

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)¹⁾。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 ± 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 ± 144 (Mean \pm SD) mmであった²⁾。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。

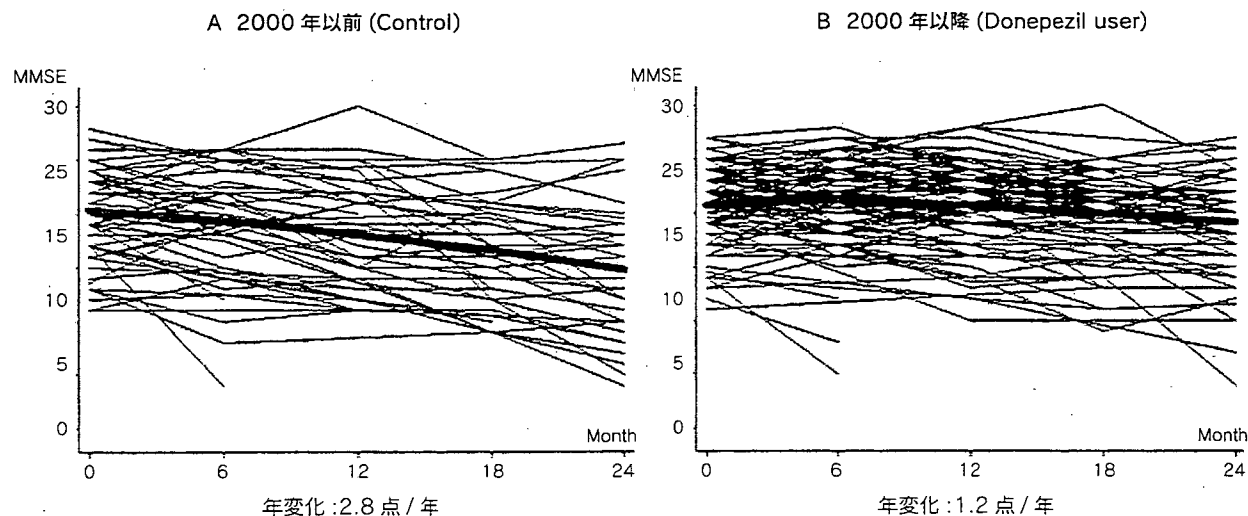


図1 2年間に渉る認知機能の長期的変化を、
A 塩酸ドネペジルがなかった時代と
B 塩酸ドネペジルが登場してからの時代と比較した

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³⁾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でしょうか？1998年米国のRegan Institute & National Institute on Aging合同レビュー⁴⁾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の報告で感度、特異度とも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^{[18F]FDDNP}、ピッツバーグ大Klunkらの^{[11C]PIB}、ペンシルベニア大Kung夫妻らの^{[11C]SB-13}、本邦においてはBF研究所-東北大チーム (著者ら) の^{[11C]BF-227}である (図2)。^{[11C]BF-227}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)。^{[11C]PIB}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^{[18F]FDG}を

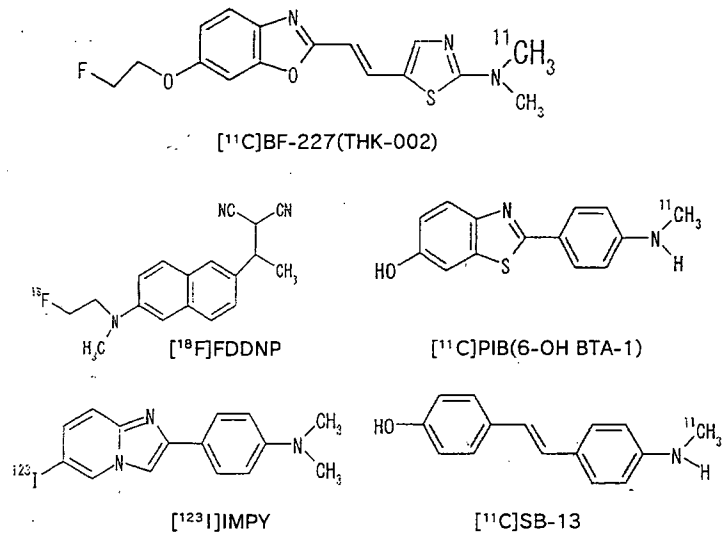


図2 本邦の[¹¹C]BF-227や米国でアミロイドイメージング用に開発されたプローブの名称とその化学構造式を示す

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。

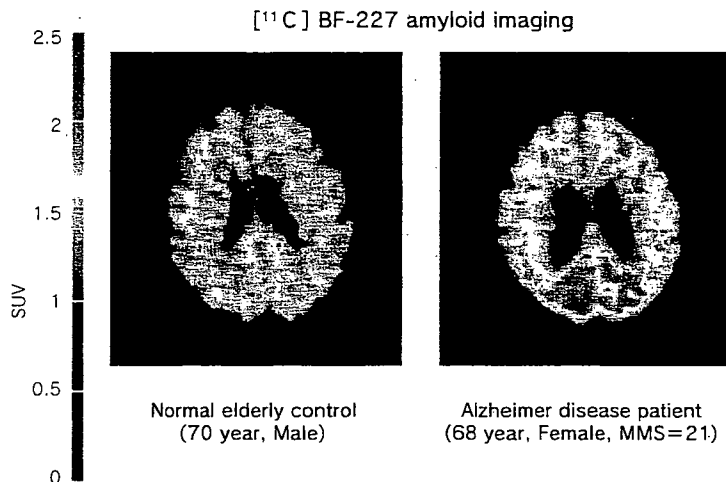


図3 東北大学での[¹¹C]BF-227プローブを用いたヒト臨床試験成績

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^{8,9)}。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参照されたい¹⁰⁻¹²⁾。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/SPRO5/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 先進工学研究機構
 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

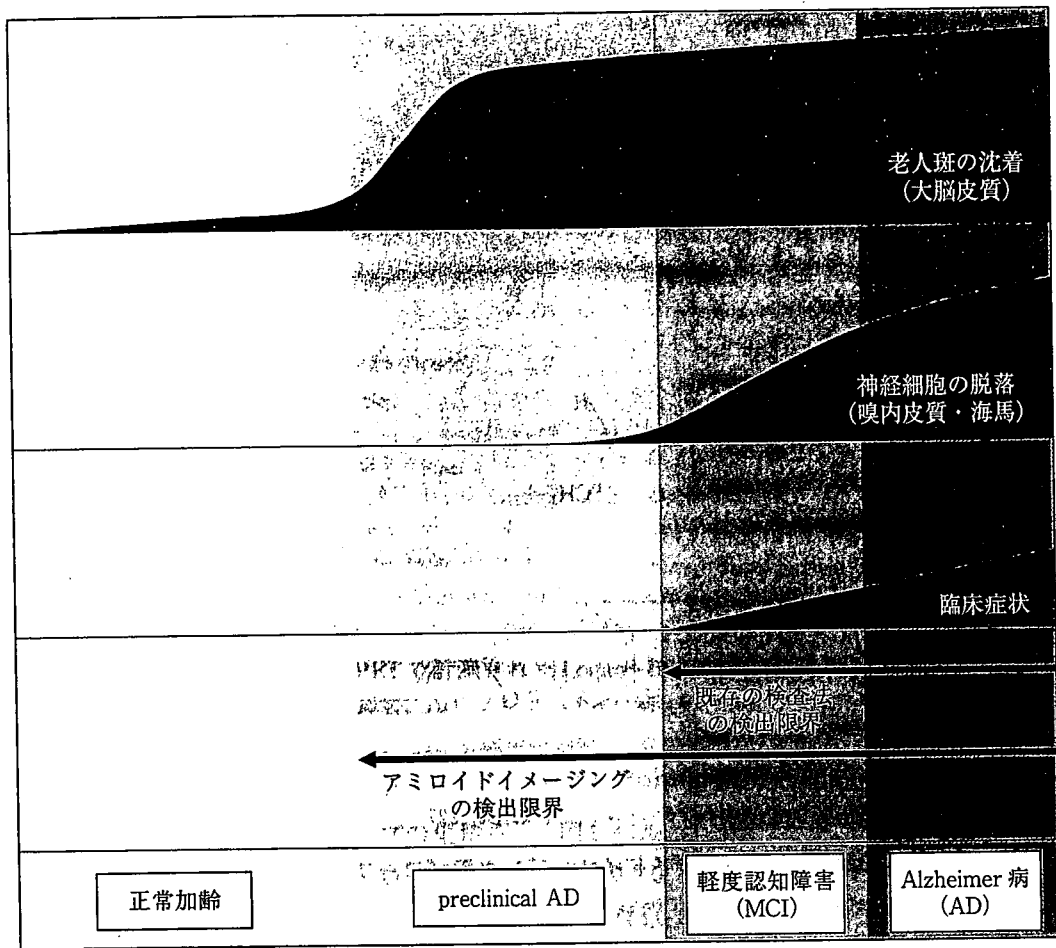


図1 アルツハイマー病における病理像と臨床像の関係

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

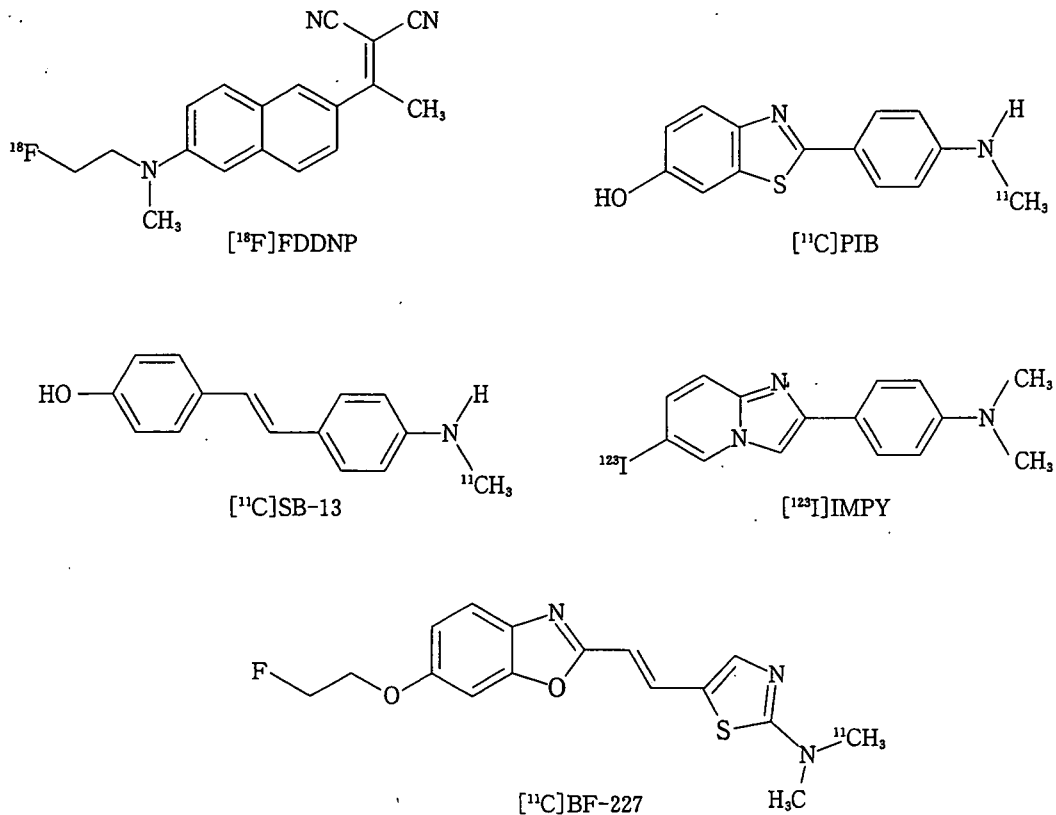


図2 主なアミロイドイメージング用プローブの化学構造式

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、 β シート構造に高い結合親和性を有するものが数多く存在する。そこで、このような化合物をもとにして、線維化 $A\beta$ 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. [¹⁸F]FDDNP

FDDNP は、アミノナフタレン骨格を有する ¹⁸F 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⁹⁾。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⁵⁾。FDDNP は ¹⁸F 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. [¹¹C]PIB

Thioflavin-T のイオン性電荷を取り除き、適度な脂溶性をもつように最適化されて誕生したのが 6OH-BTA-1 であり、米国ピッツバーグ大学で開発されたことから Pittsburgh compound B (PIB) と命名された^{6,7)}。PIB の ¹¹C 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⁸⁻¹⁰⁾。AD 患者の PIB-PET 画像では、老人斑の好発部位で

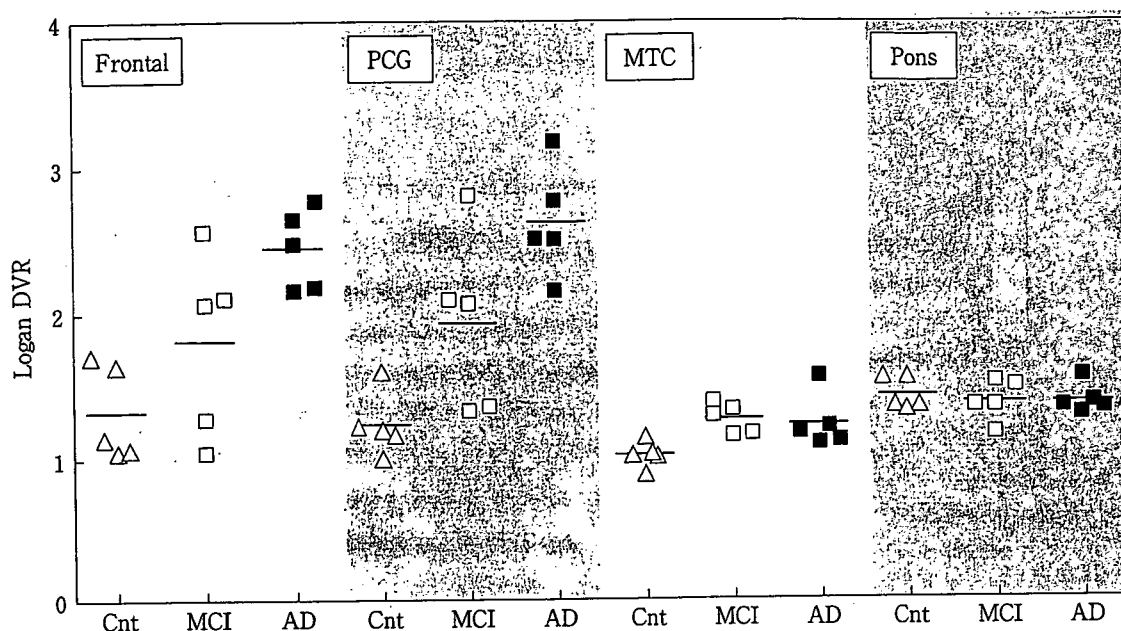


図3 $[^{11}\text{C}]\text{PIB-PET}$ で計測された Logan-DVR 値(文献⁹⁾より改変)

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⁸⁾。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^{9,10)}。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 study¹¹⁾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¹²⁾において、PIB-PETで大脳皮質に高い集積を認め、かつ脳脊髄液中A β 42濃度がAD患者と同レベルに低下した3人の健常高齢者の存在が報告されている。彼らは、無症候ながらも脳内に老人斑の多数蓄積したAD発症予備段階の症例(preclinical AD, 図1)であるかもしれない。同症例が今後ADを発症するか否か、興味のもたれるところである。

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

米国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}C 標識用化合物である¹³⁾。 $[^{11}\text{C}]\text{SB-13}$ の臨床評価は、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$

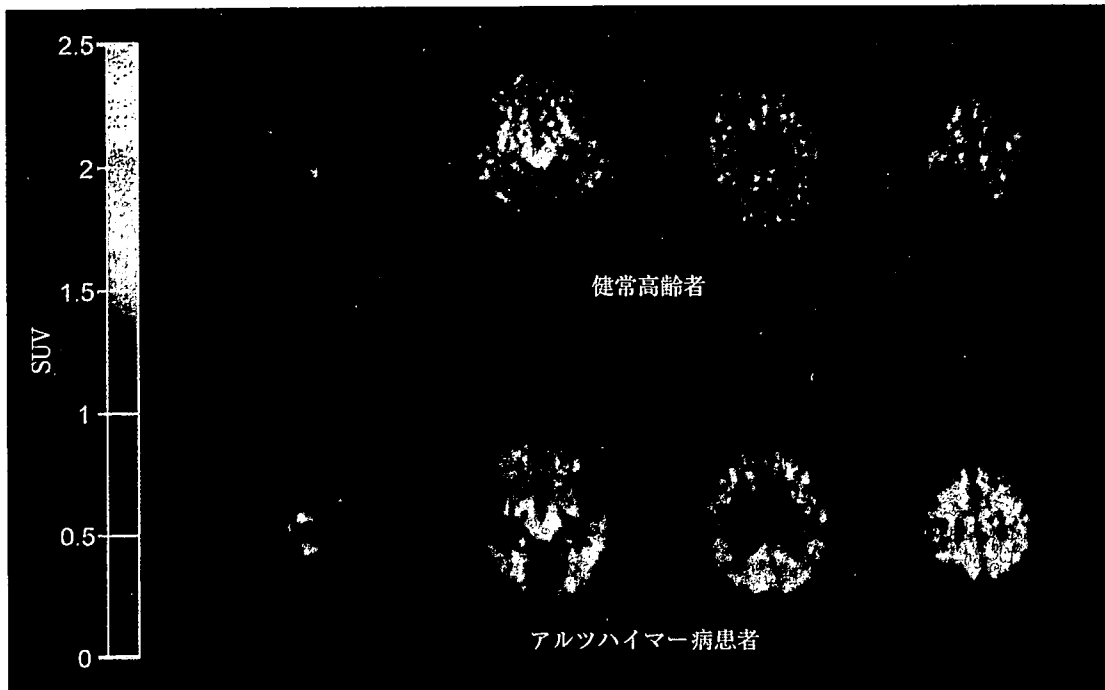


図4 健常高齢者およびアルツハイマー病患者における $[^{11}\text{C}]\text{BF}-227$ PET画像
(投与後20分から40分までのSUV加算画像)

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

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

SB-13と同じく、ペンシルバニア大学で開発されたSPECT用プローブである¹⁵⁾。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}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^{16,17)}。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}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¹¹C 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¹⁸F 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¹⁰⁾。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¹⁰⁾、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 ¹¹C-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: [¹¹C]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: ¹¹C-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 [¹¹C]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- β : 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: ¹⁹F and ¹H 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 Arai¹ and Yukitsuka Kubo²

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

©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 [¹¹C] PIB や [¹⁸F] FDDNP などと、日本の [¹¹C] 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。



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 カ年構想”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。そのもっ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見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 の進行をもっ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

ADNI はヨーロッパやオーストラリアにおいても独自のスタートが予定されており 2007 年から本格的に起動することになるが、いまこそ Japan-ADNI をどのように起動させ実りある成果を得るか、真剣に考えるべき節目のときであろうと思われる。

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を補助的に用いて診断されている。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ときには、アミロイドおよび過剰リン酸化タウ蛋白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)など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、現状の AD 診断を癌のそれにととえるなら、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る。

近年、一部 AD の前駆状態と考えられている軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) という概念が提唱され^{1,2)}、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^{3,4)} 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現れ、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からはじまると考えられている。これらの事実は、AD の臨床像と病理像、言い換えると clinical AD と pathological AD との間には大きな乖離が存在することを示唆している。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まわり症状が表に現れたときにはすでに手遅れの病理像を呈することになるのであろう。アミロイドの蓄積と臨床的な発症との関連を図 1 に示す。

しかし、臨床像と病理像とが乖離しているという AD におけるこの現象は、もし的確に生体の病理像をとらえることができるならば、AD の発症

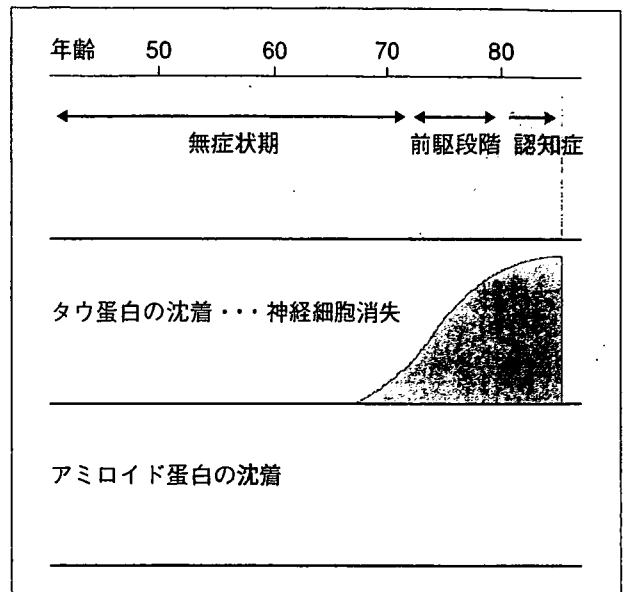


図 1 脳病理の進行と臨床症状の関連

物忘れがはじめて現れる 10~20 年前からアミロイドが脳に蓄積しはじめる。しかし、この段階ではまったくの無症状である。その後、タウのリン酸化と神経細胞死が進み、“臨床的な発症”となつてはじめて水面上に顔を出す。アミロイド蓄積の早期検出と発症予防が期待される。

前診断(予知)が可能となること、また診断時点においてたとえ高リスク者であっても、診断時点で発症前、すなわち十分に代償機能が働いている時点でありさえすれば、こ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ことを示唆させる。

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ストラテジー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る。

- 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 A β によって形成されている。
- ② 同シート構造をとった A β に特異的選択的に結合し、かつ容易に血液-脳関門を透過する低分子有機化合物を見出す。
- ③ この化合物を陽電子断層撮影装置 (positron emission tomography : 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。

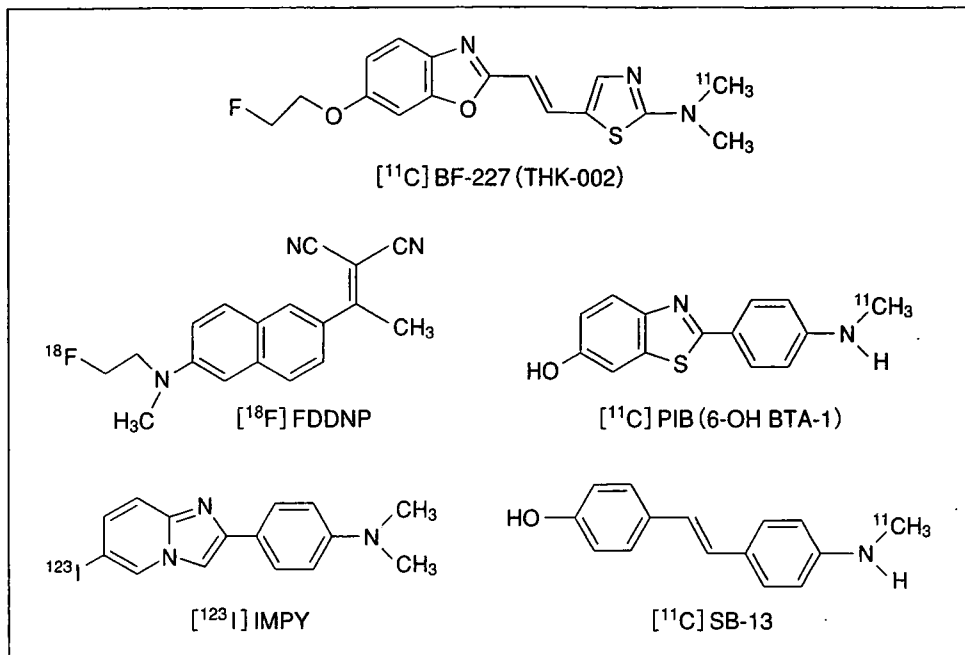


図 2 わが国のBF-227やアメリカでアミロイドイメージング用に開発されたプローブの名称とその化学構造式
 化合物の構造の違いはアミロイドとの結合特性に微妙な差異を生む。たとえば、PIBはより diffuse plaques を認識し、BF-227 はより凝集した compact plaques を認識する傾向がある。また、FDDNP は Plaques と Tangles の両者を検出するとされている。

- ⑤ プロブは血液-脳関門を越えて脳内の老人斑を形成している β に結合する。一定時間後には非結合プロブは洗い流され、 β に結合に結合したプロブのみが脳内に残る。
- ⑥ これを PET を使い、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 β (=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。

アミロイドイメージング用プロブおよびそれらの臨床応用の現状

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 β 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 β 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ブを見出すことにある。著者らの経験では、プロ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ブへ到達することが難しいのが現実である。

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ブは、UCLA・Barrio らの [¹⁸F] FDDNP、ピッツバーグ大・Klunk らの [¹¹C] PIB、ペンシルベニア大・Kung 夫妻らの [¹¹C] SB-13、わが国においては BF 研究所-東北大チーム(著者ら)の [¹¹C] BF-227 である(図 2)。

[¹¹C] BF-227 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。AD 患者での検討では投与直後は健常人と同様の集積分布を示したが、30 分以降においては老人斑の好発部位である前頭葉、側頭葉、頭頂葉などの大脳皮質領域で放射能の集積が観察され、健常人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⁵⁾(図 3)。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。

[¹⁸F] FDDNP は世界で最初にヒトに供されたアミロイドイメージング用プロブである⁶⁾。AD 患者における [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 β および神経原線維変化を反映

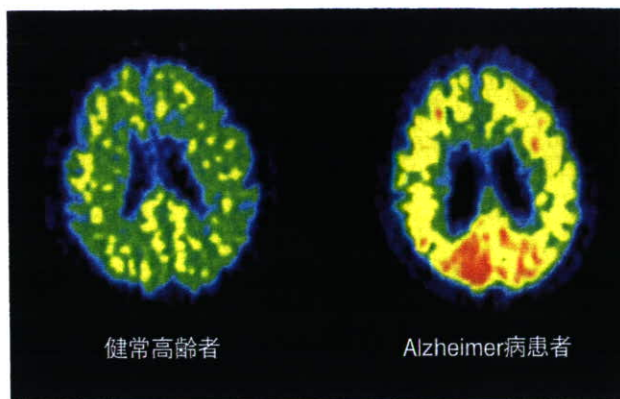


図 3 ヒトでの臨床試験成績

左は高齢者健常人, 右は Alzheimer 病と臨床診断されている, 重症度は中等度レベルの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.

していると考えられる^{6,7)}. しかし, その高い脂溶性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 は現時点でもっと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 [¹⁸F] FDG を用いた際の 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^{8,9)}.

Mintun らは 41 例の nondemented subjects の [¹¹C] PIB・PET 画像を撮影し, 4 例(61~77 歳)の大脳皮質における binding potential values と AD 患者のそれらとの間で有意差がなかったことを報告している¹⁰⁾. 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⁹⁾が, 2006 年 7 月 15~20 日, スペイン・マドリッドにおいて開催された第 10 回国際 Alzheimer 病学会(The 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders)においても, MCI 患者においては AD 患者とほぼ同等の集積を示す例とコントロールと同じ集積を示す例とがあること, また前者群の一部からは AD に進行する例がみられるが, 後者群からは進行例がみられないことが複数の研究施設から報告された.

最近, [¹¹C] PIB のヒトデータを最初に学会報

告したスウェーデン・ウプサラグループによって, AD 患者における 2 年間の追跡データが発表された¹¹⁾. 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, 約 20% の低下を示したと報告されている. また, マドリッドにおける国際 Alzheimer 病学会においても, AD 患者における AD 評価スケールと [¹¹C] PIB 集積との連関はそれほど高くなく, むしろ [¹⁸F] FDG の代謝率との連関のほうが高いことが複数の施設から示されていた.

以上, プローブ [¹¹C] PIB のこれらの結果は, 以下のようにまとめて考察することができるものと思われる. MCI において AD 並みの集積を示す群のなかのみから AD に進行する例がみられることから, これらは AD コンバート群または AD 高リスク群であり, コントロールと同じ集積を示す例は AD へコンバートしない MCI である可能性が高いと思われる. Mintun らの観察した 4 例は, 臨床症状はみられないものの AD 高リスク者である可能性が高い. AD 患者の 2 年間の追跡で [¹¹C] PIB 集積がほとんど変わらなかった事実, 前述した MCI での事実, さらに Mintun らの 4 例の事実は病理像としての Aβ の蓄積は AD 発症時点や MCI 時点よりもさらに遡った時点ですでにほぼプラトー状態に達していることを示唆させる. このことはまた, [¹¹C] PIB は MIC およびそれ以前(発症前)の高リスク者を検出できるとともに, AD 患者の重症度または進行度診断についてはこのプローブは不得意であることをも示唆させる. しかし, これらは現時点での考察であり, これらを検証するためにはさらなる追跡試験が必要であろう.

残念ながら [¹¹C] PIB 以外は広範な臨床試験が実施されていないのが現状である. [¹¹C] PIB 以外のプローブが MCI およびそれ以前においてどのような挙動を示すかは今後のデータを待ちたい.

アミロイドイメージングのさらなる発展

現時点で臨床試験が実施されているプローブは, [¹⁸F] FDDNP を除いてすべて [¹¹C] 標識体

である。臨床有用性は、半減期の長い [^{18}F] 標識体のほうが圧倒的に優れていることから、世界中でその開発が行われており、著者らもこれに取り組んでいる。

現状のアミロイドイメージングは PET 用プローブ・PET が主流を占めているが、原理的にはそれぞれに対応した診断装置を用いることにより、SPECT 用、MRI 用、さらに近赤外線蛍光プローブもアミロイドイメージング用プローブになりうると考えられ、事実、前者については [^{123}I]IMPY がすでに臨床試験に供され¹²⁾、後二者についてはプロトタイププローブが報告されている (MRI 用プローブ ; FSB¹³⁾、近赤外線蛍光プローブ ; AOI-987¹⁴⁾).

文献

- 1) Petersen, R. C. et al. : Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.*, **273** : 1985-1992, 2001.
- 2) Winblad, B. et al. : Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus : report of the international working group on mild cognitive impairment. *J. Internal Med.*, **256** : 240-246, 2004.
- 3) Gomez-Isla, T. et al. : Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, **16** : 4491-4500, 1996.

- 4) Price, J. L. and Morris, J. C. : Tangles and plaques in nondemented aging and preclinical Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, **45** : 358-368, 1999.
- 5) Arai, H. et al. : [^{11}C]-BF-227 and PET to visualize amyloid in Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's Dementia*, **2**(3) (Suppl. 2) : S312, 2006.
- 6) Shoghi-Jadid, K. et al. : Localization of neurofibrillary tangles and β -amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **10** : 24-35, 2002.
- 7) Kepe, V. et al. : Serotonin 1A receptors in the living brain of Alzheimer's disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103** : 702-707, 2006.
- 8) Klunk, W. E. et al. : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, **55** : 306-319, 2004.
- 9) Lopresti, B. J. et al. : Simplified quantification of Pittsburgh compound B amyloid imaging PET studies : A comparative analysis. *J. Nucl. Med.*, **46** : 1959-1972, 2005.
- 10) Mintun, M. A. et al. : [^{11}C] PIB in a nondemented population Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, **67** : 446-452, 2006.
- 11) Engler, H. et al. : Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*, **129** : 2856-2866, 2006.
- 12) Clark, C. M. et al. : Imaging amyloid with [^{123}I]IMPY SPECT. *Alzheimer's Dementia*, **2**(3) (Suppl. 2) : S342, 2006.
- 13) Higuchi, M. et al. : 19F and 1H MRI detection of amyloid β plaques *in vivo*. *Nat. Neurosci.*, **8** : 527-533, 2005.
- 14) Hintersteiner, M. et al. : *In vivo* detection of amyloid- β deposits by near-infrared imaging using an oxazine-derivative probe. *Nat. Biotech.*, **23** : 577-583, 2005.

* * *



特 集 最近注目される脳神経疾患治療の研究

プリオン病の分子標的治療

Development of Molecular Target Based-Therapy for Prion Diseases

逆瀬川 裕 二* 堂 浦 克 美*

Yuji Sakasegawa, Katsumi Doh-ura

Abstract

Prion diseases, or transmissible spongiform encephalopathies, are fatal, neurodegenerative diseases that include Creutzfeldt-Jacob disease (CJD) in humans, bovine spongiform encephalopathy (BSE) and scrapie in animals. Prion diseases are characterized by the accumulation of a misfolded prion protein, PrP^{Sc}, which is made by a posttranslational conformational change of the host-encoded cellular prion protein, PrP^C. The process of the conformational change remains enigmatic, but a large number of researches on the therapeutic intervention have been done in experimental models over the past 30 years. Against the background of the occurrence of variant CJD in the UK in the 1990s, which is considered to occur by transmission of the BSE agent and to possibly spread through secondary infection via blood transfusion, the research on the development of therapeutic agents has been accelerated using an increasing number of disease models in animals, cells and *in vitro* system. Candidate therapeutic targets for prion diseases include the following four factors: the PrP^C; the PrP^{Sc}; the cellular factors associated with the conversion of PrP^C into PrP^{Sc}; the cellular factors responsible for the neurodegenerative processes. In this article, recent advances in the therapeutic development for prion diseases on the basis of molecular targeting are reviewed, and its future perspectives are discussed.

Key words: prion disease; variant Creutzfeldt-Jacob disease; therapeutics; diagnosis; blood transfusion

はじめに

プリオン病は正式には伝達性海綿状脳症 (transmissible spongiform encephalopathy: TSE) と呼ばれる海綿状脳症を伴う致死性の進行性神経変性疾患である。発症すると、他の多くの神経変性疾患と同様に脳内に異常蛋白質を蓄積する。この異常蛋白質は人獣共通の感染性を持っており、プリオン病を感染症というだけでなく、生物学的にも常識から外れた特異な疾患としている。ヒトプリオン病であるクロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) は 100 万人に 1 人の割合で発症する稀な病気であるが、1996 年に変異型 CJD がウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy: BSE) 由来であることが報告されると、社会的にも経済的にも大きなパニックを引き起こした。プリオン病は感

染症だけでなく遺伝病でもあるが、その 8 割は孤発性で発症原因は現在でも不明である。変異型 CJD は、血液を介して二次感染することが報告され、BSE が沈静化してきている現在においても、いまだ脅威の対象となっている。近年になって、プリオンの構造解析や試験管での合成、高感度検出系の開発など、治療法開発のための環境が整いつつあるが、残念ながら、現在もまだ確立された治療法は見出されていない。本稿では、プリオン病の発症に関わる分子とそれを標的としたプリオン病治療薬の現状について解説したい。

I. プリオン病とは

プリオン病はプリオンと呼ばれる感染因子によって発症する、致死性の進行性変性疾患である¹⁾。ヒトプリオン病は、発症原因によって(1)孤発性、(2)遺伝性、(3)感染性

* 東北大学大学院医学系研究科プリオン蛋白分子解析分野 (〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1) Department of Prion Research, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan

Table 1 日本におけるヒトプリオン病の分類

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) (70~80%)	
MM1, MV1 (古典型)	ミオクロヌス・PSDあり, PrP ^{Sc} 沈着はシナプス型, 発症は60歳代, 進行は亜急性
MM2 (皮質型・視床型)	ミオクロヌス・PSDなし, PrP ^{Sc} 沈着はシナプス型, 発症は60歳代, 進行は緩徐
MV2 (失調型)	ミオクロヌスあり, PSDなし, PrP ^{Sc} 沈着はシナプス・ブランク型, 発症は60歳代, 進行は緩徐
VV1 (痴呆型)	ミオクロヌス・PSDなし, PrP ^{Sc} 沈着はシナプス型, 発症は20歳代, 進行は緩徐
VV2 (失調型)	ミオクロヌスあり, PSDなし, PrP ^{Sc} 沈着はシナプス・ブランク型, 発症は60歳代, 進行は緩徐
遺伝性プリオン病 (10~15%)	
Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群 (GSS)	P102L, P105L, A117V, Y145Stop など, 進行は緩徐, PrP ^{Sc} 沈着はシナプス・ブランク型
致死性家族性不眠症 (FFI)	D178N (コドン129がメチオニンのときのみ), 進行は亜急性, PrP ^{Sc} 沈着はシナプス型
家族性CJD	P105T, P150T, D178N, V180I, E200K, V210I, M232R など, 進行は亜急性, PrP ^{Sc} 沈着はシナプス型
感染性プリオン病 (~10%)	
クールー	ニューギニアのフォア族の食人儀式より
医原性CJD	硬膜移植後CJD, 生体由来材料からの感染
変異型CJD (vCJD)	BSE由来, vCJD患者血液からの二次感染

sCJDは、コドン129の多型(メチオニン(M)/バリン(V))と、ウェスタンブロットのバンドパターン(タイプ1とタイプ2)によって、6種類のサブタイプに分けられる。vCJDはsCJDのバンドパターンが異なり、区別することができる。PSD: periodic synchronous discharge (脳波における周期性同期性放電)

Table 2 PrP^CとPrP^{Sc}の比較

	PrP ^C	PrP ^{Sc}
正常脳・リンパ組織	+	-
感染脳・リンパ組織	+	+
一次構造・翻訳後修飾	共通	共通
培養細胞内局在	細胞膜(脂質ラフト)	酸性コンパートメント
ホスホイノシトール特異的リパーゼ	感受性	耐性
培養細胞における産生時間 (t _{1/2})	< 1時間	15時間
半減期 (t _{1/2})	3-6時間	>24時間
蛋白質分解酵素抵抗性	感受性	抵抗性
界面活性剤への可溶性	可溶性	不溶性
アミロイド	-	+
高次構造		
α-helix	42%	30%
β-sheet	3%	43%

に分類される(Table 1)。発症原因の詳細については現在もまだ不明であるが、正常型プリオン蛋白質(PrP^C)が何らかの原因によってプロテアーゼや高熱に耐性を持つ不溶性の異常感染型プリオン蛋白質(PrP^{Sc})へと立体構造(コンフォーメーション)が変化することによって起こると考えられている(Table 2)。そのため、他の多くの神経変性疾患と同じく「コンフォーメーション病」の1つに数えられている。PrP^Cは第20染色体短腕にある

PRNP遺伝子にコードされており、遺伝性プリオン病を引き起こす45の変異が報告されている²⁾(Fig. 1)。また、PRNPにはコドン129と219に正常多型が認められており、いずれもプリオン病の発症に大きな影響を与えている。例えば、コドン129が、コドン178の変異(D178N)においてメチオニンであれば、家族性致死性不眠症(familial fatal insomnia: FFI)を、バリンであれば経過の長い遺伝性CJDとなる。また、コドン219にリジン

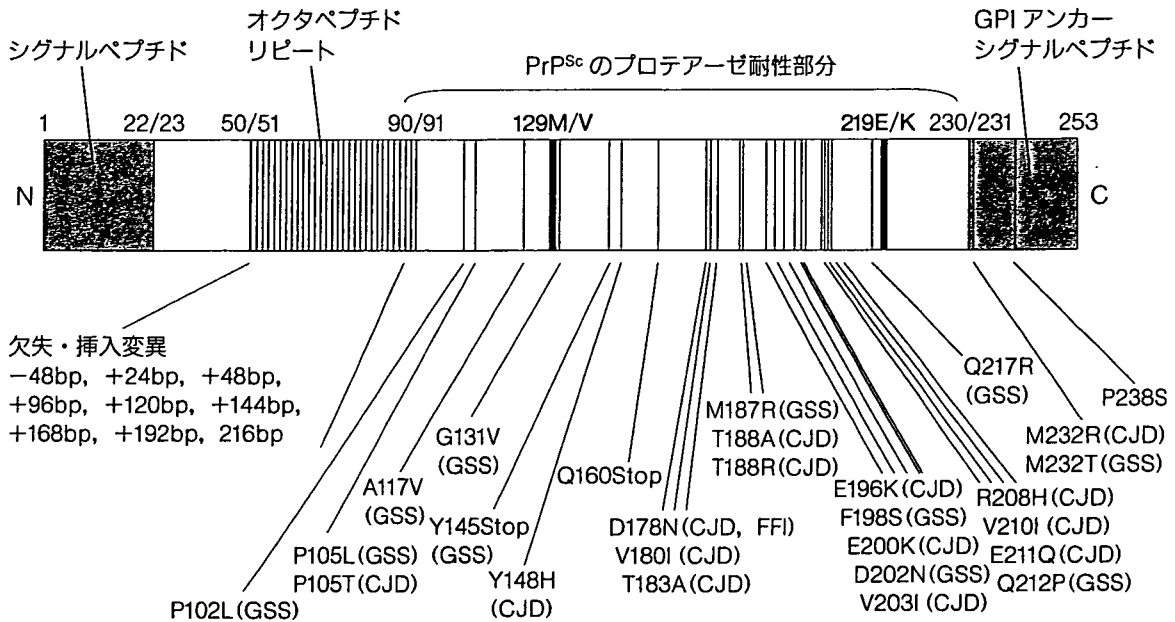


Fig. 1 ヒト遺伝型プリオン病に確認された主な変異

現在確認されている主なヒトプリオン病の多型と変異をコドンの番号とアミノ酸のアルファベット表記にて示した。太字は正常多型。D178Nはコドン129がメチオニンのときはFFIに、バリンのときは経過の長い遺伝型CJDとなる。

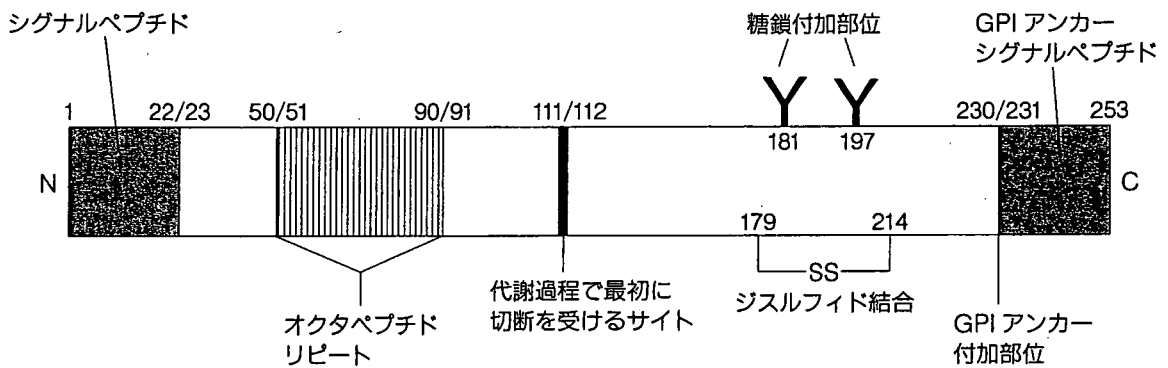


Fig. 2 プリオン蛋白質 (PrP^c) の一次構造

ヒトプリオン蛋白質の一次構造を示した。N末とC末のシグナルペプチドは小胞体内腔で切除される。C末側には新たにGPIアンカーが付加され、膜上に係留される。オクタペプチドリピートの4つのヒスチジン残基 (61 H, 69 H, 77 H, 85 H) とそれに続く2つのヒスチジン残基 (96 H, 111 H) はCu²⁺との結合に寄与する。

を持つアレルは、孤発性CJDの発症を抑制することが知られている(しかしながら、変異型CJDは抑制されないなど、プリオンの系統(株;後述)によって効果が異なるようだ)。

II. PrP^cの細胞内局在と機能

PrP^cは細胞膜、特に、コレステロールやスフィンゴ脂質に富む細胞膜ドメイン、脂質ラフトに局在する銅結合性膜蛋白質である。小胞体内腔で合成された後、N末と

C末にある疎水性のシグナルペプチドの切断を受け、さらにC末側には膜に係留されるための糖脂質 glycosylphosphatidyl-inositol (GPI) アンカーが付加される。1つのジスルフィド結合と2つの糖鎖付加を受けた後、Golgi体に移行し、さらにシアル酸などの糖鎖の修飾が行われる。糖鎖付加は必ずしも起こるわけではなく、糖鎖を2個、どちらかに1個、または糖鎖の付加を受けない4種類の分子が存在する (Fig. 2)。不均一な糖鎖の修飾を受けることにより、見かけ上の分子量は異なっており、電気泳動によってこれらを分離すると、付加されて