 2003年, 英国において1例の変異型CJD患者にて臨床研究が開始されたが, 脳の萎縮の進行は止まらなかったものの副作用は認められず, 臨床症状は落ち着いており, 現在まだ経過を観察中である。わが国でも, さまざまなプリオン病患者で臨床研究が開始されており, その効果と副作用について解析が進められている²³⁾。PPSを用いた脳室内持続投与療法は, 英国や日本以外の国でも開始され, 全世界で20例近い患者に実施されており, 現在最も期待されている治療法のひとつといえる。今後, 最適の治療プロトコルの完成と, 臨床症状の改善が判断できる症例での検討が求められる。

フルピルチンは, 非オピオイド系の中枢性鎮痛薬として臨床で用いられてきたが, 細胞培養実験などから神経細胞死を抑制する効果が再発見されて以来, 神経変性疾患への治療に応用されるようになってきた。CJD患者については, 28名の患者において二重盲検試験として臨床試験が行われた²⁴⁾。その結果, フルピルチンはCJDの認知機能の低下を有意に抑制したものの, CJDの進行を抑制することはできな

かった。

おわりに

プリオン病は通常の細菌やウイルスなどを介した感染症と異なり, 感染してからの潜伏期が長く, 発症直前まで感染の有無を知ることができない。加えて, 急速に進む神経変性を治療していくことは非常に難解な問題となっている。末梢から中枢神経への感染を予防することは, 現在開発されているいくつかの薬剤でも可能と思われるが, それには発症前に治療を開始することが必須であり, 現在のところ, 医原性プリオン病や遺伝性プリオン病など, 将来発症する可能性のある人には応用することができるものの, 実際的ではない。MRI拡散強調画像や脳脊髄液中の14-3-3蛋白質などが神経変性初期の診断の助けになることが報告されているが, より早い時期での診断のためのマーカーの検索や検出法の開発が求められている。血液や尿中のPrP^{Sc}の高感度検出は, 感染初期あるいは発症初期の検出法となるかもしれない。従来, PrP^{Sc}が神経変性の原因と考えられていたが, いくつかの実験から, PrP^CあるいはPrP^CからPrP^{Sc}に変化する中間体が神経変性を引き起こすとの仮説が提唱されている。必ずしもPrP^{Sc}の増殖を防げなくとも, 神経変性のメカニズムを明らかにし, 神経変性の進行を抑制する薬剤の探索や治療法を開発することは, プリオン病の治療法のひとつのゴールでもある。こちらの展開にも期待したい。