

てほとんどが不成功に終わっている¹³⁾。これらの事実は、MCIより軽症段階では臨床像(認知機能)を指標とする評価自体が困難であることを強く示唆している。これらの反省をもとに、2004年より米国ではADNIが立ち上がり根本治療薬の治験を成功させるための戦略が徹底的に議論された。Preclinical ADの概念は、その戦略的構図の中から生まれてきたものといっても過言ではあるまい。今後、製薬メーカーの開発は、ADで成功させた根本治療薬の治験を次々と上流側へと運ぶことになるであろう。Late MCIやearly MCIもそのための人為的な区切りといえそうである(そのためこれらに明確な境界を考える必要はない)。最終的にpreclinical ADのいずれかのStageで成功に導ければ予防はみえてくる。根本的作用機序を有しているdimebonやsemagacestatは、軽症から中等症ADにおいて症状改善薬と同様の評価法で評価した結果「開発中止」となったが、はたしてそれでよいのであろうか? 根本治療薬がその本来の機能を発揮できる段階で使われていないとは考えられないだろうか? 個人的見解ではあるが、preclinical ADの段階で再度試みる価値は捨てきれないと思っている。ADNIとCTADは、いずれは1つになり予防戦略を構築することが期待されている。ADNIのカウンターパートとしてのCTADの役割は重要である。

文 献

- 1) Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al : Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* **58** : 1985-1992, 2001
- 2) Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al : Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus : Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* **256** : 240-246, 2004
- 3) Weiner MW, Aisen PS, Jack CR Jr, et al : The Alzheimer's disease neuroimaging initiative ; Progress report and future plans. *Alzheimers Dement* **6** : 202-211, 2010
- 4) Arai H : Current concept and future research directions of mild cognitive impairment. *Psychogeriatrics* **5** : 83-88, 2005
- 5) Arai H, Okamura N, Furukawa K, et al : Geriatric medicine, Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative and biomarker development. *Tohoku J Exp Med* **221** : 87-95, 2010
- 6) Iwatsubo T : Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ; Present status and future. *Alzheimers Dement* **6** : 297-299, 2010
- 7) Hardy J, Selkoe DJ : The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease ; Progress and problems on the road to therapeutics. *Science* **297** : 353-356, 2002
- 8) Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al : Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* **65** : 1509-1517, 2008
- 9) http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/
- 10) http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/pre-clinical_recommendations.pdf
- 11) Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, et al : Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* **63** : 178-188, 2009
- 12) Arai H, Matsui T, Maruyama M, et al : Classification of dementias. *Lancet* **361** : 1227-1228, 2003
- 13) Jelic V, Kivipelto M, Winblad B, et al : Clinical trials in mild cognitive impairment ; Lessons for the future. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77** : 429-438, 2006

V 先端的研究の現状と今後の見通し

2. 新しいPET製剤の開発 —アミロイド・タウイメージングプローブ 開発の現状

岡村 信行 / 古本 祥三 / 谷内 一彦 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野
工藤 幸司 東北大学未来医工学治療開発センター

近年のアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) 研究においては、患者の脳内に蓄積した異常タンパク (老人斑, 神経原線維変化) の生成メカニズムを解明することに主眼が置かれてきた。こうした中で、老人斑を構成するアミロイドβタンパク (Aβ) の蓄積が、病態の最上流に位置し、その毒性やタウタンパクの蓄積の誘導を通じて神経変性をもたらされる、というアミロイドカスケード仮説が提唱された¹⁾。本仮説に基づいて、脳内Aβの排除をめざした根本的治療薬の開発が進められ、1999年に、Schenkらによって開発されたAβワクチン療法は、近い将来の根本的治療薬の実現を強く予感させた²⁾。だが、その期待とは裏腹に、抗Aβ療法の臨床試験は、その後失敗が相次ぎ、治療薬の実現にはいまだ至っていない。AβワクチンAN-1792の接種を受けた症例のフォローアップにおいて、脳内のAβが除去されながら、認知機能の悪化を防ぎきれなかったというショッキングな事実も報告された³⁾。

このように、抗Aβ薬の臨床試験が成功しない理由として、アミロイドカスケード仮説に基づく治療の限界が指摘される一方、治療開始のタイミングが遅すぎるためではないかという意見も多く聞かれる。図1に示すように、ADの病理像と臨床像の進展には大きな時間的乖離が存在する。現在の診断基準に忠実に従って、ADの臨床診断が下された段階においては、Aβおよびタウタンパクの病理像は高度に進行し、根本的治療薬によって介入を図るにはすでに手遅れの状態となってしまう。根本的治療薬の薬効を最大限発揮させるには、

タウタンパクの沈着と神経細胞障害が進展していない病初期段階から治療的介入を図る必要がある。

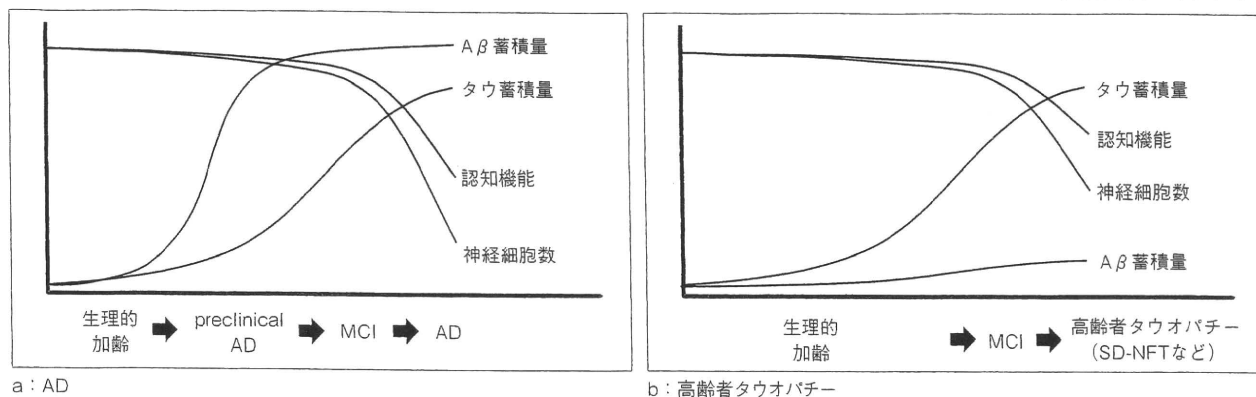
現在のCT, MRI, PET, SPECTを用いた認知症画像診断では、神経細胞の脱落やシナプス機能障害などに基づく変化をとらえ、その解剖学的局在から診断に有用な情報が引き出される。だが、神経細胞脱落やシナプス機能障害は、加齢や脳虚血などの他の病態によってももたらされるため、ある程度の偽陽性は避けられない。また、ADの病初期においては、その軽微な変化を生体ではとらえきれない場合もある。病初期段階での診断感度を高めるには、ADの二大病理像である老人斑 (Aβ) と、神経原線維変化 (タウ) を画像化することが理想的である。

PiB-PETに代表されるアミロイドイメージングは、Aβ初期病変の検出感度がきわめて高く、Aβ病理が見られる症例を効率良くスクリーニングすることに成功している。同時に、脳内Aβ蓄積量を計測するバイオマーカーとしての期待も大きく、抗Aβ療法の臨床試験に積極的に導入されている⁴⁾。その一方で、神経原線維変化などのタウ病理像を検出するタウイメージングは、アミロイドイメージングに比べてプローブの開発が難しく、実用化には至っていない。しかし、80歳以上の高齢者において、神経原線維変化型老年認知症 (SD-NFT) や嗜銀顆粒性疾患 (AGD) などの高齢者タウオパチーは、認知症の原因として無視することができない⁵⁾。これらの疾患は、Aβ病理像に乏しいことから、アミロイドイメージングを含む現在の画像診断技術では、患者

を把握することが難しく、タウイメージングが有力な検査法として期待されている (図1)。

¹⁸F 標識アミロイドPET プローブの開発状況

PiBは、現状において最も優れた病変コントラストを実現するアミロイドPETプローブである。しかしながら、同薬剤は¹¹C標識体であるため、自施設でサイクロトロンを保有し、かつ、標識薬剤を合成できる施設でしか検査を実施できない。これでは、今後も急増する認知症患者への対応が難しく、また、新薬治験における需要にも応えられない。こうした背景から、¹⁸F-flutemetamol (GE067), ¹⁸F-florbetaben (BAY94-9172), ¹⁸F-flobetapir (AV-45) の3薬剤が、放射性医薬品としての承認をめざして、世界規模で臨床試験が進められている^{6)~8)}。PiBの¹⁸F標識体である¹⁸F-flutemetamolは、¹¹C-PiBと同様にSNRに優れており、AD初期病変の高感度検出に威力を発揮することが期待されているプローブである。¹⁸F-florbetabenおよび¹⁸F-flobetapirは、いずれも米国Avid社で開発され、前者はバイエル・シェーリング社のもとで国際第三相臨床試験が進められている。¹⁸F-flobetapirは、Avid社のもとで第三相臨床試験が実施され、35名の剖検例においてAβ病理所見とPET画像所見との高い一致度が示された。近い将来、これらの薬剤が承認され、臨床の場で容易に使用可能となるであろう。



a: AD b: 高齢者タウオパチー

図1 AD, 高齢者タウオパチーにおける病理像と臨床像の時間的推移

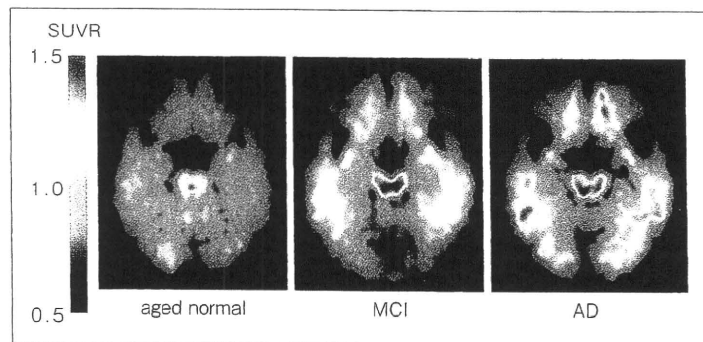


図2 健常者 (aged normal, 63歳, 男性), MCI (70歳, 女性, MMSEスコア28点), AD (79歳, 男性, MMSEスコア20点)の¹⁸F-FACIT PET画像

筆者らの施設では、アミロイドPETプローブとして独自開発した¹¹C-BF-227を使用している⁹⁾。Aβ蓄積部位のコントラストがPiBよりも低いことが本薬剤の欠点であるが、軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) の進行予後予測能が高く、αシヌクレインやプリオンタンパクを検出する能力を持ち合わせるなどの特長も有している^{10)~12)}。

さらに筆者らは、BF-227を¹⁸F標識に合わせて最適化した新規PETプローブ¹⁸F-FACITを開発し、その臨床評価を実施している。健常者、MCI、AD患者における¹⁸F-FACIT PET画像を図2に示す。AD患者では、健常者に比べて、大脳皮質の広範な領域で¹⁸F-FACITの高集積が観察された。側頭葉SUVR値は、投与30~40分後にピークに達し、健常者に比べてAD患者で平均15%上昇していた。¹⁸F-FACIT投与後30~40分のSUVR値を用いて、AD群と健常者群を感度90%、特異度100%で鑑別可能であった。さらに、半数のMCI症例においてもトレーサーの集積上昇が観察された。本検査は、¹¹C-BF-227 PETと同様、病変部位のコントラストの

面では他のプローブよりも見劣りするが、neurotic plaqueへの結合選択性が高く、特異度に優れた診断情報が得られるプローブと考えられる¹⁰⁾。

アミロイドイメージングがもたらした新たな課題

アミロイドイメージングは、AD早期診断や病態解明に多大なる貢献をもたらしたが、その一方で、臨床医に新たな課題も突き付けた。これまでの多くの研究が示すように、健常者においても高率にPiB-PET陽性所見が観察されている。これは、健常認知機能を有しながらも脳内にAβが蓄積した、“preclinical AD”の存在を示唆する所見と考えられている(図1 a)。

現在、根本的治療薬が手に入らないいま、このpreclinical ADにどう対処すればよいかが大きな課題となっている。PiB-PETでとらえられるpreclinical ADが、AD発症の高リスク群であることは事実である¹³⁾。ただし、preclinical ADの全例がADを発症するわけではない。Nun Studyに示されているように、高度なAβ沈着が見られながらも健常認知機能を保ち、天寿

を全うする者もいるので¹⁴⁾、アミロイドイメージングのみを頼りにして、正確に予後予測を行うことは困難であろう。Aβの脳内蓄積は、臨床症状出現前に指数関数的に増加し、その後早い段階でプラトーに達すると考えられている(図1 a)。

したがって、Aβ蓄積が頭打ちとなった段階においては、その蓄積量から将々の発症時期を予測したり、重症度を追跡することは困難となる。preclinical ADの予後を規定する因子として想定されるのは、個々人の認知機能の予備能(cognitive reserve)やアポリポrotein E (ApoE) 遺伝子多型、脳血管障害の合併の有無などである^{15)~17)}。認知機能の予備能や、脳血管障害のリスク因子は後天的にも制御可能であるから、発症時期を遅延させることはある程度可能かもしれない。これらの因子に加えて、予後への影響が強い因子と考えられるのが、タウ病理像の重症度である。

タウイメージングの持つ可能性

現状においては、生前にタウ病理像を評価する手段は存在せず、同病変がpreclinical ADの予後規定因子になるか否かは証明されていない。それでも、タウタンパクの細胞内蓄積が、Aβの蓄積よりも神経細胞の脱落や記憶障害と密接に関連することがこれまでの多くの研究で示されてきた¹⁸⁾。病態メカニズム上、タウタンパクの細胞内蓄積は神経細胞死に先行するはずであるから、その生体での検出は、近未来の認知症発症を予測するための有力な指標となるに違いない。

中枢神経系におけるタウタンパク蓄積量の計測法としては、脳脊髄液中タウタ

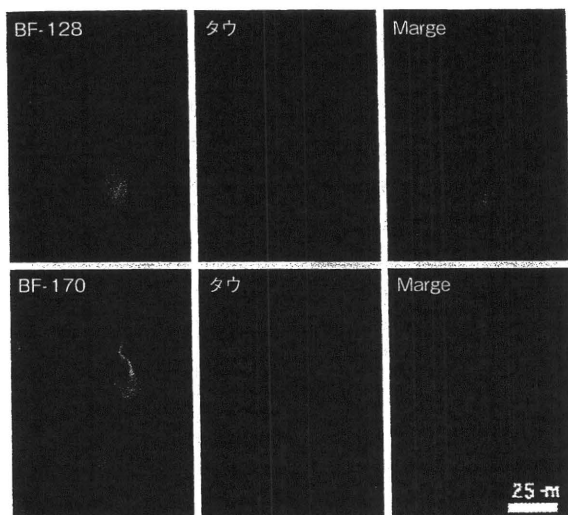


図3 化合物BF-126およびBF-170のAD脳切片染色像と、同一切片でのタウ免疫染色像

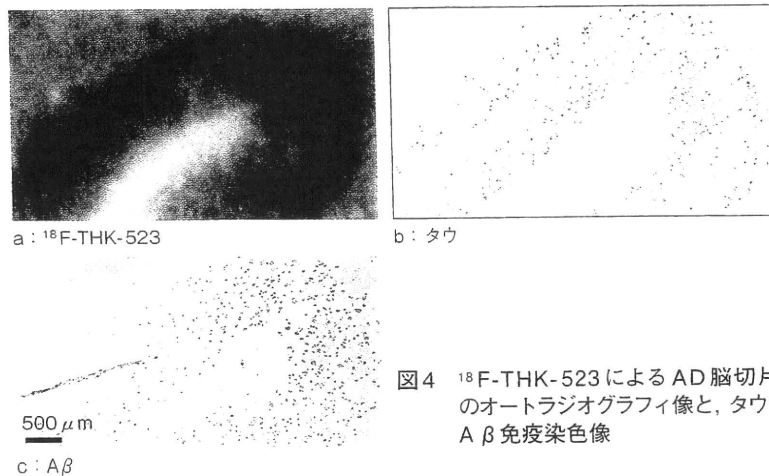


図4 ^{18}F -THK-523によるAD脳切片のオートラジオグラフィ像と、タウ、Aβ免疫染色像

ンパク濃度 (CSF-tau) も知られている。同計測法は、AD早期診断において有用性が高い検査であるが、脳脊髄液の採取には少なからず侵襲を伴うため、健常者に広く適用することはできない。また、CSF-tauは、主として変性ニューロンからの漏出量によって規定されるため、脳組織中へのタウタンパク蓄積量の推定には必ずしも適さない¹⁹⁾。したがって、生体においてタウタンパクを検出するには、Aβと同様、PETを用いた分子イメージングが最適な手法と考えられる。

preclinical ADは、根本的治療薬の理想的な治療対象として想定されている。タウタンパクの細胞内蓄積から神経細胞死に至るプロセスは、不可逆的と考えられるため、抗Aβ療法の治療開始のタイミングとしては、タウタンパクの蓄積が始まる前であることが望ましい。ただし、もし将来、タウタンパクの蓄積を阻止する治療薬が実用化されれば、治療開始のタイミングが遅れても、抗Aβ療法と併用することによって予防的効果が得られるであろう。タウタンパクを標的とした治療薬開発においては、タウイメージングで治療対象者を選出し、さらに、サロゲートマーカーとしても同イメージングを活用することができる。

Aβ病理像は、AD以外の疾患にも広くオーバーラップするため、AD以外の神経変性疾患との鑑別診断が困難な場合がある。“アミロイドPET陽性=AD”という固定的な考え方にとらわれてしま

うと、AD以外の疾患や病態であっても、ADと過剰診断されてしまう危険性もある。鑑別診断の精度をより高めるためには、Aβ以外のミスフォールディングタンパクを選択的に検出するPETプローブの登場が望まれる。こうした目的においても、タウイメージングの活用が期待される。さらに、ADの臨床症状を呈しながらも、アミロイドPETでは陰性、つまり偽陰性となる症例も一定数存在する。こういった症例は、80歳以上の高齢発症の症例で多いことから、SD-NFTやAGDなどの高齢者タウオパチーの可能性が示唆されている。タウイメージングが実現すれば、高齢者タウオパチーの生前診断が容易となるはずである。

タウイメージング用 プローブの開発

PiBに先んじて実用化されたアミロイドイメージング用プローブ ^{18}F -FDDNPは、Aβ病変に加えて、タウ病変も検出する能力を持つことが報告されている²⁰⁾。しかしながら、 ^{18}F -FDDNPは、Aβ線維やタウ病変への結合性が十分とは言えず²¹⁾、実用的なPETプローブとは言い難い。

真のタウイメージングの実現にあたっては、タウタンパク病理への結合親和性、および選択性の確保が重要となる。脳血管液関門透過性を持つβシート結合化合物の中から、タウ選択的なプローブを見

出すことは非常に難しく、実現へ向けたハードルは高い。これに加えて、正常組織からのwashout、生体における安定性、安全性などのさまざまな特性のバランスを考慮したプローブの最適化が求められる。

筆者らは、アミロイドイメージング用プローブのスクリーニングの過程で、タウ病理像の描出能力に優れた蛍光化合物群 (ベンズイミダゾール誘導体、キノリン誘導体) を見出した²²⁾。これらの化合物は、AD脳内の神経原線維変化、ニューロピルスレッド、変性神経突起を明瞭に描出する (図3)。また、マウスにおいて、高い脳血液関門透過性も確認されている。筆者らは、キノリン誘導体の ^{18}F -THK-523を用いて、*in vitro*におけるタウタンパク線維との結合親和性を検証した。その結果、 ^{18}F -THK-523のタウタンパク線維に対するKd値は1.67nMであり、Aβ線維 (Kd: 20.7nM) よりも高い結合親和性を示した。タウタンパクに対する結合選択性は、AD患者脳サンプルを用いたオートラジオグラフィによっても証明され、 ^{18}F -THK-523の集積分布は、タウタンパクの沈着部位とよく一致していた (図4)。さらに、 ^{18}F -THK-523の*in vivo*でのタウタンパクとの結合能力について、6か月齢のタウトランスジェニックマウス (rTg4510) および小動物用PETスキャナを用いて評価したところ、タウトランスジェニックマウスの脳において、 ^{18}F -THK-523の集積上昇が認められた (図5)。また、同マウス脳切片に

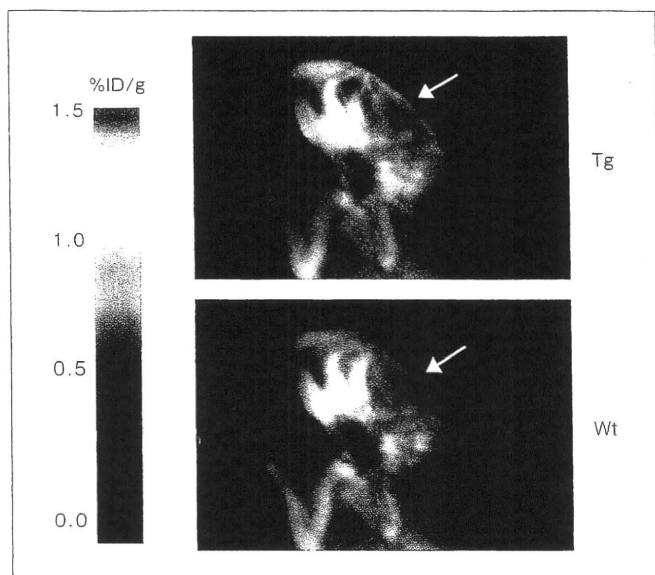


図5 タウトランスジェニック (Tg) マウス, 野生型 (Wt) マウスにおける ^{18}F -THK-523 静脈内投与後の PET 画像
 脳 (←) への集積がタウ Tg マウスで上昇している。

において、THK-523のタウタンパクとの結合も確認された。

今後の臨床応用へ向けて、タウイメージング用プローブ開発は現在も進行中である。筆者らが最近開発した新規化合物の ^{18}F 標識体は、 ^{18}F -THK-523の2倍以上高い脳移行性を示す一方で、投与60分以降の脳集積量では ^{18}F -THK-523を下回り、薬物動態面でより優れている。さらに、同化合物の老人斑 ($A\beta$)、神経原線維変化 (タウ) との結合性をオートラジオグラフィにて評価した結果、AD脳切片における集積は、特に海馬CA1領域と嗅内皮質において顕著であり、神経原線維変化およびneuropil threadが、高密度に沈着する部位と一致していた。これらのプローブ候補化合物は、タウタンパク病理に対する結合性が高く、生体脳においても、タウタンパクを非侵襲的かつ選択的に検出する能力も持つものと期待している。

◎

先にホノルルで開かれた国際アルツハイマー病会議 (International Conference on Alzheimer's Disease : ICAD) において、ADの新たな診断基準に preclinical ADを加えることが提案された。高齢者の2~3割を占める preclinical ADの集団を、今後のAD治療薬の臨床治験に取り込みたいとの意向がうかがわれるが、無症候の高齢者を治療対象とすることへ

の批判もある。ADをアミロイドーシスの一疾患としてとらえるならば、たとえ無症候であっても、病的タンパクが蓄積する状況に対して何らかの対策を試みようとするのは、ごく自然な考え方である。問題は、いかにしてエビデンスを確立するか、その方策にかかっている。治療対象者の脳内において、 $A\beta$ およびタウが蓄積している状況をまず確認し、その蓄積を軽減することで発症を阻止しうることを客観的に証明することが必要となる。こうした目的において、今後の本研究分野の発展には大きな期待がかかる。

●参考文献

- 1) Hardy, J.A., Higgins, G.A., : Alzheimer's disease ; The amyloid cascade hypothesis. *Science*, **256**, 184 ~ 185, 1992.
- 2) Schenk, D., Barbour, R., Dunn, W., et al. : Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, **400**, 173 ~ 137, 1999.
- 3) Holmes, C., Boche, D., Wilkinson, D., et al. : Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease ; Follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*, **372**, 216 ~ 223, 2008.
- 4) Rinne, J.O., Brooks, D.J., Rossor, M.N., et al. : ^{11}C -PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab ; A phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol.*, **9**, 363 ~ 372, 2010.
- 5) Noda, K., Sasaki, K., Fujimi, K., et al. : Quantitative analysis of neurofibrillary pathology in a general population to reappraise neuropathological criteria for senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia) ; The Hisayama Study. *Neuropathology*, **26**, 508 ~ 518, 2006.

- 6) Vandenberghe, R., Van Laere, K., Ivanoiu, A., et al. : ^{18}F -flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment ; A phase 2 trial. *Ann. Neurol.*, **68**, 319 ~ 329, 2010.
- 7) Rowe, C.C., Ackerman, U., Browne, W., et al. : Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with ^{18}F -BAY94-9172, a novel PET tracer ; Proof of mechanism. *Lancet Neurol.*, **7**, 129 ~ 135, 2008.
- 8) Wong, D.F., Rosenberg, P.B., Zhou, Y., et al. : *In vivo* imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand ^{18}F -AV-45 (florbetapir F18). *J. Nucl. Med.*, **51**, 913 ~ 920, 2010.
- 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.*, **48**, 553 ~ 561, 2007.
- 10) Shao, H., Okamura, N., Sugi, K., et al. : Voxel-based analysis of amyloid PET probe [^{11}C] BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, **30**, 101 ~ 111, 2010.
- 11) Okamura, N., Shiga, Y., Furumoto, S., et al. : *In vivo* detection of prion amyloid plaques using [^{11}C] BF-227 PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **37**, 934 ~ 941, 2010.
- 12) Kikuchi, A., Takeda, A., Okamura, N., et al. : *In vivo* visualization of α -synuclein deposition by [^{11}C] BF-227 PET in multiple system atrophy. *Brain*, **133**, 1772 ~ 1778, 2010.
- 13) Morris, J.C., Roe, C.M., Grant, E.A., et al. : Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, **66**, 1469 ~ 1475, 2009.
- 14) Snowdon, D.A. : Aging and Alzheimer's disease ; Lessons from the Nun Study. *Gerontologist*, **37**, 150 ~ 156, 1997.
- 15) Craik, F.I., Bialystok, E., Freedman, M. : Delaying the onset of Alzheimer disease ; Bilingualism as a form of cognitive reserve. *Neurology*, **75**, 1726 ~ 1729, 2010.
- 16) Bondi, M.W., Salmon, D.P., Monsch, A.U., et al. : Episodic memory changes are associated with the APOE-epsilon 4 allele in nondemented older adults. *Neurology*, **45**, 2203 ~ 2206, 1995.
- 17) Snowdon, D.A., Greiner, L.H., Mortimer, J.A., et al. : Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease ; The Nun Study. *JAMA*, **277**, 813 ~ 817, 1997.
- 18) Jack, C.R. Jr, Dickson, D.W., Parisi, J.E., et al. : Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology*, **58**, 750 ~ 757, 2002.
- 19) Okamura, N., Arai, H., Maruyama, M., et al. : Combined analysis of CSF tau levels and [^{123}I] iodoamphetamine SPECT in mild cognitive impairment ; Implications for a novel predictor of Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*, **159**, 474 ~ 476, 2002.
- 20) Small, G.W., Kepe, V., Ercoli, L.M., et al. : PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.*, **355**, 2652 ~ 2663, 2006.
- 21) Thompson, P.W., Ye, L., Morgenstern, J.L., et al. : Interaction of the amyloid imaging tracer FDDNP with hallmark Alzheimer's disease pathologies. *J. Neurochem.*, **109**, 623 ~ 630, 2009.
- 22) Okamura, N., Suemoto, T., Furumoto, S., et al. : Quinoline and Benzimidazole Derivatives ; Candidate probes for *in vivo* imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, **25**, 10857 ~ 10862, 2005.

1 アミロイドイメージング

—脳や全身のアミロイドを検出する

工藤幸司 Yukitsuka KUDO

◎アミロイドイメージングとは、アミロイドまたはアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) を生体で画像化する技術の総称である。Alzheimer 病診断におけるアミロイドイメージングは高い有用性を有する一方、臨床的認知症尺度との間に相関はみられず、また健常高齢者においては無視できない確率で偽陽性者が認められる。2010 年 NIA と Alzheimer's Association によって提案された、病理像のみで臨床症状を欠く Preclinical Alzheimer 病患者の検出にはアミロイドイメージングがもっとも適している。全身性アミロイドーシスのアミロイド検出にも、アミロイドイメージングが有用であることが示唆されている。

アミロイドイメージングとは、アミロイドまたはアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) を生体で画像化する技術の総称と定義されると思われるが、一般的には β シート構造をとった同蛋白群とこれらに高い親和性をもつ標識化合物 (=プローブ) との結合体を PET (陽電子断層撮影装置) を用いて撮影した画像を指すことが多い。

生体のアミロイド、とくに脳内の $A\beta$ を画像化し、これを Alzheimer 病 (AD) の診断に応用するアイデアは 1990 年代初頭にさかのぼることができる。当初は概念であったが、具体的にわれわれの目に触れたのはやはり具体的なプローブが登場してからである。最初のプローブとして著者が認識しているのは、後に Pittsburg Compound-B (PIB) の開発者となったピッツバーグ大の Klunk らの Chrysamine G¹であった。同化合物は $A\beta$ の β シート構造を認識する古典的化合物 Congo Red の誘導体であったが、後に彼らの興味は同じ特性をもつ 1 つの古典的化合物 thioflavin T 誘導体へと移り、それが [¹¹C] PIB² となって結実した。Klunk にすこし遅れて [¹¹C] SB-13 がペンシルベニア大の Kung 夫妻ら³によって、また日本では [¹¹C] BF-227 が著者ら (ビーエフ研究所と東北大学チーム)⁴によってそれぞれ開発された。

[¹⁸F] 標識プローブと [¹¹C] 標識プローブの半減期は、それぞれ約 110 分および 20 分であることから、臨床現場での有用性は前者のプローブのほうが優れていることが知られている。 [¹⁸F] 標識プローブとしては [¹⁸F] FDDNP⁵, [¹⁸F] Flutemetamol⁶, [¹⁸F] Florbetaben⁷, [¹⁸F] Flobetapir F18⁸, [¹⁸F] FACT, および [¹⁸F] AZD4694 などが開発されている (図 1)。これだけのメンバーが揃ったことから、プローブ開発は、一段落と思いきや、後に述べる Preclinical AD という新しい概念が登場し、アミロイドイメージングが大きな市場になると判断されたのである。新しいプローブが次々と開発されつづけている。

これらプローブを用いた AD 診断の原理は、以下のとおりである。

- ① 老人斑を構成している $A\beta$ は β シート構造をとっている
- ② $A\beta$ の β シート構造に高い親和性を有し、かつ容易に血液-脳関門を通過する低分子有機化合物を開発する
- ③ これを PET で扱える核種で標識し、生体に静脈内投与する

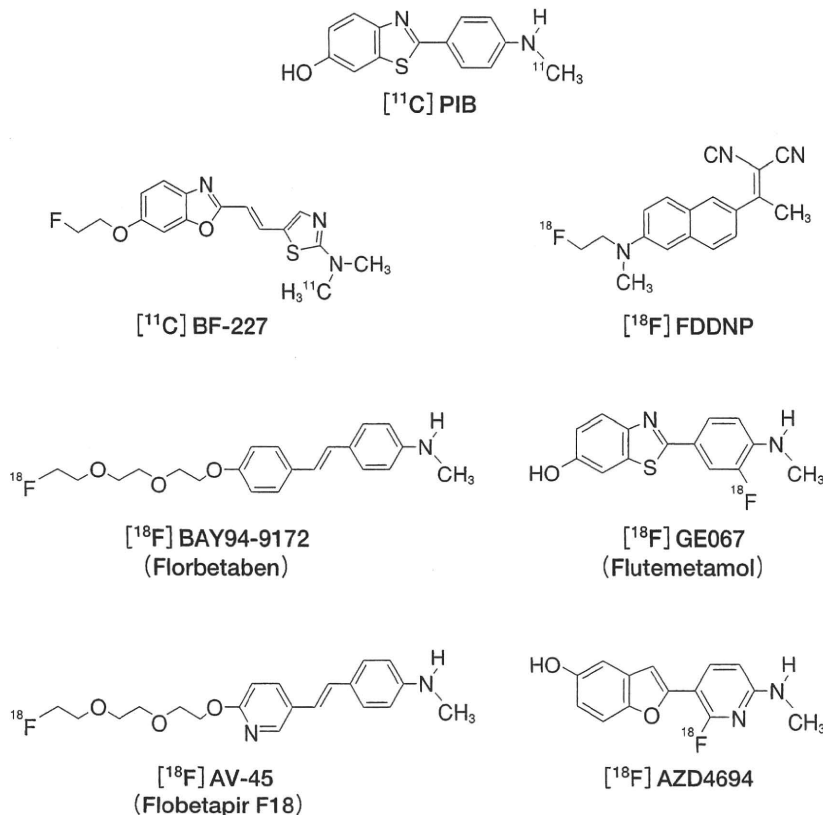


図1 アミロイドイメージング用 PET プローブの化学構造

- ④ 標識体は血液-脳関門を越えて脳内のβシート構造をとっているAβ（老人斑）に結合する
- ⑤ これをPET画像としてとらえ、プローブの集積程度（定量）と空間的分布からADを診断する

■ AD 診断法としてのアミロイドイメージング

アミロイドイメージングのAD診断における有用性については、多くの総説に記されているようにこれに異論はないが、AD診断用プローブの開発に長年携わってきたものとして別の角度からアミロイドイメージングを眺めてみたい。

AD脳におけるもうひとつの代表的病理像には過剰リン酸化タウ蛋白を主構成成分とする神経原線維変化（以下これらをまとめてタウ）があるが、それらの蓄積のスタートはAβのほうが10年以上先行していることから、ADを超早期または発症前に診断するためにはAβを追跡することがもっとも妥当と考えられた。このことから20世紀から21世紀にかけて開発されたAD診断用PETプローブのほとんどすべてが、Aβを追跡するアミロイドイメージング用プローブであった。

AD診断におけるアミロイドイメージングは高い感度および特異度をもって同病を診断できるとともに、早期診断、鑑別診断、重症度（または進行度）診断、さらに発症前診断（いわゆる発症前高リスク者の検出）を可能にし、治療薬の効果のモニターにもなりうる、いわゆる万能的診断法であろうと多くの研究者が想定していたことは確実であり、著者らもそう考えていた。

しかし、臨床研究が進むにつれてかならずしもアミロイドイメージングは、われわれの期待のすべてをかなえてくれる診断法ではないことが明らかにされた。それらをいまや臨床例

2,000 を超すであろう ^{11}C PIB を例に説明すると、まず重症度（または進行度）診断が不可能であること、言い換えると MMSE などの臨床的認知症尺度との間に相関関係がみられないことがあげられる。すなわち、 ^{11}C PIB によって AD と診断された患者の 2 年後においては、臨床症状の進行の早遅に関係なく同プローブの集積に増減がまったくみられなかった⁹（ただし、現在では若干の増加を示すと考えられている）。これは AD 発症をさかのぼる MCI 以前にすでに ^{11}C PIB と結合するタイプの A β 蓄積はほぼプラトー状態に達しているためと考えられている。したがって、 ^{11}C PIB では Alzheimer 病の重症度または進行度は診断不可能である。またその他のアミロイドイメージングプローブを用いた臨床研究においても、健常高齢者、MCI（軽度認知障害）および AD 患者におけるそれらの集積度と認知症尺度との間に高い相関がみられるプローブはいまだみあたらない。

つぎにプローブによって差はあるが、かなりの偽陽性者がみられるという問題である。2008 年 7 月シカゴでの国際 Alzheimer 病学会に先がけて開催された ADNI (Alzheimer's Disease imaging Initiative) meeting において、健常高齢者の 53% が ^{11}C PIB 陽性であったという驚くべき報告がなされた。AD 発症率は 65 歳以上人口の 4~6% と考えられているが、ADNI の報告は AD および MCI 患者を除いた高齢者の 53% が ^{11}C PIB 陽性であったということである。また、2009 年 11 月、仙台での第 28 回日本認知症学会に引き続き開催された“World Wide ADNI の展望”においても、とくにアメリカでの健常高齢者の約 40% が ^{11}C PIB 陽性とのことであった。

なぜこのような問題点が浮き彫りにされるかについては、以下のように説明できると著者らは考えている。すなわち、健常高齢者、MCI および AD 患者のいずれにおいても A β 蓄積にはかなりのばらつきが存在するために、言い換えると健常高齢者においても MCI および AD 患者を凌ぐ、また MCI 患者においても AD 患者を凌ぐ A β 蓄積を示す個体が無視できぬ割合で存在するために多くの偽陽性者がみられ、プローブの集積と認知症尺度との間に相関がみられないのであろう。

■ NIA および Alzheimer's Association 提案と Preclinical AD

2010 年 7 月、ハワイ・ホノルルで開催された国際 Alzheimer 病学会 (ICAD2010; International conference on Alzheimer's Disease 2010) においてアメリカの有名な 2 つの機関、NIA (National Institute on Aging) および Alzheimer's Association によって AD の新しい診断基準の提案がなされた。それを解説するとまず AD を Preclinical AD, MCI due to AD, および AD dementia の 3 つの時期に分ける (http://www.alz.orag/research/diagnostic_criteria/) こと、そのなかでもとくに Preclinical AD については「あらゆるバイオマーカーデータ、たとえば PET によるアミロイドイメージング、脳脊髄液中のタウおよびアミロイド、FDG-PET, fMRI, volumetric MRI などを駆使して、AD 特有の臨床症状がみられなくとも病理像を検出することができたら病気 (Preclinical AD) に組み入れる」という、驚くべき内容であった (表 1, Stage 1 と 2 では臨床症状はみられない。Stage 3 においても MCI 未満である)。この提案は、広くコメントを受け付けた後、コメントに応える形での再度の提案があるとのことである。

彼らがこの提案に至った理由には、以下のいくつかのことがあげられると推測される。理由の第 1 と著者が推測しているのは、2008 年春から夏以降の AD 治療薬群の臨床成績である。こ

表 1 NIA および Alzheimer's Association 提案による Preclinical AD の診断基準

Operational Research Criteria for Defining Preclinical AD
1. Biomarker evidence of amyloid- β accumulation (Stage 1=asymptomatic cerebral amyloidosis) a. Elevated tracer retention on PET amyloid imaging and/or low A β ₄₂ on CSF assay
2. Biomarker evidence of synaptic dysfunction and or early neurodegeneration (Stage 2=evidence of amyloid positivity+presence of one or more additional AD markers) a. Elevated CSF tau or phospho-tau b. Hypometabolism in an AD-like pattern (i. e. posterior cingulate, precuneus, and/or temporo-parietal cortices) on FDG-PET c. Cortical thinning/grey matter loss in AD-like anatomic distribution (i. e. lateral and medial parietal, posterior cingulate and lateral temporal cortices) and/or hippocampal atrophy on volumetric MRI
3. Evidence of subtle cognitive decline, but does not meet criteria for MCI or dementia (Stage 3=amyloid positivity+markers of neurodegeneration+very early cognitive symptoms) a. Demonstrated cognitive decline over time on standard cognitive tests, but not meeting criteria for MCI b. Subtle impairment on challenging cognitive tests, particularly accounting for level of innate ability or cognitive reserve but not meeting criteria for MCI

(http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/preclinical_recommendations.pdf)

の時期、 γ セクレターゼモジュレーター、ワクチン類の臨床成績がずっと公表されたが、それらの内容はわれわれの期待を完全に裏切るものであった。当時、多くの AD 研究者たちはこれらの治療的介入によって、すくなくとも臨床症状の進行はストップするであろうと予測していたと思われるが、介入することによっても臨床症状は進行する、さらに決定的であったのは A β ワクチンによって脳内 A β はかなりきれいに除去されたにもかかわらず、臨床症状の進行を止めることができなかった¹⁰、という事実であった。

これらを目の当たりにして、これらの臨床試験結果をどのように解釈するかであるが、普通はこれらの治療薬は治療効果に乏しいと考えるのが一般的であろう。一方、臨床症状がスタートする遙か以前、可能ならば A β が蓄積しはじめるころにこれらの薬物を投与すれば、AD 発症の一連の病理像の出発点である A β の蓄積を脳から清掃する、または A β をそれ以上蓄積させないことによって、AD に陥らせない、すなわち予防的に作用させることができる可能性も存在することが示唆される。おそらく NIA および Alzheimer's Association はこの立場に立ったのであろう。

■ NIA および Alzheimer's Association 提案の問題点と波紋

Preclinical AD を拾い上げるうえで重要な役割を演じるのが、AD のもっとも早期の病理像としての A β を検出できるアミロイドイメージングである。前項で健常高齢者において無視できない [¹¹C] PIB 陽性者が存在することを記したが、Preclinical AD はまさにこの健常高齢者における [¹¹C] PIB 陽性者とニアリーイコールと著者は考えている。

それではどれほどの Preclinical AD 患者数が存在するかというと、[¹¹C] PIB 陽性者は健常高齢者の 20~50%と著者は見積もっている（なぜか日本での [¹¹C] PIB 陽性率はアメリカよりも低く 20~30%である）。高齢者を 65 歳以上とすると日本および先進国ではそれぞれ現時点で約 3,000 万人および約 2 億人の 65 歳以上人口が存在し、またこれをもとに算出される Preclinical AD 人口は日本および先進国ではそれぞれ現時点で約 590~1,470 万人および約 3,900~

表 2 Preclinical AD 患者人口の推移 (65 歳以上の 20~50%として算出, 単位: 万人)

		2005	2010	2015	2020 (年)
日本	65 歳以上人口	2,560	2,944	3,312	3,532
	Preclinical AD 人口	512~1,280	589~1,472	662~1,656	706~1,766
先進国	65 歳以上人口	18,564	19,532	21,563	23,778
	Preclinical AD 人口	3,713~9,282	3,906~9,766	4,313~10,782	4,756~11,889

日本 2005 年のデータ (総理府平成 18 年度版高齢社会白書), 同 2010 年データ (2010 年 9 月 19 日総務省発表の推計データ), それ以外は国連 World Population Prospects (<http://esa.un.org/unpp/>)

9,770 万人と推測され (表 2), 今後これらの人口はますます増加することは確実である。

しかし, これらの数値 (Preclinical AD 患者数) と実際の AD 患者数との間には大きな隔たりがあることに気づくことは容易である。前述したように AD 発症率は 65 歳以上人口の 4~6% であるが, 6%としても日本では約 180 万人, 先進国では 1,200 万人の AD 患者しか存在しないことになるが, Preclinical AD 患者数は実際の AD 患者数を大きく上まわっている。しかも現時点ではどのような Preclinical AD 患者が AD に進行するかの情報はまったくといっていいほどわれわれの手許にはない。これらが NIA および Alzheimer's Association 提案の問題点である。

上述したような問題点が存在する NIA および Alzheimer's Association 提案に対して, わが国ではそれほどの反応は起こっていないが, アメリカでは提案がなされた直後から CNN, ニューヨークタイムズ, フォーブスなどにおいて批判的な報道がなされた。

NIA および Alzheimer's Association 提案の問題点を指摘する意見が多いことは確かであるが, 著者は以下の理由からこの提案を肯定的に眺めている。上述したように現時点で入手できる治療薬 (ワクチン, セクレターゼ阻害薬類を含めて) は AD の臨床症状が顕在化した時点からでは進行を食い止めることはできないことは確かめられているが, A β 蓄積のごく初期 (ただし, アミロイドイメージングで拾いあげられる量が蓄積した時点以降) にこれら治療薬を予防的に処方することによって, これらの Preclinical AD 患者を将来 AD に進行させないことを可能にすることはかなり高い確率で実現できると著者は考えている。たとえ Preclinical AD 患者のごく一部しか AD に進行しないことが明らかであってもある。

さらに Preclinical AD という概念が受け入れられるなら医療費に与える影響も多大と思われる。日本では最大 3,000 万人, 先進国では最大 2 億人の高齢者が Preclinical AD かどうかの診断を受け, その 20~50%が予防的に薬物の処方を受けるとすると, イメージングプローブおよび (予防) 薬物開発会社には莫大な利益をもたらすであろうが, 各国の医療財政に与える影響は深刻なものになるであろう。しかし, これは診断および予防的介入処置が保険適用を受けた場合の懸念であって, これらの処置が保険の適用を受けない可能性のほうが高いのかもしれない。今後, Preclinical AD であることを患者に告げて保険なしで予防的介入を受けるかどうかの選択を求める時代がくるのかもしれない。いずれにしろ, 将来 AD に陥らない多数のヒトをも含めて予防的介入することが, 医療経済学的な節約効果があるのかどうかの詳しい検討が必要であろう。

アミロイドイメージングによって Preclinical AD を拾い上げ, ワクチンやセクレターゼ阻害薬類などを処方したとしても, 従来の臨床症状を指標とするならば治験にすくなくとも 10 年, 最大 30 年を要する。このような治験には臨床症状ではなくアミロイドなどのバイオマーカー

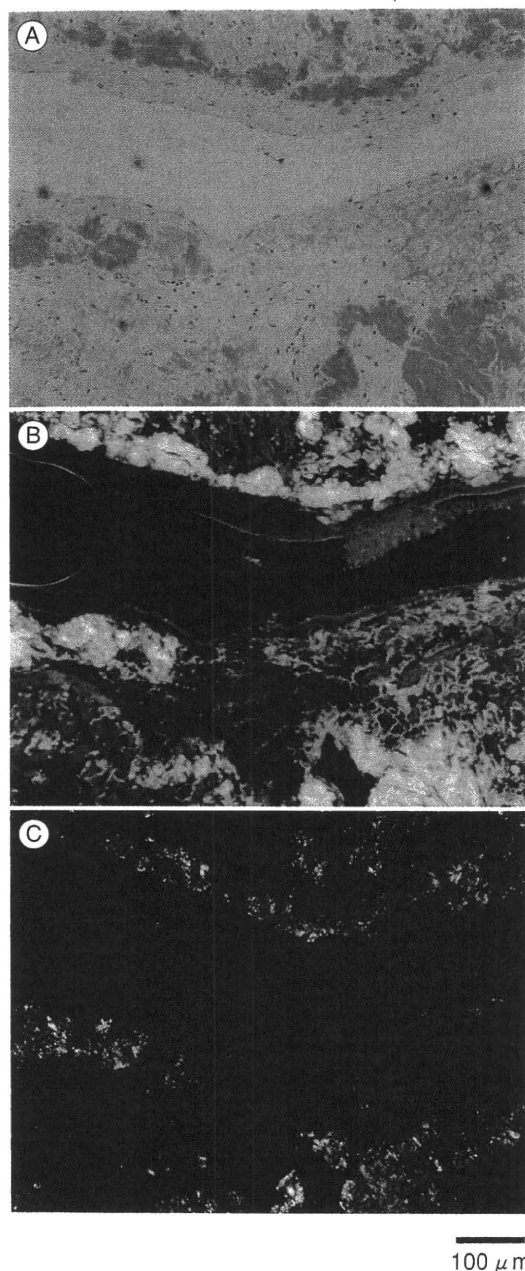


図2 A κ アミロイドーシス患者標本(心臓)におけるBF-227染色と隣接切片におけるCongo red染色の比較

A: Congo red 染色, B: BF-227 染色, C: Aの偏光顕微鏡下での観察像

を指標とする時代が到来するのかもしれない。

■ 脳アミロイドアンギオパチー, その他アミロイドーシスにおけるアミロイドイメージング

AD診断用に開発されたアミロイドイメージング用プローブは, ADのA β 特有の β シート構造を認識していることから, もしある特定のペプチドがA β 類似の β シート構造をとっている場合には, そのペプチドに対しても結合性を有している可能性が高い. 脳アミロイドアンギオパチーのアミロイドのおもな成分はA β 1-40である¹¹ことから, AD診断用アミロイドイメージング用プローブによって比較的容易に脳血管アミロイドを描出することができる. 脳アミロイ

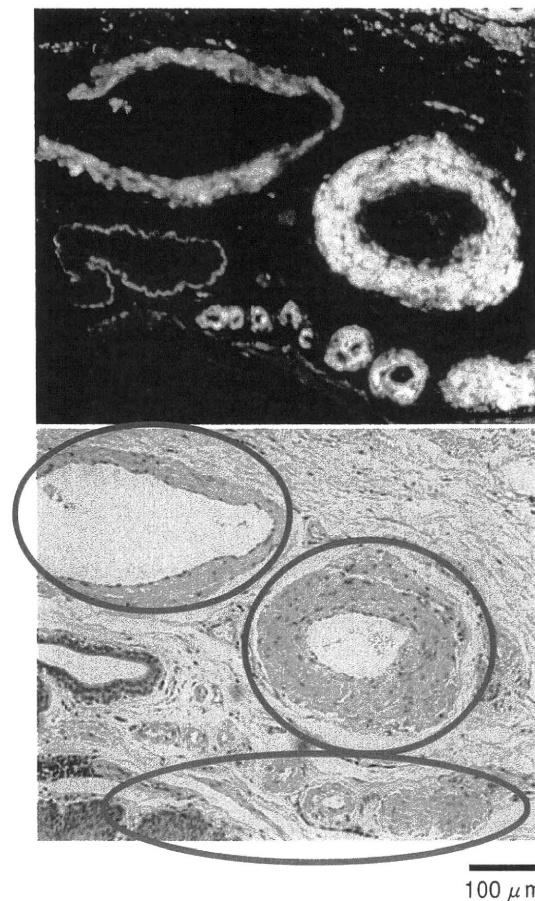


図3 A λ アミロイドーシス患者標本(食道)におけるBF-227染色(上)と隣接切片におけるCongo red染色(下)の比較

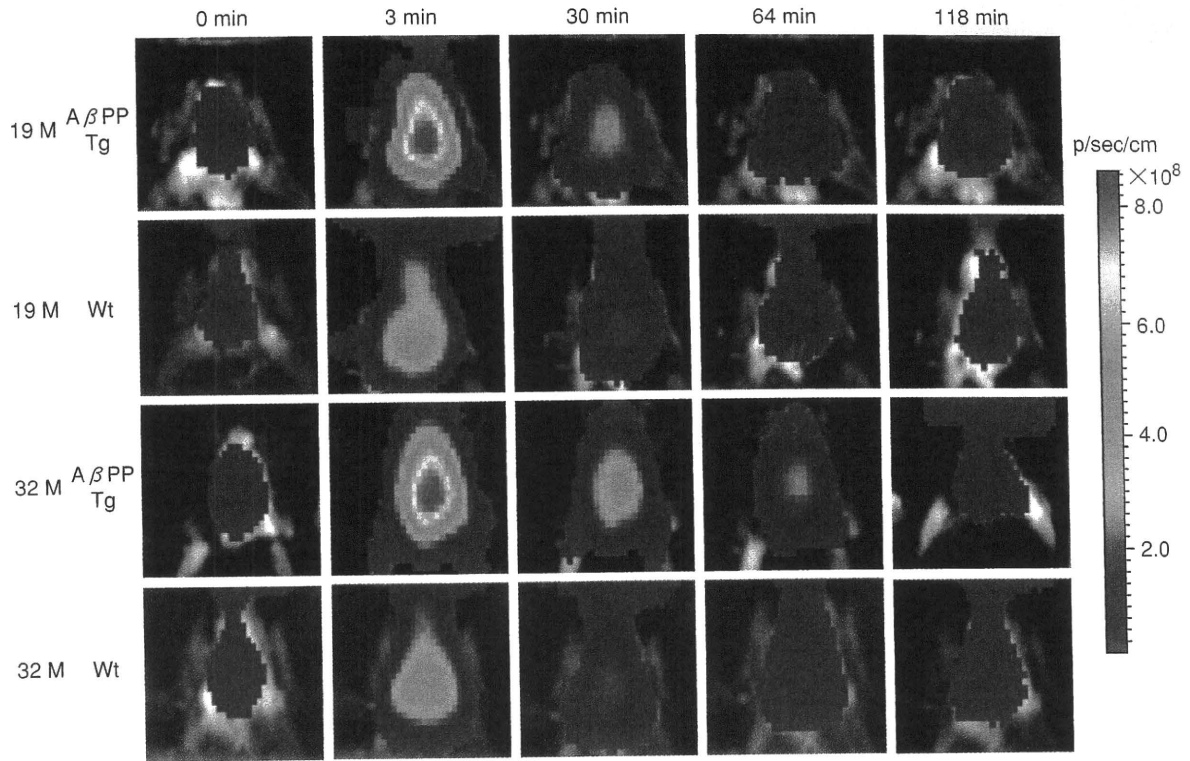


図4 脳内にA β が蓄積する19および32カ月齢A β PP TgマウスにTHK-265を静脈内投与し、小動物用蛍光イメージング装置を用いて動物の頭部を頭皮上から*in vivo*で撮影した画像（文献¹⁴より）

ドアンギオパチー患者における [¹¹C] PIB PET 画像と、死後脳の抗A β 抗体染色およびPIB染色とが一致する¹²こと、またAD患者における同プローブの集積像と異なり、脳アミロイドアンギオパチー患者では後頭皮質に比較的高い分布がみられる¹³ことなどが報告されている。

著者らは、山口大学 星井嘉信、石原得博両先生より各種アミロイドーシス患者標本を提供いただき、非標識BF-227のアミロイドーシス標本における染色性を検討した。そのデータを紹介すると図2, 3に示したように、BF-227は一般に感度が高いことが知られている蛍光物質であるが、各種アミロイドーシス患者標本のアミロイドに結合し、Congo red染色で弱い橙赤色しか示さない標本においても明瞭な染色像を示した。

現在、 [¹¹C] BF-227を用いた脳アミロイドアンギオパチーおよび全身性アミロイドーシス患者におけるPET画像撮影が信州大学 池田修一先生を中心に実施されており、また、著者らも同様の研究を計画している。近い将来に報告があるものと思われる。

最後に著者らが取り組んでいる光イメージングプローブについて概説する。THK-265は著者らによって見出されたA β に結合し、しかも生体を透過しやすい領域（約650 nm）の光を照射すると蛍光を発する化合物である¹⁴。図4には脳内にA β が蓄積するA β PPトランスジェニックTgマウスにTHK-265を静脈内投与し、小動物用蛍光イメージング装置を用いて動物の頭部を頭皮上から*in vivo*で撮影した画像を示した。このA β PP Tgマウスでは月齢依存的にA β の蓄積量が増加することが知られているが、THK-265の蛍光強度も月齢依存的であり、また投与3分後にはすでにワイルドタイプ（Wt）マウスと明らかな蛍光強度に差がみられた。光技術を用いたアミロイドイメージングは、ベッドサイド、集団検診、人間ドッグなどにおいて放射線を用いずに、簡便、廉価、短時間でデータを得ることができる。将来のアミロイドイメージング（とくにPreclinical AD患者のスクリーニング）にはこのストラテジが最適なのかもしれ

れない。

謝辞：稿を終えるにあたりアミロイドーシス標本を提供してくださいました山口大学情報解析医学専攻病理形態学分野 星井嘉信先生，石原得博先生（現同大名誉教授）に深謝いたします。

文献

1. Klunk WE, Debnath ML, et al. Development of small molecule probes for the beta-amyloid protein of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1994 ; **15** : 691-698.
2. Klunk WE, Engler H, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004 ; **55** : 306-319.
3. Verhoeff NP, Wilson AA, et al. *In-vivo* imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [11C] SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004 ; **12** : 584-595.
4. Kudo Y, Okamura N, et al. Two- (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** : 553-561.
5. Shoghi-Jadid K, Small GW, 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.
6. Nelissen N, Van Laere K, et al. Phase I study of the Pittsburgh compound B derivative 18F-flutemetamol in healthy volunteers and patients with probable Alzheimer disease. *J Nuc Med* 2009 ; **50** : 1251-1259.
7. Rowe CC, Ackerman U, 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** : 129-135.
8. Wong DF, Rosenberg PB, et al. *In vivo* imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nuc Med* 2010 ; **51** : 913-920.
9. Engler H, Forsberg A, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006 ; **129** : 2856-2866.
10. Holmes C, Boche D, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease : follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet* 2008 ; **372** : 216-223.
11. 山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチー. アミロイドーシスの基礎と臨床 (池田修一編集, 石原得博監修), 金原出版, 2005, pp.258-266.
12. Bacskai BJ, Frosch MP, et al. Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy : a case report. *Arch Neurol* 2007 ; **64** : 431-434.
13. Johnson KA, Gregas M, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2007 ; **62** : 229-234.
14. Okamura N, Mori M, et al. *In vivo* detection of amyloid plaques in the mouse brain using the near-infrared fluorescence probe THK-265. *J Alz Dis* 2011 ; **23** : 37-48.

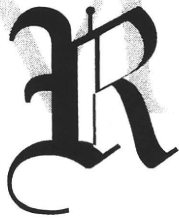
サイド
メモ

Alzheimer 病研究の今昔

著者(工藤)が Alzheimer 病 (AD) 研究に本格的に関与してきたのは, AD 診断用プローブ開発をスタートさせた 1997 年以降である. AD 研究の怖いところはあるとき現れたある学説が多くの支持を得られたにもかかわらず数年でどんでん返し, または大流行だった研究が数年後には顧みられなくなる, さらにゾンビのごとく再生するといったことがしばしば起きることである. その昔の APP のセリンプロテアーゼ阻害領域はどこへいったのだろうか. 多大なる期待のもとに始まったワクチンの治験は脳炎で中止, 脳炎が発症しないワクチンで再開もほとんど治療効果なし, しかし Preclinical AD で復活. 診断においても最初の学会報告では素晴らしい感度, 特異度であったが, 学会を重ねるたびにどんどん 2 つの指標が下がり続け, いつの間にか行方不明となるものを多数みてきた. また素晴らしい感度, 特異度を謳った診断法にあまりにも再現性がないために, 学会参加を永久拒絶された研究者を目の当たりにしたこともあった. 願わくば, 少なくとも数十年は使われ続ける診断法を開発したいと思う今日この頃である.

特集：脳疾患画像読影のコツと pitfall

Ⅱ. トピックス 各論

アルツハイマー病における
脳アミロイドの画像化岡村信行*¹ 谷内一彦*² 工藤幸司*³

Abstract アミロイドβタンパク質(Aβ)の脳内蓄積を可視化するアミロイドイメージングは、アルツハイマー病の背景病理を生前に把握することを可能にする画像診断法である。[¹¹C] PiB や [¹¹C] BF-227 などの PET プローブを用いたイメージングにより、Aβ病理像の有無に基づく正確なアルツハイマー病診断が実現した。本検査は、軽度認知障害の進行予後を予測する目的においても有用性が高い。さらに臨床試験中の抗Aβ療法の薬効評価系としても導入され、認知症の治療戦略における中核をなす検査となりつつある。近年のPET研究によって、健常認知機能を有する高齢者においてもAβの脳内蓄積が高頻度に観察され、アルツハイマー病発症のハイリスク集団であることが判明した。こうした背景から、臨床症候に基づく本疾患の診断概念を見直し、本検査によって無症候段階で発見されたAβ蓄積例に対して、予防的に治療介入をはかることも計画されている。

Key words アルツハイマー病(Alzheimer's disease), アミロイドβ蛋白(amyloid β protein), 老人斑(senile plaque), 軽度認知障害(mild cognitive impairment), プローブ(probe)

はじめに

アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)の脳における特徴的な病理学的所見は、神経細胞の脱落と老人斑、神経原線維変化の脳内沈着である。老人斑を構成するアミロイドβ蛋白(Aβ)は、膜貫通型蛋白であるアミロイド前駆体蛋白(APP)から切り出されて産生される。このうち、γセクレターゼによって切り出されて産生されるAβ₁₋₄₂は凝集性が高く、その脳組織内濃度が高まると凝集し、その毒性からシナプス伝達が障害され、神経細胞死がもたらされると考えられてい

る。このような“アミロイドカスケード仮説”に基づき、多くの製薬企業が抗Aβ薬の開発を進めている。過去の病理研究から、ADにおける上記病理変化が臨床症状よりも先行することが示唆されてきた¹⁾。つまり臨床的には全く無症状であっても、脳内では凝集したAβが沈着し、AD患者に近い病理像を呈した前駆段階(プレクリニカルAD)が存在すると考えられる(図1)。プレクリニカルADは、ADを発症するリスクの高い一群と考えられることから²⁾、開発中の抗Aβ薬による予防的治療の対象として想定されている。プレクリニカルADを従来の画像診断でとらえることは困難であったが、アミロイドイメージングという新たな座標軸を用いることで、その存在が明らかとなった。本稿では、アミロイドイメージングがADの診断や治療にいかなる恩恵をもたらすのか、最新の知見を交えながら考察する。

*¹ Nobuyuki OKAMURA, 〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野, 准教授

*² Kazuhiko YANAI, 同, 教授

*³ Yukitsuka KUDO, 同大学未来医工学治療開発センター

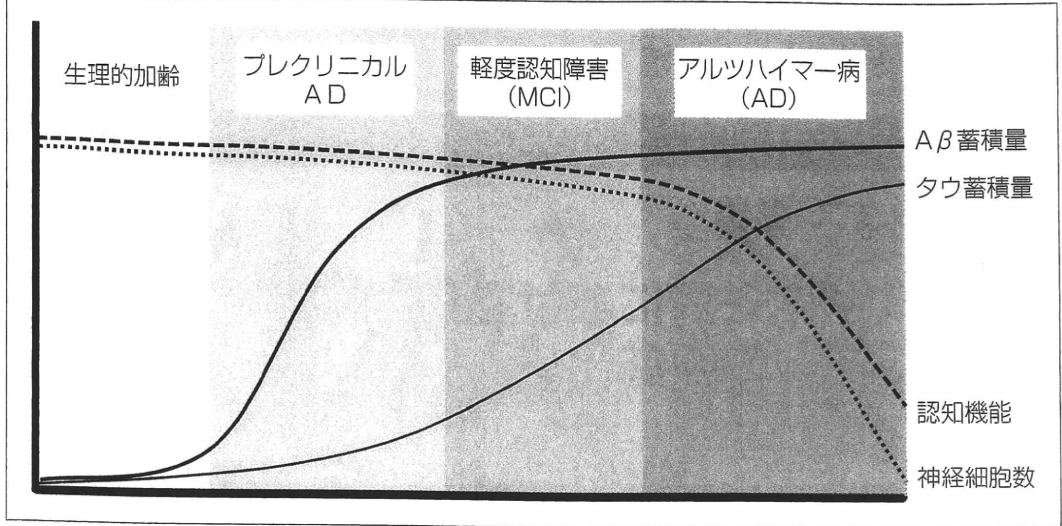


図 1. アルツハイマー病の進行過程におけるアミロイドβ蛋白(Aβ), タウ蛋白の脳内蓄積と神経細胞数, 認知機能の経時変化

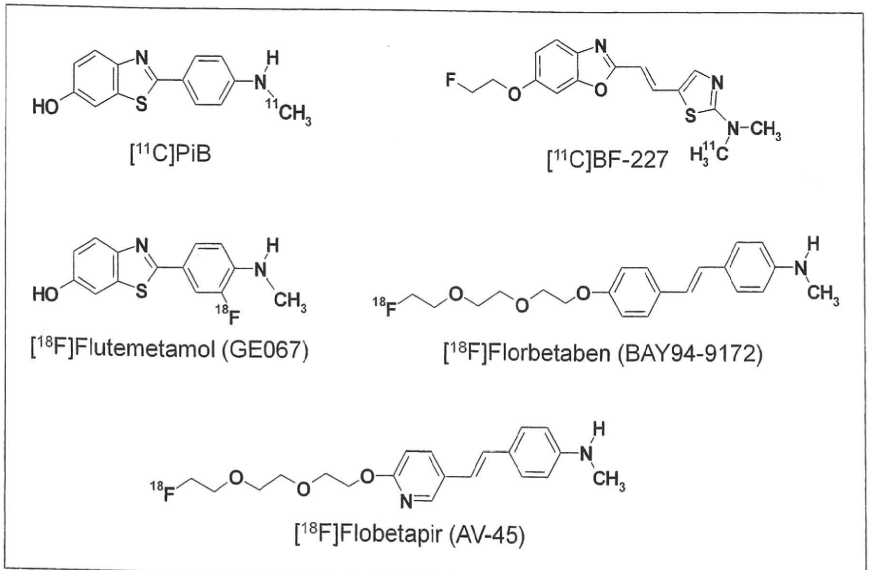


図 2. 主なアミロイド PET プローブの化学構造式

アミロイド PET プローブの開発

生体内アミロイドの検出系としては、PET, SPECT, MRI, 近赤外光イメージングなどの手法が提案されているが、現在臨床で広く使用されているのは PET を用いた手法である。PET を用いた計測では、脳組織中の Aβ に選択的に結合するプローブを造影剤として使用する。アミロイド PET 用プローブはこれまで複数開発されており(図 2)、後述する ¹⁸F 標識の 3 薬剤は放射性医薬品としての市販化が計画されている。図 2 に掲げたプローブは、いずれも Aβ 線維の β シート構造を認識して結合するが、それぞれのプローブの結合性や動態面での特性の違いにより、得られる画像には差がある。一般にアミロイド病変の検出性を大きく左右する因子となるのは、プローブの線維化 Aβ に対する結合親和性である。一般に、プロ

ブの線維化 Aβ に対する結合親和性を表す解離定数(Kd 値あるいは Ki 値)が数十ナノモル濃度以下であれば、Aβ 蓄積病変がコントラストよく描出される³⁾。プローブは ¹¹C(半減期 20 分)や ¹⁸F(半減期 110 分)などの超短半減期の核種で標識されるため、撮像は投与後 2 時間以内に限定される。したがって投与したプローブが速やかに脳内へ移行し、その後、非結合薬剤が速やかに排出されるような特性が理想とされる。こうした動態特性を大きく左右するのが、プローブの脂溶性である。一般にプローブの脂溶性が高いほど、脳血液関門透過性が亢進し、Aβ への結合親和性も高まる。だが同時に、Aβ 以外の蛋白や脂質に富んだ白質の髄鞘への非特異的結合も増すため、過度の脂溶性は病変コントラストの低下につながりやすい。したがって近年開発されたプローブは、その構造に水酸基を導入するなどの様々な手段で、脂溶性

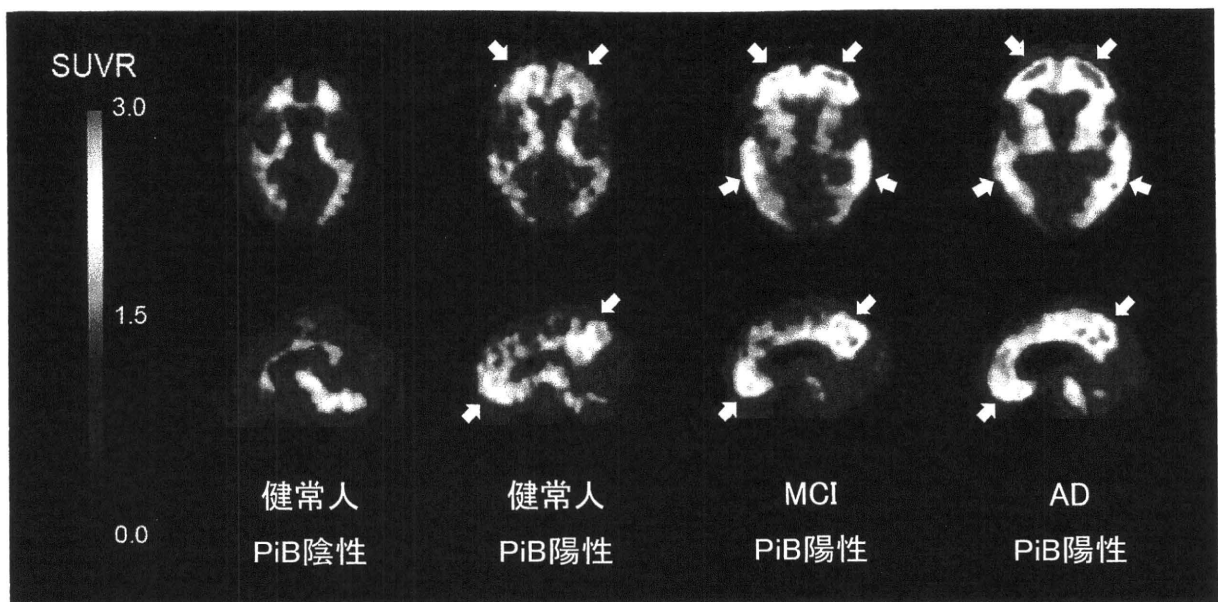


図 3. 健常人, 軽度認知障害(MCI), アルツハイマー病(AD)患者の $[^{11}\text{C}]$ PiB-PET 画像
矢印は PiB 高集積部位を表す。

の軽減がはかられている。

$[^{11}\text{C}]$ PiB-PET による アルツハイマー病診断

現在のところ最も普及しているアミロイド PET プローブは, 米国ピッツバーグ大学の Klunk, Mathis らが開発した $[^{11}\text{C}]$ PiB である⁴⁾。図 3 に健常人, 軽度認知障害(MCI), AD 患者における $[^{11}\text{C}]$ PiB-PET 画像を示した。AD の大多数を占める孤発性 AD 患者では, 大脳皮質の老人斑好発部位に一致して PiB の集積がみられる。特に後部帯状回, 楔前部と前頭葉においてその集積が顕著であり, 側頭葉外側部, 線条体がこれに次ぐ。家族性 AD の場合には孤発性 AD とは集積パターンがやや異なり, 特に線条体において顕著な PiB の集積を示す場合が多い⁵⁾。プローブの局所集積量は, アミロイド沈着が無視できる領域(小脳など)におけるバックグラウンド集積量との相対比(SUVR や DVR)で算出される。孤発性 AD 患者における PiB の大脳皮質集積は, バックグラウンドの約 2 倍にまで上昇するので, 視覚的読影によって容易に異常集積部位を特定することができる。当然のことながら, AD 病理像が希薄な一次運動野や一次視覚野などにおいては PiB の集積上昇は生じないが, 老人斑の好発部位ではない皮質下白質や脳幹部には, 健常人であっても軽度

の集積がみられる。これは, 先に述べたように髄鞘への非特異的集積を反映したものと考えられる⁶⁾。白質領域へ集積する点を除けば, PiB の集積量は脳組織中の $\text{A}\beta$ 沈着量とよく相関する⁷⁾。一方, タウや α シヌクレインなどの他の蛋白の沈着に基づく病理像とは相関性が低く⁸⁾, PiB が $\text{A}\beta$ 病変に対して選択性の高いプローブであることは確かである。ただし老人斑の $\text{A}\beta$ と脳血管アミロイドの $\text{A}\beta$ を鑑別することは難しく⁹⁾, また $\text{A}\beta$ 病理像のオーバーラップが高率にみられるレビー小体型認知症においても高頻度に陽性所見が観察される¹⁰⁾。したがって PiB-PET は, $\text{A}\beta$ 病理像への特異性は高いものの, AD という疾患への特異性は必ずしも高くはないと認識すべきである。また, AD の臨床診断が下されながらも, PiB-PET では陰性となる症例も少数ながら存在する。その解釈としては, AD の臨床像を呈しながらも $\text{A}\beta$ 病理を欠いた症例が混在している可能性, あるいは $\text{A}\beta$ の蓄積がみられながらも線維形成に乏しく, PET での検出閾値に達していない可能性が考えられる。いずれにせよ, 認知症患者における PiB-PET 陰性所見は, AD に特徴的な老人斑の広範な脳内沈着を否定し, 高齢者タウオパチーなどの非 AD 疾患の可能性を示唆する根拠となる。

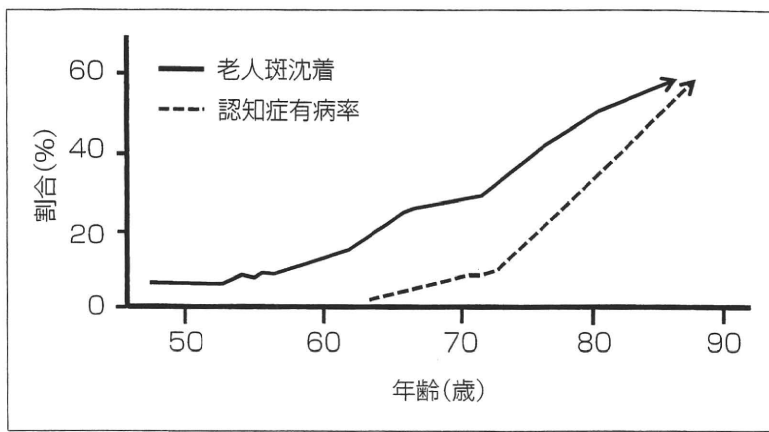


図 4. 老人斑沈着と認知症発病の時間的乖離

健常人におけるアミロイド PET 陽性所見が意味するもの

冒頭で述べたように、健常認知機能を有する高齢者においてもアミロイド沈着例(プレクリニカル AD)が存在することが、過去の病理研究から示唆されてきた。図 3 に示したように、健常人の一部においても PiB 陽性所見が認められることは、このプレクリニカル AD の存在を裏づけるものである。健常高齢者における PiB-PET 陽性率は、年齢層や遺伝的背景(ApoEε4 の有無)によって異なるが、60~70 歳代ではおおよそ 10~30% 程度とされている。各年代別の PiB-PET 陽性率と認知症有病率を比較してみると、両者は 10~20 年のインターバルを保ちつつ、ほぼ平行して推移しているように見受けられる(図 4)。この所見から、PiB-PET 陽性所見は 10~20 年後の AD 発症を予見していると推測することもできる。だが健常認知機能を維持しながらも、剖検時に AD 患者と遜色ない老人斑沈着を示す例もあり、すべてのアミロイド PET 陽性者が最終的に AD を発症するというわけではない。この 10~20 年というインターバルは、脳血管障害の合併の有無や認知機能の予備能(cognitive reserve)など種々の要因によって左右されるため¹¹⁾、アミロイド PET 検査単独で正確に認知症発症時期まで予測することは困難である。プレクリニカル AD の予後予測においては、種々のリスクファクターを組み合わせた総合的な評価が求められるため、健常人を対象とした大規模コホート研究の進展が待たれる。

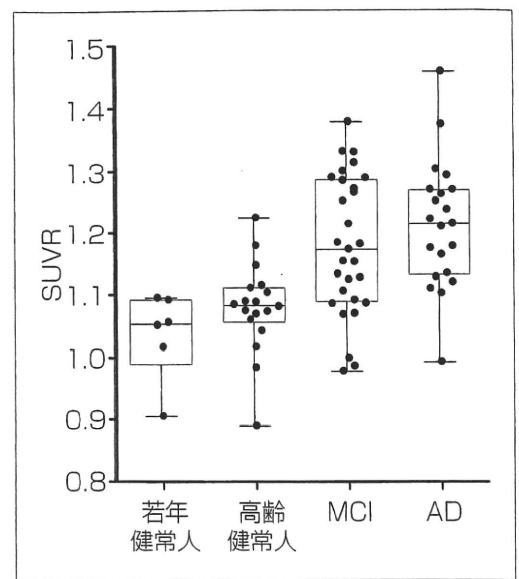


図 5. 健常人、軽度認知障害(MCI)、アルツハイマー病(AD)患者の大脳皮質 $[^{11}\text{C}]$ BF-227 集積量(SUVR 値)

軽度認知障害におけるアミロイド PET の有用性

記憶力障害を主体とする MCI(amnestic MCI)は、AD 前駆段階の患者を高率に含む集団として知られている。この amnestic MCI の集団においても、50~60%の症例でアミロイド PET の陽性所見がみられる¹²⁾。図 3 にみられるように、MCI における PiB-PET 陽性例は、AD 患者とその集積分布が一致する。さらに MCI における大脳皮質 PiB 集積は、高集積例と正常集積例に二分され、高集積例の中から高頻度に AD への進行がみられることが確認されている¹²⁾。物忘れ外来を受診する多くの高齢者のなかから、将来 AD を発症する症例を確実に見いだすことは、認知症診療においてアミロイド PET に課された重要な役割の一つである。筆者らが開発した $[^{11}\text{C}]$ BF-227 は、 $\text{A}\beta$ 線維に富んだ老人斑に結合しやすいプローブであることから、AD に特徴的な脳病変を高い特異度をもって検出することが期待されている¹³⁾。筆者らは、計 74 名の健常人、MCI、AD 患者で $[^{11}\text{C}]$ BF-227 PET 検査を実施し、その大脳皮質における平均集積量(SUVR 値)を計測している。その結果、AD 患者の 90%、MCI の 68%、健常人の 17%でカットオフ値(1.11)を上回る BF-227 の集積が観察され、MCI 症例の多くは AD 患者

に匹敵する集積値を示していた(図5)。さらに検査後2年以上経過したMCI症例について、その初回検査時の画像所見と進行予後との関連性を調べたところ、初回検査でBF-227高集積を示したMCI症例の過半数がADへ進行したのに対し、正常集積例でADへ進行した者は一人もいなかった¹⁴⁾。さらにZスコアマッピングをBF-227 PET画像に適用し、その異常集積パターンを調べた結果、MCI進行例においてみられるBF-227集積上昇部位は、AD患者のそれとほぼ一致していた(図6)¹⁵⁾。このような所見から、A β 病理像がMCI段階ですでに完成に近づいていることがうかがわれる。アミロイドイメージングが、従来の検査を凌駕する精度でADへの進行を予測するバイオマーカーとなることは、ほぼ間違いないものと思われる。

薬剤治験におけるアミロイドPETの役割

PiB-PETは、脳内A β 沈着量を評価する際のゴールドスタンダードとしての地位を確立しており、ADの根本的治療をめざした抗A β 薬の臨床治験に採用されている。その一例として、抗A β モノクローナル抗体bapineuzumabの臨床治験では、治療群におけるA β 沈着量の減少をPiB-PETでとらえることに成功している¹⁶⁾。今後、抗A β 薬の治験対象は、プレクリニカルADや軽度認知障害(MCI)に拡大することが予想される。こうした将来の治験に備えた基礎データの蓄積を目的として、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative(ADNI)に代表される大規模コホート研究が世界各国で進行している。近年の^[11C]PiB-PETを用いたコホート研究から、PiBの集積量の経時変動量が、脳萎縮や糖代謝、認知機能の変化などに比べて軽微にとどまることが明らかにされている¹⁷⁾¹⁸⁾。検査5年後のフォローアップにおいても、AD患者のPiB集積量はほぼ横ばいで推移し、図1に示したようにA β の脳内沈着量がADの臨床診断が下された段階ではすでにピークに達しつつあるとの仮説が証明された。したがって、

ADへの治療介入によって大幅なA β 沈着量の減少が期待できない場合には、進行度の評価に本検査は適さず、他のモダリティの併用が推奨される。アミロイドPETの真価が発揮されるのは、薬効評価よりもむしろ病初期段階での治療対象者の選択においてであろう。近年の抗A β 療法の相次ぐ失敗は、治療開始時期の遅れに加えて、A β 病理を持たない患者を不適切にエントリーしたことに起因している可能性もある。治験対象者の質の向上は、治験成功の可能性を高めることから、被験者の選択基準に本検査を導入するメリットは大きい。

新規PETプローブの開発状況

PiBやBF-227は^{11C}標識薬剤であるため、検査を実施可能な臨床施設が限定されている。今後、抗A β 療法が実用化されて早期診断の重要性が増すことになれば、本検査の需要が大幅に拡大するはずである。こうした将来予測から、FDGと同様にデリバリー供給が可能な^{18F}標識アミロイドイメージング用PETプローブの開発が進んでいる。現在、^[18F]Flutemetamol(GE067)¹⁹⁾、^[18F]Florbetaben(BAY94-9172)²⁰⁾、^[18F]Flobetapir(AV-45)²¹⁾の3薬剤(図2)が、放射性医薬品としての承認をめざして世界規模で臨床試験が進められている。PiBの^{18F}標識体である^[18F]Flutemetamolは、PiBと同様にS/N比に優れており、AD初期病変の高感度検出に威力を発揮することが期待されている¹⁹⁾。^[18F]Florbetabenおよび^[18F]Flobetapirは、いずれも米国Avid社で開発され、前者はバイエル社の下で国際第三相臨床試験が進められている。米国FDAは、これらの薬剤の第三相臨床試験において、同一個体における画像所見と病理組織所見との対比データの提出を求めているが、^[18F]Flobetapirは35名の剖検例で、その病理所見とPET画像所見が一致することがいち早く証明されている。早ければ数年以内に上記薬剤が承認され、臨床の場で使用可能となる見込みである。また、A β と並ぶADの中核病

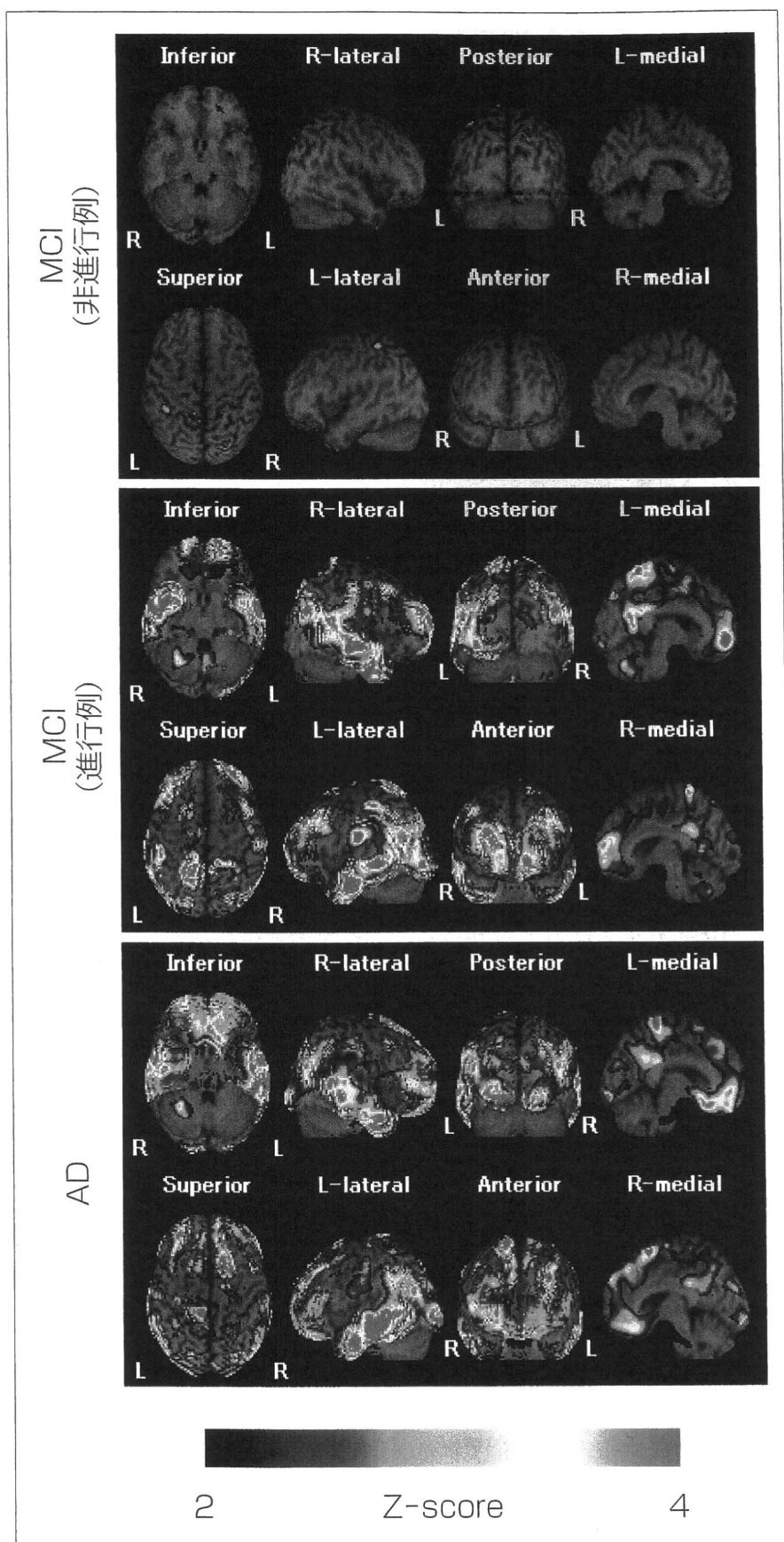


図 6. 軽度認知障害(MCI)非進行例, 進行例, アルツハイマー病(AD)患者における $[^{11}\text{C}]$ BF-227 高集積部位を示す Zスコアマップ

理であるタウ蛋白の検出を目的とした PET プローブの開発も同時並行で進められており²²⁾, その実用化が待たれる状況にある。

おわりに

AD の根本的治療薬の開発が難航しているという背景もあり, 有酸素運動などの非薬物療法的な

介入による AD 予防への期待が増している。環境エンリッチメントや身体活動が脳内 A β レベルを減少させるとの動物実験の報告もあり²³⁾、今後、AD 患者に対する非薬物的療法の神経機能や背景病理に及ぼす影響について、客観的な検証作業を進めることが重要と思われる。こうした目的において、アミロイドイメージングに代表される PET 分子イメージングが果たす役割は大きく、今後の研究の進展が待たれる。

文 献

- 1) Goldman WP, et al : Absence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*, 56 : 361-367, 2001.
- 2) Morris JC, et al : Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 66 : 1469-1475, 2009.
(Summary) 健常人におけるアミロイド PET 陽性所見が、将来の AD 発症のリスクとなることを初めて証明した。
- 3) Furumoto S, et al : Recent advances in the development of amyloid imaging agents. *Curr Top Med Chem*, 7 : 1773-1789, 2007.
- 4) Klunk WE, et al : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 55 : 306-319, 2004.
(Summary) PiB-PET のアルツハイマー病診断における有用性を証明した最初の論文。
- 5) Villemagne VL, et al : High striatal amyloid beta-peptide deposition across different autosomal Alzheimer disease mutation types. *Arch Neurol*, 66 : 1537-1544, 2009.
- 6) Fodero-Tavoletti MT, et al : Characterization of PiB binding to white matter in Alzheimer disease and other dementias. *J Nucl Med*, 50 : 198-204, 2009.
- 7) Ikonovic MD, 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.
- 8) Burack MA, et al : In vivo amyloid imaging in autopsy-confirmed Parkinson disease with dementia. *Neurology*, 74 : 77-84, 2010.
- 9) Lockhart A, et al : PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (A β) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain*, 130 : 2607-2615, 2007.
- 10) Edison P, et al : Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [¹¹C] PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79 : 1331-1338, 2008.
- 11) Rentz DM, et al : Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol*, 67 : 353-364, 2010.
- 12) Okello A, et al : Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years : an ¹¹C-PIB PET study. *Neurology*, 73 : 754-760, 2009.
- 13) Kudo Y, et al : 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl] ethenyl)-6-(2-[fluoro] ethoxy) benzoxazole : a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med*, 48 : 553-561, 2007.
- 14) Waragai M, et al : Comparison study of amyloid PET and voxel-based morphometry analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*, 285 : 100-108, 2009.
(Summary) 軽度認知障害におけるアミロイド PET 陽性所見によって、将来の AD 発症を高精度に予測可能であることを示した。
- 15) Shao H, et al : Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe [¹¹C] BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 30 : 101-111, 2010.
- 16) Rinne JO, et al : ¹¹C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab : a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol*, 9 : 363-372, 2010.
- 17) Jack CR Jr, 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*, 132 : 1355-1365, 2009.
- 18) Kadir A, et al : Dynamic changes in PET amyloid and FDG imaging at different stages of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* (in press).
(Summary) PiB-PET 検査後の AD 患者を 5 年間前向きに追跡した研究。