

(Table 4) Contd....

Compound No		Frame-work	R _a	R _b	Ki (nM)	Log P _{oct}	Amyloid sample	Ref
125		H	NH ₂	NH ₂	9.0 ^c , 375 ^d	-	AD-BH	[142]
126		H	NHCH ₃	NHCH ₃	7.5 ^c , 122 ^d	-	AD-BH	[142]
127		H	NH ₂	NHCH ₂ CH ₂ F	12 ^c , 217 ^d	-	AD-BH	[142]
128	(BF-108)	I	CH ₂ CH ₂ F	-	135 ^e	3.01	Aβ ₄₀	[144]
129		J	NHCH ₃	-	22.6 ^c , 30.0 ^d	2.15	Aβ ₄₀ , Aβ ₄₂	[149]
130		J	N(CH ₃) ₂	-	13.2 ^c , 15.6 ^d	2.69	Aβ ₄₀ , Aβ ₄₂	[149]
131		J	OCH ₃	-	29.0 ^c , 38.3 ^d	2.41	Aβ ₄₀ , Aβ ₄₂	[149]
132		J	OH	-	72.5 ^c , 77.2 ^d	1.92	Aβ ₄₀ , Aβ ₄₂	[149]
133		K	OH	I	9.37	0.94	Aβ ₄₀	[151]
134		K	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H	0.07	1.84	Aβ ₄₀	[151]
135		L	Br	CO	16.5	-	Aβ ₄₀	[140]
136		L	Br	CH ₂	0.85	-	Aβ ₄₀	[140]
137		L	I	CH ₂	0.92	2.46	Aβ ₄₀	[140]

^a Kd value (nM) for high-affinity binding site of Aβ₄₀ aggregates. ^b Kd value (nM) for low-affinity binding site of Aβ₄₀ aggregates. ^c Ki value for Aβ₄₀ aggregates. ^d Ki value for Aβ₄₂ aggregates. ^e IC₅₀ value for Aβ₄₀ aggregates determined by fluorometric ThT method.

clearly indicated specific binding to amyloid plaques in AD brain tissue sections [133]. These results suggest that [¹¹C]BF-227 is a promising radioligand for the imaging of Aβ plaques.

5.7. DDNP Derivatives

The compound 2-(1-(6-(dimethylamino)naphthalen-2-yl)ethyldiene)malononitrile (DDNP) is a neutral and lipophilic fluorescent probe that is sensitive to solvent polarity and viscosity [134]. Barrio and co-workers applied a fluorinated derivative of DDNP (98, FDDNP, see Framework E in Fig. (4)) as a PET radioligand for imaging AD brain pathology [135-137]. Fluorescent staining of AD brain sections revealed that FDDNP intensely labels the dense core and diffuse plaques, and faintly labels NFTs. Fluorescence titration assays of FDDNP indicated a high binding affinity for Aβ aggregates (Kd: 0.12 (high), 1.86 (low) nM) [136]. Competition assays with [¹⁸F]FDDNP against CR and ThT indicated that the binding site for FDDNP on Aβ aggregates is different from those of CR and ThT [138]. High binding affinity was also ascertained by a radiobinding assay using [¹⁸F]FDDNP and AD brain homogenates (Kd: 0.75 nM) [137]. Data on the brain uptake of [¹⁸F]FDDNP in small animals (mouse, rat) have not yet been reported.

5.8. Miscellaneous Derivatives

Currently, a variety of molecular frameworks have been applied to the development of amyloid imaging agents. In addition to the above-mentioned amyloid ligands, Kung and co-workers have reported other types of amyloid ligands, including derivatives of fluorene, biphenyl thiophene, and biphenyltriene, represented as Frameworks L, G, and H, respectively, in Fig. (4). A preliminary study of the structure-activity relationship of fluorene derivatives (135-137) demonstrated that some derivatives had a high binding affinity for Aβ aggregates [139,140]. However, a biodistribution study using [¹²⁵I]137 indicated moderate brain uptake and slow brain clearance.

Based on the successful development of stilbene derivatives for amyloid imaging, Kung and co-workers have focused on the highly

conjugated biphenyl derivatives as candidate amyloid imaging agents. To build a highly conjugated structure between two phenyl rings, they replaced the double bond in stilbene-based probes with thiophene, which can be considered as a diene in an *s-cis* conformation. These derivatives carrying at least one hydroxy or primary/secondary amino group in the phenyl ring (114-123) showed effective binding affinities for AD brain homogenates [141]. Further study to develop PET amyloid imaging agents based on these derivatives is currently under way. Another group of highly conjugated derivatives, biphenyltrienes (124-127), exhibited not only high affinities for the IMPY binding site on the Aβ aggregates, but also moderate affinities for the IMSB binding site [142].

Kudo and co-workers have reported that acridine orange and its derivative (128, BF-108) show potent binding to Aβ aggregates, and fluorescently label NPs and NFTs in AD brain sections [143,144]. However, a biodistribution study of [¹⁸F]BF-108 displayed unfavorably slow and low brain uptake in normal mice.

As a new approach to the development of amyloid imaging agents, natural product-based radioligands have been explored. Flavones and curcumin have been demonstrated to inhibit the formation and extension of Aβ fibrils, and to destabilize preformed Aβ fibrils [145-147]. These results imply that flavones and curcumin could have potential for binding to Aβ fibrils. Indeed, curcumin was recently shown to fluorescently label Aβ plaques in AD brain sections [148], indicating its binding potency to Aβ fibrils.

Ono and co-workers clarified that iodinated flavone derivatives ([¹²⁵I]129-[¹²⁵I]132) possess high binding affinities for Aβ aggregates; stain NPs and NFTs in AD brain sections; and show good brain uptake and clearance in mice [149]. A notable finding in their study is that the flavone derivatives may have a unique binding site on Aβ aggregates that is different from those of ThT and CR. Since these binding profiles, including NFT staining, of the flavone derivatives are fairly similar to those of FDDNP, it is of particular interest whether their binding sites on Aβ aggregates are

identical to each other or not. Ono and co-workers recently reported a series of 2-styrylchromone derivatives, flavone-related derivatives, in which the 2-phenyl substituent of the flavone backbone is replaced with the 2-styryl substituent [150].

Ryu and co-workers synthesized and evaluated an F-18-labeled curcumin derivative ($[^{18}\text{F}]134$) [151]. Compound 134 exhibited excellent binding affinity for the IMSB (CR) binding site (K_i : 0.07 nM). However, a biodistribution study elucidated that the brain entry of $[^{18}\text{F}]134$ was inadequate (0.52 %ID/g at 2 min), probably due to rapid metabolism in the liver (39 %ID/g at 2 min) and in the intestinal wall, like curcumin. In an attempt to improve brain uptake, co-administration of $[^{18}\text{F}]134$ with piperine, which is known to increase the bioavailability of curcumin, was also examined; however, the effect was limited.

6. HUMAN PET STUDIES OF AMYLOID IMAGING AGENTS

Among the amyloid imaging agents described above, $[^{11}\text{C}]$ PIB, $[^{11}\text{C}]$ SB-13, $[^{11}\text{C}]$ BF-227, and $[^{18}\text{F}]$ FDDNP have been evaluated in preliminary clinical studies. Of these tracers, $[^{11}\text{C}]$ PIB is the most widely evaluated in clinical PET studies all over the world. Despite the small number of subjects, these studies have demonstrated sufficiently promising results in amyloid imaging studies.

The initial human PET study of $[^{11}\text{C}]$ PIB was conducted in 9 healthy control subjects and 15 AD patients to provide a "proof of concept" for imaging amyloid plaques in the brains of AD patients [152]. In the healthy control group, time-activity data, expressed as semiquantitative standardized uptake values (SUVs) of $[^{11}\text{C}]$ PIB, indicated rapid brain entrance and clearance of $[^{11}\text{C}]$ PIB in all cortical areas including the cerebellar cortex. The time-activity curves of $[^{11}\text{C}]$ PIB in AD patients exhibited relatively slower clearances in the cortical regions found to contain significant levels of A β plaques on postmortem examination, such as the parietal and frontal cortices. In the cerebellum, an area lacking fibrillar amyloid plaques, nearly identical time-activity curves were obtained in healthy control subjects and AD patients. PIB-SUV images summed over 40 to 60 min showed clear differences in the topographical distribution pattern of $[^{11}\text{C}]$ PIB accumulation between healthy control subjects and AD patients. In accordance with the distribution pattern of A β deposition [153,154], $[^{11}\text{C}]$ PIB was markedly retained in the corresponding cortical areas of AD patients, but there was little or no retention in these areas of healthy control subjects, while white matter areas indicated some retention to the same degree in both healthy control subjects and AD patients, presumably due to non-specific binding. The $[^{11}\text{C}]$ PIB retentions (SUVs) in the cortical areas of AD patients, including frontal, parietal, temporal, and occipital cortices, were 1.5–1.9-fold higher than those of healthy control subjects. These studies indicate that $[^{11}\text{C}]$ PIB has enough potential to visualize the degree and distribution of A β deposits in the cortical regions of AD brain.

To use amyloid imaging for AD diagnosis and to assess anti-amyloid therapy, it is necessary to establish a valid and reliable quantitative method for the measurement of A β deposition. With regard to the analysis of PIB-PET data, several quantitative methods were evaluated in detail, and the Logan analysis was proven to be the method-of-choice for stable and valid analytical results [155]. In addition, non-invasive Logan analysis and SUV ratio analysis, simplified methods that used cerebellum as a reference region, were confirmed to be effective as well as quantitative arterial-based analysis [156]. These methods would contribute to studies with large subject populations (e.g. clinical trials) or that are difficult to carry out (e.g. severe AD subjects, the sampling of whose arterial blood is difficult). PIB analysis according to a voxel-based method has also been reported to be robust for the assessment of differences in $[^{11}\text{C}]$ PIB retention between control subjects and mild-to-moderate AD patients [157].

Recently, several research groups have reported the clinical application of PIB-PET for the study of AD [158-161]. PIB imaging in MCI subjects revealed that the degree of $[^{11}\text{C}]$ PIB retention is bimodally distributed, with higher levels in AD patients (PIB positive) and lower levels in healthy controls (PIB negative) [156]; the proportion of PIB-positive subjects with MCI was 50% to 60% [30]. Furthermore, elevated $[^{11}\text{C}]$ PIB retentions were observed even in cognitively normal subjects [162,163]. These results suggest that PIB amyloid imaging might be sufficiently sensitive for the earlier identification of AD patients who have amyloid plaques in their brains, in the early stages of MCI or even in the presymptomatic disease state.

A human PET study of $[^{11}\text{C}]$ SB-13 was performed to evaluate its potential as an amyloid imaging agent by comparing it with $[^{11}\text{C}]$ PIB in AD patients and healthy control subjects [164]. In AD patients, both radiotracers showed significantly higher retention in cortical regions compared to healthy control subjects, and the relative cortical uptakes were higher for $[^{11}\text{C}]$ SB-13 than for $[^{11}\text{C}]$ PIB. In a comparative evaluation between AD and control subjects, the binding potentials derived from SB-13 imaging were highly discriminated in the frontal and occipital cortices, while the potentials from PIB imaging showed higher discriminations not only in those cortices, but also in the temporal cortex. Although slight differences were found, $[^{11}\text{C}]$ SB-13 seems to be an effective PET tracer for imaging A β deposits in AD brain, with similar performance to $[^{11}\text{C}]$ PIB.

Fairly recently, amyloid imaging with $[^{11}\text{C}]$ BF-227 has been evaluated in AD patients and healthy control subjects [132]. In control subjects, $[^{11}\text{C}]$ BF-227 showed rapid brain uptake and clearance in cortical regions. However, AD patients showed slower-than-normal clearances of $[^{11}\text{C}]$ BF-227 in the frontal, temporal, and parietal cortices, while brain uptake was rapid in AD patients as well as in control subjects. In contrast to the cortical regions, the brain uptake and clearance in the cerebellum was nearly identical between control subjects and AD patients. Compared to control subjects, the SUV images summed over 20 to 40 min post injection clearly demonstrated the cortical retention of $[^{11}\text{C}]$ BF-227, especially in the basal portion of the frontal, temporal and parietal regions, in AD patients. The voxel-by-voxel analysis of $[^{11}\text{C}]$ BF-227 showed significantly higher cortical retentions in the temporo-parietal-occipital regions rather than the frontal region and striatum, in AD patients compared with controls; these regions correspond to the regions containing a high density of NPs, as indicated by postmortem pathological studies [153]. All AD patients were clearly distinguishable from control subjects using the SUV ratio in the temporal cortex. These results suggest that $[^{11}\text{C}]$ BF-227 is a potent PET probe for the *in vivo* detection of amyloid deposits in AD patients.

$[^{18}\text{F}]$ FDDNP was the first PET probe reported to be effective in the visualization of neuropathology in the living brains of AD patients [165,166]. Administered $[^{18}\text{F}]$ FDDNP showed good brain penetration and specific retention in the hippocampus, amygdala and entorhinal regions in AD patients. As expected from the *in vitro* binding property of FDDNP, these brain regions matched the distribution area of dense NPs and NFT depositions, as determined by postmortem neuropathological studies of AD patients. The greater degree of $[^{18}\text{F}]$ FDDNP accumulation in these brain regions correlated well with lower memory performance scores. Recent research demonstrated that FDDNP-PET scanning can discriminate between persons with MCI, those with AD and those with no cognitive impairment [167]. Although FDDNP-PET is not suited to the specific evaluation of A β deposition in the AD brain, it could be useful for assessing the neuropathological progression of the disease.

7. CONCLUDING REMARKS

During the last few years, remarkable progress has been made in the development of radioligands or other candidates for *in vivo* imaging of A β deposits in the AD brain. The concept of amyloid imaging is currently being tested in human PET studies with some of these radioligands, and its potential for clinical application is now becoming apparent. To verify the validity of amyloid imaging completely, it is necessary that a follow-up of subjects with or without AD be performed after PET scanning for amyloid imaging, including postmortem evaluation to confirm whether the extent and distribution of A β loads estimated by the amyloid imaging are in accordance with the A β pathology in the brains of the same human subjects. Further clinical evaluations of the utility of amyloid imaging, in larger series of AD patients, are also required to determine the usefulness of amyloid imaging in the early diagnosis of AD, or in the assessment of the clinical efficacy of anti-amyloid therapy. Additionally, in terms of the widespread availability and use of amyloid imaging with PET, there is an urgent need to promote the development of F-18-labeled agents suited to clinical use.

Although a number of issues remain to be addressed, recent promising results from human PET studies encourage the development and refinement of amyloid imaging agents. We really hope that, in the near future, *in vivo* PET imaging for assessing A β deposits in the AD brain will greatly contribute to dramatic progress in neuropathological studies of AD in living humans, the early diagnosis of AD, and disease-modifying therapies based on anti-amyloid agents.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported in part by Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology from the Japan Science and Technology Agency; the Health and Labor Sciences Research Grants for Translational Research from the Ministry of Health, Labor and Welfare; and Grants from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture, Japan.

REFERENCES

- [1] Blennow, K.; de Leon, M. J.; Zetterberg, H. Alzheimer's disease. *Lancet* **2006**, *368*, 387-403.
- [2] Cummings, J. L.; Cole, G. Alzheimer disease. *JAMA* **2002**, *287*, 2335-2338.
- [3] Drachman, D. A. Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease. *Neurology* **2006**, *67*, 1340-1352.
- [4] Hodges, J. R. Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain* **2006**, *129*, 2811-2822.
- [5] Morris, J. C.; Kimberly, A.; Quaid, K.; Holtzman, D. M.; Kantarci, K.; Kaye, J.; Reiman, E. M.; Klunk, W. E.; Siemers, E. R. Role of biomarkers in studies of presymptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimer Dementia* **2005**, *1*, 145-151.
- [6] von Strauss, E.; Viitanen, M.; De Ronchi, D.; Winblad, B.; Fratiglioni, L. Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Arch. Neurol.* **1999**, *56*, 587-592.
- [7] Rice, D. P.; Fillit, H. M.; Max, W.; Knopman, D. S.; Lloyd, J. R.; Duttgupta, S. Prevalence, costs, and treatment of Alzheimer's disease and related dementia: a managed care perspective. *Am. J. Manag. Care* **2001**, *7*, 809-818.
- [8] Wynn, Z. J.; Cummings, J. L. Cholinesterase inhibitor therapies and neuropsychiatric manifestations of Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2004**, *17*, 100-108.
- [9] Schott, J. M.; Kennedy, J.; Fox, N. C. New developments in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Neurol.* **2006**, *19*, 552-558.
- [10] Clark, C. M.; Karlawish, J. H. Alzheimer disease: current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Ann. Intern. Med.* **2003**, *138*, 400-410.
- [11] Parihar, M. S.; Hemnani, T. Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions. *J. Clin. Neurosci.* **2004**, *11*, 456-467.
- [12] Hardy, J. A.; Higgins, G. A. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* **1992**, *256*, 184-185.
- [13] Hardy, J.; Selkoe, D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* **2002**, *297*, 353-356.
- [14] Verdile, G.; Fuller, S.; Atwood, C. S.; Laws, S. M.; Gandy, S. E.; Martins, R. N. The role of beta amyloid in Alzheimer's disease: still a cause of everything or the only one who got caught? *Pharmacol. Res.* **2004**, *50*, 397-409.
- [15] Jacobsen, J. S.; Reinhart, P.; Pangalos, M. N. Current concepts in therapeutic strategies targeting cognitive decline and disease modification in Alzheimer's disease. *NeuroRx* **2005**, *2*, 612-626.
- [16] Mason, J. M.; Kokkoni, N.; Stott, K.; Doig, A. J. Design strategies for anti-amyloid agents. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2003**, *13*, 526-532.
- [17] Golde, T. E. Alzheimer disease therapy: can the amyloid cascade be halted? *J. Clin. Invest.* **2003**, *111*, 11-18.
- [18] Mortimer, J. A.; Borenstein, A. R.; Gosche, K. M.; Snowdon, D. A. Very early detection of Alzheimer neuropathology and the role of brain reserve in modifying its clinical expression. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* **2005**, *18*, 218-223.
- [19] Small, G. W. Diagnostic issues in dementia: neuroimaging as a surrogate marker of disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* **2006**, *19*, 180-185.
- [20] Mehta, P. D.; Pirttila, T. Biological markers of Alzheimer's disease. *Drug. Dev. Res.* **2002**, *56*, 74-84.
- [21] Nordberg, A. PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* **2004**, *3*, 519-527.
- [22] Zamrini, E.; De Santi, S.; Tolar, M. Imaging is superior to cognitive testing for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **2004**, *25*, 685-691.
- [23] Sair, H. I.; Doraiswamy, P. M.; Petrella, J. R. *In vivo* amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Neuroradiology* **2004**, *46*, 93-104.
- [24] Villemagne, V. L.; Rowe, C. C.; Macfarlane, S.; Novakovic, K. E.; Masters, C. L. *Imaginem oblivionis*: the prospects of neuroimaging for early detection of Alzheimer's disease. *J. Clin. Neurosci.* **2005**, *12*, 221-230.
- [25] Huddleston, D. E.; Small, S. A. Technology Insight: imaging amyloid plaques in the living brain with positron emission tomography and MRI. *Nat. Clin. Pract. Neurol.* **2005**, *1*, 96-105.
- [26] Kudo, Y. Development of amyloid imaging PET probes for an early diagnosis of Alzheimer's disease. *Minim. Invasive. Ther. Allied. Technol.* **2006**, *15*, 209-213.
- [27] Mathis, C. A.; Wang, Y.; Klunk, W. E. Imaging beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles in the aging human brain. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 1469-1492.
- [28] Wu, C.; Pike, V. W.; Wang, Y. Amyloid imaging: from benchtop to bedside. *Curr. Top. Dev. Biol.* **2005**, *70*, 171-213.
- [29] Lockhart, A. Imaging Alzheimer's disease pathology: one target, many ligands. *Drug Discov. Today* **2006**, *11*, 1093-1099.
- [30] Johnson, K. A. Amyloid imaging of Alzheimer's disease using Pittsburgh Compound B. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2006**, *6*, 496-503.
- [31] Masters, C. L.; Cappai, R.; Barnham, K. J.; Villemagne, V. L. Molecular mechanisms for Alzheimer's disease: implications for neuroimaging and therapeutics. *J. Neurochem.* **2006**, *97*, 1700-1725.
- [32] Braak, H.; Braak, E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **1991**, *82*, 239-259.
- [33] Wong, C. W.; Quaranta, V.; Glenner, G. G. Neuritic plaques and cerebrovascular amyloid in Alzheimer disease are antigenically related. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1985**, *82*, 8729-8732.
- [34] Delacourte, A.; David, J. P.; Sergeant, N.; Buee, L.; Watez, A.; Vermersch, P.; Ghzali, F.; Fallet-Bianco, C.; Pasquier, F.; Lebert, F.; Petit, H.; Di Menza, C. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* **1999**, *52*, 1158-1165.
- [35] Spillantini, M. G.; Goedert, M. Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci.* **1998**, *21*, 428-433.
- [36] Goedert, M.; Crowther, R. A.; Spillantini, M. G. Tau mutations cause frontotemporal dementias. *Neuron* **1998**, *21*, 955-958.
- [37] Kang, J.; Lemaire, H. G.; Unterbeck, A.; Salbaum, J. M.; Masters, C. L.; Grzeschik, K. H.; Multhaup, G.; Beyreuther, K.; Muller-Hill, B. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* **1987**, *325*, 733-736.

- [38] Nunan, J.; Small, D. H. Regulation of APP cleavage by alpha-, beta- and gamma-secretases. *FEBS Lett.* **2000**, *483*, 6-10.
- [39] Haass, C. Take five--BACE and the gamma-secretase quartet conduct Alzheimer's amyloid beta-peptide generation. *EMBO J.* **2004**, *23*, 483-488.
- [40] Wolfe, M. S. The gamma-secretase complex: membrane-embedded proteolytic ensemble. *Biochemistry* **2006**, *45*, 7931-7939.
- [41] Johnston, J. A.; Liu, W. W.; Todd, S. A.; Coulson, D. T.; Murphy, S.; Irvine, G. B.; Passmore, A. P. Expression and activity of beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme in Alzheimer's disease. *Biochem. Soc. Trans.* **2005**, *33*, 1096-1100.
- [42] Reinhard, C.; Hebert, S. S.; De Strooper, B. The amyloid-beta precursor protein: integrating structure with biological function. *EMBO J.* **2005**, *24*, 3996-4006.
- [43] Jarrett, J. T.; Berger, E. P.; Lansbury, P. T., Jr. The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry* **1993**, *32*, 4693-4697.
- [44] Zlokovic, B. V. Clearing amyloid through the blood-brain barrier. *J. Neurochem.* **2004**, *89*, 807-811.
- [45] Saido, T. C.; Iwata, N. Metabolism of amyloid beta peptide and pathogenesis of Alzheimer's disease. Towards presymptomatic diagnosis, prevention and therapy. *Neurosci. Res.* **2006**, *54*, 235-253.
- [46] Mann, D. M.; Iwatsubo, T.; Ihara, Y.; Cairns, N. J.; Lantos, P. L.; Bogdanovic, N.; Lannfelt, L.; Winblad, B.; Maat-Schieman, M. L.; Rossor, M. N. Predominant deposition of amyloid-beta 42(43) in plaques in cases of Alzheimer's disease and hereditary cerebral hemorrhage associated with mutations in the amyloid precursor protein gene. *Am. J. Pathol.* **1996**, *148*, 1257-1266.
- [47] Hsia, A. Y.; Masliah, E.; McConlogue, L.; Yu, G. Q.; Tatsuno, G.; Hu, K.; Kholodenko, D.; Malenka, R. C.; Nicoll, R. A.; Mucke, L. Plaque-independent disruption of neural circuits in Alzheimer's disease mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1999**, *96*, 3228-3233.
- [48] Westerman, M. A.; Cooper-Blacketer, D.; Mariash, A.; Kotilinek, L.; Kawarabayashi, T.; Younkin, L. H.; Carlson, G. A.; Younkin, S. G.; Ashe, K. H. The relationship between Abeta and memory in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 1858-1867.
- [49] Mucke, L.; Masliah, E.; Yu, G. Q.; Mallory, M.; Rockenstein, E. M.; Tatsuno, G.; Hu, K.; Kholodenko, D.; Johnson-Wood, K.; McConlogue, L. High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J. Neurosci.* **2000**, *20*, 4050-4058.
- [50] Pratico, D.; Delanty, N. Oxidative injury in diseases of the central nervous system: focus on Alzheimer's disease. *Am. J. Med.* **2000**, *109*, 577-585.
- [51] Sastre, M.; Klockgether, T.; Heneka, M. T. Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. *Int. J. Dev. Neurosci.* **2006**, *24*, 167-176.
- [52] Hardy, J. Amyloid double trouble. *Nat. Genet.* **2006**, *38*, 11-12.
- [53] St George-Hyslop, P. H. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* **2000**, *47*, 183-199.
- [54] Teller, J. K.; Russo, C.; DeBusk, L. M.; Angelini, G.; Zaccheo, D.; Dagna-Bricarelli, F.; Scartzzini, P.; Bertolini, S.; Mann, D. M.; Tabaton, M.; Gambetti, P. Presence of soluble amyloid beta-peptide precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome. *Nat. Med.* **1996**, *2*, 93-95.
- [55] LaFerla, F. M.; Oddo, S. Alzheimer's disease: Abeta, tau and synaptic dysfunction. *Trends Mol. Med.* **2005**, *11*, 170-176.
- [56] McGowan, E.; Eriksen, J.; Hutton, M. A decade of modeling Alzheimer's disease in transgenic mice. *Trends Genet.* **2006**, *22*, 281-289.
- [57] Oddo, S.; Caccamo, A.; Shepherd, J. D.; Murphy, M. P.; Golde, T. E.; Kaye, R.; Metherate, R.; Mattson, M. P.; Akbari, Y.; LaFerla, F. M. Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron* **2003**, *39*, 409-421.
- [58] Oddo, S.; Caccamo, A.; Kitazawa, M.; Tseng, B. P.; LaFerla, F. M. Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **2003**, *24*, 1063-1070.
- [59] Sambamurti, K.; Hardy, J.; Refolo, L. M.; Lahiri, D. K. Targeting APP metabolism for the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Dev. Res.* **2002**, *56*, 211-227.
- [60] Citron, M. Beta-secretase inhibition for the treatment of Alzheimer's disease--promise and challenge. *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, *25*, 92-97.
- [61] Walter, J.; Haass, C. Secretases as targets for beta-amyloid lowering drugs. *Drug Dev. Res.* **2002**, *56*, 201-210.
- [62] Siemers, E. R.; Quinn, J. F.; Kaye, J.; Farlow, M. R.; Porsteinsson, A.; Tariot, P.; Zoulnouni, P.; Galvin, J. E.; Holtzman, D. M.; Knopman, D. S.; Satterwhite, J.; Gonzales, C.; Dean, R. A.; May, P. C. Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. *Neurology* **2006**, *66*, 602-604.
- [63] Eriksen, J. L.; Sagi, S. A.; Smith, T. E.; Weggen, S.; Das, P.; McLendon, D. C.; Ozols, V. V.; Jessing, K. W.; Zavitz, K. H.; Koo, E. H.; Golde, T. E. NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower Abeta *in vivo*. *J. Clin. Invest.* **2003**, *112*, 440-449.
- [64] Gervais, F.; Paquette, J.; Morissette, C.; Krzykowski, P.; Yu, M.; Azzi, M.; Lacombe, D.; Kong, X.; Aman, A.; Laurin, J.; Szarek, W. A.; Tremblay, P. Targeting soluble Abeta peptide with Tramiprosate for the treatment of brain amyloidosis. *Neurobiol. Aging* **2007**, *28*, 537-547.
- [65] Masters, C. L.; Beyreuther, K. Alzheimer's centennial legacy: prospects for rational therapeutic intervention targeting the Abeta amyloid pathway. *Brain* **2006**, *129*, 2823-2839.
- [66] Winblad, B.; Wimo, A.; Engedal, K.; Soininen, H.; Verhey, F.; Waldemar, G.; Wetterholm, A. L.; Haglund, A.; Zhang, R.; Schindler, R. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2006**, *21*, 353-363.
- [67] Wimo, A.; Winblad, B.; Engedal, K.; Soininen, H.; Verhey, F.; Waldemar, G.; Wetterholm, A. L.; Mastey, V.; Haglund, A.; Zhang, R.; Miceli, R.; Chin, W.; Subbiah, P. An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **2003**, *15*, 44-54.
- [68] Borroni, B.; Di Luca, M.; Padovani, A. Predicting Alzheimer dementia in mild cognitive impairment patients. Are biomarkers useful? *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *545*, 73-80.
- [69] Mirra, S. S.; Heyman, A.; McKeel, D.; Sumi, S. M.; Crain, B. J.; Brownlee, L. M.; Vogel, F. S.; Hughes, J. P.; van Belle, G.; Berg, L. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* **1991**, *41*, 479-486.
- [70] Markesbery, W. R. Neuropathological criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **1997**, *18*, S13-19.
- [71] Pupi, A.; Mosconi, L.; Nobili, F. M.; Sorbi, S. Toward the validation of functional neuroimaging as a potential biomarker for Alzheimer's disease: implications for drug development. *Mol. Imaging Biol.* **2005**, *7*, 59-68.
- [72] Petersen, R. C.; Smith, G. E.; Waring, S. C.; Ivnik, R. J.; Tangalos, E. G.; Kokmen, E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* **1999**, *56*, 303-308.
- [73] Tiraboschi, P.; Hansen, L. A.; Thal, L. J.; Corey-Bloom, J. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. *Neurology* **2004**, *62*, 1984-1989.
- [74] Price, J. L.; Morris, J. C. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* **1999**, *45*, 358-368.
- [75] Morris, J. C.; Storandt, M.; Miller, J. P.; McKeel, D. W.; Price, J. L.; Rubin, E. H.; Berg, L. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* **2001**, *58*, 397-405.
- [76] Dickerson, B. C.; Sperling, R. A. Neuroimaging biomarkers for clinical trials of disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *NeuroRx* **2005**, *2*, 348-360.
- [77] Thal, L. J.; Kantarci, K.; Reiman, E. M.; Klunk, W. E.; Weiner, M. W.; Zetterberg, H.; Galasko, D.; Pratico, D.; Griffin, S.; Schenk, D.; Siemers, E. The role of biomarkers in clinical trials for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **2006**, *20*, 6-15.
- [78] Poduslo, J. F.; Wengenack, T. M.; Curran, G. L.; Wisniewski, T.; Sigurdsson, E. M.; Macura, S. I.; Borowski, B. J.; Jack, C. R., Jr. Molecular targeting of Alzheimer's amyloid plaques for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Neurobiol. Dis.* **2002**, *11*, 315-329.

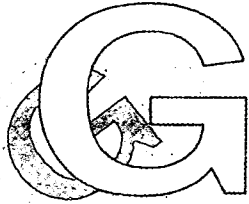
- [79] Poduslo, J. F.; Curran, G. L.; Peterson, J. A.; McCormick, D. J.; Fauq, A. H.; Khan, M. A.; Wengenack, T. M. Design and chemical synthesis of a magnetic resonance contrast agent with enhanced *in vitro* binding, high blood-brain barrier permeability, and *in vivo* targeting to Alzheimer's disease amyloid plaques. *Biochemistry* **2004**, *43*, 6064-6075.
- [80] Higuchi, M.; Iwata, N.; Matsuba, Y.; Sato, K.; Sasamoto, K.; Saido, T. C. 19F and 1H MRI detection of amyloid beta plaques *in vivo*. *Nat. Neurosci.* **2005**, *8*, 527-533.
- [81] Hintersteiner, M.; Enz, A.; Frey, P.; Jatou, A. L.; Kinzy, W.; Kneuer, R.; Neumann, U.; Rudin, M.; Staufenbiel, M.; Stoekli, M.; Wiederhold, K. H.; Gremlich, H. U. *In vivo* detection of amyloid-beta deposits by near-infrared imaging using an oxazine-derivative probe. *Nat. Biotechnol.* **2005**, *23*, 577-583.
- [82] Ingelsson, M.; Fukumoto, H.; Newell, K. L.; Growdon, J. H.; Hedley-Whyte, E. T.; Frosch, M. P.; Albert, M. S.; Hyman, B. T.; Irizarry, M. C. Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology* **2004**, *62*, 925-931.
- [83] Eckelman, W. C.; Kilbourn, M. R.; Mathis, C. A. Discussion of targeting proteins *in vivo*: *in vitro* guidelines. *Nucl. Med. Biol.* **2006**, *33*, 449-451.
- [84] Mathis, C. A.; Wang, Y. M.; Holt, D. P.; Huang, G. F.; Debnath, M. L.; Klunk, W. E. Synthesis and evaluation of C-11-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2740-2754.
- [85] Partridge, W. M. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx* **2005**, *2*, 3-14.
- [86] Eckelman, W. C.; Mathis, C. A. Targeting proteins *in vivo*: *in vitro* guidelines. *Nucl. Med. Biol.* **2006**, *33*, 161-164.
- [87] Waterhouse, R. N. Determination of lipophilicity and its use as a predictor of blood-brain barrier penetration of molecular imaging agents. *Mol. Imaging Biol.* **2003**, *5*, 376-389.
- [88] Vera, D. R.; Eckelman, W. C. Receptor 1980 and Receptor 2000: twenty years of progress in receptor-binding radiotracers. *Nucl. Med. Biol.* **2001**, *28*, 475-476.
- [89] Fumita, M.; Innis, R. B. *In Vivo* Molecular Imaging: Ligand Development and Research Applications. In *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*, Davis, K. L.; Charney, D.; Coyle, J. T.; Nemeroff, C.; Eds.; American College of Neuropsychopharmacology: **2002**; Chapter 31, pp. 411-425.
- [90] Lee, H. J.; Zhang, Y.; Zhu, C.; Duff, K.; Partridge, W. M. Imaging brain amyloid of Alzheimer disease *in vivo* in transgenic mice with an Abeta peptide radiopharmaceutical. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2002**, *22*, 223-231.
- [91] Kurihara, A.; Partridge, W. M. Abeta(1-40) peptide radiopharmaceuticals for brain amyloid imaging: (111)In chelation, conjugation to poly(ethylene glycol)-biotin linkers, and autoradiography with Alzheimer's disease brain sections. *Bioconjug. Chem.* **2000**, *11*, 380-386.
- [92] Marshall, J. R.; Stimson, E. R.; Ghilardi, J. R.; Vinters, H. V.; Mantyh, P. W.; Maggio, J. E. Noninvasive imaging of peripherally injected Alzheimer's disease type synthetic A beta amyloid *in vivo*. *Bioconjug. Chem.* **2002**, *13*, 276-284.
- [93] Friedland, R. P.; Majocha, R. E.; Reno, J. M.; Lyle, L. R.; Marotta, C. A. Development of an anti-A beta monoclonal antibody for *in vivo* imaging of amyloid angiopathy in Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* **1994**, *9*, 107-113.
- [94] Wengenack, T. M.; Curran, G. L.; Poduslo, J. F. Targeting alzheimer amyloid plaques *in vivo*. *Nat. Biotechnol.* **2000**, *18*, 868-872.
- [95] Klunk, W. E.; Pettegrew, J. W.; Abraham, D. J. Quantitative evaluation of congo red binding to amyloid-like proteins with a beta-pleated sheet conformation. *J. Histochem. Cytochem.* **1989**, *37*, 1273-1281.
- [96] Klunk, W. E.; Debnath, M. L.; Koros, A. M.; Pettegrew, J. W. Chrysamine-G, a lipophilic analogue of Congo red, inhibits A beta-induced toxicity in PC12 cells. *Life Sci.* **1998**, *63*, 1807-1814.
- [97] Klunk, W. E.; Debnath, M. L.; Pettegrew, J. W. Chrysamine-G binding to Alzheimer and control brain: autopsy study of a new amyloid probe. *Neurobiol. Aging* **1995**, *16*, 541-548.
- [98] Klunk, W. E.; Bacskai, B. J.; Mathis, C. A.; Kajdasz, S. T.; McLellan, M. E.; Frosch, M. P.; Debnath, M. L.; Holt, D. P.; Wang, Y. M.; Hyman, B. T. Imaging A beta plaques in living transgenic mice with multiphoton microscopy and methoxy-X04, a systemically administered Congo red derivative. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **2002**, *61*, 797-805.
- [99] Skovronsky, D. M.; Zhang, B.; Kung, M. P.; Kung, H. F.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M. *In vivo* detection of amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 7609-7614.
- [100] Zhuang, Z. P.; Kung, M. P.; Hou, C.; Skovronsky, D. M.; Gur, T. L.; Plossl, K.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M. Y.; Kung, H. F. Radioiodinated styrylbenzenes and thioflavins as probes for amyloid aggregates. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1905-1914.
- [101] Kumar, P.; Zheng, W. Z.; McQuarrie, S. A.; Jhamandas, J. H.; Wiebe, L. I. F-18-FESB: synthesis and automated radiofluorination of a novel F-18-labeled pet tracer for beta-amyloid plaques. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 983-996.
- [102] LeVine, H., 3rd. Thioflavine T interaction with synthetic Alzheimer's disease beta-amyloid peptides: detection of amyloid aggregation in solution. *Protein Sci.* **1993**, *2*, 404-410.
- [103] Mathis, C. A.; Bacskai, B. J.; Kajdasz, S. T.; McLellan, M. E.; Frosch, M. P.; Hyman, B. T.; Holt, D. P.; Wang, Y. M.; Huang, G. F.; Debnath, M. L.; Klunk, W. E. A lipophilic thioflavin-T derivative for positron emission tomography (PET) imaging of amyloid in brain. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 295-298.
- [104] Klunk, W. E.; Wang, Y. M.; Huang, G. F.; Debnath, M. L.; Holt, D. P.; Mathis, C. A. Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life Sci.* **2001**, *69*, 1471-1484.
- [105] Wang, Y.; Mathis, C. A.; Huang, G. F.; Debnath, M. L.; Holt, D. P.; Shao, L.; Klunk, W. E. Effects of lipophilicity on the affinity and nonspecific binding of iodinated benzothiazole derivatives. *J. Mol. Neurosci.* **2003**, *20*, 255-260.
- [106] Klunk, W. E.; Lopresti, B. J.; Ikonovic, M. D.; Lefterov, I. M.; Koldamova, R. P.; Abrahamson, E. E.; Debnath, M. L.; Holt, D. P.; Huang, G. F.; Shao, L.; DeKosky, S. T.; Price, J. C.; Mathis, C. A. Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-B reflects the amount of amyloid-beta in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain. *J. Neurosci.* **2005**, *25*, 10598-10606.
- [107] Zhuang, Z. P.; Kung, M. P.; Hou, C.; Plossl, K.; Skovronsky, D.; Gur, T. L.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M. Y.; Kung, H. F. IBOX(2-(4'-dimethylaminophenyl)-6-iodobenzoxazole): a ligand for imaging amyloid plaques in the brain. *Nucl. Med. Biol.* **2001**, *28*, 887-894.
- [108] Ono, M.; Kawashima, H.; Nonaka, A.; Kawai, T.; Haratake, M.; Mori, H.; Kung, M. P.; Kung, H. F.; Saji, H.; Nakayama, M. Novel benzofuran derivatives for PET imaging of beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease brains. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2725-2730.
- [109] Ono, M.; Kung, M. P.; Hou, C.; Kung, H. F. Benzofuran derivatives as A beta-aggregate-specific imaging agents for Alzheimer's disease. *Nucl. Med. Biol.* **2002**, *29*, 633-642.
- [110] Kung, M. P.; Hou, C.; Zhuang, Z. P.; Zhang, B.; Skovronsky, D.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M. Y.; Kung, H. F. IMPY: an improved thioflavin-T derivative for *in vivo* labeling of beta-amyloid plaques. *Brain Res.* **2002**, *956*, 202-210.
- [111] Zhuang, Z. P.; Kung, M. P.; Wilson, A.; Lee, C. W.; Plossl, K.; Hou, C.; Holtzman, D. M.; Kung, H. F. Structure-activity relationship of imidazo 1,2-alpha pyridines as ligands for detecting beta-amyloid plaques in the brain. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 237-243.
- [112] Kung, M. P.; Hou, C.; Zhuang, Z. P.; Cross, A. J.; Maier, D. L.; Kung, H. F. Characterization of IMPY as a potential imaging agent for beta-amyloid plaques in double transgenic PSAPP mice. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2004**, *31*, 1136-1145.
- [113] Newberg, A. B.; Wintering, N. A.; Plossl, K.; Hochold, J.; Stabin, M. G.; Watson, M.; Skovronsky, D.; Clark, C. M.; Kung, M. P.; Kung, H. F. Safety, biodistribution, and dosimetry of I-123-IMPY: a novel amyloid plaque-imaging agent for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J. Nucl. Med.* **2006**, *47*, 748-754.
- [114] Kung, M. P.; Hou, C.; Zhuang, Z. P.; Skovronsky, D.; Kung, H. F. Binding of two potential imaging agents targeting amyloid plaques in postmortem brain tissues of patients with Alzheimer's disease. *Brain Res.* **2004**, *1025*, 98-105.
- [115] Serdons, K. Comparative Evaluation of 2-(4'-[18F]fluorophenyl)-1,3-benzothiazole and [11C]6-OH-BTA-1 as Amyloid Imaging Agents. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2005**, *32*, S43.

- [116] Serdons, K. Evaluation of a new potential amyloid imaging agent: 6-methyl-2-(4'-[18F]fluorophenyl)-1,3-benzothiazole. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2006, 33, S218.
- [117] Chang, Y. S.; Jeong, J. M.; Lee, Y. S.; Kim, H. W.; Ganesha, R. B.; Kim, Y. J.; Lee, D. S.; Chung, J. K.; Lee, M. C. Synthesis and evaluation of benzothiophene derivatives as ligands for imaging beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Nucl. Med. Biol.* 2006, 33, 811-820.
- [118] Cai, L.; Chin, F. T.; Pike, V. W.; Toyama, H.; Liow, J. S.; Zoghbi, S. S.; Modell, K.; Briard, E.; Shetty, H. U.; Sinclair, K.; Donohue, S.; Tipre, D.; Kung, M. P.; Dagostin, C.; Widdowson, D. A.; Green, M.; Gao, W.; Herman, M. M.; Ichise, M.; Innis, R. B. Synthesis and evaluation of two 18F-labeled 6-iodo-2-(4'-N,N-dimethylamino)phenylimidazo[1,2-a]pyridine derivatives as prospective radioligands for beta-amyloid in Alzheimer's disease. *J. Med. Chem.* 2004, 47, 2208-2218.
- [119] Zeng, F.; Southerland, J. A.; Voll, R. J.; Votaw, J. R.; Williams, L.; Ciliax, B. J.; Levey, A. I.; Goodman, M. M. Synthesis and evaluation of two 18F-labeled imidazo[1,2-a]pyridine analogues as potential agents for imaging beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 3015-3018.
- [120] Kung, H. F.; Lee, C. W.; Zhuang, Z. P.; Kung, M. P.; Hou, C.; Plossl, K. Novel stilbenes as probes for amyloid plaques. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 12740-12741.
- [121] Kung, H. F. Imaging of A β plaques in the brain of Alzheimer's disease. *Int. Congress Series* 2004, 1264, 3-9.
- [122] Ono, M.; Wilson, A.; Nobrega, J.; Westaway, D.; Verhoeff, P.; Zhuang, Z. P.; Kung, M. P.; Kung, H. F. C-11-labeled stilbene derivatives as A beta-aggregate-specific PET imaging agents for Alzheimer's disease. *Nucl. Med. Biol.* 2003, 30, 565-571.
- [123] Zhang, W.; Oya, S.; Kung, M. P.; Hou, C.; Maier, D. L.; Kung, H. F. F-18 Stilbenes as PET imaging agents for detecting beta-amyloid plaques in the brain. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 5980-5988.
- [124] Zhang, W.; Oya, S.; Kung, M. P.; Hou, C.; Maier, D. L.; Kung, H. F. F-18 polyethyleneglycol stilbenes as PET imaging agents targeting A beta aggregates in the brain. *Nucl. Med. Biol.* 2005, 32, 799-809.
- [125] Ono, M.; Haratake, M.; Nakayama, M.; Kaneko, Y.; Kawabata, K.; Mori, H.; Kung, M. P.; Kung, H. F. Synthesis and biological evaluation of (E)-3-styrylpyridine derivatives as amyloid imaging agents for Alzheimer's disease. *Nucl. Med. Biol.* 2005, 32, 329-335.
- [126] Stephenson, K. A.; Chandra, R.; Zhuang, Z. P.; Hou, C.; Oya, S.; Kung, M. P.; Kung, H. F. Fluoro-pegylated (FPEG) imaging agents targeting Abeta aggregates. *Bioconjug. Chem.* 2007, 18, 238-246.
- [127] Zhang, W.; Kung, M. P.; Oya, S.; Hou, C.; Kung, H. F. 18F-labeled styrylpyridines as PET agents for amyloid plaque imaging. *Nucl. Med. Biol.* 2007, 34, 89-97.
- [128] Shimadzu, H.; Suemoto, T.; Suzuki, M.; Shiomitsu, T.; Okamura, N.; Kudo, Y.; Sawada, T. Novel probes for imaging amyloid-beta: F-18 and C-11 labeling of 2-(4-aminostyryl)benzoxazole derivatives. *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2004, 47, 181-190.
- [129] Okamura, N.; Suemoto, T.; Shiomitsu, T.; Suzuki, M.; Shimadzu, H.; Akatsu, H.; Yamamoto, T.; Arai, H.; Sasaki, H.; Yanai, K.; Staufenberg, M.; Kudo, Y.; Sawada, T. A novel imaging probe for *in vivo* detection of neuritic and diffuse amyloid plaques in the brain. *J. Mol. Neurosci.* 2004, 24, 247-255.
- [130] Okamura, N.; Suemoto, T.; Shimadzu, H.; Suzuki, M.; Shiomitsu, T.; Akatsu, H.; Yamamoto, T.; Staufenberg, M.; Yanai, K.; Arai, H.; Sasaki, H.; Kudo, Y.; Sawada, T. Styrylbenzoxazole derivatives for *in vivo* imaging of amyloid plaques in the brain. *J. Neurosci.* 2004, 24, 2535-2541.
- [131] Okamura, N.; Suemoto, T.; Furumoto, S.; Suzuki, M.; Shimadzu, H.; Akatsu, H.; Yamamoto, T.; Fujiwara, H.; Nemoto, M.; Maruyama, M.; Arai, H.; Yanai, K.; Sawada, T.; Kudo, Y. Quinoline and benzimidazole derivatives: candidate probes for *in vivo* imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2005, 25, 10857-10862.
- [132] Kudo, Y.; Okamura, N.; Furumoto, S.; Tashiro, M.; Furukawa, K.; Maruyama, M.; Itoh, M.; Iwata, R.; Yanai, K.; Arai, H. 2-[2-(2-Dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-fluoroethoxy]benzoxazole (BF227): A novel PET imaging agent for *in vivo* detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J. Nucl. Med.* 2007, 48, 553-561.
- [133] Furumoto, S.; Okamura, N.; Ishikawa, Y.; Tashiro, M.; Kato, M.; Funaki, Y.; Maruyama, M.; Akatsu, H.; Suemoto, T.; Yamamoto, T.; Arai, H.; Sawada, T.; Iwata, R.; Yanai, K.; Kudo, Y. [11C]BF227: A New 11C-Labeled 2-Ethenylbenzoxazole Derivative for Amyloid- β Plaques Imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2005, 32, S161.
- [134] Jacobson, A.; Petric, A.; Hogenkamp, D.; Sinur, A.; Barrio, J. R. 1,1-Dicyano-2-[6-(Dimethylamino)Naphthalen-2-Yl]Propene (Ddnp) - a Solvent Polarity and Viscosity Sensitive Fluorophore for Fluorescence Microscopy. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 5572-5579.
- [135] Liu, J.; Kepe, V.; Zabjek, A.; Petric, A.; Padgett, H. C.; Satyamurthy, N.; Barrio, J. R. High-yield, automated radiosynthesis of 2-(1-{6-[(2-[18F] fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl}ethylidene)malononitrile ([18F] FDDNP) ready for animal or human administration. *Mol. Imaging Biol.* 2007, 9, 6-16.
- [136] Agdeppa, E. D.; Kepe, V.; Liu, J.; Flores-Torres, S.; Satyamurthy, N.; Petric, A.; Cole, G. M.; Small, G. W.; Huang, S. C.; Barrio, J. R. Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2001, 21, RC189.
- [137] Agdeppa, E. D.; Kepe, V.; Liu, J.; Small, G. W.; Huang, S. C.; Petric, A.; Satyamurthy, N.; Barrio, J. R. 2-Dialkylamino-6-acylmalononitrile substituted naphthalenes (DDNP analogs): novel diagnostic and therapeutic tools in Alzheimer's disease. *Mol. Imaging Biol.* 2003, 5, 404-417.
- [138] Agdeppa, E. D.; Kepe, V.; Petric, A.; Satyamurthy, N.; Liu, J.; Huang, S. C.; Small, G. W.; Cole, G. M.; Barrio, J. R. *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[F-18 fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl}ethylidene) malononitrile. *Neurosci.* 2003, 117, 723-730.
- [139] Kung, H. F.; Kung, M. P.; Zhuang, Z. P.; Hou, C.; Lee, C. W.; Plossl, K.; Zhuang, B.; Skovronsky, D. M.; Lee, V. M.; Trojanowski, J. Q. Iodinated tracers for imaging amyloid plaques in the brain. *Mol. Imaging Biol.* 2003, 5, 418-426.
- [140] Lee, C. W.; Kung, M. P.; Hou, C.; Kung, H. F. Dimethylamino-fluorenes: ligands for detecting beta-amyloid plaques in the brain. *Nucl. Med. Biol.* 2003, 30, 573-580.
- [141] Chandra, R.; Kung, M. P.; Kung, H. F. Design, synthesis, and structure-activity relationship of novel thiophene derivatives for beta-amyloid plaque imaging. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 1350-1352.
- [142] Zhuang, Z. P.; Kung, M. P.; Kung, H. F. Synthesis of biphenyltrienes as probes for beta-amyloid plaques. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 2841-2844.
- [143] Shimadzu, H.; Suemoto, T.; Suzuki, M.; Shiomitsu, T.; Okamura, N.; Kudo, Y. A.; Sawada, T. A novel probe for imaging amyloid-beta: Synthesis of F-18 labelled BF-108, an Acridine Orange analog. *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2003, 46, 765-772.
- [144] Suemoto, T.; Okamura, N.; Shiomitsu, T.; Suzuki, M.; Shimadzu, H.; Akatsu, H.; Yamamoto, T.; Kudo, Y.; Sawada, T. *In vivo* labeling of amyloid with BF-108. *Neurosci. Res.* 2004, 48, 65-74.
- [145] Ono, K.; Hamaguchi, T.; Naiki, H.; Yamada, M. Anti-amyloidogenic effects of antioxidants: implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta* 2006, 1762, 575-586.
- [146] Ono, K.; Hasegawa, K.; Naiki, H.; Yamada, M. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils *in vitro*. *J. Neurosci. Res.* 2004, 75, 742-750.
- [147] Ono, K.; Yoshiike, Y.; Takashima, A.; Hasegawa, K.; Naiki, H.; Yamada, M. Potent anti-amyloidogenic and fibril-destabilizing effects of polyphenols *in vitro*: implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 2003, 87, 172-181.
- [148] Yang, F.; Lim, G. P.; Begum, A. N.; Ubada, O. J.; Simmons, M. R.; Ambegaokar, S. S.; Chen, P. P.; Kaye, R.; Glabe, C. G.; Frautsch, S. A.; Cole, G. M. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid *in vivo*. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 5892-5901.
- [149] Ono, M.; Yoshida, N.; Ishibashi, K.; Haratake, M.; Arano, Y.; Mori, H.; Nakayama, M. Radioiodinated flavones for *in vivo* imaging of beta-amyloid plaques in the brain. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 7253-7260.
- [150] Ono, M.; Maya, Y.; Haratake, M.; Nakayama, M. Synthesis and characterization of styrylchromone derivatives as beta-amyloid imaging agents. *Bioorg. Med. Chem.* 2007, 15, 444-450.

- [151] Ryu, E. K.; Choe, Y. S.; Lee, K. H.; Choi, Y.; Kim, B. T. Curcumin and dehydrozingerone derivatives: synthesis, radiolabeling, and evaluation for beta-amyloid plaque imaging. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6111-6119.
- [152] Klunk, W. E.; Engler, H.; Nordberg, A.; Wang, Y. M.; Blomqvist, G.; Holt, D. P.; Bergstrom, M.; Savitcheva, I.; Huang, G. F.; Estrada, S.; Ausen, B.; Debnath, M. L.; Barletta, J.; Price, J. C.; Sandell, J.; Lopresti, B. J.; Wall, A.; Koivisto, P.; Antoni, G.; Mathis, C. A.; Langstrom, B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* **2004**, *55*, 306-319.
- [153] Arnold, S. E.; Hyman, B. T.; Flory, J.; Damasio, A. R.; Van Hoesen, G. W. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb. Cortex* **1991**, *1*, 103-116.
- [154] Thal, D. R.; Rub, U.; Orantes, M.; Braak, H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* **2002**, *58*, 1791-1800.
- [155] Price, J. C.; Klunk, W. E.; Lopresti, B. J.; Lu, X.; Hoge, J. A.; Ziolk, S. K.; Holt, D. P.; Meltzer, C. C.; DeKosky, S. T.; Mathis, C. A. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2005**, *25*, 1528-1547.
- [156] Lopresti, B. J.; Klunk, W. E.; Mathis, C. A.; Hoge, J. A.; Ziolk, S. K.; Lu, X. L.; Meltzer, C. C.; Schimmel, K.; Tsopelas, N. D.; DeKosky, S. T.; Price, J. C. Simplified quantification of Pittsburgh compound B amyloid imaging PET studies: A comparative analysis. *J. Nucl. Med.* **2005**, *46*, 1959-1972.
- [157] Ziolk, S. K.; Weissfeld, L. A.; Klunk, W. E.; Mathis, C. A.; Hoge, J. A.; Lopresti, B. J.; DeKosky, S. T.; Price, J. C. Evaluation of voxel-based methods for the statistical analysis of PIB PET amyloid imaging studies in Alzheimer's disease. *Neuroimage* **2006**, *33*, 94-102.
- [158] Buckner, R. L.; Snyder, A. Z.; Shannon, B. J.; LaRossa, G.; Sachs, R.; Fotenos, A. F.; Sheline, Y. I.; Klunk, W. E.; Mathis, C. A.; Morris, J. C.; Mintun, M. A. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: Evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J. Neurosci.* **2005**, *25*, 7709-7717.
- [159] Engler, H.; Forsberg, A.; Almkvist, O.; Blomqvist, G.; Larsson, E.; Savitcheva, I.; Wall, A.; Ringheim, A.; Langstrom, B.; Nordberg, A. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* **2006**, *129*, 2856-2866.
- [160] Archer, H. A.; Edison, P.; Brooks, D. J.; Barnes, J.; Frost, C.; Yeatman, T.; Fox, N. C.; Rossor, M. N. Amyloid load and cerebral atrophy in Alzheimer's disease: an 11C-PIB positron emission tomography study. *Ann. Neurol.* **2006**, *60*, 145-147.
- [161] Edison, P.; Archer, H. A.; Hinz, R.; Hammers, A.; Pavese, N.; Tai, Y. F.; Hotton, G.; Cutler, D.; Fox, N.; Kennedy, A.; Rossor, M.; Brooks, D. J. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology* **2007**, *68*, 501-508.
- [162] Fagan, A. M.; Mintun, M. A.; Mach, R. H.; Lee, S. Y.; Dence, C. S.; Shah, A. R.; LaRossa, G. N.; Spinner, M. L.; Klunk, W. E.; Mathis, C. A.; DeKosky, S. T.; Morris, J. C.; Holtzman, D. M. Inverse relation between *in vivo* amyloid imaging load and cerebrospinal fluid A beta(42) in humans. *Ann. Neurol.* **2006**, *59*, 512-519.
- [163] Mintun, M. A.; Larossa, G. N.; Sheline, Y. I.; Dence, C. S.; Lee, S. Y.; Mach, R. H.; Klunk, W. E.; Mathis, C. A.; DeKosky, S. T.; Morris, J. C. [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* **2006**, *67*, 446-452.
- [164] Verhoeff, N.; Wilson, A. A.; Takeshita, S.; Trop, L.; Hussey, D.; Singh, K.; Kung, H. F.; Kung, M. P.; Houle, S. In-vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2004**, *12*, 584-595.
- [165] Shoghi-Jadid, K.; Small, G. W.; Agdeppa, E. D.; Kepe, V.; Ercoli, L. M.; Siddarth, P.; Read, S.; Satyamurthy, N.; Petric, A.; Huang, S. C.; Barrio, J. R. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **2002**, *10*, 24-35.
- [166] Barrio, J. R.; Kepe, V.; Satyamurthy, N.; Huang, S.-C.; Small, G. W. Brain pathology and neuronal losses in the living brain of Alzheimer's patients. *Int. Congress Series* **2006**, *1290*, 150-155.
- [167] Small, G. W.; Kepe, V.; Ercoli, L. M.; Siddarth, P.; Bookheimer, S. Y.; Miller, K. J.; Lavretsky, H.; Burggren, A. C.; Cole, G. M.; Vinters, H. V.; Thompson, P. M.; Huang, S. C.; Satyamurthy, N.; Phelps, M. E.; Barrio, J. R. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 2652-2663.

特集

認知症の脳形態・機能画像



アミロイドイメージング

岡村信行, 谷内一彦

抄 録

老人斑, 神経原線維変化の脳内蓄積は, アルツハイマー病を代表する脳病理変化である. このような病理像の存在を生前に証明する方法として, 近年, positron emission tomography (PET) を用いて, 老人斑の非侵襲的計測が可能となった. アミロイドイメージングと呼ばれる本検査法は, アルツハイマー病早期診断の精度を飛躍的に高めるばかりでなく, 抗アミロイド療法の薬効評価系としての応用も期待される.

Key words : アルツハイマー病, 老人斑, アミロイドβタンパク, positron emission tomography (PET), 早期診断

老年精神医学雑誌 18 : 855-860, 2007

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) では, 最近 20 年間の研究の進歩によって, 病因と考えられる物質 (アミロイドβタンパク) が特定され, その過剰蓄積が引き金となって神経細胞死がもたらされるという“アミロイド仮説”が広く支持されるに至っている^{3,9)}. さらにこの仮説に基づき, アミロイドβタンパクの過剰蓄積を抑制する治療ストラテジーが確立されようとしている³⁾. そうなれば, これまで対症療法のみで経過観察とされていた AD は, 可能なかぎり早期段階から積極的に診断し, 原因療法を施すことが求められる.

AD 患者数の増加に伴い, AD 患者の診療が限られた専門医のみに託されていた時代は終わり, 一般の臨床医がその診療に携わることも増えてきた. 認知症の診断は, 本来, 高度の専門知識と労力を

要する作業である. これを専門医以外でも容易に正診を導けるようにするためには, 客観性の高い診断補助法の開発が望まれる.

近年, 生体内分子の非侵襲的画像化を目指した分子イメージング法が脚光を浴びており, 臨床応用に際しては positron emission tomography (PET) が多用されている⁷⁾. この手法を応用し, 線維化したアミロイドβタンパクに選択的に結合する低分子化合物 (プローブ) をポジトロン核種で標識し, 生体に投与すれば, 老人斑沈着を非侵襲的にモニタリングすることができる^{7,17)}. このような“アミロイドイメージング”と呼ばれる画像診断法は, 線維化したアミロイドβタンパクが過剰に蓄積した症例を早期段階で見いだすことのできる理想的なツールといえる. 本稿ではアミロイドイメージングに関するこれまでの研究の進歩と将来への展望について述べたい.

1 アミロイドイメージングの意義

AD における臨床像と病理像を比較した場合, 臨床的には軽度認知障害 (Mild Cognitive Impair-

Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai : 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野
〒 980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

ment ; MCI) に相当するごく早期の段階でもアミロイド β タンパクを主要構成成分とする老人斑の蓄積がかなり進行しており、AD の病理像は、この時点で完成に近づいていると考えられる¹⁹⁾。これは、病理学的には高度に進行した状態にまでならないと臨床症状が現れず、AD の臨床診断が下せないことを意味する。がんに例えるならば、末期の手の施しようのない状態で、初めて臨床診断が下るようなものである。もしアミロイド仮説が正しいならば、臨床的にはまったく無症候の状態でも、病理学的には AD に近い病理像を呈する段階 (preclinical AD) が存在するはずである²⁰⁾。このように、AD の臨床像と病理像の間に大きな乖離が存在しており、この乖離を埋めるのがアミロイドイメージングの役割である。

現在の AD 診断における問題点は、がんにおける腫瘍マーカーや画像診断のように、病因となる因子の変化をダイレクトに把握できる検査指標が不足していることである。中枢神経疾患の病態を比較的よく反映する脳脊髄液検査 (アミロイド β タンパクやタウタンパクの定量) は AD 早期診断に有用であるが¹⁸⁾、その侵襲性から、軽度例や無症候例には積極的に適用しにくい。通常の核医学検査と同様の手技で施行できるアミロイドイメージングは、放射線被曝の問題を除けば基本的に非侵襲的である。被曝量自体も 1 回の検査あたり 1 ~ 2 ミリシーベルト (mSv) 前後であるから、繰り返し施行でき、経時的な追跡も行える。将来 AD の予防的治療戦略が確立された暁には、治療対象者のスクリーニング、および客観的な薬効評価の指標として本検査が活用されるであろう。

2 プロープ開発の現状

さきに述べたように、PET を用いたアミロイドイメージングでは、アミロイド β タンパクに選択的に結合するプローブをポジトロン放出核種である ^{11}C や ^{18}F で標識し、これを放射性薬剤として使用する。結合選択性に優れたプローブを開発

することで、精度の高いイメージングが実現する。プローブの開発は 1990 年代半ばから始まり、現在もまだ発展途上の段階にある。プローブの母化合物となったのは、Congo red や Thioflavin-T などアミロイドを検出する試薬として使用されてきた化合物である。これらの化合物はそのままでは脳血液関門を通過しないので、これらの化合物に改良を加えることによって、プローブ開発がなされてきた。これまでに、 ^{18}F FDDNP²³⁾、 ^{11}C PIB¹¹⁾、 ^{11}C SB-13²⁴⁾、 ^{11}C BF-227¹²⁾、 ^{123}I IMPY¹⁶⁾などの複数のアミロイドイメージング用プローブが臨床応用に成功している (図 1)。

3 AD 早期診断法としてのアミロイドイメージング

アミロイドイメージングプローブとして最初に臨床応用されたのは FDDNP と呼ばれるプローブである。アメリカにおいて 1990 年代後半に開発された。本プローブは、老人斑・神経原線維変化の両者に対する結合性をもち¹⁾、またプリオンアミロイドとの結合性も有する⁴⁾。AD 患者を対象にして実施された PET 研究では、大脳皮質および海馬領域での集積上昇が観察され、AD 診断に有用であることが確認されている²³⁾。ただし、アミロイド蓄積部位と非蓄積部位のコントラストが不良なため、今のところ普及には至っていない。

現在最も広く使用されているプローブは、Thioflavin-T の誘導体である PIB であり、AD 診断における有用性が証明されている¹¹⁾。AD 患者では、前頭葉や楔前部を中心とした大脳皮質領域で顕著なプローブの集積上昇を認める。これに対し、内側側頭葉領域においては集積上昇が少なく、FDDNP とは異なり老人斑への結合選択性が高いプローブとみなされている¹⁰⁾。AD 患者では線維化したアミロイド β タンパクの蓄積しない小脳に比べて、大脳皮質における集積が約 2 倍に上昇し、コントラストよくアミロイド蓄積病変を描出する。また MCI の約半数の症例においても AD 患者と同程度の異常集積を示す^{13,22)}。このような症

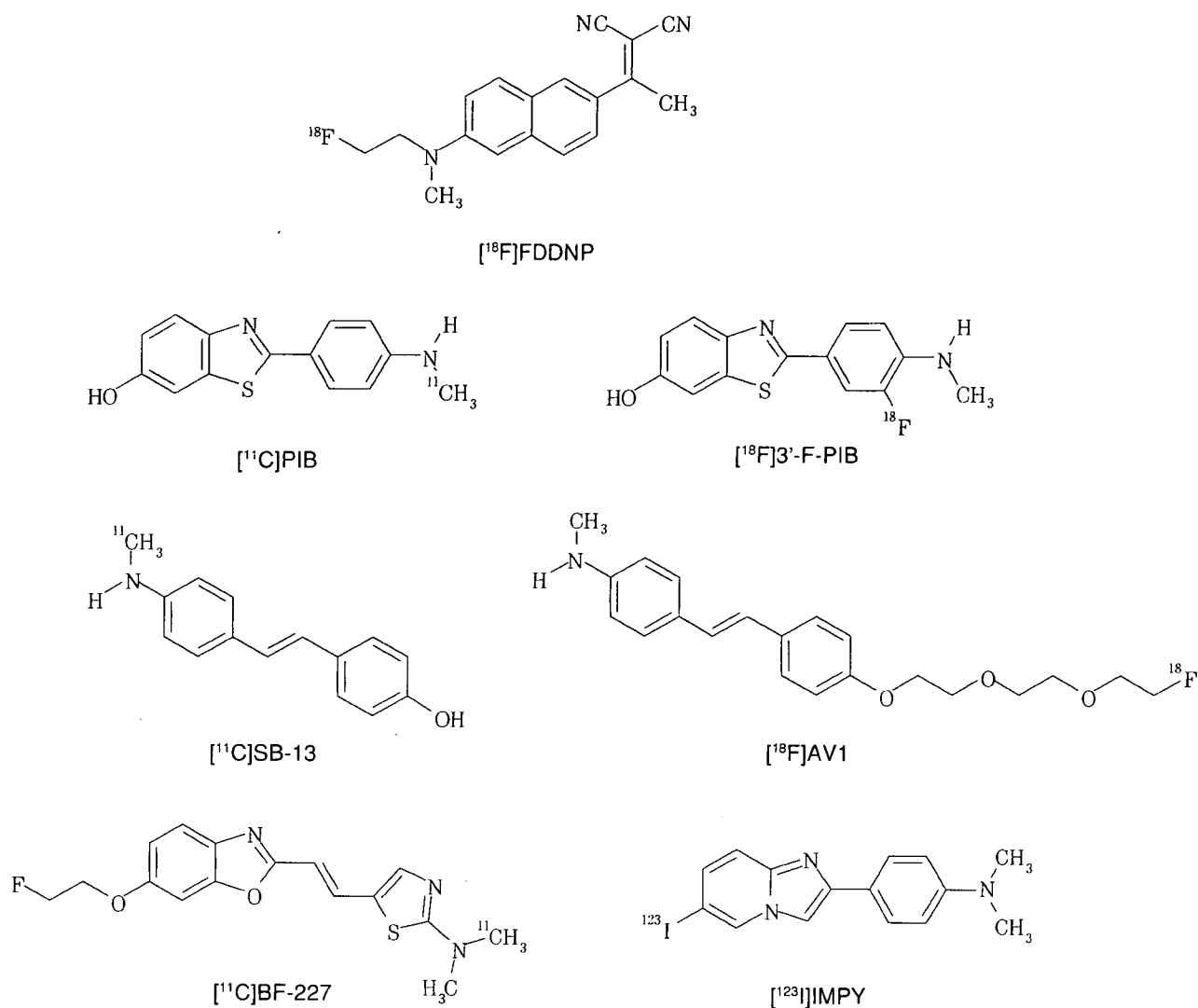


図1 アミロイドイメージング用プローブの化学構造式

例の多くが、その後の経過観察期間中にADへ進行するものと考えられている。

筆者らは(株)ビーエフ研究所との共同研究を通じて独自のプローブ用化合物群を開発し^{19,20)}、そのうちのひとつであるBF-227の臨床的有用性を現在検証している。健常高齢者、MCI、AD患者における[¹¹C]BF-227投与後20～40分のSUV対小脳比(SUVr)画像を図2に示した。AD患者では大脳皮質領域で[¹¹C]BF-227の高集積が確認され、SUVrはAD患者のほぼ全例で高値を示した(図3)¹²⁾。またvoxel-by-voxelの統計画像解析により、AD患者で有意に集積が上昇している脳

領域を抽出した結果、側頭—頭頂葉領域を中心とする大脳皮質の広範な領域で集積上昇が確認された。このような集積分布は、病理学的研究で示されている neuritic plaque の沈着分布に近く、比較的成熟した老人斑の蓄積を反映しているのではないかと推測される。MCIでは、PIBと同様、半数以上の症例で大脳皮質領域での高集積が観察されている(図3)。ただし健常高齢者と同程度の集積を示す症例も存在しており(図2)、MCIが病理学的には heterogeneous な集団であることを示唆する所見といえる。

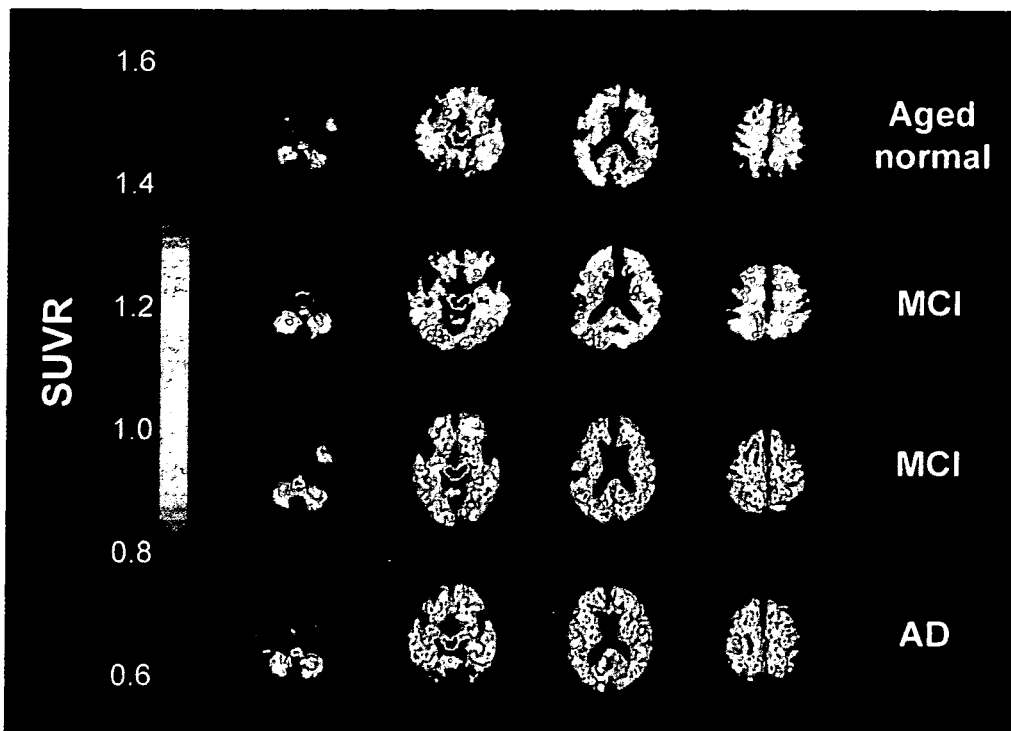
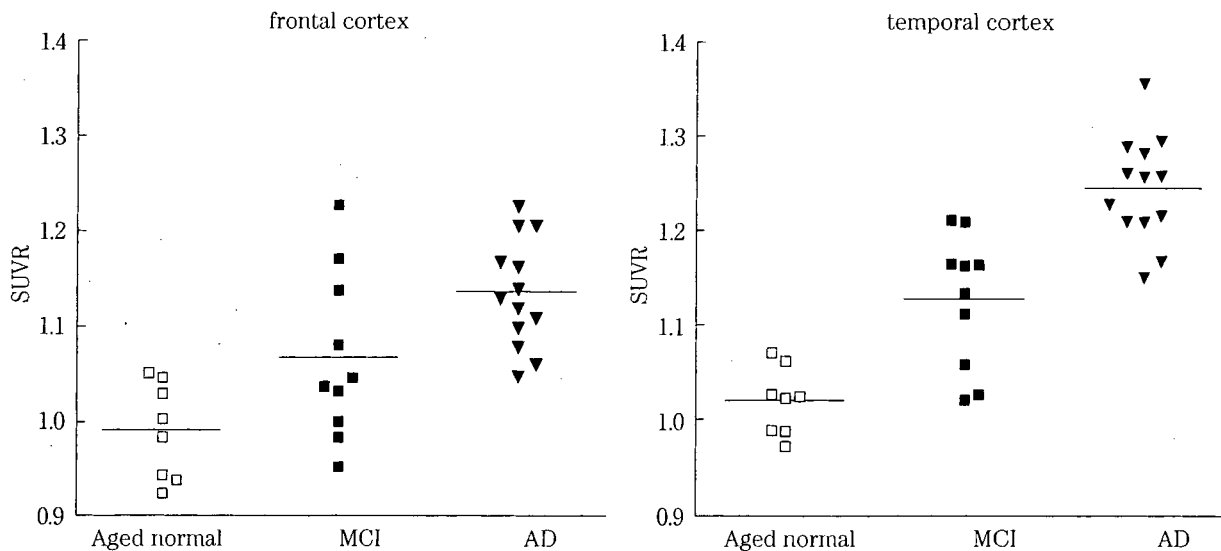


図2 健常高齢者 (Aged normal)、軽度認知障害 (MCI)、アルツハイマー病患者 (AD) における $[^{11}\text{C}]$ BF-227 PET 画像 (投与後 20 ~ 40 分の SUVR 画像)



Aged normal; 健常高齢者, MCI; 軽度認知障害, AD; アルツハイマー病

図3 $[^{11}\text{C}]$ BF-227 PET の前頭葉 (frontal cortex)、側頭葉 (temporal cortex) における SUV 対小脳比 (SUVR) の比較

4 発症前診断への応用は可能か

PIB を用いたアミロイドイメージングでは、一部の認知機能正常な高齢者においても異常所見が

みられる。多数の健常人を対象とした研究では、41 人中 4 人で PIB の高集積が確認されている¹⁴⁾。また脳脊髄液マーカーと組み合わせた検討⁶⁾では、PIB 高集積例で脳脊髄液中 $\text{A}\beta_{42}$ 濃度の低下が観

□特集

察されている。このような症例が、冒頭で述べた preclinical AD に相当するのかもしれない。健常人でみられる異常集積が良性（正常加齢の範囲内）か、悪性（AD への進行を示唆する老人斑の病的沈着）かを見極めることは現時点では困難である。アミロイドイメージングを用いて発症前診断を行うには、AD へ確実に進行する病的プロセスと正常加齢との見極めが課題となる。そのためには、健常人を含む多数の症例を長期にわたってフォローアップできる体制づくりが重要となる。

アミロイドイメージングで示されるプローブが、老人斑の蓄積を検出していることはほぼまちがいないと思われる。ただしプローブの結合選択性に関しては完全とはいえず、プローブの老人斑以外への結合の可能性についても考慮しなければならない。アミロイドイメージング用プローブでは、主に脂溶性の高さに起因すると思われる白質や脳幹部への非特異的集積がほぼ共通して認められる。また PIB-PET で高集積を示した症例の剖検結果²⁾から、アミロイドアンギオパチーの存在も PIB の局所集積に大きく関与するとみなされている。さらに Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病や variant Creutzfeldt-Jacob disease (vCJD) 等のプリオン病で認められるアミロイドにも、アミロイドイメージング用プローブは結合する^{4,8)}。コンフォメーション病と総称される疾患では、アミロイドイメージングで異常を示す可能性があることを留意すべきである。ここで、アミロイドイメージングで異常を示す可能性のある疾患、病態をまとめると、①AD、②MCI、③preclinical AD、④AD 病変を合併したレビー小体型認知症、⑤アミロイドアンギオパチー、⑥一部のプリオン病、となる。⑤や⑥については、集積分布の違いによって AD と鑑別できる可能性がある。

5 アミロイドイメージングの普及へ向けて

現在使用されている PIB や BF-227 などの ¹¹C (半減期 20 分) 標識プローブは薬剤供給面での制約があるため、検査を実施可能な施設が限定され

ている。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検査の普及を図るには、デリバリー供給が可能な ¹⁸F (半減期 110 分) 標識プローブ、あるいは SPECT 用に ¹²³I (半減期 13.2 時間) で標識したプローブの実用化が鍵となる。¹⁸F 標識プローブとしては、すでに実用化されている FDDNP のほかに、PIB, SB-13 の ¹⁸F 標識体である [¹⁸F]3'-F-PIB, [¹⁸F]AV1 の臨床評価が海外で進められている。また筆者らも新規 ¹⁸F 標識プローブの臨床評価へ向けた準備を進めている。

■ おわりに

アミロイドイメージング用プローブが放射性薬剤として市販化されれば、今後多くの臨床施設で本検査が認知症の臨床診断プロセスに組み込まれることになる。そうすれば AD の早期診断・早期治療へ向けた有望なツールになると同時に、AD の病態解明にも大きく寄与するであろう。既存の薬物、食品やライフスタイルなどが、老人斑の蓄積を抑制（あるいは促進）している可能性も考えられる。アミロイドイメージングを活用すれば、疫学研究で AD 発症との関連性が示唆されているさまざまな要因と老人斑蓄積との関連性を証明できるとと思われる。環境エンリッチメントがアミロイドの蓄積を抑制し、認知機能を改善させるとの動物実験の報告もあり⁵⁾、非薬物的介入の効果をアミロイドイメージングで客観的に検証できるかもしれない。今後の研究の発展に期待したい。

文 献

- 1) Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, Flores-Torres S, 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).
- 2) Bacskai BJ, Frosch MP, Freeman SH, Raymond SB, et al.: Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy; A case report.

- Arch Neurol*, **64** : 431-434 (2007).
- 3) Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H : Alzheimer's disease. *Lancet*, **368** : 387-403 (2006).
 - 4) Bresjanac M, Smid LM, Vovko TD, Petric A, et al.: Molecular-imaging probe 2-(1-[6-[(2-fluoroethyl) (methyl) amino]-2-naphthyl] ethylidene) malonitrile labels prion plaques in vitro. *J Neurosci*, **23** : 8029-8033 (2003).
 - 5) Costa DA, Cracchiolo JR, Bachstetter AD, Hughes TF, et al.: Enrichment improves cognition in AD mice by amyloid-related and unrelated mechanisms. *Neurobiol Aging*, **28** : 831-844 (2007).
 - 6) Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, et al.: Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid A β 42 in humans. *Ann Neurol*, **59** : 512-519 (2006).
 - 7) 福田 寛, 岡村信行 : 分子イメージング総論. *Brain and Nerve*, **59** : 203-207 (2007).
 - 8) Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Suemoto T, et al.: Styrylbenzoxazole derivatives for imaging of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. *J Neurochem*, **99** : 198-205 (2006).
 - 9) Joachim CL, Selkoe DJ : The seminal role of beta-amyloid in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, **6** : 7-34 (1992).
 - 10) Klunk WE, Wang Y, Huang GF, Debnath ML, et al.: The binding of 2-(4'-methylaminophenyl) benzothiazole to postmortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J Neurosci*, **23** : 2086-2092 (2003).
 - 11) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, et al.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol*, **55** : 306-319 (2004).
 - 12) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, et al.: 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl] ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole ; A novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med*, **48** : 553-561 (2007).
 - 13) Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, Hoge JA, et al.: Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies ; A comparative analysis. *J Nucl Med*, **46** : 1959-1972 (2005).
 - 14) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, et al.: [^{11}C] PIB in a nondemented population ; Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, **67** : 446-452 (2006).
 - 15) Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, et al.: Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*, **58** : 397-405 (2001).
 - 16) Newberg AB, Wintering NA, Plossl K, Hochold J, et al.: Safety, biodistribution, and dosimetry of 123I-IMPY ; A novel amyloid plaque-imaging agent for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Nucl Med*, **47** : 748-754 (2006).
 - 17) Nordberg A : PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, **3** : 519-527 (2004).
 - 18) Okamura N, Arai H, Maruyama M, Higuchi M, et al.: Combined analysis of CSF tau levels and [(123)I] Iodoamphetamine SPECT in mild cognitive impairment ; Implications for a novel predictor of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, **159** : 474-476 (2002).
 - 19) Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H, Suzuki M, et al.: Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J Neurosci*, **24** : 2535-2541 (2004).
 - 20) Okamura N, Suemoto T, Furumoto S, Suzuki M, 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).
 - 21) Price JL, Morris JC : Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, **45** : 358-368 (1999).
 - 22) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, et al.: Imaging β -amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, **68** : 1718-1725 (2007).
 - 23) Small GW, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, et al.: PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, **355** : 2652-2663 (2006).
 - 24) Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S, Trop L, et al.: In-vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [^{11}C] SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry*, **12** : 584-595 (2004).

III. 臨床編

アルツハイマー病の診断
新しい診断法の開発
アミロイドイメージング
PET

In vivo amyloid imaging using PET

岡村信行¹ 谷内一彦¹ 古川勝敏² 荒井啓行² 工藤幸司³

Key words : アルツハイマー病, 老人斑, アミロイド β 蛋白, positron emission tomography(PET)

はじめに

認知症の診断プロセスにおいて, 脳内の器質性変化を正確に把握することは重要であり, その手段としての画像診断の役割は大きい. 従来の画像診断では, 萎縮や血流・代謝の低下を認知症診断の指標としてきた. これらは主として神経細胞の脱落を反映した変化である. 軽度認知機能障害(MCI)以降の症状が顕在化した段階での診断には優れた指標となるが¹⁾, 神経細胞の脱落が軽微な段階では, その検出力に限界がある.

アルツハイマー病(AD)では, 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, 神経原線維変化の脳内沈着が出現する²⁾. これらは同時に疾患特異性の高い変化でもある. したがって, 上記病理像を生体で非侵襲的に検出し得る検査こそが, ADを早期診断するうえで理想的な診断法となる. こうした理由から, アミロイドの脳内蓄積を非侵襲的に計測する画像診断法(アミロイドイメージング)が近年脚光を浴びるようになった. ここ数年の研究の進展により, ADの早期

診断におけるアミロイドイメージングの有用性が広く認知された. 更に, MCIあるいは無症候段階における進行予測や, 脳内のアミロイド β 蛋白蓄積量をモニタリングする新たな薬効評価系としても, その活用が強く期待されている.

そこで本稿では, 近年進歩の著しい positron emission tomography(PET)を用いたアミロイドイメージングについて紹介する.

1. アミロイドイメージング用プローブ

PETを用いてアミロイドを画像化するには, アミロイドの β シート構造に結合親和性を有する低分子化合物をポジトロン放出核種(¹¹Cあるいは¹⁸F)で標識し, これをプローブとして用いる³⁾. 静脈から投与されたプローブが脳内へ移行し, 老人斑に選択的に結合して局所からの排出が遅延する性質を利用して, プローブの結合した老人斑の脳内濃度を計測する. これまでに, [¹⁸F]FDDNP, [¹¹C]PIB, [¹¹C]SB-13, [¹¹C]BF-227などの複数のアミロイドイメージング用プローブが臨床応用されている. プローブの開発状況の詳細については本誌の工藤らの別稿を参照されたい. 本稿ではPIBとBF-227

¹Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai: Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野 ²Katsutoshi Furukawa, Hiroyuki Arai: Department of Geriatrics and Gerontology 同 老年病態学分野 ³Yukitsuka Kudo: Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization (TUBERO) 東北大学先進医工学研究機構

のPET所見を中心に述べる。

2. PIB

a. アルツハイマー病早期診断への応用

現在最も多くの施設で利用されているプローブは、 ^{11}C で標識されたPIB(正式名6OH-BTA-1)である。母化合物であるthioflavin Tと同様にAD脳内に蓄積した老人斑に選択的に結合する特性に加えて、高い脳血液関門透過性を有する⁴⁾。このPIBを用いてAD患者でPET検査を実施すると、大脳皮質領域を中心にPIBの顕著な集積が観察され、その集積分布はBraak and Braakが記載した老人斑の蓄積分布に一致する^{5,6)}。更にMCIの約半数の症例でもAD患者と同様の高集積が観察される^{6,7)}。これらの症例は既に老人斑の沈着が進行し、ADと同等の病理像を呈した‘AD発症予備群’と推測される。実際にMCIでPIB高集積を示した症例の多くがADに進行したとのpreliminaryな報告もあり、PIB-PETでMCIの予後予測ができる可能性は高い。

b. 非アルツハイマー型変性認知症での所見

PIBの異常集積を示す疾患はADには限定されず、レビー小体型認知症(DLB)の多くの症例でも集積上昇を認める。ただし、この集積上昇がレビー小体の沈着を反映しているとは考えにくい。*in vitro*での検討では、PIBの α シヌクレインとの結合性は $A\beta$ に比して低いとされている⁸⁾。DLBにおけるPIBの集積分布はAD患者とほぼ共通しているため、むしろ併存する $A\beta$ 蓄積病変を反映した変化と考えられる⁹⁾。一方、前頭側頭葉型認知症(FTD)などのタウオパチーでは正常な集積像を示し、ADとの鑑別に有用である。またPIBは神経原線維変化への結合性も低く⁸⁾、辺縁系への神経原線維変化の蓄積を主体とする認知症の検出力は低いと予想される。

c. 発症前診断への応用は可能か

アミロイドイメージングに課された役割として、無症候例での老人斑沈着が検出可能か否かに注目が集まる。41人の認知機能正常例を対象とした検討⁹⁾では、うち4人でPIBの高集積が認められている。同症例では脳脊髄液中

$A\beta_{42}$ 濃度の低下も併せて観察されており¹⁰⁾、症状発現前の老人斑沈着を反映している可能性が高い。このような集積が、良性(正常加齢の範囲内)のものか、悪性(ADへの進行を示唆する老人斑の病的沈着)のものかを見極めることは現時点では難しい。今後、PET検査実施例を長期にフォローアップすることにより、結論が下される。

もう1点検証する必要があるのは、PET画像が老人斑の蓄積分布を本当に忠実に反映しているか否かという点である。これには病理と画像の対比研究が求められよう。最近PIB-PETを施行した症例の剖検結果が報告されている¹¹⁾。この症例は、DLBの臨床診断でありながら、生前のPET検査ではPIBの高集積が認められていた。病理でもDLBの診断が下されたが、 $A\beta$ の病理としては脳アミロイドアンギオパチーが顕著であった。老人斑の沈着はびまん性老人斑を主体とした軽微な変化にとどまっており、本症例では脳血管アミロイドの存在がPIBの集積に大きく関与していると考えられる。したがって、アミロイドイメージングにおける異常集積例に対しては、老人斑以外へのプローブの結合の可能性も念頭に置いた慎重な解釈が求められる。

3. BF-227

著者らはベンズオキサゾール誘導体がアミロイドイメージング用プローブの候補化合物になり得ることを見だし¹²⁾、その最適化合物であるBF-227の臨床的有用性を検証している。 ^{11}C BF-227投与後20-40分のPET画像を観察すると、AD患者では大脳皮質領域で ^{11}C BF-227の顕著な集積が確認できる(図1-a)。側頭葉におけるSUV対小脳比を算出すると、AD患者のほぼ全例で高値を示し、診断に有用である¹³⁾。更にSPM2ソフトウェアを用いて、健常者に比べてAD患者で有意な集積上昇のみられた脳領域を抽出した結果、側頭-頭頂葉領域を中心とする大脳皮質の広範な領域で集積上昇が確認された(図1-b)。このような集積分布は、病理学的研究で示されているneuritic plaqueの

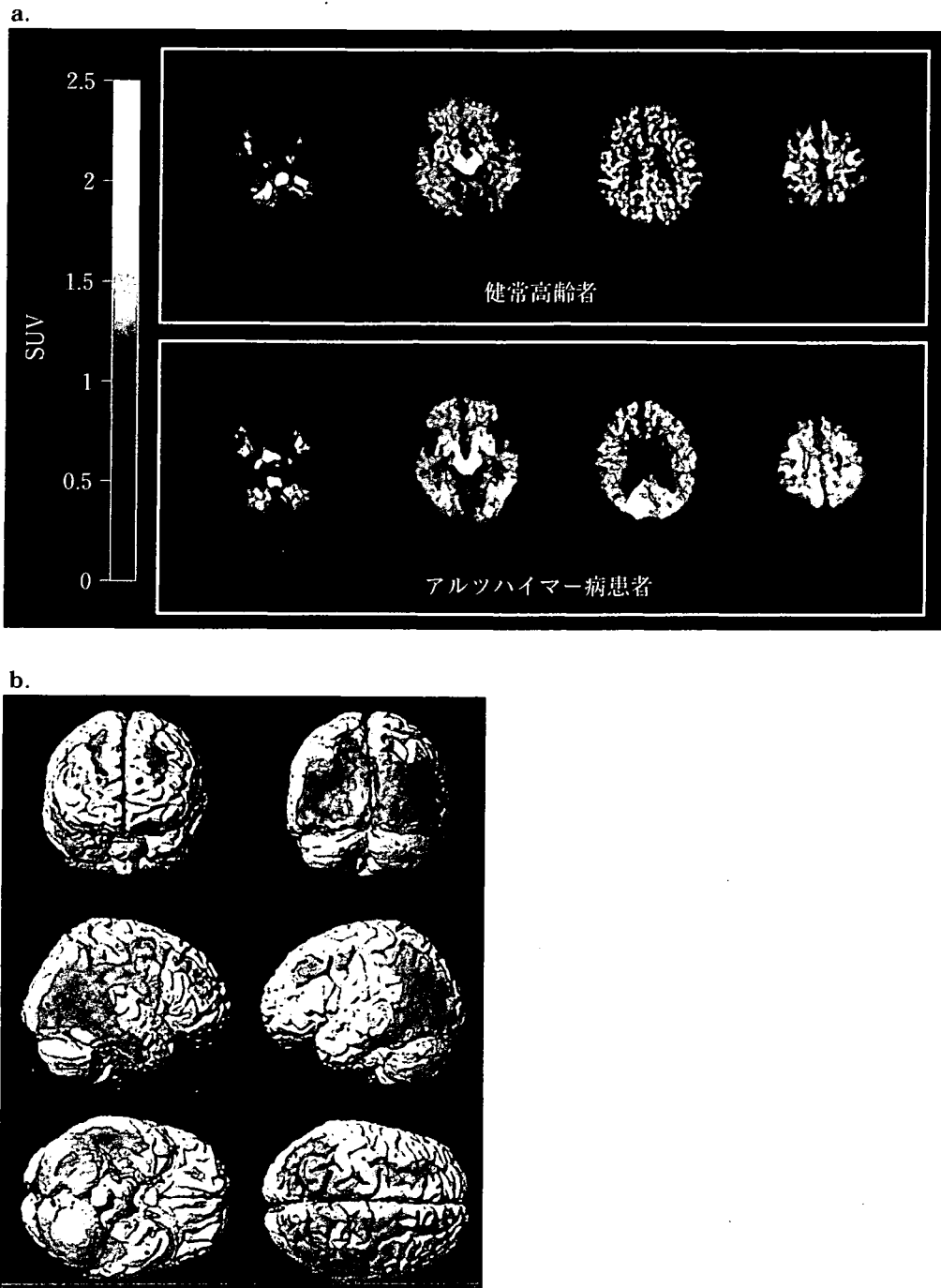


図1 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 投与後 20-40 分の PET 画像 (a), アルツハイマー病患者での集積上昇部位 (b)

沈着分布に近く、比較的成熟した老人斑の蓄積を反映しているものと推測される。

MCI では、PIB と同様、半数以上の症例で大脳皮質領域での集積上昇が観察されているが、健常高齢者と同程度の集積を示す症例も存在する。MCI が病理学的には heterogeneous な集団であることを裏付ける所見といえる。また図 2

に示すように、MCI 症例における BF-227 の集積上昇は、AD 患者に比べれば相対的に軽度である。このことから MCI 段階では、老人斑の脳内蓄積はまだ進行途上にあることが示唆される。

4. ^{18}F 標識プローブの開発状況

現在、PIB や BF-227 などは半減期 20 分の

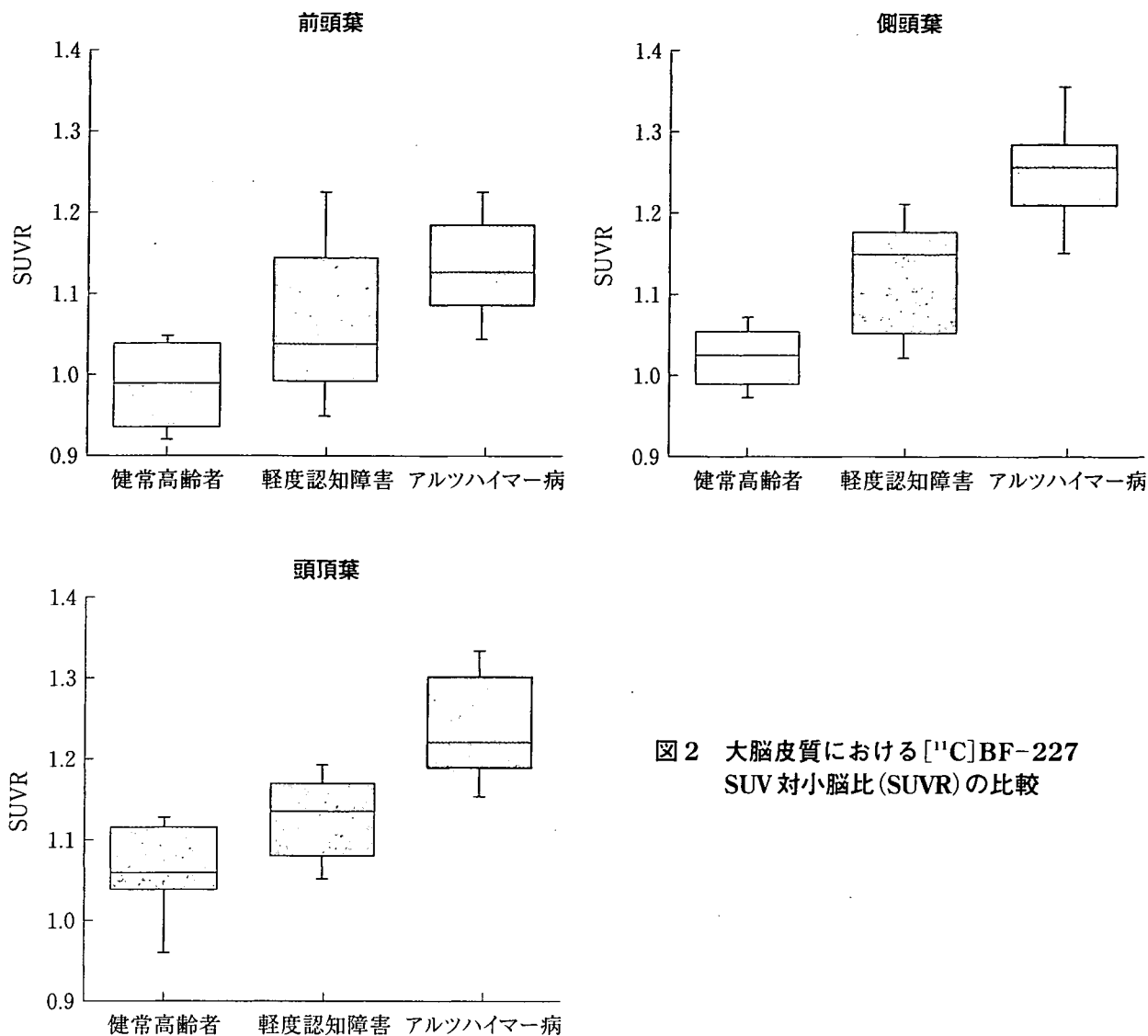


図2 大脳皮質における¹¹C]BF-227 SUV対小脳比(SUVR)の比較

¹¹Cで標識されていることから、薬剤供給面での制約があり、検査実施可能な施設が限定されている。本検査の普及を図るには、放射性薬剤として供給できる¹⁸F(半減期110分)で標識したPETプローブ、ないしはSPECT用に¹²³I(半減期13.2時間)で標識したプローブの実用化が望まれる。¹⁸F標識プローブとしては、FDDNPが既に実用化されているが¹⁴⁾、PIBなどと比べて、老人斑蓄積部位の非蓄積部位に対するコントラストが不良である。現在、PIB、SB-13の¹⁸F標識体である[¹⁸F]3'-F-PIB、[¹⁸F]AV1の臨床評価が海外で進められており、良好な成績を収めている。著者らも新規¹⁸F標識プローブの臨床

評価へ向けて準備を進めており、PET診断用薬剤としての供給を目指している。

おわりに

アミロイドイメージング検査が広く普及すれば、今後多くの臨床施設で本検査が認知症の診断や治療評価のプロセスに組み込まれることになる。ただし、本検査が健常人のAD発症予測にどれほど信頼性の高い情報を提供できるのか、まだ十分なエビデンスが得られていない。今後、一般住民を対象とした大規模な長期フォローアップ研究を通じて、正常加齢と病的過程の線引きを行わねばならない。

■ 文 献

- 1) Chong MS, Sahadevan S: Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurol* 4: 576-579, 2005.
- 2) Price JL, Morris JC: Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 45: 358-368, 1999.
- 3) Cai L, et al: Radioligand development for PET imaging of β -amyloid ($A\beta$)—current status. *Curr Med Chem* 14: 19-52, 2007.
- 4) Mathis CA, et al: Synthesis and evaluation of ^{11}C -labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem* 46: 2740-2754, 2003.
- 5) Klunk WE, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004.
- 6) Rowe CC, et al: Imaging β -amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 68: 1718-1725, 2007.
- 7) Lopresti BJ, et al: Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* 46: 1959-1972, 2005.
- 8) Klunk WE, et al: The binding of 2-(4'-methylaminophenyl) benzothiazole to postmortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J Neurosci* 23: 2086-2092, 2003.
- 9) Mintun MA, et al: [^{11}C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 67: 446-452, 2006.
- 10) Fagan AM, et al: Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid $A\beta_{42}$ in humans. *Ann Neurol* 59: 512-519, 2006.
- 11) Bacskai BJ, et al: Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch Neurol* 64: 431-434, 2007.
- 12) Okamura N, et al: Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J Neurosci* 24: 2535-2541, 2004.
- 13) Kudo Y, et al: 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 48: 553-561, 2007.
- 14) Small GW, et al: PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 355: 2652-2663, 2006.

アルツハイマー病

岡村 信行¹ 古本 祥三² 工藤 幸司² 谷内 一彦¹

Alzheimer's disease

¹Nobuyuki Okamura, ²Shozo Furumoto, ²Yukitsuka Kudo, ¹Kazuhiko Yanai¹Department of Pharmacology, Tohoku University Graduate School of Medicine²Tohoku 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- β 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 β 蛋白 (amyloid- β protein: A β) 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 β 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)¹⁾。AD を特徴付ける脳病理変化は、A β 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 β 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)²⁾。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

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

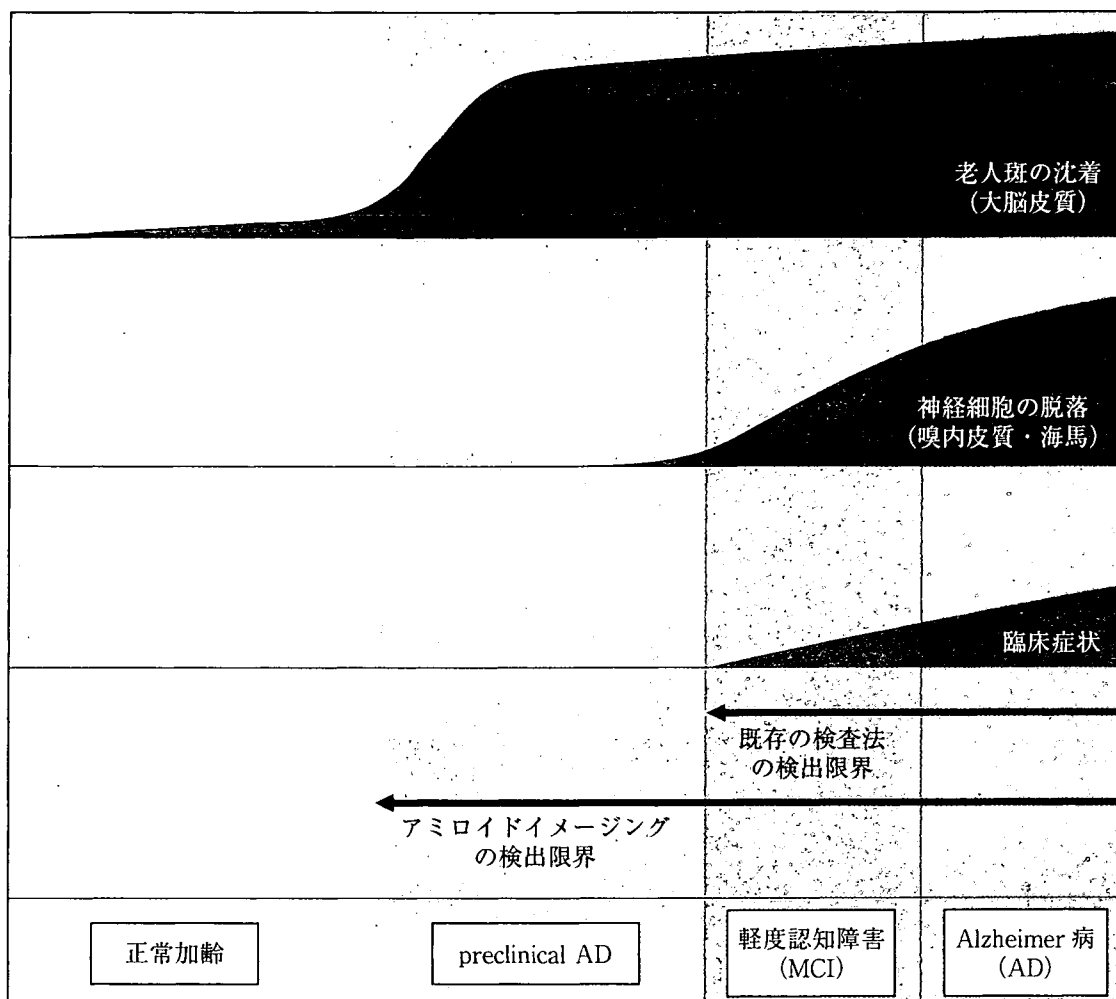


図1 アルツハイマー病における病理像と臨床像の関係

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³⁾。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、 β シート構造と呼ばれる二次構造