

[¹¹C]BF227-PET 検査は、健常ボランティア 18 名（うち 60 歳以上の高齢者 12 名）、AD 患者 16 名（平均 MMSE スコア 19.8 点）、軽度認知障害（MCI）症例 12 名（平均 MMSE スコア 26.0 点）、前頭側頭葉型認知症（FTD）1 名、レビー小体型認知症（DLB）3 名、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）2 名、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群（GSS）2 名の計 54 症例で実施した。AD の臨床診断は、NINCDS-ADRDA による probable AD の基準を用いた。また MCI は、Petersen らの amnesic MCI の定義（Arch Neurol 1999;56:303-308）に従った。 [¹⁸F]FACT を用いた PET 検査は健常高齢者 1 名、AD 患者 1 名の計 2 名で実施した。

PET 検査は全例、東北大学サイクロトロン RI センターで行った。PET スキャナーは SET-2400W（島津製）を 3D モードで使用した。 [¹¹C]BF-227 185~370 MBq あるいは [¹⁸F]FACT 185 MBq を静注投与し、その直後から 60 分間のダイナミックスキャンを実施した。

各個人の MRI T1 強調画像を参照にして、前頭葉、外側側頭葉、頭頂葉、側頭後頭葉、後頭葉、前部帯状回、後部帯状回、線条体、視床、内側側頭葉、小脳、橋、皮質下白質に関心領域（ROI）を設定した。次に設定された ROI を、 [¹¹C]BF-227-PET SUV 画像上に読み込み、SUV 値を収集した。また大脳新皮質における SUV 値は、前頭葉、外側側頭葉、頭頂葉、側頭後頭葉の SUV 値の平均値とした。線維化アミロイドの沈着しない小脳皮質を参照領域として、投与後 40~60 分の平均 SUV 値の対小脳比（SUVR）を算出した。ROI 解析には AJS 株式会社製 Dr.View/LINUX を使用した。また健常人 2 名、AD 患者 1 名を除く同一被検者群で、FDG-PET を実施し、 [¹¹C]BF-227-PET と AD 診断精度を比較した。以下の式を用いて、BF-227 PET 外側側頭葉 SUVR 値、FDG-PET 後部帯状回 SUVR 値の Z スコアを算出した。

$$Z \text{ スコア} = (\text{観察 SUVR 値} - \text{健常高齢者 SUVR の平均値}) / (\text{健常高齢者 SUVR 値の標準偏差})$$

ROC 解析には GraphPad Prism 4 ソフトウェアを使用し、個々人の SUVR を用いて解析を行った。

（倫理面への配慮）

臨床研究は、ヘルシンキ宣言を遵守して倫理面には最大限の配慮を行い、倫理委員会、薬剤

委員会の承認を経て実施した。東北大学では「東北大学における新規 PET 薬剤の臨床開発の指針」という内部基準を作成して新規標識リガンドによる探索的 PET 臨床研究を行っている。東北大学における審査体制は以下の 3 委員会で構成されている。

- 1) 放射性薬剤品質管理委員会（委員長：眞野成康薬剤部長、PET 関連委員会）
- 2) 放射性核種を用いる臨床研究委員会（委員長：菅村和夫医学系研究科長）
- 3) 東北大学医学部倫理委員会（委員長：土屋滋教授）

C. 研究結果

健常高齢者、MCI、AD 患者の [¹¹C]BF-227 投与後の PET 画像（投与後 20-40 分の SUVR 画像）を図 1 に示した。健常高齢者に比べて AD 患者では、大脳皮質の広範な領域で [¹¹C]BF-227 の高集積が観察された。MCI では、健常高齢者と同レベルの集積を示す症例、AD 患者と同レベルの集積を示す症例、その中間の症例などが混在していた。健常若年者、高齢者、MCI、AD、DLB 各症例の大脳新皮質における SUVR 値を図 2 に示した。健常高齢者の平均 SUVR + 1.5SD（1.111）をカットオフ値に設定すると、AD 患者でこのカットオフ値を上回ったのは 16 名中 15 名（93.8%）であった。一方、健常者でこのカットオフ値を上回ったのは 1 名のみであった。MCI の症例でカットオフ値を上回ったのは 12 名中 8 名（66.7%）であった。PET 検査後、最長 1.5 年の経過観察期間中に MCI の 3 症例で AD への進行が確認された。この 3 名はいずれも、初回の検査時にカットオフ値を上回る SUVR 値を示していた。AD と鑑別を要する DLB の症例では 3 名全例でカットオフ値を上回る SUVR 値を示したが、いずれも AD の平均値を下回っていた。集積分布に関しては AD との大きな違いは認めなかった。

本 PET 検査の AD 患者と健常高齢者の鑑別能力を、同一被検者で施行した FDG-PET と比較した。BF227-PET における外側側頭葉 SUVR 値、FDG-PET における後部帯状回 SUVR 値のそれぞれから算出した Z スコアを図 3 に示した。BF227-PET では、AD 患者 16 名中 15 名で Z スコアが 2 以上であったのに対し、健常高齢者の Z スコアは全例 2 以下であった。これに対し、FDG-PET における Z スコアは AD 患者でも軒並み低く、2 以上の Z スコアを示した症例は 16 名中 6 名のみであった。ROC 解析の AUC 値は、

FDG-PET (0.8606) に比べて、BF-227-PET では 0.9896 と高く、BF-227 を用いた PET 検査の方が AD 診断において感度・特異度に優れた検査と考えられた (図 4)。

プリオン病症例の解析においては、GSS 症例では小脳で高頻度にアミロイド病変が出現するため、参照領域として橋の ROI 値で代用した。CJD2 名の集積パターンは健常人に近かったが、GSS の 1 例目 (GSS1) では大脳皮質、線条体、視床、小脳皮質での集積上昇が確認された (図 5、図 6)。一方 GSS の 2 例目 (GSS2) では大脳皮質における集積は顕著ではなく、小脳皮質と視床で軽度の集積上昇を認めた (図 5、図 6)。

最後に [¹⁸F]FACT を用いた PET 検査は 2 名の被検者で実施した。投与後 10-30 分後の SUVR 画像を図 7 に示した。健常高齢者では BF-227 と同様に脳幹部、視床、皮質下白質での集積が認められるが、大脳皮質からの wash out は速やかである。これに対し、AD 患者では側頭部、頭頂部、楔前部を中心に高集積が観察され、老人斑との結合が示唆された。

D. 考察

以上で述べた結果から、[¹¹C]BF-227 を用いた PET 検査が AD 診断に有用であることを確認した。MCI 症例でも 66.7% の症例で集積異常を認めたと、この割合は、患者ソースとなっている東北大学病院老年科外来において、MCI でフォロー期間中に AD へ進行した症例 (progressive MCI) の割合 (約 70%) とほぼ一致する。現時点で AD への進行が確認された 3 例がいずれも BF-227 の高集積を示していたことも考えあわせると、BF-227 高集積を示した他の症例も今後 AD へ進行する可能性が高いのではないかと予想される。今後少なくとも 3 年以上にわたるフォローアップが必要である。

DLB 患者を対象とした検査では 2 例で軽度の集積上昇、1 例で中等度の集積上昇を観察した。DLB は AD との鑑別を要する疾患であるが、DLB の過半数の症例で AD の病理像が併存していることを考慮すれば、本検査での両疾患を鑑別することは困難であろう。BF-227 は in vitro では α シヌクレインとの結合親和性が確認されている。したがって、DLB に併存する AD 病変に BF-227 が結合している可能性に加えて、Lewy 小体との結合が集積上昇に関与している可能性も否定できない。この問題を検証するために、AD 病変を有しない α シヌクレオパチーでの PET study を今後予定している。

またプリオン病のうち GSS の 1 例で著明な

BF-227 集積を確認したことは興味深い所見といえる。この症例は剖検にて大脳皮質、小脳、線条体、視床でのプラークの沈着が確認されており、BF227-PET における集積分布と一致する。したがって BF-227 が異常型プリオン蛋白アミロイドを検出する能力をもつことが強く示唆される。プリオン病の臨床においては、キナクリンやペントサンなどの治療薬が試みられている。こうした治療薬のサロゲートマーカーとして本検査を活用できる可能性がある。

本検査の普及をはかるには、放射性薬剤として使用しやすい ¹⁸F (半減期 110 分) 標識したプローブの実用化が必須である。FACT は BF-227 を ¹⁸F 標識化したプローブである。プレリミナリーな結果ではあるが、AD 患者で健常人とは異なる集積分布を確認できた。今後症例数を増やし、本プローブの臨床的有用性を検証していきたい。

E. 結論

[¹¹C]BF-227 はアミロイドを生体画像化する PET プローブとして AD 診断に有用であることを確認した。また ¹⁸F 標識プローブである [¹⁸F]FACT でもアミロイドを検出できることを示唆する臨床データが得られた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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-[fluoro]ethoxy) benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med.* 2007;48:553-561.
2. Okamura N, Furumoto S, Funaki Y, Suemoto T, Kato M, Ishikawa Y, Ito S, Akatsu H, Yamamoto T, Sawada T, Arai H, Kudo Y, Yanai K. Binding and safety profile of novel benzoxazole derivative for in vivo imaging of amyloid deposits in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2007; 7: 393-400.
3. Furumoto S, Okamura N, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Recent advances in the development of amyloid imaging agents. *Curr Top Med Chem.* 2007; 7:1773-1789.
4. Okamura N, Furumoto S, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Imaging amyloid pathology in the living brain. *Curr Med Imaging Rev.* 2008; 4: 56-62.
5. Okamura N, Funaki Y, Tashiro M, Kato M,

- Ishikawa Y, Maruyama M, Ishikawa H, Meguro K, Iwata R, Yanai K. In vivo visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65: 472-479.
6. 岡村信行, 古本祥三, 工藤幸司, 谷内一彦. アルツハイマー病. *日本臨床*, 65(2):320-325, 2007.
 7. 岡村信行, 谷内一彦. 脳の分子イメージング アミロイドイメージング. *遺伝子医学MOOK* ますます広がる分子イメージング技術, p220-224. 株式会社メディカルドゥ
 8. 岡村信行, 谷内一彦. アミロイドイメージング. *老年精神医学雑誌*, 18(8):855-860, 2007.
 9. 岡村信行, 谷内一彦, 古川勝敏, 荒井啓行, 工藤幸司. アミロイドイメージング PET, *日本臨床*, 66 Suppl 1:288-292, 2008.
2. 学会発表
 1. Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Funaki Y, Kato M, Furukawa K, Sawada T, Arai H, Itoh M, Iwata R, Kudo Y, Yanai K. In vivo detection of amyloid deposits in Alzheimer's disease patients using [¹¹C]BF-227 PET. *Brain'07*. May 20-24, 2007, Osaka, Japan.
 2. Okamura N. Amyloid imaging using BF-227. *International Symposium on Imaging Science and Technology in Drug Discovery and Development*. Sep 17-18, 2007, Sendai, Japan
 3. Okamura N, Kudo Y, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Kato M, Funaki Y, Yanai K, Arai H. Noninvasive detection of amyloid deposits in the patients with Alzheimer's disease using [¹¹C]BF-227 PET. *The 13th Congress of International Psychogeriatric Association*. Oct 15-18, 2007, Osaka, Japan.
 4. 岡村信行. アミロイドイメージングによる早期認知症診断. 第 12 回 信州脳循環代謝カンファレンス 2007年6月9日 松本
 5. 岡村信行. アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病の早期診断. 第 4 回 Neuroscience Frontier Research Conference 2007年7月28日 千葉・かずさアカデミアホール
 6. 岡村信行. アミロイドイメージングの進歩. 第 11 回 富山認知症研究会 2007年9月1日 富山・全日空ホテル
 7. 岡村信行, 工藤幸司. アミロイドイメージング. 口演 第9回 感情・行動・認知(ABC)研究会 2007年10月27日 大阪
 8. 岡村信行, 谷内一彦. [¹¹C]BF-227 を用いた脳アミロイド斑の画像化. 口演 第47回 日本核医学会学術総会 シンポジウム 2007年11月5日 仙台
 9. 岡村信行. BF-227 を用いたアミロイドイメージング. 口演 第 11 回 Neurology SPECT 定量検討会 2007年11月17日 東京
 10. 岡村信行, 工藤幸司, 古本祥三, 田代学, 加藤元久, 船木善仁, 森雅憲, 堂浦克美, 荒井啓行, 谷内一彦. BF-227 を用いた神経変性疾患の脳内アミロイドの PET 計測. 第 81 回日本薬理学会年会 2008年3月19日 横浜
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
特許出願状況については下記参照
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他

特許出願状況

	出願/登録 の別	出願番号	発明の名称	出願日	出願人	発明者
1	未登録	PCT/JP2007/063350	ベンゾキサゾール誘 導体	平成 19 年 7 月 4 日	東北大学	工藤幸司 古本祥三 岡村信行
2	未登録	特願 2007-176366	フッ素およびヒドロ キシ基で置換された アルコキシ基を有す る PET プローブ	平成 19 年 7 月 4 日	東北大学	工藤幸司 古本祥三 岡村信行

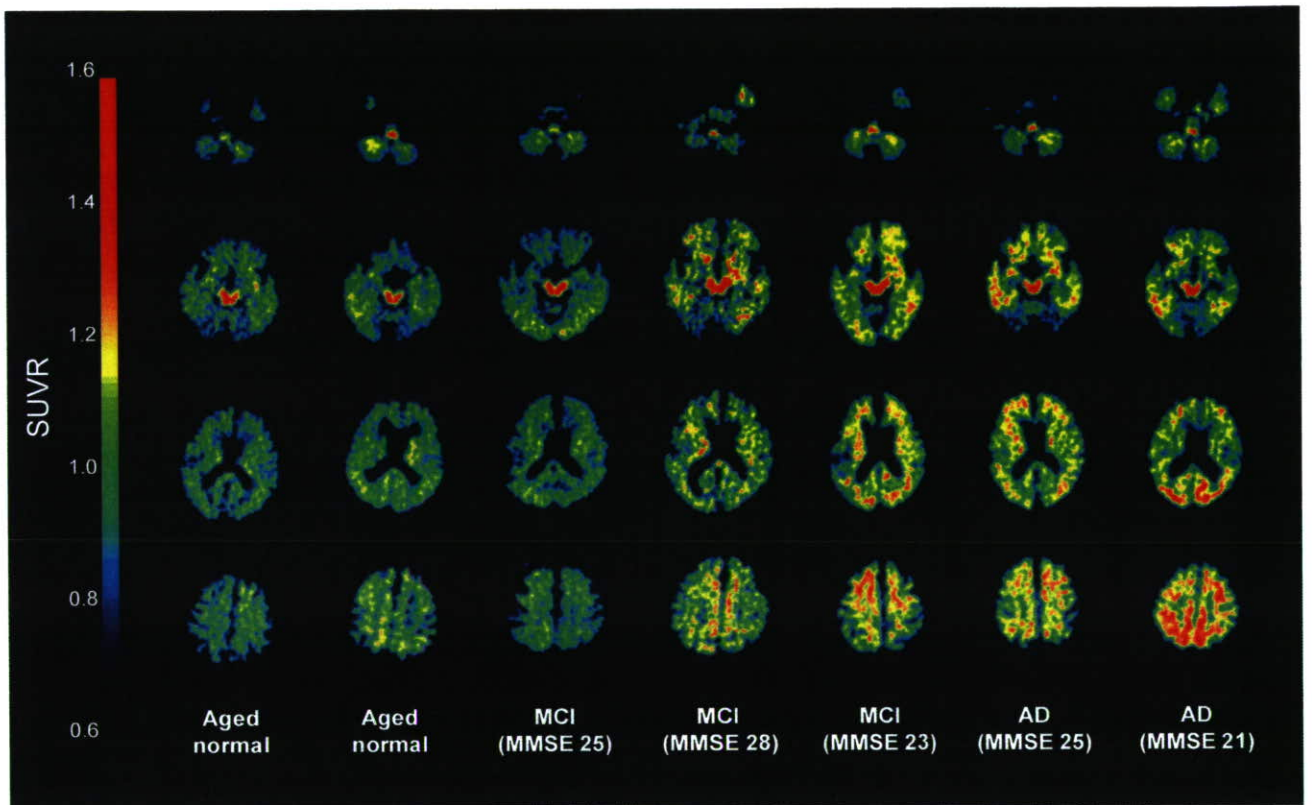


図1 健常高齢者 (Aged normal)、軽度認知障害 (MCI)、アルツハイマー病 (AD) 患者の $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET 画像 (投与 20~40 分後の SUVR 画像)

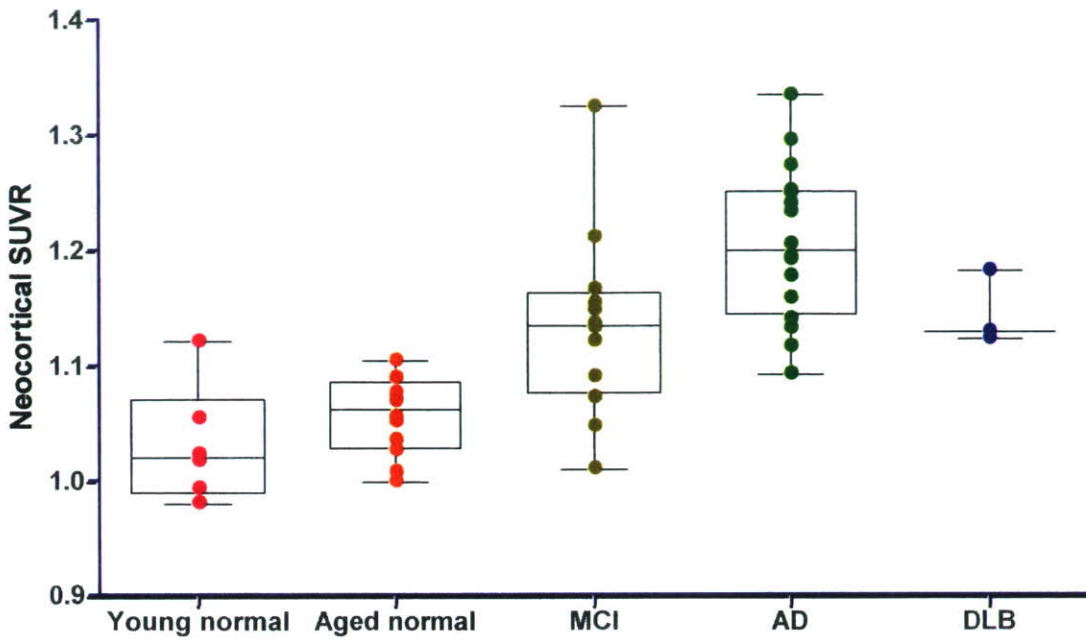


図2 大脳皮質における SUV 対小脳比 (SUVR) の群間比較
 Young normal : 健常若年者、Aged normal : 健常高齢者、MCI : 軽度認知障害、
 AD : アルツハイマー病、DLB : レビー小体型認知症

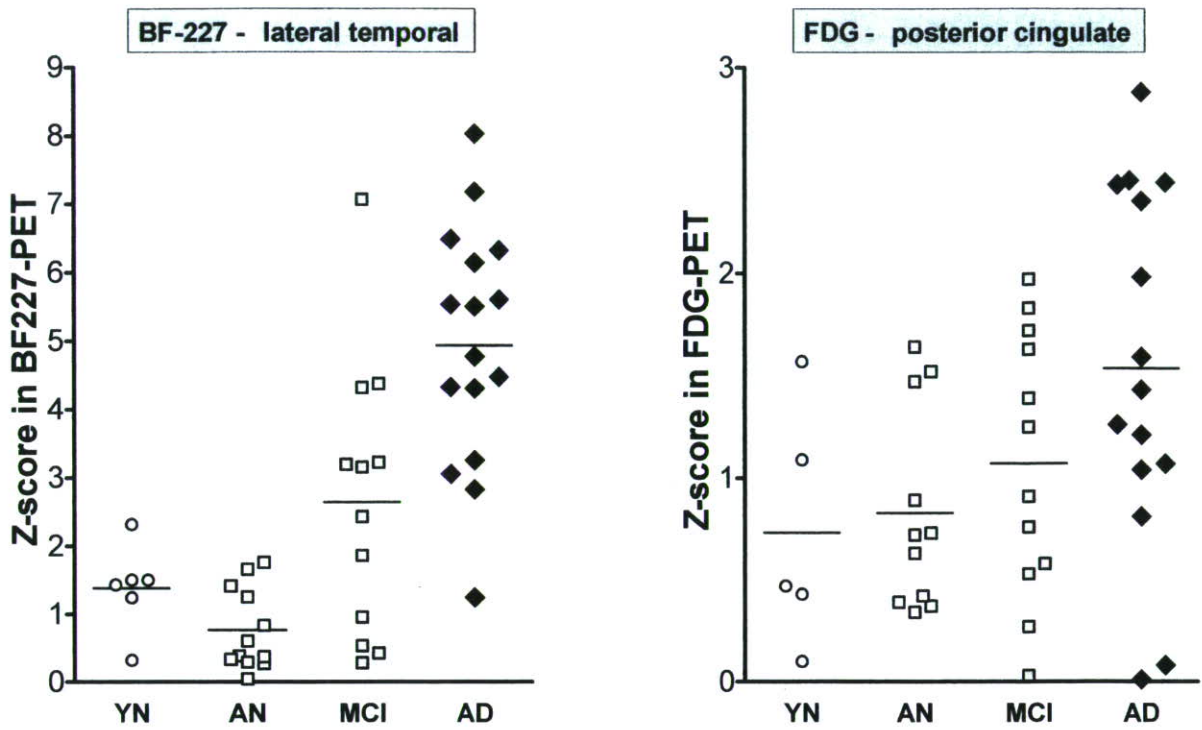


図3 BF-227 PET 外側側頭葉 SUVR 値、FDG-PET 後部帯状回 SUVR 値のそれぞれから算出した Z スコアの比較

YN：健常若年者、AN：健常高齢者、MCI：軽度認知障害、AD：アルツハイマー病

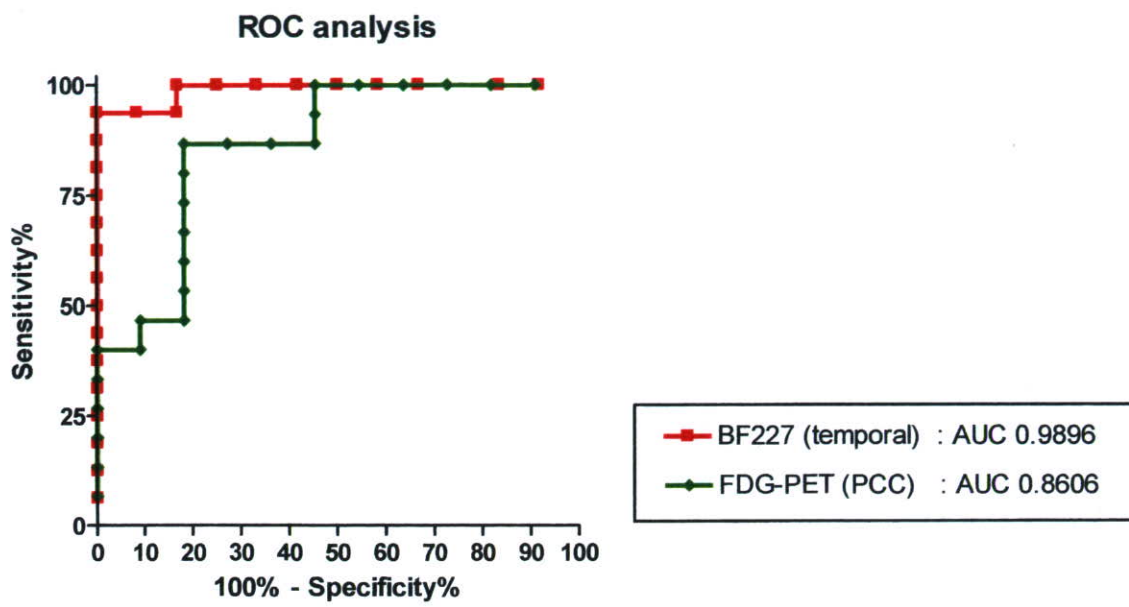


図4 BF227-PET（外側側頭葉 SUVR 値）、FDG-PET（後部帯状回 SUVR 値）を用いたアルツハイマー病患者と健常高齢者の鑑別能の比較（ROC 解析）

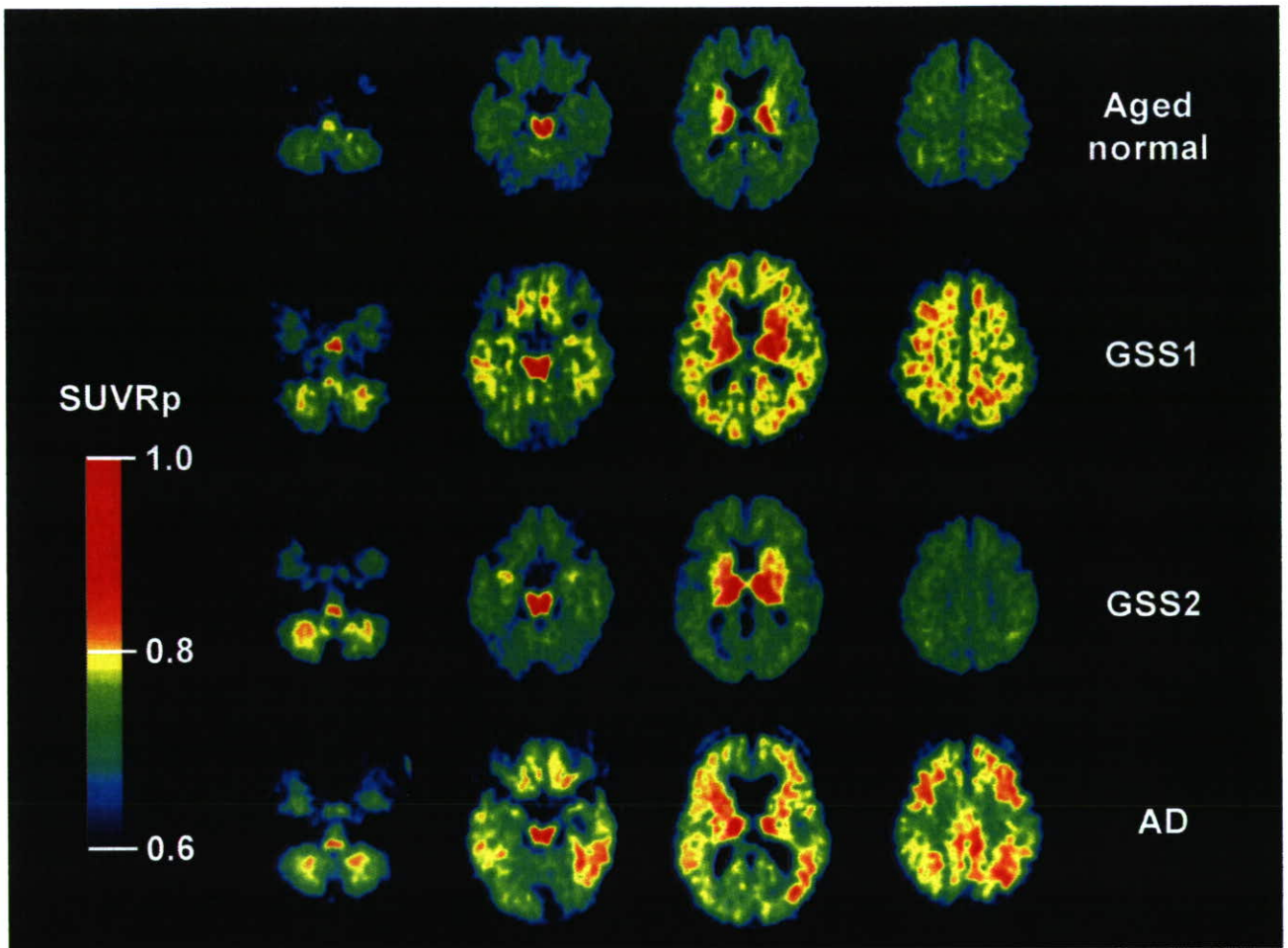


図5 健常高齢者 (Aged normal)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群 (GSS)、アルツハイマー病 (AD) 患者の ^{11}C BF-227 PET 画像 (投与 20~40 分後の SUV 対橋比(SUVRp)画像)

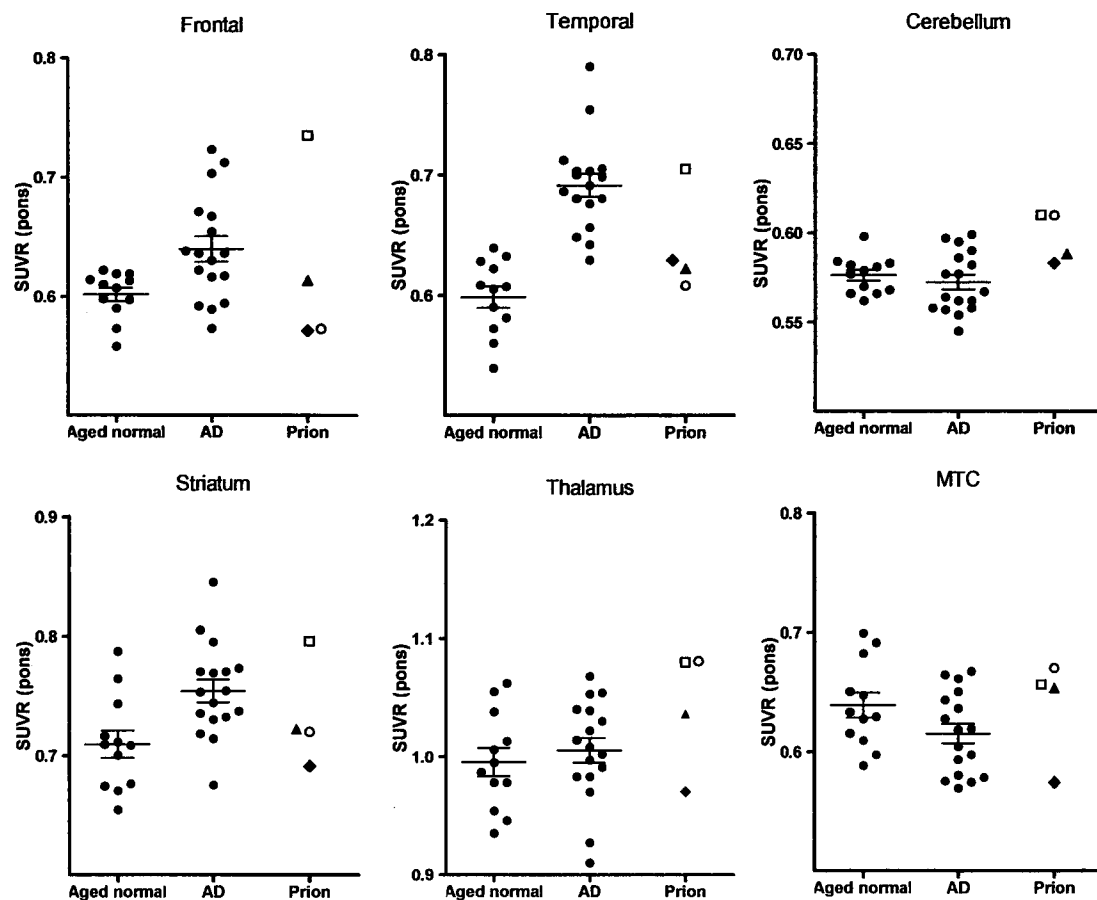


図6 健常高齢者 (Aged normal)、アルツハイマー病 (AD)、プリオン病における ^{11}C BF-227 投与 20~40 分後の SUV 対橋比
 □ : GSS 1 例目、○ : GSS 2 例目、◆ : CJD 1 例目、▲ : CJD 2 例目

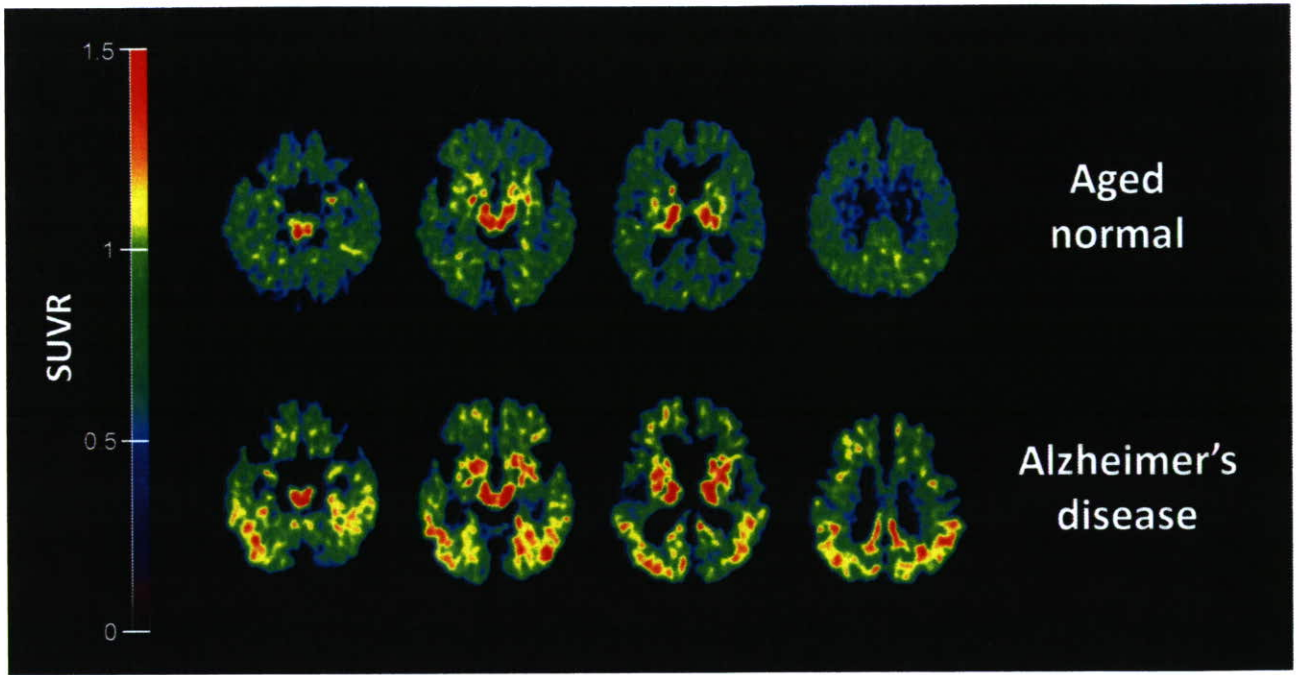


図7 健常高齢者 (Aged normal)、アルツハイマー病 (AD) 患者の ^{18}F FACT PET 画像 (投与 10～30 分後の SUVR 画像)

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

工藤幸司、 古本祥三、 岡村信行	アミロイド イメージングによるアルツハイマー病の診断	小川誠司、 上野照剛	非侵襲・可視化技術ハンドブック	NTS社	東京	2007	562-566
古本祥三、 岡村信行、 工藤幸司	アミロイドイメージングによるアルツハイマー病の早期診断	伊藤正敏	臨床医のためのPET-病期・病態診断のためのガイドブック	先端医療技術研究所	東京	2007	205-210

雑誌

Okamura N, Furumoto S, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y	Imaging amyloid pathology in the living brain	Curr Med Imaging Rev	4	56-62	2008
Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, Itoh M, Iwata R, Yanai K, Arai H	2-(2-[2-Dimethylamino-thiazol-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
Furumoto S, Okamura N, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y	Recent advances in the development of amyloid imaging agents	Current Topics in Medicinal Chemistry	7	1773-1789	2007
Okamura N, Furumoto S, Funaki Y, Suemoto T, Kato M, Ishikawa Y, Ito S, Akatsu H, Yamamoto T, Sawada S, Arai H, Kudo Y, Yanai K	Binding and safety profile of novel benzoxazole derivative for in vivo imaging of amyloid deposits in Alzheimer's disease	Geriatr Gerontol Int	7	393-400	2007
Rainov NG, Tsuboi Y, Krolak-Salmon P, Vighetto A, Doh-Ura K	Experimental treatments for human transmissible spongiform encephalopathies: is there a role for pentosan polysulfate	Expert Opin Biol Ther	7	713-726	2007

Doh-ura K, Tamura K, Karube Y, Naito M, Tsuruo T, Kataoka Y	Chelating compound, chrysoidine, is more effective in both antiprion activity and brain endothelial permeability than quinacrine	Cell Mol Neurobiol	27	303-316	2007
Doh-Ura K, Kuge T, Uomoto M, Nishizawa K, Kawasaki Y, Iha M	Prophylactic effect of dietary seaweed Fucoidan against enteral prion infection	Antimicrob Agents Chemother	51	2274-2277	2007
Kawasaki Y, Kawagoe K, Chen CJ, Teruya K, Sakasegawa Y, Doh-ura K	Orally administered amyloidophilic compound is effective in prolonging the incubation periods of animals cerebrally infected with prion diseases in a prion strain-dependent manner	J Virol	81	12889-12889	2007
Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, Kanno S, Nakashima I, Sato S, Fujihara K, Takata H, Nobukuni K, Kuroda S, Takano H, Umeda Y, Konno H, Nagasato K, Satoh A, Matsuda Y, Hidaka M, Takahashi H, Sano Y, Kim K, Konishi T, Doh-ura K, Sato T, Sasaki K, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Itoyama Y	Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution	J Neurol	254	1509-1517	2007
工藤幸司、古本祥三、岡村信行	アミロイドイメージング「アミロイド画像化用プローブ」	日本臨床	66 Suppl 1	300-306	2008
岡村信行、谷内一彦、古川勝敏、荒井啓行、工藤幸司	アミロイドイメージング「PET」	日本臨床	66 Suppl 1	288-292	2008
荒井啓行、古川勝敏、工藤幸司	アルツハイマー病バイオマーカー開発の現状と Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	ヒューマンサイエンス	19	12-17	2008
岡村信行、古本祥三、工藤幸司、谷内一彦	脳の分子イメージング「アルツハイマー病」	日本臨床	65	320-326	2007
岡村信行、谷内一彦、工藤幸司	アミロイドイメージングの進歩	Dementia Japan	20	216-225	2007

荒井啓行、工藤幸司	病理像を画像化する分子神経イメージング法による Alzheimer 病の早期診断 - 日本での BF-227 の開発と臨床応用	医学のあゆみ	220	404-408	2007
逆瀬川祐二、堂浦克美	プリオン病の分子標的	Brain and Nerve	59	405-414	2007
堂浦克美	プリオン病の治療アプローチ	神経治療学	24	647-650	2007
逆瀬川祐治、堂浦克美	プリオン病の診断支援・治療への試み	日本松臨床	65	1417-1422	2007

研究成果の刊行物・別刷

4. アミロイドイメージングによるアルツハイマー病の診断

4.1 はじめに

2006年7月15～20日、スペインマドリードにおいて第10回国際アルツハイマー病学会(The 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders)が開催された。アルツハイマー病(AD)をアミロイドイメージングによって診断しようとする試みが本学会に最初に報告されたのは、4年前の2002年ストックホルムにおける第8回であったが、2006年の学会においてはイメージングコンソーシアム、その他イメージング、バイオマーカー、診断等に関するシンポジウム、口演、ポスターにおいて、約50の演題を数えることができた。本稿ではアミロイドイメージングが何ゆえこれほどの注目を浴びているのか、その診断の意義、波及効果、さらなる発展等について論じると共に、本診断法の鍵をにぎる β シート構造をとったアミロイド β タンパク(A β)を認識するプローブ(低分子有機化合物)の現状につき述べてみたい。

ほんの10年前まではADの根本治療は夢のまた夢であった。しかし近年、にわか免疫療法¹⁾²⁾や β および γ セクレターゼ阻害薬^{3)~7)}等が登場し、ADの根本治療が可能になりそうなことが分かってきた。本来、診断と治療は車の両輪と言われるが、新しい輪の登場は必然的にもう一つの輪との間で影響を与えあう。本稿では新たに興ってきたアミロイドイメージングという診断法と、やがて現実化されるであろうもう一つの輪(根本治療法)との関連についても言及してみたい。

4.2 アミロイドイメージングのAD診断における意義および原理

ADは現状では臨床症状を指標にMMSE(Mini Mental State Examination)や長谷川式などの神経心理学的テストによって主として診断されている。しかし患者を取り巻く家族、または臨床家がAD特有の臨床症状に気づいた時には、それぞれA β および過剰リン酸化タウタンパクを主構成成分とする老人斑および神経原線維変化、さらに神経細胞脱落(脳萎縮)等の病理像はもはや取り返しのつかないほど進行していることが知られている。すなわち、現

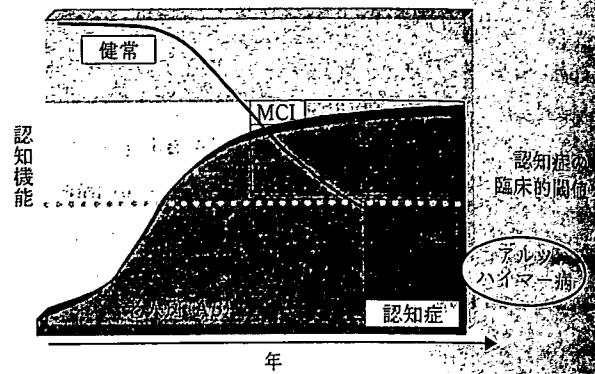


図1 アルツハイマー病における臨床像と病理像との乖離
Cognitive function(認知機能)を指標とすると、同機能が低下しMCIを経て、ある閾値を下回った時点からアルツハイマー病と診断されるが、病理像(ここではAmyloid burden)ではMCIがそれ以前からすでにアルツハイマー病状態である

図1 アルツハイマー病における臨床像と病理像との乖離

状のAD診断を癌のそれに例えるならば、末期状態に達した時点でしか検出されていないことになり、近年、一部ADの前駆状態と考えられているMCI(mild cognitive impairment; 軽度認知障害)という概念が起って来た⁸⁾⁹⁾が、ADに進行するMCIにおいても病理学的にはすでに立派なAD状態である¹⁰⁾¹¹⁾ことが明らかにされている。ADの病理像は老人斑、神経原線維変化、神経細胞脱落の順にあらわれ、最初の病理像である老人斑蓄積は臨床症状が顕在化する数十年前(40年前からとする研究者もいる)から始まると考えられている。これらの乖離はADの臨床像と病理像、言い換えるとclinical ADとpathological ADの間には大きな乖離が存在することを示唆している(図1参照)。この乖離にはいわゆる代償機能が関与しているものと考えられる。AD病理像が進行してもかなりの部分代償機能がこれを補い続け症状発現を抑えているが、病理像が代償機能を上回り症状が表に現れたとき、すでに手遅れの病理像を呈することになるのである。脳はADに関しては沈黙の器官と言われていることができる。

しかし、臨床像と病理像とが乖離しているADにおけるこの現象は、もし的確に病理像を検出することができるならば、ADの発症前診断(認知症以前)が可能となること、また診断時点においてたとえ軽症者であっても診断時点で発症前、すなわち代償機能が働いている時点でありさえすれば、それに根本治療を加えることにより、その後ADに陥らずに一生を過ごせることが可能になる。

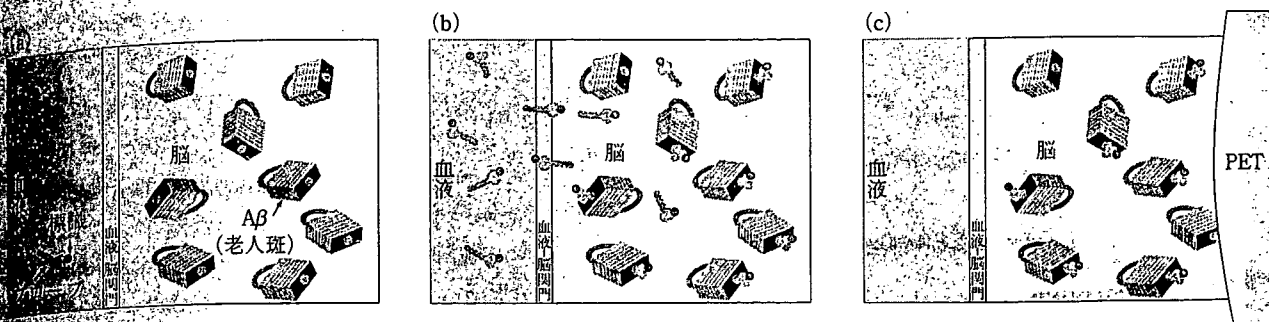


図2 アミロイドイメージングの概念図

- (a) 標識プローブを静脈内投与する
- (b) 標識プローブは血液-脳関門を越えて脳内のAβ(老人斑)に結合する
- (c) 一定時間後には非結合プローブは洗い流され、Aβに結合したプローブのみが残る。これをPETを用いて画像診断する

とさせる。

アミロイドイメージングはADの病理像を追跡し、その病理像からADを診断しようとする技術である。それではこの診断法はいかなる戦略に基づく技術であるかについて解説すると、概念は以下のとおりであり、その概念図を図2に示した。

- (1) ADの病理学的主徴のひとつ、老人斑のほとんどはβシート構造をとったAβによって形成されている。
- (2) 同シート構造をとったAβに特異的選択的に結合し、かつ容易に血液-脳関門を透過する低分子有機化合物を見いだす。
- (3) この化合物をPETで扱うことが可能な核種で標識する。
- (4) これをプローブとして生体に静脈内投与する。
- (5) プローブは血液-脳関門を越えて脳内の老人斑を形成しているAβに結合する。一定時間後には非結合プローブは洗い流され、Aβに結合したプローブのみが脳内に残る。
- (6) これをPETを用い、イメージング画像として取り込み、βシート構造をとった脳内Aβ(老人斑)蓄積量の定量およびその空間的分布からADを診断する。

4.3 アミロイドイメージングプローブの現状

次にアミロイドイメージングによる診断法に絶対不可欠なプローブに話題を移そう。この技術が臨床で応用されるための最大のハードルは、βシート構造をとったAβに特異的、選択的に結合し、かつ血液-脳関門を容易に透過し、標的(βシート構造を

とったAβ)以外からは速やかにクリアランスされる、さらに標識体は母化合物の特性を損なわない、などの優れた特性を有するプローブを見いだすことにある。著者らの経験では、プローブとして必要とされるいくつかの特性のうち一方の特性を上げると別の特性が下がるといったまさに匙加減をみながらの創薬であり、なかなか理想とするプローブへ到達することが難しいのが現実である。

図3に現時点において臨床試験が実施されたアミロイドイメージング用プローブの化学構造式を示した。

2002年初頭、世界で初めてAD患者にアミロイドイメージング用PETプローブが投与された画像が紹介された¹²⁾。この栄誉に浴したのにはBarrioらのチーム、プローブは¹⁸F]FDDNPであった。¹⁸F]FDDNPの集積は¹⁸F-FDG代謝の低下している部位にみられ、また側頭葉部位における集積はAβおよび神経原線維変化を反映していると考えられる¹²⁾¹³⁾。しかし¹⁸F]FDDNPはその脂溶性の高さに基づくと思われる非特異的結合が問題となっている。

¹¹C]PIBはピッツバーグ大学Klunkらによって開発された現時点で最も臨床評価の進んでいるプローブである。Klunkら^{14)~16)}によるとAD患者脳において高い集積の認められる部位は前頭葉、側頭葉、頭頂葉などであるが、これらは明らかに健常コントロール画像と異なっており、また¹⁸F]FDDNPと同様、¹⁸F-FDG代謝の低下している部位に集積がみられた。¹¹C]PIB集積と¹⁸F]FDGの代謝率を比較したところ、前者の集積の方が後者の代謝率よりもAD患者-健常コントロール間のデータのオーバーラップが少なかった。このことはこのプローブ

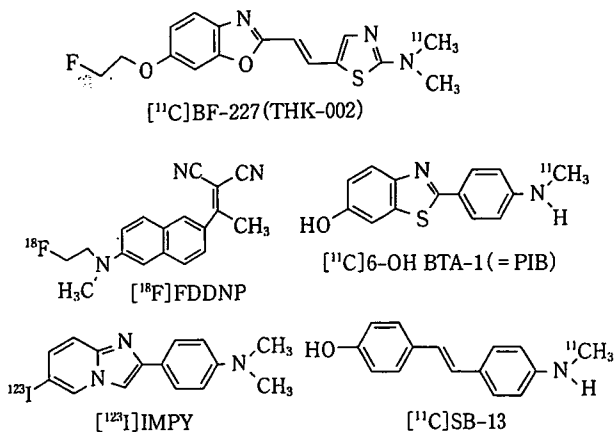


図3 アミロイドイメージング用に開発されたプローブ群

による診断の方が¹⁸F-FDGを用いたそれよりもADの診断精度が優れていることを示唆している。またMCI患者の結果ではAD患者とほぼ同等の集積を示す例と、コントロールとほぼ同様の結果が得られる例とが報告されている¹⁶⁾が、これらがfalse positive/negativeなのかは今後多例数を重ねて検討する必要がある。最近、第8回国際アルツハイマー病学会に最初に^[11C]PIBのヒトデータを報告したUppsalaグループから、AD患者の2年間のフォローアップデータが発表された¹⁷⁾。それによると大脳皮質における^[11C]PIB retentionは2年前とほとんど変わらなかったが、一方¹⁸F-FDGの代謝率はこの間20%の低下を示したと報告されている。マドリッドにおける国際アルツハイマー病学会でも、AD患者における^[11C]PIB集積とMMSEスコア間における負の相関値は必ずしも高い絶対値を取らないことが報告されている¹⁸⁾。このことはプローブ^[11C]PIBはADの重症度診断についてはあまり得意でないことを示唆している。これは病理像としてのAβの蓄積はAD発症時点でおそらくすでにほぼプラトー状態に達しているためであろうと考察されるが、^[11C]PIB以外のプローブでも同様の現象が見られるのか、今後の報告を待ちたい。著者の私見としては、発症前ないし早期診断はアミロイドイメージングの方が、重症度診断はタウイメージングの方がより適切ではなからうかと推測している。

^[11C]SB-13はペンシルベニア大Kung夫妻らによって開発され、^[11C]PIBとの比較という形で探索的臨床研究データが発表された¹⁹⁾。AD患者におけるプローブの集積部位は、前頭葉、後頭側頭下

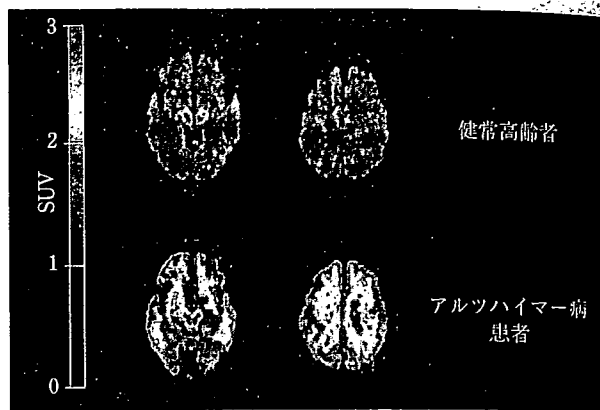


図4 ^[11C]BF-227・PETのSUV(standardized uptake value)画像(口絵参照)

部頭頂連合皮質であり、^[11C]PIBの集積とよく似ていると報告されている。

^[11C]BF-227は著者ら(BF研究所および東北大学チーム)によって開発され²⁰⁾、東北大学チームによって2005年7月から探索的臨床試験が開始された。AD患者における検討では、投与直後は健康者と同様の集積分布を示したが、30分以降においては、老人斑の好発部位である前頭葉、側頭葉、頭頂葉などの大脳皮質領域で放射能の集積が観察され、健康者とは異なる集積像を示し、十分にアミロイドイメージングプローブとしてのポテンシャルを有することが示唆されている(図4参照)²¹⁾。今後、定量解析法の検討や^[11C]PIBなどとの比較を行い、その詳しい臨床試験結果は追って報告したい。

また、著者らはAD型、成熟型および過剰リン酸化型タウ特異的プローブをも開発している²²⁾が、ADの重症度診断には前述したようにAβプローブよりはこれらのプローブの方がより適している可能性が高いと著者は考えている。

4.4 ^[18F]標識アミロイドイメージング用プローブの開発、およびその他ならびに次なるアミロイドイメージング

現在、世界中で主として研究用に使用されているアミロイドイメージング用PETプローブのほとんどは^[11C]標識体である。^[11C]標識プローブはその半減期の短さ(約20分)から、これを使用するためにはPET施設の近隣にサイクロトロンおよび合成装置の併設が必要である。一方、もう一つの代表的PET用標識体である^[18F]はその半減期(約110分)

が ^{11}C のそれに比し長いこと、またはサイクロトロンのおよび合成装置を備えた製造拠点で標識合成ル、PET施設へのデリバリーが可能であることなどから、診断用(臨床用)プローブとしての前者の有用性は後者のそれに比し圧倒的に優れている。これらのことから、次世代のアミロイドイメージング用プローブとして ^{18}F 標識体の開発が進行中であり²⁴⁾、著者らもこれに取り組んでいる。

ADの病理像を追跡することにより同病を診断しようとするPETプローブ・PETを用いたアミロイドイメージングは、重症度診断はそれほど得意ではない(ただし ^{11}C PIBのデータ)らしいこと以外、これまでのあらゆる診断法に比し、感度、特異度、診断精度等のいずれをとっても明らかに優れていることは確かである。しかしこの診断法には、将来的にみてもどうしても克服できないと予想される一つの課題がある。それは診断装置、すなわちPETの普及台数の問題である。今後、標識プローブのデリバリーが日常化されたとしても、MRIやSPECTのように国内設置台数数千といった普及は、PETにおいては到底到達不可能であろう。

そこでMRIまたはSPECTにそれぞれ対応したプローブを用いたアミロイドイメージングが試みられつつある。MRIについては、Higuchiら²⁵⁾が $\text{A}\beta$ を認識するF化合物のFを追跡する技術を報告しているが、測定原理上PETと比較して空間分解能は圧倒的に優れているが、時間的分解能、感度は劣っている。MRIの感度は 10^{-4}M 、PETのそれは 10^{-12}M と考えられている²⁶⁾ことなどから、Higuchiらも述べているように²⁵⁾この方法のヒト臨床応用にはハードおよびソフトウェアの更なる進化に加えて優れたF化合物の開発が必要であろう。進化が現実になったならばPETにとって代わるのは必然と思われるが。

次にSPECT用プローブであるが、ペンシルベニア大Kungらによって開発された ^{123}I IMPY(図3参照)は、AD患者において $\text{A}\beta$ が蓄積することが知られている部位においてuptakeが増加しており、頭頂葉、側頭葉、前頭葉におけるuptakeと線条体におけるそれとの比はAD患者の方がコントロールに比較して有意に高いことが第10回国際アルツハイマー病学会にて報告された²⁷⁾。また、国内においてもSPECT用プローブの開発を進めている会社が存在することを聞いている。

最近、より簡便なAD診断法として近赤外線蛍光プローブ・蛍光イメージング診断装置が注目されている。その診断原理は $\text{A}\beta$ に親和性をもち、しかも血液-脳関門を越え、さらに生体を透過する光(波長約600~1,000 nm、生体の分光学的窓領域)を照射することによって同領域波長の蛍光を発するプローブをAD診断に応用しようとするものである。この診断に用いる蛍光イメージング診断装置はベッドサイド、外来を問わず可搬性に優れており、放射線を利用せず、また、短時間での診断、集団検診または人間ドックへの応用が可能である。この診断に用いるプローブについては最初のプロトタイププローブAOI-987もすでに紹介されており²⁸⁾、著者らもその開発に取り組んでいる。

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

4.5 アミロイドイメージングの更なる発展性

2005年現在、日本には2,560万人(2006年版高齢社会白書より引用)、先進国には1億8,500万人(国連World Population Prospects: The 2004 Revision Population Database: URL <http://esa.un.org/unpp/>より引用)の65歳以上人口が存在する。ADの発症率は65歳以上人口の4~6%といわれる。前述したように根本治療法のいくつかがいよいよ現実のものになりつつあるが、著者はこれらの治療薬の効果については以下のようになるであろうと推測している。すなわち、AD発症後の治療では現状維持(ADの症状はそのまま)、しかし高リスク者であっても発症前からの治療ではADに罹患せずその後の人生を送ることができるであろう。

とするならば、65歳以上人口の4~6%ではなく、少なくとも日本における2,560万人、先進国における1億8,500万人がアミロイドイメージングを受診する対象者となるのではなからうか。近い未来においては発症前診断、これに続く発症前からの治療により、ADという人類の後半生に深刻な影を落としている疾患は少なくとも先進国から消えることになるであろう。発症前診断-発症前治療-AD未発症のスキムはしばらくは先進国の国民のみがその恩恵を受けることになるであろうが、やがては全世界規模