

はコングレド、チオフラビンT、新しい疎水性の染色剤であるDDNP、ベンゾキサゾールを基本化合物として発展してきた^{1,3)}。これらの化合物の電荷をもった部分を除くことによって疎水性を高め、脳血液関門の透過性を良好にして*in vivo*イメージング剤としている。アミロイドイメージング剤の条件としては、血液脳関門を容易に通過すること、脳内で代謝されずに安定であること、末梢で代謝されても代謝産物が脳内に入らないこと、 $A\beta$ 線維との親和性が高いこと、*in vivo*で脳内において特異的結合と非特異的結合の比が高いことなどがあげられる。アミロイドイメージング剤の $A\beta$ (1-40)線維への結合部位にはいくつか異なる部位がある^{2,4,5)}。また脳内各種のアミロイド病変に対する結合性もアミロイドイメージング剤によって異なる。

次に臨床応用されているアミロイドイメージング剤の報告をまとめることにする。この中で最初に開発されたのは¹⁸F FDDNPである。

B. [¹⁸F] FDDNP PET

カルフォルニア大学のAgdeppaら⁶⁾はDDNPの誘導体に¹⁸F標識した¹⁸F FDDNPの結合特性を検討した。その結果、¹⁸F FDDNPは $A\beta$ (1-40)線維に対して高い親和性を持ち、ADの剖検脳ではコアをもった老人斑の他、びまん性老人斑にも強く結合し、それよりも弱い神経原線維変化にも結合することが示され、*in vivo*のアミロイドイメージング剤として有望であると考えられた。

Shoghi-Jadidら⁷⁾はAD9例、健常対照7例を対象として¹⁸F FDDNP PETを施行し、その結果を2002年に報告した。その結果、側頭葉内側(海馬、扁桃核、嗅内野)において¹⁸F FDDNPの最も高い貯留がみられた。側頭葉内側には神経原線維変化が多いことから、神経原線維

変化への結合を反映していると考えられた。さらにSmallら⁸⁾は83例を対象に¹⁸F FDDNP PETを施行した。これらの83例は記憶障害を主訴として来院し¹⁸F FDDNP PET研究への参加を希望した症例であり、認知機能テストの結果から25例がADと診断され、28例が軽度認知障害(MCI)と診断され、健常者は30例であった。その結果、¹⁸F FDDNP PETで大脳皮質の分布容積比は健常者で 1.07 ± 0.02 、MCI群において 1.12 ± 0.02 、AD群において 1.16 ± 0.01 であり、3群間にて有意な差を認めた($p < 0.001$)。このデータでは健常群とAD群はよく分離され、¹⁸F FDDNP PETのADの診断力は100%であった。しかし健常群とAD群との分布容積の平均値の差はわずか8%しかないことに注目すべきである。

C. [¹¹C] PIB

1. [¹¹C] PIBの開発

ピッツバーグ大学のKlunkとMathisらは10年以上にわたってコングレド誘導体、クリサミンG誘導体をアミロイドイメージング剤として検討したが、いずれも血液脳関門の透過性が不良であるために開発を断念した¹⁾。次にチオフラビンTの誘導体を検討した。この中で¹¹C 6-OH-BTA-1は $A\beta$ 線維への親和性も高く、*in vivo*で脳内移行性も良好で脳内の非特異的結合部位からの洗い出しも良好であることから優れたアミロイドイメージング剤と考えられた^{1,9)}。これは¹¹CピッツバーグコンパウンドB (PIB)と命名された¹⁰⁾。AD脳における検討では $A\beta$ の量に直線的に比例して³H PIB結合は増加することが示された¹¹⁾。しかし、多量に老人斑を発現するPS1/APPトランスジェニックマウスでは $A\beta$ の量に応じた³H PIB結合の増加はみられなかった¹¹⁾。この理由は不明であるがPS1/APPトランスジェニックマウスで出現する老人斑の性質がAD脳で

出現する老人斑の性質と異なることなどが原因として考えられる。PIBと類似化合物である $[^3\text{H}]$ BTA-1の病理脳への結合を調べた検討では、老人斑、アミロイドアンギオパシーと強く結合するが、神経原線維変化、Lewy小体とはほとんど結合しなかった¹²⁾。

Klunkらは米国において新規放射性薬剤の利用を開始するには膨大な薬剤の毒性データを求められることから米国のピッツバーグ大学で $[^{11}\text{C}]$ PIBの臨床利用を開始することを断念し、スウェーデンのウップサーラ大学のLångströmらと共同研究して $[^{11}\text{C}]$ PIBの臨床利用を開始した¹⁾。

2. Alzheimer 病、軽度認知障害における所見

Klunkら¹⁰⁾は軽症AD15例と健常対照9例を

対象として $[^{11}\text{C}]$ PIBと $[^{18}\text{F}]$ フルオロデオキシグルコース (FDG)を放射性薬剤として用いたPET検査を行い、その結果を2004年に報告した。AD群では健常対照群と比べて前頭葉において高い $[^{11}\text{C}]$ PIBの取り込み(静注後40分~60分)がみられ、健常者の1.94倍であった。その他、頭頂葉では1.71倍、側頭葉では1.52倍、後頭葉では1.54倍、線条体では1.76倍であった。白質、橋、小脳ではAD例と健常対照との間に差は認めなかった。大脳皮質、特に頭頂葉においてPIBの取り込みの高さとグルコース代謝の低下との間に相関がみられた。このようにAD例と健常者との間に $[^{11}\text{C}]$ PIBの取り込みにおいて著しい差がみられ本法の有用性が示された。

ピッツバーグ大学のグループは、その後ピッツバーグ大学で $[^{11}\text{C}]$ PIBの臨床研究を開始して脳内アミロイド結合の定量的測定法を検討し

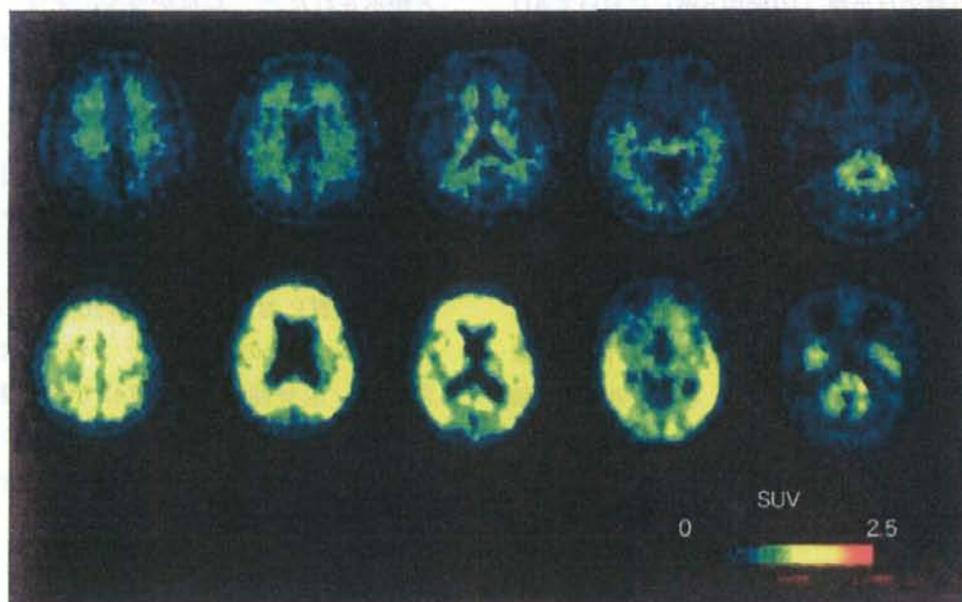


図1 $[^{11}\text{C}]$ PIB PETの画像

上段は58歳男性に $[^{11}\text{C}]$ PIBを静脈投与後40分~60分の画像である。Standardized uptake value (SUV)にて表示してある。白質、視床、脳幹にやや高い $[^{11}\text{C}]$ PIB結合がみられ、これは非特異的結合と考えられる。灰白質への $[^{11}\text{C}]$ PIB結合は低い。下段は70歳女性で軽度のAlzheimer病症例の画像である。大脳皮質に高い $[^{11}\text{C}]$ PIB結合がみられる。小脳皮質の $[^{11}\text{C}]$ PIB結合は低く、健常対照と同様である。放射線医学総合研究所において影像した。

た^{13,14)}。AD, MCI, 健常対照を対象として [¹¹C] PIB PETを行い、血漿入力関数を用いた3区画モデル解析, Logan グラフ解析, 小脳を参照領域として用いる簡便な simplified reference tissue method, 脳内各領域と小脳における取り込みの比を取る最も簡便な解析法を比較した。また測定時間についても [¹¹C] PIB 投与後60分間のデータで解析した結果と90分間のデータで解析した結果とを比較した。その結果, AD, MCI, 健常対照の小脳皮質の [¹¹C] PIB の取り込みは差がないことから小脳皮質を参照領域として用いることができること、動脈採血を省略した簡便な解析でも充分信頼性のある結果が得られること、60分間のデータの解析でも90分間のデータ解析の結果とほぼ同様な結果が得られることが示された。これ以降、他施設での臨床研究は簡便な解析法で行われるようになった。なお、この研究においてMCI群では半数(10例中5例)においてAD群と同様の高い [¹¹C] PIB 取り込み (PIB陽性) を示し、残りの半数(10例中5例)では健常者と同様の取り込み (PIB陰性) を示すことが示された。

ADにおける [¹¹C] PIB 結合増加の分布を統計画像上で表示する研究も進んでいる^{15,16)}。Kemppainenら¹⁵⁾はAD17例と健常対照11例の [¹¹C] PIB 投与60分から90分の脳内各領域の小脳との比を取り比較した。その結果、関心領域解析においてAD群の前頭皮質(健常対照と比較して+63%)、頭頂(+46%)、側頭皮質(+45%)、後部帯状回(+46%)、線条体(+33%)において有意な [¹¹C] PIB 結合の増加を認め、統計画像上も同部位で有意な [¹¹C] PIB 結合の増加を認めた。

Kemppainenら¹⁷⁾はamnesic MCIについても同様の方法で [¹¹C] PIB 結合の増加の分布を示している。MCIの13例と健常群14例との比較では、MCI群で前頭皮質(+39%)、後部帯状回(+

39%)、頭頂皮質(+31%)、外側側頭皮質(+28%)、被殻(+17%)、尾状核(+25%)において有意の増加を認めた。この増加の分布はADと同様であるが、増加率はAD群の2/3ほどにとどまっている。Forsbergらも同様の結果を得ており、MCI群21例の大脳皮質の [¹¹C] PIB 結合はAD群と健常群との中間の値をとることを報告している。

[¹¹C] PIB PETと [¹⁸F] FDG PETで測定した脳グルコース代謝、認知機能検査、髄液検査、MRIによる脳萎縮の進行速度などとの相関が検討されている。

[¹¹C] PIB 結合と脳グルコース代謝の低下とを比較した結果では、側頭と頭頂皮質では [¹¹C] PIB 結合が高くなるほど脳グルコース代謝が低下するが、前頭皮質では [¹¹C] PIB 結合は高いが、グルコース代謝の低下は軽度であり相関しないことが示された¹⁹⁾。したがって、少なくとも前頭葉では老人斑の形成が直接的に神経細胞の機能低下には結びつかないと考えられる。

脳グルコース代謝の低下と認知機能テストの結果はよい相関を示すが、大脳皮質の [¹¹C] PIB 結合の増加とは認知機能テストの中のごく一部が相関をもつだけである¹⁹⁾。

大脳皮質における [¹¹C] PIB 結合の増加と脳脊髄液のAβ42の低下とは、きわめてよい相関を示す²⁰⁾。脳脊髄液中のAβ42がPIB陽性例で低いのは、老人斑が可溶性のAβ42を脳内に溜め込む場となり、可溶性のAβ42が脳脊髄液中に流れ出るのを妨げるためと考えられる。

大脳皮質における [¹¹C] PIB 結合の増加とMRIで測定された全脳の萎縮の進行率との間には相関がみられる²¹⁾。これはADにおけるアミロイド仮説を支持する結果と考えられる。

最初に [¹¹C] PIB PETを開始したウップサーラ大学のグループは、AD16例の2年間における変化を報告した²²⁾。彼らは [¹¹C] PIB PETによ

るアミロイドの沈着については2回の検査において有意な変化を認めなかった。一方、同時に測定した [^{18}F] FDG PETでは2年間に約20%の脳グルコース代謝減少がみられた。 [^{11}C] PIB PETで測定されるアミロイド沈着はADの初期段階でプラトーに達し、それ以上は増加しないと考えられた。

Mintunら²³⁾は20歳~86歳までの健常者41名とAD10例を対象として [^{11}C] PIB PETを行った。解析には小脳を参照領域としたLoganグラフ解析を用いた。その結果、健常者の4例においてAD群と同等の大脳皮質の [^{11}C] PIBの取り込みがみられた症例があった。これらの4症例の [^{11}C] PIB結合の分布はAD群と同様であった。これらの4症例はMCIの前駆状態とも考えられ、今後の経過観察が重要である。

遺伝性ADについて [^{11}C] PIB PETの興味深い所見が報告されている。Klunkら²⁴⁾はプレセニリン-1の変異遺伝子保因者では線条体に発症前から高いアミロイド沈着があることを示した。これらの症例ではParkinson症状などはみられないことから、線条体におけるアミロイド沈着の臨床的意義は不明である。

3. 前頭側頭型認知症, Lewy小体型認知症, プリオン病

Rabinoviciら²⁵⁾は前頭側頭葉変性 (FTLD) 12例, AD7例において [^{11}C] PIB PETを施行し, ADと前頭側頭葉変性の鑑別における [^{11}C] PIB PETの有用性を検討した。その結果, AD例では全例でPIB陽性であった。FTLD12例中8例ではPIB陰性であったが, 4例ではPIB陽性であった。PIB陽性であるFTLDが擬陽性である, FTLDとADの両方の病理をもつ, ADでFTLDと同様の病理分布を示しているなどの可能性があり, 今後の病理学的検討が必要であると結論された。

一方, Roweら²⁶⁾は健常対照27例, MCI9例,

AD17例, DLB10例, FTD6例 に [^{11}C] PIB PETを行った。このうちFTD6例の全例においてPIB陰性であったことを報告している。また, DLB10例の中ほとんどの症例がPIB陽性であったと報告している。

[^{11}C] PIB PETを行ってから死亡した症例の剖検報告がされた²⁷⁾。症例はDLBと診断された76歳男性であり, [^{11}C] PIB PETでは大脳皮質連合野に広汎に [^{11}C] PIB結合の増加がみられた。この症例は [^{11}C] PIB PETから3カ月後に死亡した。剖検にてDLBと診断が確認された。A β の病理としては両側の重度のアミロイドアンギオパシー, 中等度のびまん性老人斑がみられるが, コアをもった老人斑はまれであった。以上から, [^{11}C] PIB PETでみられた [^{11}C] PIB結合の増加は主としてアミロイドアンギオパシーを反映した所見と考えられた。

Boxerら²⁸⁾はプリオン蛋白遺伝子に6回のオクタペプチドの繰返しをもつ若年発症の認知症の兄弟例において1例には [^{11}C] PIB PETを施行し, 1例では [^{18}F] FDDNP PETを施行した。その結果, [^{11}C] PIB PETは陰性であったが, [^{18}F] FDDNP PETではAD群と健常群との中間の大脳皮質における結合を示した。プリオンのアミロイドに対してFDDNPの方がPIBよりも結合親和性が高いことを示唆する結果と考えられる。

D. その他のアミロイドイメージング剤

SB-13はコンゴレッドの誘導体として分類されるが, 実際の構造はPIBに近い。トロント大学のVerhoeffら²⁹⁾はAD5例, 健常者6例において [^{11}C] SB-13と [^{11}C] PIBを用いたPETを行い, 両イメージング剤の脳内動態を比較した。その結果, 両イメージング剤は類似した脳内動態をとり, AD例では前頭皮質, 側頭葉後部から頭頂葉下部の連合野において高い結合がみられた。しかし,

[¹¹C] PIBの方が [¹¹C] SB-13よりもADと健常者との差が大きかった。

Kudoら³⁰⁾はベンゾキサゾール誘導体の検討を進め、[¹¹C] BF227を臨床用の放射性薬剤として開発した。最近、AD10例、健常者11例において [¹¹C] BF227を投与して60分間の脳内動態を測定した結果を報告した。AD群では健常対照と比べて大脳皮質全般、特に外側側頭皮質で最も [¹¹C] BF227結合が高かった(健常高齢者で 1.15 ± 0.23 , AD群 1.38 ± 0.30)。統計画像を用いた検討では、側頭皮質後部、頭頂皮質から後頭皮質にかけて有意に高い集積がみられた。この分布は [¹¹C] PIBを用いた場合には前頭皮質、頭頂皮質に高い集積がみられることとは異なる分布である。このように分布が異なる理由としてKudoら³⁰⁾は [¹¹C] BF227が [¹¹C] PIBよりは密な老人斑に優先的に結合するためではないかと考察した。

¹¹Cは半減期20.3分であるので、サイクロトンを所有している施設でしか利用できない。¹⁸Fは半減期110分であり、放射薬剤メーカーが生産して配給することも可能となる。さらに¹²³Iは半減期13時間であり、単一フォトン断層撮影法(SPECT)で撮像できるのでさらに広い臨床利用が可能となる。こうした理由から¹⁸F標識製剤、¹²³I標識製剤の開発が注目されている。

[¹⁸F] AV1/ZKは、SB-13の類似化合物である。Roweら³¹⁾は [¹⁸F] AV1/ZKをAD5例、健常者5例に静脈投与し、大脳皮質と小脳皮質の分布容積の比はAD群で 1.84 ± 0.20 であり、健常群では 1.3 ± 0.17 と有意な差(+41%)がみられたと報告した。

[¹²³I] IMPYは、PIBと同様にチオフラビン誘導体であり、SPECT用に開発されたアミロイドイメージング剤である。AD8例、健常者7例で [¹²³I] IMPY静注し90分間の脳内放射能をSPECTで撮像したところ、大脳皮質と小脳の分布容積比

はAD群で1.25(+18%)であり、健常者で1.06であったことが報告されている³²⁾。

E. MRIによるアミロイドイメージング

アミロイドイメージング剤に安定同位元素である¹⁹Fを標識して高磁場MRIで老人斑を描出しようという試みがある。Higuchiら³³⁾はコングレット誘導体のBSBの臭素を¹⁹Fで置き換えたFSBを合成した。これをトランスジェニックマウス(Tg2576)に静脈投与し、¹⁹F MRIと¹H MRIを組み合わせて撮像してAβ斑の描出に成功した。しかし、この方法ではFSBを大量に投与しないとAβ斑を描出することができず、このままではヒトへの応用は難しい。

一方、最近Nakadaら³⁴⁾は7テスラの高磁場MRIを用いてイメージング剤を用いずに直接的にAD患者の老人斑の描出に成功したと報告した。

F. 神経伝達物質系

[¹²³I] 5IA-85380は $\alpha 4\beta 2$ ニコチン酸受容体に対するSPECT用の放射性薬剤である。O'Brienら³⁵⁾は、AD16例、健常高齢者16例に [¹²³I] 5IA-85380 SPECTを施行し、AD群で前頭皮質、線条体、右の側頭葉内側、橋において有意な $\alpha 4\beta 2$ ニコチン酸受容体結合の低下を認めた。

[¹⁸F] MPPFは5-HT_{1A}受容体に対するPET用の放射性薬剤である。Kepeら³⁶⁾はAD8例、健常高齢者6例に [¹⁸F] MPPF PETを施行し、両側の海馬、縫線核で低下していること、この低下が大脳皮質のグルコース代謝の低下と関連し、 [¹⁸F] FDDNP結合の増加と関連することを示した。

末梢性ベンゾジアゼピン受容体は、活性化されたミクログリアのミトコンドリアに発現すること

から、活性化ミクログリアの指標とされている。 $[^{11}\text{C}]$ (R) PK11195は末梢性ベンゾジアゼピン受容体に特異的に結合するPET用の放射性薬剤である。2001年にCagninら³⁷⁾はADにおける $[^{11}\text{C}]$ (R) PK11195結合の増加を示した。最近、 $[^{11}\text{C}]$ (R) PK11195に比べて*in vivo*で数倍も末梢性ベンゾジアゼピン受容体に対する特異的結合の割合が高い $[^{11}\text{C}]$ DAA1106が開発された³⁸⁾。今後のAD研究への応用が期待される。

むすび

アミロイドイメージングは急速に進歩をとげ、臨床の有用性が確立されてきた。抗アミロイド薬の開発も進んでおり、近い将来、ADの早期診断、早期治療が現実のものとなる可能性も高いと考えられる。今後、神経原線維変化、Lewy小体に対する特異的リガンドの開発が期待される。これらのリガンドの組み合わせによって認知症の病態がさらに明らかになり、鑑別診断、病期も明らかになることが期待される。

AD治療薬の発展も踏まえて米国ではAD200例、MCI400例、健常者200例の計800例を対象として、PET、MRI、脳脊髄液、血液バイオマーカー、神経心理学的検査によって2~3年間経過観察しようというAlzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) が進行しつつある。本邦でも計600例を対象とした同様な研究 (J-ADNI) が今年中にも開始される予定である。

文献

- 1) Mathis CA, Wang Y, Klunk WE. Imaging beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles in the aging human brain. *Curr Pharm Des.* 2004; 10: 1469-92.
- 2) Lockhart A. Imaging Alzheimer's disease pathology: one target, many ligands. *Drug Discov Today.* 2006; 11: 1093-9.
- 3) Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H, et al. Styrylbenzoxazole derivatives for *in vivo* imaging of amyloid plaques in the brain. *J Neurosci.* 2004; 24: 2535-41.
- 4) Ye L, Morgenstern JL, Gee AD, et al. Delineation of positron emission tomography imaging agent binding sites on beta-amyloid peptide fibrils. *J Biol Chem.* 2005; 280: 23599-604.
- 5) Lockhart A, Ye L, Judd DB, 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.* 2005; 280: 7677-84.
- 6) Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, et al. Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkyl-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for β -amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2001; 21: RC189.
- 7) 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's disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2002; 10: 24-35.
- 8) Small GW, Kepe V, Ercoli LM, et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2652-63.
- 9) Mathis CA, Wang Y, Holt DP, et al. Synthesis and evaluation of ^{11}C -labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem.* 2003; 46: 2740-54.
- 10) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol.* 2004; 55: 306-19.
- 11) Klunk WE, Lopresti BJ, Ikonovic MD, et al. Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-B reflects the amount of amyloid- β in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain. *J Neurosci.* 2005; 25: 10598-606.
- 12) Klunk WE, Wang Y, Huang G, et al. The binding of 2-(4'-methylaminophenyl)benzothiazole to postmortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J Neurosci.* 2003; 23: 2086-92.
- 13) Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, et al. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh compound-B. *J*

- Cereb Blood Flow Metab. 2005; 25: 1528-47.
- 14) Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, et al. Simplified quantification of Pittsburgh compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med*. 2005; 46: 1959-72.
 - 15) Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, et al. Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [¹¹C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology*. 2006; 67: 1575-80.
 - 16) Ziolkowski SK, Weissfeld LA, Klunk WE, et al. Evaluation of voxel-based methods for the statistical analysis of PIB PET amyloid imaging studies in Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2006; 33: 94-102.
 - 17) Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, et al. PET amyloid ligand [¹¹C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007; 68: 1603-6.
 - 18) Forsberg A, Engler H, Almkvist O, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2007; [Epub ahead of print].
 - 19) Edison P, Archer HA, Hinz R, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; 68: 501-8.
 - 20) Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol*. 2006; 59: 512-9.
 - 21) Archer HA, Edison P, Brooks DJ, et al. Amyloid load and cerebral atrophy in Alzheimer's disease: an ¹¹C-PIB positron emission tomography study. *Ann Neurol*. 2006; 60: 145-7.
 - 22) Engler H, Forsberg A, Almkvist O, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*. 2006; 129: 2856-66.
 - 23) Mintun MA, LaRossa GN, Sheline YI, et al. [¹¹C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*. 2006; 67: 446-52.
 - 24) Klunk WE, Price JC, Mathis CA, et al. Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. *J Neurosci*. 2007; 27: 6174-84.
 - 25) Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, et al. ¹¹C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and fronto-temporal lobar degeneration. *Neurology*. 2007; 68: 1205-12.
 - 26) Rowe CC, Ackermann U, Gong SJ, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*. 2007; 68: 1718-25.
 - 27) Bacskai BJ, Frosch MP, Freeman SH, et al. Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch Neurol*. 2007; 64: 431-4.
 - 28) Boxer AL, Rabinovici GD, Kepe V, et al. Amyloid imaging in distinguishing atypical prion disease from Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; 69: 283-90.
 - 29) Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S, et al. *In vivo* imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [¹¹C]SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004; 12: 584-95.
 - 30) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, et al. 2-(2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]-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: 553-61.
 - 31) Rowe CC, Ng S, Mulligan RS, et al. Initial results from human studies of a novel F-18 PET ligand for brain beta-amyloid imaging. *Alz Dement*. 2007; 3 (suppl 2): S173.
 - 32) Marek K, Jennings D, Tamagnan G, et al. [¹²³I]IMPY imaging in Alzheimer's disease and healthy controls. *Alz Dement*. 2007; 3 (suppl 2): S112.
 - 33) Higuchi M, Iwata N, Matsuba Y, et al. ¹⁹F and ¹H MRI detection of amyloid β plaques *in vivo*. *Nature Neurosci*. 2005; 8: 527-33.
 - 34) Nakada T, Matsuzawa H, Igarashi H, et al. Direct visualization of senile plaques of patients *in vivo* by magnetic resonance microscopy on a 7T clinical system. *Neurology*. 2007; 68 (Suppl 1), A98.
 - 35) O'Brien JT, Colloby SJ, Pakrasi S, et al. Alpha4beta2 nicotinic receptor status in Alzheimer's disease using [¹²³I]-5IA-85380 single-photon-emission computed tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 356-62.
 - 36) Kepe V, Barrio JR, Huang SC, et al. Serotonin 1A receptors in the living brain of Alzheimer's disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;

- 103: 702-7.
- 37) Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, et al. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet*. 2001; 358: 461-7.
- 38) Ikoma Y, Yasuno F, Ito H, et al. Quantitative analysis for estimating binding potential of the peripheral benzodiazepine receptor with [¹¹C]DAA1106. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007; 27: 173-84.

III. 臨 床 編

アルツハイマー病の診断

画像検査

PET

尾内康臣

Key words : アルツハイマー病, PET, 代謝, シナプス活動, ミクログリア

はじめに

光工学技術の産物である positron emission tomography (PET) は、21 世紀に入りもはや研究道具としてではなく臨床診断装置として認識されるようになった。高い分解能と定量性を有し、生体内元素標識トレーサーを利用できる点で、生体の機能的側面を詳細に描出してくれる先端技術となっている。特にエネルギー代謝活性を反映する¹⁸F 標識の deoxyglucose (¹⁸FDG) を用いた検査は、癌の早期発見・評価に不可欠な検査として PET ファーストというキャッチフレーズも付けられるほど癌診療に受け入れられ、保険診療を獲得するまでとなった。しかし、数多くの認知症に関する PET 論文はありながら、日本では認知症への保険適用がまだ認められていない。PET 診断を支持するエビデンスが乏しいことや治療薬の寡少さが保険診療へのハードルとなっていると予想される。

本稿では、PET の画像作製の過程を略述し、アルツハイマー病への臨床および研究的側面での PET の応用について述べる。

1. PET の画像的特徴

a. PET 原理と検出器

PET で利用される陽電子 (ポジトロン) は正の電荷をもった電子であり、原子の陽電子崩壊で放出される。この陽電子崩壊は、安定した核種よりも中性子の少ない不安定核種で起こり、陽子はポジトロンを放出して中性子に変わる。放出されたポジトロンは物質中をごく短い距離だけ飛行して運動エネルギーを失って、近傍の電子と結合し消滅する。このとき、511 keV のエネルギーをもつ 180 度方向に放射する一対の γ 線が生じる。この正反対方向に放出される一対の γ 線を被写体の周囲に配列された検出器でカウントする。この検出器は γ 線のエネルギーを吸収し発光するシンチレーター (蛍光体、主にゲルマニウム酸ビスマスが使用される) とその発光量を電気信号に変換する光電子増倍管から構成される。

b. PET 装置, PET 撮像

PET 装置の基本的な性能は、検出感度、分解能、計数率特性、有効視野径、散乱成分などである。図 1 は浜松ホトニクス製の PET カメラである。24 リングの検出器配列をもった装置固有分解能が 2.8 mm の装置で、47 スライス

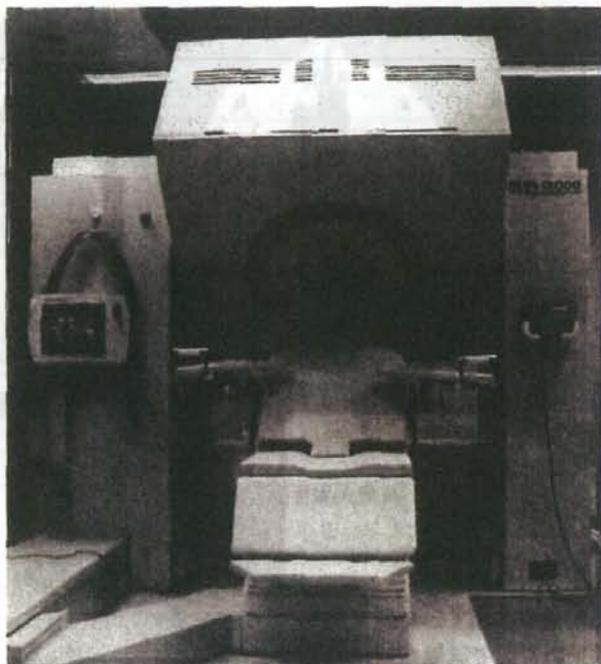


図1 頭部専用PETカメラ

層画像を計測できる。このような頭部専用PETカメラは世界でも希少で、現在ではPETにCT部分が付いたPET-CTのカメラが主流であり、PET撮像部のみからなるカメラは消滅しつつある。脳の機能情報の定量化を試みる場合、連続撮像を想定していないPET-CTカメラは不向きである。ガンPET検診ブームの功罪ともいえよう。PET-CTではなくPETでの撮像には次の3つの撮像を行い、画像が作製される。通常 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ の校正用線源を用いて、検出器感度分布を知るためにブランク撮像を、 γ 線の体内吸収補正にトランスミッション撮像を行う。次に放射性薬剤投与後のエミッション撮像である。

c. 生体画像の定量性と定量値の算出

生体の機能量を絶対値表示するときにはトレーサーの投与量や動脈血の放射エネルギーの経時的データが必要となる。部分容積効果は画像の定量性を劣化させる要因となるが、分解能の良い装置を使用するか、MRIなどの形態画像情報で処理してその効果を軽減させるしかない。画像のもつ定量値の算出には、トレーサーに応じた脳

内外の分布分画を考えたコンパートメント解析から求める。

2. 脳循環代謝のPET画像

a. ^{15}O ガス-PET

アルツハイマー病に対するPETを使った研究は1980年代から盛んに行われるようになった。先述した定量的方法で動脈採血を行って脳局所の血流値や酸素代謝量を算出すると、側頭葉から頭頂葉の血流や酸素代謝が低下していることがわかった¹⁾。この側頭頭頂領域はアルツハイマー病の脳循環代謝画像の特徴的な所見と考えられ、脳血流SPECTでもこの領域の低下が診断補助のメルクマールとしてとらえられるようになった。

b. ^{18}F FDG-PET

ブドウ糖代謝でも基本的には同様に側頭頭頂領域の低下がアルツハイマー病で示される²⁾。病理学的にはアルツハイマー病では海馬近傍の嗅内野から神経原線維変化が生じる³⁾と報告されており、海馬の代謝を調べることも重

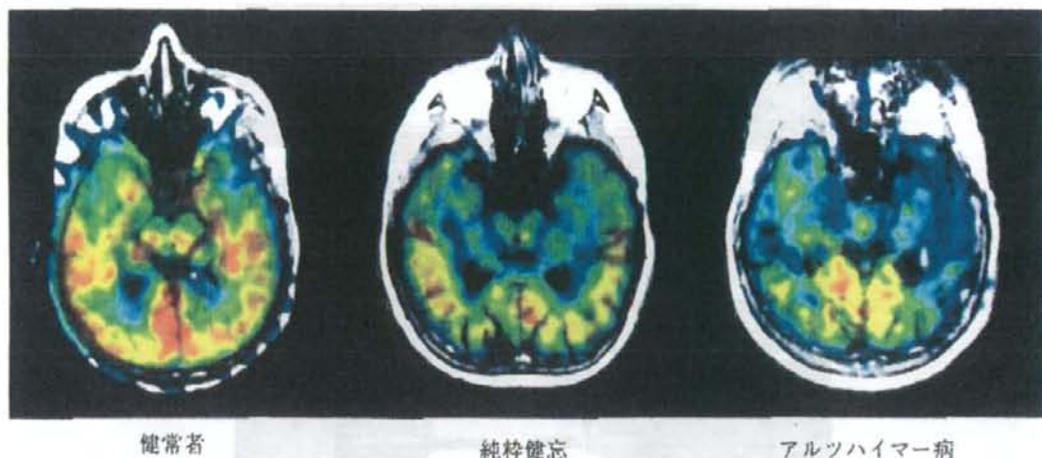


図2 海馬長軸断面のPET画像

要である。

初期のPETカメラは解像度が悪く、海馬を調べることは部分容積効果の影響で困難だった。著者らは以前、高解像度の可変式PETガントリーを用いて、海馬長軸面に合わせてPET撮像を行い、リスライスなどの画像後処理を施行することなく、認知症と記銘力障害のブドウ糖代謝を初めて定量的に測定した¹⁾。

その結果、図2に示すように、健常者の海馬体と扁桃体のブドウ糖代謝率は側頭葉外側皮質の20%低下を示し外側大脳皮質よりも低く、海馬体各部のブドウ糖代謝率には有意差はなかった。一方、純粋健忘患者では、海馬頭部と扁桃体、側頭頭頂皮質でブドウ糖代謝率が有意に低下していた。更に早期から中等期のアルツハイマー病患者では、海馬全体と外側側頭葉と頭頂葉で高度な低下を示していた。

このことから、純粋健忘では海馬頭部の代謝がより強く低下し、記銘力障害の発現に海馬頭部の機能低下が重要であり、アルツハイマー病では記銘力障害に加え、大脳辺縁系から側頭頭頂皮質の広範な代謝の障害が特徴的であることが推察できた。

側頭頭頂皮質でのブドウ糖代謝の低下は酸素代謝の低下よりも大きいことがわかり、これら投射領域のシナプス活動の低下を示唆していると考えられている²⁾。¹⁸F-FDGを用いたPETはア

ルツハイマー病と他の認知症との鑑別診断に非常に役立っており、臨床に欠かすことのできない診断技術となっている。

c. 脳循環代謝PETと統計処理画像

1990年代になってPETの脳画像を三次元的に描出する画像解析技術が現れ、病変の検出を統計学的に処理しようという考え方が広まった。その中で、3D-SSPという画像解析ソフトを使うとアルツハイマー病の初期では嗅内野皮質と密接に関連する後帯状回で代謝異常が現れることが報告され³⁾、SPECTやPET画像の統計画像解析では後帯状回や隣接する楔前皮質の異常が初期アルツハイマー病を示唆する所見と考えられている(図3-a, statistical parametric mapping (SPM)を用いて解析、糖代謝が低下している領域、健常者との比較)。このSPMを使ってアルツハイマー病患者の糖代謝と酸素代謝の変化の関連性を調べたところ、後帯状回ではブドウ糖代謝と酸素代謝の低下に有意な差はなかったが、頭頂葉や側頭葉皮質でより糖代謝の低下が示され、これらの領域のシナプス活動が低下していることが示唆された(図3-b)⁴⁾。統計画像解析手法を使うことで、脳領域での変化をより詳細に評価できるメリットがある。

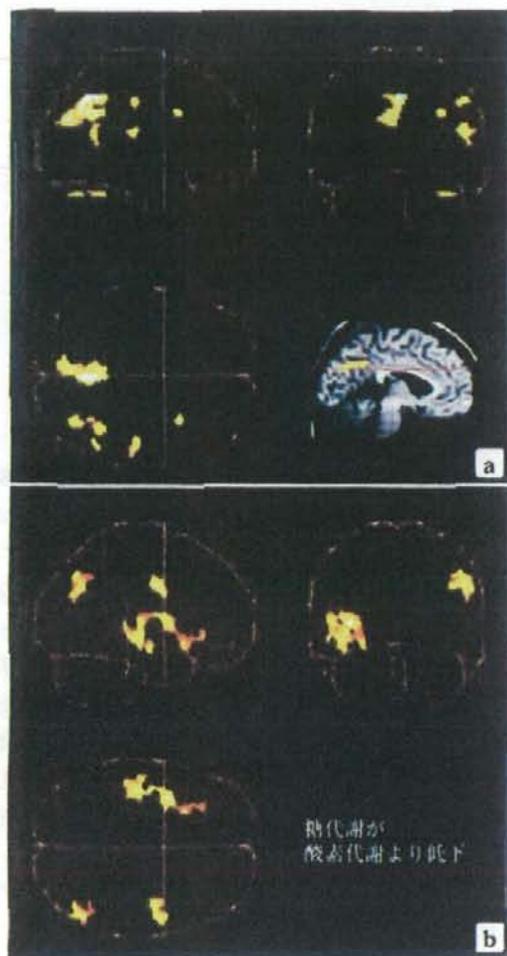


図3 SPMを用いた画像解析

3. 神経炎症のPET画像—活性ミクログリアPET—

アルツハイマー病では、老人斑の周囲には多くのサイトカインが産生され、アミロイド前駆体蛋白を刺激して、アミロイド β 蛋白の産生を促す。同時にアミロイド β 蛋白はミクログリアなどからTNF- α やNOなどの炎症性物質の産生を促し、細胞障害が連続する⁹⁾。脳血管閥門が破綻し細胞外免疫組織が流入して炎症を起こす脳炎や血管障害などと異なり、アルツハイマー病などの変性疾患では、脳内ミクログリアが重要な免疫応答細胞として機能している。

活性化したミクログリアには末梢性ベンゾジ

アゼピン受容体結合部位が多く発現していて、その結合部位に選択的に結合するトレーサー(¹¹C-PK11195)を用いることで*in vivo*で活性化ミクログリアの発現を評価できる^{9,10)}。アルツハイマー病では病理学的変化が生じている側頭葉や頭頂葉、後帯状回で¹¹C-PK11195の結合が上昇することが報告され¹¹⁾、病理学的変化が生じるときには神経炎症が関係していることが示された。

これまでの死後脳研究から*in vivo*イメージングに代わることで、アルツハイマー病のPET研究は、今後、アルツハイマー病患者の脳内でのアミロイドとミクログリア活性の関係が検討されていくものと考えられる。

4. 脳賦活研究のPET画像

安静時のアルツハイマー病の病態については様々検討されているが、アルツハイマー病患者が考えているときは、健常者とは脳活動が異なるのだろうか？ これまでのアルツハイマー病患者の脳賦活研究から、前頭前野が認知課題遂行に重要であると指摘された^{12,13)}。著者らはMMSEスコアが平均18.4点でADASが24.2、CDRが0.9のアルツハイマー病患者で、安静時の局所脳エネルギー代謝と計算課題遂行で反応する脳領域との関係を調べた。計算課題遂行として、健常者には3桁数字から7ずつの連続引き算を、患者は小さい2桁数字から2あるいは3ずつの連続引き算をしてもらおうと、健常者では左角回や外背側前頭前野、小脳が賦活されるが、アルツハイマー病患者では、運動前野が賦活した。この運動前野の活動は頭頂葉内側領域の前楔状回のエネルギー代謝と逆相関を示していた。アルツハイマー病患者の全般的認知機能の低下は前楔状回・後帯状回の代謝の低下と相関していた。

このような認知障害がある患者では、計算課題遂行中に前頭前野、特に運動前野が代償的に賦活することがわかった。したがって、頭頂葉の後方内側皮質と前頭前野に代償性機能連関があることが示唆され、アルツハイマー病患者は思考活動を行うときに前頭前野を盛んに使って



■ : アルツハイマー病 ■ : 健常者

図4 計算課題遂行中の神経活動の賦活領域

処理していることが推察された(図4)。

5. アミロイドのPET画像

これまで死後脳でしかとらえられなかった病理学的変化を生体で間接的にとらえられるようになったが、この画像法もその一つである。アルツハイマー病患者の脳に蓄積するアミロイド β 蛋白の2次構造 β シートを認識する化合物を使ったイメージングが盛んに行われるようになった。詳細は他稿に記述されているので参照されたい。

6. 受容体のPET画像

アルツハイマー病ではグルタミン酸系やコリン系をはじめ、多くの神経伝達物質系に異常がある。*in vivo*でこれらの神経系を画像化するときにもPETが活躍する。

例えばコリンエステラーゼ活性をイメージングすることでアルツハイマー病のコリン系機能の異常を調べたり、ドパミン系トレーサーを使うことで潜在的なパーキンソン病のcomorbidityを検出することなどができる。更に精神疾患との鑑別にも受容体PETは役立つかもしれない。臨床的に、アルツハイマー病の発症には初期段階でうつ症状などの精神症状が先行することや、アルツハイマー病の病期の進行とともに幻覚や妄想などの精神症状が出現することはよく知られている。

セロトニン・トランスポーター密度の加齢変化を調べると前頭葉眼窩部皮質や大脳基底核で低下することがわかり、加齢に伴いセロトニン神経の皮質投射系の機能低下が生じやすくなっていることが示唆された(投稿準備中)。preliminaryではあるが、3人のアルツハイマー病患者のセロトニン・トランスポーター密度は更に低下していたことから、青斑核はあまり変化しないと考えられているアルツハイマー病でも、セロトニン神経機能が異常を示す、あるいは密度が低下している患者ほど精神症状が出やすいのではないかと想像される。今後の研究が待たれる。

おわりに

アルツハイマー病におけるPET研究についてPETの基礎から応用までを概説した。現在アルツハイマー病のPET研究は、これまでの¹⁸F-DGの組織代謝面を非特異的に画像化する方法から、アルツハイマー病の病因物質や神経伝達物質系を標的とする特異的画像化というよりピンポイントな画像化が主流になりつつある。これらの研究は単に画像化が終点であってはならず、治療薬の開発も含め、すべては人類の健康に供するものでなければならない。今後もますますアルツハイマー病患者に福音となるようなPETの応用が望まれる。

■ 文 献

- 1) Frackowiak RS, et al: Regional cerebral oxygen supply and utilization in dementia. A clinical and physiological study with oxygen-15 and positron tomography. *Brain* 104: 753-778, 1981.
- 2) Foster NL, et al: Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology* 33: 961-965, 1983.
- 3) Braak H, Braak E: On areas of transition between entorhinal allocortex and temporal isocortex in the human brain. Normal morphology and lamina-specific pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 68: 325-332, 1985.
- 4) Ouchi Y, et al: Altered glucose metabolism in the hippocampal head in memory impairment. *Neurology* 51: 136-142, 1998.
- 5) Fukuyama H, et al: Altered cerebral energy metabolism in Alzheimer's disease: a PET study. *J Nucl Med* 35: 1-6, 1994.
- 6) Minoshima S, et al: Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* 344: 895, 1994.
- 7) 尾内康臣ほか: Alzheimer病における脳エネルギー代謝の異常と関連する脳領域について. *脳循環代謝* 9: 112-113, 1997.
- 8) Meda L, et al: Activation of microglial cells by beta-amyloid protein and interferon-gamma. *Nature* 374: 647-650, 1995.
- 9) Banati RB, et al: The peripheral benzodiazepine binding site in the brain in multiple sclerosis: quantitative in vivo imaging of microglia as a measure of disease activity. *Brain* 123: 2321-2337, 2000.
- 10) Ouchi Y, et al: Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 57: 168-175, 2005.
- 11) Cagnin A, et al: In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 358: 461-467, 2001.
- 12) Gould RL, et al: Brain mechanisms of successful compensation during learning in Alzheimer disease. *Neurology* 67: 1011-1017, 2006.
- 13) Ouchi Y, et al: Activation in the premotor cortex during mental calculation in patients with Alzheimer's disease: relevance of reduction in posterior cingulate metabolism. *Neuroimage* 22: 155-163, 2004.

Alzheimer病の早期画像診断

——発症前診断をめざして

Early diagnosis of Alzheimer disease by SPECT, PET and MRI

百瀬 敏光

Toshimitsu MOMOSE

東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線医学講座核医学分野

◎Alzheimer 病発症機構の分子レベルの解明と治療法の進歩により、早期診断の重要性が強調されている。Alzheimer 病のもっとも初期に現れる病理変化は老人斑と考えられ、その主成分である β -アミロイド凝集体の画像化は、 β シート構造に親和性のある Thioflavin 誘導体などの放射性標識化合物により可能となってきた。このアミロイドイメージングは、発症前の変化をもっとも早期にとらえることのできる検査法として注目を集めている。老人斑の蓄積とその後の神経原線維変化の進展に伴い、シナプス活動性の低下、引き続き神経細胞の脱落による脳萎縮が進行すると考えられ、その時点で、糖代謝を測定する FDG-PET や脳血流 SPECT、さらに MRI を用いた容積測定法が病態の推移を評価するうえで重要性をもつと考えられる。本稿においては Alzheimer 病の早期診断に重要と考えられる画像診断法を紹介し、その位置づけ、今後の展開について述べる。



Alzheimer病, FDG-PET, アミロイドイメージング, SPECT, VBM

Alzheimer 病は記憶力障害・記憶障害を中核とし、失語、失見当識、構成障害、抽象概念の障害、判断力障害、性格変化などを伴い、高次脳機能が進行性に低下する疾患である。病理学的には、老人斑、神経原線維変化、神経細胞脱落を認め、進行とともに脳萎縮を認める。Alzheimer 病の診断は、臨床症状、知能・心理学的検査、家族や周囲の人たちからの詳細な病歴の聴取、さらに画像検査、血液生化学的検査などを参考にして総合的になされる。ある程度経過を観察し、進行した段階での Alzheimer 病の診断は比較的容易ではあるが、発症初期段階での診断はかならずしも容易ではない。Alzheimer 病は記憶力障害やうつ状態などで発症することが多く、こうした症状は Alzheimer 病以外の疾患や、正常な加齢性変化としても現れることがある。現時点で、Alzheimer 病を確実に診断できる検査法はなく、最終的診断は病理像によってなされる。Alzheimer 病に限らず、変性疾患による認知症の早期診断においては、慢性硬膜下血腫、脳腫瘍、脳梗塞、正常圧水頭症など外科手

術や、生活習慣の改善、内科的治療により治癒または症状の改善が可能な器質的病変を、通常の頭部 CT または MRI 検査により除外しておく必要がある。ただし、これらの疾患があっても、その部位や程度に見合わない高次脳機能障害が存在すれば、変性疾患の可能性について考慮し、さらに精査する必要がある。Alzheimer 病の最終診断はあくまで病理診断であるが、より客観的に診断していくために画像診断の果たす役割は大きい。その背景には、コンピュータの進歩による新しい画像診断技術の開発、普及がある。

本稿においては Alzheimer 病の早期診断に重要と考えられる画像診断法を紹介し、その位置づけ、今後の展開について述べる。

脳形態・脳容積変化の画像化：VBM

加齢とともに脳容積は徐々に減少し、萎縮として表現される。MRI の高速三次元収集法の開発により、短時間に灰白質と白質の良好なコントラストを有する脳全体の容積画像を得ることができ

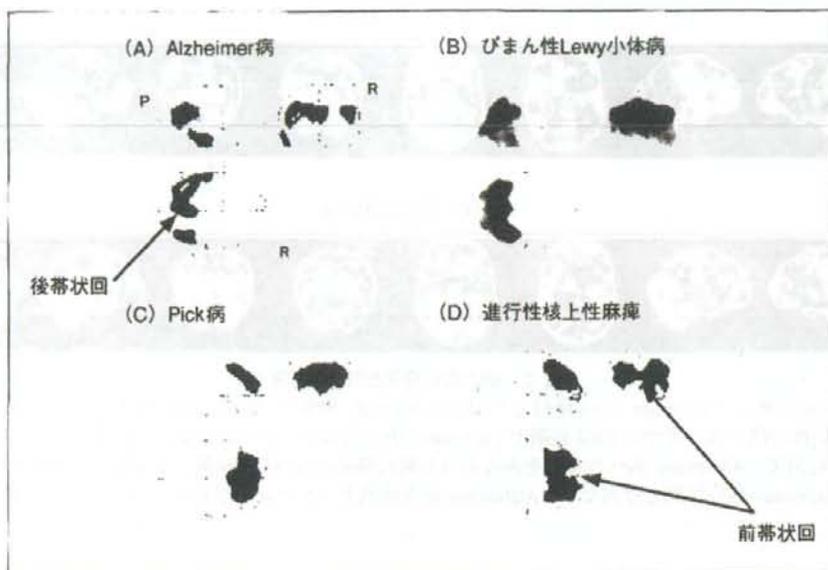


図 1 SPMを用いて解析したAlzheimer病軽症例の脳血流低下域
後方連合野と後帯状回に有意な血流低下域を認める(A)、Lewy小体型認知症(B)、
Pick病(C)、進行性核上性麻痺例(D)の血流低下パターンとは異なっている。

ようになった。これにより灰白質、白質、脳脊髄液を自動的に抽出することが可能になり、分割抽出された灰白質成分の画像を標準脳に形態変換したうえで平滑化し、灰白質濃度を用いて統計画像解析を行うことで、局所の容積変化を定量的に評価し、萎縮の部位および程度を自動的に評価できるようになった。こうした一連のプロセスをコンピュータを用いて自動的に行うシステムのひとつが、当初 $H_2^{15}O$ -PET の脳賦活試験(activation study)解析用にイギリスのハマースミス病院で開発された SPM(statistical parametric mapping)である。このような脳容積変化の解析法を voxel-based morphometry(VBM)とよんでいる。正常の加齢ではシルビウス裂周辺領域と中心溝周辺域での萎縮がめだってくるが、扁桃や海馬などの側頭葉内側域は相対的には容積減少は少ない。一方、Alzheimer病患者では、初期から扁桃および海馬、海馬傍回など側頭葉内側域での容積減少がみられ、側頭葉内側部から萎縮がはじまることがわかってきた。進行例では側頭葉皮質、頭頂葉皮質、後帯状回から楔前部の容積減少がめだってくる。軽度認知機能障害(mild cognitive impairment : MCI)例では、すでに海馬と帯状回および側頭葉皮質に萎縮が及んでいるとの報告もある。

脳血流SPECT

^{123}I -IMP, ^{99m}Tc -ECD, ^{99m}Tc -HMPAO の 3 種類の脳血流測定用放射性トレーサーが使われている。いずれのトレーサーを用いても、軽度から中等度の Alzheimer 病例において頭頂葉、側頭葉連合野の血流低下をとらえることができる。進行例ではさらに、前頭葉連合野および側頭葉内側部の血流低下を認める。中心溝周辺領域にある第一次運動感覚中枢、後頭葉内側域の第一次視覚領、側頭葉平面にある第一次聴覚中枢など、いずれも第一中枢の血流はかなり病期が進行しても相対的に保たれる。また、線条体、視床、小脳、脳幹の血流も比較的保たれる。近年、脳血流 SPECT 画像を標準脳に画像変換し、脳形態を標準化したうえで局所の脳血流分布の変化を統計的に解析するシステムが臨床現場に導入されている。その代表が SPM や 3D-SSP などであるが、これらの手法を用いることにより早期の軽度血流低下や、視覚的には評価しづらい部位の血流変化を安定して鋭敏にとらえることができるようになった(図 1)。それにより発症早期に、脳後方内側面にある後帯状回~楔前部に血流低下があることも判明した。脳血流 SPECT 上、側頭葉連合野、頭頂葉連合野、後帯状回の血流低下は Alzheimer 病の脳血流

(A) MCI→AD移行例



(B) MCI非進行例



図 2 MCIの脳血流SPECT画像

A: MCI 例で後に Alzheimer 病へ移行した症例の脳血流 SPECT 画像。3D-SSP 処理を行っている。Alzheimer 病移行例では、すでに MCI 段階で Alzheimer 病血流低下パターンを呈している。

B: MCI 症例で、Alzheimer 病への移行をみなかった例の脳血流 SPECT 画像。A 同様、3D-SSP 処理を行っている。Alzheimer 病移行例とは異なり、Alzheimer 病血流低下パターンを呈していない。

SPECT でもっとも早期に検出できる変化である。脳機能には正常でもかなりの個人差があるため、長谷川式簡易痴呆スケール(HDS-R)や Mini-Mental State Examination(MMSE)において 27 点以上あっても、上記部位に血流低下が検出されることがある。こうしたレベルの脳機能低下は MCI といわれる状態であるが、MCI は大きく、今後 Alzheimer 病のように高次脳機能が徐々に進行していく群とほとんど変化しないで推移する群に分けることができる。脳血流 SPECT は、MCI のなかから Alzheimer 病に進行していく群と、そうでない群をある程度区別できると考えられる(図 2)。その際、もっとも重要な所見は、側頭葉、頭頂葉の外側皮質連合野の低下である。

FDG-PET

[¹⁸F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose(FDG)は、ブドウ糖の 2 位の水酸基をポジトロン核種である [¹⁸F] で置き換えたブドウ糖類似化合物である。投与された FDG は、ブドウ糖と同様にグルコーストランスポーターにより血液中から脳組織へ取り込まれ、解糖系の第 1 段階の酵素でかつ律速酵素でもあるヘキソキナーゼによりリン酸化を受ける。リン酸化された FDG は FDG-6-リン酸となるが、その後第 2 段階の酵素であるイソメラーゼの基質とはならず、脱リン酸化反応もきわめて緩徐であるため、脳内に蓄積されていく。この FDG の蓄積量を画像化することにより、脳局所のブドウ糖代謝を反映した画像を得ることができる。

ウ糖代謝を反映した画像を得ることができる。

脳はブドウ糖を唯一のエネルギー源として、解糖および酸化的リン酸化により必要なエネルギーを得ている。脳ブドウ糖代謝の多くはシナプス活動に関連したエネルギー代謝として利用されるため、FDG-PET は局所のシナプス活動の変化を鋭敏にとらえることのできる検査法である。Alzheimer 病においては神経細胞の脱落に先立ち、シナプスの機能低下が起こるため、脳萎縮を検出する以前に FDG-PET により脳機能低下部位を検出できる。

おおむね、糖代謝と血流は coupling しているため、FDG-PET と脳血流 SPECT はほぼ同様の情報を提供すると考えられるが、病変部の低下程度は血流よりも糖代謝のほうがより大きく、FDG-PET のほうがより鋭敏な検査法であると考えられる。Alzheimer 病の早期および進行例における FDG-PET 画像は、前述した脳血流 SPECT 画像と同様の所見を呈する。

ただし、PET は SPECT に比べ、分解能は優れており、シナプス活動をより直接反映する糖代謝を測定できることから、早期診断には FDG-PET のほうが有利であると考えられる。

β-アミロイドイメージング

Alzheimer 病の早期診断においては、脳内の老人斑の蓄積と神経原線維変化を画像化することが重要であると考えられる。これらは神経細胞脱落が

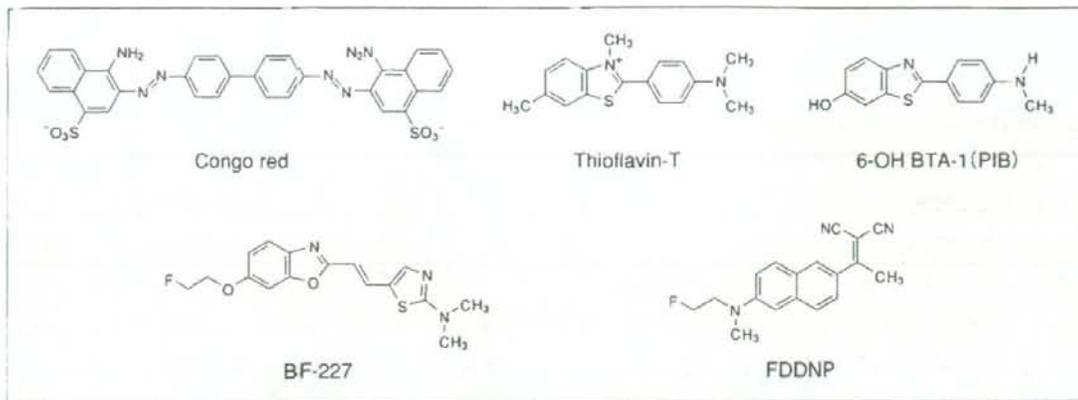


図 3 アミロイドイメージング用化合物の化学構造

生じるよりかなり以前から生じており、また、老人斑においては実際の臨床症状が現れるより 10 年ないし 20 年以上前から蓄積されはじめていると考えられているからである。老人斑と神経原線維変化はそれぞれ、アミロイドβペプチド(Aβ)とリン酸化タウ蛋白が異常に蓄積してアミロイド線維を形成した病変である。アミロイド線維は、蛋白やペプチドが分子内あるいは分子間においてβシート構造を呈することが特徴で、このβシート構造に親和性を有する化合物を探索することでアミロイドを画像化できると考えられる。これまで脳内に蓄積したアミロイドの病理組織診断用に Congo red および Thioflavin 誘導体などの蛍光染色剤が用いられてきたが、これらの類似構造を有し、血液脳関門を通過しやすい化合物を開発し、それらのポジトロン放出核種 (¹¹C, ¹⁸F など) や単一光子放出核種 (¹²³I, ^{99m}Tc など) で標識できれば、*in vivo* imaging が可能となる。現在、すでに *in vivo* イメージング用に開発され、実際に臨床利用されている候補化合物として以下の 3 つがある。各化合物の化学構造を図 3 に示す。

1. N-methyl-¹¹C-2-(4'-methylamino-phenyl 9-6-hydroxy-benzothiazole (¹¹C-6-OH-BTA-1 : ¹¹C-PIB)

Thioflavin-T 誘導体で、現在世界中でもっとも広く利用されている Aβ 診断用標識化合物である。Thioflavin-T 自体は 4 級アミンで電荷を有するため、血液脳関門 (BBB) を通過しにくい。そのため、この部分を中性化し、アニリン部位に結合するメチル基の数を減らし分子量を小さくしたものであ

る。ベンゾチアゾール基に結合するメチル基を省き、ヒドロキシ基に置き換えた 6-OH-BTA-1 の ¹¹C 標識化合物がいわゆる PIB である。脳への速やかな移行と洗い出しがみられ、アミロイド蓄積部位で、クリアランスが低下し、貯留する性質をもつ。北ヨーロッパで最初に臨床利用され、現在、アメリカ、日本でも臨床利用されはじめている。老人斑に特異性の高い親和性を有しているが、老人斑がそれほど蓄積しないことが知られている視床、脳幹、白質にも集積がみられ、非特異的結合が存在することが指摘されている。

2. 2-(2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl] ethenyl 9-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole (BF-227)

国内の (株)ピーエフ研究所から東北大学へ引き継がれ開発された化合物で、Thioflavin-T を中性化しさらにベンゾチアゾール部位の S を O に置換したベンゾキサゾール化合物である。すでに東北大学で臨床利用がはじまっている。老人斑に、より特異性の高い親和性を有している化合物である。PIB 同様、視床、脳幹にも集積が高く、脂溶性が高いことが、これらの非特異的結合に関連しているのではと推測されている。

PIB, BF-227 とともに Alzheimer 病患者において大脳皮質連合野での集積が示されているが、後帯状回から楔前部の集積は PIB のほうが BF に比べ明瞭である。この差は、両トレーサーのブランク性状の違いに対する、親和性の差を反映しているとも考えられ、PIB が immature plaque を含め結合するのに対し、BF-227 は mature plaque のみに結合

しているのかもしれない。

3. 2-(1-[6-[(2-[¹⁸F]fluoroethyl) (methyl) amino]-2-naphthyl] ethylidene) malononitril (FDDNP)

アメリカ UCLA で開発されたアミロイドへ高い親和性を示す脂溶性化合物である。老人斑だけでなく、神経原線維変化にも親和性があると考えられており、神経原線維変化が老人斑に遅れて生じることを考えると、発症後の病気の進行過程を評価するうえでは上記2者よりも優れている可能性がある。実際に MCI 患者ではすでに PIB, BF-227 で高い集積がみられている例があり、病期の進行と集積程度がかならずしも相関しない。一方、FDDNP では症状の進行と集積程度が相関することが示されており、発症後の進行度の把握には FDDNP が、一方、発症前からの早期診断には PIB, BF-227 が適しているのではと考えられている。

Alzheimer病のMCI段階、発症前段階での各種画像診断の役割

Alzheimer 病のもっとも初期に現れる病理変化は老人斑と考えられており、発症前の変化をもっとも早期にとらえられる検査法はアミロイドイメージングであろう。その後、シナプスでの機能障害が出現する時期には臨床症状が出現していると考えられ、発症後もっとも早期に異常を検出できる方法は FDG-PET であると思われる。また、発症早期に嗅内野など側頭葉内側部で起こる萎縮を、MRI による VBM で検出できると考えられる。その後の病期の進行状況は、FDG-PET や脳血流 SPECT, MRI を用いてモニターできる。PET および SPECT は、さらに塩酸ドネペジルや早期から

の環境設定、行動療法などの効果がある程度評価できるものと思われる。また、アミロイドの蓄積を抑制したり除去できる薬剤の開発が進めば、アミロイドイメージング用製剤が重要なバイオマーカーとして利用できる可能性がある。今後は細胞内に存在する神経原線維変化の主成分であるリン酸化タウ蛋白を特異的に画像化できる診断薬の開発と、これらの各種放射性標識化合物を用いた脳血流 SPECT, FDG-PET, MRI, アミロイドイメージングを臨床にいかに関与させ、診療に生かしていくかを大規模共同研究などにより明らかにしていく必要がある。

文献

- 1) Ng, S. et al. : *J. Nucl. Med.*, **48** : 547-552, 2007.
- 2) Silverman, D. H. et al. : *JAMA*, **286** : 2120-2127, 2001.
- 3) Klunk, W. E. et al. : *Ann. Neurol.*, **55** : 306-319, 2004.
- 4) Kudo, Y. et al. : *J. Nucl. Med.*, **48** : 553-561, 2007.
- 5) Shoghi-Jadid, K. et al. : *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **10** : 24-35, 2002.
- 6) Agdeppa, E. D. et al. : *Neuroscience*, **117** : 723-730, 2003.
- 7) Korf, E. S. et al. : *Neurology*, **63** : 94-100, 2004.
- 8) Petersen, R. C. et al. : *Arch. Neurol.*, **63** : 665-672, 2006.
- 9) Small, G. W. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **355** : 2652-2663, 2006.
- 10) Kemppainen, N. M. et al. : *Neurology*, **68** : 1603-1606, 2007.
- 11) Rabinovici, G. D. et al. : *Neurology*, **68** : 1205-1212, 2007.
- 12) Engler, H. et al. : *Brain*, **129**(Pt11) : 2856-2866, 2006.
- 13) Burton, E. J. et al. : *Brain*, **127** : 791-800, 2004.
- 14) Burton, E. J. et al. : *NeuroImage*, **17** : 618-630, 2002.
- 15) Ashburner, J. and Friston, K. J. : *NeuroImage*, **11** : 805-821, 2000.
- 16) Karas, G. B. et al. : *NeuroImage*, **18** : 895-907, 2003.

トラックセッション1 認知症前駆ステージ、早期認知症の診断スキルアップを考える

MCI の画像診断を考える

— PIB-PET による画像診断の将来 —

石井賢二

抄 録

アミロイドイメージングは、アルツハイマー病の原因と考えられているアミロイドβの脳内蓄積を非侵襲的に画像化することのできる技術である。アミロイドβ蓄積を修飾する作用をもつ根本治療薬の開発実用化とあわせ、今後のアルツハイマー病早期診断、治療効果の判定、病態理解のうえで中核となる診断技術として期待されている。本稿ではその概要を紹介し、現状と展望について述べる。

Key words: アルツハイマー病, アミロイドβ, PET, PIB, BF-227

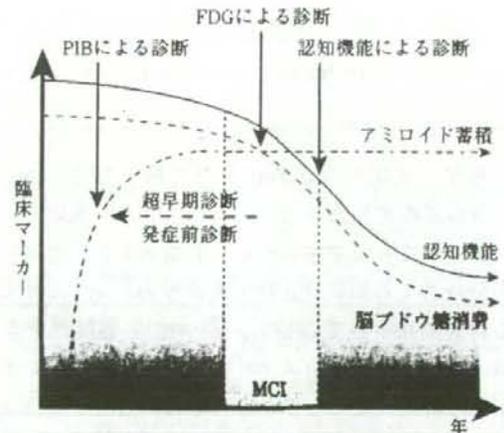
I. アルツハイマー病とアミロイド仮説

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) は老年者に発症する認知症のなか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 (amyloid β peptide; Aβ) の蓄積がADの最も上流に位置する根本的原因であることがほぼ確立した。Aβの蓄積はAD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の蓄積を阻止したり、すでに蓄積したAβを除去する作用をもつ薬物が、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。脳内のAβ蓄積を画像化することができれば、ADを早期あるいは発症前に診断することができるとともに、Aβ蓄積を阻止する治療薬の治療適応判定、治療効果判定を客観的に行うことができる」と期待される (図1)。このようななかで、開発されたのがアミロイドイメージングの技術で

ある。

II. アミロイドイメージングの概要

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活かしたPETで



アルツハイマー病の進展を示す概念図。アミロイド蓄積が脳の機能低下や萎縮に先行する。このため、アミロイドイメージングはアルツハイマー病の最も早期を診断できる可能性がある。

図1 アミロイド蓄積とアルツハイマー病の進展

Kenji Ishii: 東京都老人総合研究所附属診療所
〒173-0022 東京都板橋区仲町1-1