

## ADNI とアミロイドイメージング

## ADNI and amyloid imaging

東京大学大学院医学系研究科神経病理学教授/  
J-ADNI 主任研究者

Takeshi Iwatsubo

岩坪 威

東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所所長/  
J-ADNI アミロイドPET コア主任

Kenji Ishii

石井賢二

## Summary

ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) は、画像診断、体液バイオマーカーなどを組み合わせてアルツハイマー病(AD)発症過程の自然経過を縦断的に計測・記載し、サロゲートバイオマーカーを同定することを目的に米国において開始され、本邦でも J-ADNI がスタートしている。ADNI では、構造的 MRI による脳組織容量、および FDG-PET による脳代謝の評価と同時に、アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) の PET イメージングが行われている。 $A\beta$  蓄積は、AD の脳病理で最も特異的で、その病因にも直結する変化である。そのためこれを画像化するアミロイドイメージングは、AD の背景病理を有する被験者の選択、他種の画像診断、バイオマーカー、臨床指標との対比においてきわめて重要な意味をもつ。

本稿では、日米の ADNI 研究において実施されているアミロイドイメージングの概略とこれまでの結果を紹介したのち、軽度認知障害(MCI)、さらには presymptomatic AD における予防的応用に果たす役割にも言及する。

## Key words

- ADNI
- アミロイドイメージング
- PET
- $^{11}C$ -PIB

## はじめに

アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)の病態解明進捗に伴い、メカニズムに即した根本的治療法[疾患修飾療法(disease-modifying therapy; DMT)]の開発が進み、その臨床治験も進行しつつある。しかし、従来型の認知機能指標のみに依拠した治験では、スコアの動揺も大きく、DMT の治療効果の厳密な評価には限界がある。このため、画像診断、体液バイオマーカーなどを組み合わせて、AD の前駆状態の含まれる健忘型軽度認知機能障害(mild cognitive impairment; MCI)群を中心に、AD 発症過程の自然経過を縦断的に計測・記載し、DMT の臨床治験で実用可能なサロゲートバイオマーカーを同定することを目的に、米国で2005年に開始された臨床研究が Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative(ADNI)である<sup>1)</sup>。ADNI では構造的 MRI により脳組織量の減少を、FDG(fluorodeoxyglucose)-PET により脳代謝を、そしてアミロイド PET イメージングと脳脊髄液中のアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ )<sub>1-42</sub> 値を指標に脳アミロイド病理を評価している。

$A\beta$  蓄積は、AD の脳病理で最も特異的な病変である。また家族性 AD の遺伝学的知見などから、 $A\beta$  は AD の病因的变化であることが確実視され、多くの DMT の治療標的となっている。このことから、ADNI におけるアミロイドイメージングは、AD の背景病理を有する被

験者の選択, 他種の画像診断, バイオマーカー, 臨床指標との対比においてきわめて重要な意味をもつ。本稿では, 米国 ADNI ならびに本邦の J-ADNI におけるアミロイドイメージングの位置づけと, これまでの成果を概説する。



### US-ADNI とアミロイドイメージング

米国 ADNI は2004年からの6年間で, 57臨床施設が参加し, NIH(National Institute of Health)ならびに製薬企業から提供される総計6,000万ドルの研究資金により運営されている<sup>1)</sup>。ADNI では2005年9月より被験者の組み入れが開始され, 約2年後の2007年夏には健常高齢者(NC) 229例, 健忘型 MCI 398例, 早期 AD 192例, 総計819例の組み入れが完了した。研究開始時のプロトコルでは, 全例で1.5テスラ MRI, 50%で FDG-PET が計画されていたが, アミロイドイメージングは含まれていなかった。2006年秋に, 米国アルツハイマー病協会からの追加 funding により, NC 24例, MCI 48例, AD 24例を対象に, 1~3回の<sup>11</sup>C-PIB(Pittsburgh compound B)によるアミロイドイメージングを追加することが決定され, 2007年春より17施設で103例(NC 19例, MCI 65例, AD 19例)に<sup>11</sup>C-PIB PET が施行された。開始時期にはすでに被験者リクルートが終盤にさしかかっていたため, 組み入れ時のベースライン検査でアミロイドイメージングが行われたのは20例にとどまり, 12ヵ月時に69例, 24ヵ月時に14例が初回撮像を受けている。これまでの総検査数は224回, うち12ヵ月フォローアップ80例(NC 17/19例中, MCI 50/65例中, AD 13/19例中), 24ヵ月フォローアップ39例(NC 11例, MCI 26例, AD 2例), 36ヵ月フォローアップ2例(NC)と報告されている。

皮質 SUVR(standard uptake value ratio)平均値による各群の PIB 陽性率は, AD 19例中17例(89.5%), MCI 65例中47例(72.3%), NC 19例中9例(47.4%)であった。AD, MCI の陽性率は, 他の先行研究での数値に類似しているが, NC での顕著な高値は, 平均年齢の高さ(78±5歳), 例数の少なさや ADNI コホートの特殊性による

バイアスが影響している可能性がある。

PIB による臨床的進行(conversion)の予測については, MCI では PIB 陽性群47例中21例(44.7%), 陰性群18例中3例(16.7%)が AD にコンバートし, 高い予測能が示された。NC でも PIB 陽性群9例中2例(22.2%)が MCI にコンバートしたが, 陰性例10例は健常にとどまった。

各診断群の PIB 陽性群, 陰性群とも, 1年ないし2年のフォローアップで, アミロイド蓄積量に顕著な変動はみられなかったが, 一部の例では軽微ながら有意な蓄積増加が疑われた。

脳脊髄液所見とアミロイド PET がともに行われた55例(NC 11例, MCI 34例, AD 10例)における対比では, PIB 陽性(皮質平均 SUVR 値>1.5)を示した MCI 27例中24例, AD 9例全例, NC 6例全例が脳脊髄液 Aβ<sub>1-42</sub>低値(<192 pg/mL)を示した。一方, PIB 陰性(皮質平均 SUVR 値<1.5)の MCI 6例中5例, AD 1例, NC 5例中4例が正常域(>192pg/mL)の脳脊髄液 Aβ<sub>1-42</sub>値を示した(図1)<sup>2)</sup>。現在までに J-ADNI でもきわめて類似した結果が得られている。この結果は, 脳脊髄液 Aβ<sub>1-42</sub>の低値が, 脳アミロイド蓄積に対応することを示すものであり, 脳間質液と交通のある脳脊髄液中の Aβ<sub>1-42</sub>が蓄積したアミロイドに結合し, 低下するとの仮説を支持する。これに対し, FDG-PET と PIB の相関は低かった。また PIB 集積率と認知機能の間には明確な相関はみられなかった。

米国 ADNI(ADNI1)は2010年9月に終了するが, 2009年にオバマ政権が景気刺激策の一環として給付した GO(grand opportunity) grant の1つに ADNI-GO プログラムが選定された。2年間で2,400万ドルの研究資金が提供され, ADNI に参加した全被験者に対して Avid Radiopharmaceutical 社が開発した<sup>18</sup>F-AV-45によるアミロイドイメージングが施行されるほか, エピソード記憶障害の軽い early MCI などが追加してリクルートされる。さらに2010年10月からは, early MCI など超早期 AD に照準を定めた ADNI2が6,000万ドル/5年の計画で施行されることが決定した<sup>3)</sup>。ADNI2プロトコルでは, 全被験者が腰椎穿刺による脳脊髄液採取に加えて,

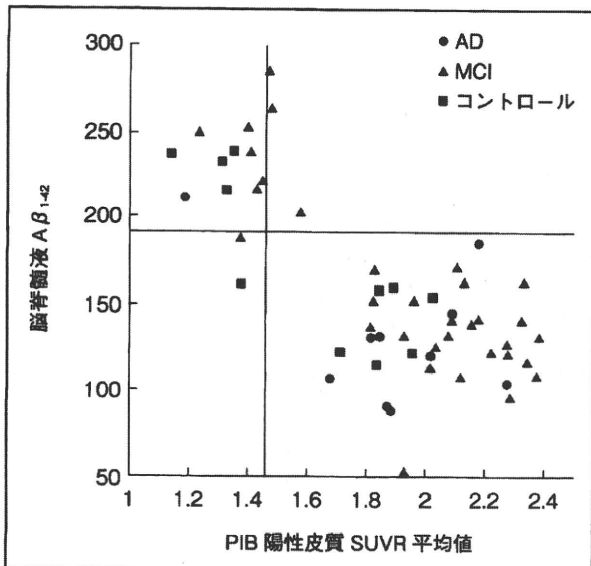


図1 米国 ADNI における PIB アミロイドイメージング(横軸)と脳脊髄液 Aβ<sub>1-42</sub>(縦軸)の対比  
(文献 2)より引用)

<sup>18</sup>F-AV-45 アミロイドイメージングを受けることが必須要件として規定されている。

### III J-ADNI とアミロイドイメージング

J-ADNI は 2007 年より厚生労働省、経済産業省/NEDO 橋渡し研究ならびに製薬企業 11 社の支援を受けて開始された。38 臨床施設により NC 150 例、MCI 300 例、早期 AD 150 例を 3 年間 (AD は 2 年) 追跡し、米国 ADNI と同一のプロトコルを用い、1.5 テスラ MRI、FDG-PET、アミロイド PET、脳脊髄液・血液採取、アポリポ蛋白 E (apoE) などの遺伝子解析、14 種の日本語版認知機能検査を行う (図 2)<sup>3)</sup>。

2010 年 9 月 9 日現在、416 例 (NC 146 例、MCI 191 例、AD 79 例) がスクリーニングを通過して正式登録され、アミロイドイメージング施行数はそのうち 175 例 (43%) (NC 68 例、47%、MCI 69 例、37%、AD 38 例、48%) にのぼっている。参加 38 臨床施設中、17 施設でアミロイドイメージングが実施されている (図 2)。うち 15 施設では

<sup>11</sup>C-PIB が用いられ、2 施設 (東北大学、国立長寿医療研究センター) では <sup>11</sup>C-BF-227 が使用されており、これまでに PIB で 145 例、BF-227 で 28 例の撮像がなされた。アミロイド PET コア主任は東京都健康長寿医療センターの石井賢二が務め、PIB は 10 ヵ所、BF-227 は 2 ヵ所の PET 施設が撮像にあっており、本邦のアミロイド PET 施設の大部分をカバーしている。石井はこれらの PET 施設代表とともに、厚生労働省認知症対策総合研究事業「アミロイドイメージング」班を構成し、アミロイドイメージングの標準化と適正な使用推進に尽力している。

J-ADNI アミロイド PET コアでは、PET コアと共同で画像の quality control、中央読影、解析にあっている。PIB イメージングの結果については、別途石井らにより公表される予定であるが、後期画像の定量評価 (SUVR) では、AD 21 例中 20 例 (95%)、MCI 28 例中 21 例 (75%)、NC 46 例中 11 例 (24%) がカットオフ値の 1.47 を上回る陽性を示し、この比率は従来の欧米<sup>4)5)</sup>からの報告によく一致していた。また J-ADNI では後期画像のみならず、ダイナミック画像の動態解析定量法を採用し、少量のアミロイド蓄積の局在判定、定量測定に優位性を実証しつつある。

### IV 今後の動向と課題

以上のごとく、米国 ADNI は <sup>11</sup>C-PIB によるアミロイドイメージングを追加検討として一部の被験者に行った後、<sup>18</sup>F-AV-45 を用いた全被験者の retrospective な検索に着手、さらに ADNI2 でも <sup>18</sup>F-AV-45 が early MCI を含む全例で撮像されることとなった。一方、J-ADNI は 2~3 年遅れたかたちで US-ADNI を追尾することとなるが、ベースライン検査からアミロイドイメージングを高率に行っていることは大きなメリットとなろう。<sup>18</sup>F 標識化合物の応用は、米国などで広域に及ぶ、放射性プローブ配送のネットワークと今後の商業化を考慮すれば必然の成り行きといえる。しかし、<sup>18</sup>F 標識プローブは、白質への非特異的集積の高さが指摘されている反面、<sup>11</sup>C-PIB に比肩する、微細な変化を高感度に検出できる性能がまだ実証されていないことを考慮するならば、

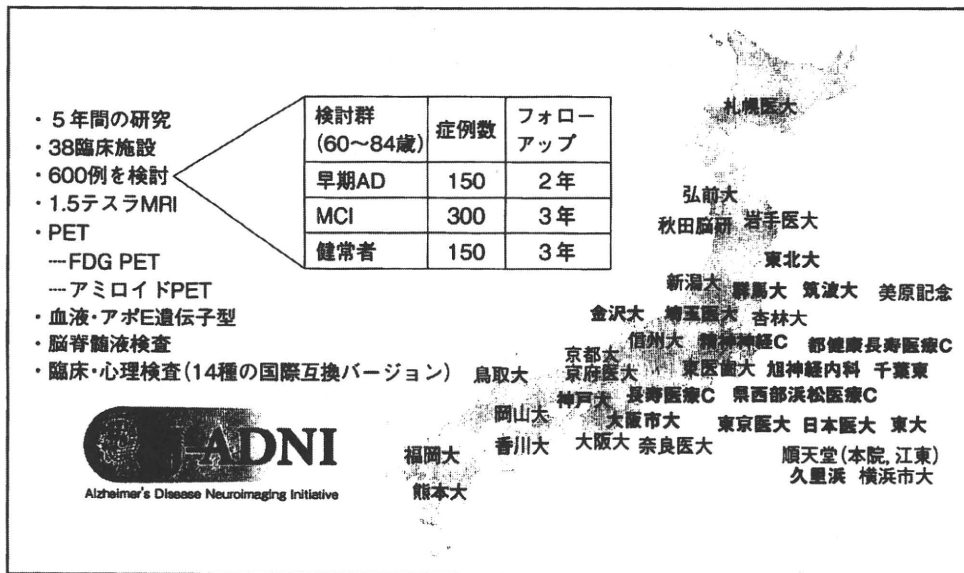


図2 J-ADNI 臨床研究の概要  
アミロイドPETの施行されている施設名を太字で表示した。

認知症症状発現前の超早期状態や、抗アミロイド薬の効果判定などを含む近未来の臨床研究において、<sup>18</sup>F 標識化合物と<sup>11</sup>C-PIBのいずれを優先して使用すべきかについては、考察の余地が残されよう。

抗アミロイド療法の臨床治験は、現在ADを対象に行われているが、Aβは超早期段階で発症の引き金を引くと考えられることから、MCI、さらにはpresymptomatic ADにおける予防的治療の可能性が最大の焦点となる。この点において、脳脊髄液Aβ<sub>1-42</sub>とともに、アミロイドイメージングはアミロイド蓄積の早期検出に有力であり、今後のdisease-modifying drugの予防的応用にも重要な役割を果たすであろう。

謝辞：J-ADNI研究の推進に尽力されている各専門コア、臨床サイトの放射線・核医学科医師・技師・コーディネータ、ならびに支援を頂いている厚生労働省、経済産業省/NEDO、

製薬企業・画像企業コンソーシアム、そしてボランティア被験者の皆様に深く感謝を申し上げます。

### 文献

- 1) <http://www.adni-info.org/>
- 2) Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM, et al: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology* 73: 1193-1199, 2009
- 3) Iwatsubo T: Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Present status and future. *Alzheimers Dement* 6: 297-299, 2010
- 4) Wolk DA, Price JC, Saxton JA, et al: Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol* 65: 557-568, 2009
- 5) Okello A, Koivunen J, Edison P, et al: Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: An <sup>11</sup>C-PIB PET study. *Neurology* 73: 754-760, 2009



特集 ■ アルツハイマー病 — 研究と診療の進歩

# アルツハイマー病研究におけるアミロイドPET

Amyloid PET in Alzheimer Research

石井 賢二\*

Kenji Ishii\*

## Abstract

Amyloid positron emission tomography (PET) has recently emerged as a non-invasive neuroimaging technique for visualizing the accumulation of fibrillar amyloid-beta in the living human brain. Among several proposed radioligand tracers, Pittsburgh compound-B (PiB) has gained worldwide acceptance as a standard amyloid PET probe in a very short period because of its strong impact. Several lines of evidences from PiB-PET studies have suggested that the accumulation of amyloid-beta starts during the preclinical stage of Alzheimer disease (AD) and reaches the plateau phase before or during the mild cognitive impairment (MCI) stage. Therefore, amyloid-beta may be useful as a biomarker of AD, not only for the very early diagnosis but also for monitoring the therapeutic effect of disease-modifying agents that may reduce the amount of deposited amyloid-beta in the brains of patients with AD. Positive findings on amyloid PET along with amnesic MCI has been shown to be a strong predictor of AD conversion. The amyloid imaging technique is also useful to differentiate non-AD type degenerative disorders such as argyrophilic grain dementia and neurofibrillary tangle-dominant dementia, which are cumulatively called as tauopathies. Recently, many amyloid PET-positive and cognitively normal subjects were found in PiB-PET studies. PiB-PET studies on healthy subjects have also shown that apolipoprotein (APO) E4 boosts the accumulation of amyloid-beta and may consequently accelerate the pathogenesis of AD. In order to evaluate the clinical significance of positive and negative findings on amyloid PET, further prospective studies and comparison studies on PET pathology are essential.

**Key words :** amyloid imaging, PET, PiB, Alzheimer disease, MCI, amyloid-beta

## はじめに

アミロイドPET (positron emission tomography) は生体におけるアミロイド $\beta$  (A $\beta$ ) の脳内蓄積を画像化できる診断技術であり、近年のアルツハイマー病 (Alzheimer disease : AD) 臨床研究におけるブレイクスルーといえる。この技術が実用化されたことにより、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発症の関係を、生体を対象として再検証することが可能となった。2004年に<sup>11</sup>C PiB (Pittsburgh compound-B) がアミロイドPET診断薬として登場してからわずか5年の間に、世界で40箇所以上

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>。本稿では、<sup>11</sup>C PiBによるアミロイドPET検査の実際と最新の知見を紹介するとともに、普及診断薬の開発状況、治療薬開発や早期診断におけるアミロイドPETの意義と今後の展望について述べる。

## I. アミロイドPETに関わる技術的問題の概説

### 1. アミロイドPET診断薬の開発状況

アミロイドPET診断薬の開発は、組織アミロイド染色に用いられている色素であるコンゴーレッドやチオフラビンTの類似化合物を中心に行われてきた。UCLAのShoghi-Jadidらは<sup>18</sup>F FDDNPとPETを使用し、AD

\* 東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所 (〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2) Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, Japan

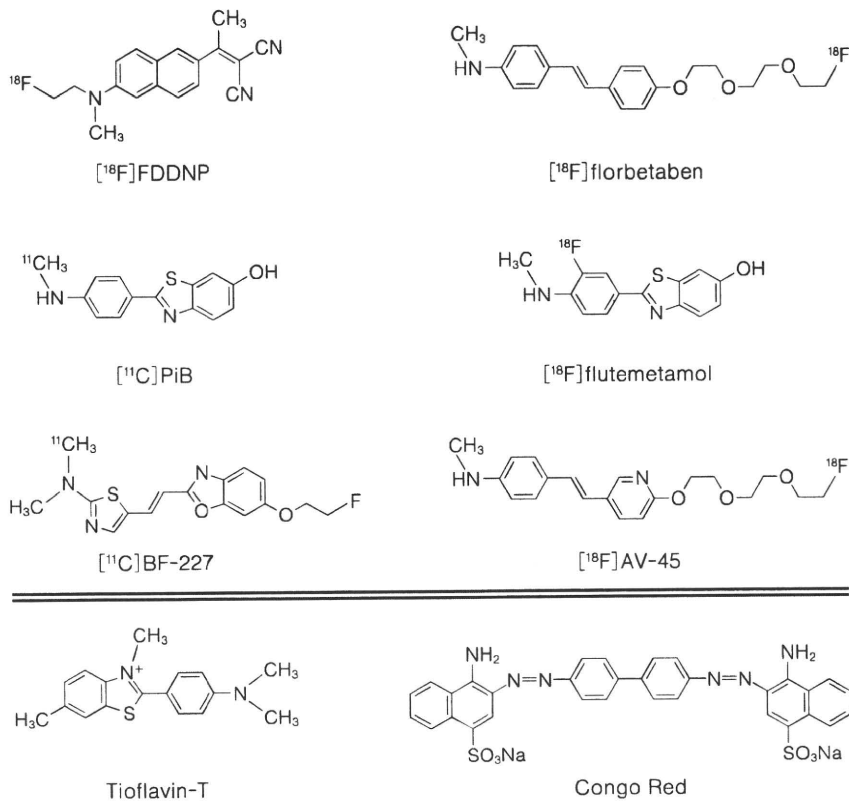


Fig. 1 代表的なアミロイド PET 診断薬

アミロイド組織染色に用いられているコンゴレッドやチオフラビンT (下段に示す) の類似化合物を標識した薬剤が用いられている。右の $[^{18}\text{F}]$ 標識3薬剤は現在アミロイドPET診断薬としての第Ⅲ相治験が行われている。

患者において, *in vivo* で  $\text{A}\beta$  蓄積を描出したとする最初の画像を発表した<sup>2)</sup>。このプローブは  $\text{A}\beta$  だけでなく, タウ<sup>3)</sup> やプリオンアミロイド<sup>4,5)</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,  $\text{A}\beta$  に対する選択性の高い $[^{11}\text{C}]$ PiBがピッツバーグ大学のKlunkらにより開発された<sup>6)</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<sup>7)</sup>。代表的なアミロイドPET診断薬をFig. 1に示す。

これらのうち $[^{11}\text{C}]$ PiBは, 神経原線維変化やレビー小体などの蛋白凝集物にはほとんど集積しないことと<sup>8,9)</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持つことから, アミロイドPETのゴールドスタンダードとしての位置を確立した。単一施設のコホート研究だけでなく, 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<sup>10)</sup>の大規模臨床研究でも採用され, 全世界で追跡データが蓄積されている。

また, $[^{11}\text{C}]$ 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>11)</sup>。これまで少数の剖検例において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, 非特異的なアミロイド $\beta$ 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>8,12)</sup>。その臨床的な意義については後述するが, AD診断における感度と特異性, 陽性所見の意義についてはまだ議論のあるところである。

$[^{11}\text{C}]$ PiBは, 半減期約20分の放射性同位元素で標識された薬剤であり, 検査を実施するためには, 院内サイクロトロンと合成装置を備えなければならず, 普及には大きな壁がある。現在わが国に約260あるPET施設のうち, $[^{11}\text{C}]$ PiB検査が可能な施設は10数施設にとどまる。このため, 半減期の長い $[^{18}\text{F}]$ で標識したアミロイドPET診断薬が開発されれば, $[^{18}\text{F}]$ FDG同様にデリバリーが可能となり, PET撮影装置さえあれば, アミロイドPET検査が実施可能となる。現在Fig. 1に示した $[^{18}\text{F}]$ 標識3薬剤が第Ⅲ相治験に入っており, 日常の臨床で利用できるようになる日も遠くないと考えられる。

## 2. 撮像法

$[^{11}\text{C}]$ PiBは投与後速やかに脳に移行し, 比較的速やか

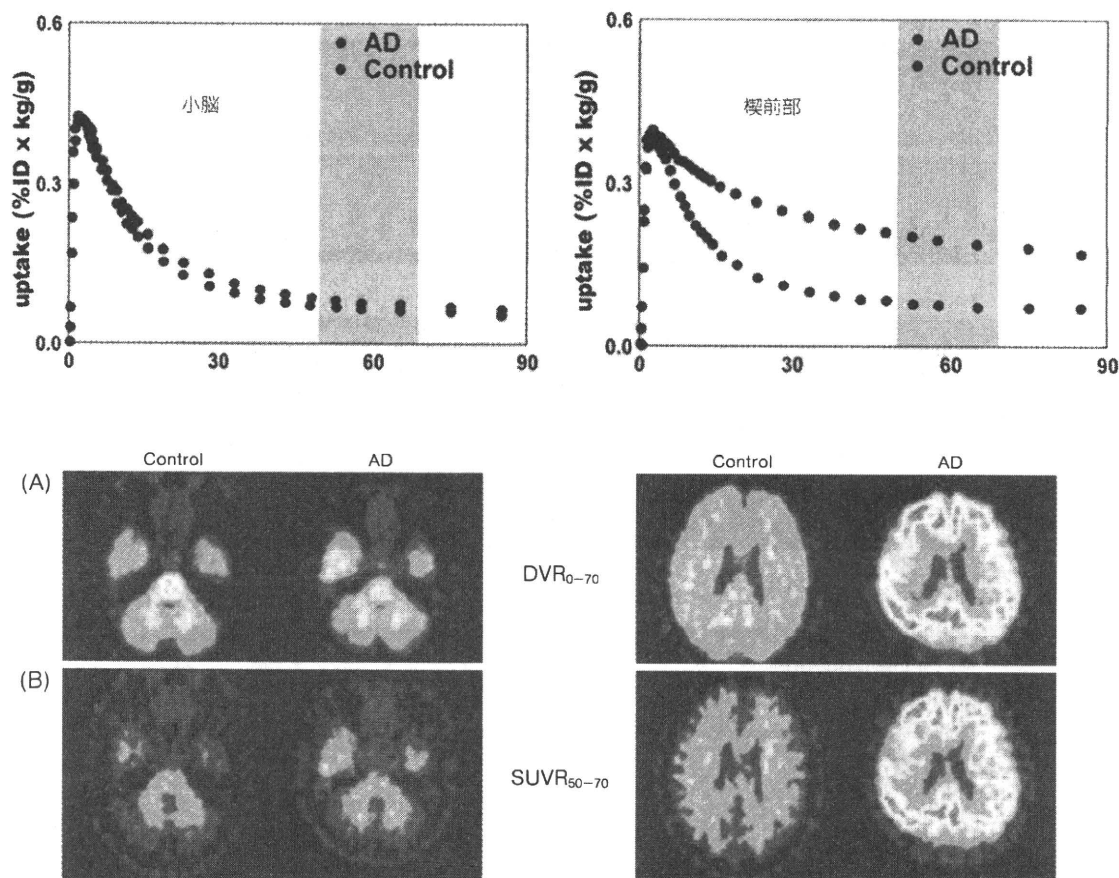


Fig. 2  $[^{11}\text{C}]$  PiB の脳内動態と解析法

$[^{11}\text{C}]$  PiB は投与後速やかに脳内に移行し、その後洗い出される。AD では楔前部・後部帯状回領域に結合部位が多く存在するため洗い出しが遅れるが、小脳には結合部位がほとんどないので健常者と違いがない。動態解析により分布容積 (DVt) を求め小脳皮質に対する比 (DVR) を求める方法と、後期画像 (SUV) の小脳皮質に対する比 (SUVR) による判定法が提案され、頻用されている。

に洗い出される。定量解析のためには投与直後から 60~90 分間のダイナミック撮影を行うのが通常である<sup>13)</sup>。アミロイド PET 診断薬は標的である fibrillar amyloid に対する特異的な集積を評価するトレーサーであり、受容体リガンドと同様の解析方法を適用できる。いくつか解析法を検討した論文が発表されているが、現在 logan graphical analysis 法により総分布容積 (DVt) を求め、その小脳皮質の値を参照とした分布容積比 (distribution volume ratio: DVR) が標準的な指標として用いられている。DVR は動脈血の経時的計測により入力求めて推定する方法がオリジナルであるが、参照領域を用いた無採血法も提案されている<sup>14)</sup>。投与後一定時間が経過した後の後期画像 (放射能分布) の小脳比 (standardized uptake value ratio: SUVR) も DVR と良好な相関があることが確かめられており<sup>15)</sup>、簡易計測法と

して用いられている (Fig. 2)。US-ADNI では投与後 50~70 分の画像を、オーストラリアでは 40~70 分の画像を用いて SUVR を評価している。わが国で進行中の J-ADNI 研究では、世界 ADNI 研究との互換性を確保することと、より精度の高い情報を得る目的で、70 分間のダイナミック収集を実施し、DVR と SUVR の双方で解析できるプロトコルを採用した。

### 3. 視覚的読影法と定量計測法

$[^{11}\text{C}]$  PiB 集積のみられない健常者と集積のみられた AD 患者における DVR 画像と SUVR 画像の平均画像を Fig. 3 に示す。アミロイド  $\beta$  が蓄積していない健常者における PiB 画像は、DVR, SUVR とも、大脳白質への比較的均一な集積が認められるが、灰白質と白質への集積は DVR ではほぼ同等、SUVR では灰白質のほうが白

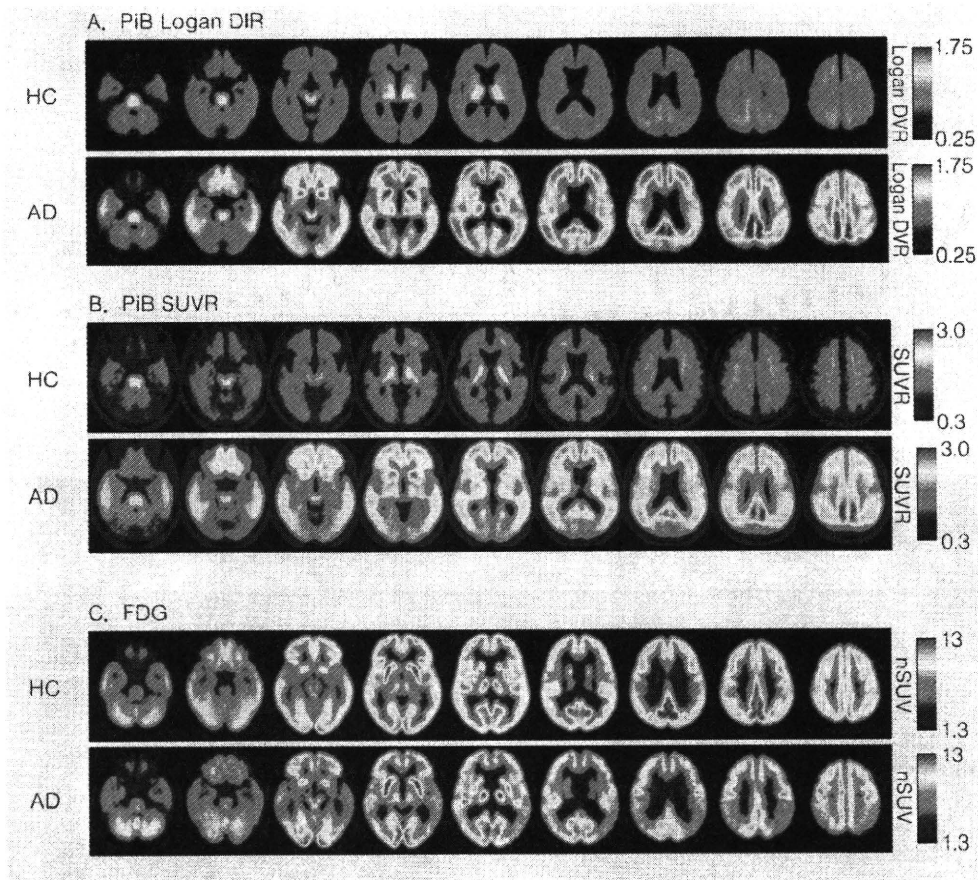


Fig. 3  $[^{11}\text{C}]$  PiB の健常者と AD 患者における典型画像

A:  $[^{11}\text{C}]$  PiB 投与後 70 分間ダイナミック撮影を行い, logan graphical analysis 法により求めた分布容積を小脳皮質に対する比 (DVR) で示す。B:  $[^{11}\text{C}]$  PiB 投与後 50~70 分に撮影した脳内分布を小脳皮質に対する比 (SUVR) で示す。A, B ともに上段が健常者 (HC,  $n=10$ ) 下段が AD 患者 (AD,  $n=15$ ) の平均画像。健常者では白質にほぼ均一な集積があり, 視床, 脳幹部にやや高い非特異的集積を認める。白質と灰白質のコントラストは, DVR 画像と SUVR 画像ではやや異なるが, いずれも灰白質において白質を超える集積を認めないのがアミロイド蓄積陰性の正常所見である。一方, AD 患者では, 白質を大きく上回る集積が大脳新皮質に認められる。皮質領域では楔前部・後部帯状回, 前頭葉, 側頭葉外側部, 頭頂葉外側部に比較的多く, 一次運動感覚野, 一次視覚野への集積は相対的に少ない。また, 皮質外では線条体腹側部にほぼ例外なく集積を認める。C: 同一被験者における  $[^{18}\text{F}]$  FDG PET の平均画像。進行すればおおよそアミロイド集積部位で代謝低下がみられるが, アミロイド集積量と代謝低下の程度の間には必ずしも厳密な逆相関の関係は認められず, アミロイド集積と細胞障害の間に, 時間を要する物質的プロセスが介在していることを示唆している。

質よりも少ない。視床, 脳幹部へは大脳白質よりもやや高い集積が認められ, その程度は個人差がある。これらの集積はミエリンなどへの非特異的集積と考えられている。一方, AD 患者などでアミロイド  $\beta$  蓄積のある症例では, 大脳皮質への集積が白質への集積を大きく上回り, 皮質と白質の大小関係が完全に逆転する。このため,  $[^{11}\text{C}]$  PiB は視覚的読影による集積の有無を判定しやすい。AD で集積が高い部位は, 節前部・後部帯状回皮質, 前頭葉皮質, 側頭頭頂葉外側皮質, 線条体 (腹側部) で

あり, 側頭葉内側部, 一次運動感覚野, 後頭葉 (特に一次視覚野) への集積は比較的少ない。視覚判定の例を Fig. 4 に示す。視覚的な陽陰性の判定は比較的容易であり, 精度も高い。

病態の進展や治療効果の判定を行うためには, 同一個人における大脳皮質アミロイド  $\beta$  蓄積量を経時的に定量的に評価する必要がある。この目的では関心領域を設定し, 脳局所の DVR または SUVR を計測する方法が用いられている。また, 新皮質における DVR または



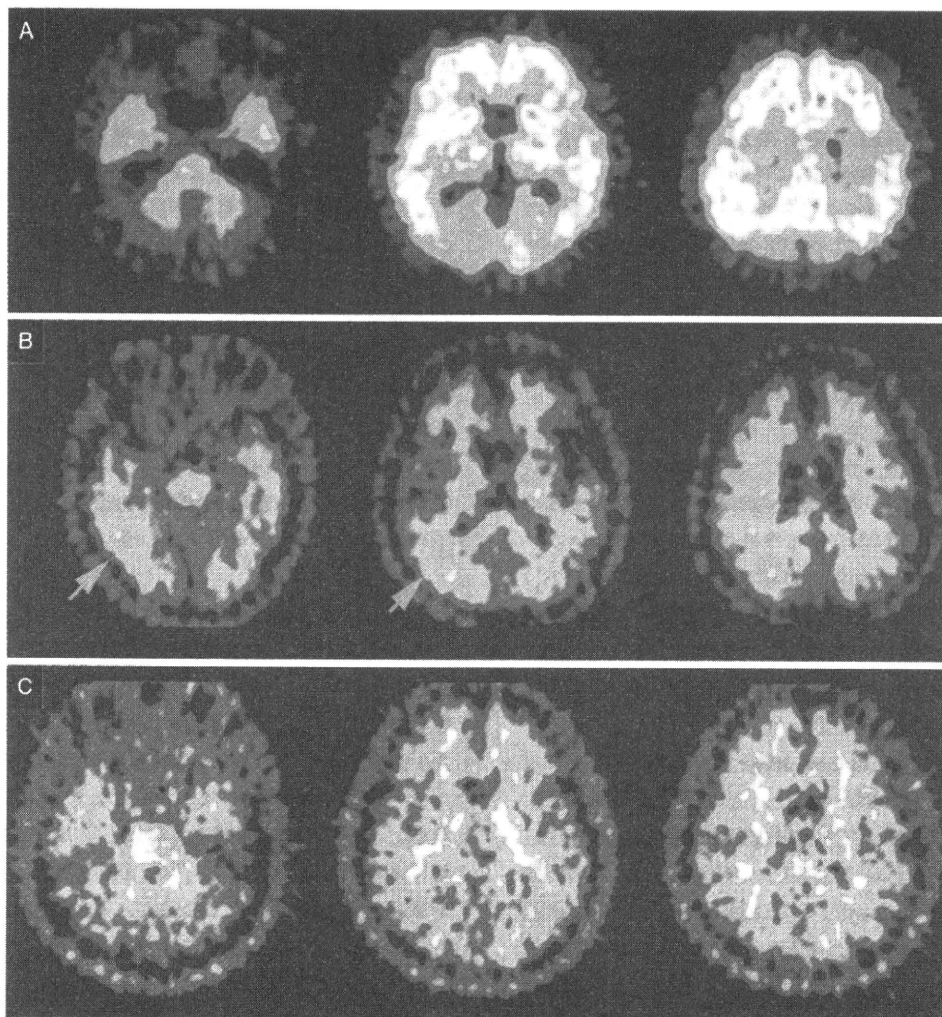


Fig. 4  $[^{11}\text{C}]$  PiB 後期画像の視覚的判定例

A: 集積あり。大脳皮質における集積が白質への集積を上回る部位が1の迂回を超えて存在する。B: 集積の疑い。白質と同等レベルの集積が、大脳皮質にも1脳回を超えた広がり認められる。C: 集積なし。大脳皮質への集積はどの部位においても白質のレベルよりも低い。

SUVRの平均値を代表値として、カットオフ値により集積の有無を判定する方法も用いられている。 $[^{11}\text{C}]$ PiBの投与後50~70分におけるSUVRのカットオフ値は1.4~1.5程度の値が用いられている。皮質平均値による定量測定は、少量の集積を検出する目的では視覚判定よりも感度はやや落ちるが、上述のように経時変化や集団の特性を評価するうえで有用な指標である。

## II. アミロイドPETの臨床的意義

### 1. ADにおけるアミロイドPET

ADと臨床診断された患者におけるアミロイドPET

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>6,16-19)</sup>。臨床診断基準を真とした場合のアミロイドPET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PET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PETのもう1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PET

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 PET 陰性例の剖検脳病理所見との対比により、アミロイド PET の検出の閾値を確認する必要がある<sup>20,21)</sup>。アミロイド PET 偽陰性 AD が存在する可能性は、否定はできないが現実的には極めて稀であろうと考えられている。アミロイドに対する脆弱性の高い個体において、アミロイド PET の検出閾値が病的集積のレベルを上回ってしまう可能性や、コンフォメーションの違いにより  $^{11}\text{C}$  PiB 結合能が低いアミロイドが集積する AD が存在する可能性も想定される<sup>22)</sup>。

AD における  $^{11}\text{C}$  PiB 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>6,17,23)</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>24)</sup> とおおむ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>25)</sup>。今後、同一被験者におけるアミロイド PET 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 (mild cognitive impairment) で高度な  $^{11}\text{C}$  PiB 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  $^{11}\text{C}$  PiB 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>6,17,19,23,26)</sup>。Engler らは AD 患者の 2 年間の追跡結果を報告しているが、 $^{11}\text{C}$  PiB 集積に有意な変化は認められなかった。一方、臨床症状と  $^{18}\text{F}$  FDG 画像では明らかな進行が認められた<sup>27)</sup>。アミロイド PET 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よく検出するマーカーとして考えるべきである。

$^{11}\text{C}$  PiB 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の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<sup>28)</sup>、default mode network と呼ばれる安静時局所脳活動との関連<sup>29,30)</sup>、脳局所における遺伝子発現の違い、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。

## 2. MCI におけるアミロイド PET

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>15,17,23,26,31-34)</sup>。これらの結果で興味深いことは、 $^{11}\text{C}$  PiB 集積量は、平均でみると 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おおむね 2 群に別れ、その中間は少ないことである<sup>13)</sup>。このことは、 $A\beta$  沈着が MCI の段階では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 PET 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 PET 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 PET 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>26,31,34)</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 PET 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。

## 3. 健常者におけるアミロイド PET

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>35-37)</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 PET の登場によって、その転帰を見届けることが可能となった。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>6,17,26,38-42)</sup>。また、陽性者は 50 歳代前半より若い被験者にはほとんどみられない<sup>38)</sup>。アポリポ蛋白 E 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り<sup>41)</sup>、アミロイド蓄積を促進することにより AD のリスクとなることが示唆された。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が、アミロイド PET 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持っているのかは、今後さらに検討が必要である<sup>23)</sup>。

## 4. アミロイド PET 陽性健常者の位置づけ

老年健常者において、AD と区別のつかない高度な  $^{11}\text{C}$  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 PET の診断的意義について重要な示唆を与えている。それはすなわち、陽性所見であることが直ちに AD 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 PET 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が、今後各国の ADNI 研究などの縦断的研究によって明らかにされて行くと考えられる。Fotenos らは、CDR (clinical dementia rating) が 0 の健常者を PiB 陽性群と陰性群に分け脳容積を比較したところ、PiB 陽性者で有意に脳容積が小さいことを見出した<sup>43)</sup>。一方 Driscoll らは、長期縦断追跡者において、PiB 集積量と過去 10 年の脳萎縮率は相関しないことを示した<sup>44)</sup>。これらの一貫しない結果から、アミロイド PET 陽性健常者は必ずしもすべからく AD 発症の方向へ向かって変化しているわけではないが、一部病的プロセスが既に始まっている者を含む、と理解すべきであろう。アミロイド PET 陽性健常者を長期追跡し、AD を発症する者とししない者の違いを検討することにより、AD 発症の危険因子や、保護因子を見出すことができると考えられる。

ワシントン大学の Morris らは、アミロイド PET 陽性者を preclinical AD と呼ぶことを提唱しているが<sup>45)</sup>、この概念はアミロイド PET 陽性者がすべて AD に進展するかどうかのような憶測を含み、またそのような誤解を与えかねないので、異論を唱える研究者も多い。筆者らは、アミロイド PET 陽性者を臨床像と切り離して cerebral beta-amyloidosis と呼ぶべきであると考えている。この cerebral beta-amyloidosis が AD の発症や DLB (dementia with lewy body) をはじめとする他の変性疾患にどのように関わり合っているか、また、どのような因子が病態を促進的あるいは防衛的に修飾しているかを、憶測を持たずに探索していくというのが、現時点でわれわれが取り組むべき課題であろう。

アミロイド PET は、健常者において病態の帰結を正確に予測できるわけではないこと、また、AD の根本的な治療法・予防法が確立していないことの 2 点を考慮すると、現在この検査法によって健常者の「健診」を実施することはまだ時期尚早であり、倫理的に問題があるといわざるを得ない。しかし、アミロイド PET 陽性者は今後の AD の診断法や治療法を研究するうえで極めて重要な対象であり、倫理的問題に十分に配慮した形で研究が進展することを望みたい。

## 5. 髄液バイオマーカーとアミロイド PET

[<sup>11</sup>C] PiB 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>46)</sup>、その後多くのデータにより追認されている<sup>31,47)</sup>。[<sup>11</sup>C] PiB PET と髄液 A $\beta_{1-42}$  濃度はいずれも AD の早期病態すなわち脳内 A $\beta$  蓄積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。Cairns らはわずか 1 例の剖検診断確定例の経過から髄液 A $\beta_{1-42}$  の変化が [<sup>11</sup>C] PiB PET の変化に先行する可能性を示唆しているが<sup>48)</sup>、両検査は同時になされておらず、その可能性を追認するデータはまだ出ていない。ADNI 研究の次のプロジェクトである ADNI II が米国でスタートしたが、ADNI で対象とした MCI よりさらに早期の pre MCI を標的とし、全例でアミロイド PET と髄液バイオマーカーを取得しその有用性を見極めることを目標としており、AD 臨床研究は超早期診断さらには発症予防へと向かって進もうとしている。

## 6. AD 以外の変性疾患におけるアミロイド PET

前頭側頭型認知症<sup>16,23,49,50)</sup> やプリオン病<sup>5)</sup> では AD のような [<sup>11</sup>C] PiB 集積は認められないので、AD と A $\beta$  蓄積の関与しない疾患 (非 A $\beta$  疾患) との鑑別に有用であると考えられる。特に MRI や血流代謝画像では AD との鑑別が困難な症例で、[<sup>11</sup>C] 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 PET は非 A $\beta$  疾患の早期診断や病態理解にも大いに役立つ。ほかにも臨床診断基準が確立されていない嗜銀顆粒性認知症をはじめとする老年者タウオパチーの診断などへの応用が期待される。

認知機能正常の初期パーキンソン病患者では PiB 集積を認めなかったとの報告<sup>51)</sup> がある。一方、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>52-54)</sup>。その他、posterior cortical atrophy<sup>55,56)</sup> や cerebral amyloid angiopathy (CAA)<sup>11)</sup> でも [<sup>11</sup>C] 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、A $\beta$  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、A $\beta$  の沈着があった場合、A $\beta$  を標的とした AD 治療薬の対象となり得るのかなど、今後の検討が必要である。

## 7. アミロイド PET と根本治療薬治験

最初の A $\beta$  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>57)</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、A $\beta$  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>58,59)</sup>。3 H 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>60)</sup>。こうした事実から、A $\beta$  制御機能を持つ AD 治療薬の効果判定にアミ

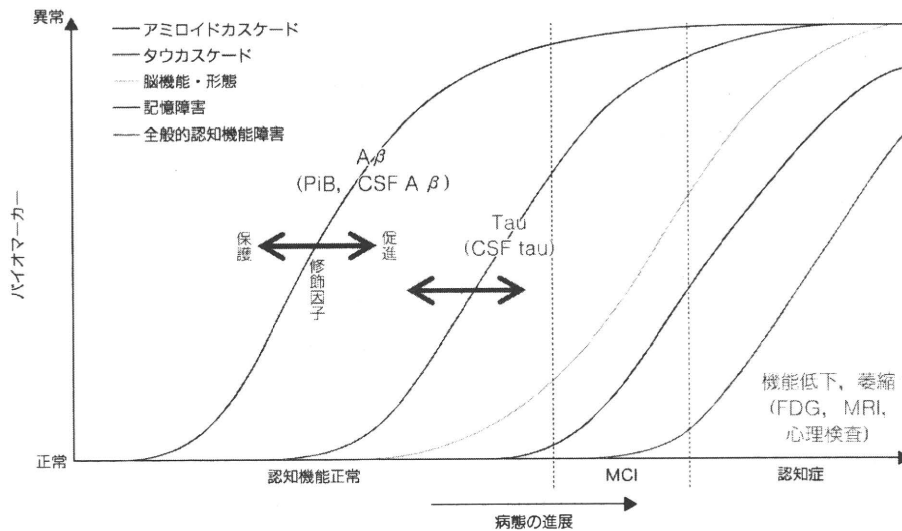


Fig. 5 AD 進展とバイオマーカーの動き

Jack (Lancet Neurol 9, 119, 2010) による図を改変して作成。AD で最も早期のイベントは  $A\beta$  蓄積 (アミロイドカスケード) と考えられ、臨床的顕在化に 10~30 年先行すると考えられている。その後神経原線維変化を生じる細胞障害 (タウカスケード) が活性化され、それにより機能障害、細胞死が生じる。その結果、血流代謝低下 (SPECT, FDT-PET)、萎縮 (MRI) が画像で検出されるようになり、神経心理学的検査で近時記憶障害をはじめとする認知機能障害が捉えられるようになり、やがて認知機能障害が全般化する。アミロイド PET と髄液  $A\beta_{1-42}$  濃度はアミロイド蓄積を示すマーカーであり、これらにより AD 最初期の病態進展を捉え、修飾因子を探索できる。現在はこれらのマーカーに加え、有用なタウマーカーが求められている。

ロイド PET 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  $A\beta$  蓄積の自然経過と、アミロイド PET 自体の再現性を抑えておく必要がある。Jack らは健常者、MCI および AD における  $[^{11}C]$  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  $[^{11}C]$  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>61)</sup>。Lopresti らは  $[^{11}C]$  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>15)</sup>。したがって、報告されている再現性のばらつきの 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 PET でその効果を十分に捉えることができると推測されていた<sup>60)</sup>。こうした中で、現在わが国でも治験が進行中のモノクローナル抗体抗アミロイド治療薬 bapineuzumab の治療効果判定に  $[^{11}C]$  PiB PET を用いた結果が報告され、実薬群ではプラセボ群に比べアミロイド PET で評価された脳内アミロイド  $\beta$  の有意な減少が示された<sup>62)</sup>。今後はアミロイド修飾薬の治験において、アミロイド PET による薬効メカニズムの評価が求められるようになると思われる。

## 8. 今後の展望

現在  $[^{18}F]$  標識の PiB である flutemetamol<sup>63)</sup>、 $[^{18}F]$  florbetaben<sup>64)</sup>、 $[^{18}F]$  AV-45<sup>65)</sup> 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目指している。2008 年秋、米国 FDA のアドバイザリーコミッティーは  $[^{18}F]$  標識アミロイド PET 診断薬の第 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 としては同一人物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>66)</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極めて短時間に準備され、現在進められている。

アミロイド PET は AD の病態理解や治療・介入法開発を進めるうえでのいわば座標軸と位置づけることができ、今後の AD 克服の戦略に欠かせないものである。Fig. 5 に現在の AD 進展のモデルを示す。アミロイド PET はアミロイドカスケードの進展を表す実用的なマーカーだが、タウカスケードの進展を明確に示すマーカーはまだ発見されておらず、ぜひとも必要とされている。これらに基づいてアミロイドカスケードとタウカスケードを修飾する因子を探索することが疾患克服への確実なアプ

ローチであると考えられる。

現在、神経変性疾患の多くは蛋白蓄積病としての病態理解が進んでおり、リン酸化タウ、アルファシヌクレイン、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。このような複数の変性マーカーを手にすることができれば、脳変性疾患の病態治療研究は加速度的に進展するであろう。アミロイドPET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して重要な意味を持っている。

### 文 献

- 1) Klunk WE, Mathis CA: The future of amyloid-beta imaging: a tale of radionuclides and tracer proliferation. *Curr Opin Neurol* **21**: 683-687, 2008
- 2) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, et al: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **10**: 24-35, 2002
- 3) Small GW, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Bookheimer SY, et al: PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* **355**: 2652-2663, 2006
- 4) Bresjanac M, Smid LM, Vovko TD, Petric A, Barrio JR, et al: Molecular-imaging probe 2-(1- [6- [(2-fluoroethyl)(methyl) amino] -2-naphthyl] ethylidene) malonitrile labels prion plaques *in vitro*. *J Neurosci* **23**: 8029-8033, 2003
- 5) Boxer AL, Rabinovici GD, Kepe V, Goldman J, Furst AJ, et al: Amyloid imaging in distinguishing atypical prion disease from Alzheimer disease. *Neurology* **69**: 283-290, 2007
- 6) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* **55**: 306-319, 2004
- 7) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, 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
- 8) Ikonovic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, 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
- 9) Fodero-Tavoletti MT, Smith DP, McLean CA, Adlard PA, Barnham KJ, et al: *In vitro* characterization of Pittsburgh compound-B binding to Lewy bodies. *J Neurosci* **27**: 10365-10371, 2007
- 10) Ellis KA, Bush AI, Darby D, De Fazio D, Foster J, et al: The Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging: methodology and baseline characteristics of 1112 individuals recruited for a longitudinal study of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* **21**: 672-687, 2009
- 11) Johnson KA, Gregas M, Becker JA, Kinnecom C, Salat DH, et al: Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* **62**: 229-234, 2007
- 12) Bacskai BJ, Frosch MP, Freeman SH, Raymond SB, Augustinack JC, et al: Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch Neurol* **64**: 431-434, 2007
- 13) Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, Lu X, Hoge JA, et al: Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* **25**: 1528-1547, 2005
- 14) Yaqub M, Tolboom N, Boellaard R, van Berckel BN, van Tilburg EW, et al: Simplified parametric methods for [<sup>11</sup>C] PIB studies. *Neuroimage* **42**: 76-86, 2008
- 15) Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, Hoge JA, Ziolkowski SK, et al: Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* **46**: 1959-1972, 2005
- 16) Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, Racine CA, Mormino EC, et al: <sup>11</sup>C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* **68**: 1205-1212, 2007
- 17) Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, Weigand SD, Kemp BJ, et al: <sup>11</sup>C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* **131**: 665-680, 2008
- 18) Ng S, Villemagne VL, Berlangieri S, Lee ST, Cherk M, et al: Visual assessment versus quantitative assessment of <sup>11</sup>C-PIB PET and <sup>18</sup>F-FDG PET for detection of Alzheimer's disease. *J Nucl Med* **48**: 547-552, 2007
- 19) Edison P, Archer HA, Hinz R, Hammers A, Pavese N, et al: Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [<sup>11</sup>C] PIB and [<sup>18</sup>F] FDG PET study. *Neurology* **68**: 501-508, 2007
- 20) Leinonen V, Alafuzoff I, Aalto S, Suotunen T, Savolainen 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* **65**: 1304-1309, 2008
- 21) Ikonovic MD, Wecker L, Abrahamson EE, Wu J, Counts SE, et al: Cortical alpha7 nicotinic acetylcholine receptor and beta-amyloid levels in early Alzheimer disease. *Arch Neurol* **66**: 646-651, 2009

- 22) Klunk WE, Lopresti BJ, Ikonomic MD, Lefterov IM, Koldamova RP, 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* **25**: 10598-10606, 2005
- 23) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, Pike K, et al: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* **68**: 1718-1725, 2007
- 24) Braak H, Braak E: Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82**: 239-259, 1991
- 25) Klunk WE, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Lopresti BJ, et al: Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. *J Neurosci* **27**: 6174-6184, 2007
- 26) Pike KE, Savage G, Villemagne VL, Ng S, Moss SA, et al: Beta-amyloid imaging and memory in nondemented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* **130**: 2837-2844, 2007
- 27) Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, et al: Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* **129**: 2856-2866, 2006
- 28) Kemppainen NM, Aalto S, Karrasch M, Nägren K, Savisto N, et al: Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **63**: 112-118, 2008
- 29) Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, et al: Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci* **29**: 1860-1873, 2009
- 30) Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, O'Brien J, Rentz DM, et al: Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* **63**: 178-188, 2009
- 31) Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, et al: PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* **29**: 1456-1465, 2008
- 32) Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, Rabinovici GD, Baker SL, et al: Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* **132**: 1310-1323, 2009
- 33) Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, Nägren K, Helin S, et al: PET amyloid ligand [<sup>11</sup>C] PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology* **68**: 1603-1606, 2007
- 34) Koivunen J, Pirttilä T, Kemppainen N, Aalto S, Herukka SK, et al: PET amyloid ligand [<sup>11</sup>C] PIB uptake and cerebrospinal fluid beta-amyloid in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* **26**: 378-383, 2008
- 35) Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, Kelly JF, Aggarwal NT, et al: Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* **66**: 1837-1844, 2006
- 36) Price JL, Morris JC: Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **45**: 358-368, 1999
- 37) Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Murray MG, Saunders AM, Mash DC, et al: Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *J Neuropathol Exp Neurol* **57**: 1168-1174, 1998
- 38) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, et al: [<sup>11</sup>C] PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* **67**: 446-452, 2006
- 39) Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, et al: Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* **65**: 1509-1517, 2008
- 40) Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, Rabinovici GD, Baker SL, et al: Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* **132**: 1310-1323, 2009
- 41) Reiman EM, Chen K, Liu X, Bandy D, Yu M, 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* **106**: 6820-6825, 2009
- 42) Villemagne VL, Pike KE, Darby D, Maruff P, Savage G, et al: Abeta deposits in older non-demented individuals with cognitive decline are indicative of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **46**: 1688-1697, 2008
- 43) Fotenos AF, Mintun MA, Snyder AZ, Morris JC, Buckner RL: Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Arch Neurol* **65**: 113-120, 2008
- 44) Driscoll I, Zhou Y, An Y, Sojkova J, Davatzikos C, et al: Lack of association between (11) C-PiB and longitudinal brain atrophy in non-demented older individuals. *Neurobiol Aging*. 2010 [Epub ahead of print]
- 45) Morris JC, Roe CM, Grant EA, Head D, Storandt M, et al: Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch Neurol* **66**: 1469-1475, 2009
- 46) Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, et al: Inverse relation between *in vivo* amyloid imag-

- ing load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* **59**: 512-519, 2006
- 47) Grimmer T, Riemenschneider M, Förstl H, Henriksen G, Klunk WE, et al: Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biol Psychiatry* **65**: 927-934, 2009
  - 48) Cairns NJ, Ikonovic MD, Benzinger T, Storandt M, Fagan AM, et al: Absence of Pittsburgh Compound B Detection of Cerebral Amyloid Beta in a Patient With Clinical, Cognitive, and Cerebrospinal Fluid Markers of Alzheimer Disease. *Arch Neurol* **66**: 1557-1562, 2009
  - 49) Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, Stangier I, Perneczky R, et al: Imaging of amyloid plaques and cerebral glucose metabolism in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage* **39**: 619-633, 2008
  - 50) Engler H, Santillo AF, Wang SX, Lindau M, Savitcheva I, et al: *In vivo* amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **35**: 100-106, 2008
  - 51) Johansson A, Savitcheva I, Forsberg A, Engler H, Långström B, et al: [<sup>11</sup>C]-PIB imaging in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Parkinsonism Relat Disord* **14**: 345-347, 2008
  - 52) Maetzler W, Reimold M, Liepelt I, Solbach C, Leyhe T, et al: [<sup>11</sup>C] PIB binding in Parkinson's disease dementia. *Neuroimage* **39**: 1027-1033, 2008
  - 53) Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, Becker JA, Locascio JJ, et al: Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology* **71**: 903-910, 2008
  - 54) Edison P, Rowe CC, Rinne JO, Ng S, Ahmed I, et al: Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [<sup>11</sup>C] PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**: 1331-1338, 2008
  - 55) Ng SY, Villemagne VL, Masters CL, Rowe CC: Evaluating atypical dementia syndromes using positron emission tomography with carbon 11 labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol* **64**: 1140-1144, 2007
  - 56) Kambe T, Motoi Y, Ishii K, Hattori N: Carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B accumulation in the occipital cortex in posterior cortical atrophy. *J Neurology*. (in press),
  - 57) Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, et al: Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* **64**: 1553-1562, 2005
  - 58) Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, et al: Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* **9**: 448-452, 2003
  - 59) Masliah E, Hansen L, Adame A, Crews L, Bard F, et al: Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. *Neurology* **64**: 129-131, 2005
  - 60) Mathis CA, Lopresti BJ, Klunk WE: Impact of amyloid imaging on drug development in Alzheimer's disease. *Nucl Med Biol* **34**: 809-822, 2007
  - 61) Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, 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
  - 62) Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, Fox NC, Bullock R, et al: <sup>11</sup>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
  - 63) Nelissen N, Van Laere K, Thurfjell L, Owenius R, Vandenbulcke M, et al: Phase I study of the Pittsburgh compound B derivative <sup>18</sup>F-flutemetamol in healthy volunteers and patients with probable Alzheimer disease. *J Nucl Med* **50**: 1251-1259, 2009
  - 64) Rowe CC, Ackerman U, Browne W, Mulligan R, Pike KL, et al: Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with <sup>18</sup>F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* **7**: 129-135, 2008
  - 65) Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, Kumar A, Raymond V, et al: *In vivo* imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand <sup>18</sup>F-AV-45 (flobetapir F 18). *J Nucl Med* **51**: 913-920, 2010
  - 66) Talan J: Neuroimaging tracers for AD detection not yet ready for prime time, FDA Panel advises. *Neurology Today* **8**: 1-8, 2008

## 日本でのアルツハイマー病研究の動き ～J-ADNIにおけるPET検査の重要性と今後の展望～



石井 賢二 先生

東京都健康長寿医療センター研究所 附属診療所  
石井 賢二

### 1. はじめに

総務省統計局が発表したわが国の65歳以上の老年者人口は2009年9月の時点で2869万人(総人口の22.5%)となった。これに伴いわが国における認知症患者は、軽症者も含めると200万人を越えると推定されている。今後75歳以上の後期高齢者が著しく増加すると予想される中で、認知症患者数も加速度的な増加が見込まれており、その対策は危急の社会的要請である。認知症には種々の原因があるが、アルツハイマー病はその過半数を占めており、アルツハイマー病の克服が認知症制圧の最重要課題である。こうした中、ここ十数年のアルツハイマー病の病態に関する分子生物学的研究の進歩はめざましく、アミロイド $\beta$  (以下、 $A\beta$ )の蓄積がアルツハイマー病の最も上流に位置する病因であると考えられるようになった。この仮説に基づいた根本治療薬が開発されつつあり、アルツハイマー病の克服が現実の目標として見えるようになってきたことは朗報である。

### 2. アミロイド仮説とアミロイドイメージング

アルツハイマー病の脳には老人斑と神経原線維変化と呼ばれる特徴的構造が出現することは当初から知られていた。これらは $A\beta$ およびリン酸化タウという異常蛋白が蓄積した結果であることが近年の研究によって明らかになった。これまでの病理学的研究や家族性アルツハイマー病の分子生物学的研究などにより、 $A\beta$ の蓄積がアルツハイマー病の根本原因であると考えられるようになった。 $A\beta$ の蓄積はアルツハイマー病発症の20年以上前に始まっていると考えられ、このプロセスを探知し、制御すること

がアルツハイマー病治療の最終目標となる (Fig.1)。

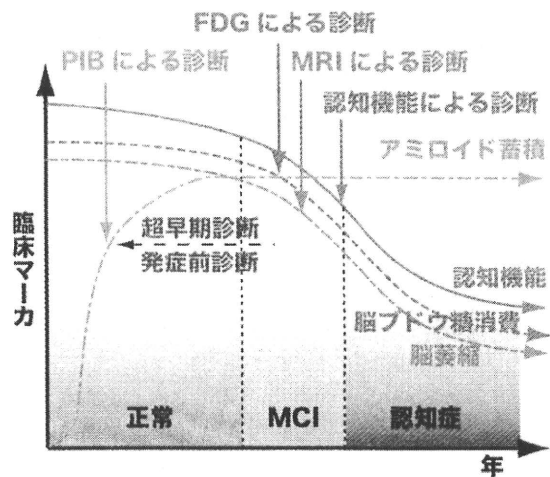


Fig.1 アルツハイマー病の進展と画像診断  
アミロイド $\beta$ の集積は症状が顕在化する20年以上前に始まると考えられている。アミロイド蓄積を画像化するアミロイドイメージングは、発症前に病態の進展をとらえることができる可能性がある。FDG-PET, MRIは神経活動低下と細胞死を反映し、発症以降の病態の進展を良く表す。

アミロイドイメージングはアルツハイマー病の脳に蓄積する $A\beta$ 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レッドやチオフラビンTを親化合物として、 $A\beta$ 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持つ類似化合物をスクリーニングする方法で行われた。既にいくつかの薬剤が提案され臨床使用されている (Fig.2)。これらのうち、Pittsburgh大学で開発された $[^{11}C]PiB$ 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、3000例以上の症例が蓄積されたと言われている。Fig.3に自験症例を示す<sup>2)</sup>。 $[^{11}C]PiB$ 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にもらみ、より半減期の長い $^{18}\text{F}$ 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。

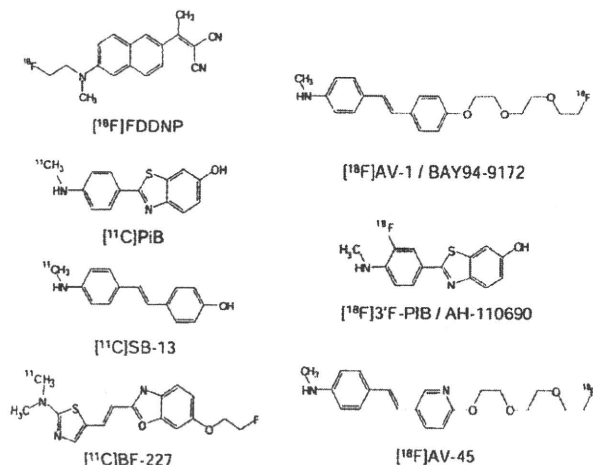


Fig.2 代表的なアミロイドイメージング用PET製剤  
いずれもコンゴローレッドやチオフラビンTの類似化合物である。右側の $^{18}\text{F}$ で標識された3剤が現在市販を目指して臨床試験が進行中である。

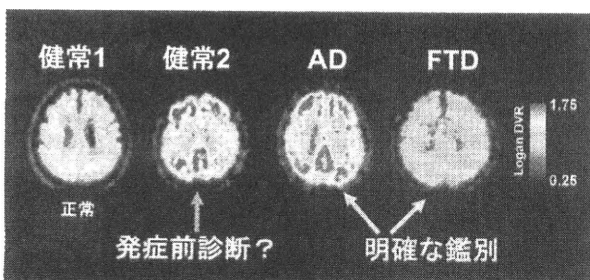


Fig.3  $^{11}\text{C}$  PiB-PETの自験画像  
左より健常者1は $^{11}\text{C}$  PiB集積なし。健常者2は $^{11}\text{C}$  PiB集積を認めるが、認知機能は正常。将来アルツハイマー病を発症するかどうか判断できるエビデンスはまだなく、今後の追跡研究で明らかにしなければならない。アルツハイマー病(AD)では $^{11}\text{C}$  PiB集積がみられ、前頭側頭型認知症(FTD)では集積がみられない。 $^{11}\text{C}$  PiB集積がなければADの可能性はほぼ否定できると考えられている。

### 3. ADNI 研究

アルツハイマー病の根本治療を実現させるためには、病気の進展をより早期に、客観的に評価する指標(サロゲートマーカー)が必要となる。従来は臨床症状そのものを認知機能検査で評価する方法が行われていたが、この方法は病早期における感度と再現性が悪いため、治療薬の評価に用いるためには大きな母集団が必要となる。そこで、より生物学的な指標として、脳画像と体液バイオマーカーを組み合わせる観

察研究である Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)がUCLAのMichael Weiner教授を中心に、NIHと製薬企業からの多額の研究費を得て2004年にスタートした<sup>3)</sup>。これに後述するアミロイドイメージングが途中から加わったが、神経画像を用いた病態評価を指標にすることにより、従来の認知機能を中心とした評価法に比べ、はるかに小さい母集団での治験が可能となり、治療薬の開発を加速化できると期待されている。

### 4. World Wide ADNI と J-ADNI

ADNI研究は、治験のための評価基準作りを目指すとともに、治療介入を実用化するための基盤作りとしても極めて重要な意味を持つ。世界規模のグローバルな治験を実現し、確立した診断治療法を速やかに社会還元するためには、世界各国における診断体系の標準化と、診断技術を持った施設のネットワーク化を同時に進めてゆくことが不可欠である。このため、米国のADNI研究(US-ADNI)に呼応する形で、わが国では岩坪威東教授を中心に日本版ADNI研究(J-ADNI)である「アルツハイマー病総合診断体系化プロジェクト」が厚労省、経産省・NEDO、製薬画像関連企業の支援を受けて2007年にスタートした(Fig.4)<sup>4)</sup>。総計600名の被験者の2-3年の詳細な追跡評価が計画されており(Fig.5)、現在順調に被験者の登録が進められている。また、オーストラリアやEUでもそれぞれ呼応する研究が進行している。2009年11月に仙台で開催された日本認知症学会では、学会長の荒井啓行(東北大学教授)のもとで、World Wide ADNI Symposiumが併せて開催され、世界規模で展開するADNI研究の概要と現状が紹介されるとともにJ-ADNIの初期解析データも提示された。

主任研究者 岩坪威(東大)	PETコア 伊藤健吾(国立長寿研)
臨床コア 朝田隆(筑波大) 荒井啓行(東北大) 杉下守弘(新潟リハビリ大)	千田道雄: PET QC PI (先端医療センター) 石井賢二: アミロイドPET PI (東京都老人研)
MRIコア 松田博史(埼玉医大)	生化学コア 桑野良三(新潟大) 荒井啓行(東北大)
ITコア 佐藤典子(国立精神神経セ)	統計学コア 佐藤元(東大)

Fig.4 J-ADNI研究組織

- MCI (n=300): 0, 6, 12, 18, 24, 36 months
- AD (n=150): 0, 6, 12, 24 months
- Control (n=150): 0, 12, 24, 36 months
- Clinical, MRI (1.5T) at all time points
- FDG PET > 50%
- 3T MRI > 25%
- Blood, urine at all points
- CSF, as many as possible
- Amyloid PET 25%: 0, 12, 24, 36 months

Fig.5 J-ADNI Study Design

札幌セントラルCIクリニック, 弘前大学, 岩手医科大学サイクロトロンセンター, 東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター\*\*, 秋田県立脳血管研究センター, 群馬大学\*, 埼玉大学国際医療センター\*, 放射線医学総合研究所\*, 東京医科歯科大学, 順天堂東京江東高齢者医療センター, 東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所\*, 東京大学\*, 湘南あつぎクリニック\*, 先端医学薬学研究センター\*, 県西部浜松医療センター\*, 国立長寿医療センター\*\*, 大阪市立大学\*, 京都大学, 京都府立医科大学, 先端医療センター\*, 岡山画像診断センター, 香川大学\*, 福岡大学, 熊本大学

\*は<sup>11</sup>C]PiB-PET&FDG-PET実施施設  
\*\*は<sup>11</sup>C]BF227-PET&FDG-PET実施施設. その他はFDG-PETのみ

Table 1-2 J-ADNI PET 検査実施施設 (24施設)

### 5. J-ADNI の特徴

J-ADNIでは36の臨床施設から被験者がエントリーされ、アルツハイマー病150例、健常者150例、軽度認知障害(MCI)300例の登録を目指している。うち29の臨床施設でPET検査の実施が可能となっている。臨床登録施設とPET検査実施施設が必ずしも同じでないため数は一致しないが、PET検査実施施設は24、うちアミロイドPET検査を実施するのは13施設である(Table 1)。全600例の内、MRIは全例で実施し、FDG-PETは半数、アミロイドPET(J-ADNIでは<sup>11</sup>C]PiBと<sup>11</sup>C]BF227の2剤を使用)は25%以上の症例で実施を目指す。J-ADNIの画像撮像プロトコルはUS-ADNIとの互換性を重視しているが、アミロイドイメージングに関しては、US-ADNIではadd-onとして実施途中から採用されたため、完全な追跡データにならないのに対し、J-ADNIではアミロイドイメージングを登録時から開始できるので、より長期間の観察が可能になるというメリットがある。また、US-ADNIでは<sup>11</sup>C]PiB-PETは薬剤投与後50-70分の後期画像のみの収集という簡便法であるのに対し、J-ADNIでは投与直後からの70分間のダイナミック収集を基本とし、動態解析可能なデータを集積することを目指している。これにより、少量のアミロイド集積をより感度良く定量的に検出できるようになると期待される(Fig.6)。

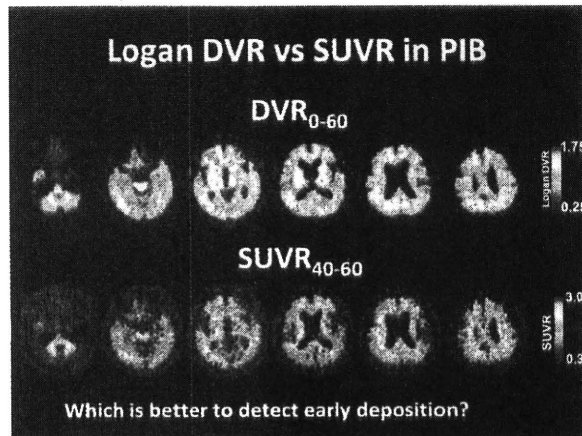


Fig.6 <sup>11</sup>C]PiBのデータ収集解析法による画像の違い  
上段:ダイナミック収集とLogan graphical methodにより得た分布容積画像(小脳皮質集積値に対する比:DVRで表示), 下段:後期画像の対小脳比(SUVR)。皮質へのわずかな集積やその変化をとらえるためにはダイナミック収集を行った方が感度が高いと考えられる。US-ADNIは後期画像のみの収集だが、J-ADNIではダイナミック収集を標準プロトコルとした。

### 6. わが国の画像関連企業への期待

従来PET検査は個々の施設あるいは撮影装置で定量化を担保し実施されていたが、J-ADNI研究は全国規模で収集プロトコルを標準化し施設認定と撮影後の管理による品質保証を行った上で実施するという初めての多施設研究である。どこの施設で検査を受けても同じ結果が得られるという、臨床検査として当然要求されることが実現されなければ、将来的な認知症診断への普及は望めない。このような標準化にあたっては、撮影装置メーカーとの緊密な技術的連携が必要になる。特に、施設間差、あるいは装置間差をいかに克服するかが重要な課題であり、撮影装置メーカーにおいても各社固有の性能に固執するのではなく、装置に要求される基本的性能について共通の認識を改めて検討していただきたいと思う。J-ADNIでは各メーカーの技術的協力の下に、撮影装置ごとに撮影・画像再構成法のマニュアルを作成し、ファントム実験や実際の撮影においても各社の協力

札幌医科大学\*, 弘前大学\*, 岩手医科大学\*, 秋田脳研\*, 東北大学\*, 新潟大学\*, 群馬大学\*, 筑波大学\*, 国立千葉東病院\*, 旭神経内科リハビリテーション病院\*, 埼玉医科大学\*, 東京都健康長寿医療センター\*, 国立精神・神経センター\*, 順天堂大学, 順天堂高齢者医療センター\*, 東京医科歯科大学\*, 日本医科大学\*, 東京大学\*, 杏林大学\*, 東京医科歯科大学\*, 国立久里浜病院\*, 国立長寿医療センター\*, 金沢大学\*, 県西部浜松医療センター\*, 京都大学\*, 京都府立医科大学\*, 奈良県立医科大学, 大阪大学, 大阪市立大学\*, 神戸大学\*, 岡山大学\*, 鳥取大学, 香川大学\*, 福岡大学\*, 熊本大学\*

\*印はPET検査にエントリーする臨床施設, 自施設で実施するとは限らない

Table 1-1 J-ADNI臨床施設 (36施設)

を得て研究が遂行されており、各社の熱心なご支援に感謝したい。特にアミロイドイメージングは3Dモードでダイナミック収集を行うという技術的には極めてタフな要求のプロトコルである。これを通して装置ごとにさまざまな技術的課題が見えてきている。この10年余り、臨床PETは腫瘍診断によって牽引されてきたが、来る10年は認知症診断が大きな目標となるであろう。J-ADNIのような多施設・多企業の共同作業を通して、頭部撮影に固有な種々の技術的問題を解決してゆくことは、大変重要な意味を持つ。特に島津製作所はわが国でアミロイドイメージングを実施している約半数の施設が使用している撮影装置を提供しており (Table 2)、国産メーカーのリーダーとして、認知症制圧に向けた研究診療において大変重要な役割を担っている。

	アミロイドPET実施施設	メーカー	機種
PIB	放射線医学総合研究所	島津	Eminence SOPHIA-GX
PIB	東京都老人総合研究所	島津	SET-2400W
PIB	大阪市立大学	島津	Eminence-BL
PIB	先端医療センター	島津	Eminence-GX
PIB	浜松医療センター	Siemens	Biograph16
PIB	先端医学薬学研究センター	GE	ADVANCE
PIB	埼玉医科大学	Siemens	Biograph6
PIB	群馬大学	GE	Discovery ST Elite 16
PIB	東京大学	島津	SET-2400W
PIB	湘南厚木クリニック	Siemens	ECAT ACCEL
PIB	香川大学	Siemens	ECAT EXACT HR+
BF	東北大学	島津	SET-2400W
BF	国立長寿医療センター	Siemens	ECAT EXACT HR47

Table 2 日本のアミロイドイメージング実施施設 (2009年2月)

## 7. 今後の展望

アミロイドイメージングの臨床研究成績が発表され、アミロイドイメージングでAβ集積を認めない症例は、アルツハイマー病をほぼ否定できることや、MCI患者でAβ蓄積を認める例は、高率にアルツハイマー病に移行することなどがわかってきた。症例の蓄積、追跡によりその臨床的意義は今後少しずつ明確になって来るであろう。一方、アルツハイマー病の根本治療薬の治験成績が昨年来いくつか報告され、その効果は期待されたほどではなかったため、

Aβ制御によりアルツハイマー病は簡単に克服できるという楽観論は修正が必要となってきた。この中で、<sup>18</sup>F標識のアミロイド検査薬の治験は第三相に入るが、FDAの方針でこの治験はPET画像と剖検病理所見との対比によって行うという前例のないものとなる。米国ではUS-ADNIの第二弾となる研究(ADNI2)が計画中であるが、アミロイドイメージングでADNIよりも更に早期のMCIをターゲットにすることが予定されている。これらはこの検査がいかに重要なものであるかをよく示しており、PETによるアミロイドイメージングはアルツハイマー病の早期の進展を検出するマーカーとして、今後も基本座標軸となる検査であることは変わることはなく、この検査法を抜きにしてアルツハイマー病の制圧は考えられない。

## 8. おわりに

日本のアルツハイマー病研究の動きについて、J-ADNI研究、特にアミロイドイメージングを中心に述べた。認知症の標準検査としてのPETの実用化を目指して臨床施設・研究施設・企業とが緊密な連携をもって取り組んでゆくことが望まれる。

### 参考文献

- 1) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55, 306-319, 2004
- 2) 石井賢二: アミロイドイメージングのインパクトと今後の展望 映像情報 Medical 40(8), 730-732, 2008
- 3) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: <http://www.loni.ucla.edu/ADNI>
- 4) 岩坪 威: 世界のADNIの現状とJ-ADNIの展望. *Cognition and Dementia* 6(4) 275-280, 2007  
J-ADNI ホームページ: <http://www.j-adni.org>

Eminence SOPHIA, Eminence, SET-2400W は (株) 島津製作所の商標です。製造販売承認番号

21700BZZ00450000	X線CT組合せ型ポジトロンCT装置 [全身用ポジトロンCT装置SET-3000GCTシリーズ]
21500BZZ00747000	核医学診断用ポジトロンCT装置 [全身用ポジトロンCT装置SET-3000Gシリーズ]
21500BZZ00748000	核医学診断用ポジトロンCT装置 [全身用ポジトロンCT装置SET-3000Bシリーズ]
20600BZZ00277000	核医学診断用ポジトロンCT装置 [全身用ポジトロンECT装置SET-2000Wシリーズ]

V 先端的研究の現状と今後の見通し

# 1. PETによるアミロイドイメージングの現状と展望

石井 賢二 東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所

アミロイドイメージングは、生体における $\beta$ アミロイド(A $\beta$ )の脳内沈着を非侵襲的に画像化できる診断技術であり、これまで死後脳の病理学的検索によって類推することしかできなかった、A $\beta$ 沈着とアルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)発症の関係について、生体を対象に再検証することが可能となった。アミロイドカスケード仮説<sup>1)</sup>では、無症候期におけるA $\beta$ 沈着を最早期のイベントとし、それに引き続く神経機能障害、タウ沈着、神経細胞障害、それらの総和的結果としての認知機能障害や脳萎縮の出現、という流れが想定されている。このモデルに従えば、ADはアミロイドイメージングをはじめとするいくつかのバイオマーカーの変化を観察することによって、超早期診断、発症前診断も可能になると予想されるわけであるが(図1)、追跡研究によって、この仮説を検証しつつあるのが現状である。

本稿では、実用的な診断技術として確立しつつあるPETによるアミロイドイメージングのこれまでの知見をまとめ、今後のAD研究における位置づけについて概観する。

## アミロイドPET診断薬の開発状況

アミロイドPET診断薬の開発は、組織アミロイド染色に従来用いられてきた色素である、コンゴレッドやチオフラビンTの類似化合物の探索を中心に行われてきた。

アミロイドPET診断薬として要求される性質は、血液中に投与したとき、速やかに血液脳関門を通過して脳内に移行し、標的である老人斑を構成する線維化したA $\beta$ に特異的な結合性を有することである。このような性質を有する化合物をPET用放射性同位元素で標識することにより、診断薬とすることができる。これまでさまざまなモダリティ

によるアミロイドイメージングが研究されてきた中で、PETによるアミロイドイメージングがいち早く実用化した理由は、放射線計測の感度の高さと、優れた定量性をPETが兼ね備えていることによる。

現在、臨床研究に用いられている代表的なアミロイドPET診断薬を図2に示す。UCLAグループが開発した<sup>18</sup>F-FDDNPは、AD患者において、*in vivo*でA $\beta$ 蓄積を可視化した最初の実用的診断薬であるが<sup>2)</sup>、この薬剤は感度が低く、さらにA $\beta$ だけでなく、タウ<sup>3)</sup>やプリオンアミロイド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問題があることが明らかになった。その後、A $\beta$ に対する感度と選択性の高い<sup>11</sup>C-PiBが、ピッツバーグ大学のKlunkとMathisにより開発され

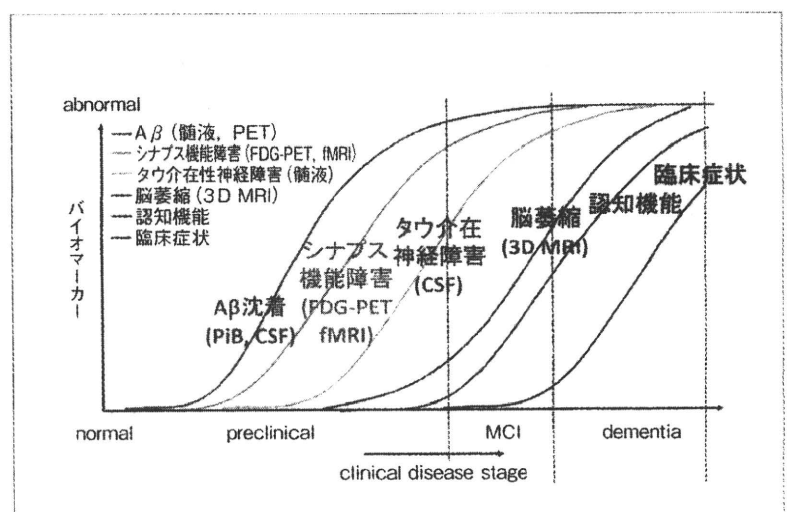


図1 ADの進展におけるバイオマーカーの変化と新しい診断基準案  
ADの病態の進展とバイオマーカーの変化を表している。  
(参考文献33)より改変