

する反応性が低下しており、 GABA_A -ベンゾジアゼピン受容体の機能異常が推定されると考察した³⁵⁾。Maliziaらはパニック障害の患者において、右眼窩皮質や右島皮質における ^{11}C フルマゼニル結合能の低下を見だし、病態との関係を考察している³⁶⁾。そのほか、不安神経症の病態研究にも用いられているが、病態特異的な所見は報告されていない³⁷⁾。

6. 神経精神薬理

近年、向精神薬の至適投与量を、血中濃度ではなくPETで計測した受容体占拠率にもとづいて設定することが一般的に行われるようになってきた。中枢性ベンゾジアゼピン受容体作動薬においても同様の評価が可能であり、Erikssonらは、麻酔薬の至適投与量設定方法について ^{11}C フルマゼニルPETを用いた評価法を提案している³⁸⁾。Van Laereらは、TPA023Bという GABA_A 作動薬の1回経口投与における受容体占拠率を測定し、至適投与量の推定を行った³⁹⁾。

7. GABA 神経伝達評価

ドパミン D_2 like 受容体拮抗薬である ^{11}C ラクロプライドを用いた内因性ドパミン放出の間接評価法は、神経伝達物質放出を検出できる唯一の非侵襲的検査法として、多くの臨床研究に用いられている⁴⁰⁾。これとはやや手法が異なるが ^{11}C フルマゼニルを用いてGABA神経伝達の変化を検出する試みが最近行われている。FrankleらはGABAレベルが急激に増加するとベンゾジアゼピン受容体結合薬の受容体に対する親和性が増加する現象(GABA shift)を利用して、GABA membrane transporter (GAT1)拮抗薬であるtiagabineの投与前後で ^{11}C フルマゼニルPETと脳波計測を行った⁴¹⁾。大脳皮質における ^{11}C フルマゼニル結合能はtiagabineの投与により約15%増加し、同時に脳波における γ 波の同期性が増強された。新しい発想によるGABA神経伝達系機能の解析に踏

み込んだ研究の発展が期待される。

8. おわりに

^{11}C フルマゼニルの概要と臨床応用について述べた。 ^{11}C フルマゼニルは ^{11}C の半減期で撮影可能な時間帯で受容体との結合と解離を観察することができるので、理想的な動態を示す放射性薬剤の一つといえる。その優れた性質のゆえに、無採血解析法を含む種々の定量測定法や簡易解析法が提案され、実用性が高い。また、ターゲットとする GABA_A 受容体は中枢神経系における抑制系を担い、さまざまな脳機能、脳病態との関連があり、その応用範囲も広範である。PET装置の画質が向上したことや、統計画像解析法、MRI画像との複合解析など、データ解析法の進歩もこの薬剤の有用性の向上に貢献している。我が国では ^{11}C フルマゼニルと同等の意義があるSPECT用放射性診断薬である ^{123}I iomazenilが既に市販され、てんかん焦点診断に対する保険適用が認められているため、 ^{11}C フルマゼニルが今後広く臨床に普及する見通しはないと考えられる。しかし、定量性と空間分解能に優れたPETによる臨床研究が、SPECT検査の臨床的意義を明らかにするとともに、今後もさまざまな病態研究や薬理学的評価に貢献してゆくと期待される。

文 献

- 1) Persson, A., Ehrin, E., Eriksson, L., Farde, L., Hedstrom, C.G., Litton, J.E., Mindus, P. and Sedvall, G., Imaging of ^{11}C -labelled Ro 15-1788 binding to benzodiazepine receptors in the human brain by positron emission tomography, *J. Psychiatr. Res.*, **19**, 609-622(1985)
- 2) Sarto-Jackson, I. and Sieghart, W., Assembly of GABA (A) receptors (Review), *Mol. Membr. Biol.*, **25**, 302-310(2008)
- 3) 社日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン核医学利用専門委員会, ポジトロン核医学利用専門委員会が成熟技術として認定した放射性薬剤の基準 (2009年改訂), *RADIOISOTOPES*,

- 58, 221-245 (2009)
- 4) Koeppe, R.A., Holthoff, V.A., Frey, K.A., Kilbourn, M.R. and Kuhl, D.E., Compartmental analysis of [¹¹C]flumazenil kinetics for the estimation of ligand transport rate and receptor distribution using positron emission tomography, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **11**, 735-744 (1991)
 - 5) Holthoff, V.A., Koeppe, R.A., Frey, K.A., Paradise, A.H. and Kuhl, D.E., Differentiation of radioligand delivery and binding in the brain: validation of a two-compartment model for [¹¹C]flumazenil, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **11**, 745-752 (1991)
 - 6) Logan, J., Fowler, J.S., Volkow, N.D., Wolf, A.P., Dewey, S.L., Schlyer, D.J., MacGregor, R.R., Hitzemann, R., Bendriem, B., Gatley, S.J. et al., Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-11C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **10**, 740-747 (1990)
 - 7) Cunningham, V.J. and Jones, T., Spectral analysis of dynamic PET studies, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **13**, 15-23 (1993)
 - 8) Ihara, M., Tomimoto, H., Ishizu, K., Mukai, T., Yoshida, H., Sawamoto, N., Inoue, M., Doi, T., Hashikawa, K., Konishi, J., Shibasaki, H. and Fukuyama, H., Decrease in cortical benzodiazepine receptors in symptomatic patients with leukoaraiosis: a positron emission tomography study, *Stroke.*, **35**, 942-947 (2004)
 - 9) Koeppe, M.J., Hammers, A., Labbe, C., Woermann, F.G., Brooks, D.J. and Duncan, J.S., 11C-flumazenil PET in patients with refractory temporal lobe epilepsy and normal MRI, *Neurology*, **54**, 332-339 (2000)
 - 10) Hammers, A., Koeppe, M.J., Richardson, M.P., Labbe, C., Brooks, D.J., Cunningham, V.J. and Duncan, J.S., Central benzodiazepine receptors in malformations of cortical development: A quantitative study, *Brain*, **124**, 1555-1565 (2001)
 - 11) Ichise, M., Toyama, H., Fornazzari, L., Ballinger, J. R. and Kirsh, J.C., Iodine-123-IBZM dopamine D2 receptor and technetium-99m-HMPAO brain perfusion SPECT in the evaluation of patients with and subjects at risk for Huntington's disease, *J. Nucl. Med.*, **34**, 1274-1281 (1993)
 - 12) Mishina, M., Senda, M., Kimura, Y., Toyama, H., Ishiwata, K., Ohyama, M., Nariai, T., Ishii, K., Oda, K., Sasaki, T., Kitamura, S. and Katayama, Y., Intrasubject correlation between static scan and distribution volume images for [¹¹C]flumazenil PET, *Ann. Nucl. Med.*, **14**, 193-198 (2000)
 - 13) Lammertsma, A.A. and Hume, S.P., Simplified reference tissue model for PET receptor studies, *Neuroimage*, **4**, 153-158 (1996)
 - 14) Hammers, A., Panagoda, P., Heckemann, R.A., Kelsch, W., Turkheimer, F.E., Brooks, D.J., Duncan, J.S. and Koeppe, M.J., [¹¹C]Flumazenil PET in temporal lobe epilepsy: do we need an arterial input function or kinetic modeling?, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **28**, 207-216 (2008)
 - 15) Kuhl, D.E., Engel, J. Jr., Phelps, M.E. and Selin, C., Epileptic patterns of local cerebral metabolism and perfusion in humans determined by emission computed tomography of ¹⁸FDG and ¹³NH₃, *Ann. Neurol.*, **8**, 348-360 (1980)
 - 16) Mauguiere, F. and Ryvlin, P., The role of PET in presurgical assessment of partial epilepsies, *Epileptic Disord.*, **6**, 193-215 (2004)
 - 17) Savic, I., Persson, A., Roland, P., Pauli, S., Sedvall, G. and Widén, L., In-vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci, *Lancet.*, **2**, 863-866 (1988)
 - 18) Hammers, A., Flumazenil positron emission tomography and other ligands for functional imaging, *Neuroimaging Clin. N. Am.*, **14**, 537-551 (2004)
 - 19) Ohta, Y., Nariai, T., Ishii, K., Ishiwata, K., Mishina, M., Senda, M., Hirakawa, K. and Ohno, K., Voxel- and ROI-based statistical analyses of PET parameters for guidance in the surgical treatment of intractable mesial temporal lobe epilepsy, *Ann Nucl. Med.*, **22**, 495-503 (2008)
 - 20) Hammers, A., Koeppe, M.J., Brooks, D.J. and Duncan, J.S., Periventricular white matter flumazenil binding and postoperative outcome in hippocampal sclerosis, *Epilepsia.*, **46**, 944-948 (2005)
 - 21) Bouvard, S., Costes, N., Bonnefoi, F., Lavenne, F., Mauguiere, F., Delforge, J. and Ryvlin, P., Seizure-related short-term plasticity of benzodiazepine

- receptors in partial epilepsy: a [¹¹C]flumazenil-PET study, *Brain*, **128**, 1330-1343 (2005)
- 22) Koeppe, M.J., Richardson, M.P., Labbe, C., Brooks, D.J., Cunningham, V.J., Ashburner, J., Van, Paesschen, W., Revesz, T. and Duncan, J.S., ¹¹C-flumazenil PET, volumetric MRI, and quantitative pathology in mesial temporal lobe epilepsy, *Neurology*, **49**, 764-773 (1997)
- 23) Heiss, W.D., Kracht, L., Grond, M., Rudolf, J., Bauer, B., Wienhard, K. and Pawlik, G., Early [(11)C] Flumazenil/H(2)O positron emission tomography predicts irreversible ischemic cortical damage in stroke patients receiving acute thrombolytic therapy, *Stroke*, **31**, 366-369 (2000)
- 24) Heiss, W.D., Graf, R. and Wienhard, K., Relevance of experimental ischemia in cats for stroke management: a comparative reevaluation, *Cerebrovasc. Dis.*, **11**, 73-81 (2001)
- 25) Heiss, W.D., Kracht, L.W., Thiel, A., Grond, M. and Pawlik, G., Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patients with cerebral ischaemia, *Brain*, **124**, 20-29 (2001)
- 26) Heiss, W.D. and Sobesky, J., Comparison of PET and DW/PW-MRI in acute ischemic stroke, *Keio J. Med.*, **57**, 125-131 (2008)
- 27) Kuroda, S., Shiga, T., Ishikawa, T., Houkin, K., Narita, T., Katoh, C., Tamaki, N. and Iwasaki, Y., Reduced blood flow and preserved vasoreactivity characterize oxygen hypometabolism due to incomplete infarction in occlusive carotid artery diseases, *J. Nucl. Med.*, **45**, 943-949 (2004)
- 28) Yamauchi, H., Kudoh, T., Kishibe, Y., Iwasaki, J. and Kagawa, S., Selective neuronal damage and borderzone infarction in carotid artery occlusive disease: a ¹¹C-flumazenil PET study, *J. Nucl. Med.*, **46**, 1973-1979 (2005)
- 29) Ohno, T., Bando, M., Nagura, H., Ishii, K. and Yamanouchi, H., Apraxic agraphia due to thalamic infarction, *Neurology*, **54**, 2336-2339 (2000)
- 30) Suzuki, Y., Horie, C., Kiyosawa, M., Nariai, T., Mochizuki, M., Oda, K., Kimura, Y., Ishiwata, K. and Ishii, K., Measurement of the ¹¹C-flumazenil binding in the visual cortex predicts the prognosis of hemianopia, *J. Neurol. Sci.*, **268**, 102-107 (2008)
- 31) Ohyama, M., Senda, M., Ishiwata, K., Kitamura, S., Mishina, M., Ishii, K., Toyama, H., Oda, K. and Katayama, Y., Preserved benzodiazepine receptors in Alzheimer's disease measured with C-11 flumazenil PET and I-123 iomazenil SPECT in comparison with CBF, *Ann. Nucl. Med.*, **13**, 309-315 (1999)
- 32) Foster, N.L., Minoshima, S., Johanns, J., Little, R., Heumann, M.L., Kuhl, D.E. and Gilman, S., PET measures of benzodiazepine receptors in progressive supranuclear palsy, *Neurology*, **54**, 1768-1773 (2000)
- 33) Kunig, G., Leenders, K.L., Sanchez-Pernaute, R., Antonini, A., Vontobel, P., Verhagen, A. and Gunther, I., Benzodiazepine receptor binding in Huntington's disease: [¹¹C]flumazenil uptake measured using positron emission tomography, *Ann. Neurol.*, **47**, 644-648 (2000)
- 34) Mielke, R., Hilker, R., Weber-Luxenburger, G., Kessler, J. and Heiss, W.D., Early-onset cerebellar ataxia (EOCA) with retained reflexes: reduced cerebellar benzodiazepine-receptor binding, progressive metabolic and cognitive impairment, *Mov. Disord.*, **13**, 739-745 (1998)
- 35) Lingford-Hughes, A.R., Wilson, S.J., Cunningham, V.J., Feeney, A., Stevenson, B., Brooks, D.J. and Nutt, D.J., GABA-benzodiazepine receptor function in alcohol dependence: a combined ¹¹C-flumazenil PET and pharmacodynamic study, *Psychopharmacology (Berl.)*, **180**, 595-606 (2005)
- 36) Malizia, A.L., Cunningham, V.J., Bell, C.J., Liddle, P.F., Jones, T. and Nutt, D.J., Decreased brain GABA(A)-benzodiazepine receptor binding in panic disorder: preliminary results from a quantitative PET study, *Arch. Gen. Psychiatry*, **55**, 715-720 (1998)
- 37) Abadie, P., Boulenger, J.P., Benali, K., Barre, L., Zarifian, E. and Baron, J.C., Relationships between trait and state anxiety and the central benzodiazepine receptor: a PET study, *Eur. J. Neurosci.*, **11**, 1470-1478 (1999)
- 38) Eriksson, O., Josephsson, R., Langstrom, B. and Bergstrom, M., Positron emission tomography and target-controlled infusion for precise modu-

- lation of brain drug concentration, *Nucl. Med. Biol.*, **35**, 299-303 (2008)
- 39) Van Laere, K., Bormans, G., Sanabria-Bohorquez, S.M., de Groot, T., Dupont, P., De Lepeleire, I., de Hoon, J., Mortelmans, L., Hargreaves, R.J., Atack, J.R. and Burns, H.D., In vivo characterization and dynamic receptor occupancy imaging of TPA 023B, an alpha 2/alpha 3/alpha 5 subtype selective gamma-aminobutyric acid-a partial agonist, *Biol. Psychiatry*, **64**, 153-161 (2008)
- 40) Laruelle, M., Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques : a critical review, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **20**, 423-451 (2000)
- 41) Frankle, W.G., Cho, R.Y., Narendran, R., Mason, N. S., Vora, S., Litschge, M., Price, J.C., Lewis, D.A. and Mathis, C.A., Tiagabine increases [¹¹C] flumazenil binding in cortical brain regions in healthy control subjects, *Neuropsychopharmacology*, **34**, 624-633 (2009)

Abstract

“Serial Review on Clinical PET Tracers”. GABA_A Receptor Imaging by Positron Emission Tomography with [¹¹C]flumazenil

Kenji ISHII : Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 1-1 Nakacho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0022, Japan

[¹¹C]flumazenil, which selectively binds to the central benzodiazepine receptors, is a PET tracer to visualize GABA_A receptors in the central nervous system. In this review, a brief summary of the tracer and its clinical applications are discussed. Because of its unique pharmacokinetic characteristics, various practical quantitative methods have been proposed. [¹¹C]flumazenil PET study is useful for epileptic foci detection in the clinical situations, and many other applications such as detecting ischemic penumbra, prognosis prediction, dose-finding trial have been reported.

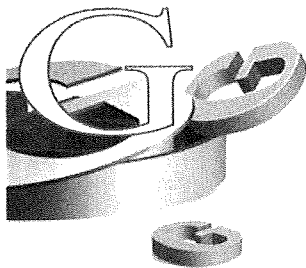
特 集

軽度認知障害 (MCI) を考える
軽度認知障害の画像診断

石井賢二

特集

軽度認知障害 (MCI) を考える



軽度認知障害の画像診断

石井賢二

抄録

アルツハイマー病の根本治療薬の開発が進むなかで、軽度認知障害 (MCI) の画像診断には、早期診断のための指標と、病態進展を客観的に表す指標としての役割が求められる。本稿では現在北米とわが国で進行している、アルツハイマー病診断体系化のための多施設共同研究 (ADNI) で採用されている MRI, FDG-PET, およびアミロイド (PiB) PET の概要を紹介し、MCI の病態診断におけるそれぞれの画像の役割について概説する。

Key words : MCI, Alzheimer's disease, MRI, FDG-PET, amyloid imaging

老年精神医学雑誌 20 : 271-279, 2009

1 MCI 画像診断と ADNI 研究

軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) は操作的に定義されるグループであるが、認知症への早期介入を図るための対象として注目されている¹⁾。近時記憶障害を主とした amnesic MCI は将来アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) に移行する可能性がきわめて高く、AD に対する現在根本治療薬の開発が精力的に進められているなかで、MCI の画像診断に期待されることは、第一に AD を背景とした症例をそれ以外と区別し MCI 群のなかからできるかぎり早期に、確実に抽出すること、第二に、病態の進展や治療効果を客観的に定量的に測ることのできる指標 (サロゲートマーカー) を提供すること、である。現在北米、そして日本で進められている Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究は、AD の進展を最も的確に反映するサロゲートマーカーが何であるかを追跡研究に

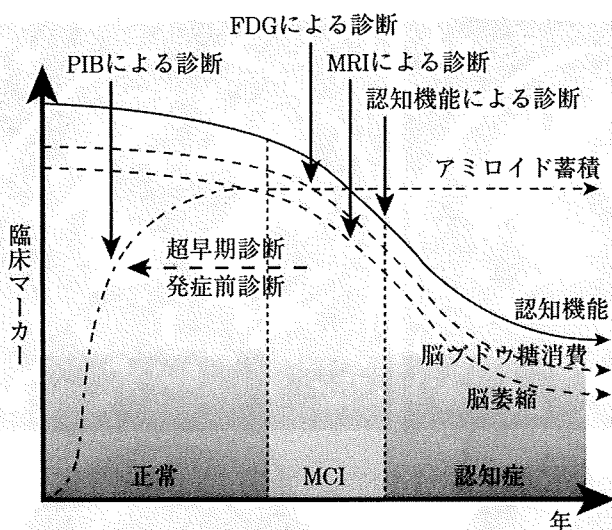
よって明らかにするとともに、それらを用いた AD 診断の世界的標準化と体系化を目指している²⁾。ADNI では種々の体液検査と遺伝子検索とともに、画像診断として形態診断としての MRI、脳機能診断としての [¹⁸F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-PET、アミロイドイメージングとしての [¹¹C]Pittsburg Compound B (PiB)-PET が採用されている (わが国の J-ADNI 研究では PiB と [¹¹C]BF-227 を併用)。

本稿では、これらの画像診断法の現状について AD における所見を中心に述べるとともに、日常臨床で重要な非 AD 疾患における所見についても言及する。

2 アミロイド仮説とアルツハイマー病画像診断

AD の病態理解はこの 10 年ほどで著しい進歩がみられた。AD の原因は脳内への異常物質の蓄積であり、その最も上流に位置するのがアミロイド β タンパク (amyloid β -protein ; A β) の蓄積であるという理解が、現在のアミロイド仮説である。

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



アミロイド β の集積は症状が顕在化する20年以上前に始まると考えられている。アミロイド蓄積を画像化するアミロイドイメージングは、発症前に病態の進展をとらえることができる可能性がある。FDG-PET, MRIは神経活動低下と細胞死を反映し、発症以降の病態の進展をよく表す。

図1 アルツハイマー病の進展と画像診断

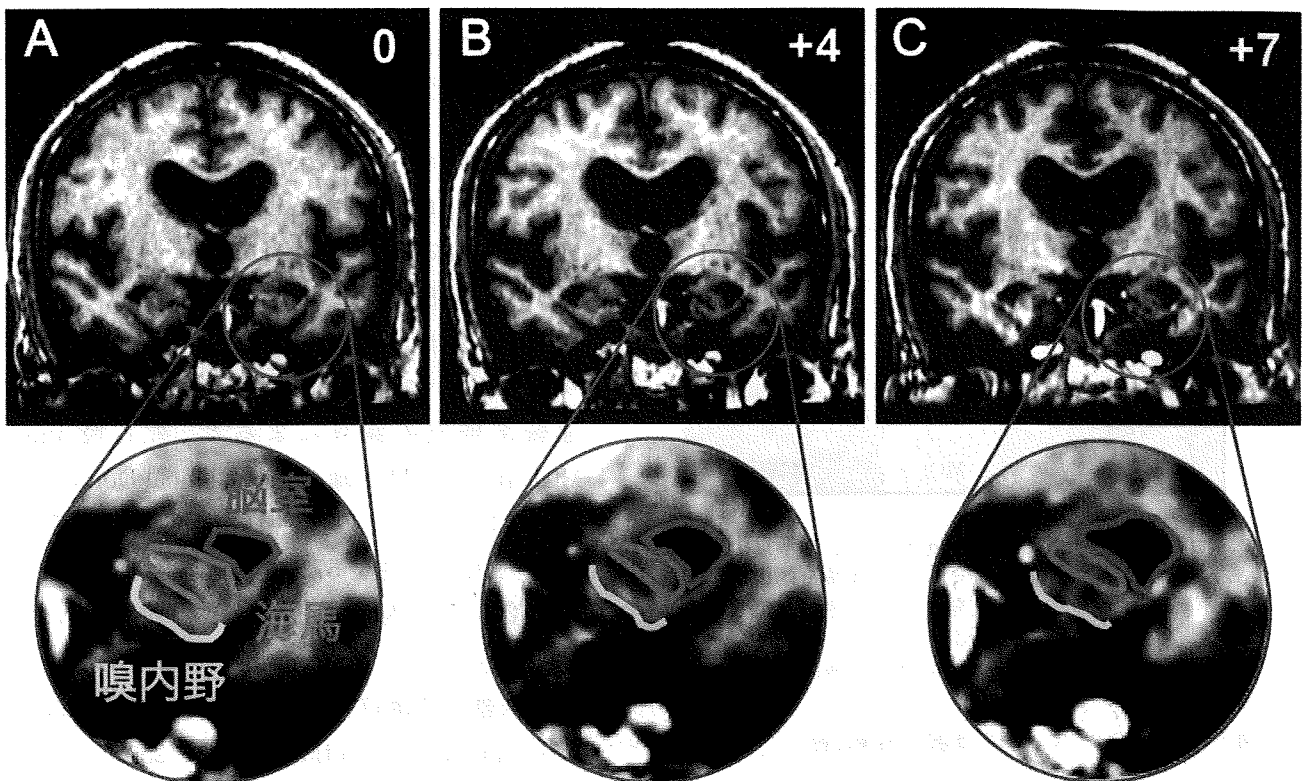
$A\beta$ の蓄積はAD発症の20年以上前に始まり、その後の神経機能障害やタウタンパクの異常リン酸化、神経細胞死などのイベントを引き起こすと考えられている。 $A\beta$ 蓄積を制御することによって病気の進展阻止を目指す根本治療法開発が現在精力的に進められている。脳内への $A\beta$ 蓄積そのものを画像化しようとするのが後述するアミロイドイメージングであり、この画像診断法は最も病早期のイベントをとらえることができるので、早期診断や発症前診断に結びつくと期待されている。一方、神経機能障害、さらには神経細胞死の結果としての、脳血流代謝低下や脳萎縮を評価するFDG-PETやMRIは、その性質上発症前の変化を精度よくとらえることはむずかしく、臨床症状と相関して病態の進展をよく反映するのに優れた指標と考えられる(図1)。しかしながら、症状が顕在化するのとは病態としてはかなり進行し、脳の代償がいよいよ効かなくなった状態であり、FDG-PETやMRIを用いればMCIの状態を診断を示唆する所見が得られることが少なくない。

3 MCIにおける非アルツハイマー病疾患診断の重要性

現在認知症の診断法、治療法の開発は、最も頻度の高いADを中心として進められているが、MCI群にはある頻度でAD以外の変性疾患(前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症など)を背景とする症例や、うつ状態など変性疾患以外の病態が混入してくる。東京都高齢者ブレインバンクの連続剖検例の調査によると、死亡時 amnesic MCI 相当の病歴が確認され Clinical Dementia Rating (CDR) 0.5とみなされた剖検例57例の背景病理内訳は変性型57%、脳血管障害型22%であり、変性型の内訳は、AD 31%、嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain dementia; AGD) 36%、神経原線維変化優位型認知症 (neurofibrillary tangle predominant dementia; NFTD) 25%、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) 18%と、非AD疾患がかなりの頻度存在することが示されている⁹⁾。もの忘れ外来などを入り口とした症例群では、連続剖検症例群とはバイアスのかかり方が異なるので、より進行の速いADが濃縮されてくると考えられるが、日常臨床の場でADとは予後、治療効果が異なる非AD型変性疾患を早期に鑑別することはやはり重要である。

4 MRI

MCIの背景病態診断を進めるうえで、MRIは脳血管障害や外傷、腫瘍などの器質的病態を除外することができるので、スクリーニング的な意義を有するが、最近では皮質と灰白質のコントラストが良好な3次元画像を短時間で収集できるようになり、精度の高い局所的萎縮評価が可能になった。これにより疾患に特徴的な萎縮の分布をとらえることで変性疾患の診断にも重要性を増している。ADでは嗅内野皮質が最も早期に障害されることが病理学的に知られているが、この部位の近傍の萎縮が形態画像としてのMRIで検出できることが報告されている⁹⁾(図2)。老年者の脳形態には



A: 75歳男性, もの忘れで受診時, MMSE 27点, CDR 0.5であった。B: その4年後, MMSE 18点, C: 7年後, MMSE 11点, のMRI 冠状断を示す。海馬, 嗅内野の萎縮と, 側脳室下角の開大が進行している。

図2 アルツハイマー病の進展と側頭葉内側部の萎縮

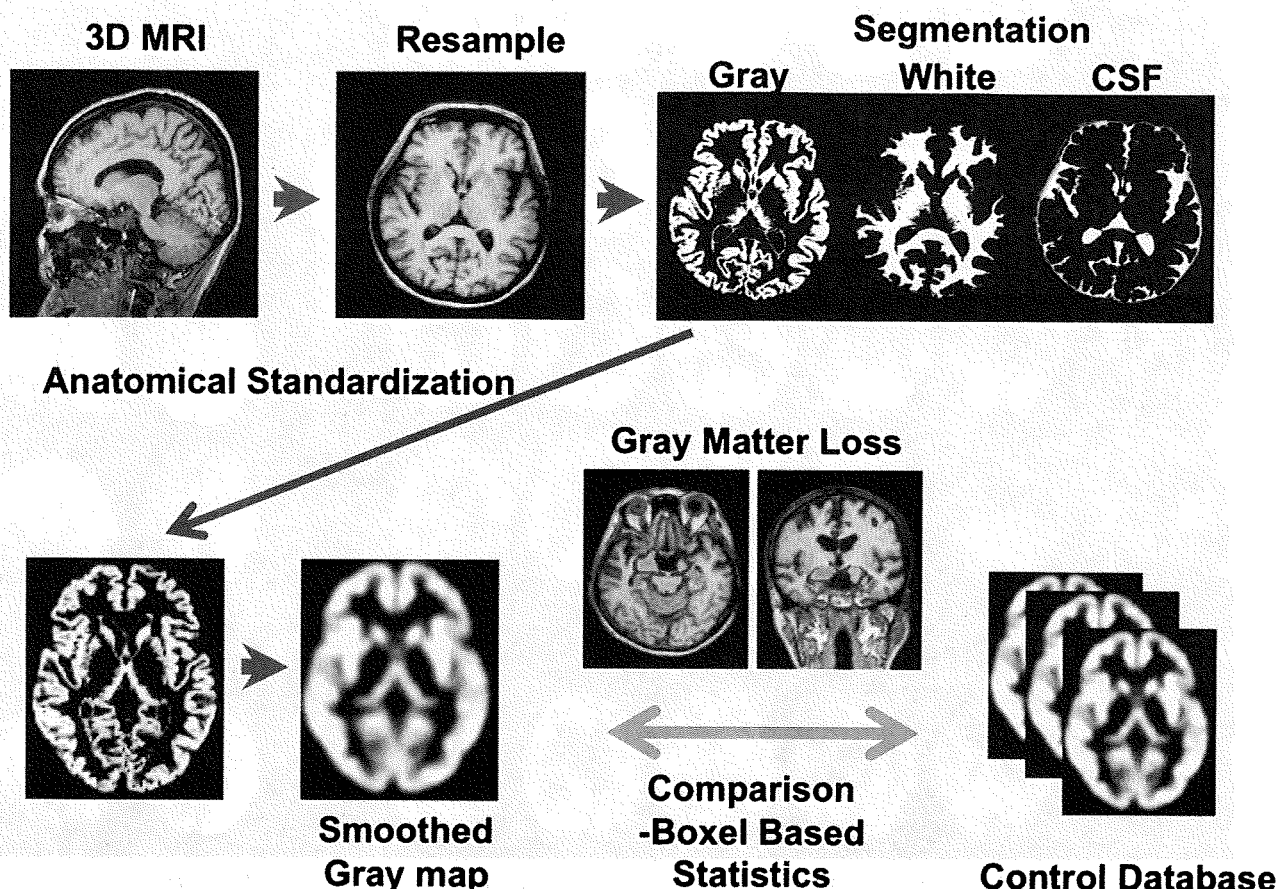
個人差が大きく, 病早期の軽微な灰白質萎縮を視覚的読影のみで正確に判定することはむずかしい。また, 海馬や側脳室などの形態をトレースしてそれぞれの構造の体積を実測する方法も開発されているが, 解剖学的知識をもった熟練したオペレーターが時間をかけて画像処理する必要がある。日常の診断には適さない。近年, MRI 画像から灰白質密度を反映する画像を抽出し, 血流代謝画像と同様に扱うことのできるソフトが開発された (voxel-based morphometry; VBM)²⁾。このエンジンを用いて, 患者の灰白質マップを健常者データベースと比較することにより, 自動的に萎縮評価を行う補助診断ツール (Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease; VSRAD)³⁾も広く普及している (図3)。このようなソフトは日常診療の補助として有用性が高いが, ADの初期には萎縮が目立たない症例もあるので, 臨床症状や他のモダリティの検査所見との整合性

を確認したうえで, 診断の参考とすべきである。

5 FDG-PET

FDGはブドウ糖の類似化合物で, 血中に投与したFDGの脳内分布は局所の脳ブドウ糖消費を反映する。脳はブドウ糖をエネルギー基質としてもっぱら用いるので, 脳へのFDG集積の分布は, 局所神経活動とよく相関する。現在わが国では脳血流SPECTは認知症診断への保険適応が認められているのに対し, FDG-PETは適応が認められていない。FDG-PETの診断的な意義は脳血流SPECTとほぼ同様であるが, FDG-PETは脳神経活動を血流よりも直接的に反映するブドウ糖代謝を測定していることと, PETのほうがSPECTよりも計測の分解能等の画質に優れていることなどの理由で, AD診断精度はとくに初期の場合FDG-PETのほうが優れているといわれる¹⁰⁾。FDG-PETは現在全国で200を越えるPET施設で

Voxel Based Morphometry / VSRAD



統計画像ソフト Statistical Parametric Mapping (SPM) に付属するツールを用いて、3D 収集された T₁ コントラスト画像から灰白質を抽出し、解析する方法を示す。VSRAD はこの方法で得られた患者の灰白質分布を健常データベースと比較することで、有意な萎縮部位を検出することができる。

図3 Voxel based morphometry による萎縮評価法

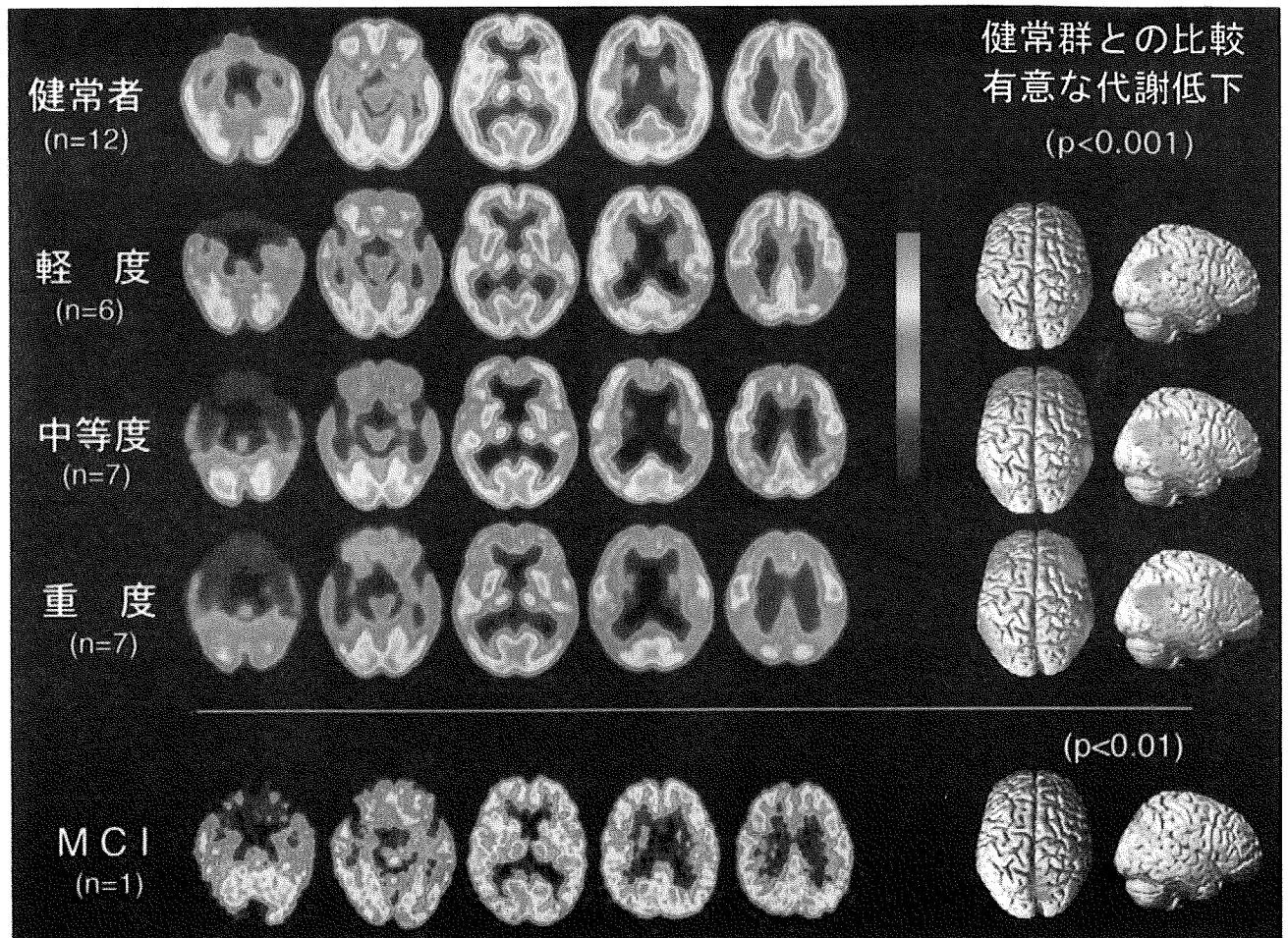
実施が可能であり、保険適応が認められれば以下のアミロイドイメージングとあわせ認知症診断の標準的検査となる可能性がある。

AD で最も早期に観察されるのは、後部帯状回や楔前部の大脳半球内側後部領域の代謝低下である。病態の進展とともに代謝低下は側頭頭頂葉の外側部皮質、さらには前頭葉皮質に及ぶが、一次運動感覚野や一時視覚野の代謝は進行しても比較的保たれる (図4)。DLB では側頭頭頂葉皮質に加え、後頭葉とくに一時視覚野の代謝低下が特徴的に認められ、後頭葉の代謝がよく保たれるADと区別される。前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD) では前頭葉側頭葉に強い代

謝低下があり、AD と対照的であるが (図5)、進行すると後方皮質の代謝低下もみられるようになる。FTD でみられる変化は正常加齢とオーバーラップするため、ごく早期の診断は必ずしも容易ではない。FDG-PET の診断にも統計画像による補助的情報が有用である³⁾。

6 アミロイドイメージング

アミロイドイメージングはADにおいて脳に蓄積する A β の存在を非侵襲的に画像化する検査法である。この検査に用いる診断薬の開発は、従来から病理診断でアミロイド組織染色に用いられていたコンゴーレッドやチオフラビン T を親化合

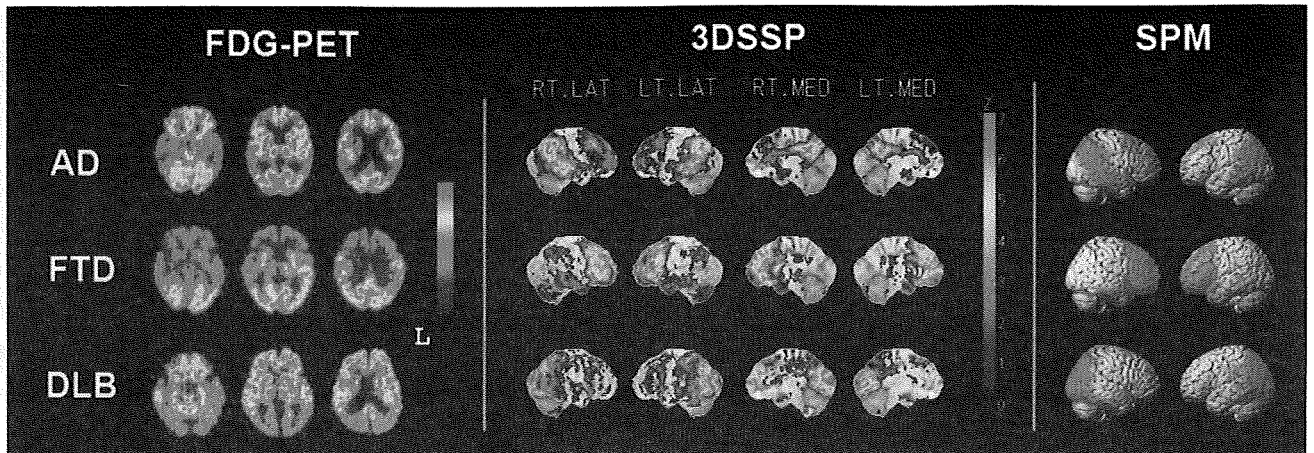


健常者 ($n = 12$)、軽度 (MMSE 21~30 点, $n = 6$)、中等度 (MMSE 11~20 点, $n = 7$)、重度 (MMSE 0~10 点, $n = 7$) の FDG-PET の平均画像と健常者との群間比較の SPM 解析結果を示す。最下段は MCI (MMSE 27 点, $n = 1$) の健常群との比較。MCI 症例では後部帯状回の代謝低下がみられる。病態の進行にしたがい、代謝低下領域が側頭頭頂葉皮質、前頭葉皮質へと広がる傾向がみられる。

図4 アルツハイマー病の重症度別 FDG-PET 所見

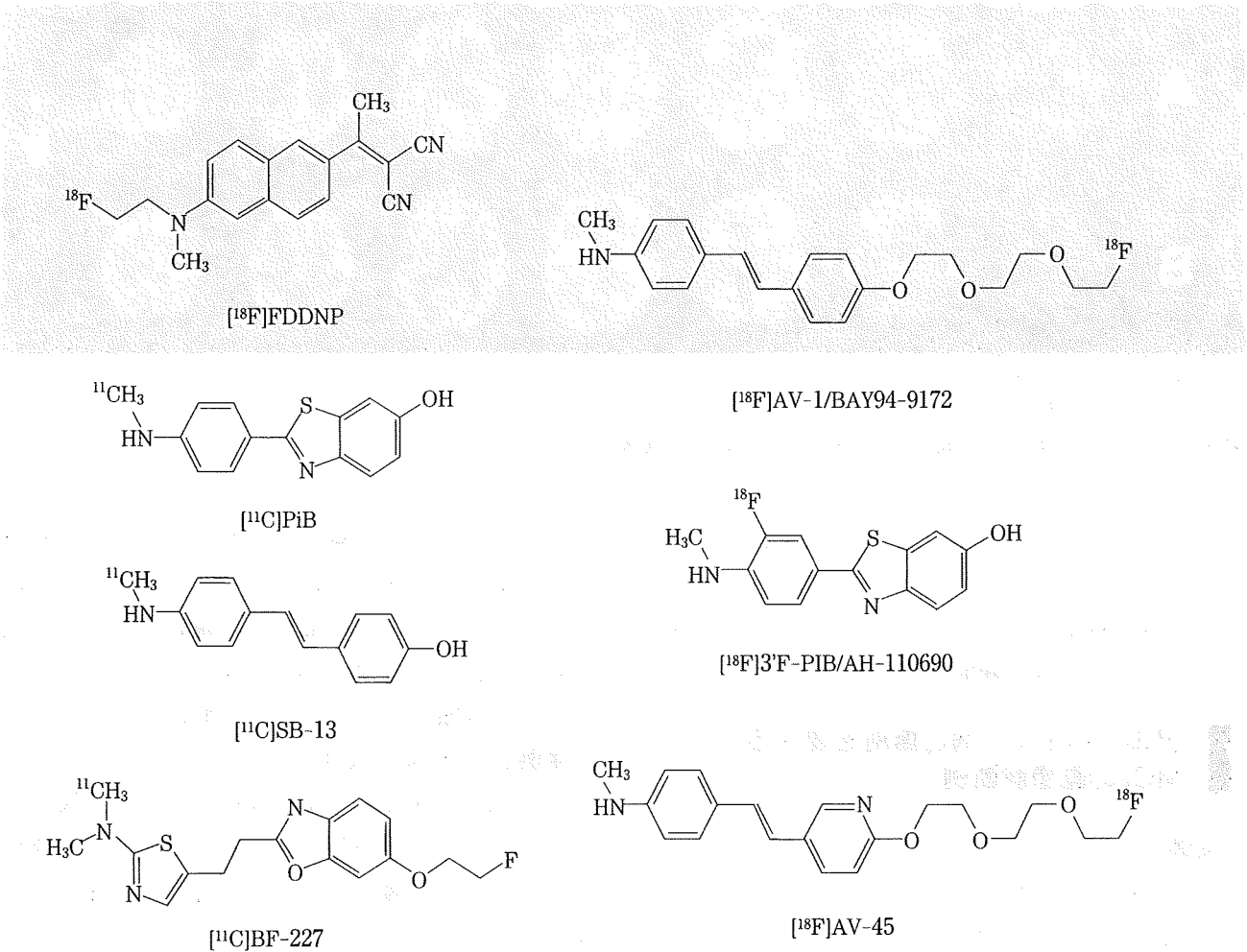
物として、 $A\beta$ に対する特異的結合性を有し、かつ血液-脳関門を容易に通過する性質をもつ類似化合物をスクリーニングする方法で行われた。すでにいくつかの薬剤が提案され臨床使用されている (図6)。これらのうち、Pittsburgh 大学で開発された $[^{11}C]PiB^{\circ}$ が集積感度の高さと選択性で最も優れた性質を示し、これまでに世界の 40 以上の施設で臨床研究が実施され、2,000 例以上の症例が蓄積されたといわれている。 $[^{11}C]PiB$ は半減期 20 分の放射性薬剤であるため、サイクロトロンと合成装置を備えた PET 施設で自家製造・管理による検査を行う必要があり、実施できる施設は限られてしまう。そのため、今後の根本治療薬

導入もにらみ、より半減期の長い $[^{18}F]$ で標識した製剤の市販に向けた製品化開発が進められている。現在 BAY94-9172, AH-110690, AV-45 の 3 剤が診断薬としての第 III 相試験を開始しようとしている²⁾。アミロイドイメージングの意義は生きた組織染色と理解するのがよい。すなわち、イメージの標的とする $A\beta$ の蓄積は AD の病態の最も上流にあるとされるが、AD に必ずしも特異的なものではなく、DLB やアミロイドアンギオパチーでも集積がみられる (図7)。正常加齢に伴うアミロイド蓄積をどの程度画像が反映しているかもまだわかっていない。MCI でアミロイド蓄積がみられる頻度はどの施設の報告でもおおむね 60%



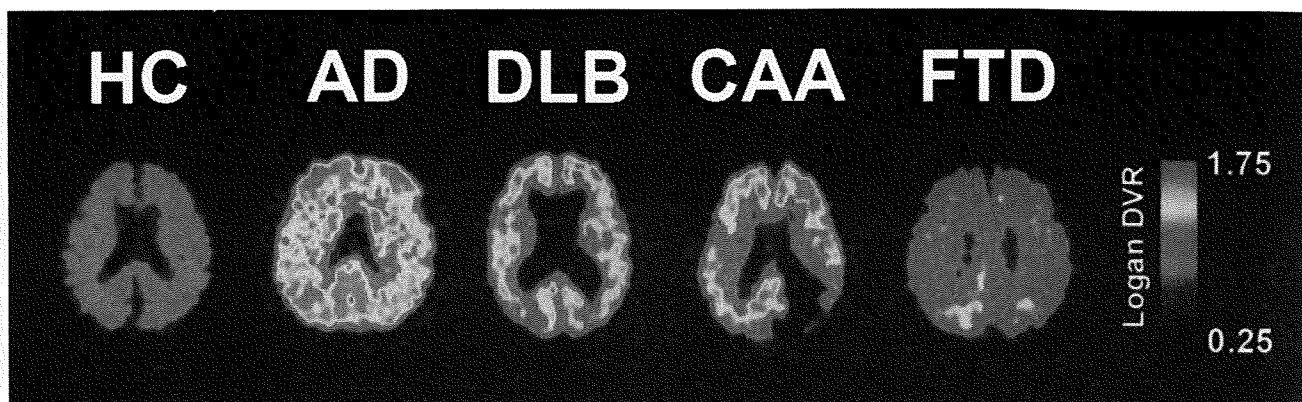
上段からアルツハイマー病 (AD), 前頭側頭型認知症 (FTD), レビー小体型認知症 (DLB). 左は FDG-PET 画像, 中央は 3DSSP により健常者データベースと比較した際に検出された代謝低下部位, 右は SPM で健常者群と比較して検出された代謝低下部位 (脳表表示のみ示す).

図 5 代表的変性型認知症の FDG-PET 所見



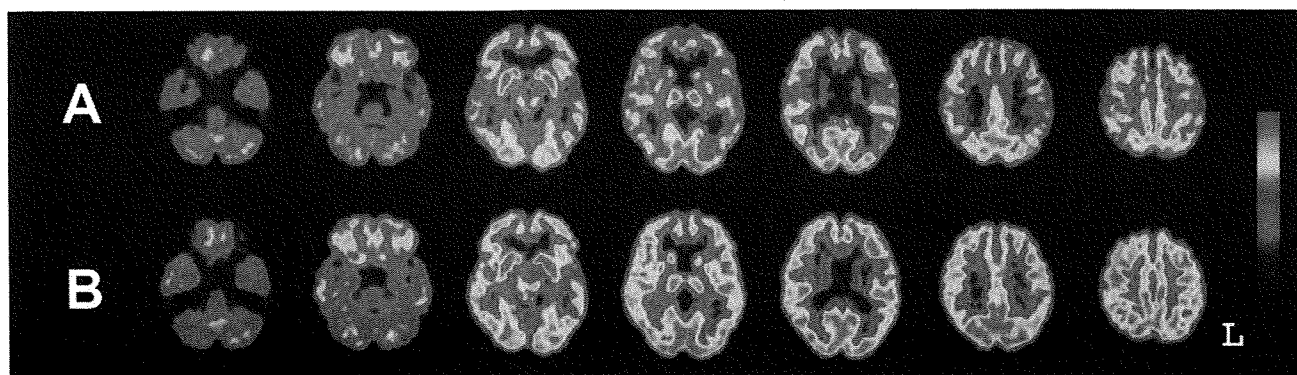
いずれもコンゴーレッドやチオフラビン T の類似化合物である. 右側の $[^{18}\text{F}]$ で標識された 3 剤が現在市販を目指して臨床治験が進行中である.

図 6 代表的なアミロイドイメージング用 PET 製剤



左より健常者 (HC), アルツハイマー病 (AD), レビー小体型認知症 (DLB), アミロイドアンギオパチー (CAA), 前頭側頭型認知症 (FTD). HC と FTD では PIB で評価されるアミロイド蓄積は認めないが, DLB, CAA では AD とともにアミロイド蓄積が認められる.

図7 各種疾患における PIB-PET 画像所見



A: 初診時, B: 半年後
初診時前頭葉の代謝低下を認めたが, 半年後には正常化した.

図8 症例1 (67歳女性, MCI から回復) の FDG-PET 画像

前後であるが, 陽性所見を呈した症例は AD に移行する頻度が高いといわれている. また, アミロイド蓄積が観察されなければ AD である可能性は非常に低いことも経験的に知られている.

7 アルツハイマー病と鑑別を要する MCI の画像診断例

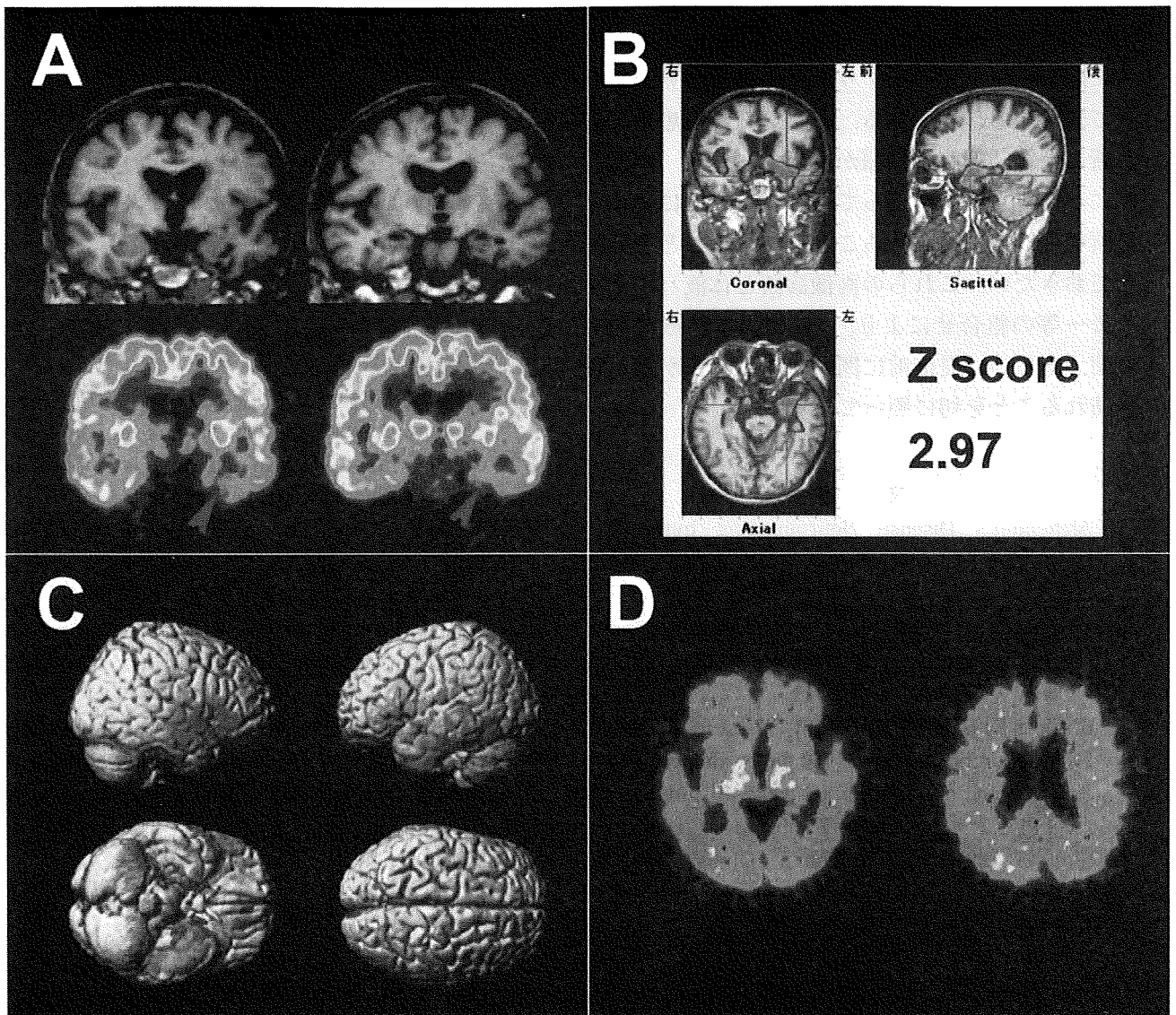
〈症例1〉67歳, 女性 (図8)

夫の死後ももの忘れが目立つようになったと家族から指摘され受診. Mini-Mental State Examination (MMSE) 28点, Geriatric Depression Scale (GDS) は8点と正常範囲, CDR 0.5, MRI は異常がみられなかった. FDG-PET では前頭葉の代謝低下がみられたが, 変性疾患を強く示唆する所見

はなく, 半年後に再検した. もの忘れ症状は回復, MMSE 30点, CDR 0. FDG-PET では前頭葉の代謝低下傾向は消失し正常化. 近親者の死去を契機とした一過性の症状と考えられた. FDG-PET は進行性の病態ではないことを明瞭に示している.

〈症例2〉79歳, 女性 (図9)

1年前に夫の死後, もののしまい忘れ, 複雑なテレビドラマの筋がわからない, 等を自覚, 趣味などにも意欲が湧かなくなり, 自分で認知症を心配して来院. MMSE 29点, CDR 0.5, Zung Self-rating Depression Scale (SDS) 44点 (軽度うつ傾向). MRI では両側側頭葉内側に左優位の萎縮がみられる. FDG-PET でも側頭葉内側の左右差のある代謝低下がみられるが, 後部帯状回や側頭



A : 初診時のMRIとFDG-PET(冠状断で位置あわせ)では左側頭葉内側の萎縮と代謝低下がみられる。
 B : VSRADでも両側側頭葉内側、海馬傍回領域の非対称性萎縮が指摘されている。
 C : FDG-PETの健常群との比較で両側側頭葉内側に強い代謝低下が検出された。
 D : PiB-PET画像は皮質へのPiB集積はなく、アミロイド蓄積陰性。アルツハイマー病は否定された。

図9 症例2(79歳女性, もの忘れ)の画像所見

頭頂部外側皮質の代謝低下はみられない。PiB-PETではアミロイド蓄積は認められなかった。これらの所見から、非アルツハイマー型変性型認知症(嗜銀顆粒性認知症)が疑われた。1年後も近似記憶障害はあるが、日常生活は自立している。

この症例は、老年者タウオパチーの典型例と考えられ、日常臨床のなかではADと誤診されやすい。アミロイドイメージング陰性である所見により、ADの可能性を否定することができた例であ

る。

■ おわりに

MCIの画像診断について、MRI、FDG-PET、アミロイドイメージングの特徴と役割について述べ、日常ADとの鑑別が問題になる症例を提示した。これらの画像診断はいずれもADの早期診断に、またADの病態進展のマーカーとして有用であると考えられている。1つの検査で診断に有用

□特集

な所見が得られることも少なくないが、これらの画像診断は相補的な意義をもつ情報をもっており、常に臨床症状と他のモダリティの検査所見を合わせて理解するべきである。また、変性疾患の鑑別診断には経時的臨床情報が有用であるが、画像診断についても経過を追って検査することにより、診断精度を格段に高めることができることを強調しておきたい。これらの画像診断と体液バイオマーカー等の組合せにより、ADの根本治療が発症早期、あるいは発症前に開始できる時代が近い将来訪れることを切に願っている。

文 献

- 1) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : <http://www.loni.ucla.edu/ADNI>, <http://www.j-adni.org>
- 2) Ashburner J, Friston KJ : Voxel-based morphometry ; The methods. *Neuroimage*, **11** : 805-821 (2000).
- 3) Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, et al. : Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*, **17** : 302-316 (2002).
- 4) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, et al. : Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett*, **382** : 269-274 (2005).
- 5) Juottonen K, Laakso MP, Partanen K, Soininen H : Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosis of Alzheimer disease. *ANJR Am J Neuroradiol*, **20** : 139-144 (1999).
- 6) 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).
- 7) Meeting of the Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee on Oct 23, 2008. <http://www.fda.gov/oc/advisory/accalendar/2008/PandCNSMtg102308.html>
- 8) Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, et al. : Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, **273** : 1985-1992 (2001).
- 9) Saito Y, Murayama S : Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology*, **27** : 578-584 (2007).
- 10) Silverman DH : Brain ^{18}F -FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias ; Comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med*, **45** : 594-607 (2004).

II. 講演セッション

機能画像の進歩

篠遠 仁

抄録

この10数年でPET, SPECTを用いた機能画像には格段の進歩があった。統計画像法が開発され、客観的かつ視覚的に認知症の画像診断を行うことができるようになった。コリン神経系機能の測定法が発展し、アルツハイマー病(AD)をはじめとする認知症のコリン神経系の病態が明らかとなった。アミロイドイメージングが開発され、健常者から軽度認知障害、ADにおけるアミロイドの蓄積の過程が明らかにされようとしている。

Key words : ポジトロン断層撮影法, シングルフォトン断層撮影法, アミロイド, コリン神経系, 統計画像

はじめに

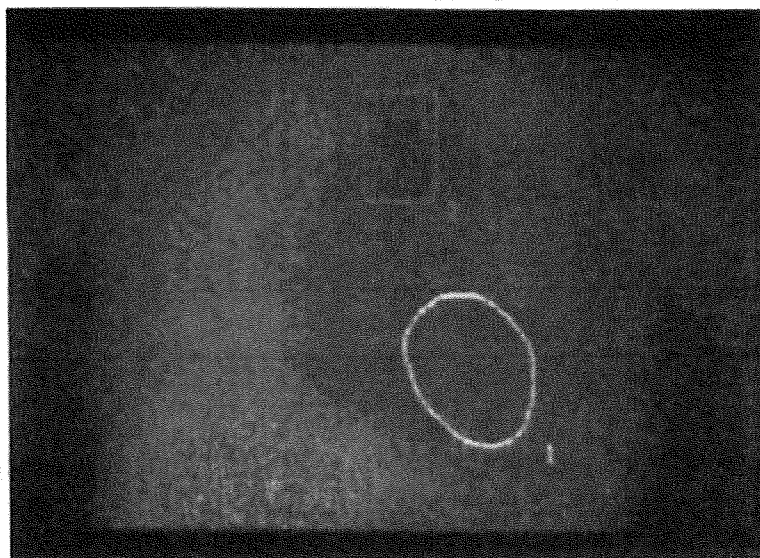
この10数年でPET, SPECTを用いた認知症の病態研究とその診断への応用に格段の進歩があった。ここでは統計画像法の実現、神経伝達機能測定法の実現、アミロイドイメージングなど病理像イメージングの実現などについて概説する。

1. 統計画像法の実現

[¹⁸F]フルオロデオキシグルコース([¹⁸F]FDG)を放射性薬剤として用いたPETは、脳のエネルギー代謝の測定法として代表的な方法である。アルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease; AD)例を[¹⁸F]FDG PETで測定すると外側頭頂皮質および外側側頭皮質においてグルコース代謝が低下していることは1980年代初頭から知られていた。1990年代にはいってPET画像を解

剖学的に標準化する技術が進み、脳代謝をボクセル単位で統計学的に検討することが可能となり、さらにADにおける脳代謝異常が詳細に明らかとなった。Minoshimaら¹⁾は、PETの機能画像を三次元的に脳表に投射する方法(3D-SSP)を開発した。さらにこの方法を用いて健常群とAD群の脳代謝の比較を統計検定し、ADの内側頭頂皮質、すなわち楔前部、後部帯状回においてグルコース代謝が有意に低下していることを示した¹⁾。この統計画像法(NEUROSTAT)は脳血流SPECTにも応用され、健常データベースと比較した各症例の脳血流のZスコアを脳表に表示できるようになり、低下領域の分布から画像診断できるようになった(iSSP for CBF SPECT)。松田らはStatistical Parametric Mapping (SPM, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm99/>)を利用した脳血流SPECTの統計画像ソフトを作成した(easy Z-score Imaging System)。これを用いると健常データベースとの比較で各症例の脳血流の低下部位を脳表および脳の各断面において

Hitoshi Shinotoh : 放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター, 旭神経内科リハビリテーション病院
〒270-0022 千葉県松戸市東ヶ沢789-10 (旭神経内科リハビリテーション病院)



2の白で囲んだ領域（心臓）において健常者でみられる ^{123}I MIBGの取り込みがほとんどない。1は縦隔であり、参照領域となる。

図1 レビー小体型認知症における ^{123}I MIBG心筋シンチグラフィ

明瞭に表示でき、さらに楔前部、後部帯状回、外側頭頂皮質に関心領域 (VOI) を設けると 86% の精度で初期の AD と健常者を鑑別できた¹³⁾。これらの画像解析法の普及によって認知症診断における脳血流 SPECT の有用性が向上し、わが国の認知症診断のレベルが高まった。

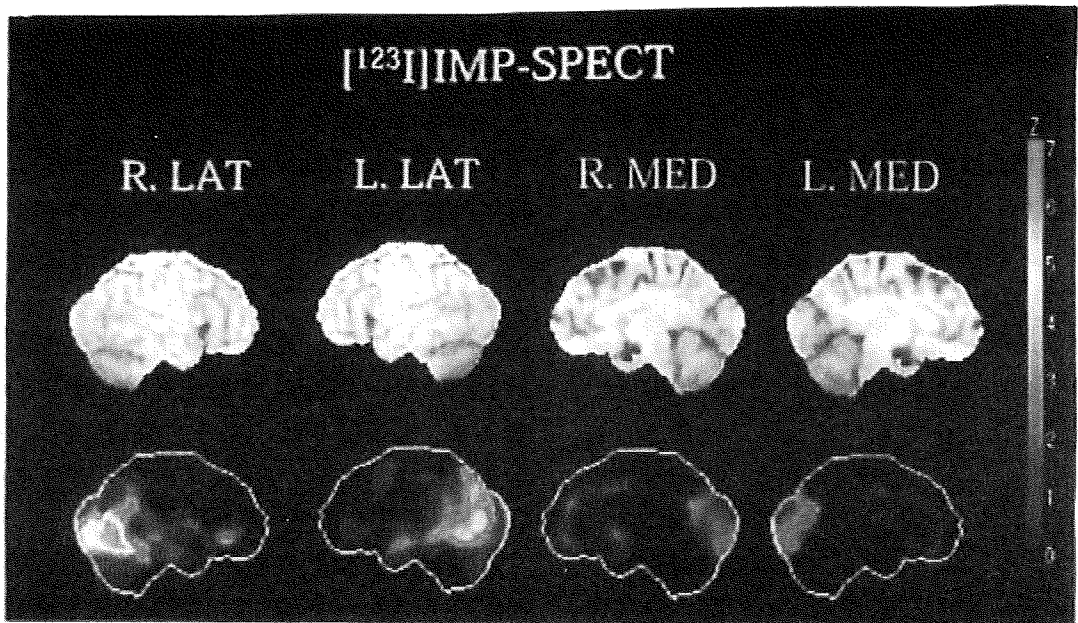
II. 機能画像所見の認知症診断基準への組み込み

機能画像の認知症診断における有用性が確立され、認知症の診断基準に取り入れられるようになった。 ^{18}F FDG PETでの頭頂皮質、側頭皮質における糖代謝の低下は最近の AD の研究的診断基準に取り入れられている¹⁴⁾。レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) と AD の鑑別法として線条体のドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) イメージングの有用性が確認され、DLB の診断基準の suggestive feature として取り入れられた¹⁵⁾。すなわち、DLB では線条体の DAT 結合が低下しているが、AD では線条体の DAT 結合の低下がない。DLB における ^{123}I イオドベンジルグアニジン (MIBG)

を用いた心筋シンチグラフィの有用性については、主としてわが国で研究が進み、DLB の診断基準の supportive feature となった。すなわち、DLB では心筋への ^{123}I MIBG の取り込みが、ほぼ全例で低下しているのに対し、AD では低下していない¹⁶⁾(図1)。SPECTによる脳血流測定において後頭皮質の血流低下または ^{18}F FDG PETにおける後頭皮質のグルコース代謝の低下も supportive feature とされている (図2)¹⁷⁾。

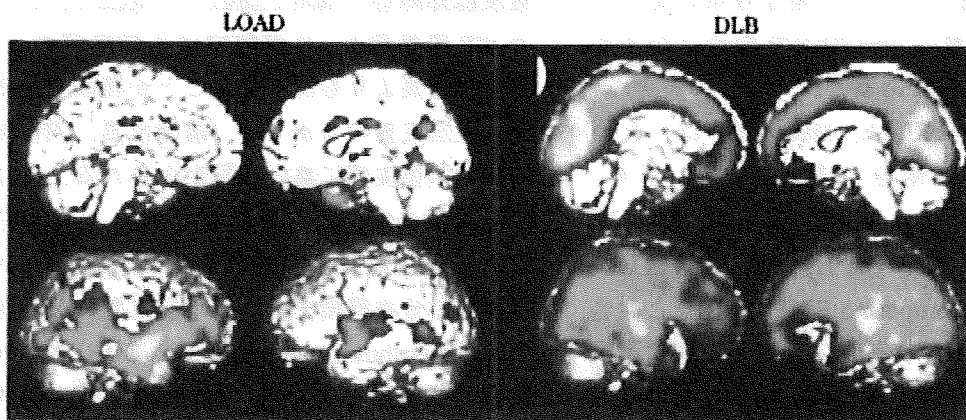
III. 神経伝達機能の測定

一方、PET、SPECTを用いた神経伝達機能の測定法が進み、脳内コリン系としてアセチルコリンエステラーゼ (acetylcholinesterase; AChE) 活性の測定法¹⁸⁾、脳内ニコチン性受容体の測定法¹⁹⁾が開発された。筆者らはアセチルコリンの類似体である ^{11}C メチルピペリジルイアセテート (MP4A) を用いて脳内 AChE 活性を測定してきた²⁰⁾。 ^{11}C MP4A PETによってDLBおよび認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia; PDD) の脳内 AChE 活性を測定すると、健常対照と比べて大脳皮質の広範な著しい



症例は79歳のレビー小体型認知症の ^{123}I IMP-SPECTをISSPにて解析し、Zスコアを脳表に投射した画像である。側頭、額頂、後頭皮質において脳血流の低下がみられ、とくに後頭皮質における血流の低下がレビー小体型認知症の診断を支持する。

図2 レビー小体型認知症における脳血流低下部位



左図は晩期発症アルツハイマー型認知症 ($n = 7$, Mini-Mental State Examination score 平均17点) と健常被験者 ($n = 19$) を対象として ^{11}C IMP4A PETを行い、ボクセル単位でアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性を算出し、SPM2で統計画像解析した画像である (uncorrected $p < 0.0001$)。右図はレビー小体型認知症 ($n = 10$, MMSE score 平均17点) と健常被験者 ($n = 27$) を対象とし、同様に脳内AChE活性を算出し、SPM2で統計画像解析した画像である (uncorrected $p < 0.0001$)。レビー小体型認知症のほうが晩期発症アルツハイマー型認知症に比べて、大脳皮質の広範囲に著しいAChE活性の低下があることを示す。

図3 晩期発症アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症におけるアセチルコリンエステラーゼ活性の低下部位

低下 (27%) がみられる (図3)¹⁶⁾。ADでは早期発症と晩期発症のADとで脳内AChE活性の低下の程度が異なり、早期発症ADでは大脳皮質において平均23%程度の低下があるのに対して晩期

発症ADでは比較的軽度な大脳皮質AChE活性の低下 (13%) がみられるのみである¹⁷⁾。したがって、PETによる脳内AChE活性の測定もDLBと晩期発症ADとの鑑別に有用であると考えられる。

IV. アミロイドイメージング

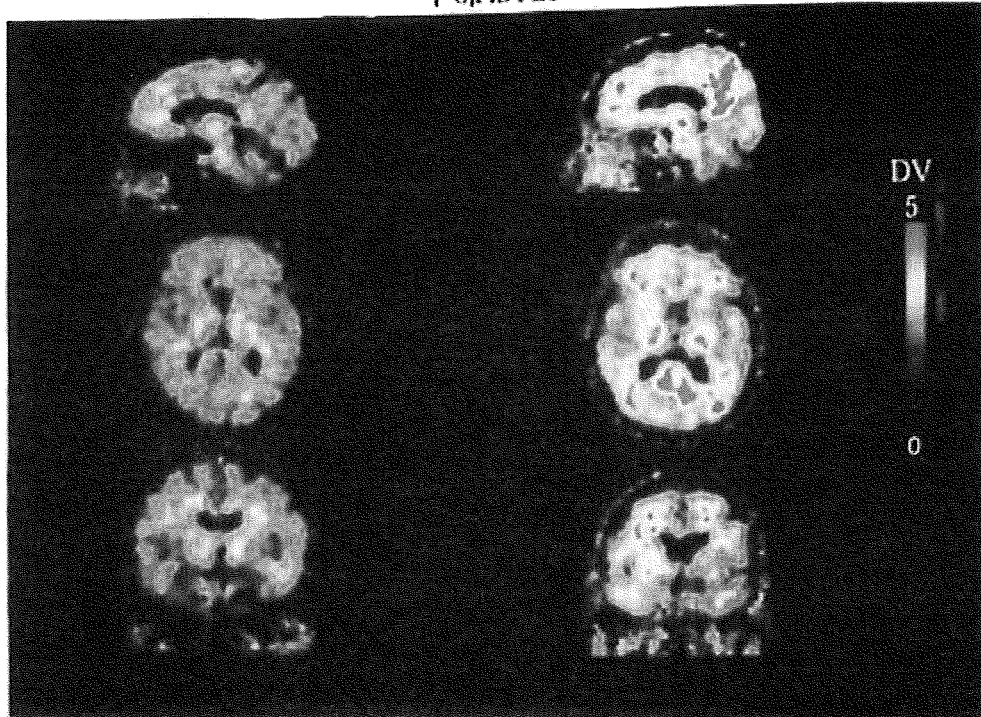
1990年代から β -アミロイドタンパクに対するリガンドの開発研究が開始され、2000年代にはいってこれらが実を結んで続々とアミロイドイメージング剤が開発され、臨床応用された。2002年にCalifornia大学(UCLA)のAgdeppaら¹¹⁾は ^{18}F FDDNPを開発し、最初にアミロイドイメージング剤として臨床応用した。 ^{18}F FDDNPは、神経原線維変化と β -アミロイドタンパクとの両者に親和性をもつという特徴がある。 ^{18}F FDDNPをAD患者に投与すると、内側の側頭皮質において高い結合がみられ、これは神経原線維変化への結合と考えられる¹²⁾。AD患者では外側大脳皮質にも高い結合がみられ、これはアミロイド斑への結合と考えられる¹³⁾。残念ながら、 ^{18}F FDDNPは特異的結合対非特異的結合(信号対雑音比)の割合が必ずしも高くはなく、健常対照に比べてAD患者の大脳皮質の ^{18}F FDDNP結合はわずかに10%程度高いだけである¹⁴⁾。

Pittsburgh大学のKlunk, Mathisら¹⁵⁾は、チオフラビンTの誘導体を検討し、 N -メチル- ^{11}C]2-(4'-メチルアミノフェニル)-6-ヒドロキシサイアゾール(^{11}C]6-OH-BTA-1)を開発し、これをPittsburgh Compound B(^{11}C]PIB)と命名した。このイメージング剤はアミロイド斑に選択的に結合し、神経原線維変化には結合しないことが特徴である。2004年に最初の臨床応用の報告がなされ、AD患者の大脳皮質では健常対照と比較して1.54~1.94倍以上の高い結合がみられ、すなわち特異的結合の割合がたいへんに高い、有用なアミロイドイメージング剤であることが示された¹⁶⁾。 ^{11}C]PIBは早速、欧米、オーストラリア、日本、韓国などの研究施設で広く臨床応用されるようになった。しかし、 ^{11}C は半減期がわずかに20.3分と短く、その施設でサイクロトロンを持ち、自家生産する必要があり、多数の臨床検査を行うには適さない。最近では半減期が110分と比較的長い ^{18}F で標識したPET用アミロイドイメージン

グ剤として ^{18}F]AV45 (<http://www.avidrp.com/technology/>)、 ^{18}F]GE067¹⁷⁾などが開発されつつある。SPECT用のアミロイドイメージング剤として ^{125}I]IMPY¹⁸⁾なども開発されたが、これはあまり特異的結合の割合が高くはなく、実用性に乏しく、アミロイドイメージング剤としてさらなる改良が必要である。 ^{18}F や ^{125}I で標識したイメージング剤が実用化されると、放射性薬剤会社が生産して広い地域において配送して臨床応用することが可能である。施設側では、SPECT装置、PET装置を用意すれば、アミロイドイメージング可能となり、多数例での臨床応用が期待できる。

放射線医学総合研究所(以下、放医研)では2005年8月から ^{11}C]PIBの臨床研究を開始した。健常者において ^{11}C]PIBを静脈投与して30分以降には白質にやや高い ^{11}C]PIB結合の集積があり、大脳および小脳皮質の ^{11}C]PIB結合は低い(図4)。軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)のPIB陽性例とAD症例では大脳皮質の ^{11}C]PIB結合が白質よりも高くなることが特徴である(図4)。大脳皮質のなかでは、前頭皮質、内側および外側の頭頂皮質に高い集積がみられる。MCIでは60%程度の症例がPIB陽性である。 ^{11}C]PIB PETのデータは血漿入力関数を用いたLoganグラフ解析して分布容積を求め、小脳皮質の分布容積との比(distribution volume ratio; DVR)を ^{11}C]PIB結合の指標としている。健常者とMCI症例およびAD症例の ^{11}C]PIBデータをLogan解析してボクセル単位でDVRを求め、これをSPM2にて解析した。その結果、MCIでは頭頂皮質の内側(帯状回および楔前部)および外側、前頭皮質などに ^{11}C]PIB結合の増加がみられた。ADでは頭頂連合皮質、前頭連合皮質、外側側頭皮質に ^{11}C]PIB結合の増加がみられた。内側側頭皮質、運動感覚皮質、後頭皮質には ^{11}C]PIB結合の増加はみられなかった。

健常者から、MCI、ADと進む過程で、大脳皮質のアミロイド沈着はどのように進展するのだろうか。 ^{11}C]PIB PETの研究から、高齢の健常者



[¹¹C]PIB 投与後 90 分間撮像し、血漿入力関数を用いて Logan グラフ解析をボクセル単位で行って分布容積 (distribution volume; DV) を求めた画像である。健康被験者 (左図: 78 歳, 女性) では大脳白質、視床、脳幹に中等度の分布容積があり、大脳皮質の分布容積は低い。軽度認知障害 (MCI) 症例 (右図: 83 歳, 男性) では、大脳皮質、とくに楔前部から後部帯状回、前頭皮質などで高い [¹¹C]PIB 結合がみられる。

図 4 健康被験者および軽度認知障害における [¹¹C]PIB PET の画像

のなかにも 10~40% の人では [¹¹C]PIB 陽性であることが報告されるようになった。こうした PIB 陽性の健康者がやがて MCI となり、AD となるのか、それはいつのことであるのかは不明である。こうした健康者、MCI、AD を対象として臨床、心理検査、MRI および PET の画像検査、髄液血液検査で 2~3 年間、経時的に追跡する研究 (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; ADNI) がアメリカで開始され、現在、日本 (J-ADNI)、ヨーロッパ、オーストラリアにおいても同様の研究が行われている。最近、Mayo Clinic のデータと US-ADNI の MRI と [¹¹C]PIB PET の結果をあわせた報告がなされた¹⁾。その報告では、高齢の健康者 21 人、amnesic MCI 32 例、AD 8 例を対象とし、約 1 年間隔で 2 回の MRI、¹¹C]PIB PET、認知機能テストを評価した。MRI

における脳萎縮の評価は脳室の拡大率で評価し、PIB 結合は大脳皮質と小脳皮質の放射能比 (Mayo Clinic 例では PIB 静脈投与後 40~60 分、ADNI 例では 50~70 分) で評価した。その結果、PIB 結合は健康者、MCI、AD の 3 群において同様に軽度 (大脳/小脳皮質比として 0.042/年) ではあるが有意に増加 (年に 0.042) していた。MRI でみた脳室は健康者では 1.3 cm³/年、MCI 群では 2.5 cm³/年、AD 群では 7.7 cm³/年拡大しており、認知機能の増悪と相関していた。以上から、①アミロイド沈着と脳萎縮とは相関しないこと、②認知機能は脳萎縮と相関するが、アミロイド沈着とは相関しないこと、③アミロイド沈着は認知機能の低下が起こるまえから始まることが確認された。現在、わが国においても J-ADNI が進行中である。US-ADNI ではあとから [¹¹C]PIB PET が組み込ま

れたのに対し、J-ADNIでは最初から ^{11}C PIB PETが組み込まれており、多数例において ^{11}C PIB PETの変化が測定される予定である。

V. 活性化グリアのイメージング

脳の病理学的変化をとらえるイメージング法として、活性化グリアのイメージングが注目されている。グリア細胞には、ミクログリアやアストロサイトなどの亜種が存在する。ミクログリアは脳内で免疫防御を担っている細胞であり、通常は休息状態にある。脳に侵襲が加わると活性化してアーマー状になるが、このときミトコンドリアの外膜に末梢性ベンゾジアゼピン受容体を発現する²⁾。PK11195は末梢性ベンゾジアゼピンの受容体に結合するリガンドであり、これに ^{11}C 標識した ^{11}C PK11195は活性化グリアのイメージング剤としていくつかの研究施設で用いられている。

しかし、 ^{11}C PK11195は血液脳関門の通過が不良で、脳内に十分には入らないことから良質なイメージを得ることが困難である。放医研では活性化グリアのイメージング剤として ^{11}C DAA1106を用いている³⁾。このリガンドは血液脳関門の通過も良好であり、末梢性ベンゾジアゼピン受容体に対して高い親和性をもって結合する。放医研（現筑波大学精神科）の安野らは軽度～中等度のAD 10例、健常対照10例を対象として ^{11}C DAA1106を用いて脳内の活性化グリアのイメージングを行った³⁾。その結果、ADグループでは、脳内の広範な領域（背側および内側前頭皮質、外側側頭皮質、後頭皮質、前部帯状回、線条体、小脳皮質）において有意な ^{11}C DAA1106結合の増加（14%から32%ほど）がみられ、これらの領域でグリアが活性化しており、ADの病態の重要な一側面を形成していると考えられた。

これまで末梢性ベンゾジアゼピン受容体は、活性化ミクログリアに発現することが強調されてきた。これに対して、最近放医研のJiら⁴⁾は、タウタンパク蓄積モデルマウスではミクログリアで末梢性ベンゾジアゼピン受容体が発現しているのに

対し、アミロイド β 蓄積モデルマウスでは主としてアストロサイトに末梢性ベンゾジアゼピン受容体が発現していることを示した。タウタンパク蓄積モデルマウスでは神経細胞死が顕著であるのに対し、アミロイド β 蓄積モデルマウスではグリア細胞が病変除去や神経修復にかかわり神経損傷は軽度である。その他の薬物による脳障害モデルのデータもあわせて、ミクログリア主体に末梢性ベンゾジアゼピン受容体が発現するときは神経細胞がグリア細胞に攻撃・破壊され、アストロサイト主体に末梢性ベンゾジアゼピン受容体が発現するときは神経細胞はグリア細胞に保護・修復されるという説を提案している。AD脳ではミクログリア、アストロサイトの両方の細胞において末梢性ベンゾジアゼピン受容体を発現している可能性がある。

おわりに

今後、さらに認知症の脳における蓄積タンパクを標的とした分子イメージングがさらに発展していくと考えられる。リン酸化タウ、 α -シヌクレイン、TAR DNA binding protein-43 (TDP-43)などのイメージング剤がいずれ開発されると考えられる。これらのイメージング剤を用いて個々の症例の脳の病態が調べられ、それぞれの症例の病態に応じた治療戦略が考えられる時代が来ることが期待される。

文 献

- 1) Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, Flores-Torres S, et al.: Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 21: RC189 (2001).
- 2) Banati RB: Visualising microglial activation in vivo. *Glia*, 40: 206-217 (2002).
- 3) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, et al.: Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*, 6: 734-746