

図1 アミロイドイメージング用に開発されたPETプローブ群

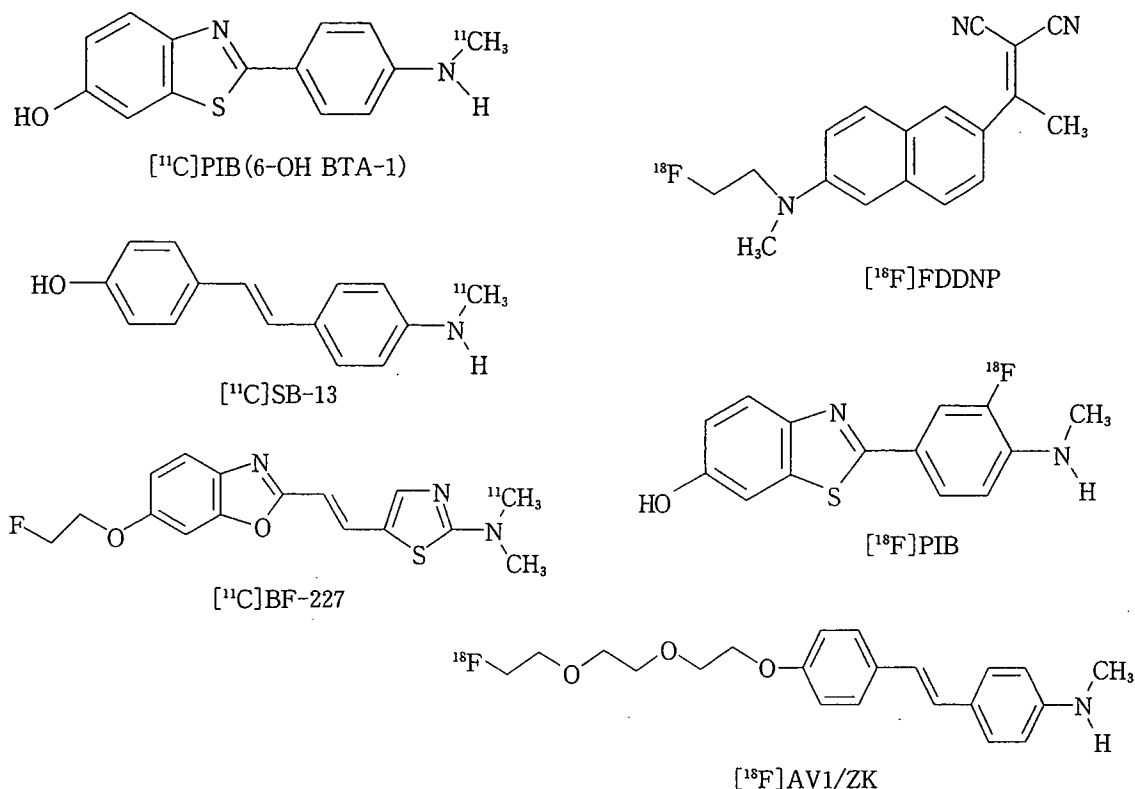


図2 臨床試験に供されたアミロイドイメージング用PETプローブ

ープ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が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用プローブについては、本誌樋口らの別稿を参照していただきたい。

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[¹²³I]IMPY¹¹⁾(図3)は、AD患者においてAβが蓄積することが知られている部位においてuptakeが増加していることが第10回国際アルツハイマー病学会にて報告された¹¹⁾。また、KungらはIMPY後も精力的にSPECT用プローブ候補化合物を報告している。一方、国内においてもSPECT用プローブの開発を進めている企業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(near infra-red fluorescence: NIRF)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Aβに親和性をもち、しかも血液-脳関門を越え、更に生体を透過する光(波長約600-1,000nm、いわゆる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NIRF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-987¹²⁾、更にNIAD-4¹³⁾(いずれも図3)も既に紹介されており、著者らもその開発に取り組んでいる。

図4は著者らが見いだしたAβに親和性を有するNIRFプローブを、脳内にAβが蓄積するTgおよび野生型マウスに静脈内投与し、小動物用NIRFイメージング装置で撮影した例であるが、Tgマウス脳においてAβとプローブとの結合が示唆される画像が観察された。

AD診断用NIRFプローブ開発の難しさは、従来のアミロイドイメージング用プローブの備えるべき特性に加えて、波長、量子収率、ストークスシフトなど、多くの克服すべき課題が存在することである。更に現状の蛍光イメージング装置は小動物用においてでさえも必ずしもプローブ開発者を満足させるレベルにはなく、プローブとともに診断装置の更なる進化も必要であることを痛感している。

しかし、将来のAD診断はその簡便さからNIRF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が行われ、疑わしい場合はPETプローブ・PETで診断という2段階になる可能性が高いと著者らは推測している。

4. タウイメージング用PETプローブ

AD患者脳内において特有の病理像を示す蛋白、すなわちA β (ないしは老人斑)と(過剰リン酸化)タウ蛋白(ないしは神経原線維変化)の両者は β シート構造をとるが、これまでA β を認識する、あるいはA β とタウ蛋白の両者を認識するプローブは数多く報告されているが、選択的にタウ蛋白を認識するプローブは著者らが見いだした化合物群(BF-126, BF-158, BF-

170)¹⁰⁾のみである(図3)。

タウイメージングはADの進行度ないしは重症度診断にはむしろアミロイドイメージングに勝る有用性を示すと予想されてはいるが、臨床試験に供されたタウイメージング用PETプローブはいまだ報告されていない。

謝辞 著者らの研究には科学技術振興調整費、独立行政法人医薬基盤研究所の‘保健医療分野における基礎研究推進事業’、厚生労働科学研究費補助金の‘基礎研究成果の臨床応用推進研究事業’、同‘長寿科学総合研究事業’、同‘難治性疾患克服事業’、新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)産業技術研究助成事業の支援をいただきました。またBF研究所に出資していただきました医薬品医療機器総合機構および各社に感謝いたします。本研究には‘平成16年度三井住友海上福祉財団研究助成金’、‘ノバルティス老化および老年医学研究基金’、‘アストラゼネカ・リサーチグラント’の支援をいただきました。最後に共同研究者の福祉村病院 長寿医学研究所 赤津裕康、山本孝之、東北大学医学部 老年/漢方内科 荒井啓行、同機能薬理学分野 谷内一彦諸先生、旧BF研究所アミロイドイメージング研究チームおよび現東北大学PETイメージング研究チームの同僚に感謝の意を表します。

参考文献

- 1) Zhuang ZP, et al: Radioiodinated styrylbenzenes and thioflavins as probes for amyloid aggregates. *J Med Chem* 44: 1905-1914, 2001.
- 2) Lockhart A, et al: Evidence for the presence of three distinct binding sites for the thioflavin T class of Alzheimer's disease PET imaging agents on beta-amyloid peptide fibrils. *J Biol Chem* 280: 7677-7684, 2005.
- 3) Tipre DN, et al: PET imaging of brain 5-HT1A receptors in rat in vivo with ¹⁸F-FCWAY and improvement by successful inhibition of radioligand defluorination with miconazole. *J Nucl Med* 47: 345-353, 2006.
- 4) Klunk WE, et al: Development of small molecule probes for the beta-amyloid protein of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 15: 691-698, 1994.
- 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: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Mathis CA, et al: Comparison of the amyloid imaging agents [F-18]3'-F-PIB and [C-11]PIB in

- Alzheimer's disease and control subjects. *J Nucl Med* 48(Suppl 2): 56, 2007.
- 10) Rowe CC, et al: First results from human studies of a novel F-18 PET ligand for brain β -amyloid imaging. *J Nucl Med* 48(Suppl 2): 57, 2007.
 - 11) Clark CM, et al: Imaging amyloid with I¹²³IMPY SPECT. *Alzheimer's & Dementia* 2(Suppl 2): 342, 2006.
 - 12) 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.
 - 13) Nesterov EE, et al: In vivo optical imaging of amyloid aggregates in brain: design of fluorescent markers. *Angew Chem Int Ed Engl* 44: 5452-5456, 2005.
 - 14) Okamura N, et al: Quinoline and benzimidazole derivatives: candidate probes for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 25: 10857-10862, 2005.

日本臨牀 66 卷 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 谷内一彦 古川勝敏
荒井啓行 工藤幸司

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⁾。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 シヌグ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

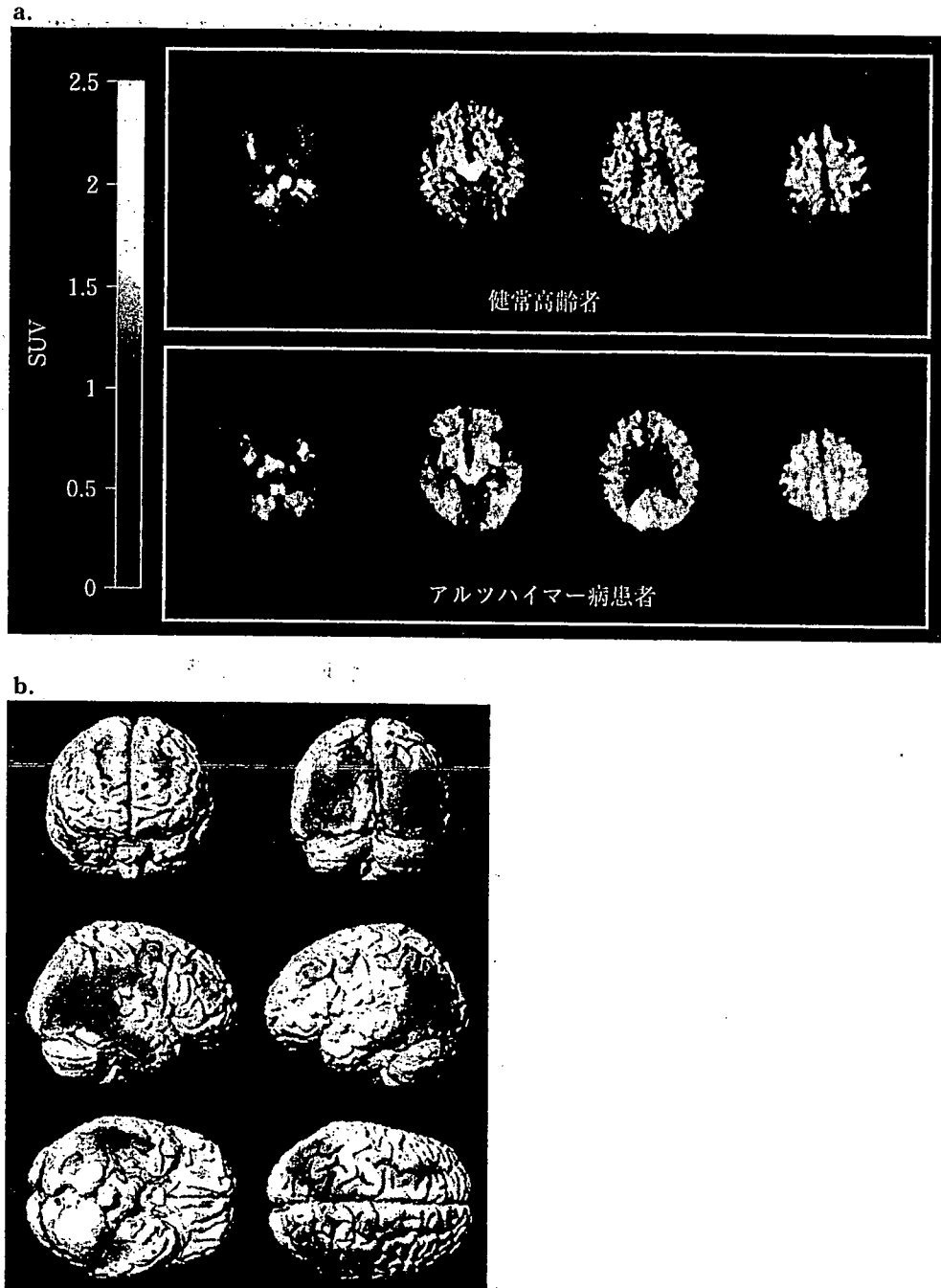


図1 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 投与後 20-40 分の PET 画像 (a), アルツハイマー病患者での集積上昇部位 (b)

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

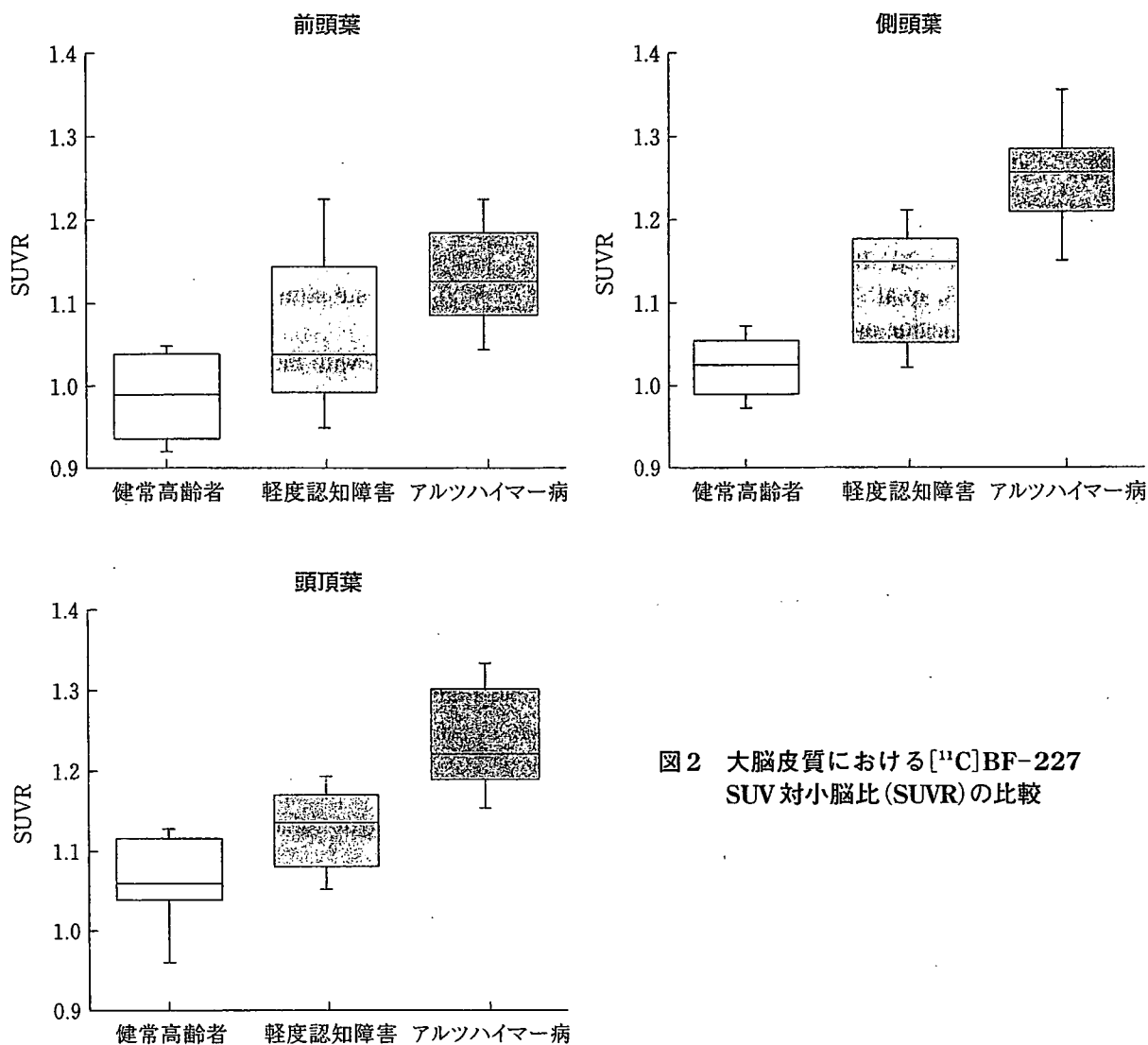


図2 大脳皮質における¹¹C]BF-227 SUV対小脳比(SUVR)の比較

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。

圖文 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 Yanai
¹Department of Pharmacology, Tohoku University Graduate School of Medicine
²Tohoku 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

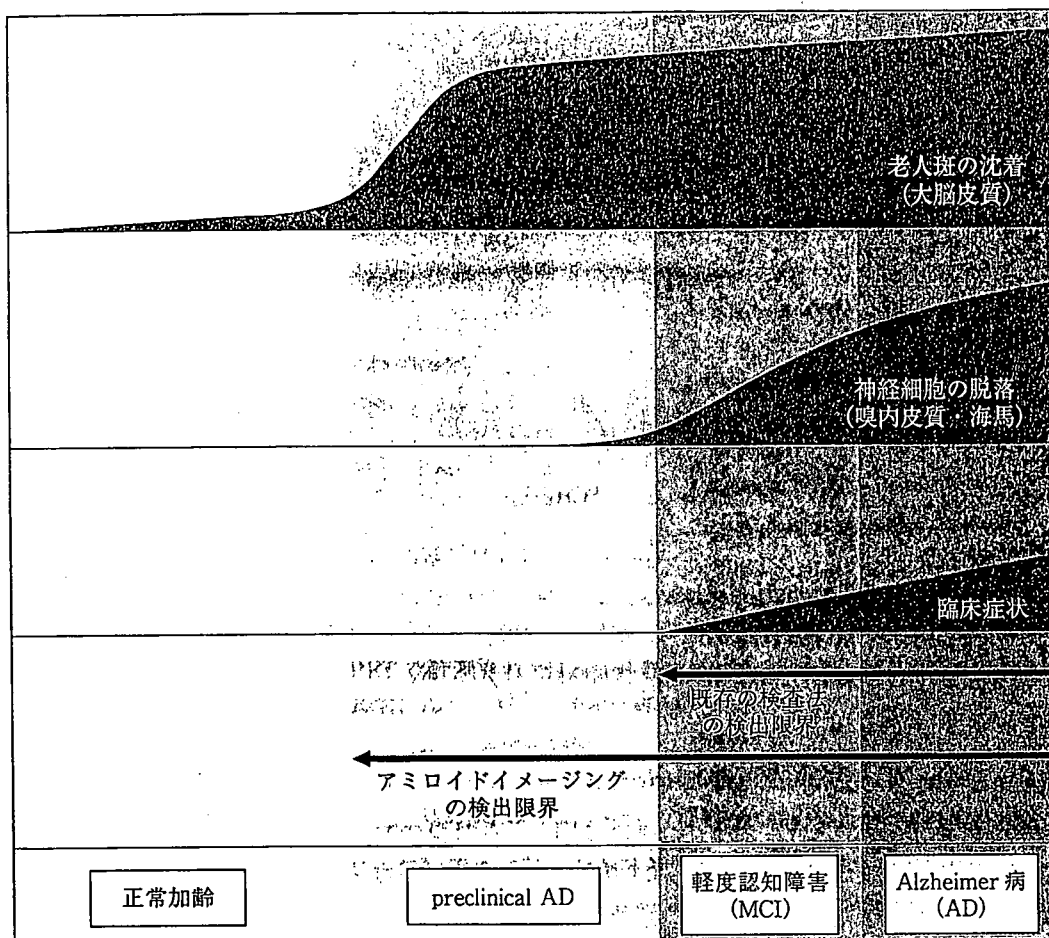


図1 アルツハイマー病における病理像と臨床像の関係

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

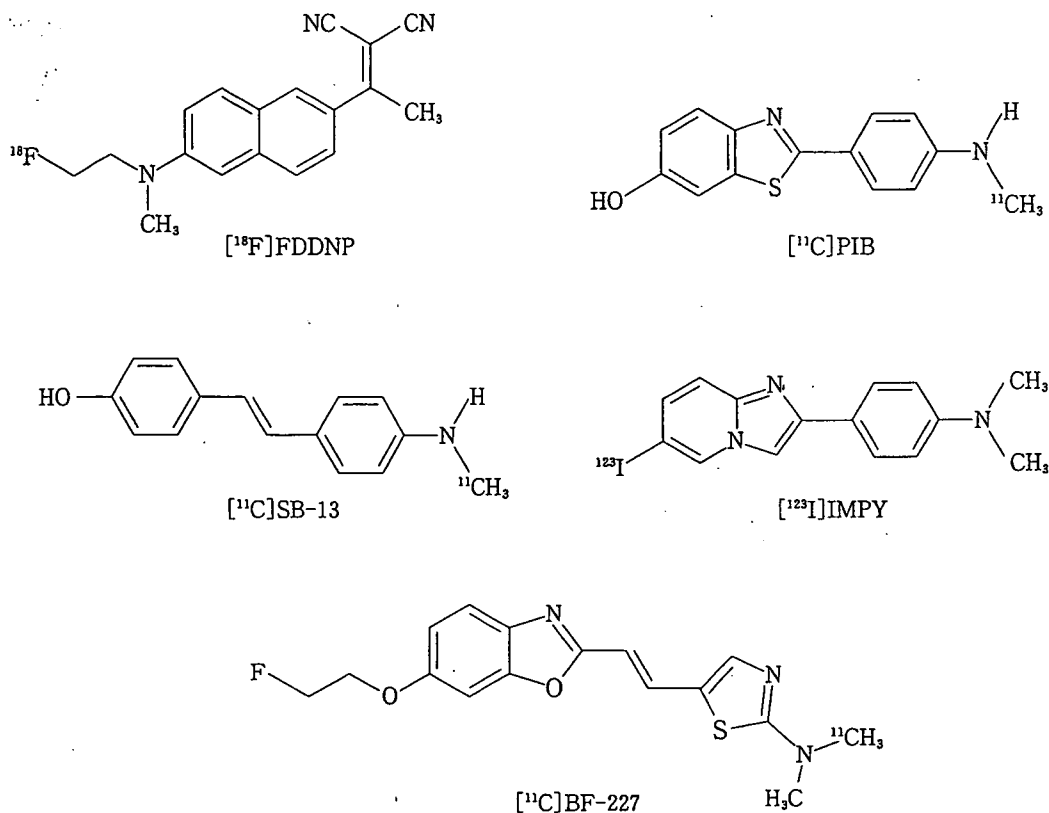


図2 主なアミロイドイメージング用プローブの化学構造式

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、 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 β 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⁴⁾。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

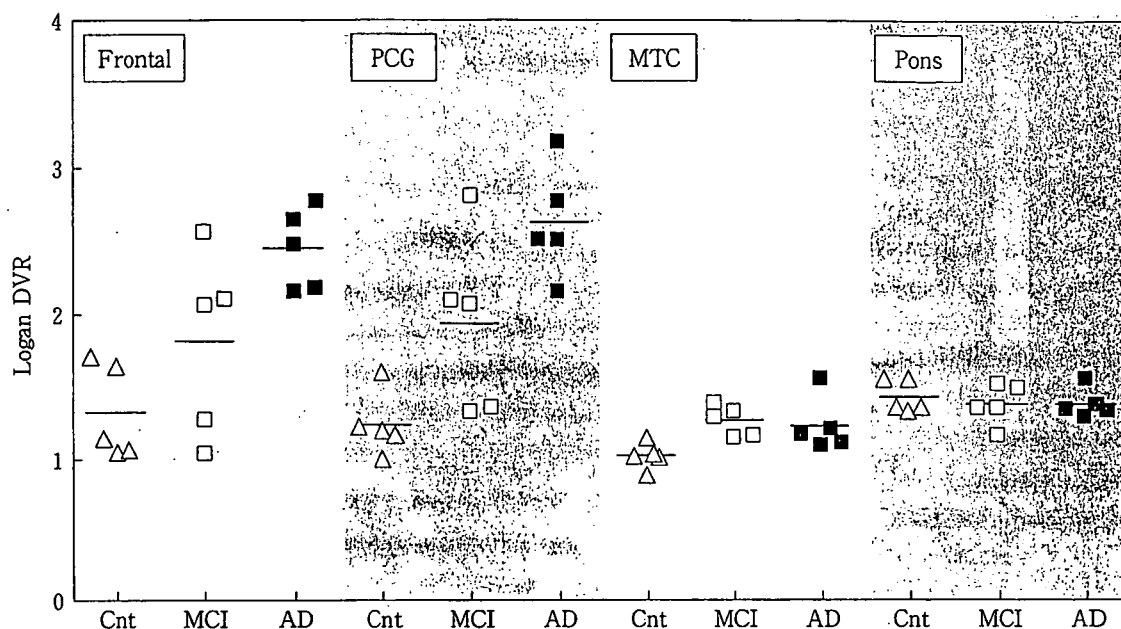


図3 $[^{11}\text{C}]\text{PIB-PET}$ で計測されたLogan-DVR値(文献⁹⁾より改変)

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⁹⁾。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、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$

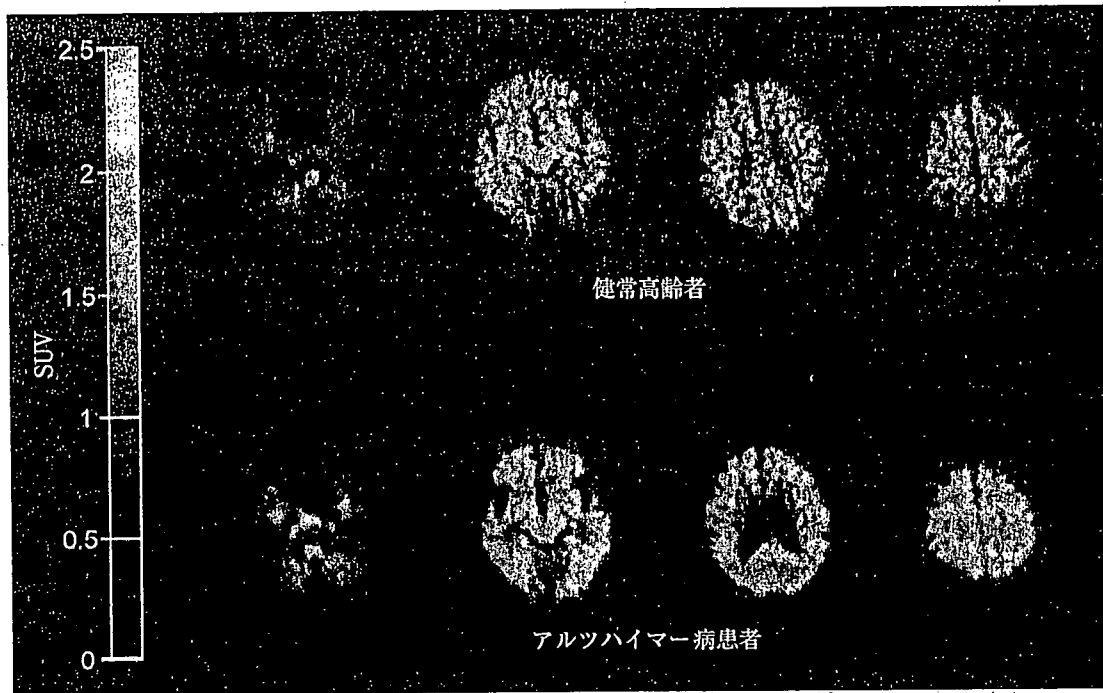


図4 健常高齢者およびアルツハイマー病患者における $[^{11}\text{C}]\text{BF}-227$ PET画像
(投与後20分から40分までのSUV加算画像)

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。

参考文献

- 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、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 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、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 診断を癌のそれにたとえるなら、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

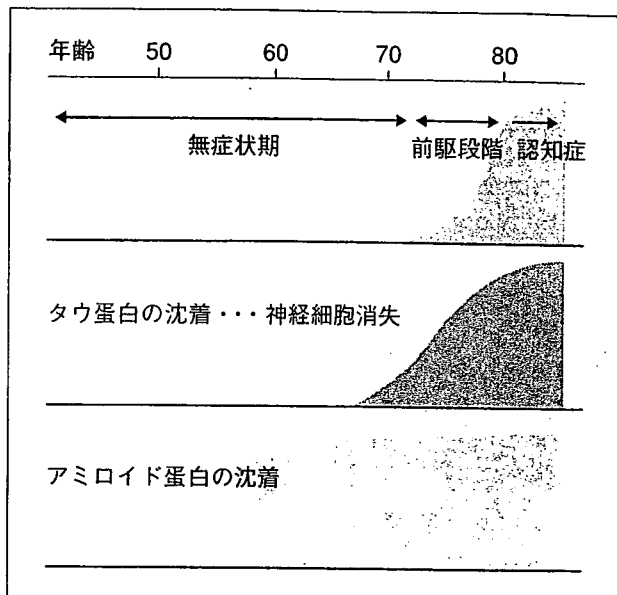


図 1 脳病理の進行と臨床症状の関連

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 $A\beta$ によって形成されている。
- ② 同シート構造をとった $A\beta$ 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。