

日本臨牀 66巻 増刊号1 (2008年1月28日発行) 別刷

# アルツハイマー病

—基礎研究から予防・治療の新しいパラダイム—

## 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

岡村信行  
荒井啓行

谷内一彦  
工藤幸司

古川勝敏

### 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<sup>1</sup> 谷内一彦<sup>1</sup> 古川勝敏<sup>2</sup> 荒井啓行<sup>2</sup> 工藤幸司<sup>3</sup>

**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<sup>1)</sup>、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<sup>2)</sup>。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 (<sup>11</sup>Cあるいは<sup>18</sup>F) で標識し、これをプローブとして用いる<sup>3)</sup>。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、<sup>18</sup>F]FDDNP, <sup>11</sup>C]PIB, <sup>11</sup>C]SB-13, <sup>11</sup>C]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

<sup>1</sup>Nobuyuki 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 <sup>2</sup>Katsutoshi Furukawa, Hiroyuki Arai: Department of Geriatrics and Gerontology 同 老年病態学分野 <sup>3</sup>Yukitsuka 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、<sup>11</sup>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<sup>4)</sup>。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<sup>5,6)</sup>。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<sup>6,7)</sup>。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 $\alpha$ 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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>8)</sup>、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<sup>9)</sup>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<sup>10)</sup>、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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>、その最適化化合物であるBF-227の臨床的有用性を検証している。<sup>11</sup>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<sup>11</sup>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<sup>13)</sup>。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

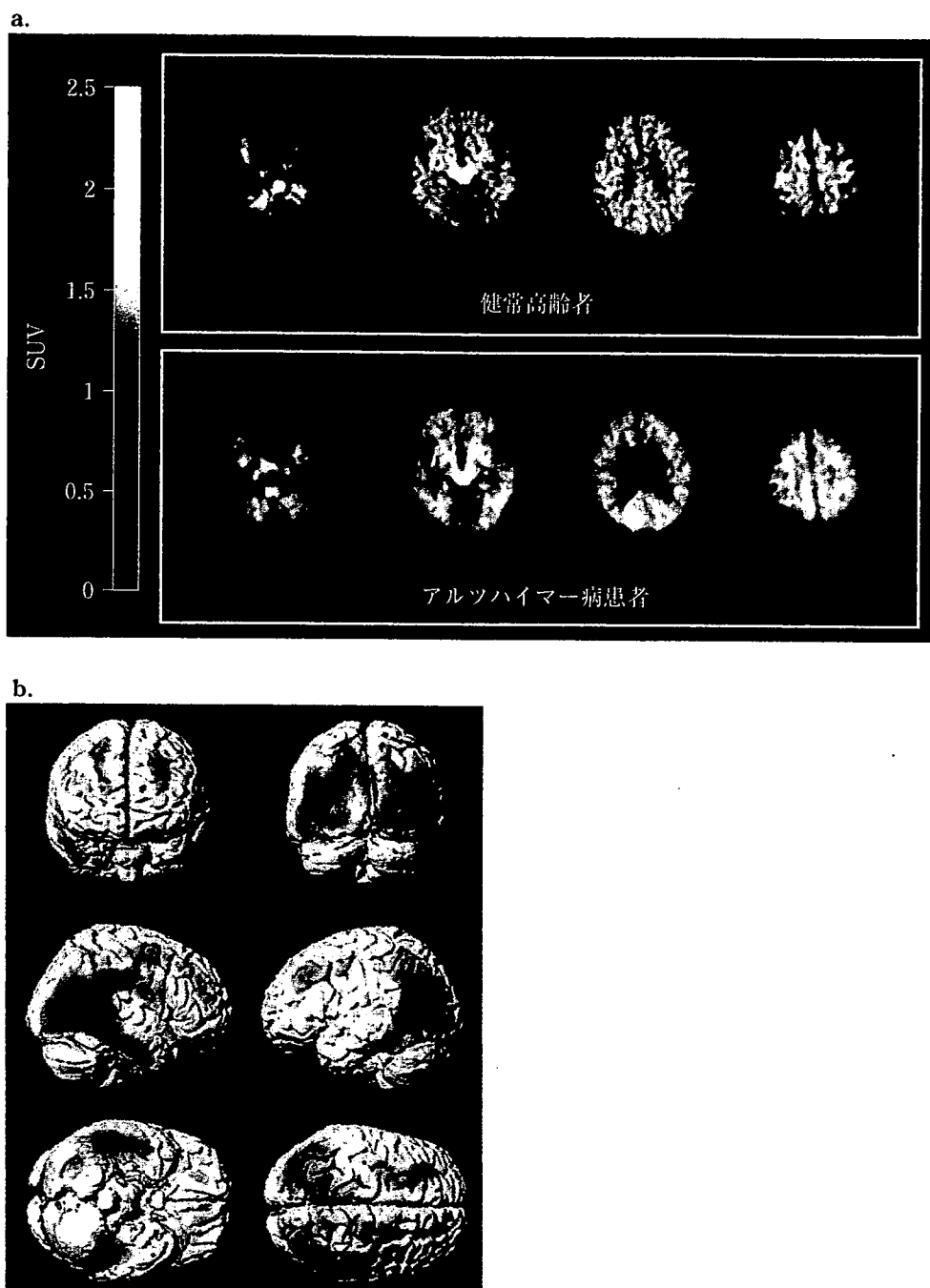


図1  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  投与後 20-40 分の PET 画像 (a), アルツハイマー病患者での集積上昇部位 (b)

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、健康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. $^{18}\text{F}$ 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

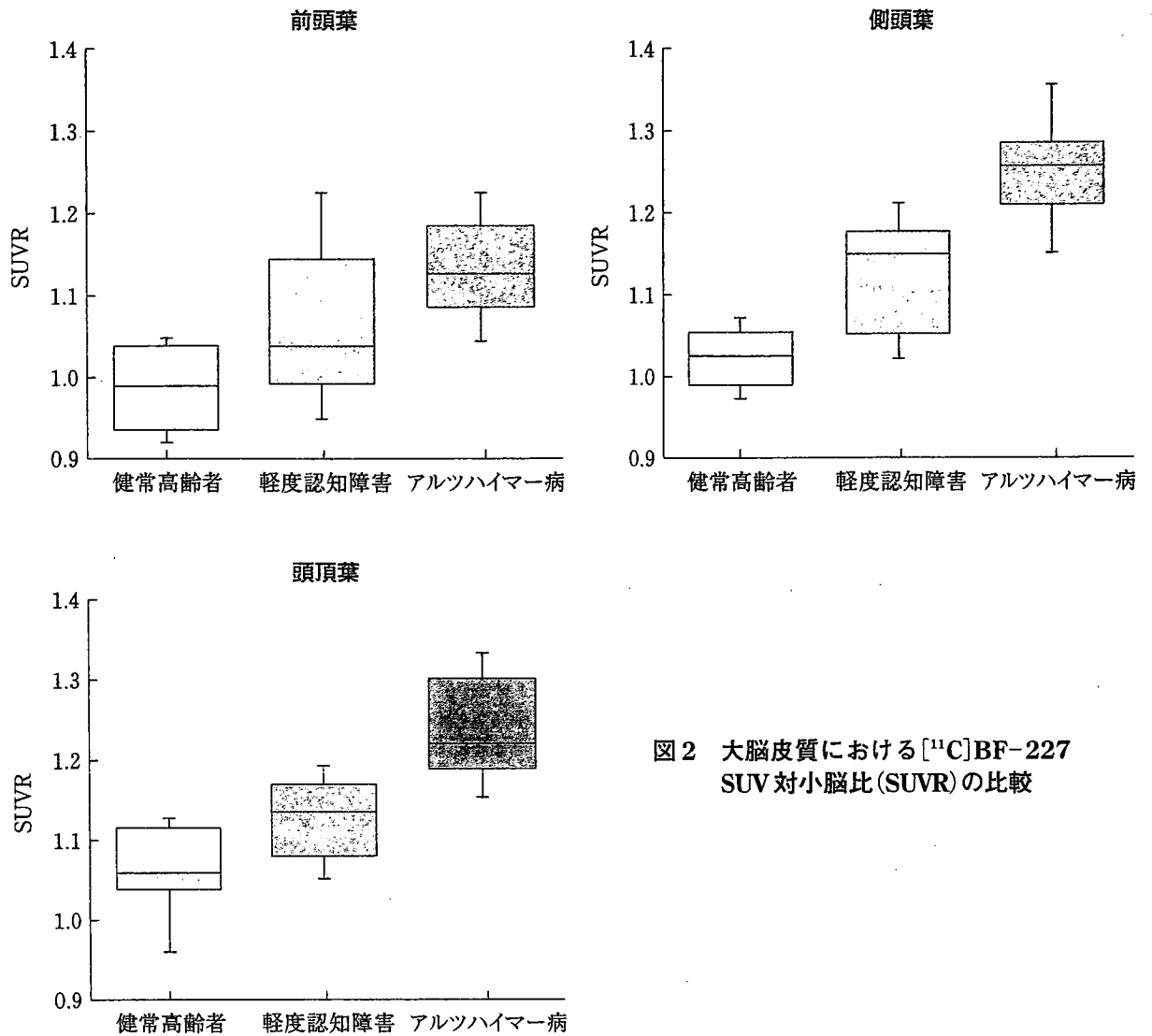


図2 大脳皮質における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  SUV対小脳比(SUVR)の比較

$^{11}\text{C}$ 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 $^{18}\text{F}$ (半減期110分)で標識したPETプローブ、ないしはSPECT用に $^{123}\text{I}$ (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。 $^{18}\text{F}$ 標識プローブとしては、FDDNPが既に実用化されているが<sup>14)</sup>、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 $^{18}\text{F}$ 標識体である $[^{18}\text{F}]\text{3'-F-PIB}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{AV1}$ 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 $^{18}\text{F}$ 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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.

# アルツハイマー病バイオマーカー開発の現況と Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative



荒井 啓行

東北大学 加齢医学研究所  
加齢老年医学研究分野 教授

荒井 啓行



古川 勝敏

東北大学大学院 医学系研究科  
先進漢方治療医学講座 准教授

古川 勝敏



工藤 幸司

東北大学 先進医工学研究機構  
高度情報通信分野 教授

工藤 幸司

## 1—はじめに

高齢者は一見健康に見えても種々の潜在的な臓器機能低下が見られる。老年医療では、臓器機能の決定的な破局を回避し、病状の平穏な管理と生活の自立をサポートすることにまず目を向けなければならない。高齢者の自立を支える基盤となる生体機能は、①食えること、②移動すること、③判断すること、の3点である。食えることの障害は嚥下性肺炎として、移動することの失敗は転倒・骨折として、そして判断する能力の喪失が認知症としてどれも老年医療にとって最重要課題であることは言うまでもない。Alzheimer's Disease (以下ADと略称) は、人生の晩年において人間らしく生きるための様々な生活機能を奪い取り、ADの発症は実社会との決別を意味し、介護にあたる家族は自らの生活の質を犠牲にしながらその精神的・肉体的負担は計り知れない。外見は同じでありながら脳だけが変貌し人格が崩壊していく姿は恐しく、惨めとしか言いようのないものである。何としてでもADを制圧しなければならない思いは世界共通であろう。この10年の間にADなど認知症の病態の理解には著しい進歩が見られ、脳内蓄積物質を基本的な出発点として疾患の本質が論じられるようになったことは特記すべきことである。その最も大きな流れが、今日のADのアミロイド仮説である。アミロイド仮説では、上流側にアミロイド、下流側にtauと神経変性が位置するものである。つまり、アミロイドの蓄積はtau蛋白の異常リン酸化や神経細胞死などすべてのイベントを引き起こすものであり、アミロイドの蓄積がコントロールされれば、

ADそのものも制圧可能と考える。そのためには、アミロイドが蓄積した状態を簡便にしかも感度よく検出するバイオマーカーを開発する方法論がどうしても必要である。それが、アミロイドイメージングと呼ばれる新しい技術である。

## 2—バイオマーカーが必要とされる理由

### 1) 診断のサポート

典型的で中等度以上に進行したAD患者の診断は、介護者からの詳細な病歴の聴取、心理学的検査、MRIなどの画像検査をもとに十分可能であろう。実際、市の中のかかりつけ医での診断はこのようななされることが多いと思われる。一方、レビー小体病や前頭側頭型認知症などADに似て非なるものとの鑑別はしばしば問題となる。病理学上も前者は $\alpha$ -シヌクレインの沈着を主とし、後者はtauやユビキチンが蓄積する疾患で、アミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ) の沈着を本質的な病理像とするADとは区別されるべきである。

### 2) 早期診断と近未来の発症前診断

今日世界的に広く用いられている認知症あるいはADの診断基準では、認知症とは「記憶障害を含め少なくとも2つ以上の大脳高次機能の後天的な障害により社会・職業生活上の重大な支障をきたした、或いは日常生活上の自立性が失われた状態」とされている。この場合大脳高次機能障害としての記憶障害、失語、失行、失認、あるいは実行機能障害などによって生活破壊が生じていることが診断の拠り所となっている。問題なのは、これらの大脳の高次機能の低下が実際には時系列を以てゆっくりと進行し出揃うまでには数年

を要するという事実である。ADが発症していても、物忘れだけで日常生活が自立している場合は、認知症という判断を保留せざるを得ないことになる。しかし、ADでは早期診断が重要であることが、最近塩酸ドネペジルの長期効果を検討した我々の研究からも明らかにされた(図1)<sup>1)</sup>。早期診断と関連して、採取における侵襲性が低く安価なバイオマーカーが確立されれば、あるコミュニティーや集団において健康診断の一環として認知症の発症前診断のスクリーニングが可能になるかも知れない。これを実現するには、根本治療薬や予防策の検討など現時点でもいまだ未解決の問題も残されているが、ADに限らず多くの疾患においても「早期診断、早期治療」が医療の原則であろう。国民は認知症を発症してからの自分ではなく、いかに認知症にならずに健康長寿を実現するかに本当の関心があるはずである。予防は各個人にとって大きな課題であるのみならず、介護経費の削減など医療経済的貢献も大きいとされている。

### 3) 病気の重症度の評価

ADの重症度の評価や進み具合は心理検査とMRIによる脳萎縮の程度によって行なわれている。PET、

SPECT等の機能画像ももちろん病勢評価に有用であるが、頻回に放射性同位元素を用いた評価を行なうのは放射線被曝の問題もあり現実的ではない。また高次機能検査は被検者のその時の体調や疲労度或いは検者のスキルによって結果のばらつきが生じやすい傾向にあるようだ。実際162名のADを用いたJackらの研究では、mild to moderate ADにおいては、ADAS-Cogの経年変化は $4.25 \pm 7.2$  (Mean  $\pm$  SD) ポイントであった。それに対して、全くの同一集団を用いた海馬萎縮の経年変化は、 $-234 \pm 144$  (Mean  $\pm$  SD) mmであった<sup>2)</sup>。つまり、海馬萎縮の指標では、結果のバラツキを示すSDがMeanの0.6倍に留まるのに対して、ADAS-Cogを用いるとSDがMeanの1.7倍となってしまう。認知機能検査はあくまでもヒト対ヒトの対面検査であるため、患者側と検者側の両方において現場の環境、体調や疲労の蓄積などの要因に左右されやすい。それに対して、画像処理は機械が行なう画一的な作業であるため、画像バイオマーカーの方が集団としてのバラツキが小さいことを示す結果であった。病変の推移をより客観的に鋭敏に反映するマーカーは僅かなeffect sizeであっても検出可能となることが期待されている。

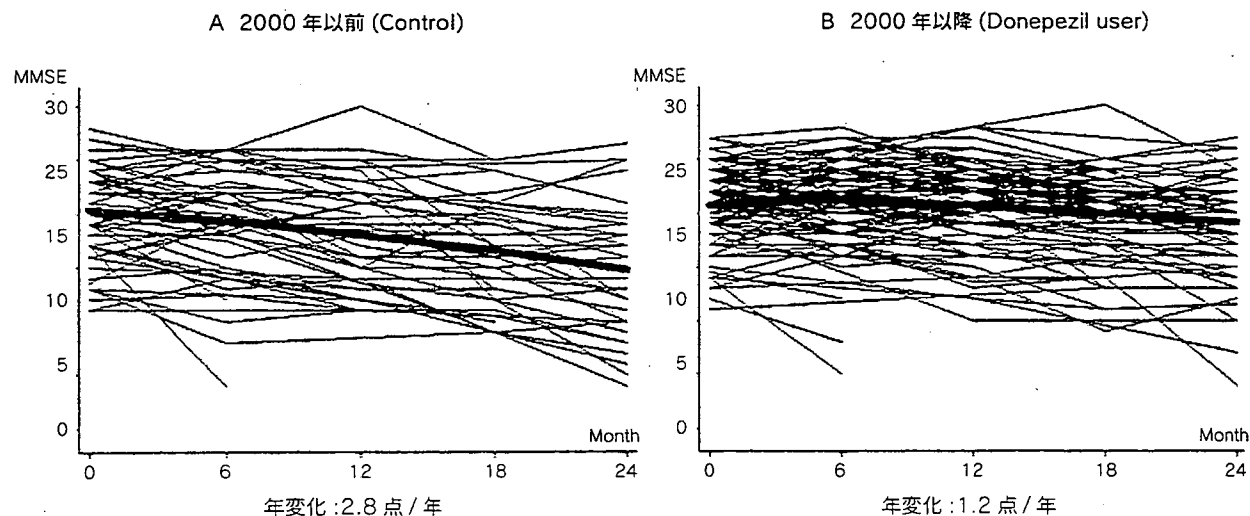


図1 2年間に渉る認知機能の長期的変化を、

A 塩酸ドネペジルがなかった時代と

B 塩酸ドネペジルが登場してからの時代で比較した

塩酸ドネペジルがなかった時代は、年平均のMMSEの低下は2.8点であったのに対して、

塩酸ドネペジルが登場してからの時代では、1.2点に留まっていることがわかる。

太い線は、全体の変化の平均を示している。認知機能維持に有効に働いた因子を多重ロジスティック解析で検討した結果、塩酸ドネペジルの使用やbaselineでの認知機能が保たれていること(早期段階であること)などが明らかとなった。詳細は文献1を参照されたい。



#### 4) 治療効果の評価

治療効果の評価におけるバイオマーカーの開発は今後のADの診療において不可欠である。γセクレターゼ阻害薬やワクチンなどADの根本治療薬の開発が今後飛躍的に進むだろう。しかしこれらの治療薬の開発において、その効果をより客観的に評価するための方法論の確立も同時に考えておかねばならない。例えば、ある新規治療により重症度が軽減されそのバイオマーカーの値が正常値に近づくということが期待されよう。さらに、治療の開始時期の決定および中止の是非、治療薬の選択および変更などを判断する上で有用なバイオマーカーを手にしておくことも大切であろう。これまで研究されてきた主要なバイオマーカーとしては、脳脊髄液 (CSF) tauとAβ、血液・CSFにおけるα1-antichymotrypsin、血漿ホモシステイン、血漿・CSF・尿におけるisoprostane、CSFにおけるsufatideなどが挙げられる。詳細はFrankらのレビュー<sup>9)</sup>を参照されたい。

#### 3—理想的なバイオマーカーとは

それでは優れたバイオマーカーとはどんなものだろうか? 1998年米国のRegan Institute & National Institute on Aging合同レビュー<sup>9)</sup>には理想的なバイオマーカーの条件が以下のように記載されている。①ADの病理像の本質的な側面を反映していること、②ADの検出感度>80%、他の認知症との鑑別の特異度>80%、③信頼性、再現性、非侵襲性、簡便性、低価格性を有する、④少なくとも2か所以上の信頼できる研究グループによって研究が遂行されその結果がpeer-reviewed journalに報告されていること。さらに、もししかるべきバイオマーカーがdisease modifying therapyによってもたらされる効果を正確に把握できるようなものなら、一層有用性が高いものになる。しかし1つのバイオマーカーですべての目的を叶えられる可能性は高くはないと思われるので、いくつかの生化学マーカーの組み合わせ (panel) を用意することが現実的かも知れない。

##### 1) ADの病理像の本質的な側面を反映すること

現時点で本質的に病理像を反映しているバイオマーカーとして、老人斑の主要構成成分であるAβ (特にAβ1-42) と神経原線維変化の主要構成成分tau (total tau: t-tau、およびリン酸化tau: p-tau) があげられる。実際、現在ADの脳脊髄液でのAβの低下とtauの上昇はその性能や医療経済的側面から最も優れたバイオマーカーとされている。一方アポリポプロテインE4 (apoE4) 遺伝子は世界中で追試・確認された唯一の遺伝的危険因子であるが、アルツハイマーの病理、病因においてその役割はまだ十分解析されたとはいえない。ADの約50%を占めるapoE4を保有しない患者から

の発症を説明できないからである。

##### 2) ADの検出感度と疾患特異度

これまでCSF-tauとCSF-Aβ1-42はいずれも独立した研究機関で優れた感度並びに特異性を示している。後述するがいずれも多く報告で感度、特異度も80%を超えている。

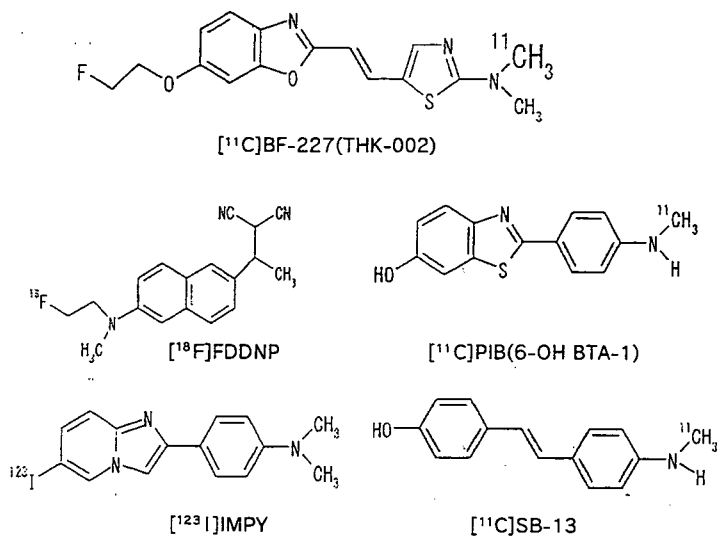
##### 3) 信頼性、再現性、非侵襲性、簡便性、低価格性

バイオマーカーは、biological fluids、すなわち血液 (血球、血漿、血清)、CSF、尿がその採取材料になるのみならず、PETやSPECTを用いたイメージング法や近赤外線や超音波を用いた脳内分子の検出、定量なども広義のバイオマーカーになる。上述したようにCSF-tauとCSF-Aβ1-42あるいはその組み合わせは優れた特性を有するが、CSF採取は熟達した (神経) 内科の専門医が行なうべき検査である。近赤外線、超音波を用いた検査法は侵襲性はほぼ皆無であり、簡便さも加味して考えると実現化すれば非常に優れたものになるだろう。

#### 4—アミロイドイメージング用プローブの開発およびそれらの臨床応用

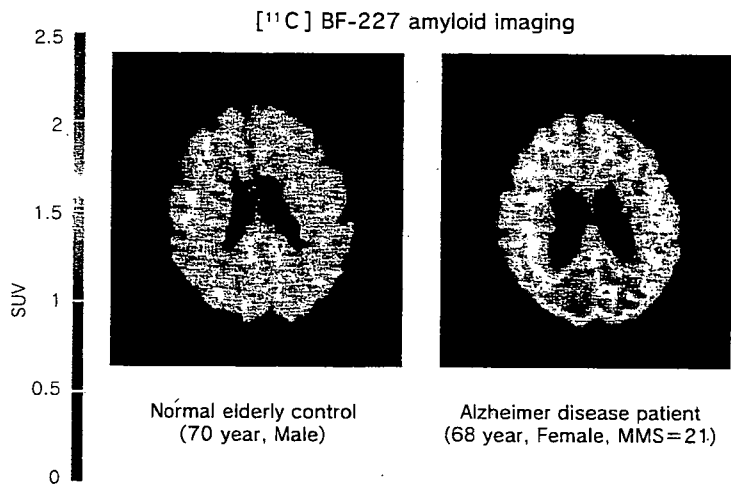
先に述べた理想的なバイオマーカーの持つべき条件を満たし現在最も有力な候補と看做されているのがアミロイドイメージングである。しかし、この技術が臨床で応用されるための最大のハードルは、βシート構造をとったAβに特異的選択的に結合し、且つ血液-脳関門を容易に透過し、標的以外からは速やかにクリアランスされる、さらに標識体は母化合物の特性を損なわない、などの優れた特性を有するプローブを見いだすことにある。

現時点で探索的臨床試験が実施されたことが確認されているアミロイドイメージング用プローブは、UCLA Barrioらの<sup>[18F]FDDNP</sup>、ピッツバーグ大Klunkらの<sup>[11C]PIB</sup>、ペンシルベニア大Kung夫妻らの<sup>[11C]SB-13</sup>、本邦においてはBF研究所・東北大チーム (著者ら) の<sup>[11C]BF-227</sup>である (図2)。<sup>[11C]BF-227</sup>は東北大学チームによって2005年7月から探索的臨床試験が開始された。東北大学では全学を挙げて分子イメージング研究に取り組んでいる。平成19年12月までに延べ66名の被験者を対象として撮像を行なったが、AD患者での検討では、投与直後は健常者と同様の集積分布を示した。30分以降においては、老人斑の好発部位である前頭葉、側頭葉、頭頂葉などの大脳皮質領域で放射能の集積が観察され、健常者とは異なる集積像を示し、十分にアミロイドイメージングプローブとしてのポテンシャルを有することが示唆されている (図3)。<sup>[11C]PIB</sup>は現時点で最も臨床評価の進んでいるプローブであり、国内においても数施設でその評価が行われている。AD患者における評価では<sup>[18F]FDG</sup>を



**図2** 本邦の[<sup>11</sup>C]BF-227や米国でアミロイドイメージング用に開発されたプローブの名称とその化学構造式を示す

化合物の構造の違いはアミロイドとの結合特性に微妙な差異を生む。例えば、PIBはdiffuse plaquesを認識するが、BF-227はより凝集したcompact plaquesを認識する傾向がある。また、FDDNPは、plaquesとtanglesの両者を検出するとされている。



**図3** 東北大学での[<sup>11</sup>C]BF-227プローブを用いたヒト臨床試験成績

左は70歳男性の高齢者健常人、右はADと臨床診断されている68歳女性患者でのアミロイド画像。黄色や赤で示されている皮質部位はアミロイドの蓄積を示すものと考えられる。

用いた際のPET画像よりも明らかに診断精度に優れていることが示唆されており、ADとコントロールとを明確に峻別できると報告されている。2007年5月、Bostonにおいて、第1回Human Amyloid Imaging会議が開催された。この会議はPIBを中心としたアミロイドイメージングに関しての中間報告的なものではあるが、表に示すように、認知症医療における新たな視点が加わったことは特記すべきであろう。要点をまとめると、①65歳以上の正常高齢者の25~30%に、PIB陽性所見が見られる、②PIB陽性の正常高齢者は、follow-up中に記憶機能の低下が観察された、③PIB取り込みは、年齢と緩い相関 ( $P=0.07$ ) にあった、④ADでは、FDG-PETや認知機能が低下するにも関わらず、PIB取り込みは5年間不変であった、⑤Down症候群や、PS-1変異家系では、striatum (線条体) からアミロイドの蓄積が始まる、⑥DLBでも13例中10例が、PIB陽性であった、⑦Cerebral amyloid angiopathyでも、PIBが陽性 (特に後頭葉) となる、⑧一部のFTLD (logopenic aphasia) でもPIB陽性であった。アミロイドイメージングによって、懸案であるADのアミロイド仮説が証明される日も近いのかも知れない。

## 5—今後の展望

### Japan-Alzheimer disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) に臨んで

現在ADの根本的分子標的治療の開発が米国企業を中心に飛躍的に進んでいる。今日市場化されている

symptomatic treatmentの臨床治験は概ね6か月程度で終了できるものであったが、今後開発が予定されているADの進行を遅らせるためのdisease-modifying drugsの臨床治験では、十分な薬効を確認するには少なくとも1年或いはそれ以上の治験期間が必要になると予想される。疾患の病理像を反映し、その進行を追えるような簡便なバイオマーカーを開発しておくことは、長期に及ぶ臨床治験では大きな意義を持つことが期待される。このような考えに立って米国で2005年から発案・開始された観察式臨床試験が、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) である<sup>8,9)</sup>。ADNIは米国、欧州、オーストラリアと本邦の世界4極で同一プロトコルを用いて実施される非ランダム化長期観察研究である。日本のADNI (J-ADNI) では、認知症医療に実績を持つ全国の30以上の施設の協力を予定し、その研究の統括責任者は、東京大学の岩坪威教授である。研究の目的は、①AD、MCI、正常高齢者において、MRIやPETなどの画像データの長期的変化に関する一定の基準値を作るための方法論を確立すること、②画像サロゲートマーカーの妥当性を証明するために臨床指標、心理検査、血液・脳脊髄液バイオマーカーを並行して収集すること、③AD根本治療薬 (disease-modifying drug) の治療効果を評価するための最良の方法を確立すること、の3点である。Optionとして、アミロイドイメージングが盛り込まれている。ADNIは2005年末、米国を代表するAD研究者であるJohn Trojanowski氏によって筆者 (荒井哲行) や東京大学の

表 2007年5月、Bostonにおいて開催された  
 第1回Human Amyloid Imaging会議の要点を示した

この会議はPIB特許を保有しているGeneral Electrics社が主催し、米国、スウェーデン、日本などからの研究者約20名がこれまでの成果を発表した。

#### 第1回 Human Amyloid Imaging会議

- ・ 25~30%の正常高齢者でも、PIB陽性所見が見られる。
- ・ PIB陽性者は、Follow-up中に記憶機能の低下が見られた。
- ・ PIB取り込みは、Ageと緩い相関( $P=0.07$ )がある。
- ・ ADでは、FDG-PETや認知機能が低下するにも関わらず、PIB取り込みは5年間不変であった。
- ・ PIB陽性所見は、健忘型MCIに多い。
- ・ Down症候群や、PS-1変異家系では、striatumからアミロイドの蓄積が始まるようだ。
- ・ DLBでも13例中10例がPIB陽性であった。PDDでは、DLBよりPIB取り込みは低い傾向にあった。
- ・ Cerebral Amyloid Angiopathyでも、PIB陽性(特に後頭葉)が見出された。
- ・ 一部の前頭側頭型認知症でもPIB陽性所見が見られた。  
 前頭側頭型認知症でも抗アミロイド療法の対象となる場合があることを示唆。

岩坪威氏らに正式に要請がなされた。ADNIは黒船(外圧)だという意見もあろう。しかし米国が治験効率やコスト削減の面からの熟慮と議論を重ねた結果「認知機能検査ベースからバイオマーカーベースへ」と大きく舵を切った以上、これを無視することは今後日本の医療にとって決して得策とは思えない。なぜなら、根本的治療薬の多くは米国の製薬メーカーの手によって開発が進んでいる一方で、日本は独自の新薬臨床治験を行なうことが義務付けられているからである。2007年4月の段階では、米国ADNIの患者登録は最終段階を迎え、脳脊髄液採取率は50%を超えている。詳細は、ADNIに関するウェブサイトを参照されたい<sup>10-12)</sup>。米国では、医師主導治験の一種であるADCS (Alzheimer's Disease Cooperative Study) を通して積み上げたノウハウを基盤にしてADNIを立ち上げた経緯があるが、日本にはこのADCSに相当する経験がないため、J-ADNIへの財政支援も含め今後多大な努力を覚悟せねばなるまい。しかし今こそ厚生労働省も学会も医師会も一緒に知恵を絞りJ-ADNIをどのように起動させ実りある成果を得るか真剣に考えるべき時であろうと思われる。

●—参考文献

- 1) Tomita N, Ootsuki M, Maruyama M, et al.: Long-term cognitive benefits of donepezil in Alzheimer's disease: A retrospective comparison between 1994-1999 and 2000-2004. *Geriatrics & Gerontology International* 7: 41-47, 2007
- 2) Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL, et al: Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 62: 591-600, 2004
- 3) Frank RA, Galasko D, Hampel H, et al.: National Institute on Aging Biological Markers Working Group: Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 24: 521-536, 2003
- 4) The Ronald and Nancy Reagan Institute of the Alzheimer's association and the National Institute on Aging working group: Consensus report of the Working Group on "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol Aging* 19: 109-116, 1998
- 5) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, et al.: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 10: 24-35, 2002
- 6) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004
- 7) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, Itoh M, Iwata R, Yanai K, Arai H: 2-2-Dimethylaminothiazol-5-yl Ethenyl-6-(2-Fluoroethoxy) 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
- 8) Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, et al.: The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Neuroimaging Clin N Am* 15: 869-877, 2007
- 9) Shaw LM, Korecka M, Clark CM, et al.: Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 6: 295-303, 2007
- 10) <http://www.adni-info.org/>
- 11) <http://www.alz.washington.edu/NONMEMBER/SPR05/walter.pdf>
- 12) <http://www.loni.ucla.edu/ADNI/>

荒井 啓行 あらい・ひろゆき  
 東北大学 加齢医学研究所  
 加齢老年医学研究分野 教授  
 群馬県生まれ  
 東北大学大学院 博士課程修了  
 医学博士  
 専門は老年医学

古川 勝敏 ふるかわ・かつとし  
 東北大学大学院 医学系研究科  
 先進漢方治療医学講座 准教授  
 静岡県生まれ  
 東北大学大学院 医学研究科 博士課程修了  
 医学博士  
 専門は老年医学

工藤 幸司 くどう・ゆきつか  
 東北大学 先進医学研究機構  
 高度情報通信分野 教授  
 青森県生まれ  
 岩手大学大学院 農学研究科 獣医学専攻課程修了  
 医学博士  
 専門は中枢薬理学

## アルツハイマー病

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

## Alzheimer's disease

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

## Abstract

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

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

## はじめに

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

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

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

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

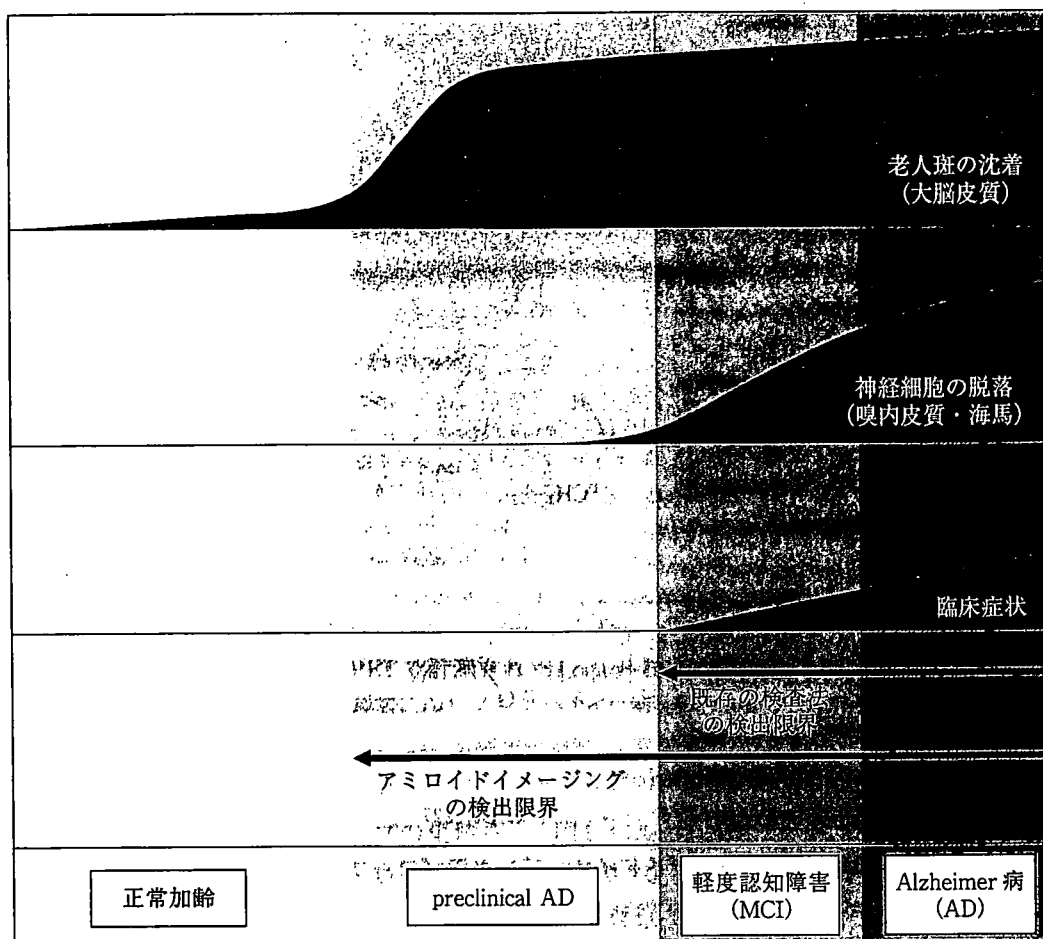


図1 アルツハイマー病における病理像と臨床像の関係

イドイメージング’ という名前が近年注目を浴びるようになった。

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

### 1. アミロイドイメージングの有用性とは

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

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

### 2. アミロイドイメージング用プローブの開発と臨床応用

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

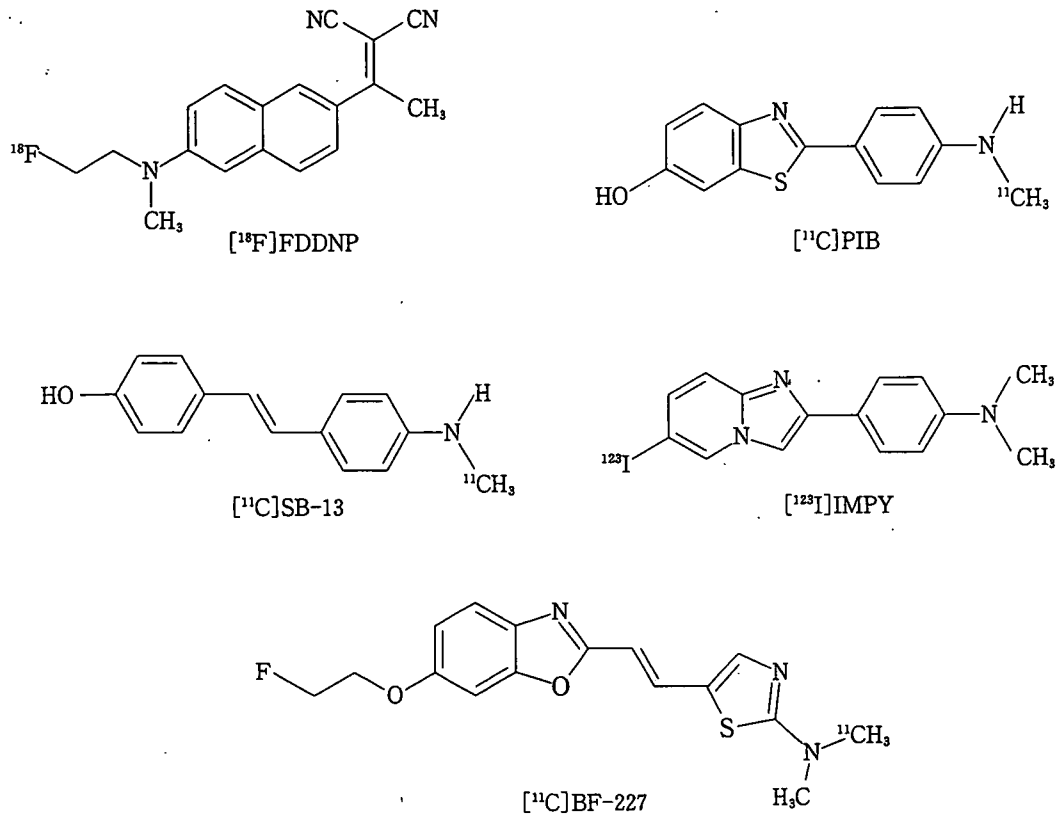


図2 主なアミロイドイメージング用プローブの化学構造式

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

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

FDDNPは、アミノナフタレン骨格を有する<sup>18</sup>F標識用化合物であり、米国UCLAの研究グループによって開発された。アミロイドイメージング用プローブとして世界で初めて臨床応用された化合物であり、ADの二大病理像である老人斑、神経原線維変化の両者に対する結合性を有する<sup>9</sup>。AD患者を対象に施行された

PET studyでは大脳皮質および海馬領域での集積上昇が観察され、健常者とは異なる集積像を示す。このことから、FDDNP-PETにおける集積像は、老人斑・神経原線維変化の両者との結合を反映していると考えられる<sup>9</sup>。FDDNPは<sup>18</sup>F標識プローブとして唯一使用可能な薬剤であり、AD早期診断への活用が期待される。ただし、脂溶性の高さに起因するとみられる白質や脳幹部への非特異的集積が目立ち、特異的集積部位とのコントラストが不良であることが問題点として指摘されている。

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

Thioflavin-Tのイオン性電荷を取り除き、適度な脂溶性をもつように最適化されて誕生したのが60H-BTA-1であり、米国ピッツバーグ大学で開発されたことからPittsburgh compound B(PIB)と命名された<sup>6,7)</sup>。PIBの<sup>11</sup>C標識体は、既に多くの施設でAD診断における有用性が確認され、また定量法も確立されている<sup>8-10)</sup>。AD患者のPIB-PET画像では、老人斑の好発部位で

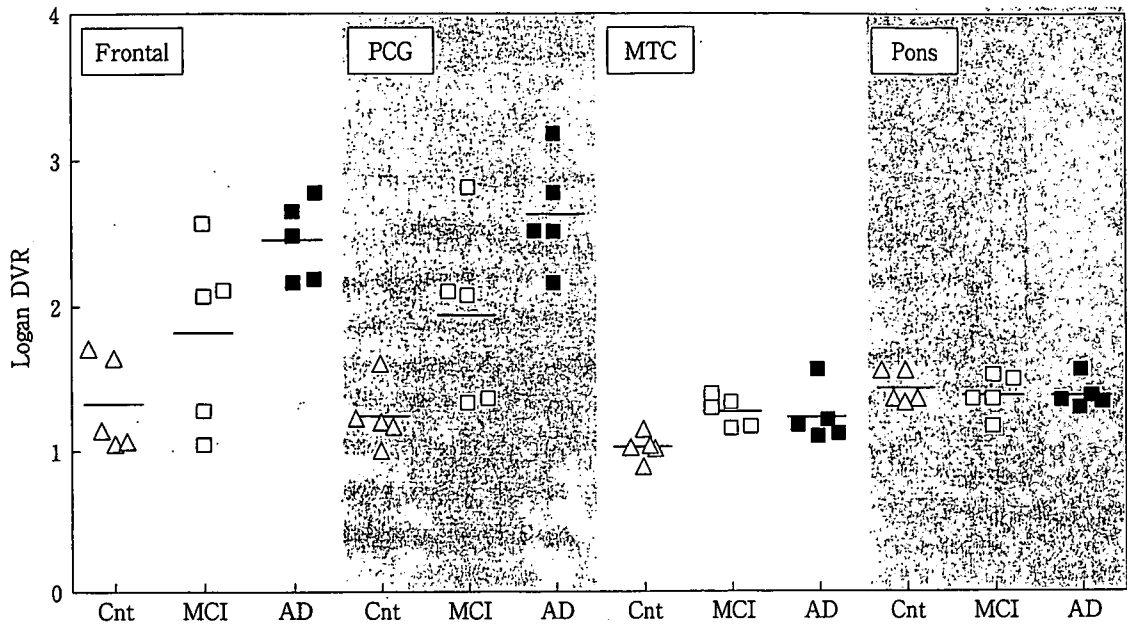


図3  $[^{11}\text{C}]\text{PIB-PET}$ で計測された Logan-DVR 値(文献<sup>9)</sup>より改変)

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

ある大脳皮質において顕著なプローブの集積を認める。老人斑の沈着しない大脳白質や脳幹部においても軽度の集積を認めるが、AD患者と健常者の集積レベルに差がないことから、ミエリンへの吸着を反映した非特異的な集積と考えられる(図3)。一方、神経原線維変化の好発部位である内側側頭葉領域では、AD患者においても集積上昇を認めない。このことからPIBは老人斑への結合選択性の高いプローブと考えられる。PIBの大脳皮質における集積量は、FDG-PETにより計測された糖代謝率と負の相関を示す<sup>9)</sup>。また、PIBの集積量とFDG-PETで計測された糖代謝率を健常者群とAD患者群間で比較した場合、PIB-PETの方が群間でのオーバーラップが少ない。このことから、PIB-PETはFDG-PETよりもAD早期診断における鑑別精度に優れていることが示唆される。

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

同レベルの症例に二分される<sup>9,10)</sup>。この結果の解釈として、前者は既にADの病理像を呈しADへの進行が避けられないMCI症例、後者はADとは異なる病態に基づく非進行性のMCIである可能性が想定されるが、その真偽については今後のフォローアップ研究を待たねばならない。では、MCIより前の無症候段階で、PIB-PETを用いたADの診断は本当に可能であろうか？最近発表された健常人を対象としたPIB-PET study<sup>11)</sup>では、41人中4人の健常人がAD患者と同様の高い集積値を示していた。また脳脊髄液マーカーを含めた検討<sup>12)</sup>において、PIB-PETで大脳皮質に高い集積を認め、かつ脳脊髄液中Aβ42濃度がAD患者と同レベルに低下した3人の健常高齢者の存在が報告されている。彼らは、無症候ながらも脳内に老人斑の多数蓄積したAD発症予備段階の症例(preclinical AD, 図1)であるかもしれない。同症例が今後ADを発症するか否か、興味のもたれるところである。

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

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



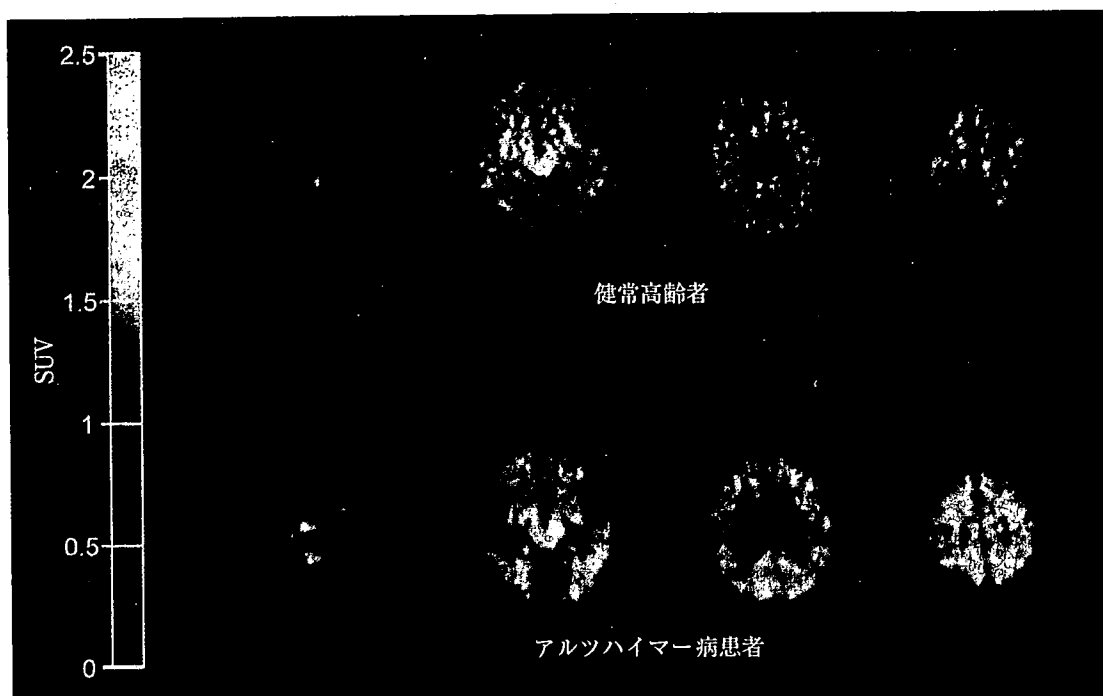


図4 健常高齢者およびアルツハイマー病患者における $[^{11}\text{C}]\text{BF}-227$  PET画像  
(投与後20分から40分までのSUV加算画像)

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

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

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

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

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

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

### 3. 今後の課題と展望

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

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

PET/SPECT 以外の計測手法として期待したいのは、核磁気共鳴 (MR) と近赤外光を用いたイメージングである。MR に関しては、高磁場 MR を用いて老人斑を形態画像として可視化する方法、あるいは老人斑に結合し MR でコントラストの得られるプローブを用いて画像化する手法が検討されている<sup>10)</sup>。近赤外光イメージングは、計測機器の製造コストが PET や MRI に比べて低いことが長所であり、可搬性を確保できればベッドサイドでも検査が実施できる。600 nm を超える長波長の蛍光を有し、老人斑

への結合性と BBB 透過性を両立したプローブが開発されれば、プローブの静脈内投与後に頭部の蛍光を検出することによってアミロイドイメージングが可能になる。動物実験レベルでは老人斑を非侵襲的に検出できており<sup>10)</sup>、将来の実用化が強く期待される。

### おわりに

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

### ■ 文 献

- 1) Hardy JA, Higgins GA: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256: 184-185, 1992.
- 2) Price JL, et al: Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58: 1395-1402, 2001.
- 3) Aisen PS: The development of anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: from secretase modulators to polymerisation inhibitors. *CNS Drugs* 19: 989-996, 2005.
- 4) Agdeppa ED, et al: Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 21: RC189, 2001.
- 5) Shoghi-Jadid K, et al: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 10: 24-35, 2002.
- 6) Klunk WE, et al: Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life Sci* 69: 1471-1484, 2001.
- 7) Mathis CA, et al: Synthesis and evaluation of <sup>11</sup>C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem* 46: 2740-2754, 2003.
- 8) Klunk WE, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004.
- 9) Price JC, et al: Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* 25: 1528-1547, 2005.
- 10) Lopresti BJ, et al: Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* 46: 1959-1972, 2005.
- 11) Mintun MA, et al: [<sup>11</sup>C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer

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

# 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

Early detection of Alzheimer's disease by molecular imaging of amyloid pathology



荒井啓行(写真) 工藤幸司

Hiroyuki ARAI<sup>1</sup> and Yukitsuka KUDO<sup>2</sup>

東北大学大学院医学系研究科先進漢方治療医学<sup>1</sup>, 東北大学先進医工学研究機構<sup>2</sup>

◎Alzheimer病(AD)の診断と薬物治療効果の評価法が臨床症状ベースから画像バイオマーカーへと変わろうとしている。蓄積物質(病理像)を画像化する新しい分子神経イメージング法が日米で開発されている。アメリカの [<sup>11</sup>C] PIB や [<sup>18</sup>F] FDDNP など、日本の [<sup>11</sup>C] BF-227 である。これらの画像診断技術は、サロゲートバイオマーカーとして将来は発症前診断を可能にするかもしれない。AD に対する根本治療薬開発との連動が不可欠である。



Key  
word

Alzheimer病, アミロイド, 分子イメージング, 早期診断, 発症前診断

現在 170 万人と見込まれる認知症高齢者は 2015 年には 250 万人になると予想され、それに伴い厚生労働省は 2005 年から“認知症を知り地域をつくる 10 年構想”を掲げた。認知症はごくありふれた疾患として一般家庭医が診断から介護までを扱う時代が訪れようとしている。この 10 年の間に Alzheimer 病(AD)など認知症の病態の理解には著しい進歩がみられ、脳内蓄積物質を基本的な出発点として疾患の本質が論じられるようになったことは特記すべきことである。そのもつとも大きな流れが今日のアミロイド仮説である。

アミロイド仮説では上流側にアミロイド、下流側にタウと神経変性が位置するものである。つまりアミロイドの蓄積はタウ蛋白の異常リン酸化や神経細胞死などすべてのイベントを引き起こすものであり、アミロイドの蓄積がコントロールされれば、AD そのものも制圧可能と考える。そのためには、アミロイドが蓄積した状態を簡便にしかも感度よく検出する技術開発がどうしても不可欠となってくる。それがアミロイドイメージングである。分子イメージング技術は日本の威信をかけ

た国家プロジェクトとして 21 世紀の技術立国日本のあり方を左右する重要な開発で、PET あるいは MRI を用いた発症前診断をめざすことになると思われる。

同時に車の両輪のように開発を進めるべきなのが一次予防であろう。すなわち、発症はしていないがアミロイドの蓄積がみつかった個人に対してなにができるかということである。疫学研究に目を転じると、昨今の生活習慣病やメタボリック症候群という概念の浸透を反映して生活習慣と認知症の関連が精力的に研究され、AD のような変性疾患においても多くの生活習慣(の偏り)がかかわることはほぼ間違いのない事実とされ、disease-modifying drug の開発と並んで予防薬の探索的研究にも大きな影響を与えている。

いま、世界の認知症医療と治験開発のあり方は Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiatives (ADNI) というアメリカの巨大なプロジェクトによって統一されようとしている。ADNI では AD の進行をもつとも的確に反映するバイオマーカーはなにかということが問われることになる。この