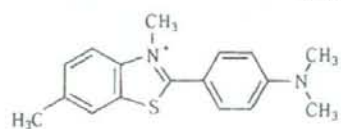
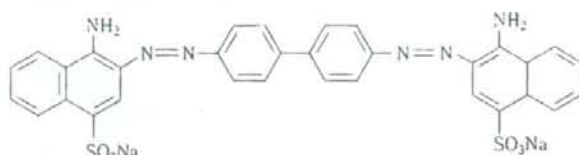


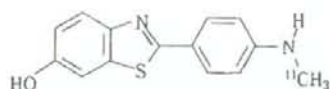
Amyloid Probes for Human PET/SPECT Study



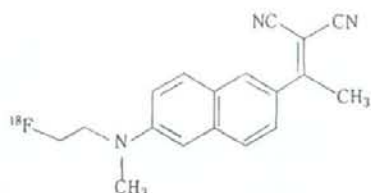
Thioflavin-T



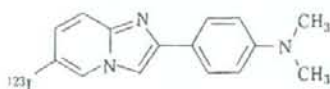
Congo Red



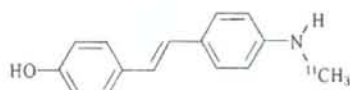
¹¹C-PIB



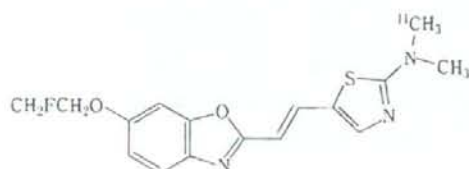
¹⁸F-FDDNP



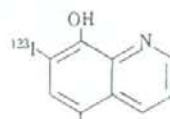
¹²³I-IMPY



¹¹C-SB-13



¹¹C-BF-227



¹²³I-QC

いずれもコンゴレッドかチオフラビン誘導体である。

図2 これまで臨床使用が報告された代表的なアミロイドイメージング製剤

いち早く実用的な診断法として確立した。PET用診断薬の候補物質は、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を出発点とする類似化合物のなかから、 $A\beta$ に対する特異的結合性を保持し、かつ血液・脳関門を容易に通過する物質をスクリーニングすることでまず得られる。このなかから、さらに適度な集積量と、結合・解離の時間変化を有するものを選び出し、放射性同位元素で標識することで、PET検査のプロープとすることができる(図2)。2002年以来 UCLA¹¹⁾やピッツバーグ大学¹²⁾、トロント

大学・ペンシルバニア大学により相次いで実用的プロープが提案された。これらのなかで、ピッツバーグ大学の開発した Pittsburgh Compound-B (PIB) が集積の特異性や感度のよさで現在のところ最も優れており、2008年7月現在、国内の5施設を含む世界の40数施設で臨床研究が進行中である。またわが国ではBF研究所で開発されたプロープ(BFコンパウンド)の臨床研究が東北大学を中心に行われている¹³⁾。

Ⅲ. アミロイドイメージングによる AD 早期診断

AD 患者の脳の連合野では 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⁹⁾が報告したのに引き続き、軽度認知障害 (mild cognitive impairment; 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 Price ら¹⁰⁾により報告され注目を集めた。後に AD に移行した MCI 症例を検討すると、アミロイド集積は MCI の時点ですでにほぼプラトーに近いレベルに達しており、その後認知機能低下、血流代謝低下、脳萎縮が進行していくことがわかった。MIC 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 から最終的に AD に convert すると予想されている比率とはほぼ一致する。

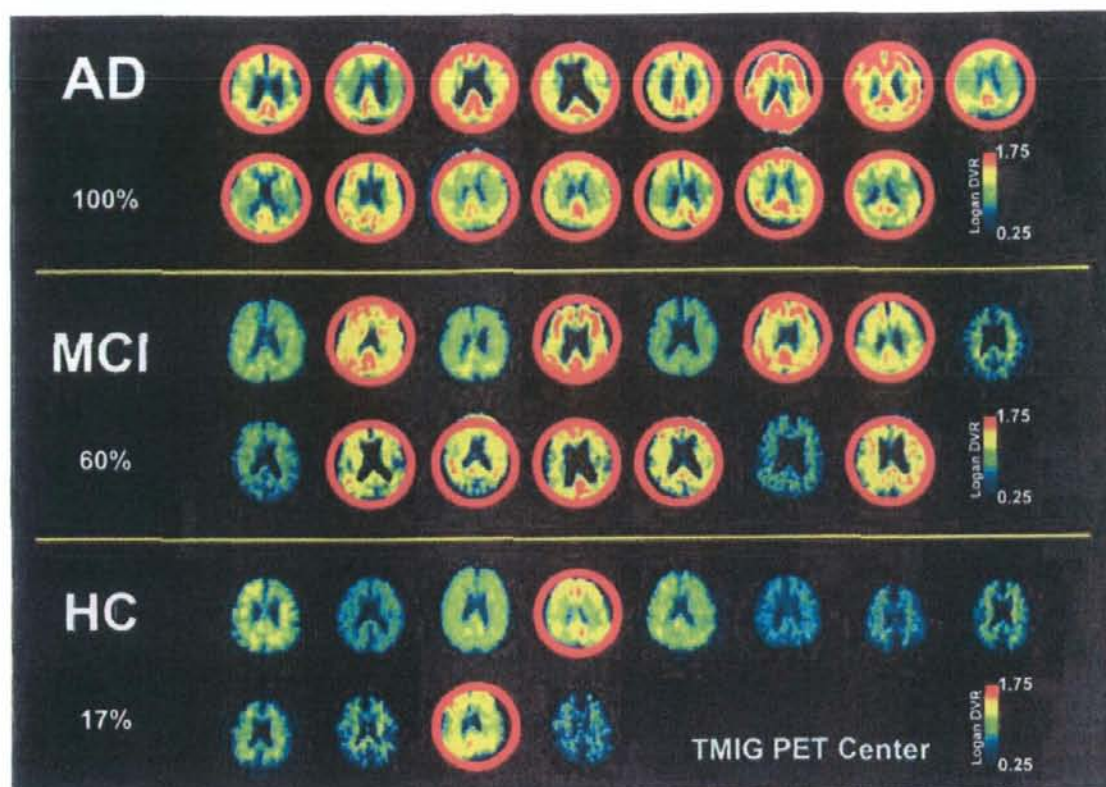
それでは、アミロイドの蓄積はいつから始まるのか。ワシントン大学 (セントルイス) グループは、健常者 41 例に対し PIB-PET を施行し、うち 4 例でアルツハイマー病患者と同等の PIB 集積を認めた。これらの PIB 陽性健常者では髄液 $A\beta_{42}$ が低下していた⁴⁾。ピッツバーグ大学のグループも、健常者のなかに PIB 集積を認め、2年の経過で集積が増加し、なお認知機能は正常である被験者が存在すると報告している。メルボルン大学のグループも、健常者のなかで PIB 集積があり、フォロー中に MCI に移行した症例を報告している¹¹⁾。筆者らも認知機能正常 (CDR 0, MMSE 30) の状態で、高度な PIB 集積を認め FDG も正常所見の症例を経験し、追跡している (図 3)。これらは今後の経過観察がなお必要であるが、PIB による AD 発症前診断の可能性を示すデータである。変性疾患は不可逆的な過程であるため、病態の進行を止める治療ができるのであれば、可能なかぎり早期に開始することが望ましい。現在開発が進められているセクレターゼ阻害薬、アミロイド凝集阻害薬、抗アミロイド抗体、アミロイドワクチンなどによる治療対象者の選択や、治療開始時期を

どのように設定するのが望ましいか、今後その根拠となる前方視的データを蓄積していく必要がある。北米でスタートした Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)¹²⁾は AD の自然経過を明らかにし、サロゲートマーカーを確立しようとする試みである。日本、ヨーロッパ、オーストラリアを含めた世界4極で共通プロトコールによる症例の蓄積が計画され、来るべき根本治療薬の治験を促進しようという狙いがある。わが国における研究 (J-ADNI) も岩坪威東京大学教授をリーダーに組織され、被験者の登録もいよいよ開始された⁴⁾。

AD 患者脳において明らかになった PIB 集積のパターンは、前頭葉や後部帯状回が最も高く、線条体腹部にも高い集積があるなど、従来の病理学的知見から推定され、常識として受け入れられていた AD における老人斑の分布・進展モデルとはやや異なる。この差異に注目することは病態の理解に非常に重要な示唆を与えてくれるであろう。PIB 撮影例で病理との対比を行った報告はまだきわめて少数であり³⁾、今後症例の蓄積が必要である。

Ⅳ. アミロイドイメージングの意義

PET 用アミロイドイメージング製剤として PIB に先行した FDDNP が神経原線維変化 (neurofibrillary tangle; NFT) やプリオンアミロイドにも集積して特異性がないのに対し、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia; FTD) やクロイツフェルト・ヤコブ病症例では PIB 集積はみられないことが報告されている¹³⁾。一方、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) では 6~8割の症例で PIB の集積が認められている¹⁴⁾。AD と DLB とともに、脳への PIB 集積は髄液中の $A\beta_{42}$ 濃度と逆相関の関係がみられること、*in vitro* の検討では PIB は α -シヌクレインやレビー小体に集積しないことから、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

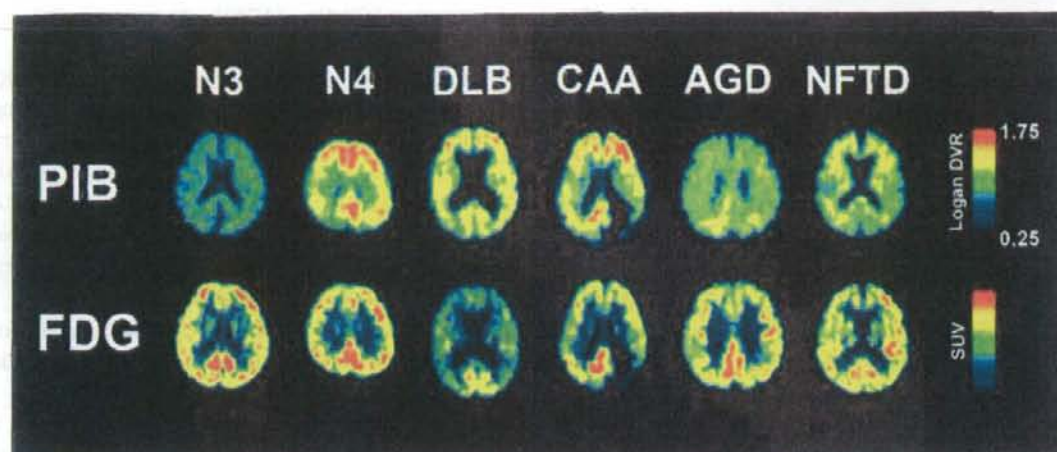


アルツハイマー病 (AD)、軽度認知障害 (MCI)、健常者 (HC) における PIB-PET のアミロイドβ蓄積陽性者頻度を自験症例で示す。アルツハイマー病では全例、軽度認知障害では約 60%、健常者では約 17% で陽性所見がみられた。

図3 アルツハイマー病、軽度認知障害、健常者におけるアミロイド蓄積

である¹⁾。正常老化に伴う集積があるとされるほか、DLBの一部やアミロイドアンギオパチーでも PIB 集積が認められる (図4)。DLB のなかで、 $A\beta$ 蓄積を伴ういわゆる common form と $A\beta$ 蓄積を伴わない pure form の臨床像がどのように異なっているのか、PIB による画像研究で明らかになるであろう。これまでの知見をみると、アミロイドイメージングは、AD 診断の観点からみると、感度はきわめて高いが特異性はそれほど高くないと考えられ、集積陽性所見が得られた場合の意義は臨床経過や他のモダリティの検査所見とあわせ理解しなければならない。一方、集積が認められなければほぼ確実に AD を否定することができると考えられる。嗜銀顆粒性認知症や神経原線維変化優位性認知症などの老年者タウオパチーと呼ば

れる一群の疾患は、臨床診断基準が確立されていないが、高齢者認知症の背景疾患として AD に匹敵する頻度があることが連続剖検から確かめられている。筆者らの検討でも、MCI や AD 疑いとして臨床的に評価されている症例のなかに、比較的進行が緩徐な健忘症状を呈し、深部側頭葉の高度な萎縮と代謝低下はあるが PIB の集積がない症例が存在し、老年者タウオパチーに相当する症例と考えている (図4)。アミロイドイメージングは AD を明確に否定できるという意味で、老年者における非 AD 型認知症の臨床像の抽出や、診断基準の確立にも寄与するものと期待される。FTD では PIB 集積は原則として認められないが、軽度の集積を認める症例があり、これが加齢に伴う非特異的所見なのか、病態を修飾するような意義を



N3, N4はいずれも認知機能正常の健常者であるがN4ではPIB集積があり、¹⁸F-FDGによる脳ブドウ糖代謝は正常。レビー小体型認知症 (DLB) とアミロイドアンギオパチー (CAA) 症例でも集積が認められる。老年者タウオパチーが疑われる健忘症例 (AGD; 時銀顆粒性認知症疑い, NFTD; 神経原線維変位型認知症疑い) ではないずれも¹⁸F-FDGで前頭側頭型の代謝低下を認めるが、¹¹C-PIB集積はなく、この所見が非AD変性疾患であることの有力な根拠となる。

図4 認知症関連疾患における¹¹C-PIB集積

有する所見であるのか、今後の検討を必要とする。以上のように、アミロイドイメージングは非AD型認知症疾患の診断や病態理解にも大きなインパクトを与える診断技術である。

V. 将来展望

今後多数症例の追跡により、アミロイドイメージングの診断的意義がよりいっそう明確にされると期待される。¹¹C (半減期20分) で標識したPIBやBF-227によるアミロイドイメージングは、サイクロトロンと標識薬剤合成装置を備えたPET施設でしか実施できない。しかし¹⁸F (半減期110分) で標識した診断薬が開発されれば、¹⁸F-FDGと同様に、製薬会社による製造配送が可能となり、PETカメラを有する施設であればどこでもアミロイドイメージング検査が可能となる。現在¹⁸Fで標識したアミロイドイメージング3剤が診断薬としての治験にはいつている。撮影解析法の標準化、施設間差是正などの課題を克服して、検査が普及したとしても、PETがコストの高い検査であることは将来も変わりがないであろう。アミロイドイメージングと相関するより簡便でコ

ストの安い体液バイオマーカーの開発も同時に望まれる。これら複数の早期診断マーカーが実用化すれば、ADに対する検診や早期介入法の具体的な戦略を立てることができるようになる。将来タウや α -シヌクレイン、TDP-43などの変性疾患関連蓄積タンパクを特異的に標識するプローブが実用化すれば、変性型認知症の画像診断は大きく変貌するであろう

文 献

- 1) Boxer AL, Rabinovici GD, Kepe V, Goldman J, et al.: Amyloid imaging in distinguishing atypical prion disease from Alzheimer disease. *Neurology*, **69**: 283-290 (2008).
- 2) Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, Becker JA, et al.: Imaging amyloid deposition in Lewy body disease. *Neurology*, **71**: 903-910 (2008).
- 3) Ikonovic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, et al.: Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, **131**: 1630-1645 (2008).
- 4) 岩坪 威: 世界のADNIの現状とJ-ADNIの展望. *Cognition and Dementia*, **6**: 275-280 (2007).
- 5) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, et al.:

- Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, **55** : 306-319 (2004).
- 6) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, 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).
 - 7) Lockhart A, Lamb JR, Osredkar T, Sue LI, et al.: PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta ($A\beta$) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain*, **130** : 2607-2615 (2007).
 - 8) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, et al.: [^{11}C]PIB in a nondemented population ; Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, **67** : 446-452 (2006).
 - 9) Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, Petersen RC, et al.: Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease ; The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Alzheimers Dement*, **1** : 55-66 (2005).
 - 10) Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, Lu X, et al.: Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab*, **25** : 1528-1547 (2005).
 - 11) Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, Racine CA, et al.: ^{11}C -PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, **68** : 1205-1212 (2008).
 - 12) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, et al.: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, **68** : 1718-1725 (2007).
 - 13) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, 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).

アミロイドイメージング

石井 賢二

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 27 No. 1 2009年1月1日発行

中外医学社

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

アミロイド仮説とアミロイドイメージング

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」が広く受け容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。

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ー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返されている。

AD進展のサロゲートマーカーとして

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。

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

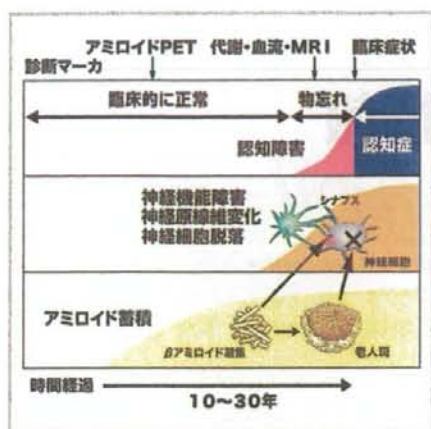


図1 アルツハイマー病進展の概念図

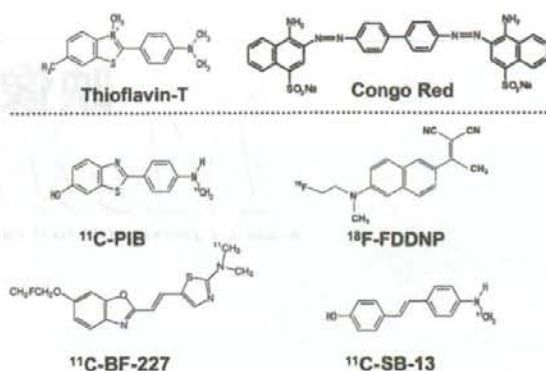


図2 アミロイドイメージング診断薬

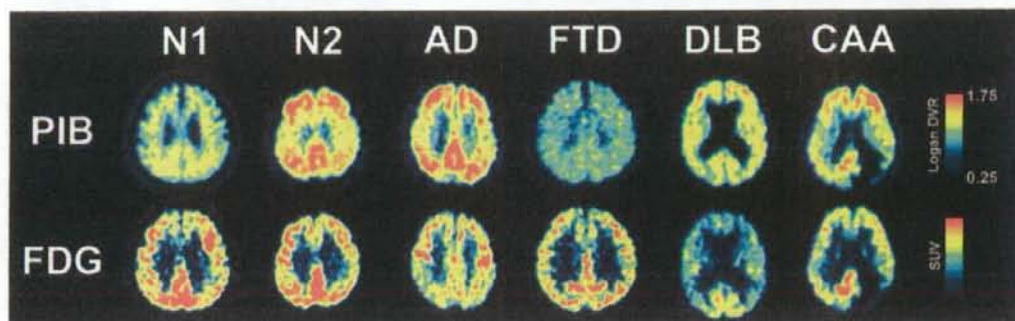


図3 各種病態におけるアミロイドイメージング

N1, N2: 健常者, AD: アルツハイマー病, FTD: 前頭側頭型認知症, DLB: Lewy 小体型認知症, CAA: アミロイドアンギオパチー。上段) ^{11}C -PIBによるアミロイドイメージング, 下段) ^{18}F -FDGによる脳糖代謝画像, ADでは高度なPIB集積がみられるが, 健常者やFTDでは通常集積はみられない, しかし, 一部の健常者では集積があり, ADの発症前であるかどうか議論されている。また, 一部のDLBやCAA患者でも集積が認められる。

ロイドイメージングを軸とした臨床的な特徴の抽出と病理との対応症例の蓄積によって, 非AD型認知症疾患の理解も一層深まると考えられる。

むすび

ADの根本治療薬の開発が精力的に進められている, ADに対する将来の介入戦略は, 早期診断にもとづく進展阻止, 更には発症予防へと展開してゆくであろう。アミロイドイメージングは治療対象者を早期あるいは発症前に選ぶ上で鍵となる診断技術である。わが国も含め世界規模で進められるADNI研究をはじめとして今後の知見の蓄積が期待される。

文献

- 1) 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*. 2002; 10: 24-35.
- 2) 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.
- 3) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, et al. 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl] ethenyl)-6-(2-[fluoro] ethoxy) benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med*. 2007; 48: 553-61.
- 4) 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.
- 5) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al. [^{11}C] PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*. 2006; 67: 446-52.
- 6) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*. 2007; 68: 1718-25.
- 7) Lockhart A, Lamb JR, Osredkar T, et al. PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (A β) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain*. 2007; 130: 2607-15.

映像情報
Medical

A monthly Journal of Medical Imaging and Information



別刷

産業開発機構株式会社

認知症診療における核医学の進歩と課題 —アミロイドイメージング

国立長寿医療センター 長寿脳科学研究部

加藤隆司／簇野健太郎／伊藤健吾

はじめに

認知症の核医学診断におけるこの数年の大きな話題は、老人斑（アミロイドプラーク）のイメージングが現実のものになってきたことであろう。脳内の病理変化を *in vivo* で捉えて画像化したという点で、画期的なことである。

アルツハイマー病の病理進行と診断

アルツハイマー病（AD：Alzheimer disease）の主要病理変化は、①アミロイドβ蛋白質（Aβ）を主成分とする老人斑（アミロイドプラーク）の沈着、②過剰にリン酸化されたタウ蛋白質を主成分とする神経原線維変化（NFT：neurofibrillary tangle）、③神経細胞の脱落で構成される。この3つの所見は、図1に示すような時系列で進行していくと考えられている¹⁾。

最初に、加齢性変化のレベルを逸脱してアミロイドβ蛋白質が凝集し、プラークとして沈着し始める。アミロイドプラークの沈着が飽和する時期に神経原線維変化が生じだし、神経細胞の脱落が始まる。神経細胞の脱落は記憶力の低下などの症状を引き起こすが、その程度は軽度である。この時期が、軽度認知障害（MCI：mild cognitive impairment）とよばれる状態に相当する。さらに、神経細胞の脱落が進行すると、ADと診断しうる症候を示す状態に達する。診断上の症候、画像所見ともに、ADによって生じる間接的变化でしかなかった。アミロイドイメージングにより、ADの病理学的情報を供することの意義は非常に大きい。これまでは不可能だったADの発症前、超早期診断を実現できる可能性もある。

アミロイドイメージング用薬剤

臨床試験が実施されているアミロイドイメージング用薬剤には、[F-18]FDDNP、[C-11]PIB、[C-11]SB-13、[F-18]BAY94-9172（[F-18]AV-1/ZK）、[F-18]

AV-45、[F-18]AH110690、[C-11]BF-227、[F-18]FACTなどがある。以下にその概略を記す。

1) [F-18]FDDNP

UCLAで開発された蛍光染料DNNPのF-18標識化合物である。2002年世界で初めて発表されたAD患者のアミロイドイメージングは、このFDDNPのPET画像であった²⁾。FDDNPは、アミロイドプラークとNFTの両方に結合するので、ここで取り上げる他のトレーサーとは性質がかなり異なると考えられる。

2) [C-11]PIB (Pittsburgh Compound-B)

アミロイドプラークの染色に用いられるチオフラビン-Tの誘導体[C-11]6-OH-BTA-1で、ピッツバーグ大学で開発が進められた³⁾。ウプサラ大学で最初のヒト臨床PET検査が行われた後、多数の施設で臨床試験が実施されている。日本においても導入施設は増加しつつある。アミロイド病変と正常組織と間で集積のコントラストが高いなど優れた特性をもち、現時点（2008年）でアミロイドイメージング剤の「事実上の標準」となっている。

3) [F-18]AH110690

F-18標識のPIB誘導体である。phase Iの結果が2008年4～7月に発表され、phase IIの開始がGEヘルスケアにより計画されている。

4) [F-18]BAY94-9172（[F-18]AV-1/ZK）

Avid Radiopharmaceuticalsが発明したPIBとは構造的に異なる薬剤である⁴⁾。現在はライセンスを受けたBayer Scheringのもとで、豪州、欧州、米国でphase IIの多施設臨床試験が開始され、日本においても同薬の臨床試験の準備が進められている。

5) [F-18]AV-45

Avid Radiopharmaceuticalsの第3世代のアミロイドイメージング剤である。[F-18]AV-1の誘導体で、米国ではphase IIの臨床試験が始まっている。

6) [C-11]BF-227

BF研究所と東北大学の共同研究によって開発された日本独自のアミロイドイメージング剤である⁵⁾。現在、東北大学が中心となり、東京都老人総合研究所

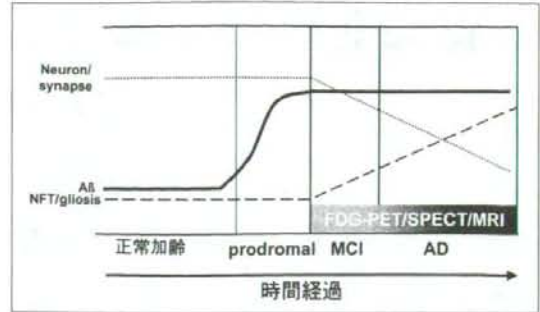


図1 アルツハイマー病の進行 (文献1より引用改変)
Aβ: beta amyloid plaque; NFT, Neurofibrillary tangle

図2a | 図2b

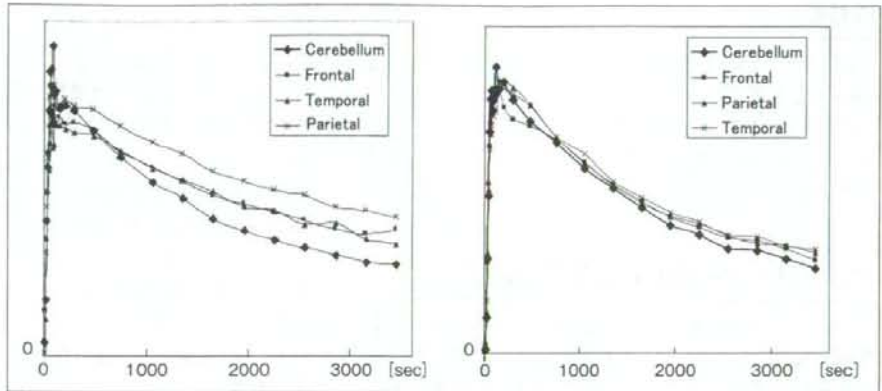


図2 [C-11]BF-227 PETにおける脳の各領域の時間放射能曲線
a: アルツハイマー病患者
b: 健常高齢者

と国立長寿医療センターでも臨床研究が進められている。

7) [F-18]FACT

F-18標識のBF-227誘導体で、2008年に東北大学で臨床評価試験が開始された。

このように、各グループがアミロイドイメージング用薬剤の開発を競い合っている。

アミロイドイメージングのPET画像

図2は、AD患者(a)と健常高齢者(b)における[C-11]BF-227PETの時間放射能曲線である。BF-227を含め、アミロイドイメージング剤は、脳皮質において洗い出し型の挙動を示す。小脳半球では特異的結合は非常に少なく、参照領域として利用される。健常者においては、Frontal、Parietal、Temporalの各葉における時間放射能曲線は小脳(太線)にはほぼ一致

した動きをしている。それに対してAD患者では、各葉の洗い出しが小脳(太線)と比較して遅延しており、アミロイドプラークの存在を示している。

図3は、AD患者(a)と健常高齢者(b)におけるBF-227 PETの横断像である。大脳の皮質領域にBF-227が、健常者と比較してAD患者では、強く集積している。健常者においても脳幹、視床でBF-227が非常に強く集積しているが、これはアミロイドイメージング剤に共通してよく認められる特徴である。

図4は、アルツハイマー病(AD)、軽度認知障害(MCI)、健常高齢者(Normal)の各症例のBF-227、FDG PET画像を健常対照群と比較した統計結果の画像である。BF-227はSPMを、FDGはiSSP(3D-SSP)を使って、それぞれT値画像(左側)、Z値画像(右側)を求めたものである。AD症例では、糖代謝が、頭頂側頭連合野と後部帯状回~楔前部で顕著に低下し、前頭葉連合野でも低下している。BF-227は、内側面では前部帯状回から後部帯状回まで、低下域が前か

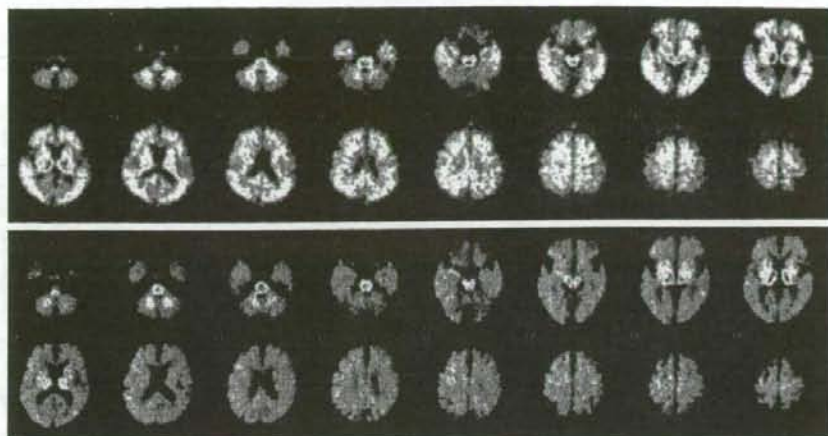


図3a
図3b

図3 [C-11] BF-227
PET横断像
a: アルツハイマー病患者
b: 健常高齢者

IMAGE PREVIEW 参照

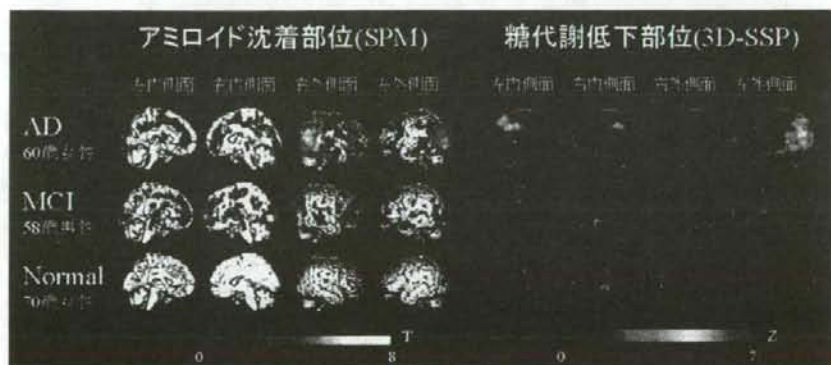


図4 アルツハイマー病 (AD)、軽度認知障害(MCI)、健常高齢者 (Normal) の各症例の[C-11]BF-227、[F-18]FDG PET画像を健常対照群と比較した統計画像

IMAGE PREVIEW 参照

ら後ろに伸びている。また、頭頂側頭連合野でも顕著な集積が認められる。他方、Normal症例では、脳糖代謝の低下、BF-227の集積で、明瞭なもの認められない。MCI症例においては、FDGは後部帯状回と下部頭頂葉で軽微な低下が認められ、BF-227はAD例とNormal例の中間的な集積を示している。

PIBに関連してアミロイドイメージングによって明らかにされた知見

前述のように、現時点では[C-11]PIBがアミロイドイメージング剤の「事実上の標準」の位置を確保している。多数の施設で臨床試験が行われているほか、PIBの集積に関連したさまざまな検討が行われてきた。

1) 鑑別診断

PIBは、前頭側頭型認知症(FTD: frontotemporal dementia)の脳には集積しない⁶⁾。FTDはタウ蛋白が異常集積する変性性認知症である。PIBは、前頭側頭型認知症とアルツハイマー病を明確に鑑別することができる。

他方、PIBは、レビイ小体型認知症(DLB: dementia with Lewy Bodies)の脳にも集積する場合が多いことがわかっている⁶⁾。PIB PETでは、アルツハイマー病とDLBを鑑別することはできない。これは、DLBではアミロイドプラーク沈着が合併することが多いことが原因と考えられている。類縁疾患のパーキンソン病に伴う認知症(PDD: Parkinson's disease with dementia)では、大脳皮質におけるPIBの高集積を示

さない例が多い。これは、PDDが大脳皮質にアミロイドブラークを合併することが少ないという病理学的知見と対応している^{7, 8)}。

2) 病理との対応

病理的検討の結果では、PIBは大脳皮質のdense/cored plaquesならびにdiffuse plaquesに結合する⁹⁾。この特性から、アミロイド沈着の早期を検出することが可能であり、正常加齢から進行したADまで、広い範囲のアミロイド沈着を評価できると予想されている。なお、PIBはcerebrovascular amyloid angiopathy病変にも結合する¹⁰⁾ことから、脳アミロイドーシス病変の種類を鑑別するような特異性には乏しいといえる。

PIBは、登場した当初から、AD症例において前頭葉において非常に高い集積を示すことが問題となっていた。なんらかのアミロイド病変が実際に存在するためなのか、非特異的集積のためなのか、議論にもなっていた。前頭葉皮質の生検を行った認知症のないNPH患者で、前頭葉におけるPIBの集積度とアミロイドβ蛋白の凝集数が相関していたことが報告される¹¹⁾など、最近では前者を支持するデータが出てきている。

DLBの主要病理変化であるレヴィ小体には、PIBは結合しないことが確かめられた¹²⁾。NFTへの結合はごくわずかで、臨床PET上無視できる程度である⁹⁾。

3) 健常者およびMCIにおける高集積、症状との相関

50歳以上の健常者の約2割にPIBの高集積が認められるなど⁴⁾、健常高齢者ではかなりの割合でアミロイドブラークの高沈着が生じていることがわかってきた。これは、将来のAD発症に先行する変化である可能性がある。また、MCI患者では、AD並にPIBが集積する例と集積が認められない例がある。前者はADへ移行せず、後者が移行することが予想される。ところが、死後脳でAD相当のアミロイドブラーク沈着が認められながらも生涯を通じて認知症を発症しなかった例や、PET上AD並のPIB集積を示す健常例の報告もある。記憶機能低下とPIBの集積との相関も、健常者やMCIではゆるやかに認められるが、ADでは認められない¹³⁾など、PIB集積と症候は直接結びつかないようである。

健常者、MCIおよびAD患者におけるPIB PETの意義は、今後ANDI¹⁴⁾、J-ADNI¹⁵⁾をはじめとする今後の研究のなかで、さらに明らかにされていくことが期待されている。

参考文献

- 1) Ingelsson M et al: Early Aβ accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology* 62(6): 925-931, 2004
- 2) Shoghi-Jadid K et al: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 10(1): 24-35, 2002
- 3) Klunk WE et al: Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life Sci* 69(13): 1471-1484, 2001
- 4) Rowe CC et al: Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* 7(2): 129-135, 2008
- 5) Kudo Y et al: 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole: a novel PET agent for *in vivo* detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 48(4): 553-561, 2007
- 6) Rowe CC et al: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 68(20): 1718-1725, 2007
- 7) Edison P et al: Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy Body dementia measured with [11C]PIB-PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 24 [Epub ahead of print]
- 8) Maetzler W et al: [11C]PIB binding in Parkinson's disease dementia. *Neuroimage*. 39(3): 1027-1033, 2007
- 9) Ikonomic MD et al: Post-mortem correlates of *in vivo* PIB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 131(Pt 6): 1630-1645, 2008
- 10) Johnson KA et al: Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 62(3): 229-234, 2007
- 11) Leinonen V et al: Assessment of [βeta]-Amyloid in a Frontal Cortical Brain Biopsy Specimen and by Positron Emission Tomography With Carbon 11-Labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol* 2008 [Epub ahead of print]
- 12) Fodero-Tavoletti MT et al: *In vitro* characterization of Pittsburgh compound-B binding to Lewy bodies. *J Neurosci* 27(39): 10365-10371, 2007
- 13) Pike KE et al: Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 130(Pt 11): 2837-2844, 2007
- 14) <http://www.loni.ucla.edu/ADNI/>
- 15) <http://www.j-adni.org/>