

# 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  
先端漢方治療医学講座 准教授

古川 勝敏



工藤 幸司

東北大学 先進医学研究機構  
高度情報通信分野 教授

工藤 幸司

## 1—はじめに

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

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

## 2—バイオマーカーが必要とされる理由

### 1) 診断のサポート

典型的で中等度以上に進行したAD患者の診断は、介護者からの詳細な病歴の聴取、心理学的検査、MRIなどの画像検査をもとに十分可能であろう。実際、市の中のかかりつけ医での診断はこのよう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 $\alpha$ -シヌクレインの沈着を主とし、後者はtauやユビキチンが蓄積する疾患で、アミロイド $\beta$  ( $A\beta$ )の沈着を本質的な病理像とするADとは区別されるべきである。

### 2) 早期診断と近未来の発症前診断

今日世界的に広く用いられている認知症あるいはADの診断基準では、認知症とは「記憶障害を含め少なくとも2つ以上的大脑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。この場合大脑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、これら的大脑の高次機能の低下が実際には時系列を以てゆっくりと進行し出揃うまでには数年

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

### 3) 病気の重症度の評価

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

SPECT等の機能画像ももちろん病勢評価に有用であるが、頻回に放射性同位元素を用いた評価を行なうのは放射線被曝の問題もあり現実的ではない。また高次機能検査は被検者のその時の体調や疲労度或いは検査者のスキルによって結果のばらつきが生じやすい傾向にあるようだ。実際162名のADを用いたJackらの研究では、mild to moderate ADにおいては、ADAS-Cogの経年変化は $4.25 \pm 7.2$  (Mean  $\pm$  SD) ポイントであった。それに対して、全くの同一集団を用いた海馬萎縮の経年変化は、 $-234 \pm 144$  (Mean  $\pm$  SD) mmであった<sup>2)</sup>。つまり、海馬萎縮の指標では、結果のバラツキを示すSDがMeanの0.6倍に留まるのに対して、ADAS-Cogを用いるとSDがMeanの1.7倍となってしまふ。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、患者側と検査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。

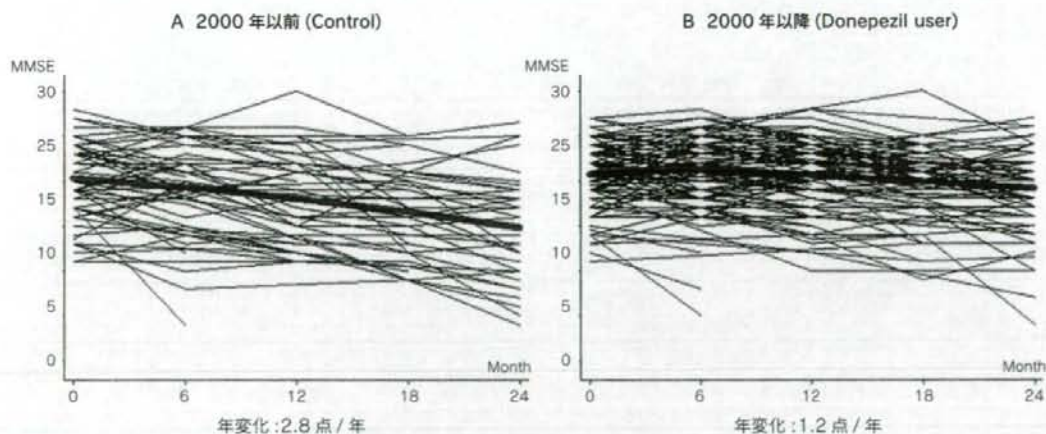


図1 2年間に渉る認知機能の長期的変化を、  
 A 塩酸ドネペジルがなかった時代と  
 B 塩酸ドネペジルが登場してからの時代と比較した

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



#### 4) 治療効果の評価

治療効果の評価におけるバイオマーカーの開発は今後のADの診療において不可欠である。γセクレターゼ阻害薬やワクチンなどADの根本治療薬の開発が今後飛躍的に進むだろう。しかしこれらの治療薬の開発において、その効果をより客観的に評価するための方法論の確立も同時に考えておかねばならない。例えば、ある新規治療により重症度が軽減されそのバイオマーカーの値が正常値に近づくということが期待されよう。さらに、治療の開始時期の決定および中止の是非、治療薬の選択および変更などを判断する上で有用なバイオマーカーを手にしておくことも大切であろう。これまで研究されてきた主要なバイオマーカーとしては、脳脊髄液 (CSF) tau と Aβ、血液・CSFにおけるα1-antichymotrypsin、血漿ホモシステイン、血漿・CSF・尿におけるisoprostane、CSFにおけるsufatideなどが挙げられる。詳細はFrankらのレビュー<sup>3)</sup>を参照されたい。

#### 3—理想的なバイオマーカーとは

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

##### 1) ADの病理像の本質的な側面を反映すること

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

の発症を説明できないからである。

##### 2) ADの検出感度と疾患特異度

これまでCSF-tauとCSF-Aβ1-42はいずれも独立した研究機関で優れた感度並びに特異性を示している。後述するがいずれも多く多くの報告で感度、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<sup>[18F]FDDNP<sup>5)</sup></sup>、ピッツバーグ大Klunkらの<sup>[11C]PIB<sup>6)</sup></sup>、ペンシルベニア大Kung夫妻らの<sup>[11C]SB-13</sup>、本邦においてはBF研究所-東北大チーム (著者ら) の<sup>[11C]BF-227<sup>7)</sup></sup>である (図2)。<sup>[11C]BF-227</sup>は東北大学チームによって2005年7月から探索的臨床試験が開始された。東北大学では全学を挙げて分子イメージング研究に取り組んでいる。平成19年12月までに延べ66名の被験者を対象として撮像を行なったが、AD患者での検討では、投与直後は健常者と同様の集積分布を示した。30分以降においては、老人斑の好発部位である前頭葉、側頭葉、頭頂葉などの大脳皮質領域で放射能の集積が観察され、健常者とは異なる集積像を示し、充分にアミロイドイメージングプローブとしてのポテンシャルを有することが示唆されている (図3)。<sup>[11C]PIB</sup>は現時点で最も臨床評価の進んでいるプローブであり、国内においても数施設でその評価が行われている。AD患者における評価では<sup>[18F]FDG</sup>を

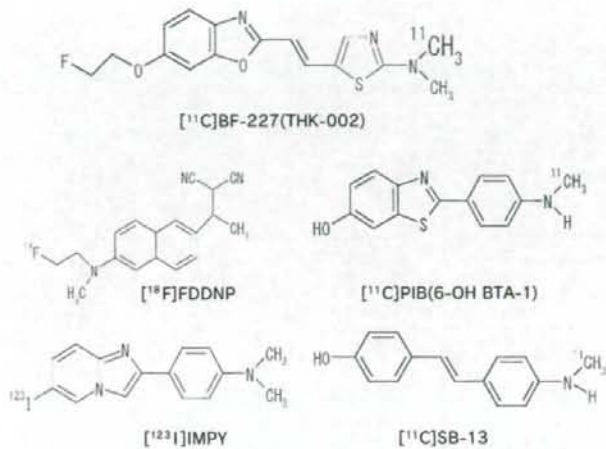


図2 本邦の[<sup>11</sup>C]BF-227や米国でアミロイドイメージング用に開発されたプローブの名称とその化学構造式を示す

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

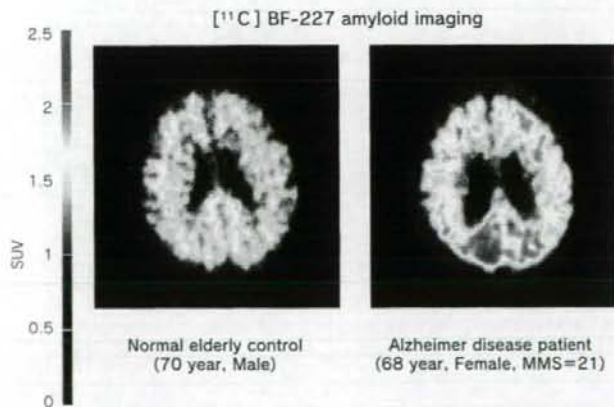


図3 東北大学での[<sup>11</sup>C]BF-227プローブを用いたヒト臨床試験成績

左は70歳男性の高齢者健康人、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、その進行を遅らせるような簡便なバイオマーカーを開発しておくことは、長期に及ぶ臨床治験では大きな意義を持つことが期待される。このような考えに立って米国で2005年から発案・開始された観察式臨床試験が、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) である<sup>8,9)</sup>。ADNIは米国、欧州、オーストラリアと本邦の世界4極で同一プロトコルを用いて実施される非ランダム化長期観察研究である。日本のADNI (J-ADNI) では、認知症医療に実績を持つ全国の30以上の施設の協力を予定し、その研究の統括責任者は、東京大学の岩坪威教授である。研究の目的は、①AD、MCI、正常高齢者において、MRIやPETなどの画像データの長期的変化に関する一定の基準値を作るための方法論を確立すること、②画像サロゲートマーカーの妥当性を証明するために臨床指標、心理検査、血液・脳脊髄液バイオマーカーを並行して収集すること、③AD根本治療薬 (disease-modifying drug) の治療効果を評価するための最良の方法を確立すること、の3点である。Optionとして、アミロイドイメージングが盛り込まれている。ADNIは2005年末、米国を代表するAD研究者であるJohn Trojanowski氏によって筆者(荒井哲行)や東京大学の

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

この会議はPIB特許を保有しているGeneral 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ADNIの患者登録は最終段階を迎え、脳脊髄液採取率は50%を超えている。詳細は、ADNIに関するウェブサイトを参照されたい<sup>10-12)</sup>。米国では、医師主導治験の一種であるADCS (Alzheimer's Disease Cooperative Study) を通して積み上げたノウハウを基盤にしてADNIを立ち上げた経緯があるが、日本にはこのADCSに相当する経験がないため、J-ADNIへの財政支援も含め今後多大な努力を覚悟せねばなるまい。しかし今こそ厚生労働省も学会も医師会も一緒に知恵を絞りJ-ADNIをどのように起動させ実りある成果を得るか真剣に考えるべき時であろうと思われる。

●参考文献

- 1) Tomita N, 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  
 先進薬方治療学講座 准教授  
 静岡県生まれ  
 東北大学大学院 医学研究科 博士課程修了  
 医学博士  
 専門は老年医学

工藤 幸司 くどう・ゆきつか  
 東北大学 先進医学研究機構  
 高度情報通信分野 教授  
 群馬県生まれ  
 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  
 専門は中核薬理学



## 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 $\beta$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ 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 $\beta$ シート構造に結合親和性を有する低分子化合物をポジトロン放出核種(<sup>11</sup>Cあるいは<sup>18</sup>F)で標識し, これをプローブとして用いる<sup>3)</sup>. 静脈から投与されたプローブが脳内へ移行し, 老人斑に選択的に結合して局所からの排出が遅延する性質を利用して, プローブの結合した老人斑の脳内濃度を計測する. これまでに, [<sup>18</sup>F]FDDNP, [<sup>11</sup>C]PIB, [<sup>11</sup>C]SB-13, [<sup>11</sup>C]BF-227などの複数のアミロイドイメージング用プローブが臨床応用されている. プローブの開発状況の詳細については本誌の工藤らの別稿を参照されたい. 本稿ではPIBとBF-227

<sup>1</sup>Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai: Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine 東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野 <sup>2</sup>Katsutoshi Furukawa, Hiroyuki Arai: Department of Geriatrics and Gerontology 同 老年病態学分野 <sup>3</sup>Yukitsuka Kudo: Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization (TUBERO) 東北大学先進医工学研究機構

のPET所見を中心に述べる。

## 2. PIB

### a. アルツハイマー病早期診断への応用

現在最も多くの施設で利用されているプローブは、<sup>11</sup>Cで標識されたPIB(正式名6OH-BTA-1)である。母化合物であるthioflavin Tと同様にAD脳内に蓄積した老人斑に選択的に結合する特性に加えて、高い脳血液関門透過性を有する<sup>4)</sup>。このPIBを用いてAD患者でPET検査を実施すると、大脳皮質領域を中心にPIBの顕著な集積が観察され、その集積分布はBraak and Braakが記載した老人斑の蓄積分布に一致する<sup>5,6)</sup>。更にMCIの約半数の症例でもAD患者と同様の高集積が観察される<sup>6,7)</sup>。これらの症例は既に老人斑の沈着が進行し、ADと同等の病理像を呈した‘AD発症予備群’と推測される。実際にMCIでPIB高集積を示した症例の多くがADに進行したとのpreliminaryな報告もあり、PIB-PETでMCIの予後予測ができる可能性は高い。

### b. 非アルツハイマー型変性認知症での所見

PIBの異常集積を示す疾患はADには限定されず、レビー小体型認知症(DLB)の多くの症例でも集積上昇を認める。ただし、この集積上昇がレビー小体の沈着を反映しているとは考えにくい。in vitroでの検討では、PIBの $\alpha$ シヌクレインとの結合性はA $\beta$ に比して低いとされている<sup>8)</sup>。DLBにおけるPIBの集積分布はAD患者とほぼ共通しているため、むしろ併存するA $\beta$ 蓄積病変を反映した変化と考えられる<sup>9)</sup>。一方、前頭側頭葉型認知症(FTD)などのタウオパチーでは正常な集積像を示し、ADとの鑑別に有用である。またPIBは神経原線維変化への結合性も低く<sup>9)</sup>、辺縁系への神経原線維変化の蓄積を主体とする認知症の検出力は低いと予想される。

### c. 発症前診断への応用は可能か

アミロイドイメージングに課された役割として、無症候例での老人斑沈着が検出可能か否かに注目が集まる。41人の認知機能正常例を対象とした検討<sup>10)</sup>では、うち4人でPIBの高集積が認められている。同症例では脳脊髄液中

A $\beta$ 42濃度の低下も併せて観察されており<sup>10)</sup>、症状発現前の老人斑沈着を反映している可能性が高い。このような集積が、良性(正常加齢の範囲内)のものか、悪性(ADへの進行を示唆する老人斑の病的沈着)のものかを見極めることは現時点では難しい。今後、PET検査実施例を長期にフォローアップすることにより、結論が下される。

もう1点検証する必要があるのは、PET画像が老人斑の蓄積分布を本当に忠実に反映しているか否かという点である。これには病理と画像の対比研究が求められよう。最近PIB-PETを施行した症例の剖検結果が報告されている<sup>11)</sup>。この症例は、DLBの臨床診断でありながら、生前のPET検査ではPIBの高集積が認められていた。病理でもDLBの診断が下されたが、A $\beta$ の病理としては脳アミロイドアンギオパチーが顕著であった。老人斑の沈着はびまん性老人斑を主体とした軽微な変化にとどまっており、本症例では脳血管アミロイドの存在がPIBの集積に大きく関与していると考えられる。したがって、アミロイドイメージングにおける異常集積例に対しては、老人斑以外へのプローブの結合の可能性も念頭に置いた慎重な解釈が求められる。

## 3. BF-227

著者らはベンズオキサゾール誘導体がアミロイドイメージング用プローブの候補化合物になり得ることを見だし<sup>12)</sup>、その最適化化合物であるBF-227の臨床的有用性を検証している。 [<sup>11</sup>C]BF-227投与後20-40分のPET画像を観察すると、AD患者では大脳皮質領域で [<sup>11</sup>C]BF-227の顕著な集積が確認できる(図1-a)。側頭葉におけるSUV対小脳比を算出すると、AD患者のほぼ全例で高値を示し、診断に有用である<sup>13)</sup>。更にSPM2ソフトウェアを用いて、健常者に比べてAD患者で有意な集積上昇のみられた脳領域を抽出した結果、側頭-頭頂葉領域を中心とする大脳皮質の広範な領域で集積上昇が確認された(図1-b)。このような集積分布は、病理学的研究で示されている neuritic plaque の



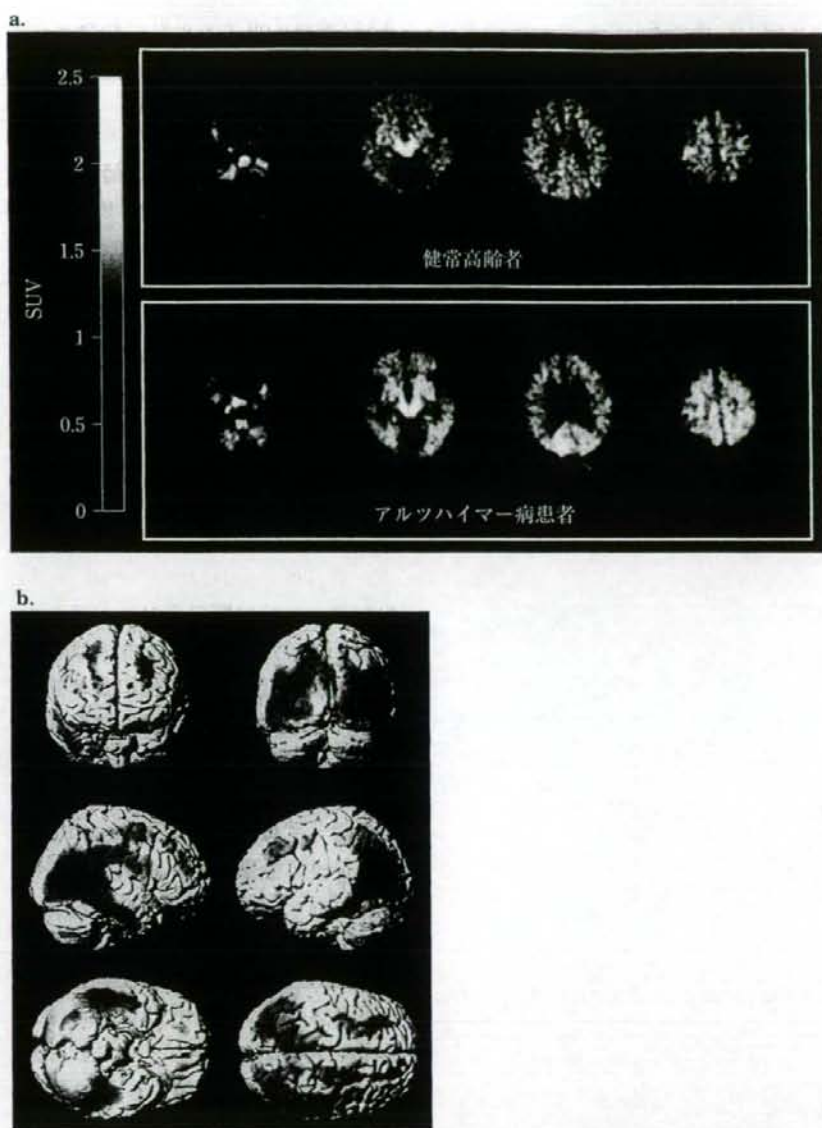


図1  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ 投与後20-40分のPET画像(a), アルツハイマー病患者での集積上昇部位(b)

沈着分布に近く、比較的成熟した老人斑の蓄積を反映しているものと推測される。

MCIでは、PIBと同様、半数以上の症例で大脳皮質領域での集積上昇が観察されているが、健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患者に比すれば相対的に軽度である。このことからMCI段階では、老人斑の脳内蓄積はまだ進行途上にあることが示唆される。

#### 4. $^{18}\text{F}$ 標識プローブの開発状況

現在、PIBやBF-227などは半減期20分の

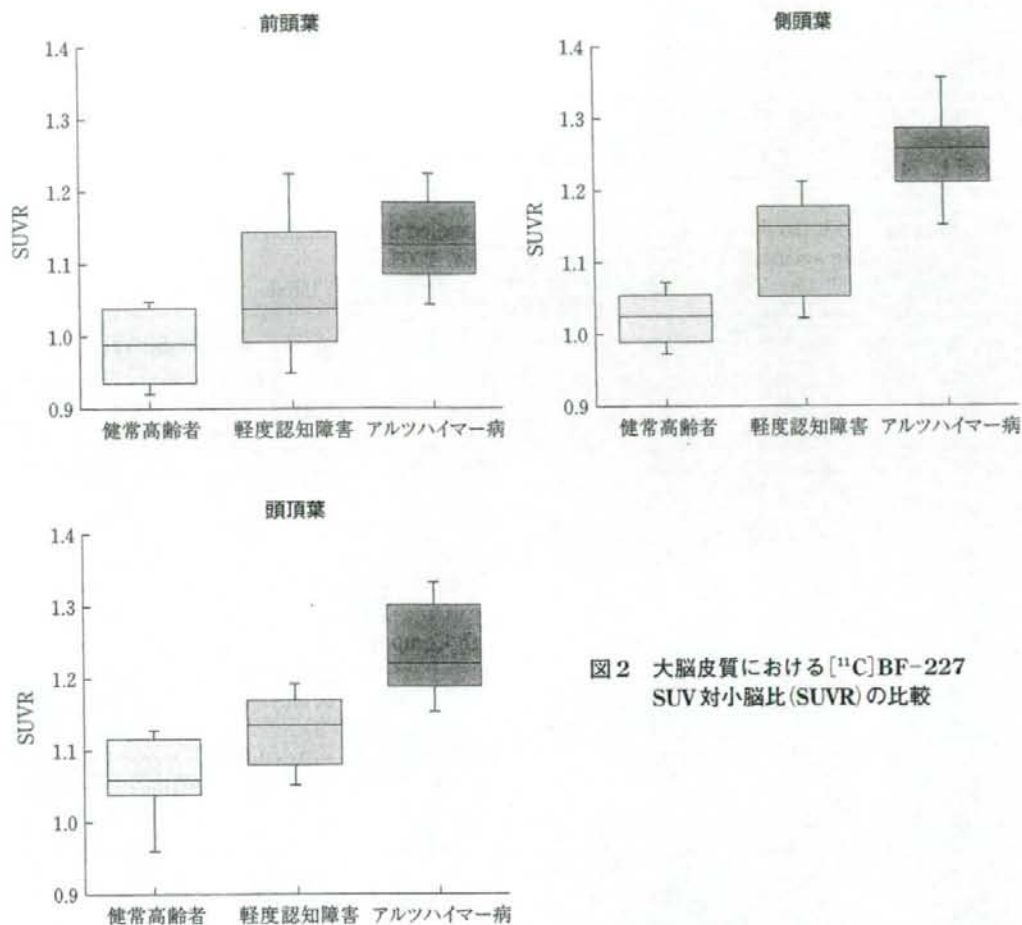


図2 大脳皮質における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  SUV対小脳比(SUVr)の比較

$^{11}\text{C}$ で標識されていることから、薬剤供給面での制約があり、検査実施可能な施設が限定されている。本検査の普及を図るには、放射性薬剤として供給できる $^{18}\text{F}$ (半減期110分)で標識したPETプローブ、ないしはSPECT用に $^{125}\text{I}$ (半減期13.2時間)で標識したプローブの実用化が望まれる。 $^{18}\text{F}$ 標識プローブとしては、FDDNPが既に実用化されているが<sup>14)</sup>、PIBなどと比べて、老人斑蓄積部位の非蓄積部位に対するコントラストが不良である。現在、PIB、SB-13の $^{18}\text{F}$ 標識体である $[^{18}\text{F}]\text{3'-F-PIB}$ 、 $[^{18}\text{F}]\text{AV1}$ の臨床評価が海外で進められており、良好な成績を収めている。著者らも新規 $^{18}\text{F}$ 標識プローブの臨床

評価へ向けて準備を進めており、PET診断用薬剤としての供給を目指している。

#### おわりに

アミロイドイメージング検査が広く普及すれば、今後多くの臨床施設で本検査が認知症の診断や治療評価のプロセスに組み込まれることになる。ただし、本検査が健常人のAD発症予測にどれほど信頼性の高い情報を提供できるのか、まだ十分なエビデンスが得られていない。今後、一般住民を対象とした大規模な長期フォローアップ研究を通じて、正常加齢と病的過程の線引きを行わねばならない。



## ■ 文 献

- 1) Chong MS, Sahadevan S: Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression. *Lancet Neurol* 4: 576-579, 2005.
- 2) Price JL, Morris JC: Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 45: 358-368, 1999.
- 3) Cai L, et al: Radioligand development for PET imaging of  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ )—current status. *Curr Med Chem* 14: 19-52, 2007.
- 4) Mathis CA, et al: Synthesis and evaluation of  $^{11}C$ -labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem* 46: 2740-2754, 2003.
- 5) Klunk WE, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004.
- 6) Rowe CC, et al: Imaging  $\beta$ -amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 68: 1718-1725, 2007.
- 7) Lopresti BJ, et al: Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* 46: 1959-1972, 2005.
- 8) Klunk WE, et al: The binding of 2-(4'-methylaminophenyl) benzothiazole to postmortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J Neurosci* 23: 2086-2092, 2003.
- 9) Mintun MA, et al: [ $^{11}C$ ]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 67: 446-452, 2006.
- 10) Fagan AM, et al: Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid  $A\beta_{42}$  in humans. *Ann Neurol* 59: 512-519, 2006.
- 11) Bacskai BJ, et al: Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch Neurol* 64: 431-434, 2007.
- 12) Okamura N, et al: Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J Neurosci* 24: 2535-2541, 2004.
- 13) Kudo Y, et al: 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 48: 553-561, 2007.
- 14) Small GW, et al: PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 355: 2652-2663, 2006.

## 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ないことが, 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

Aβ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、Aβないしは老人斑の空間的分布とは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長さ(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

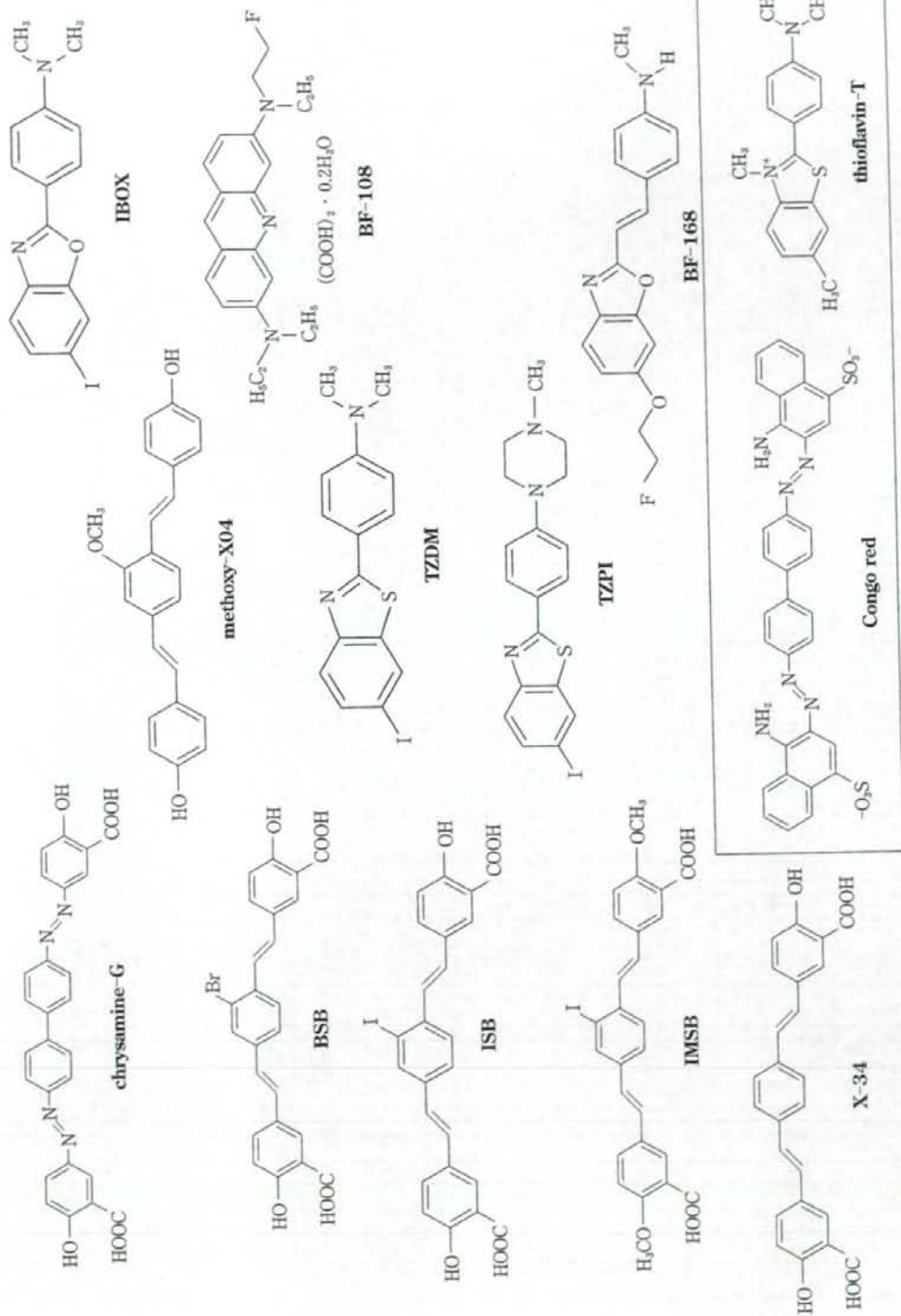


図1 アミロイドイメージング用に開発されたPETプローブ群



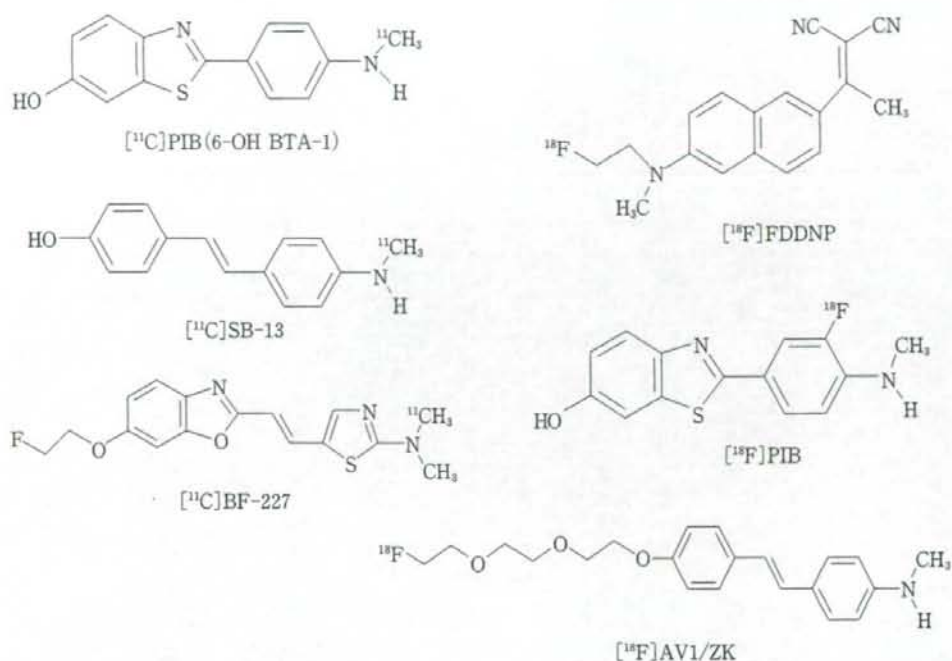


図2 臨床試験に供されたアミロイドイメージング用PETプローブ

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A $\beta$ 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A $\beta$ 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>12)</sup>、更にNIAD-4<sup>13)</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A $\beta$ に親和性を有するNIRFプローブを、脳内にA $\beta$ 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A $\beta$ とプローブとの結合が示唆される画像が観察された。

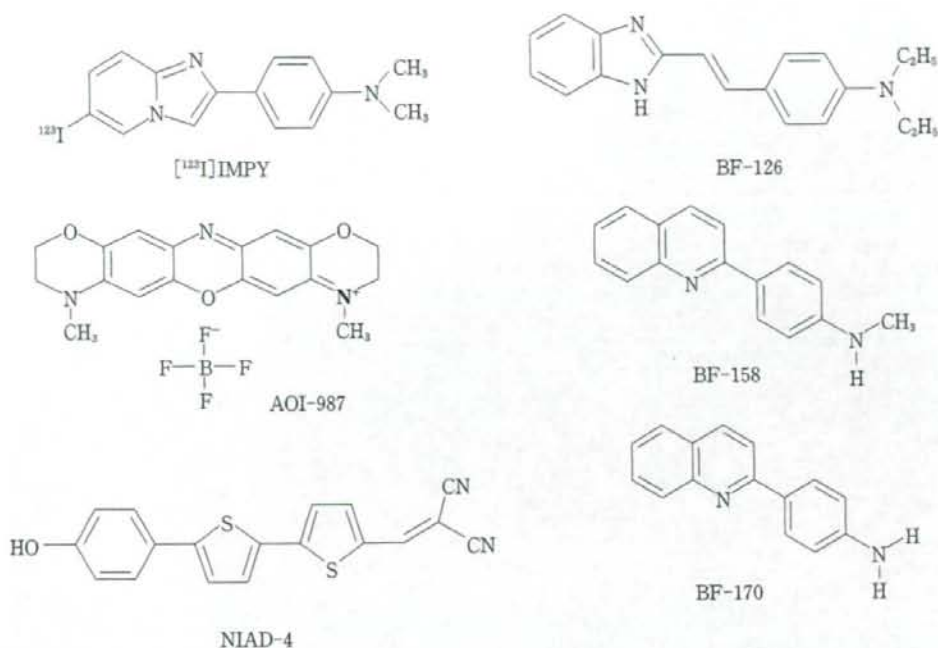


図3 アミロイドイメージング用に開発された SPECTプローブ (IMPY) および近赤外線蛍光 (NIRF) プローブ (AOI-987, NIAD-4), ならびにタウイメージング用に開発されたプローブ (BF-126, BF-158, BF-170)

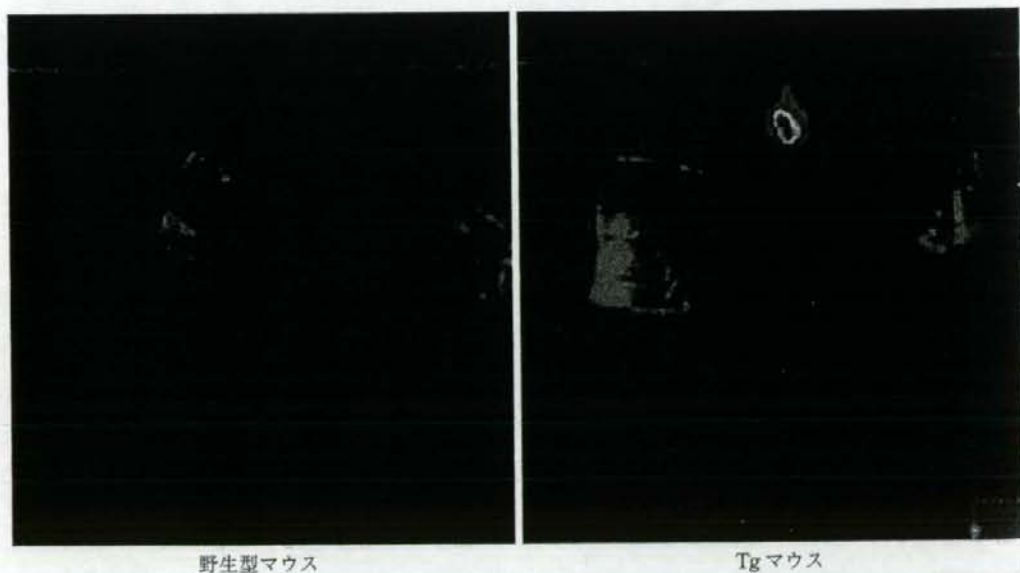


図4 Tg マウスに A $\beta$  親和性近赤外線蛍光 (NIRF) プローブを投与した際の蛍光イメージング

著者らが見いだした NIRF プローブを A $\beta$  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 A $\beta$  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 プロープ開発の難しさは、従来のアミロイドイメージング用プロープ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プ開発者を満足させるレベルにはなく、プロープ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 プロープ・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 プロープ・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 プロープ

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プ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プは著者らが見いだした化合物群 (BF-126, BF-158, BF-

170)<sup>10)</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 プロープ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

- 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 <sup>18</sup>F-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 [<sup>11</sup>C]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  $\beta$ -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.



## 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<sup>§</sup> 工藤幸司<sup>§</sup>

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 (neurotic 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 [<sup>11</sup>C] PIB のほか、[<sup>18</sup>F] FDDNP, [<sup>11</sup>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

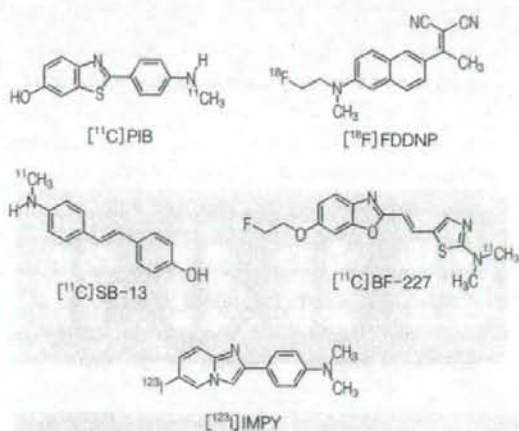


図 1. アミロイドイメージング用に開発されたプローブの化学構造式

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 [<sup>11</sup>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 [<sup>11</sup>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 へのコンパ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, § 東北大学先進理工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、 $A\beta$  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 と同様にテ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

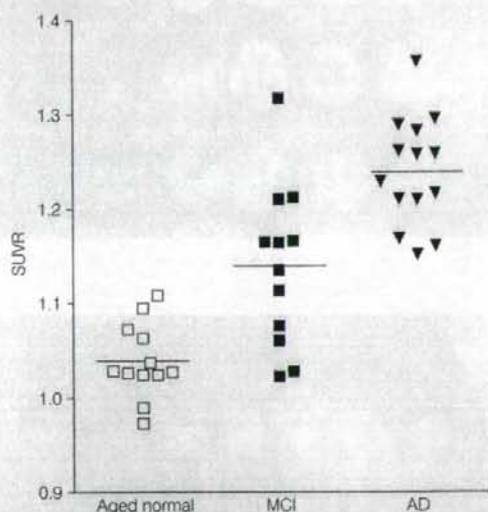


図 3. 健常高齢者 (Aged normal), 軽度認知障害 (MCI), アルツハイマー病患者 (AD) における  $[^{11}\text{C}]$  BF-227 側頭葉 SUV 対小脳比 (SUVR) の比較

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