

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^{6,7)}。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 シヌクレインとの結合性は $\text{A}\beta$ 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 $\text{A}\beta$ 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

$\text{A}\beta_{42}$ 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、 $\text{A}\beta$ 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

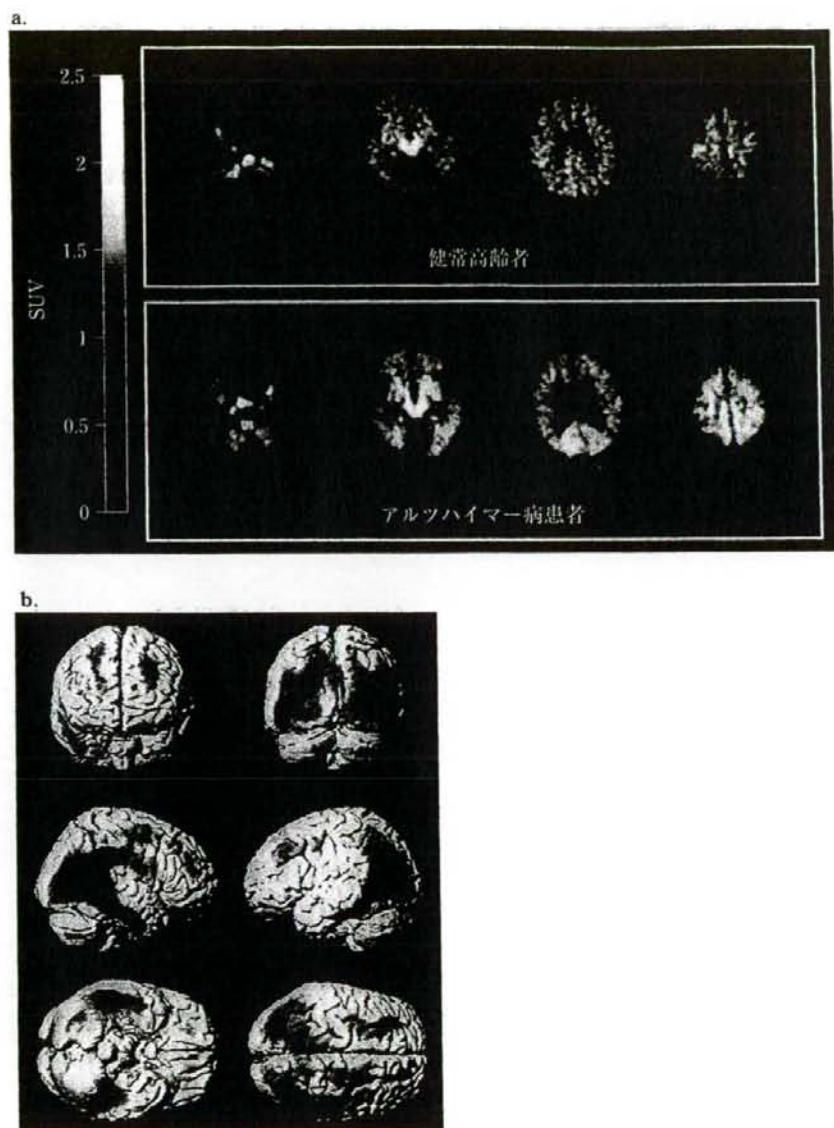


図1 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 投与後 20-40 分の PET 画像 (a), アルツハイマー病患者での集積上昇部位 (b)

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

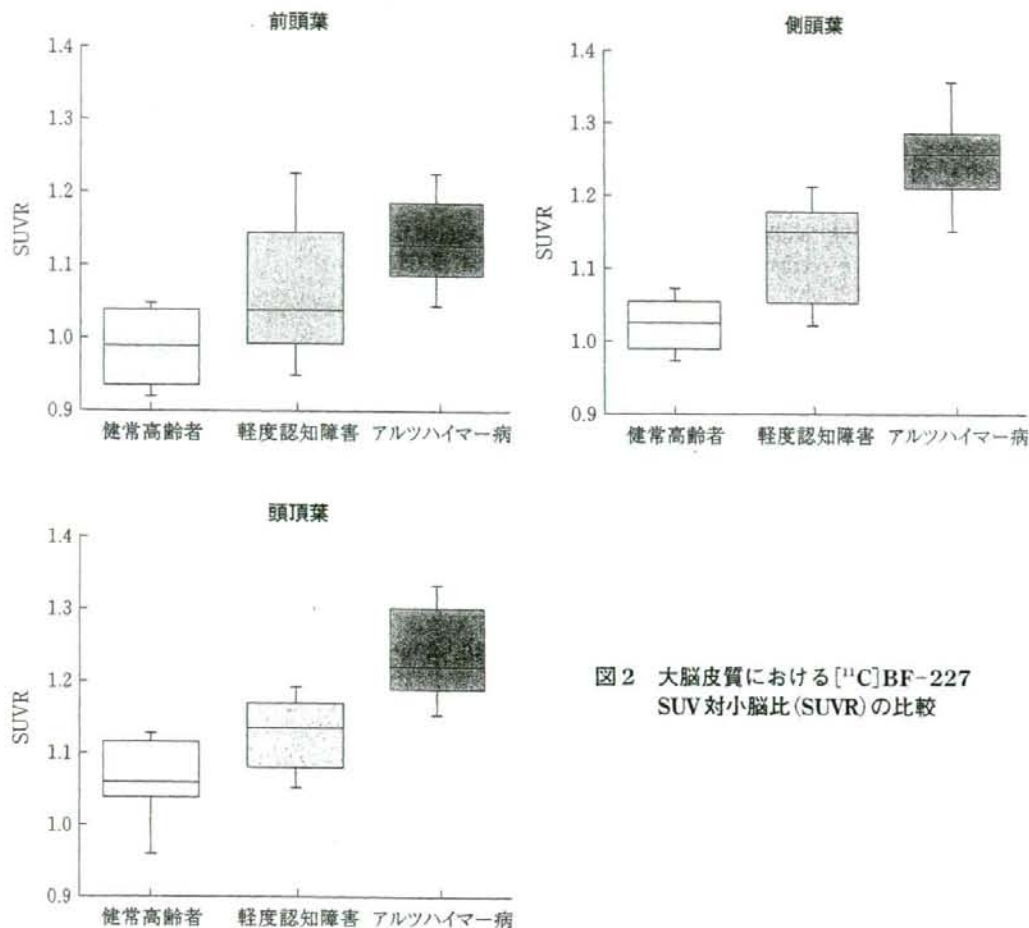


図2 大脳皮質における ^{11}C BF-227 SUV対小脳比(SUVR)の比較

^{11}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}F (半減期 110分)で標識したPETプローブ、ないしはSPECT用に ^{125}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}F 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 ^{18}F 標識体である ^{18}F 3'-F-PIB、 ^{18}F 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}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 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 先進理工学研究機構
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食べる、②移動すること、③判断すること、の3点である。食べ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ぬ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、市中のかかりつけ医での診断はこのように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 α -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 β (A β)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)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倍になってしまう。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。

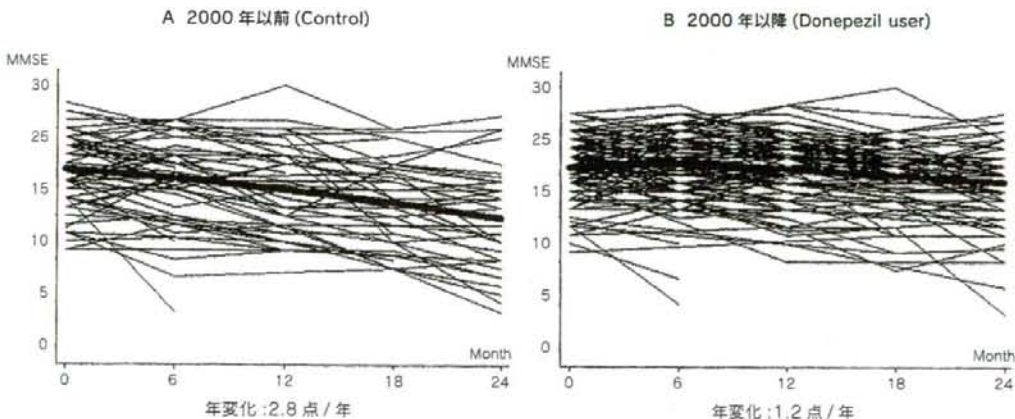


図1 2年間に渉る認知機能の長期的変化を、

- 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、全体的な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sulfatideなどが挙げられる。詳細はFrankらのレビュー⁹⁾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¹⁰⁾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多くの報告で感度、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出すことにある。

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}、ビッツバーグ大Klunkらの^{[11C]PIB}¹¹⁾、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}¹²⁾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

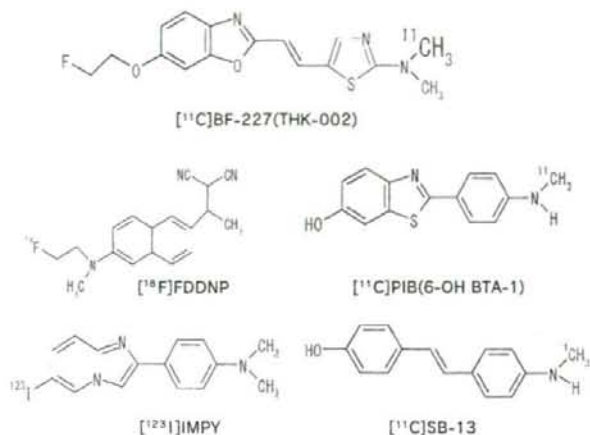


図2 本邦の[¹¹C]BF-227や米国でアミロイドイメージング用に開発されたプローブの名称とその化学構造式を示す

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。

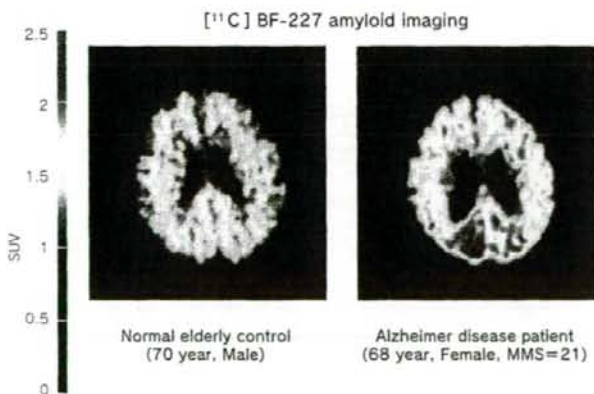


図3 東北大学での[¹¹C]BF-227プローブを用いたヒト臨床試験成績

左は70歳男性の高齢者健康人、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。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 Electric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に相当する経緯がないため、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って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, Otsuki 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
先端漢方治療医学講座 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 くとう・ゆきつか

東北大学 先進理工学研究機構
高度情報通信分野 教授
青森県生まれ
岩手大学大学院 医学研究科 脳医学専攻課程修了
医学博士
専門は中核薬理学

【アルツハイマー病治療の現状と近未来像】

Current status and future directions in Alzheimer's Disease therapy

荒井 啓行・工藤 幸司

Arai Hiroyuki, Kudo Yukitsuka

Key words
Alzheimer's Disease,
Cholinesterase inhibitor,
Amyloid β protein,
Disease-modifying drugs

要 約

1. 認知症患者においては服薬管理や家族の負担を考え、1日1回投与で、口腔内崩壊錠などの利便性を考慮することが大切である。
2. アルツハイマー病治療の第一選択薬はコリンエステラーゼ阻害薬であるため、アルツハイマー病との診断に辿り着いたら、できるだけ早期の段階でコリンエステラーゼ阻害薬の使用を開始する。BPSDに対しては通常抗精神病薬が使用されてきたが、抗精神病薬の使用は、誤嚥性肺炎や転倒のリスクを上げADLを阻害するため慎重な使用が望まれる。
3. NSAIDなど根本的な作用メカニズムを持つ治療薬 (Disease-modifying drugs) が開発され、近未来に導入される可能性がある。

1. 塩酸ドネペジルによる治療

高齢者は、体内総水分量の低下による薬物分布容量の低下、腎糸球体濾過率の低下による薬物腎クリアランスの低下さらに肝薬物代謝酵素活性低下による内因性肝薬物クリアランス低下などにより、薬物血中濃度の上昇が起こりやすい。また、血清アルブミン濃度低下による薬物タンパク質結合能の低下や体内脂肪率上昇による脂溶性薬物の体内蓄積により、薬物血中濃度は変化しないにも関わらず、組織内濃度が上昇しやすく、薬物有害事象を生じやすい

ことが指摘されている¹⁾。実際我が国における多施設調査では、65歳以上の高齢者への投薬において、一定期間内の全処方約9%に薬物有害事象が発生したことが報告されている²⁾。この比率は意欲低下やうつを有する75歳以上の高齢者で顕著であった。そのため、高齢者薬物治療は、成人量の1/2-1/3量で開始し、緩やかに増量するのが原則である。また、多臓器傷害を反映してどうしても多剤使用 (polypharmacy) になりやすいため、治療に優先順位を設ける、漢方処方に目を向ける、或いは針灸治療などの補完代替医療を考えるなどの留意が必要とされる。せん妄の発症にはつねに注意を向け定期的な処方のチェックが要求される。抗認知症薬の投与においてもこの原則は守られるべきで、認知症患者においては服薬管理や家族の負担を考え、1日1回投与で、口腔内崩壊錠などの利便性を考慮することが大切である。

神経伝達物質の研究から、アルツハイマー病脳ではアセチルコリン合成系の活性低下が見られ、病理学的にはマイネルト核でアセチルコリン作動性神経細胞の顕著な脱落がみられる。前脳基底部のマイネルト核から大脳皮質へ投射するアセチルコリン作動性神経系は注意力や知的機能に、また、中隔野から海馬へのアセチルコリン作動性神経系

- 1) 東北大学加齢医学研究所 加齢脳・神経研究部門 加齢老年医学研究分野
: Department of Geriatrics and Gerontology Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町4-1 Tel: 022-717-7182 Fax: 022-717-8498
- 2) 東北大学未来医工学治療開発センター 前臨床応用部門
: Innovation of Biomedical Engineering Center, Tohoku University
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1 Tel: 022-717-7586 Fax: 022-717-7586

は、記憶・学習に深く関与すると考えられており、アセチルコリン系賦活療法がアルツハイマー病治療薬開発の基本ストラテジーとして開発が進められてきた。今日、アルツハイマー病治療の第一選択薬はコリンエステラーゼ阻害薬であるため、アルツハイマー病との診断に辿り着いたら、できるだけ早期の段階でコリンエステラーゼ阻害薬の使用を開始する^{3,4)}。タクリン、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンが市場化されたが、本邦ではドネペジル（商品名アリセプト[®]）のみが承認されている。ドネペジルは1日量3 mgから開始し、2週間の観察期間をおいて5 mgに増量する。症状の具体的な改善点としては、意欲（やる気）のアップがみられることが多く、やらなくなった家事や興味を示さなくなった趣味をまた行うようになった、口数が多くなった、料理をたくさん作るようになったなどの変化がみられることが多い。意欲の向上が、結果として集中力の改善をきたしたものと考えられている。しかし、学習・記憶機能に本質的な改善効果はない。また、短期的には明らかな効果を認めない例も多い。そのような場合でも、長期的な進行抑制効果を期待して投与を続行する人が多い。

東北大学における2年間の長期的効果を見た成績では、ドネペジルが市場化される以前（2000年以前）はMini-Mental State Examination（MMSE）でアルツハイマー病患者（MMSEで約20点の中等度）では、MMSEは年平均2.8点低下していたが、ドネペジルが市場化されてから（2000以降）の低下は年平均1.2点と有意に緩やかとなった⁵⁾。2年間に渡って認知機能が低下せずに維持された要因として、ベースラインでの認知機能がよいことも重要であった⁵⁾。できるだけ早期段階からのドネペジルの使用が推奨される。

塩酸ドネペジルの有害事象としては、食思不振、嘔吐、下痢、喘息の悪化、徐脈、消化性潰瘍の悪化、頻尿などが知られている。特に、消化性潰瘍との関連においては、非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAID）との併用は特に慎重でなければならない。ドネペジル5 mgで始めてこのような有害事象が出現した場合は、3 mgに戻すか5 mgを隔日に投与してもよい。高度のアルツハイマー病では5 mgで

4週間以上観察後に1日量10mgまで増量できる⁶⁾。食思不振、嘔吐などの消化器系の有害事象の発現率は5 mgより多く10mgに増量して1-2週間後に出やすいとされている。ドネペジルは85歳以上の超高齢アルツハイマー病患者にも安全に使用可能である。口腔内崩壊錠も用意されている。レビー小体病でもせん妄の改善や幻視に奏功する場合がある⁷⁾。ガランタミン、リバスチグミン、NMDA受容体阻害薬メマンチンは本邦での承認を目指し治験中である。

2. 周辺症状（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia）に対する対応

1996年に国際老年精神医学会は、抑うつ、意欲障害、不安、焦燥、幻覚、妄想、脱抑制、昼夜逆転、徘徊、易怒、介護への抵抗、暴言などの精神症状に対してBehavioral and Psychological Symptoms of Dementia(BPSD)という用語を用いることを提唱した。

認知症において従来研究者が注目してきたのは主として中核症状であるが、実際患者を介護する家族にとって最も深刻な問題となるのはこのBPSDである。BPSDの発症要因については、神経伝達物質異常などの脳内病変、身体疾患の合併やその悪化などの全身的要因と社会心理学的要因が単独あるいは複合して発生するものと考えられている。一方、物盗られ妄想などのように外界の出来事を誤認したことに引き続いて起こる妄想や焦燥などのBPSDは、中核症状の二次的産物と考えた方が理解しやすい。環境から受ける心理ストレスは、患者の混乱や興奮、易怒性、攻撃性などを増悪させるものである。この社会心理学的要因としては、たとえば介護者が介護に慣れておらず患者に非常に厳しく接したりすれば、興奮が生じたり、逆に抑うつ状態を呈することもある。一方、介護者が消耗した状態になれば、患者への対応もうまくできなくなり、BPSDの引き金となる場合もある。このような場合には、これらの環境要因に配慮し、1日に少なくとも1時間は自分の時間を持つなど、家族が介護に余裕を持てる工夫をアドバイスすることがまず大切である。患者の誤りを1つ1つ訂

正したり折檻したりすることで現実の世界に連れ戻そうとしないで、患者のもっている世界を尊重して対応するということである。つまり、介護者から患者への歩み寄りが大切である。

塩酸ドネペジルによって、中核症状だけでなくBPSDも改善することが報告されている⁹⁾。抑うつ、意欲障害、不安、焦燥に対しては抗不安薬や抗うつ薬の投与にて改善することがあるが、過鎮静や脱力、せん妄など副作用に注意する。抗うつ薬としては、低用量の選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor:SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor:SNRI)が第一選択薬である。抗コリン作用の強い三環系抗うつ薬の長期・高用量の服用は、せん妄、転倒、尿閉、消化管運動不全(頑固な便秘など)など重篤な薬物有害事象を引き起こす可能性があり使用は控えるべきである。SSRIやSNRIは効果発現までにある程度の時間を要するが、低用量で投与を開始し、副作用に注意しつつ漸増しながら、有効用量まで達してから4~6週間は投与を続けることが重要である。さらに情動不安定性や焦燥、易怒性、攻撃性に対しては、バルプロ酸ナトリウムやカルバマゼピンなどの抗てんかん薬も有効な場合がある。

認知症の患者は、その認知機能障害を基盤にして、些細な思い違いなどから誤認や妄想に発展することが多い。その妄想は、「誰かが自分のものを盗んでいる」といった物盗られ妄想や配偶者に対する嫉妬妄想、「見捨てられる」「邪険に扱われる」といった被害的な内容が多い。また、幻聴や幻視などの幻覚を呈することもあり、犬や猫などの動物や、赤ちゃん、泥棒などの明瞭な具体的なものから「ボーっと後ろに誰かが立っている」などのように対象があいまいなものまである。興奮や不穏も些細なことをきっかけに生じやすく、介護者への暴言や暴力、介護拒否などにつながっている。特に幻覚、妄想そして焦燥、攻撃性、興奮、不穏に対しては対症療法的に低用量の抗精神病薬を用いることも少なくない。従来はハロペリドールを中心とした低用量の定型抗精神病薬が使用されてきたが、近年では錐体外路症状などの副作用

が比較的少ない非定型抗精神病薬(第2世代抗精神病薬: second generation antipsychotics)が使用されるようになった。現在わが国における非定型抗精神病薬には、リスベリドンやペロスピロンのようなセロトニン・ドーパミン拮抗薬(serotonin-dopamine antagonist)とオランザピンやクエチアピンのような多受容体作用物質(multi-acting receptor targeted agents)があり、それぞれの薬剤が有効であるとの報告がなされている。いずれも高齢者であることを考慮して、通常成人量の1/3~1/2程度から開始し、錐体外路症状の出現、嚥下機能、身体の不安定感や転倒傾向などを見ながら増減を計る。

しかし、2005年4月に米国食品医薬品局(FDA)は認知症高齢者の行動障害に対して非定型抗精神病薬を投与したエビデンスレベルが高い研究をメタ解析し、投与群では心不全、肺炎や脳血管イベントなどの発生により、プラセボを投与した群に比べて死亡率が1.6~1.7倍高かった¹⁰⁾というコメントを警告として発表し、この死亡率の上昇と保険適用未承認であることの2点を各メーカーの添付文書に明示するように要請した。わが国でも同様の対応がとられたものの、実際の臨床現場では大きな困惑と混乱を招いている。抗精神病薬の使用にあたっては以上の知見を踏まえて副作用や死亡率、保険適用外であることについて触れ、患者や介護者のQOLの観点から検討し、十分なインフォームド・コンセントのうえで使用することを考慮すべきである。

3. 根本的な作用メカニズムを持つ治療薬 (Disease-modifying drugs) 開発の現状

米国のKooらは、ある種の非ステロイド系抗炎症薬が γ -セクレターゼ活性を阻害することなく、APPからA β の産生過程においてA β 42の産生を抑えるという事実を報告して世界の注目を引いた¹¹⁾。今日までにこのような抗炎症薬によるアルツハイマー病臨床試験は世界で7件行われたが、6件がNegative studyであった。

Myriad Pharmaceuticals社のFlurbiprofenの第2相臨床試験は、カナダと英国の31施設において、軽

症から中期のアルツハイマー病患者207名を対象に400mgと800mgの2本立てで行われた。その結果、軽症アルツハイマー病患者において800mg投与群で改善が確認され、米国において第3相試験が実施されている最中である。Flurbiprofenはドネペジルのような症状緩和薬と異なり、γ-セクレターゼ調節薬として根本治療薬の範疇に属する新しいクラスの薬物として注目される。Neurochem社は同じく根本治療薬の範疇に属するアミロイド凝集阻害薬としてのTramiprosateを開発したが、欧米で相次いで第3相試験が打ち切れ、今日に至っている。

文 献

- 1) 高齢者の安全な薬物治療ガイドライン2005 神経疾患 (分担執筆), 日本老年医学会編集, Medical View社, p61-66, 2005.
- 2) Arai H, Akishita M, Teramoto S, et al.: Incidence of adverse drug reactions in geriatric units of university hospitals. *Geriatr.Gerontol. Int.* 5 : 293-297, 2005.
- 3) Homma A, Takeda M, Imai Y, et al.: Clinical efficacy and

safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease. A 24-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in Japan. *E2020 Study Group. Dement Geriatr Cogn Disord* 11 : 299-313, 2000.

- 4) Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Donepezil Study Group. Neurology* 50 : 136-145, 1998.
- 5) 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.
- 6) Winblad B, Kilander L, Eriksson S, et al.: Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 367 : 1057-1065, 2006.
- 7) 認知症の周辺症状に対する薬物療法と漢方. 老年医学Update2007-2008, 日本老年医学会雑誌編集委員会, Medical View社, p121-126, 2007.
- 8) Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM, Barday TR, Cummings JL. The spectrum of behavioral response to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 56 :1388-1393, 1999.
- 9) Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. *JAMA* 294 : 1834-1943, 2005.
- 10) Weggen S, Eriksen JL, Das P, et al.: A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity *Nature* 414 : 159-160, 2001.

＜細 胞 ニュース＞

第52回日本リウマチ学会総会・学術集会(第17回国際リウマチシンポジウム)

日本リウマチ学会は下記日程で学術総会を開催します。

会 期：2008年4月20日～23日
 会 場：札幌市・ロイトン札幌ほか
 会 長：小池 隆夫 (北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科 教授)

プログラムより抜粋

シンポジウム：1. 抗TNF療法の展望 2. 自己免疫疾患の機序 3. 血管炎症候群研究の進歩 4. リウマチ診療における画像診断学 5. 変形性関節症の基礎と臨床 7. 新規生物学的製剤:抗TNE療法を超えるか? 8. レスピラトロジーからリウマトロジーへのメッセージ 9. 膠原病の難治性臓器病変への対応 10. リウマチ関節手術療法の新展開 11. 小児リウマチ性疾患の難治性病態 12. イムノロジーからリウマトロジーへのメッセージ 13. 関節リウマチ病態解明のトピックス 14. 関節リウマチの予後改善のために 15. 自己抗体研究の進歩 「関節リウマチに対する薬物療法ー薬剤選択と副作用ー」

演者：宮坂信之 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病リウマチ内科学 教授)

など多数

連絡先：

北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第2内科学教室
 TEL (011) 706-5915(内5915-5917)/FAX (011) 706-7710

※バックナンバーを会場で販売予定です。お立ち寄り下さい。



展 TENBO 望

アミロイド斑の可視化による アルツハイマー病の早期診断



古本 祥三*
Furumoto Syozo



工藤 幸司**
Kudo Yukitsuka

(* 東北大学加齢医学研究所 機能画像医学研究分野)

(** 東北大学未来医工学治療開発センター 前臨床応用部門)

1 はじめに

社会の高齢化が懸念されるようになって久しいが、2007年、ついに国内における高齢者人口(65歳以上)の割合は21%を突破し、5人に1人が高齢者、さらに10人に1人が後期高齢者(75歳以上)という本格的な高齢社会が到来した。そして、今後も高齢者人口の割合は増加傾向をたどると見込まれていることから、医療政策上、高齢者に多く見られる認知症性疾患に対する早急かつ実効的な対策が強く求められるようになってきた。特に、認知症の主たる原因疾患とされるアルツハイマー病(AD)については、根本治療薬の開発促進とともに、身体への負担が少なく精度に優れた早期診断法の確立が喫緊の課題となっている。

このような背景にあって、最近ADの革新的な検査手法として、ADの神経病理像であるアミロイド斑(老人斑)を非侵襲的に可視化する

アミロイド画像化技術に大きな関心が寄せられている^{1,2)}。本稿では、最も研究の進んでいるポジトロン断層撮影法(PET)によるアミロイド画像化について、我々の研究成果とともに概要を紹介する。

2 ADの病理とアミロイド画像化

現時点においてAD発症の原因については完全に解明されているわけではないが、脳内アミロイド斑の主要構成成分であるアミロイド β 蛋白質(A β)の脳内蓄積が発病の原因と密接に関係していると考えられている。A β は単体で水溶性のタンパク質であり、正常脳組織では代謝分解や排泄により集積性を示さないが、病的状態ではオリゴマー化を経て β シート構造が規則的に繰り返される不溶性線維構造をとり、アミロイド斑を形成して脳内に蓄積する(図1)。

この脳内アミロイド斑の沈着は疾患特異性が

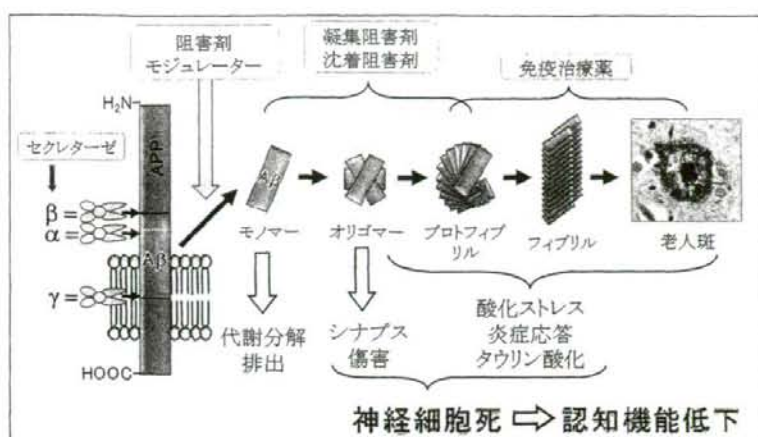


図1 アミロイド斑の形成過程と治療標的

高く、ADの確定診断(死後脳の剖検)を行う際の神経病理学的判定基準の1つとなっているが、 β の沈着そのものは、臨床的に認知機能の障害が観察され始める10年以上前から出現する病理所見であると考えられている³⁾。したがって、この脳内アミロイド斑の蓄積を *in vivo* で定量的に測定(指標化)できれば、認知機能の障害が見られないAD発症前という非常に早期の段階で、将来的にADに移行するリスクが評価できるようになると期待されている。また、 β の病的蓄積の阻止はADの治療につながるの考え方から、様々な機序に基づく抗アミロイド療法の開発が進められているが、その治療適合性評価や治療効果判定への応用も期待されている。

このような観点から、近年PETによるアミロイド画像化研究、すなわちアミロイド斑の分子実体である β 凝集体に結合親和性を有するポジトロン標識プローブを用いて、脳内 β の蓄積を画像化し、非侵襲的な定量評価によってADとの関連性を追求する研究が、急速な勢いで展開されている。

3 アミロイド画像化プローブの開発

一般的な医薬品は、リード化合物の探索、リ

ード化合物の最適化、前臨床評価、臨床試験という開発プロセスを経て市販化され、広く社会で使用されるようになるが、画像化プローブの開発も同様のプロセスをたどる。現在、臨床研究や臨床試験の段階まで開発が進んでいるアミロイド画像化プローブは、主として古くから病理染色や生化学実験などで利用されてきた色素系化合物を原型(リード化合物)として開発されている(図2)。

例えば、現在、世界的に最も数多く臨床応用されているプローブのPIB⁴⁾は、ピッツバーグ大学のKlunkらによって、アミロイド斑の染色剤として知られるチオフラビン-Tを改良することで開発された。同様に、ペンシルバニア大学のKungらは、アゾ染料のコングレットと類似骨格を有する蛍光染色剤X-34の部分構造から、SB-13⁵⁾やその誘導体BAY94-9172⁶⁾を開発している。また、カリフォルニア大学ロサンゼルス校のBarrioらが開発したFDDNP⁷⁾は、環境感受性蛍光試薬のPRODANと同じジアルキルアミノナフタレン骨格を有している。各プローブの具体的な結合サイトについて、詳細は不明であるが、少なくともチオフラビン-T、コングレット、FDDNPに対する独立した結合部位の存在が示唆され、様々なリガンド結合モデルが提唱されている⁸⁾。

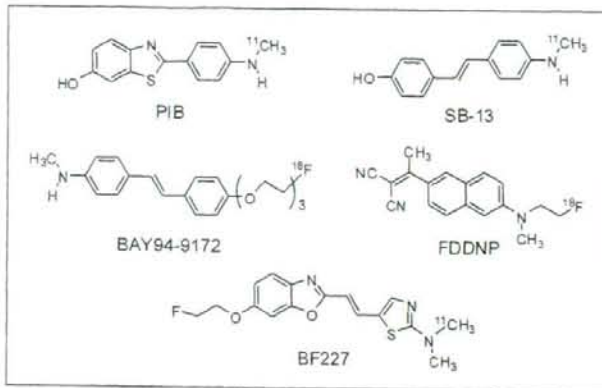


図2 代表的アミロイド画像化プローブ

アミロイド画像化プローブの開発研究は、1990年代中期以降、前記の米国研究グループが世界をリードしてきたが、国内においても1997年から2004年にかけて、(株)BF研究所においてプローブ開発研究が精力的に進められていた。BF研究所では、約2,600個の蛍光色素系化合物ライブラリーからリード化合物の探索を行い、構造最適化を経て独自のプローブ候補BF227を開発した。そして、東北大学においてポジトロン標識体の開発及び有用性評価に関する研究が展開された。

BF227は部分構造にジメチルアミノ基とフロロエチル基を有し、 ^{11}C (半減期=20.4分)と ^{18}F (半減期=109.8分)の両核種で標識できるように設計されている。東北大学では、臨床研究への展開を優先目標として、標識技術的に簡便性に優れる ^{11}C 標識体の合成法を確立し、画像化プローブとしての適性と安全性について評価した。

アミロイド画像化に適したプローブの特性としては、 $\text{A}\beta$ 凝集体に対する高い結合親和性、投与直後の急速な脳内への移行性、そして正常脳組織からの速やかな排泄性が求められる。特に速やかな排泄性は、撮像時間に制限が伴うPETでは、重要なファクターとなる。プローブの脂溶性が高くなった場合、脳内移行性は良くなるものの、正常脳組織に対する非特異的結

合性も強くなり、脳外排泄性は悪くなって脳内からの消失は遅延する。すると測定される病変部位と正常部位のシグナル比が小さくなり、得られる画質の劣化や差異の検出能力の低下につながる。したがって、優れた脳内動態性を示す適度な脂溶性を持たせたプローブの設計が重要になる。

BF227については、 $\text{A}\beta$ 凝集体に対して高い結合親和性 (K_d : 3.6 nM) を示し、AD脳標本を使用した染色実験及びオートラジオグラフィーから、アミロイド斑に対する選択的結合性を有することが確認された。また、正常マウスを用いた実験では、BF227の脳集積率は、投与2分後で7.9%ID/g、60分後ではその1/10以下の0.64%ID/gとなり、PET用脳画像化プローブとして十分な脳移行性を示すと共に、脳外排泄も速やかで、脂溶性薬剤にしばしば見られる大脳白質への非特異的集積は少ないと推定された。これらの結果は、先行したPIBやSB-13の動物実験データと比較しても遜色はなく、BF227の結合特性及び動態特性についてはアミロイド画像化プローブとして実用的なレベルにあると判断された。さらに、BF227の単回投与毒性試験、変異原性試験、被ばく線量推定などの評価により安全性が確認され、臨床研究が開始された。

このように、臨床応用可能なアミロイド画像化プローブの開発は着実な進展を見せているが、それらはPIBやBF227のようにほとんどが ^{11}C 標識体であり、その半減期の短さから、PET検査の実施効率は低く、それらを利用できるPET施設の数も非常に限定されている。

この問題の解決のためには、より半減期の長い ^{18}F で標識したプローブの開発が必要となる。先に紹介したFDDNPやBAY94-9172のように、これまでも ^{18}F 標識プローブは報告されているが、PIBと比較して動態特性的に改良の余地を残しており、更なる開発研究が進めら

れている。東北大学においても BF227 の ^{18}F 標識誘導体 FACT を開発しており、現在、その有用性の評価を進めている。

4 臨床におけるアミロイド画像化研究

AD 患者を対象として PIB-PET を実施した場合、脳白質に若干の非特異的集積性を示すものの、アミロイド斑の好沈着部位である大脳皮質領域に明瞭な放射能の特異的集積を認め、健常高齢者と比較しても容易に弁別可能な画像を与える⁹⁾。この PIB 高集積領域の分布パターンは、剖検によって神経病理学的に検証されていたアミロイド斑の蓄積分布パターンと一致することが明らかになった。また、PIB-PET の後に亡くなった AD 患者の脳病理検査によって、PIB 高集積部位にアミロイド斑の高沈着が確認された¹⁰⁾。さらに、前頭葉大脳皮質から採取した生検組織中にアミロイド斑が確認された患者群で PIB-PET 検査を行った場合、対象群と比較して、大脳皮質領域で有意に高い PIB の集積が観察された¹¹⁾。いずれの報告も臨床研究として被験者数の規模は小さいが、アミロイド斑の沈着と PIB の集積を強く関連づけており、アミロイド画像化のコンセプトの証明 (proof of concept) につながる非常に重要な結果である。

アミロイド斑の形成が認知機能障害に先行するという病理学的知見に基づけば、AD 発症直前の段階でもアミロイドの画像化は可能であると考えられる。認知症ほどの認知機能障害は見られないものの、明らかに軽度の認知機能の低下が出現する軽度認知機能障害 (MCI) は、AD の発症前段階に相当し、病理学的にはこの段階にある症例では過半数で既に AD と同等の病理像 (老人斑、神経原線維変化) を呈することが知られている。このような MCI 患者に対して PIB-PET 検査を実施したところ、その約半数で AD 患者と同程度に大脳皮質領域に PIB の異常集積が認められ、その PIB 陽性被験者の多くはその後の追跡調査で AD に進行したことが確認

された¹²⁾。この結果は、MCI の段階で AD の病変を検出していると推察され、AD 発症リスクの高い患者とそうでない患者の鑑別診断に有効である可能性を示唆している。さらに、認知機能的に正常な被験者に対する PIB-PET 検査においても、PIB の異常集積を呈する例が約 10~20% 存在することが報告されている^{13,14)}。これらの結果は、アミロイド画像化による AD 発症前の早期診断について、実現可能性が高いことを強く示唆している。

筆者らが東北大学で実施している BF227-PET 検査においても、PIB と同様に AD 患者では大脳皮質領域に高い放射能集積性を示した (図 3)¹⁵⁾。その集積率 (SUVR: SUV の対小脳比) は健常者と比較して約 1.2 倍と PIB の場合と比べてやや低い値となり、そのため画像的には病変部のコントラストは若干低くなったが、両群間の集積率の差は統計学的に有意性が認められ、感度・特異度に優れていることが明らかになった。また、AD 患者のほぼ全例、そして MCI 患者の約 60% において、大脳皮質領域で BF227 は高い集積性を示すという結果も得られ、PIB と同様にアミロイド画像化薬剤として

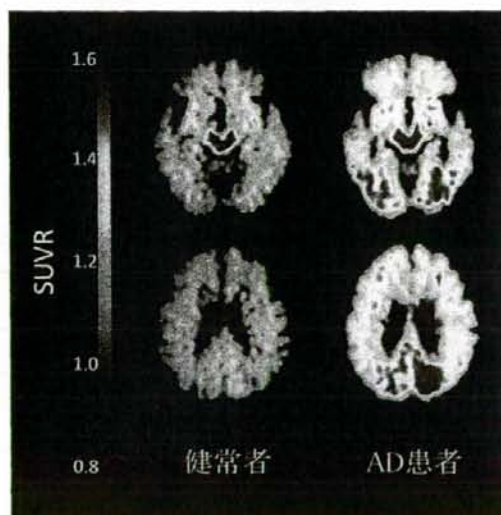


図 3 BF227 の PET 画像

高い有用性が期待されている。

以上のように、アミロイド画像化は、ADの神経病理像の一端(アミロイド斑)を明瞭に描出できるため、一般的な認知機能検査、生化学的検査、核医学検査では把握不可能な脳内病態の検査手法として、利用価値は非常に高いとみられる。ただし、AD以外のレビー小体型認知症¹⁶⁾やアミロイドアンギオパチー¹⁷⁾においてもプローブの異常集積性が指摘されていることから、疾患特異性に対しても慎重に検証を進めていく必要がある。

5 おわりに

高齢化が急速に進行する社会にあって、AD患者数の増加を抑制するためには、発症前の段階における予防的介入が有効な対策になると考えられる。その実現のためには、信頼性が高く、一般的な検診手段として広く利用される発症前診断法の開発が必須となるが、アミロイド画像化はその中核的な検査手法として非常に有望である。今後、早期診断法として高い信頼性を確立するためには、AD発症前の被験者を対象とした大規模かつ長期的な追跡調査研究を実施し、有用性に関する確固たるエビデンスの構築を図っていくことが肝要である。

参考文献

- 1) Furumoto S, *et al.*, *Curr. Top. Med. Chem.*, **7**: 1773-1789(2007)
- 2) Okamura N, *et al.*, *Curr. Medical Imaging Rev.*, **4**: 56-62(2008)
- 3) Price JL and Morris JC, *Ann. Neurol.*, **45**: 358-368(1999)
- 4) Mathis CA, *et al.*, *J. Med. Chem.*, **46**: 2740-2754(2003)
- 5) Ono M, *et al.*, *Nucl. Med. Biol.*, **30**: 565-571(2003)
- 6) Rowe CC, *et al.*, *Lancet Neurol.*, **7**: 129-135(2008)
- 7) Agdeppa ED, *et al.*, *J. Neurosci.*, **21**: RC189(2001)
- 8) Levine, H III, *Amyloid*, **12**: 5-14(2005)
- 9) Klunk WE, *et al.*, *Ann. Neurol.*, **55**: 306-319(2004)
- 10) Ikonovic MD, *et al.*, *Brain*, **131**: 1630-1645(2008)
- 11) Leinonen V, *et al.*, *Arch. Neurol.*(2008), in press.
- 12) Forsberg A, *et al.*, *Neurobiol. Aging*, **29**: 1456-1465(2008)
- 13) Mintum MA, *et al.*, *Neurol.*, **67**: 446-452(2006)
- 14) Pike KE, *et al.*, *Brain*, **130**: 2837-2844(2007)
- 15) Kudo Y, *et al.*, *J. Nucl. Med.*, **48**: 553-561(2007)
- 16) Rowe CC, *et al.*, *Neurol.*, **68**: 1718-1725(2007)
- 17) Johnson KA, *et al.*, *Ann. Neurol.*, **62**: 229-234(2007)

アミロイドイメージング

石井 賢二 東京都老人総合研究所附属診療所所長
いし い けん じ

アミロイド仮説とアミロイドイメージング

AD 進展のサロゲートマーカーとして

アルツハイマー病(AD)では脳における β アミロイド($A\beta$)の蓄積が病態プロセスの上流に位置し、 $A\beta$ 蓄積の開始は発症の10年以上前から始まるという「アミロイド仮説」が広く受け入れられるようになった(図1)。 $A\beta$ の蓄積を非侵襲的に画像化することができれば、ADの早期あるいは発症前診断や根本治療薬の客観的効果判定を行うことが可能となる。アミロイドイメージングはこのような期待の中で開発された診断技術である。様々なモダリティの技術が提案されているが、この中で放射線計測の感度の高さと、分子間結合の特異性の高さを活かすことができるPETがいち早く実用化にこぎ着けた。

AD 脳の連合野では 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 らが最初に報告したのに引き続き²⁾、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⁴⁾。 $A\beta$ 集積量は発症前にほぼプラトーに達していると考えられる。前頭側頭型認知症(FTD)では PIB の集積は認められない。MCI における PIB-PET 陽性率はどの報告でも 60~70%程度で、これは MCI から AD に convert すると予想されている比率とほぼ一致する。MCI 症例のうち PIB 集積陽性者は短期間で高率に AD に移行することが最近の追跡研究で報告されている。

診断薬開発状況

現在臨床使用されている代表的な PET 用アミロイドイメージング診断薬を図 2 に示す^{1,2)}。これらはいずれもアミロイドの組織染色に利用されているコンゴレッドやチオフラビンの類似化合物であり、 $A\beta$ に対する特異的結合性を有し、かつ血液脳関門を容易に通過する性質を持つ。これらのうち、ピッツバーグ大学の Klunk と Mathis が開発した 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 8 月現在、国内の 9 施設を含む世界の四十数施設で臨床研究が進行中である。またわが国では東北大学グループを中心としたオリジナル診断薬の臨床研究が展開されている³⁾。現在臨床使用されているアミロイドイメージング診断薬は主に半減期の短い(20分)¹¹C で標識した薬剤で、サイクロトロンを持つ PET 施設でのみ検査が可能である。より長い半減期(110分)を持つ¹⁸F で標識した薬剤が実用化すれば、¹⁸F-FDG 同様に市販が可能となり、ほぼ全ての PET 施設で検査ができるようになる。このため将来の普及をにらんだ開発競争が繰り広げられている。

更に、老年健常者においても 10~15%程度に 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^{5,6)}。最近の米国における Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) の中間報告では更に高い陽性率が報告されている。アミロイドイメージングにより AD 発症予備軍を感度良く抽出できることはほぼ間違いないと考えられる。問題はその特異性である。アミロイドイメージング陽性の健常者において AD 発症の可能性やその時期を予想できるかどうかは、今後の前向き追跡研究により明らかにする必要がある。

非 AD 疾患の診断と病態理解への適用

PIB 集積は AD に疾患特異的な画像診断法というよりは、脳組織における $A\beta$ 蓄積を評価するツールであると理解すべきであり⁷⁾、Lewy 小体型認知症の一部の症例やアミロイドアンギオパチー症例における集積も認められ(図3)、これは病理学的知見から予想された通りである。アミロイドイメージングは AD 診断の感度が高いので、集積がなければ、従来 AD との鑑別が難しかった嗜銀顆粒性認知症などのタウオパチーを積極的に疑うこともできる。アミ