

## J-ADNI: Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

-Verified by the MHLW and NEDO 2007-

Study Type: Observational Study Design: Natural History, Longitudinal, Prospective Study Total Enrollment: 600 (MCI, AD, and NC) Study start: 2007 Expected completion: 2011
---



*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*

Principal investigator: Takeshi Iwatsubo, MD  
University of Tokyo, Tokyo

図 5. J-ADNI の概要

PET, MRI とともに半年から 1 年の間隔で繰り返し検査が行われるのが特徴である。また、J-ADNI では当初から PIB (一部 BF227) によるアミロイドイメージングが予定されている。これにより MCI から AD への進行を正確かつ客観的に評価する方法を策定し、disease modifying drug の臨床試験に役立てることを目指す。非ランダム化による、自然経過に関する長期観察研究であり、治療行為は行わない。現在のところ、全国 34 臨床科が参加し、2008 年から症例登録が開始されている。

### VI. おわりに

AD の早期診断について FDG-PET は MCI の段階で将来の AD への進展を予測できるとされており、科学的エビデンスの確立に向けて前向きな臨床試験が実施されている。FDG-PET の有用性についてのエビデンスが集積されることで PET は今後の AD 治療薬の臨床試験の精度向上、効率化のための総合的な評価システムにおいて重要な役割を果たすことが期待される。

### 謝 辞

本稿で紹介した各研究に関係しているすべての方に深謝致します。

### 文 献

- 文 献 -----
- Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, Kerrouche N, Kalbe E, Beuthien-Beumann B, Cappa S, Lenz O, Ludecke S, Marcone A, Mielke R, Ortelli P, Padovani A, Pelati O, Pupi A, Scarpini E, Weisenbach S, Herholz K, Salmon E, Holthoff V, Sorbi S, Fazio F, Perani D (2005) Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 62: 1728-1733
- Burdette JH, Minoshima S, Vander Borgh T, Tran DD, Kuhl DE (1996) Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology* 198: 837-843
- Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, Minoshima S, Schwaiger M, Kurz A (2005) Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 46: 1625-1632
- Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff

- V, Frölich L, Schönknecht P, Ito K, Mielke R, Kalbe E, Zündorf G, Delbeuck X, Pelati O, Anchisi D, Fazio F, Kerrouche N, Desgranges B, Eustache F, Beuthien-Baumann B, Menzel C, Schröder J, Kato T, Arahata Y, Henze M, Heiss WD (2002) Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 17: 302-316
- Maetzler W, Reimold M, Liepelt I, Solbach C, Leyhe T, Schweitzer K, Eschweiler GW, Mittelbronn M, Gaenslen A, Uebele M, Reischl G, Gasser T, Machulla HJ, Bares R, Berg D (2008) [11C] PIB binding in Parkinson's disease dementia. *Neuroimage* 39: 1027-1033
- Silverman DH (2004) Brain 18F-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
-

### **Early diagnosis of Alzheimer's disease with FDG-PET**

Kengo Ito, Takashi Kato

Department of Brain Science and Molecular Imaging, National Institute for Longevity Sciences, National Center for Geriatrics and Gerontology

Although there are already many reports about the usefulness of positron emission tomography with FDG (FDG-PET) in diagnosis of Alzheimer disease (AD) and scientific evidence has been established, further improvement in diagnostic accuracy can be achieved by using statistical image analysis, such as SPM and 3D-SSP. FDG-PET is also expected to be able to predict conversion to AD in patients with mild cognitive impairment (MCI), and establishment of the scientific evidence by prospective clinical trial is indispensable. FDG-PET can play an important role in clinical trials for developing new therapeutic drugs for AD.

---

Address correspondence to Dr. Kengo Ito, Department of Brain Science and Molecular Imaging, National Institute for Longevity Sciences, National Center for Geriatrics and Gerontology (36-3 Gengo Morioka-cho, Obu-shi, Aichi 474-8511, Japan)

日本神経精神薬理学雑誌 (Jpn. J. Neuropsychopharmacol.) 29: 153-160 (2009)

[ミニレビュー]

## 認知症の診断と根本治療薬の開発に貢献する PET イメージング

伊藤 健吾\*<sup>1</sup> 加藤 隆司\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup> 国立長寿医療センター長寿脳科学研究部

〔ミニレビュー〕

## 認知症の診断と根本治療薬の開発に貢献する PET イメージング\*

伊藤 健吾\*<sup>1</sup> 加藤 隆司\*<sup>1</sup>\*<sup>1</sup> 国立長寿医療センター長寿脳科学研究部

**要約:** アルツハイマー病 (AD) の診断における FDG-PET の有用性については既に多くの報告があり, 科学的エビデンスが確立されているが, SPM や 3D-SSP など画像統計解析を利用することでさらに診断能の向上が期待できる。AD の早期診断についても FDG-PET は軽度認知障害 (MCI) の段階で将来の AD への進展を予測できるとされており, 前向き臨床研究による科学的エビデンスの確立が期待されている。一方, アミロイドイメージングの臨床応用が現実のものとなり, 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があるが, 今後の検討に委ねられた部分も多い。PET は AD 治療薬の臨床治験の精度向上, 効率化するための総合的な評価システムにおいても重要な役割が期待されている。

**キーワード:** 軽度認知障害 (MCI), アルツハイマー病, 早期診断, PET, アミロイドイメージング

高齢化社会の進展に伴い認知症の増加は深刻な社会問題であり, その中でもっとも頻度の高いアルツハイマー病 (AD) の制圧はとくに必要性が高く, 期待されるどころ大である。AD では症状発現の 10 年以上前から, 老人斑 (アミロイドプラーク) などの病理学的変化が生じているとされ, 根本的治療法の開発とともに今後はできる限り早期に AD を診断して治療を開始することが必要となる。

AD の診断の基本は NINCDS-ADRDA などの臨床診断基準に基づく診断であるが, AD の病初期, とくに軽度認知障害 (MCI: mild cognitive impairment) の段階では臨床診断基準を満たさない。[F-18] fluorodeoxyglucose (FDG) を用いる positron emission tomography (PET) は MCI の段階で将来の AD への進展を予測できると期待されているが (Drzezga et al, 2005; Anchisi et al, 2005), 科学的エビデンスはまだ十分ではないとされ, 多施設が参加する前向き臨床研究による科学的エビデンスの確立が強く求められている。

一方, 認知症の核医学診断におけるこの数年の大きな話題は, 老人斑のイメージングが現実のものになってきたことである。診断上の症候, 画像所見はともに AD によって生じる間接的変化の反映でしかなかった。アミロイドイメージングにより, AD の病理学的情報を付加することの意義

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がある。

## I. FDG-PET による AD の診断

FDG-PET による AD の典型的な所見は大脳皮質のうち側頭頭頂連合野および楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下である (図 1)。進行した時期になると前頭葉の代謝の低下が明らかとなってくる。一方, 一次感覚運動野, 一次視覚野, 基底核, 視床は進行しても保たれる傾向にある。楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下は, 早期診断の指標と考えられている。楔前部から後部帯状回にかけての領域は PET の断層画像表示の視察による評価では脳の内側であるため認識しにくい部分であるが, 近年開発された SPM (statistical parametric mapping), 3D-SSP (three dimensional stereotactic surface projection) といった画像の統計解析手法を用いると容易に認識できるようになる (図 1)。SPM, 3D-SSP では, 方法に違いがあるが, ともに画像の解剖学的標準化を行い, 形態, 大きさの異なる個人の脳を数学的に共通の鋳型にはめ込むように変形して全ての脳を同一の三次元座標上で扱うことにより, 画素ごとに統計処理を行うことを可能としている。そして統計学的に有意に低下あるいは上昇している領域を全脳について視覚的に容易に認識できるよう表示することができる。実際には画素ごとに正常データベースと比較して低下あるいは上昇している領域を z-score の map (z-score map) として表示する。正常データベースは画素ごとに平均値と標準偏差のデータをもっていて, 症例の画素値と平均値との

\* 本論文は第 46 回脳医学・生物学研究会 (2009 年 2 月 28 日, 名古屋) における講演の要旨である。

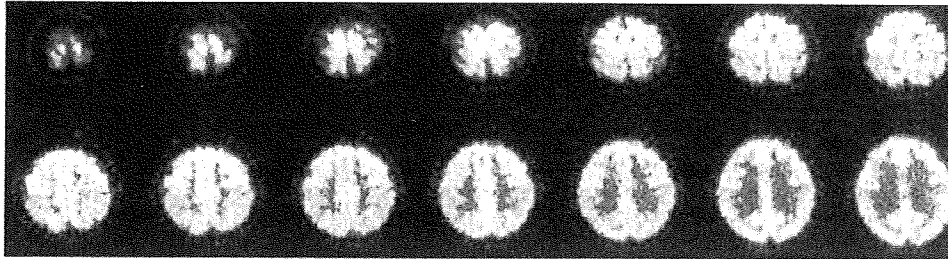
\*<sup>1</sup> 〒474-8522 大府市森岡町源吾 36-3

E-mail: kito@nils.go.jp

(別刷請求先: 伊藤健吾)

**略語** AD: アルツハイマー病, ADNI: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 3D-SSP: three dimensional stereotactic surface projection, DLB: dementia with Lewy Bodies, FDG: [F-18] fluorodeoxy-glucose (FDG), FTD: frontotemporal dementia, J-ADNI: Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, J-COSMIC: Japan Cooperative SPECT Study on Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function, MCI: mild cognitive impairment, PET: positron emission tomography, PIB: Pittsburgh Compound-B, SEAD-Japan: study on diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan, SPM: statistical parametric mapping, VBM: voxel-based morphometry

断層画像



3D-SSP

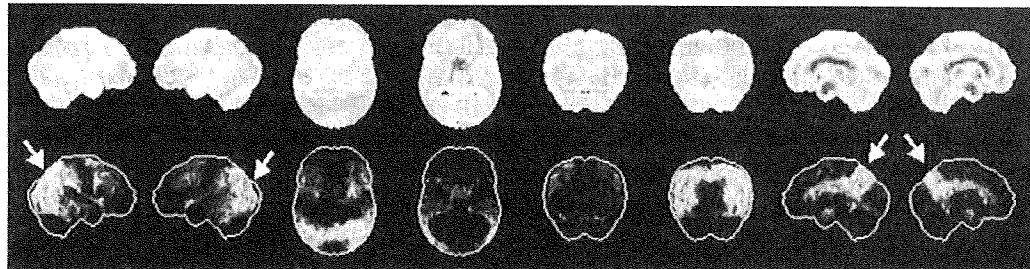


図1 アルツハイマー病の典型例のFDG-PET所見.

差が標準偏差の何倍になるかを示すのが z-score である。したがって、z-score が大きいほどその画素は正常平均より離れた画素値をもっていることになる。これまで用いられてきた断層画像の視察による評価あるいは関心領域を設定する評価法では、読影者の主観的要素を排除できなかったが、この問題を解決してより客観的かつ鋭敏な診断が可能となった。

Silverman のレビュー (Silverman, 2004) では、AD の診断能は、剖検脳の病理診断をゴールドスタンダードにした場合、NINCDS-ADRDA, DSM-IV などの臨床診断基準による診断で probable AD は感度 66%、特異度 77% であるが、FDG-PET による診断では、感度 91.5%、特異度 70% と報告され、臨床診断基準によるよりも FDG-PET の診断能が高いとされている。

SPM や 3D-SSP などの画像の統計解析を利用すれば診断能の向上が期待されるが、病理診断と対比した報告はまだない。臨床診断との対比では probable AD を対象とした場合、視覚的評価の感度 79%、特異度 88% から、3D-SSP では感度 94%、特異度 99% に診断能が向上したと報告されている (Burdette et al, 1996)。

## II. MCI の概念とアルツハイマー病

高齢者の認知機能障害を、主にヨーロッパの研究者は正常の加齢変化の延長線上で捉えて age-associated memory impairment (AAMI) と呼んだ。これに対して Petersen らをはじめとする米国グループは、mild cognitive impairment (MCI: 軽度認知障害) という概念を提唱し、正常加齢と一線を画した病的状態で進行して認知症に至る前段階と

考えた。1999 年の MCI コンセンサス会議 (Chicago) の結果、MCI を以下のような 3 つの subtype に分類することとなった (Petersen et al, 2001)。1) Amnesic type: 健忘型、2) Multiple cognitive domains slightly impaired type: 複数の高次機能領域にまたがって極軽微な障害があるが、全体としては認知症といえるほど重症ではないタイプ、3) Single non-memory domain impaired type: 記憶力以外の高次機能領域、たとえば言語、視空間機能などで明らかな障害があるタイプの 3 つである。このうち Amnesic type については、1) 記憶障害の自覚、または情報提供者の証言がある、2) 記憶障害が年齢に比し客観的に示される、3) 全般的な認知機能は正常、4) 日常生活活動は正常、5) 認知症ではないという診断基準が提案された。MCI の定義はその後も見直しがされており、2003 年には Stockholm で MCI に関する国際シンポジウムが開かれ、General criteria for MCI が規定されるとともに、Multiple cognitive domains slightly impaired type が記憶障害の有無で分割され、1) Amnesic MCI, 2) Multiple domain MCI Amnesic, 3) Multiple domain MCI non-amnesic, 4) Single non-memory MCI となった (Winblad et al, 2004)。

MCI から認知症に進展する割合は健常高齢者より高く、Petersen らによれば、健常高齢者の AD の発症率は年間 1~2% であるのに対し、MCI とされた患者は年間 10~15% が AD に進展する (Petersen et al, 1999)。すなわち、すべてが早期に重症化して AD になるわけではない。現在用いられている診断基準では MCI から AD に進行しない症例も紛れ込んでくるので、MCI の段階でもっとも必要性が高いのは、そのような症例と将来 AD への移行する症例を鑑

別することである。

### III. FDG-PET による早期診断の可能性

認知症の前段階である MCI でも早期の AD と同様に楔前部から後部帯状回にかけてのグルコース代謝の低下が見られるものは、短期間に進行して AD へ移行する可能性が高いといわれているので、SPM や 3D-SSP を用いた画像の統計解析による診断が有用である。

図 2 には物忘れを主訴に当施設の外来を受診した MCI の症例を提示する。初診時には臨床的に AD の診断基準を満たさず、MCI とされたが 1 年後に AD へ移行した症例である。初診時の FDG-PET の 3D-SSP 所見ではこの時点ですでに後部帯状回のみならず、頭頂葉皮質に糖代謝の低下が見られ、早期 AD が疑われる所見である。

FDG-PET による AD の早期診断の報告としては 3D-SSP を用いた検討で、感度 94%、特異度 99% が報告されている (Burdette et al, 1996)。また、大規模な多施設共同試験によるものでは、MMSE  $\geq 27$  の超早期例に限って解析しても感度 83%、特異度 82% と報告されている (Herholz et al, 2002)。ただし、この研究では画像統計解析ではなく、画像の解剖学的標準化と関心領域による解析を組み合わせている。また、最近では MCI を対象に 2 年以内での AD への進展予測を 3D-SSP で検討し、感度 92%、特異度 89% と報告され、APOE genotype との併用によりさらに精度が上がると報告されている (Drzezga et al, 2005)。

### IV. アルツハイマー病の早期診断に関する 前向きコホート研究

このように FDG-PET による AD の早期診断は大いに期

待されているが、FDG-PET が AD と前頭側頭型認知症との鑑別について Medicare の保険適用とされている米国でも早期診断などそれ以外の適応については科学的エビデンスが不十分とされている。

こうした状況を踏まえ、FDG-PET による AD の早期診断について科学的エビデンスを確立するため、厚生労働科学研究費補助金の長寿科学総合研究事業の一環として「MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 (SEAD-Japan: Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan)」を 2005 年度から開始した (<http://square.umin.ac.jp/SEAD-J/>)。

研究の目的は前述のとおりであるが、FDG-PET に加えて、MRI、神経心理検査も総合的に評価する内容でプロトコルが構成されている。

被験者の選択基準は SPECT の先行研究 (J-COSMIC: Japan Cooperative SPECT Study on Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function) に準じている。除外基準では J-COSMIC と違い、PET 検査 1 カ月前に塩酸ドネペジルの投与を受けている患者は除外することになっている。

PET 検査については、J-COSMIC と同様に 3D-SSP による統計画像の読影を行う。SEAD-Japan では MRI も並行して評価する。MRI に関しては、初回登録時と 3 年間の経過終了時の MRI 検査を必須にしている。MRI の評価については、視覚読影に加えて、画像統計解析を行う。症例ごとに voxel-based morphometry (VBM) による脳萎縮の定量評価を行うとともに、3 年間の経過観察後、AD 進展群と非進展群の間で脳萎縮の群間比較なども行う。

研究参加施設と代表者を表 1 に示す。

この研究では大学病院医療情報ネットワーク研究センター

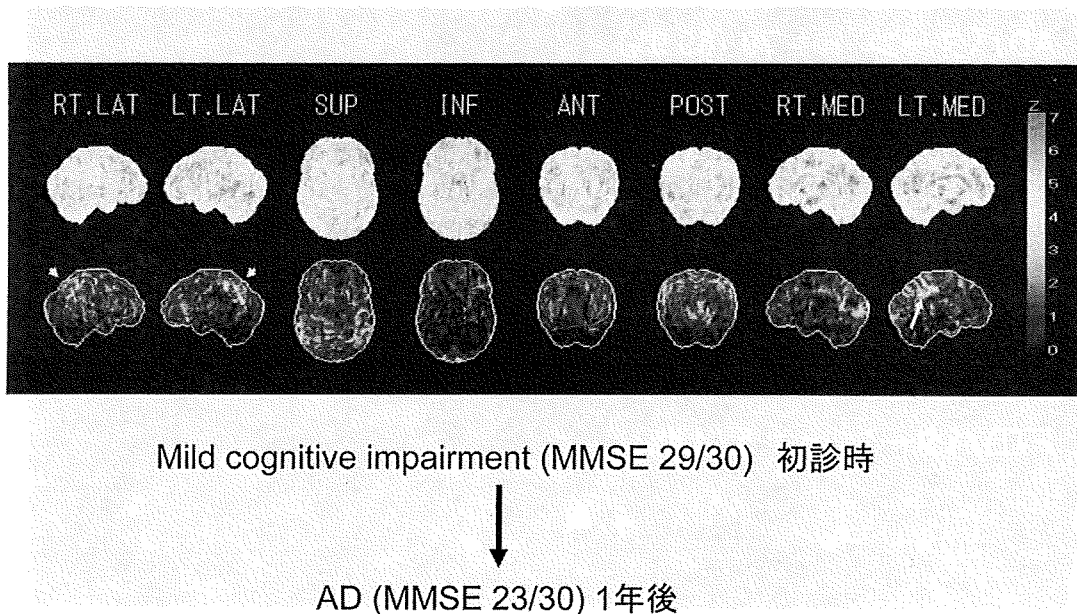


図 2 MCI の FDG-PET 所見.

表1 SEAD-Japan 参加施設

参加施設	代表者氏名	代表者所属部署
国立長寿医療センター	伊藤健吾 鷺見幸彦	長寿脳科学研究部 外来診療部
京都大学	福山秀直	高次脳機能総合研究センター
先端医療センター	千田道雄	分子イメージング研究グループ
神戸大学	前田 潔	大学院医学系研究科精神医学
県西部浜松医療センター	尾内康臣	先端医療技術センター
東京都老人総合研究所	石井賢二	附属診療所
兵庫県立姫路循環器病センター	石井一成	放射線科
木沢記念病院中部療護センター	奥村 歩	脳神経外科
大悟病院・藤元早鈴病院	三山吉夫	精神科
東北大学	目黒謙一	高齢者高次脳医学

(UMIN センター) にデータサーバを置いて、インターネット経由で登録するシステムを採用している。各施設では、インターネット経由で登録フォームを開いて順番に入力することにより、登録の可否が自動的に判定される。そしていったん登録すれば取り消しはできない。また、臨床試験登録を UMIN センターで行っているため、SEAD-Japan に関する内容を日本語と英語で参照することができる (<http://indice.umin.ac.jp/>)。

最終的に 114 症例の登録があり、2008 年 3 月末で 1 年目の追跡調査が終了して、現在 2 年目の追跡調査を行っている。これまでに、1) 神経心理検査等臨床データの解析、2) PET 画像の中央読影の実施と PET 画像の画像解析、4) MRI 画像の画像解析を分担して実施し、登録された症例群の特徴を明らかにしている。

PET 画像については中央読影での判定で 69.9% が AD パターンと判定され、その他に DLB パターン 8.0%、FTD パターン 4.4% であった。図 3 にはそれぞれのパターンを示した症例をまとめて正常データベースとして群間比較し

た結果を示すが、読影結果に合致した所見を示している。

厳密な診断基準にもとづく MCI の患者コホートを確立し、3 年間の追跡調査を完遂することにより、AD の早期診断法の確立が可能と考えている。

## V. アミロイドイメージング

臨床研究が実施されているアミロイドイメージング用薬剤には、[C-11]PIB (Pittsburgh Compound-B), [C-11]BF-227, [C-11]SB-13, [F-18]FDDNP, [F-18]BAY94-9172 ([F-18]AV-1/ZK), [F-18]AV-45, [F-18] AH110690, [F-18]FACT などがある。

このうち [C-11]PIB は、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 (Klunk et al, 2001)。ウプサラ大学で最初のヒト臨床 PET 検査が行われた後、多数の施設で臨床研究が実施されている。日本においても、導入施設は増加しつつある。PIB は、アミロイド病変と正常組織との間で集積のコントラストが高いなど優れた特性

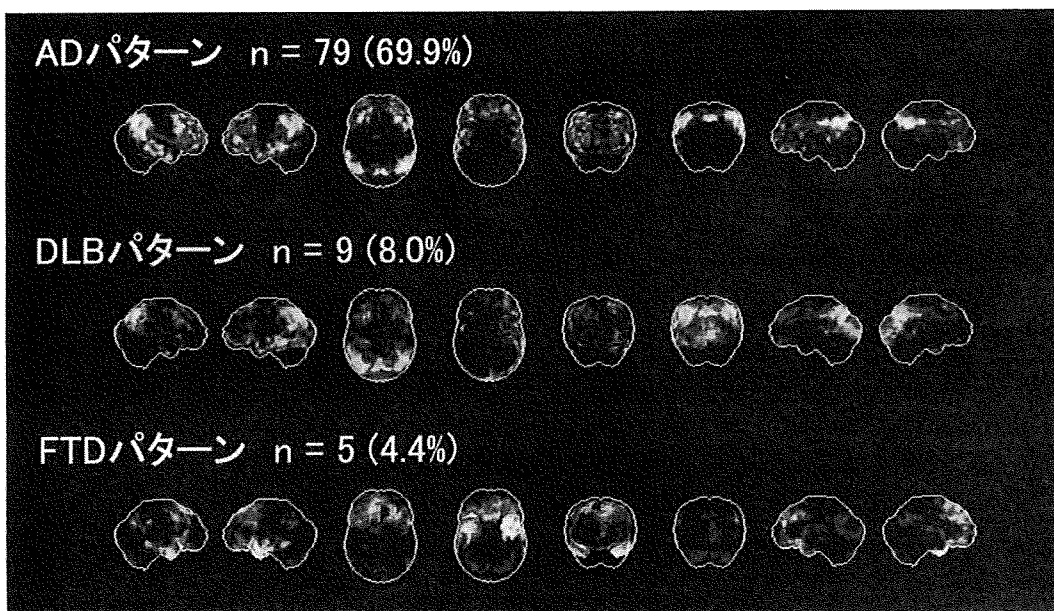


図3 FDG-PET の中央読影の結果と、それにもとづいた正常データベースとの群間比較。



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。[C-11]BF-227は、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（Kudo et al, 2007）。現在、東北大学が中心となり、東京都老人総合研究所、国立長寿医療センターでも臨床研究が進められている。

図4は、(a) AD患者と (b) 健常高齢者における [C-11] BF-227PET の時間放射能曲線である。[C-11]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5は、(a) AD患者と (b) 健常高齢者における [C-11] 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6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 [C-11]BF-227, [F-18]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、明瞭なものは認められない。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

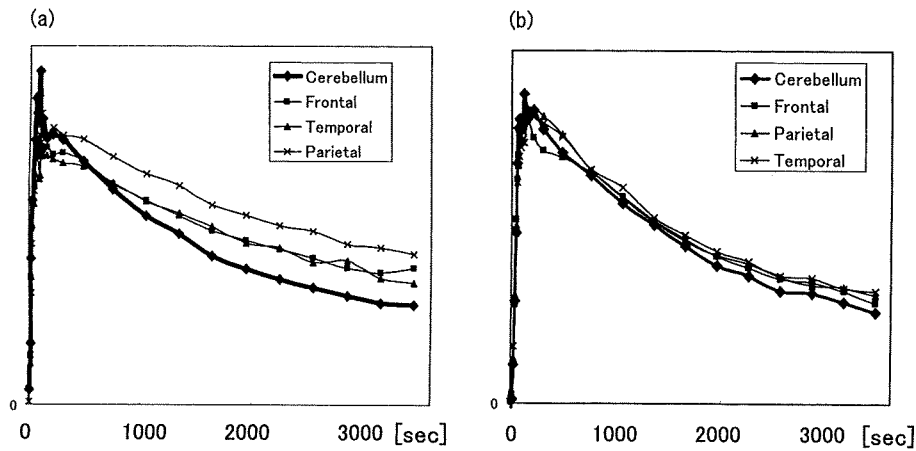


図4 [C-11]BF-227 PET における脳の各領域の時間放射能曲線。(a) アルツハイマー病患者、(b) 健常高齢者。

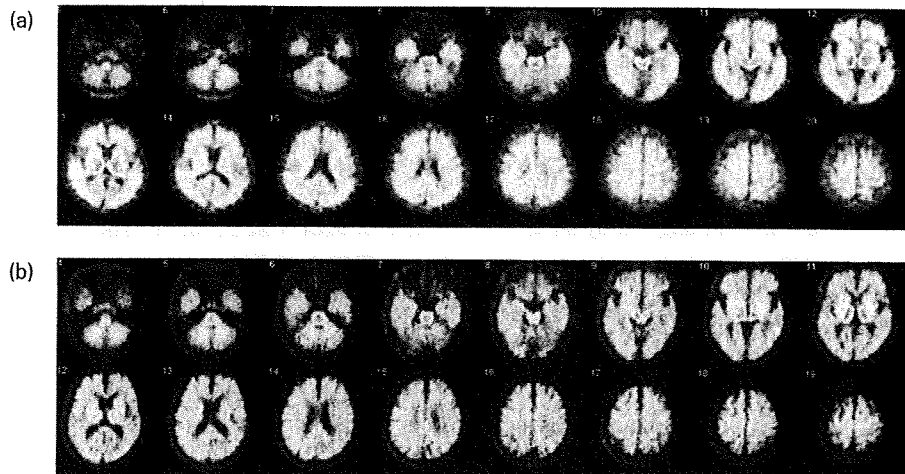


図5 [C-11]BF-227 PET 横断像。(a) アルツハイマー病患者、(b) 健常高齢者。

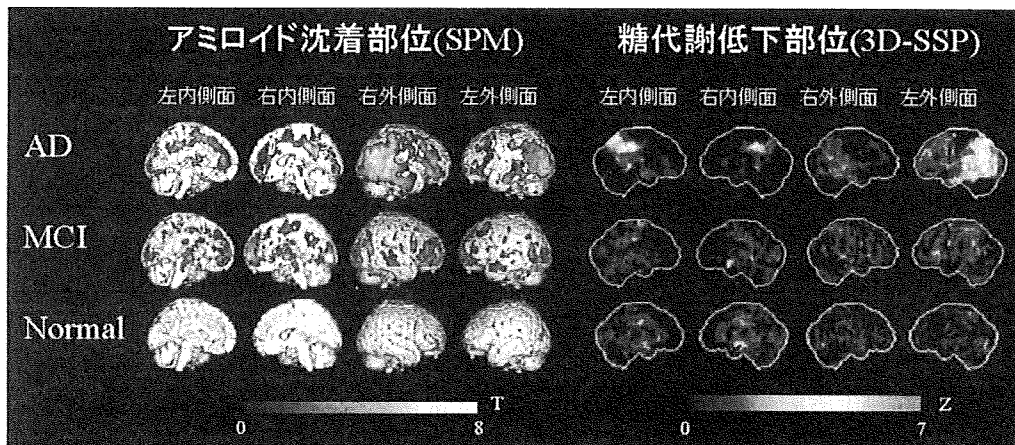


図6 アルツハイマー病 (AD), 軽度認知障害 (MCI), 健常高齢者 (Normal) の各症例の [C-11]BF-227, [F-18]FDG PET 画像を正常データベースと比較した統計画像。

Normal 例の中間的な集積を示している。

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。多数の施設で臨床研究が行われているほか、PIBの集積に関連した様々な検討が、行われてきた。

[C-11]PIBは、前頭側頭型認知症 (FTD: frontotemporal dementia) の脳には集積しない (Rowe et al, 2007)。FTDは、タウ蛋白が異常集積する変性性認知症である。PIBは、FTDとADを明確に鑑別することができる。他方、[C-11]PIBは、レビー小体型認知症 (DLB: dementia with Lewy bodies) の脳にも集積する機会が多いことがわかっている (Rowe et al, 2007)。PIB PETでは、AD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、大脳皮質にアミロイドプラークを合併することが少ないため、PIBは皮質で高集積を示さないことが多いと考えられている (Edison et al, 2008; Maetzler et al, 2008)。

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 (Ikonovic et al, 2008)。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 (Johnson et al, 2007) ことから、脳アミロイド病変の種類を鑑別するような特異性には乏しいと言える。

PIBは登場したころから、AD症例では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。これが、アミロイド病変が実際に存在するためなのか、何らかの非特異的集積のためなのか議論になっていた。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 $\beta$ 蛋白の凝集数が相関していたことが報告される (Leinonen et al, 2008) など、最近では前者であると考えられている。50歳以上では、健常者の約2割にPIBの高集積が認められるなど (Rowe et al, 2007)、健常高齢者ではかなりの割合でアミロイドプ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並みに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へ移行し、後者が移行しないことが予想される。

ところが、死後脳でAD相当のアミロイドプラーク沈着が認められながら生涯を通じて認知症を発症しなかった例や、PET上AD並みの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 (Pike et al, 2007) など、PIB集積と脳機能は単純には相関しないようである。

## VI. J-ADNI

ADの根本治療薬 (disease modifying drug) が開発段階にあるが、その治験では次の問題点を解決せねばならない。(1) 従来の臨床症状のみに依拠した評価法では、結果にばらつきが大きく効果判定が不確実である、(2) AD初期に対応するMCIや軽症ADを対象とする治験は、長期間と莫大な費用を要する、(3) disease modifying drugの効果判定には、疾患の本質過程に直結した“surrogate marker”が不可欠である。米国ではこれらの問題を解決することを目的に、現在より大規模で包括的な前向き臨床研究が進行中で、2005年から北米約50施設が参加して、ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) が始まっている (<http://www.loni.ucla.edu/ADNI>)。この試験は、MCI

Verified by the National Institute on Aging (NIA) August 2005

Study Type: Observational  
 Study Design: Natural History, Longitudinal, Prospective Study  
 Total Enrollment: 800 (MCI, AD, and NC)  
 Study start: July 2005 Expected completion: October 2009



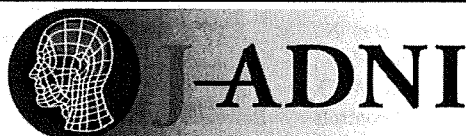
<http://www.loni.ucla.edu/ADNI/>

Principal investigator: Michael W. Weiner, MD  
 University of California, San Francisco

図7 ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) の概要.

Verified by the MHLW and NEDO 2007

Study Type: Observational  
 Study Design: Natural History, Longitudinal, Prospective Study  
 Total Enrollment: 600 (MCI, AD, and NC)  
 Study start: 2007 Expected completion: 2011



Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

Principal investigator: Takeshi Iwatsubo, MD  
 University of Tokyo, Tokyo

図8 J-ADNI (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) の概要.

400例, AD 200例, 正常 200例という大規模な症例集積を行って, ADの早期診断のみならず, 進行評価におけるMRI, PET, 生物学的マーカーの有用性を確立することを目的としている(図7). PETについては, FDG-PETに加えて, 超早期診断および根本治療薬の効果判定の切り札と期待されているPIBによるアミロイドイメージングが途中から追加された. ADNIでは, ADを評価する surrogate markerとしての画像, 生物学的マーカーの標準化を世界的規模で行うことを目指しており, そのためわが国でも, 並行して行われる米国, 欧州, 豪州ADNI研究とともに世界4極共同研究の1極としてアルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト・全国共同臨床研究 Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) が2007年から開始されることになった(図8). J-ADNIでは, MRIを用いた脳容積測定, PETによる機能画像評価などの脳イメージングと, 血液・脳脊髄液などのバイオマーカー測定, 疾患関連遺伝子の探索, 神経心理学的検査を柱に, 経時的な評価を施行する. このため, PET, MRIともに半年から1年の間隔で繰り返し検査が行われるのが特徴である. また, J-ADNIでは当初からPIB(一部BF227)に

よるアミロイドイメージングが予定されている. これにより, MCIからADへの進行を正確かつ客観的に評価する方法を策定し, disease modifying drugの臨床治験に役立つことを目指す. 非ランダム化による, 自然経過に関する長期観察研究であり, 治療行為は行わない. 現在のところ, 全国34臨床科が参加し, 2008年から症例登録が開始されている.

## VII. おわりに

ADの早期診断についてFDG-PETはMCIの段階で将来のADへの進展を予測できるとされており, 科学的エビデンスの確立に向けて前向きな臨床研究が実施されている. 一方, アミロイドイメージングの導入によりADの発症前, 超早期診断を実現できる可能性があるが, 今後の検討に待つ部分も多い. PETの有用性についてのエビデンスが集積されることで, PETは今後のAD治療薬の臨床治験の精度向上, 効率化するための総合的な評価システムにおいて重要な役割を果たすことが期待される.

本稿で紹介した各研究に関係しているすべての方に深謝いたします.

## 文 献

- Anchisi, D., Borroni, B., Franceschi, M., Kerrouche, N., Kalbe, E., Beuthien-Beumann, B., Cappa, S., Lenz, O., Ludecke, S., Marcone, A., Mielke, R., Ortelli, P., Padovani, A., Pelati, O., Pupi, A., Scarpini, E., Weisenbach, S., Herholz, K., Salmon, E., Holthoff, V., Sorbi, S., Fazio, F. and Perani, D. (2005) Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 62: 1728-1733.
- Burdette, J. H., Minoshima, S., Vander Borght, T., Tran, D. D., Kuhl, D. E. (1996) Alzheimer disease: Improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology*, 198: 837-843.
- Drzezga, A., Grimmer, T., Riemenschneider, M., Lautenschlager, N., Siebner, H., Alexopoulos, P., Minoshima, S., Schwaiger, M. and Kurz, A. (2005) Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18) F-FDG PET. *J Nucl Med*, 46: 1625-1632.
- Edison, P., Rowe, C. C., Rinne, J. O., Ng, S., Ahmed, I., Kemppainen, N., Villemagne, V. L., O'Keefe, G., Nägren, K., Chaudhury, K. R., Masters, C. L. and Brooks, D. J. (2008) Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Jul 24 [Epub].
- Herholz, K., Salmon, E., Perani, D., Baron, J. C., Holthoff, V., Frölich, L., Schönknecht, P., Ito, K., Mielke, R., Kalbe, E., Zündorf, G., Delbeuck, X., Pelati, O., Anchisi, D., Fazio, F., Kerrouche, N., Desgranges, B., Eustache, F., Beuthien-Baumann, B., Menzel, C., Schröder, J., Kato, T., Arahata, Y., Henze, M. and Heiss, W. D. (2002) Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*, 17: 302-316.
- Ikonomic, M. D., Klunk, W. E., Abrahamson, E. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Tsopelas, N. D., Lopresti, B. J., Ziolkowski, S., Bi, W., Paljug, W. R., Debnath, M. L., Hope, C. E., Isanski, B. A., Hamilton, R. L. and DeKosky, S. T. (2008) Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, 131: 1630-1645.
- Johnson, K. A., Gregas, M., Becker, J. A., Kinnecom, C., Salat, D. H., Moran, E. K., Smith, E. E., Rosand, J., Rentz, D. M., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Dekosky, S. T., Fischman, A. J. and Greenberg, S. M. (2007) Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*, 62: 229-234.
- Klunk, W. E., Wang, Y., Huang, G. F., Debnath, M. L., Holt, D. P. and Mathis, C. A. (2001) Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life Sci*, 69: 1471-1484.
- Kudo, Y., Okamura, N., Furumoto, S., Tashiro, M., Furukawa, K., Maruyama, M., Itoh, M., Iwata, R., Yanai, K. and Arai, H. (2007) 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.
- Leinonen, V., Alafuzoff, I., Aalto, S., Suotunen, T., Savolainen, S., Nägren, K., Tapiola, T., Pirttilä, T., Rinne, J., Jääskeläinen, J. E., Soininen, H. and Rinne, J. O. (2008) Assessment of beta-amyloid in a frontal cortical brain biopsy specimen and by positron emission tomography with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol*, Aug 11 [Epub].
- Maetzler, W., Reimold, M., Liepelt, I., Solbach, C., Leyhe, T., Schweitzer, K., Eschweiler, G. W., Mittelbronn, M., Gaenslen, A., Uebele, M., Reischl, G., Gasser, T., Machulla, H. J., Bares, R. and Berg, D. (2008) [11C]PIB binding in Parkinson's disease dementia. *Neuroimage*, 39: 1027-1033.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G. and Kokmen, E. (1999) Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56: 303-308.
- Petersen, R. C., Doody, R., Kurz, A., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rabins, P. V., Ritchie, K., Rossor, M., Thal, L. and Winblad, B. (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 58: 1985-1992.
- Pike, K. E., Savage, G., Villemagne, V. L., Ng, S., Moss, S. A., Maruff, P., Mathis, C. A., Klunk, W. E., Masters, C. L. and Rowe, C. C. (2007) Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: Evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, 130: 2837-2844.
- Rowe, C. C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S. J., Pike, K., Savage, G., Cowie, T. F., Dickinson, K. L., Maruff, P., Darby, D., Smith, C., Woodward, M., Merory, J., Tochon-Danguy, H., O'Keefe, G., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Price, J. C., Masters, C. L. and Villemagne, V. L. (2007) Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, 68: 1718-1725.
- Silverman, D. H. (2004) Brain 18F-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.
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., Jelic, V., Fratiglioni, L., Wahlund, L. O., Nordberg, A., Bäckman, L., Albert, M., Almkvist, O., Arai, H., Basun, H., Blennow, K., de Leon, M., DeCarli, C., Erkinjuntti, T., Giacobini, E., Graff, C., Hardy, J., Jack, C., Jorm, A., Ritchie, K., van Duijn, C., Visser, P. and Petersen, R. C. (2004) Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, 256: 240-246.

**Abstract:** Kengo ITO and Takashi KATO (Department of Brain Science and Molecular Imaging, National Institute for Longevity Sciences, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, 474-8511 Japan) *Positron emission tomography: Contribution to diagnosis of dementia and development of disease modifying drugs.* *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.*, 29: 153-160 (2009).

Although there are already many reports about the usefulness of positron emission tomography with FDG (FDG-PET) in diagnosis of Alzheimer disease (AD) and scientific evidence has been established, further improvement in diagnostic ability is achieved by using statistical image analysis, such as SPM and 3D-SSP. FDG-PET is also expected to be able to predict conversion to AD in patients with mild cognitive impairment (MCI), and establishment of the scientific evidence by prospective clinical trial is indispensable. Although clinical application of amyloid imaging may enable super-early and pre-clinical diagnoses of AD, many unsolved problems still remain. PET can play an important role in clinical trials for developing new therapeutic drugs for AD.

**Key words:** Mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, Early diagnosis, PET, Amyloid imaging

(Reprint requests should be sent to K. Ito)

## 2) アミロイドイメージング

東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所所長 石井賢二

**key words** amyloid imaging, PET, PiB, Alzheimer's disease, MCI, amyloid-beta ( $A\beta$ )

### 要旨

[ $^{11}\text{C}$ ]PiB PETの登場で一気に実用化されたアミロイドイメージングは、単一施設におけるコホート研究や、US-ADNIなどの多施設共同追跡研究による経時的フォローの結果が順次明らかにされつつある。わが国のJ-ADNIでもデータ収集が進んでいる。[ $^{11}\text{C}$ ]PiB PETによりAlzheimer病(AD)患者ではほぼ例外なくアミロイド $\beta$ ( $A\beta$ )蓄積を検出することが可能で、その蓄積量は発症時にほぼプラトーに達しており、症状の進行によってほとんど変化しない。軽度認知障害(MCI)では60~70%の症例でアミロイド蓄積が陽性であり、陽性症例は陰性症例と比較すると短時間で高率にADに移行する。健常老年者でも15~30%程度の $A\beta$ 蓄積陽性者が存在する。ApoE  $\epsilon$  4型保有者は非保有者に比べ $A\beta$ 蓄積陽性率が格段に高いこと、等が次第に明らかとなってきた。

半減期の長い[ $^{18}\text{F}$ ]で標識されたPET用アミロイド診断薬が数年後には市販供給される見通しである。神経原線維変化やLewy小体を画像化する技術の開発も進められており、分子イメージングを軸とした病態理解と治療薬開発の進展が期待される。

### 動向

アミロイドイメージングは生体における $A\beta$ の脳内蓄積を画像化できる診断技術であり、Alzheimer病(AD)研究におけるブレイクスルーである。この技術の登場により、これまで死後脳の病理学的検索によってしか知ることのできなかった $A\beta$ 蓄積とADの関係を、再検証することが可能となった。2004年に[ $^{11}\text{C}$ ]PiBが標準的アミロイドイメージング法として登場してからわずか5年の間に、世界で40カ所以上の施設で、3,000例以上の症例が積み重ねられてきた<sup>1)</sup>。この技術は、ADの病態理解を進める上でのいわば座標軸であり、根本治療薬の開発も含め、今後のAD克服の戦略に欠かせないものである。本稿では、[ $^{11}\text{C}$ ]PiBによる最新の知見を紹介するとともに、普及薬の開発も含め、今後の展望について述べる。

### A. アミロイドプローブの開発状況

非侵襲的生体アミロイドイメージングの最初の試みは、 $A\beta$ に対する抗体を[ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]で標識したSPECT用製剤をFriedlandらが開発したことにかかのぼる<sup>2)</sup>。このトレーサは、分子量が大きすぎて血液脳関門を通過することができず、実用的なイメージを得るには至らなかった。その後、

より低分子でA $\beta$ に結合性を有するコンゴーレッドやチオフラビンTの類似化合物に開発の焦点が移った。Shoghi-Jadidらは [ $^{18}\text{F}$ ] FDDNPとPETを用いてAlzheimer病患者において、in vivoでA $\beta$ 蓄積を描出したとする最初の画像を発表した<sup>3)</sup>。このプローブはA $\beta$ だけでなく、タウ<sup>4)</sup>やプリオン<sup>5,6)</sup>にも集積することが報告されており、アミロイドプローブとしての特異性には問題があることが明らかになった。その後、A $\beta$ に選択性の高い [ $^{11}\text{C}$ ] PiBがピッツバーグ大学のKlunkとMathisにより開発され<sup>7)</sup>、次いで [ $^{11}\text{C}$ ] SB-13がペンシルバニア大学のグループにより発表された<sup>8)</sup>。わが国では東北大学を中心に [ $^{11}\text{C}$ ] BF227による臨床研究が進められている(図1)<sup>9)</sup>。

これらのうち [ $^{11}\text{C}$ ] PiBは、神経原線維変化やLewy小体などのタンパク凝集物にはほとんど集積しないことと<sup>10,11)</sup>、ベースラインからの信号強度増加が50~100%と極めて感度が高い優れた特性をもち、アミロイドイメージングのゴールドスタンダードとしての位置を確立した。特に単一のコホートだけでなく、Alzheimer's Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究や、それに呼応した日本 (J-ADNI), EU, オーストラリアの大規模臨床研究でも採用され、追跡データが蓄積されていることは特筆に値する。

[ $^{11}\text{C}$ ] PiBは老人斑だけでなく、血管に蓄積したアミロイド、すなわちアミロイドアンギオパチーにも集積することが報告されている<sup>12)</sup>。こ

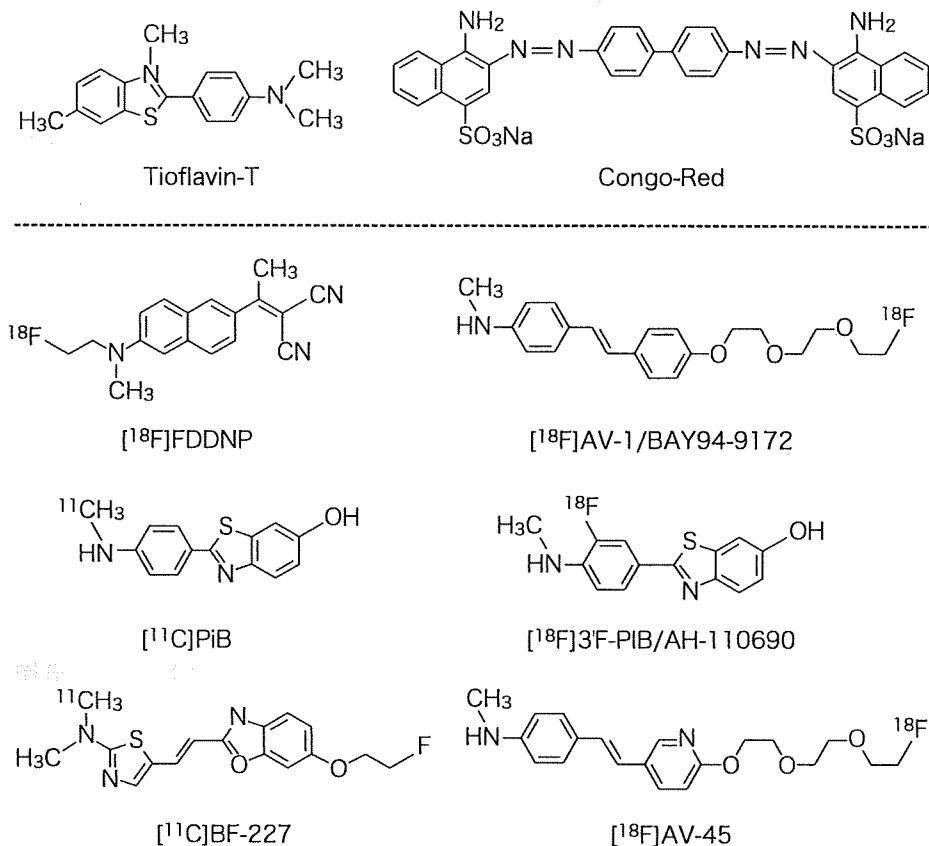


図1 現在臨床利用されているPET用アミロイドプローブ

いずれもチオフラビンTあるいはコンゴーレッドの類似化合物に放射性同位元素 [ $^{11}\text{C}$ ] (半減期20分) または [ $^{18}\text{F}$ ] (半減期110分) で標識したものである。右の [ $^{18}\text{F}$ ] 標識3剤は、脳アミロイド $\beta$  (A $\beta$ ) 診断薬として治験が進められている。

れまで2例の剖検例においてPET画像と病理組織との詳細な比較が行われているが、 $[^{11}\text{C}]$  PiB集積は、非特異的なA $\beta$ 蓄積、すなわち、老人斑と血管アミロイドの両者を反映した指標と理解されている<sup>10,13)</sup>。

## B. 健常者におけるアミロイドイメージング

健常老年者の剖検脳病理学的検索では、30%前後でA $\beta$ 沈着が認められるという報告があり<sup>14-16)</sup>、ADの前駆状態を意味しているのか、発症に至らない「良性」のA $\beta$ 蓄積を表しているのかが議論されてきた。病理症例ではその後を推測するしかないが、アミロイドイメージングの登場によって、その転帰を見届けることができるようになった。健常老年者を対象とした $[^{11}\text{C}]$  PiBの最初の報告以来、対象年齢や判定基準にもよるが、10~30%の陽性者が存在することが一貫して報告されている<sup>7,17-23)</sup>。また、陽性者は若年成人にはほとんど存在しないこと<sup>17)</sup>、ApoE  $\epsilon$  4型保有者では非保有者に比べ陽性率が高いことも明らかになった<sup>22)</sup>。健常者における $[^{11}\text{C}]$  PiB集積量とその分布は陰性者からADと同等の集積に至る連続的な分布を示している。アミロイドイメージングにおける健常者所見と、脳病理組織で老年健常者において観察されるA $\beta$ 沈着の分布が同等の意義をもっているのかは今後さらに検討が必要である<sup>24)</sup>。

老年健常者において、ADと区別の付かない高度な $[^{11}\text{C}]$  PiB集積を認める症例が存在することは、A $\beta$ 沈着とAD発症の病態生理学的意義について、また、アミロイドイメージングの診断的意義について重要な示唆を与えている。すなわち、陽性所見であることが直ちにAlzheimer病の臨床診断には結びつかないことである。現在までの横断的研究では、健常者におけるアミロイドイ

メージ陽性所見がどの程度ADの発症を示唆するのか、まだコンセンサスは得られていない。発症を予測する別のマーカがみつからない限り、あるいは、根本治療薬が実用化し、発症予防の対象を選択するという正当化がなされない限り、この検査法によって健常者の「検診」を実施することは時期尚早であると考えられる。いずれにせよ、老年者の脳におけるA $\beta$ 沈着とAD発症との時系列的因果関係が、アミロイドイメージングを用いた縦断的研究によって明らかにされていくと考えられる。このような意味で、各国のADNI研究の結果が注目される。

## C. 軽度認知障害者におけるアミロイドイメージング

MCIを対象とした $[^{11}\text{C}]$  PiB検査は多数報告されているが、多くが60~70%程度の陽性率を認めると報告している<sup>18,19,24-29)</sup>。これらの結果で興味深いことは、 $[^{11}\text{C}]$  PiB集積量は、平均で見るとMCI群は健常者群とAD群の中間に位置するが、個々の症例に注目すると、MCI症例の $[^{11}\text{C}]$  PiB集積量は、ADと同等レベルか健常者と同等レベルの概ね2群に分かれ、その中間は少ないことである<sup>30)</sup>。このことは、A $\beta$ 沈着がMCIの段階でほぼプラトーに達していることを示唆している。したがって、アミロイドイメージングは臨床症状の進展を評価するバイオマーカーとしては適していないと考えられる。MCIにおけるアミロイドイメージングの診断意義については、少数例の追跡研究ではあるが、アミロイドイメージング陽性を呈するMCIは高率にADに移行することが示唆されている<sup>18,25,29)</sup>。ADNI研究ほか、多数例でのデータの蓄積が必要であるが、アミロイドイメージングはMCIにおけるAD発症予測に有用である可能性が高く、さらに、将来のアミロイドを標的とした根本治療薬の対象者を抽出する目的に

用いることができると考えられる。

#### D. Alzheimer病におけるアミロイドイメージング

ADにおけるアミロイドイメージング所見は、予想された通り、ほとんどの症例で陽性となることが報告されている<sup>7,19,31-33</sup>。臨床診断基準を真とした場合のアミロイドイメージングのAD診断感度はほとんどの研究で90%以上と報告されている。剖検例との対比が必要であるが、100%に満たない部分はむしろ臨床診断基準による偽陽性(誤診)を検出していると考えられている。すなわち、アミロイドイメージング陰性所見によりADを否定できる特異性は極めて高いと予想される。従来の臨床検査法では鑑別が困難であった非AD疾患あるいは非A $\beta$ 疾患をADから正確に鑑別する可能性が開けたことは、アミロイドイメージングのもう一つのアドバンテージである。このことをより確実にするためには、アミロイドイメージングによるA $\beta$ 検出感度を見極めることが重要となる。アミロイドイメージング陰性例の剖検脳病理所見との対比により、アミロイドイメージングの検出の閾値を確認する必要がある<sup>34,35</sup>。アミロイドイメージング偽陰性の可能性は、アミロイドイメージングの閾値が病的集積のレベルよりも高い場合と、コンフォメーションの違いにより<sup>[11C]PiB</sup>結合能が異なる可能性も想定される<sup>36</sup>。

ADにおける<sup>[11C]PiB</sup>の脳内集積は、前頭葉、楔前部および後部帯状回で特に高く、側頭頭頂葉の外側部、線条体がこれに次ぎ、後頭葉や一次運動感覚野では相対的に低い<sup>7,24,19</sup>。この分布は剖検脳の病理学的検索で認められるA $\beta$ の脳内集積の分布<sup>37</sup>と概ね一致しているといわれている。家族性ADであるpresenilin-1 (PS1) 変異症例ではやや特異な分布を呈し、線条体に高度な集積がある<sup>38</sup>。これも前述のようにA $\beta$ のコンフォ

メーションによる結合能の違いを反映しているのかもしれない。今後同一被験者におけるアミロイドイメージング画像と剖検脳所見の直接対比によって、その意義がより明確にされていくであろう。

健常者やMCIで高度な<sup>[11C]PiB</sup>集積が認められることから予想されるように、ADにおける<sup>[11C]PiB</sup>集積と認知機能の指標、あるいは局所脳糖代謝や脳萎縮との相関は必ずしも明瞭ではない<sup>7,18,19,24,33</sup>。EnglerらはAlzheimer病患者の2年間の追跡結果を報告しているが、<sup>[11C]PiB</sup>集積に有意な変化は認められなかった一方、臨床症状と<sup>[18F]FDG</sup>画像では明らかな進行が認められた<sup>39</sup>。アミロイドイメージングは臨床症状進展の指標としては適切ではなく、AD発症前に潜行するA $\beta$ 蓄積のイベントを感度良く検出するマーカーとして考えるべきである。

<sup>[11C]PiB</sup>がAD脳でなぜこのような分布を取るのか、またこの分布と神経障害の分布がなぜ一致しないかについてはまだよくわかっていない。脳の部位によるsynaptic reserveの違い、局所脳活動や遺伝子発現の違い、soluble A $\beta$ とfibrillar plaqueの分布の違い、老人斑と神経原線維変化の分布の違いなどに基づいた仮説の構築が試みられている。

#### E. 髄液バイオマーカーとの関係

<sup>[11C]PiB</sup>集積は髄液A $\beta_{1-42}$ 濃度と逆相関の関係にあることをワシントン大学のグループが報告し<sup>40</sup>、その後多くのデータにより追認されている<sup>25,41</sup>。<sup>[11C]PiB</sup> PETと髄液A $\beta_{1-42}$ 濃度はいずれもADの早期病態の進展を表すサロゲートマーカーとして有望であるが、どちらがより感度が高いかについてはまだ確定していない。ADNI研究の次のプロジェクトであるADNI IIでは、pre MCIを標的とし、アミロイドイメージングと髄



液バイオマーカーの有用性を見極めることが大きな目標となっている。

## F. AD以外の変性疾患におけるアミロイドイメージング

前頭側頭型認知症<sup>24,31,42,43</sup> やプリオン病<sup>6</sup> ではADのような<sup>[11C]</sup> PiB集積は認められないので、ADとAβ蓄積の関与しない疾患(非Aβ疾患)との鑑別に有用であると考えられる。特にMRIや血流代謝画像でADとの鑑別が困難な症例で、<sup>[11C]</sup> PiB集積が陰性であれば、ほぼ確実にADを否定することができるという意味で、アミロイドイメージングは非Aβ疾患の早期診断や病態理解にも役立つ。

認知機能正常の初期Parkinson病患者ではPiB集積を認めなかったとの報告<sup>44</sup>がある。一方、Lewy小体型認知症患者(DLB)ではADと類似した分布の集積を認める症例があるが、個人差が大きく、集積のある症例ではより認知機能低下が強い傾向が指摘されている<sup>45-47</sup>。その他、posterior cortical atrophy<sup>48,49</sup> やcerebral amyloid angiopathy (CAA)<sup>12</sup>でも<sup>[11C]</sup> PiB集積が認められている。このような非AD変性疾患や非定型的認知症疾患においてAβの沈着が病態の進展にどのように関与しているのか、また、Aβの沈着があった場合、Aβを標的としたAD治療薬の対象となり得るのか、今後の検討が必要である。

## G. アミロイドイメージングと根本治療薬治験

最初のAβに対する能動免疫療法治療薬AN-1792では、脳炎の副作用のために治験が中止となった<sup>50</sup>。この能動免疫治療を受けた患者の死後脳の病理評価では、Aβ病理が減少していたもののタウ病理は変化がなかった<sup>51,52</sup>。3H標

識PiBの結合も、能動免疫を受けた患者ではコントロールに比べ減少していた<sup>53</sup>。こうした事実から、Aβ制御機能をもつAD治療薬の効果判定にアミロイドイメージングを用いることが考えられている。そのためには、ADにおけるAβ蓄積の自然経過と、アミロイドイメージング自体の再現性を抑えておく必要がある。JackらはHC、MCIおよびADにおける<sup>[11C]</sup> PiB集積の経時変化について検討し、集団としてみたとき、1年間で<sup>[11C]</sup> PiB集積はごくわずかな増加が認められるが、その増加速度はどのグループでもほぼ同等で、脳の部位による違いも認めなかったと報告している<sup>54</sup>。Loprestiらは<sup>[11C]</sup> PiBの再現性は定量解析方法によって異なるが、いずれの方法でも5~10%程度であると報告している<sup>27</sup>。したがって、再現性バラツキの2倍程度、すなわち10~20%の変化が治療によって生じれば、アミロイドイメージングでその効果を十分とらえることができるかと推測される<sup>53</sup>。

### むすび

<sup>[11C]</sup> PiBは半減期20分の<sup>[11C]</sup>で標識されているため、この検査を実施するためにはサイクロトロンと<sup>[11C]</sup>標識薬剤合成装置を備えていなければならない。現在わが国では260以上のPET施設があるが、<sup>[11C]</sup> PiB検査が可能な施設は10施設余りにすぎない。腫瘍診断に広く用いられている<sup>[18F]</sup> FDGのように半減期110分の<sup>[18F]</sup>で標識したプローブが開発されれば、製薬会社による供給が可能となり、ほとんどのPET施設でアミロイドイメージングが実施できるようになり、一気に普及の道が開ける。一方で、<sup>[11C]</sup> PiBは依然として最も優れた感度と集積特異性をもつ診断薬であり、<sup>[11C]</sup>の半減期の短さは、同日に<sup>[18F]</sup> FDGと組み合わせた2検査を実施できるメリットともなる。したがって、<sup>[18F]</sup>標識のアミロイドイメージング診断薬が普及しても、研究目

的での [ $^{11}\text{C}$ ]PiBの利用価値が減じるものではない。現在 [ $^{18}\text{F}$ ] 標識のPiBであるAH110690, [ $^{18}\text{F}$ ]BAY94-9172<sup>55)</sup>, [ $^{18}\text{F}$ ]AV-45が治験第III相に入っており、わが国も含めて数年以内の市販をめざしている。

2008年秋、米国FDAのアドバイザー委員会ではアミロイドイメージング製剤の第III相治験の進め方について議論し、この診断技術の意義はA $\beta$ の病理組織診断と同等であり、それゆえ治験におけるstandard truthとしては同一人の脳組織病理所見との対比が必要であるとの見解を示した<sup>56)</sup>。そのため、この治験は剖検脳との対比という前例のない困難な形で進められることになったが、グローバルな治験としてきわめて短時間に準備され、実施される見通しとなった。この診断技術がAD克服の道程で欠かせないものであることを物語っている。PET以外のアミロイドイメージングの可能性はSPECT<sup>57)</sup> やMRI<sup>58)</sup>, optical imaging<sup>59)</sup> 等を用いた方法であるが、臨床利用が可能な実用的な方法の開発には至っていない。

現在、神経変性疾患の多くはタンパク蓄積病としての病態理解が進んでいる。リン酸化タウ、 $\alpha$ シヌクレイン、TDP43などを標的とした画像診断技術の開発も待たれるところである。アミロイドイメージングは、これに引き続く疾患における分子イメージングを軸とした病態理解、治療薬開発のモデルとなるであろう。

## 文献

- 1) Klunk WE, Mathis CA. The future of amyloid-beta imaging: a tale of radionuclides and tracer proliferation. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21: 683-7.
- 2) Friedland RP, Kalara R, Berridge M, et al. Neuroimaging of vessel amyloid in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1997; 826: 242-7.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Bresjanac M, Smid LM, Vovko TD, et al. Molecular-imaging probe 2-(1-[6-[(2-fluoroethyl)(methyl) amino]-2-naphthyl]ethylidene) malononitrile labels prion plaques in vitro. *J Neurosci*. 2003; 23: 8029-33.
- 6) Boxer AL, Rabinovici GD, Kepe V, et al. Amyloid imaging in distinguishing atypical prion disease from Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; 69: 283-90.
- 7) 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.
- 8) Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S, et al. In vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [ $^{11}\text{C}$ ]SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004; 12: 584-95.
- 9) 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.
- 10) Ikonovic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*. 2008; 131: 1630-45.
- 11) Fodero-Tavoletti MT, Smith DP, McLean CA, et al. In vitro characterization of Pittsburgh compound-B binding to Lewy bodies. *J Neurosci*. 2007; 27: 10365-71.
- 12) Johnson KA, Gregas M, Becker JA, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2007; 62: 229-34.
- 13) 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.
- 14) Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*. 2006; 66: 1837-44.

- 15) Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in non-demented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1999; 45: 358-68.
- 16) Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Murray MG, et al. Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998; 57: 1168-74.
- 17) 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.
- 18) Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain.* 2007; 130: 2837-44.
- 19) Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain.* 2008; 131: 665-80.
- 20) Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol.* 2008; 65: 1509-17.
- 21) Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated (beta)-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain.* 2008; 132 (Pt 5): 1310-23.
- 22) Reiman EM, Chen K, Liu X, et al. Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106: 6820-5.
- 23) Villemagne VL, Pike KE, Darby D, et al. Abeta deposits in older non-demented individuals with cognitive decline are indicative of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychologia.* 2008; 46: 1688-97.
- 24) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology.* 2007; 68: 1718-25.
- 25) Forsberg A, Engler H, Almkvist O, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2008; 29: 1456-65.
- 26) Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain.* 2009; 132: 1310-23.
- 27) 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.
- 28) Kempainen NM, Aalto S, Wilson IA, et al. PET amyloid ligand [11C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology.* 2007; 68: 1603-6.
- 29) Koivunen J, Pirttila T, Kempainen N, et al. PET amyloid ligand [11C]PIB uptake and cerebrospinal fluid beta-amyloid in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008; 26: 378-83.
- 30) 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.
- 31) Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, et al. 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology.* 2007; 68: 1205-12.
- 32) Ng S, Villemagne VL, Berlangieri S, et al. Visual assessment versus quantitative assessment of 11C-PIB PET and 18F-FDG PET for detection of Alzheimer's disease. *J Nucl Med.* 2007; 48: 547-52.
- 33) Edison P, Archer HA, Hinz R, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PIB and [18F]FDG PET study. *Neurology.* 2007; 68: 501-8.
- 34) Leinonen V, Alafuzoff I, Aalto S, et al. Assessment of beta-amyloid in a frontal cortical brain biopsy specimen and by positron emission tomography with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol.* 2008; 65: 1304-9.
- 35) Ikonovic MD AE, Hamilton RL, Mathis CA, et al.  $\beta$ -amyloid plaques in a PiB-PET negative subject: Implications for sensitivity of amyloid imaging in vivo. *Alzheimer's & Dementia.* 2009; 5: P029.
- 36) Klunk WE, Lopresti BJ, Ikonovic MD, et al. Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-B reflects the amount of amyloid-beta in Alzheimer's disease

- brain but not in transgenic mouse brain. *J Neurosci.* 2005; 25: 10598-606.
- 37) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991; 82: 239-59.
- 38) 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.
- 39) Engler H, Forsberg A, Almkvist O, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain.* 2006; 129 (Pt 11): 2805-7.
- 40) 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.
- 41) Grimmer T, Riemenschneider M, Forstl H, et al. Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biol Psychiatry.* 2009; 65: 927-34.
- 42) Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, et al. Imaging of amyloid plaques and cerebral glucose metabolism in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2008; 39: 619-33.
- 43) Engler H, Santillo AF, Wang SX, et al. In vivo amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35: 100-6.
- 44) Johansson A, Savitcheva I, Forsberg A, et al. [(11)C]-PIB imaging in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008; 14: 345-7.
- 45) Maetzler W, Reimold M, Liepelt I, et al. [11C]PIB binding in Parkinson's disease dementia. *Neuroimage.* 2008; 39: 1027-33.
- 46) Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, et al. Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology.* 2008; 71: 903-10.
- 47) Edison P, Rowe CC, Rinne JO, et al. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79: 1331-8.
- 48) Ng SY, Villemagne VL, Masters CL, et al. Evaluating atypical dementia syndromes using positron emission tomography with carbon 11 labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol.* 2007; 64: 1140-4.
- 49) Kambe T, Motoi Y, Ishii K, et al. Carbon 11-labeled Pittsburgh compound B accumulation in the occipital cortex in posterior cortical atrophy. *J Neurol.* 2009 Nov 14. PMID: 19915884.
- 50) Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology.* 2005; 64: 1553-62.
- 51) Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, et al. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med.* 2003; 9: 448-52.
- 52) Masliah E, Hansen L, Adame A, et al. Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. *Neurology.* 2005; 64: 129-31.
- 53) Mathis CA, Lopresti BJ, Klunk WE. Impact of amyloid imaging on drug development in Alzheimer's disease. *Nucl Med Biol.* 2007; 34: 809-22.
- 54) Jack CR, Jr., Lowe VJ, Weigand SD, et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain.* 2009; 132: 1355-65.
- 55) Rowe CC, Ackerman U, Browne W, et al. Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 129-35.
- 56) Talan J. Neuroimaging tracers for AD detection not yet ready for prime time, FDA Panel advises. *Neurology Today.* 2008; 8: 1-8.
- 57) Ono M. Development of positron-emission tomography/single-photon emission computed tomography imaging probes for in vivo detection of beta-amyloid plaques in Alzheimer's brains. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2009; 57: 1029-39.
- 58) Higuchi M, Iwata N, Matsuba Y, et al. 19F and 1H MRI detection of amyloid beta plaques in vivo. *Nat Neurosci.* 2005; 8: 527-33.
- 59) Skoch J, Dunn A, Hyman BT, et al. Development of an optical approach for noninvasive imaging of Alzheimer's disease pathology. *J Biomed Opt.* 2005; 10: 11007.