

いとしており（マイクロドーズ概念）、安全性については、1用量、1哺乳動物での単回投与毒性試験で、2週間の観察期間を求めている。

最初に薬剤の有用性を証明するために小動物（マウス、ラット）・中動物（サル、イヌ）を用いた *in vivo* 基礎評価を行う。次にマウスを用いて標識薬剤の被曝量の測定を行う。また毒性や薬理作用を評価するために、投与予定最大放射能、比放射能から投与量を推定する。さらに非標識体および標識体を含んだ最終注射液の安全性試験を実施し、急性毒性、亜急性毒性、一般薬理、変異原性のそれぞれについて、投与される用量を勘案して検討を行う。上記の前臨床試験で有効性と安全性が証明されれば、各施設の倫理委員会、PET 関連委員会の審査を受け、PET を用いた臨床試験へ移行している。適応される規範は、ヘルシンキ宣言や改訂が行われつつある臨床研究の倫理指針（厚生労働省）であり、通常規制当局への届出義務はない。

しかし、最近欧米での取り組みに引き続いて厚生労働省からマイクロドーズ臨床試験に関するガイダンスが発表され（2007年12月25日）、日本国内でもマイクロドーズ臨床試験の実施への期待が高まっている。また FDA<sup>5)</sup> や EMEA<sup>6)</sup>、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の関係者による ICH 会議でも共通の議題としてマイクロドーズが議論されており、PET を用いたマイクロドーズ臨床試験（治験）への期待が高まっている。

## ② 創薬への利用（図2）

医薬品の開発プロセスにおいては、臨床試験から承認申請に至る過程で多くのドロップアウトが生じ、医薬品開発におけるコスト増大の一因となっている。このドロップアウトの多くが Phase I 段階での薬物動態に起因していることから、Phase I の前段階（Phase 0 と呼ばれている）でヒトにおける血漿や組織薬物動態を把握できることが望ましい。これまでヒト生体内での薬の動態を把握するためには、薬物あるいはその代謝物の血液中、尿中濃度などを測定することによって間接的にその動態を予測していたが、薬剤そのものを標識してプローブとして用いれば PET で薬の組織内動態を直接に可視化することができる。FDG を

創生した A.P. Wolf はすべての創薬段階の化合物は F を含むものをいれて開発すべきであると 20 年に述べているが、それは <sup>18</sup>F ポジトロン標識体を用いた創薬スクリーニングを考えてのことである。現在、ビッグ・ファーマでは新規化合物のスクリーニング段階において PET を積極的に利用している。日本の大手製薬企業もその研究所内にサイクロトロンと動物用 PET カメラを導入して、候補化合物の体内動態をマウス、ラット、サルで調べることが計画されている。製薬企業自体では臨床研究は不可能であるが、大学病院等と連携すれば最終候補化合物の早期臨床試験も可能である。実際にそのような緊密な製薬企業と大学の関係が欧米では構築されている。

また通常の Phase I あるいは Phase II において PET を用いることにより、受容体やトランスポーターとの結合動態を *in vivo* で占拠率として計測することも可能で、最適な薬剤投与量の予測に役立てることができる。用量・反応曲線など動物で得られたデータをヒトへ外挿することは難しい場合が多いため、ヒトにおける受容体占拠率の測定は中枢神経系作用薬では用量設定において必須である<sup>7)</sup>。

さらに Phase II, III, IV において、アミロイド・イメージングのようにこれまで非侵襲的な定量化が困難とされてきたアミロイド A  $\beta$  タンパク量の変化を治療前後で追跡することが可能になり、PET を新たな治療効果判定の指標として活用することも期待されている<sup>8)</sup>。FDG-PET は既に抗がん薬の治療効果の標準的評価法として確立されており、新規抗がん薬の臨床試験で活発に用いられている。

## ■ ま と め

分子イメージングは、疾患の病態解明のためのツールとして、また疾患特異性の高い臨床検査法として、さらには医薬品評価における新しい指標として、幅広い分野への応用が期待できる新しい境界領域である。生体内分子の挙動を一個体で経時的に追跡でき、実験動物数の削減や治験の効率化への貢献も期待できるために特に創薬においてその利用が期待されている。今後、放射線医学分野における分子イメージングの重要性はますます増大すると考えられている。

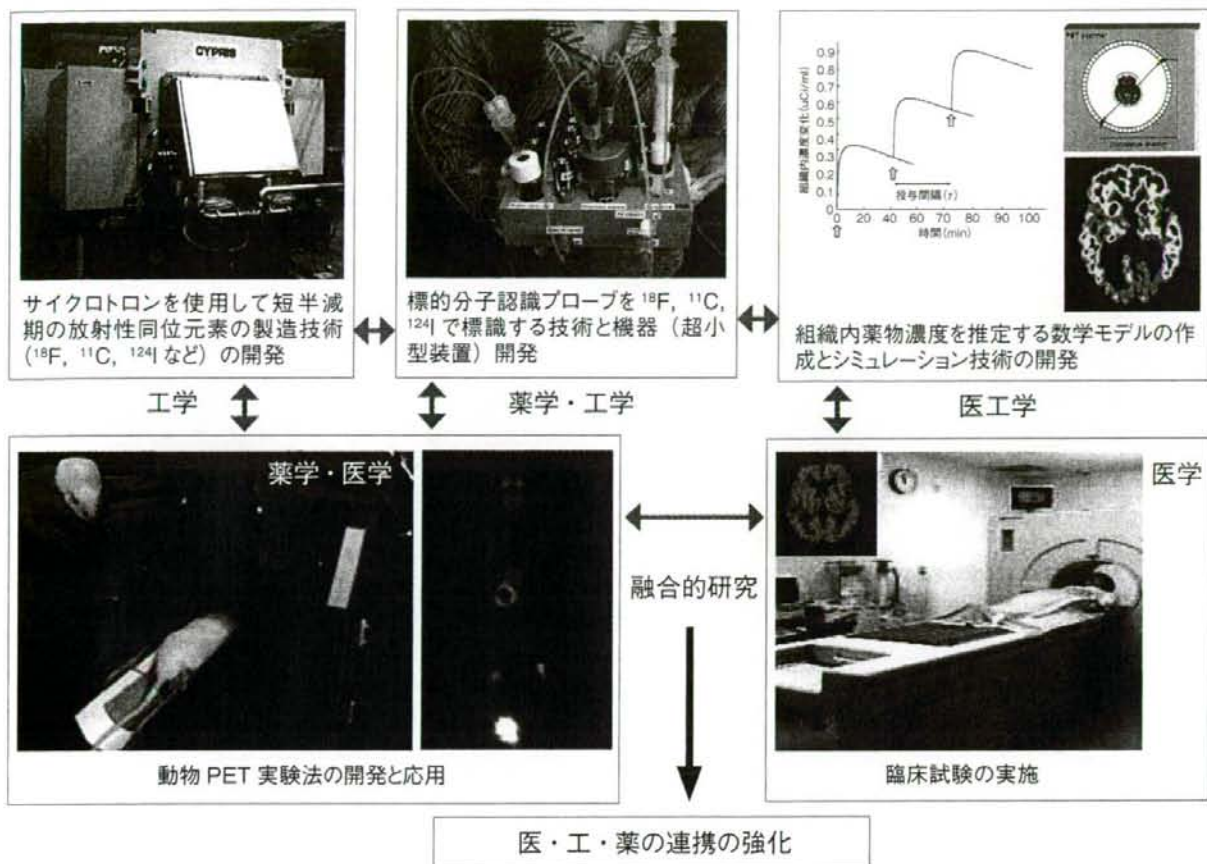


図1 理想的な分子イメージング研究の全体像

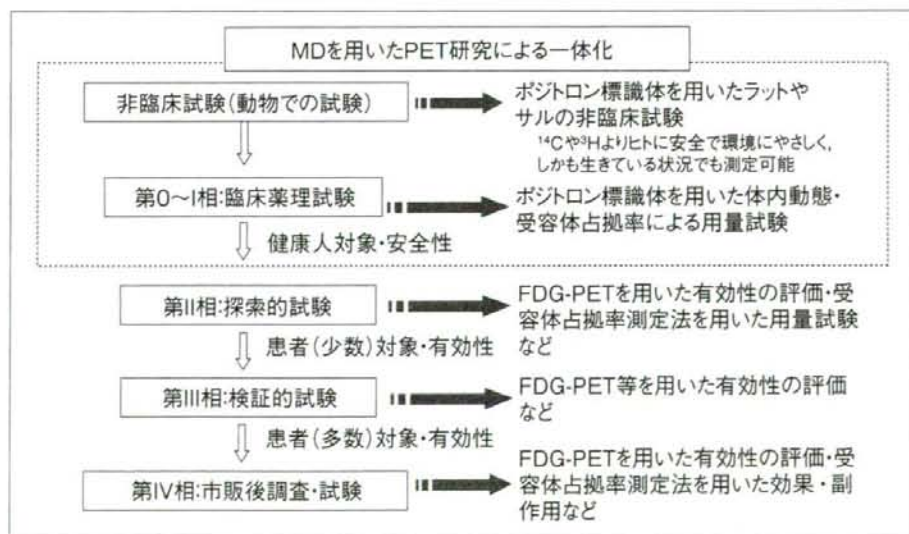


図2 創薬におけるPET利用とマイクロドーズ (MD)

## 文献.....

- 1) Mathis CA et al: Impact of amyloid imaging on drug development in Alzheimer's disease. *Nucl Med Biol* 34: 809-822, 2007
- 2) Wagner CC et al: Positron emission tomography for use in microdosing studies. *Curr Opin Drug Discov Devel* 11: 104-110, 2008
- 3) McGuire P et al: Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci* 29: 91-98, 2008
- 4) Boss DS et al: Application of PET/CT in the development of novel anticancer drugs. *Oncologist* 13: 25-38, 2008
- 5) Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers. Exploratory IND Studies. Published electronically at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/7086fnl.htm>. 2006
- 6) European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Position paper on non-clinical safety studies to support clinical trials with a single microdose. CPMP/SWP/2599/02. Published electronically at: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/swp/259902en.pdf>. 2004
- 7) Yanai K, Tashiro M: The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther* 113: 1-15, 2007
- 8) Okamura N et al: Imaging amyloid pathology in the living brain. *Curr Med Imaging Rev* 4: 56-62, 2008

## Summary

Foreword: State-of-the-art Techniques of ART (Annihilation Radiation Tomography)

State-of-the-art techniques have been used to measure key aspects of human pathophysiology from the birth of annihilation radiation tomographic (ART) techniques. Molecular imaging now offers an array of tools to develop advanced diagnostic approaches and therapies for patients with life-threatening diseases such as Alzheimer disease, psychiatric disease, and cancer. The ability to quantify molecules non-invasively in the brains of living human subjects has provided a means to begin to apply this technology not only as a diagnostic agent to detect regional molecular concentrations, but also as a surrogate marker of therapeutic efficacy in drug development.

*Kazuhiko Yanai* \*<sup>1</sup>, *Tetsuya Suhara* \*<sup>2</sup>

\*<sup>1</sup> Department of Pharmacology  
Tohoku University School of Medicine

\*<sup>2</sup> Molecular Neuroimaging Group  
Molecular Imaging Center  
National Institute of Radiological Sciences

# Molecular Imaging

## 分子イメージング研究における PETの現状と今後の展望

### ～アルツハイマー病への応用を中心に～



谷内 一彦 先生

東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野

谷内 一彦, 岡村 信行

#### 1. はじめに

最近の画像医学の進歩は目覚ましく、構造、機能、分子が定量的にイメージングできる時代になっている。また最近では小動物用のMRI, CT, PET, optical imaging測定装置が市販されて基礎研究から臨床研究へ効率よく展開ができるようになった。分子イメージング法とは、生体内のタンパク量や酵素活性、遺伝子の発現レベルなどをin vivoで可視化する技術であり、病態解明や臨床検査、薬効評価など様々な分野に応用されている。ヒト個体レベルでの評価においては、生体内分子に特異的に結合するプローブをポジトロン放出核種で標識し、ポジトロン断層撮影法(PET)でその空間分布を体外計測するのが代表的な手法である。PETは3次元画像情報を定量的かつ超高感度に入手できることが利点であり、生体組織内のフェムトモル濃度のプローブの体外からの検出を可能とする。さらに小動物と同じプローブで臨床試験を実施することが可能であることも利点である。最近では、アルツハイマー病などの神経疾患の脳内に特異的に蓄積する異常タンパクの定量化や遺伝子発現量の解析による遺伝子治療の効果判定などにも活用されている。また新規化合物のヒト体内における挙動をin vivoで評価できることから、医薬品開発における新たなツールとして、ビッグ・ファーマを中心に創薬分野への導入も進んでいる<sup>1)</sup>。このようにPETの利用は核医学・放射線医学の領域を超えて、生命科学全体に波及している。

#### 2. アミロイドイメージングによる認知症の超早期診断

認知症の患者数はわが国で110万人、全世界では2430万人と推定されている。30年後には現在の3倍にまで増加すると見込まれ、予防・治療法の開発が急務である。アルツハイマー病(AD)は認知症の過半数を占める最大の原因疾患であることからその早期診断法や治療法の研究は活発に行われている。アルツハイマー病の成因仮説として、コリン仮説、神経伝達物質仮説、アミロイド仮説、カルシウム仮説などが提唱され、それに基づいて治療薬の開発が行われている。コリン仮説や神経伝達物質仮説に基づいてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬(ドネペジル、ガラントミン、リバスチグミン、タクリン)とグルタミン酸NMDA受容体非競合的阻害薬(メマンチン)が治療薬として使用されている。

ADの特徴的な病理所見変化は、老人斑(アミロイドベータ,  $A\beta$ )と神経原線維変化の蓄積であり、特に老人斑は認知症の初期症状が現れる数十年前から蓄積が始まる。アミロイド仮説が正しければADの進行を完全に抑止する根本的治療薬の開発が可能である。さらに分子イメージング法による $A\beta$ の可視化(アミロイドイメージング)により、ADの診断精度が向上するばかりでなく、無症候段階でのADの発症予知も可能になり、脳ドックへの応用と予防的治療介入でAD患者数の減少に結びつくことが期待されている。アミロイドイメージングはAD治療薬の新たな薬効評価系としても期待されている。我々は日本国内に特許のある benzoxazole 誘導体(Fig.1)を開発し、AD超早期診断法の開発と普及を目指している。

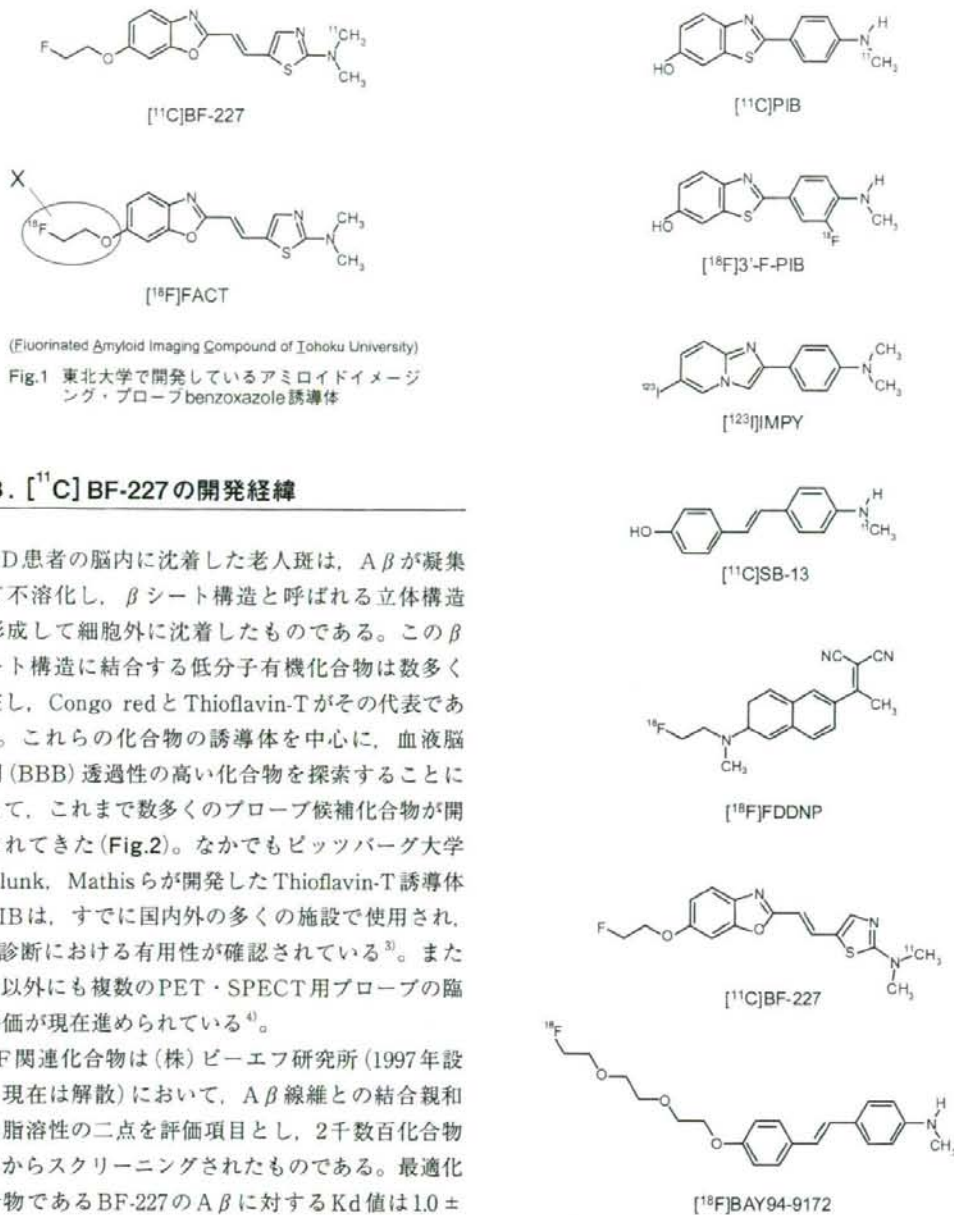


Fig.2 臨床応用されているアミロイドイメージング用プローブ

### 3. [<sup>11</sup>C]BF-227の開発経緯

AD患者の脳内に沈着した老人斑は、Aβが凝集して不溶化し、βシート構造と呼ばれる立体構造を形成して細胞外に沈着したものである。このβシート構造に結合する低分子有機化合物は数多く存在し、Congo redとThioflavin-Tがその代表である<sup>2)</sup>。これらの化合物の誘導体を中心に、血液脳関門(BBB)透過性の高い化合物を探索することによって、これまで数多くのプローブ候補化合物が開発されてきた(Fig.2)。なかでもピッツバーグ大学のKlunk, Mathisらが開発したThioflavin-T誘導体のPIBは、すでに国内外の多くの施設で使用され、AD診断における有用性が確認されている<sup>3)</sup>。またPIB以外にも複数のPET・SPECT用プローブの臨床評価が現在進められている<sup>4)</sup>。

BF関連化合物は(株)ピーエフ研究所(1997年設立、現在は解散)において、Aβ線維との結合親和性と脂溶性の二点を評価項目とし、2千数百化合物の中からスクリーニングされたものである。最適化合物であるBF-227のAβに対するKd値は1.0 ± 1.4 nMであり、線維化Aβに対する高い結合親和性を示した。さらにAD患者脳内に蓄積した老人斑に選択的に結合することも確認した。老人斑の中でもAβ線維の少ないdiffuse plaqueは生理的老化の過程においてもしばしば沈着する。一方、Aβ線維に富んだcored plaqueは生理的老化の過程では殆ど形成されず、ADへと進行する病的過程において沈着量が増す。BF-227はdiffuse plaqueのみが沈着する小脳では明らかな染色像を示さず、cored plaqueへの結合選択性が高い。したがって病的なAβ沈着プロセスを把握するのに適している。

### 4. [<sup>11</sup>C]BF-227を用いた臨床研究

平成17年7月から東北大学で[<sup>11</sup>C]BF-227を用いた臨床研究を開始し、さらにその後東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターでも臨床応用され、すでに100症例以上の実績がある<sup>5)</sup>。[<sup>11</sup>C]BF-227投与後の時間-放射能曲線をFig.3に示す。健常高齢者とAD患者で比較すると、AD患者では線維化し

たA $\beta$ の沈着しやすい大脳皮質領域で $^{11}\text{C}$ BF-227のクリアランスが遅延する。一方、線維化A $\beta$ の沈着しない小脳では健常高齢者とAD患者間でクリアランスに差を認めない。BF-227-PETとFDG-PETの画像比較をFig.4に示した。ここに示したAD症例では、側頭一頭頂領域での変化が両者で共通して観察され、BF-227の集積上昇部位における糖代謝低下を確認することができる。これらの領域における両者の集積量は有意な逆相関を示す健常高齢者における投与後20-40分のSUVR (Standardized Uptake Value Ratio) 画像では大脳皮質領域では明らかな集積を認めないが、脳幹部、小脳脚部、視床などの領域で集積を認める。これらの領域における集積は、脂質に富んだミエリンへの吸着を主に反映していると推測され、他のプローブ(PIB, FDDNPなど)でも観察される。これに対しAD患者では、大脳皮質連合野を中心に、老人斑への結合を反映したBF-227の顕著な集積が観察される。一次感覚運動野や一次視覚野、内側側頭領域などの老人斑の沈着が比較的軽微とされる領域では、BF-227の集積も少ないことが画像上確認できる。BF-227の場合、前頭連合野ではAD患者の約3分の1の症例では集積上昇が顕著でないが、側頭一頭頂連合野ではほぼ全例で集積が上昇する。これは前頭連合野においても一律に高集積を示すPIBの集積パターンと明らかに異なる。過去の病理学的研究において、側頭葉は前頭葉よりも線維形成度の高い老人斑の沈着が先行することが報告されている。先に示したようにBF-227はA $\beta$ 線維に富んだcored plaqueへの結合選択性が高いため、その結果として側頭葉優位の集積パターンを示すものと考えられる。一方、PIBはBF-227に比べて線維形成度の低い老人斑も感度良く検出するため、びまん性老人斑の沈着が多い前頭葉や線条体においても高集積を示すと考えている。

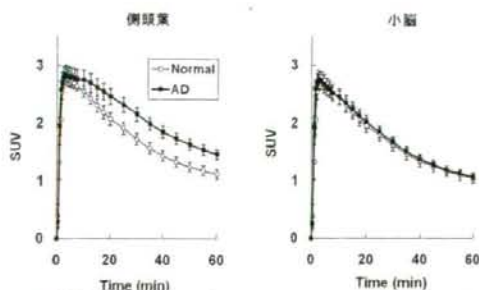


Fig.3 健常高齢者(Normal)、アルツハイマー病患者(AD)における $^{11}\text{C}$ BF-227投与後の脳時間放射能曲線



Fig.4 健常高齢者とアルツハイマー病患者におけるBF-227とFDG画像の比較

## 5. 今後の課題

脳内に蓄積したA $\beta$ を検出することによって発症前段階でAD診断を下すことは現実的には可能になりつつある。発症前診断と早期治療を両立させればAD発症を“予防”できる可能性が開かれるわけであるが、そのエビデンスを確立するには、無症候ながらも陽性所見を示した症例を長期間にわたりフォローアップする必要がある。BF-227やPIBなどの $^{11}\text{C}$ 標識PETプローブ(半減期20分)は、自施設での放射性薬剤の合成が要求され、実施可能な臨床施設が限定される。アミロイドイメージングの本格的な普及には、放射性薬剤としてアリバリー供給できる $^{18}\text{F}$ 標識PETプローブの実用化が必須である。我々は既に $^{18}\text{F}$ 標識PETプローブの $^{18}\text{F}$ FACT (Fig.1)を開発し、臨床研究中である。アミロイドイメージング用プローブが広く普及すれば、今後多くの医療施設で本検査が認知症の臨床診断プロセスに組み込まれることになる。このようなADの超早期診断へのPET利用は、松澤大樹東北大名誉教授により創生されたPETがん検診システムの普及後のPET拡大利用のひとつとして高く期待されている。

## 参考文献

- 1) 谷内一彦, 田代学 臨床薬理試験における非侵襲的生体機能評価法の位置づけ [PETによる機能評価] 臨床医事 2009; 19 (12): 1354-1367
- 2) Okamura N, et al. Imaging amyloid pathology in the living brain. *Curr Med Imaging Rev.* 2008; 4: 56-62.
- 3) Klunk WE, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004; 55: 306-319.
- 4) Furumoto S, et al. Recent advances in the development of amyloid imaging agents. *Curr Top Med Chem.* 2007; 7: 1773-1789.
- 5) 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.* 2007; 48: 553-561.

## アミロイドイメージングのインパクトと 今後の展望

東京都老人総合研究所 附属診療所

石井賢二

### はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は高齢者に生じる認知症の中で最も頻度の高い疾患であり、発症率は加齢とともに加速度的に増加する。現在65歳以上の老年者人口の約10%に認知症があり、その過半数は本疾患であると考えられる。近年の研究により、アミロイドβペプチド (Aβ) の蓄積がADの根本的原因であることがほぼ確立した。Aβの蓄積は本症の発症の10年以上前から始まっているといわれる。このAβの蓄積を阻害あるいは除去する薬剤が、ADの根本治療薬としての可能性を有しており、現在精力的な開発競争が行われている。アミロイドイメージングは脳内のAβ蓄積を画像化することを目的に開発された技術であり、これにより、ADの超早期あるいは発症前診断が可能となるとともに、根本治療薬の適応判定や治療効果判定を客観的に行うことができるものと期待される。

本稿ではアミロイドイメージングの実用化が与えたインパクトと、今後の認知症診断における展望について概説する。

### アミロイドイメージングの概要

これまでMRIやoptical imagingを用いた老人斑の画像化も試みられているが、放射線計測の感度の高さと分子間の結合の特異性の高さをいかしたPETを用いた方法が、いち早く実用化にたどり着いた。アミロイドの組織染色に利用されているコンゴアレッドやチオフラビンを出発点とする類似化合物の中から、Aβに対する特異的結合性を保持し、かつ血液-脳関門を容易に通過する物質をスクリーニングする

ことでプローブ開発が展開され、UCLA<sup>1)</sup> やピッツバーグ大学<sup>2)</sup>、トロント大学・ペンシルバニア大学などにより、相次いで実用的な標識薬剤が提案された。これらの中で、ピッツバーグ大学の開発したPittsburgh Compound-B (PIB) が集積の特異性や感度の良さで現在のところ最も優れており、2008年4月現在、国内の5施設を含む世界の数十施設で臨床評価が進行中である。特にアルツハイマー病の画像診断を体系化しようとする世界的多施設臨床研究であるAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究が北米、次いでわが国でもスタートしているが、そこにおいても、3D MRI、FDG-PETとともにPIB-PETがプロトコルに組み込まれ、事実上の世界標準としての地位を得ている。またわが国ではBF研究所で開発されたプローブ (BFコンパウンド) を引き継いだ臨床研究が東北大学を中心に始まっている<sup>3)</sup>。

### アミロイドイメージングの現状

ここでは自験例を交えPIB-PETの知見を中心に紹介する。

#### 1) ADの早期診断

アルツハイマー病脳連合野ではPIB集積が高度に認められるのに対し、健常者では認められないことをKlunkらが報告した<sup>4)</sup> のに引き続き、軽度認知障害 (MCI) におけるPIB集積パターンはADと同等か正常かのほぼ2極に分かれることが報告され、注目を集めた<sup>5)</sup>。後にADに移行したMCI症例では、アミロイド集積はすでにほぼプラトーに達しており、その後認知機能低下、血流代謝低下、脳萎縮が進行していくことを支持するデータが次々と出されている。MCIにおけるPIB-PET陽性率はどの報告でも60%程度で、

図1 PIB PETによるアルツハイマー病診断  
PIB-PET (上段) は60分間のダイナミックスキャンと動脈採血より推定した分布容積 (distribution volume) を小脳皮質に対する相対値 (DVR) で評価。FDG-PET画像 (下段) とともに示す。左より健康者 (78歳男性)、健康者 (58歳女性)、アルツハイマー病 (AD) 患者 (72歳男性)、前頭側頭型認知症 (FTD) 患者 (82歳女性)。AD症例では新皮質にPIBの著明な集積が認められるが、FTD症例では認められず、両者は明確に区別できる。一方、健康者でもPIB集積を認める場合があり、ADの発症を予測しているのかどうか問題となる。

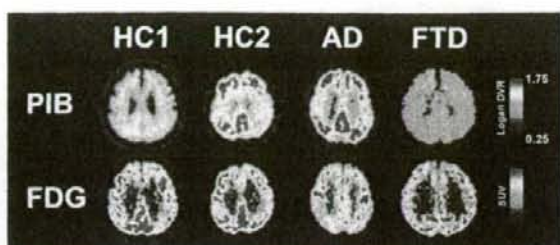
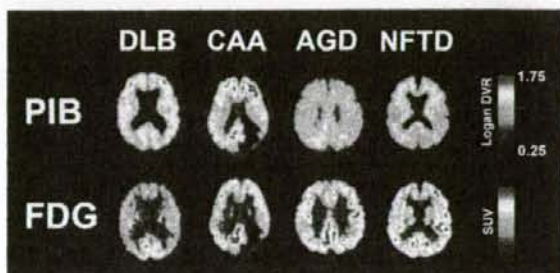


図2 アルツハイマー病以外の認知症疾患におけるPIB-PET所見

図1と同様の方法で撮影したPIB-PET (上段) とFDG-PET (下段) を示す。左からレビー小体型認知症 (DLB, 78歳男性)、アミロイドアンギオパチー (CAA, 75歳女性)、徳線顆粒性認知症疑い (AGD, 76歳女性)、神経原線維変化慢性認知症 (NFTD, 86歳男性)。DLBとCAAの症例はPIB集積があり、Aβ蓄積を伴う背景病理が示唆される。AGDとNFTD疑い症例は、健忘症と遂行機能障害を主として長期臨床に経過する臨床像から診断された。PIB集積はなく、Aβ蓄積のないタウオパチーの背景病理がより疑われた。



これはMCIからADにconvertすると予想されている比率とはほぼ一致する。米因ADNI研究の途中経過報告では、PIB陽性のMCIのAD移行率はきわめて高いことが指摘されたようである。

さらに、老年健康者においてもPIB集積を認める症例が存在することが相次いで報告された<sup>19)</sup>。60歳代の健康者で10~15%程度のPIB陽性者がいるともいわれており、PIBによるAD発症前診断の可能性を示す有力なデータである。しかし、現時点で健康者におけるPIB陽性者がどのような経過をたどり、そのうちのどの程度の割合が、いつアルツハイマー病を発症するのかについてはまだわかっていない。

## 2) ADとFTDの鑑別診断

アミロイドプローブとして、UCLAのグループによって最初に実用化されたFDDNPは老人斑だけでなく神経原線維変化にも集積し、特異性がないことが明らかとなった。これに対しPIBは神経原線維変化に対する親和性が低く、*in vivo*のPET検査条件の濃度ではほとんど集積しないといわれている。実際、FTDにおいてPIB集積はほとんど観察されず、ADと

明瞭に鑑別診断ができることが報告されている。FTDは、長期観察した症例を臨床診断基準にあてはめれば、かなり精度良く診断できるが、臨床症状の出そろっていない初期に、ADと鑑別して正確に診断することは必ずしも容易ではなく、機能画像の存在意義もそこにある。そのような背景から、北米ではADとFTDの鑑別診断目的のみ、認知症診断に対するFDG-PETの保険適用が認められている。

PIB-PETは、ADと他の認知症を初期の段階で鑑別する精度をさらに向上させることができると考えられる。老年者認知症における非AD疾患であるタウオパチーの占める割合は、ADに匹敵する頻度があることが、連続剖検例の病理学的検索で明らかとなっている。われわれも日常臨床の中で、MRIやFDG-PETの所見だけでは、嗜銀顆粒性認知症などのタウオパチーなのかADなのか、鑑別することが困難であった症例に対し、PIB-PETを施行し、集積がないことによりADの可能性を除外できる症例を多数経験しつつある (図1)。これらの症例は、日常臨床ではこれまでADとして扱われていた。非AD疾患を明確にADか



ら区別する基準が与えられたという意味で、ADの根本治療法の適応判定のみでなく、ドネペジルをはじめとする機能改善剤の適応判定や予後予測にも、PIB-PETの持つ意義はきわめて大きい。

### 3) 他の変性疾患における所見

老年者の変性型認知症の原因として、アルツハイマー病に次ぐ頻度があるとされているのが、レビー小体型認知症 (DLB) である。DLBは病理学的にはA $\beta$ の蓄積を伴うcommon formと、A $\beta$ 蓄積を伴わないpure formに区分され、前者が過半数を占めると言われている。しかし、臨床的にこの両者を明確に区別することは困難であった。しかしPIB-PETにより臨床的にDLBと診断された症例の中に、A $\beta$ 集積を伴う症例と伴わない症例が存在することがわかり、common formとpure formの鑑別が、かなり早い時期に可能となると考えられる。前者の方が認知症がより重症であり進行も速いことが指摘されている。

また、認知症を伴わないアミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy: CAA) の症例でもPIB集積が認められるという報告がある<sup>5)</sup>。DLBやCAAにおけるPIB陽性所見を勘案すると、PIB-PETはアルツハイマー病という疾患を特異的に診断することのできるプローブではなく、脳におけるA $\beta$ の存在を検出する一種の生体染色のような画像だと理解すべきである<sup>6)</sup>。このような意味で、非AD疾患や正常老化におけるA $\beta$ の存在意義、病的意義を解明する術ともなると期待される (図2)。一方で、AD診断における特異性の悪さというPIB-PETの特徴も浮き彫りになってきているといえる。

## 今後の展望

脳へのA $\beta$ 蓄積は、これまで死後脳における病理学的検索か、ごく限られた生検によってしか直接確認することができなかったが、アミロイドイメージングの登場で、生きたまま繰り返し、ダイナミックな蓄積過程を観察することができるようになった。これはアルツハイマー病とその周辺認知症疾患の診断と病態理解に、きわめて大きなインパクトを与えつつある。

A $\beta$ 蓄積からAD発症にいたるまで10~20年の時間的経過があるといわれている。そこには物質的なプロセスが間違いなく存在するはずであるが、まだその詳細は明らかではない。A $\beta$ の存在が即時的に機能障害、細胞死に結びついているわけではなく、画像診断という意味でも、発症をどこまで予測できるのかについて、さらにつめていく必要がある。そのために、大規模な長期にわたるprospective studyを必要としており、ADNIなどの結果が注目される。

診断技術の普及という意味では、<sup>11</sup>C標識の薬剤は自施設にサイクロトロンと専用の合成装置を備えることが必要であるが、<sup>18</sup>F標識の優れた薬剤が開発されれば、デリバリーにより、どこかのPET施設でもアミロイドイメージングが可能となる。<sup>18</sup>F標識アミロイドプローブの開発競争が現在繰り広げられており、いくつかの有望なトレーサも提案されている。

さらに将来的には、将来タウや $\alpha$ シヌクレインを特異的に標識するプローブが登場すれば、変性型認知症の診断治療は大きく変貌するであろう。

### <参考文献>

- 1) 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(1): 24-35, 2002
- 2) Klunk WE et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55(3): 306-319, 2004
- 3) Kudo Y et al: 2-(2-(2-Dimethylaminothiazol-5-yl)ethoxy)-6-(2-(4-fluoroethoxy)benzoxazole): a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 48(4): 553-561, 2007
- 4) Price JC et al: Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* 25(11): 1528-1547, 2005
- 5) Mintun MA et al: [<sup>11</sup>C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 67: 446-452, 2006
- 6) Rowe CC et al: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 68: 1718-1725, 2007
- 7) Maetzel W et al: [<sup>11</sup>C]PIB binding in Parkinson's disease dementia. *Neuroimage* 39(3): 1027-1033, 2008
- 8) Johnson KA et al: Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 62(3): 229-234, 2007
- 9) Lockhart A et al: PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (A $\beta$ ) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain* 130(10): 2607-2615, 2007

第9回 感情・行動・認知研究会  
 シンポジウム「認知症未病について」

## アミロイドイメージング

岡村信行\* 古本祥三§ 工藤幸司§

人口の高齢化とともに急増するアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) への対策として、疾患を早期に発見し、治療する二次予防的アプローチの実現が待ち望まれている。そのためには、アミロイドβ蛋白 (Aβ) の蓄積を抑える根本的治療薬の開発に加えて、脳内 Aβ の沈着過程をモニタリングする新たな検査法の開発が、診断・治療評価の両面から求められる。このような要望にこたえる形で、近年、脳内アミロイドの生体での画像化 (アミロイドイメージング) が、ポジトロン断層撮影 (positron emission tomography: PET) を利用することで実現した。PET を用いたアミロイドイメージングでは、標的分子である老人斑 (neuritic plaque) への結合親和性にすぐれたプローブが必要とされる。同時にこのようなプローブは、高い脳血液関門透過性も求められる。そこで蛋白質の二次構造である β-pleated sheet 構造に結合親和性があり、分子量 300~400 程度の脂溶性の低分子化合物がプローブとして開発されてきた。これまでに Thioflavin-T 誘導体である  $[^{11}\text{C}]$  PIB のほか、 $[^{18}\text{F}]$  FDDNP,  $[^{11}\text{C}]$  SB-13 などの複数の PET プローブが実用化されるに至っている (図 1)<sup>1)</sup>。

われわれもプローブ候補化合物としてベンゾオキサゾール誘導体 (benzoxazole derivative) を見出し、その化合物群の一つである BF-227 を国産初の PET プローブとして臨床応用することに成功した<sup>2-5)</sup>。AD 患者では、脳内アミロイドとの結合を反映したプローブの特異的集積を大脳皮質領域で観察することができる (図 2)。側頭葉における SUV の対小脳比を算出すると、AD 患者のほぼ全例で上昇しており、健常高齢者と明瞭

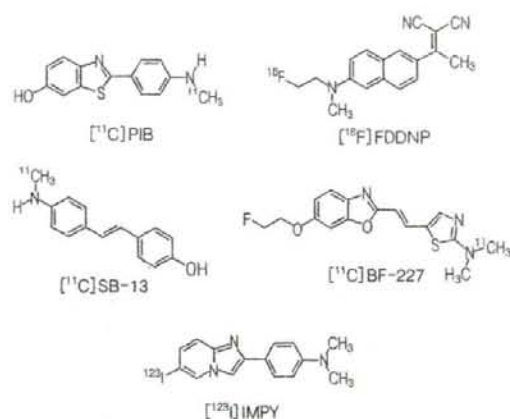


図 1. アミロイドイメージング用に開発されたプローブの化学構造式

に区別される。また軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: MCI) の半数以上 (60~70%) の症例でも、大脳皮質領域における  $[^{11}\text{C}]$  BF-227 集積上昇がみられる (図 3)。この割合は、MCI 症例の中で AD へ進行する症例 (progressive MCI) の割合に近い<sup>6)</sup>。まだフォローアップ期間は短いものの、BF-227 PET 検査を実施した MCI 症例の中から、のちに AD へ進行した症例を数例確認することができた。こうした progressive MCI 症例のエントリー時の検査所見を調べると、全例で  $[^{11}\text{C}]$  BF-227 の集積上昇を認めるものの、他の検査所見 (FDG-PET や脳脊髄液マーカー) の結果にはばらつきがある。したがってアミロイドイメージングは、従来の診断マーカーよりも高精度に、MCI から AD へのコンバートを予測する検査法となる可能性が高い。

OKAMURA Nobuyuki, FURUMOTO Shozo, KUDO Yukitsuka/\* 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野, § 東北大学先進医学研究機構高度情報通信分野

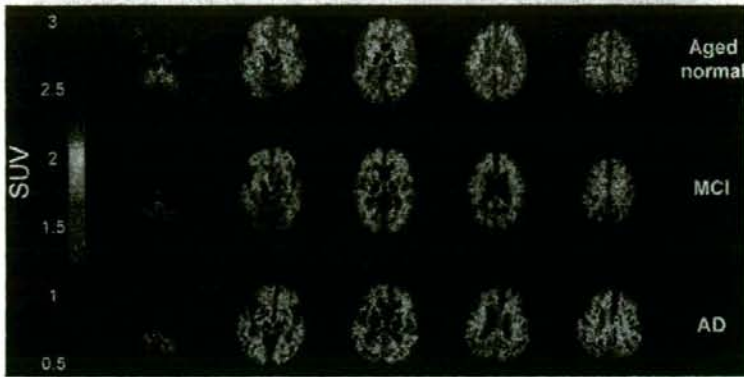


図 2. 健常高齢者 (Aged normal), 軽度認知障害 (MCI), アルツハイマー病患者 (AD) における  $[^{11}\text{C}]$  BF-227 PET 画像 (投与後 20~40 分の SUV 加算画像)

ただし MCI 症例における BF-227 の集積の度合は、当初われわれが予想していたよりも軽度であり、多くの症例が AD 患者の平均値を下回るレベルにあった (図 3)。このことから、少なくとも MCI 段階においては、BF-227 の集積によって反映される老人斑の沈着量はまだプラトーには達していないと推定される。BF-227 は線維形成度の高い老人斑に結合しやすい特性をもつ。したがってわれわれの PET 所見は、 $\text{A}\beta$  線維に富んだ老人斑の沈着量が増加する過程を捉えたものと考えられる。Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) プロジェクトによって、同一個人でのアミロイドイメージングを用いた縦断的評価が行われれば、これまでの後ろ向き (retrospective) な研究では解明しきれなかった老人斑沈着量の経時変化を把握することができるであろう。

アミロイドイメージングに課された最大の使命は、もの忘れ症状を主訴に来院した高齢者の中から、AD へ確実に進行する症例を見出し、早期治療へ導くことにある。将来、AD の根本的治療薬が臨床導入されれば、数百万人といわれる AD およびその予備群が、アミロイドイメージングによる確実な診断を求めて病院を訪れることが予想される。現在わが国で使われている  $^{11}\text{C}$  標識薬剤 (PIB, BF-227) を用いた PET 検査は、実施可能な臨床施設が限定され、上記ニーズを完全に満たすには不十分である。このような理由から、FDG と同様にデリバリー供給可能な  $^{18}\text{F}$  標識薬剤、あるいは単一光子放

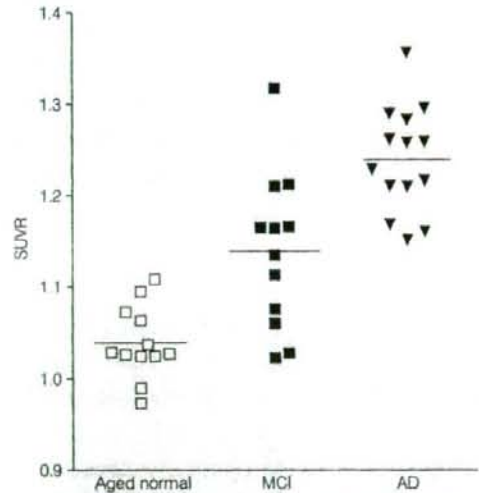


図 3. 健常高齢者 (Aged normal), 軽度認知障害 (MCI), アルツハイマー病患者 (AD) における  $[^{11}\text{C}]$  BF-227 側頭葉 SUV 対小脳比 (SUVr) の比較

射断層撮影 (single photon emission computed tomography: SPECT) 用薬剤の実用化へ向けた臨床研究が現在進められている。

## 文献

- 1) Nordberg A. Amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 20: 398-402. 2007
- 2) Sawada T, Okamura N, Suemoto T et al: Amyloid

- imaging *in vivo*. Alzheimer's Disease and Related Disorders : Research Advances, ed by Iqbal K, Winblad B, Ana Aslan International Academy of Aging, Bucharest, 2003, pp. 237-245
- 3) Kudo Y. Development of amyloid imaging PET probes for an early diagnosis of Alzheimer's disease. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 15 : 209-213, 2006
- 4) Furumoto S, Okamura N, Iwata R *et al* : Recent advances in the development of amyloid imaging agents. *Curr Top Med Chem* 7 : 1773-1789, 2007
- 5) Okamura N, Furumoto S, Arai H *et al* : Imaging amyloid pathology in the living brain. *Curr Med Imaging Rev* 4 : 56-62, 2008
- 6) 荒井啓行 : 軽度認知機能障害と痴呆症の早期診断. 第125回日本医学会シンポジウム記録集 アルツハイマー病. 2003, pp.21-28

## III. 臨床編

アルツハイマー病の診断  
新しい診断法の開発

## アミロイド画像化用プローブ

The probes for amyloid imaging

工藤幸司<sup>1</sup> 古本祥三<sup>1</sup> 岡村信行<sup>2</sup>**Key words** : アルツハイマー病, アミロイドイメージングプローブ, タウイメージングプローブ,  
近赤外線蛍光プローブ

## はじめに

アミロイド画像化(イメージング)用プローブは、アルツハイマー病(AD)の代表的病理像の一つ、老人斑の主構成成分であるアミロイド $\beta$ 蛋白(A $\beta$ )の $\beta$ シート構造に高い親和性を有する標識ないしは非標識化合物であり、画像としてのアミロイドイメージングを可能にするために用いられる。

AD診断におけるアミロイドイメージングの有用性については本誌岡村らおよび樋口らの別稿に譲るとして、本稿ではpositron emission tomography(PET)プローブを中心に、アミロイドイメージングに用いられる種々のプローブ群の現状、開発状況、薬理学的特性などにつき概説するとともに、併せてタウイメージング用PETプローブのそれらについても若干言及してみたい。

1. アミロイドイメージング用プローブに  
求められる一般的な特性および特徴

いずれのアミロイドイメージング用プローブもまず第1に $\beta$ シート構造をとったA $\beta$ に対して高い親和性をもつことが必要である。プローブは化学構造的にCongo redタイプ、thioflavin

Tタイプおよびそのほかに大きく分類される。普通のレセプターアッセイでは多少の標識リガンドの構造の違いは克服できるが、例えばCongo redタイプ標識リガンドのA $\beta$ バインディングは同タイプのプローブによってよく置換されるが、その他のタイプのそれらによっては極めて置換されにくく、またその逆も真であることが知られている<sup>1,2</sup>。このことはプローブの基本構造の違いによってA $\beta$ バインディングサイトはそれぞれ異なること、いいかえればプローブの基本構造の違いの数だけバインディングサイトが存在することを示唆している。

A $\beta$ はAD患者脳内に蓄積する。当然プローブは血液-脳関門を透過することが必要であるが、投与直後には急速かつ大用量が脳へ移行し、その後急速に脳からウォッシュアウトされるという極めて相反する2つの特性をもたせなければならぬことが、これらプローブの開発を難しくしている最大の要因である。

現状のアミロイドイメージングはプローブのいずれかの部位に標識された同位体を追跡することから、代謝された同位体が標的以外に集積するような標識法は避けなければならない。 [<sup>18</sup>F]標識体において脱フッ素により<sup>18</sup>Fイオンが骨に集積し、あたかも(頭蓋)骨PET画像とな

<sup>1</sup>Yukitsuka Kudo, Shozo Furumoto: Biomedical Engineering Research Organization(TUBERO), Tohoku University 東北大学先進医工学研究機構 <sup>2</sup>Nobuyuki Okamura: 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

ることはよく経験することである<sup>3)</sup>。プローブごとに適切な標識法および部位を開発しなくてはならないことも、プローブ開発を難しくしている一因である。

## 2. アミロイドイメージング用 PET プローブ

A $\beta$ に親和性が高く、しかも血液-脳関門を容易に透過する化合物を標識し、ADの診断に応用しようとするアイデアは1990年代初めのころから提唱されていたが、具体例として我々の目に触れたのはこの分野のバイオニア、ピッツバーグ大学 Klunk らのプロトタイププローブ chrysamine-G<sup>4)</sup>が最初である(図1)。彼らの chrysamine-G 系統プローブは X-34、更に methoxy-X04 へと引き継がれている。X-34 が更に修飾されたのがペンシルベニア大 Kung 夫妻らによって報告された BSB、ISB、IMSB であり、夫妻らは更に TZDM、TZPI、IBOX をも報告している(図1)。著者らのプローブは BF-108 から始まり、次いで BF-168 へと研究が転換した(図1)。

これら以外にも数多くのプローブが学術誌および学会で報告されてきたが、それらの集大成が図2に示した臨床研究に供されたプローブ群である。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。この栄誉に浴したのは UCLA Barrio らのチーム、プローブは [<sup>18</sup>F] FDDNP<sup>5)</sup>であった。しかし [<sup>18</sup>F] FDDNP は非特異的結合があまりにも多く、このプローブがスタンダードなAD診断用プローブになるとは考えにくい。

現時点で最も臨床試験実施例の多いプローブは、ピッツバーグ大 Klunk らによって開発されたその数100例を超えと思われる [<sup>11</sup>C] PIB<sup>6)</sup>である。 [<sup>11</sup>C] PIB の最も優れた特徴は脳からのウォッシュアウトに優れていることであり、この特性に基づくと思われる非特異的結合が少ないことである。

[<sup>11</sup>C] SB-13<sup>7)</sup>はペンシルベニア大 Kung 夫妻らによって開発されたプローブであるが、ヒト

画像はほとんど [<sup>11</sup>C] PIB と同様といわれている。

著者らによって開発された [<sup>11</sup>C] BF-227<sup>8)</sup> の AD 患者脳における集積像は、A $\beta$  ないしは老人斑の空間的分布とほぼ一致するのが特徴である。

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 [<sup>11</sup>C] 標識体である。 [<sup>11</sup>C] 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施設の極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 [<sup>18</sup>F] はその半減期(約110分)が長く、サイクロトロンおよび合成装置を備えた製造拠点で標識合成し、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)プローブとしての有用性は [<sup>11</sup>C] 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 [<sup>18</sup>F] 標識体の開発が進行中であり、著者らもこれに取り組んでいる。

2007年6月末までに探索的臨床研究が実施されている [<sup>18</sup>F] 標識プローブはピッツバーグ大・General Electrics 社の [<sup>18</sup>F] PIB<sup>9)</sup>、ペンシルベニア大(Avid社)・Bayer(Schering)社の [<sup>18</sup>F] AV1/ZK<sup>10)</sup> である。両プローブとも今後臨床例数が積み重ねられた後、プローブごとの評価が下されるであろう。また、開発者に巨大企業名がみられることから、AD診断用の [<sup>18</sup>F] 標識プローブがいよいよ巨大ビジネスとして動き出すであろう未来をうかがわせる。

## 3. その他のアミロイドイメージング用 プローブ

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、これまでのあらゆる診断法に比し、感度、特異度、診断精度など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

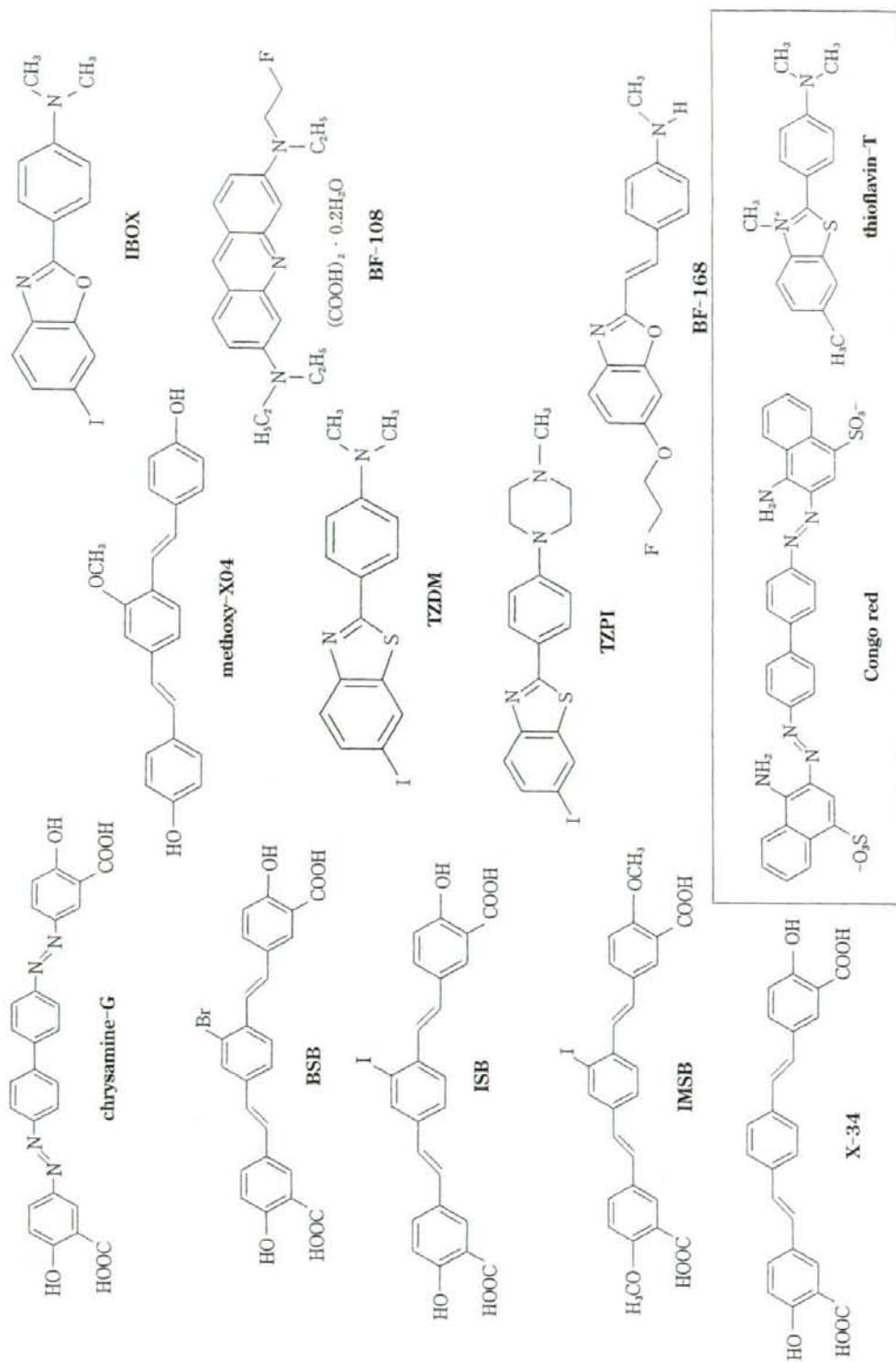


図1 アミロイドイメージング用に開発されたPETプローブ群

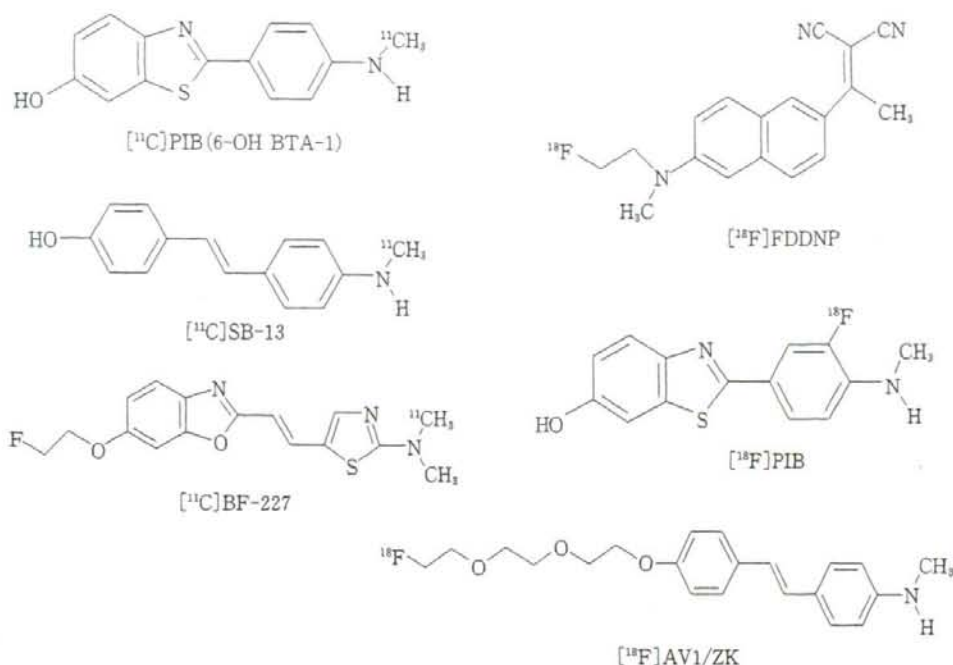


図2 臨床試験に供されたアミロイドイメージング用PETプローブ

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[<sup>125</sup>I]IMPY<sup>11)</sup>(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<sup>12)</sup>。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-987<sup>13)</sup>、更にNIAD-4<sup>14)</sup>(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。



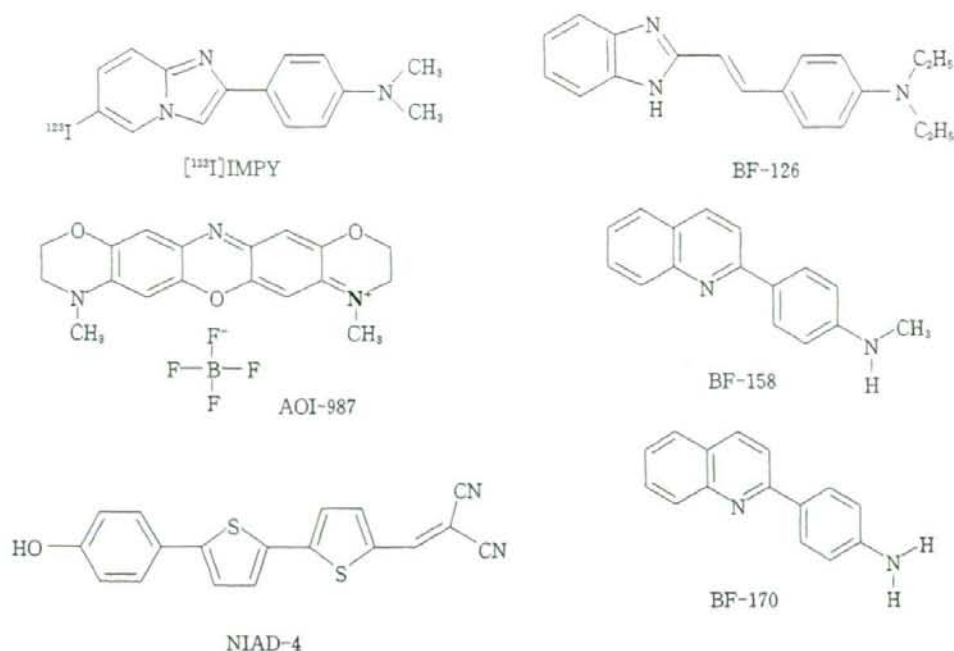


図3 アミロイドイメージング用に開発されたSPECTプローブ(IMPY)および近赤外線蛍光(NIRF)プローブ(AOI-987, NIAD-4), ならびにタウイメージング用に開発されたプローブ(BF-126, BF-158, BF-170)

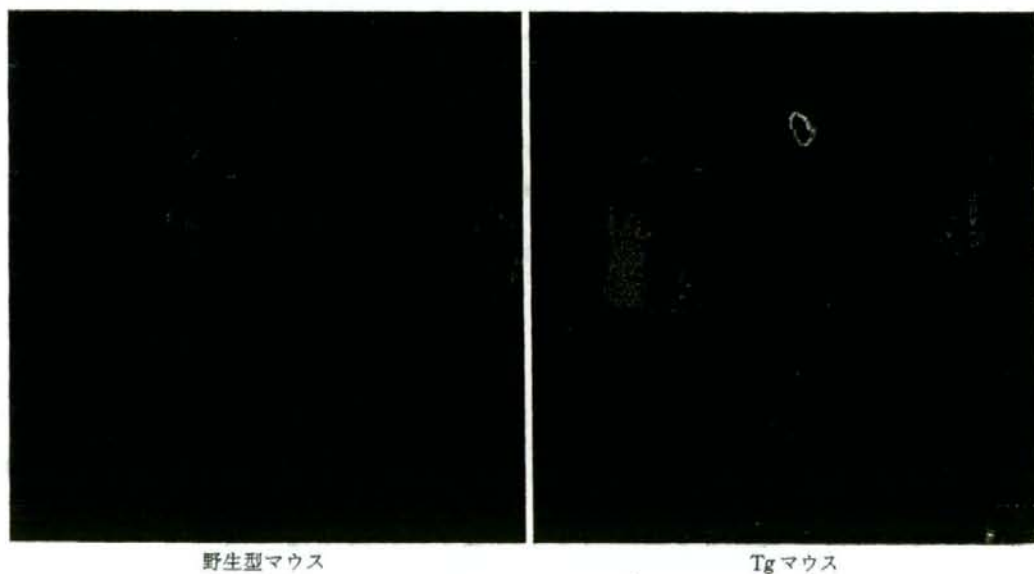


図4 TgマウスにAβ親和性近赤外線蛍光(NIRF)プローブを投与した際の蛍光イメージング

著者らが見いだしたNIRFプローブをAβ脳内蓄積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。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。(提供: GEヘルスケアバイオサイエンス株式会社)

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 $\beta$  (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 $\beta$ シート構造をとるが、これまでA $\beta$ を認識する、あるいはA $\beta$ 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)<sup>14)</sup>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。

#### 文献

- Zhuang ZP, et al: Radioiodinated styrylbenzenes and thioflavins as probes for amyloid aggregates. *J Med Chem* 44: 1905-1914, 2001.
- 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.
- Tipre DN, et al: PET imaging of brain 5-HT1A receptors in rat in vivo with <sup>18</sup>F-FCWAY and improvement by successful inhibition of radioligand defluorination with miconazole. *J Nucl Med* 47: 345-353, 2006.
- Klunk WE, et al: Development of small molecule probes for the beta-amyloid protein of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 15: 691-698, 1994.
- 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.
- Klunk WE, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004.
- 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.
- 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.
- Mathis CA, et al: Comparison of the amyloid imaging agents [<sup>18</sup>F]3'-F-PIB and [<sup>11</sup>C]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  $\beta$ -amyloid imaging. *J Nucl Med* **48**(Suppl 2): 57, 2007.
  - 11) Clark CM, et al: Imaging amyloid with  $^{123}\text{I}$ IMPY 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.

## 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) 東北大学先進工学研究機構