

図2 これまで実用化された
主なアミロイドPET診断薬の化学構造
右の3薬剤は現在、第Ⅲ相の治験が実施されている。

た⁴⁾。わが国では、東北大学を中心に¹¹C-BF-227による臨床研究が進められている⁵⁾。

¹¹C-PiBは、神経原線維変化やレビー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^{6), 7)}、ベースラインからの信号強度増加が50~100%と、きわめて感度が高い優れた特性を持ち、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だけでなく、“Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)”研究や⁸⁾、それに呼応した日本 (J-ADNI)⁹⁾、EU、オーストラリア¹⁰⁾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。

¹¹C-PiBは、非常に優れた診断薬であるが、半減期が約20分の放射性同位元素¹¹Cで標識されているため、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ない、普及には大きな壁がある。現在、わが国に約270あるPET施設のうち、¹¹C-PiB検査が可能な施設は十数施設にとどまる。このため、半減期の長い¹⁸Fで標識したアミロイドPET診断薬が開発されれば、¹⁸F-FDG同様にデリバリーが可能となり、PET撮像装置さえあれば、アミロイドPET検査が実施可能となる。現在、図2に示した3薬剤が、第Ⅲ相治験を実施しており、臨床研究や治験で利用できるようになる日も遠くないと考えられる。

アミロイドイメージングの知見

ここでは¹¹C-PiBによる知見を中心に述べる(図3)。

1. アルツハイマー病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、大半の症例で陽性となることが報告されている^{4), 11)~14)}。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。今後、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。

アミロイドPET陰性のADが存在するかどうかについては、PETと病理評価を対比した研究の結果を待たなければならないが、現在のところ、その可能性は否定はできないものの、現実的にはきわめてまれであろうと考えられている。理論的には、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、¹¹C-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¹⁵⁾。Rosenらは、ADの剖検脳において、免疫組織染色や電子顕微鏡では高度なAβ沈着を認めるにもかかわらず、皮質のホモゲネートや凍結

脳切片では³H-PiBの結合が少ない“PiB-refractory”症例を報告している¹⁶⁾が、実際に、アミロイドPETと剖検で確認された報告はまだない。

2. 軽度認知障害におけるアミロイドPET

軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)を対象とした¹¹C-PiB PET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^{12), 17)~20)}。これらの結果で興味深いことは、¹¹C-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¹¹C-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²¹⁾。このことは、Aβ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。

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^{17), 19), 22)}。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の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

健常高齢者の剖検脳病理学的検査で

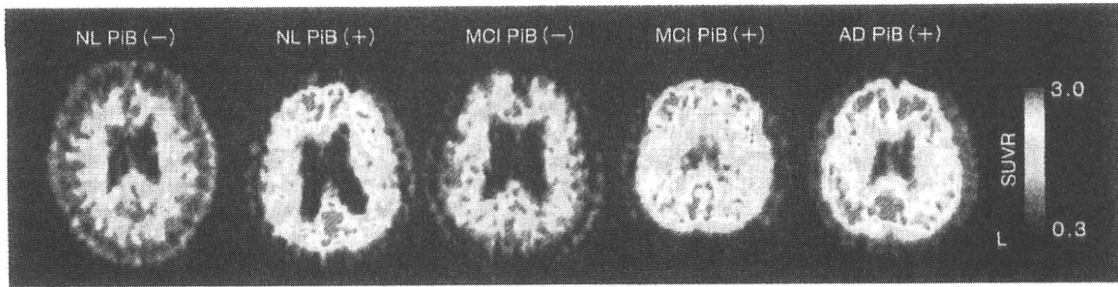


図3 健常高齢者(NL)、軽度認知障害(MCI)とアルツハイマー病患者(AD)における¹¹C-PiB PET画像

¹¹C-PiB投与40～60分に撮像した画像を提示。左よりNL 2例、MCI 2例、AD 1例を示す。NL、MCIでは大脳皮質における集積を認めない症例[PiB(-)]と集積を認める症例[PiB(+)]が見られる。ADは、ほとんどの症例で大脳皮質への集積を認める。

は、30%前後でAβ沈着が認められるという報告があり^{23)～25)}、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Aβ蓄積を表しているのかが議論されてきた。

病理症例では、無症候性Aβ沈着が、果たしてADに至るものか否かについては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。健常高齢者を対象とした¹¹C-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^{4)・12)・19)・26)・27)}。また、陽性者は、50歳代前半より若い被検者にはほとんど見られない²⁶⁾。アポリポrotein E4(ApoE4)型は、ADの最も強いリスク因子として知られているが²⁸⁾、ApoE4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²⁹⁾、Aβ蓄積が促進することでADのリスクとなることが示唆された。健常者における¹¹C-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、脳病理組織で健常者において観察されるAβ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¹⁸⁾。

PiB陽性健常者は、PiB陰性健常者と比べると、エピソードメモリーや他の認知指標が低下しているとする報告^{19)・30)}と、関係がないという報告²⁷⁾がある。また、PiB陽性健常者の脳容積は、PiB陰性健常者に比べ小さいとする報告³¹⁾がある。いずれにせよ、無症候性アミロイドPET陽性者を検出することにより、

将来ADに移行する症例を閉い込むことができることは間違いなく、このような症例を対象とした病態研究や介入予防研究が次々と計画されつつある。

アミロイドイメージングの臨床的意義

現時点におけるアミロイドイメージングの臨床的意義について、誤解のないようにここでまとめておく。

アミロイドPETは、脳アミロイド染色の非侵襲的可視化であり、陽性所見は、脳にAβが沈着していることを意味する。これが第一の臨床的意義であり、普及型診断薬の第Ⅲ相治験も、このことを確認する目的で行われている。

しかし、アミロイドPET陽性所見(cerebral amyloidosis)が、直ちにADを意味するわけではない点には注意しなければならない。特に健常者では、cerebral amyloidosisはpreclinical ADの必要条件だが、十分条件ではないと考えるべきであり、その中から病的プロセスを進展させるpreclinical ADをどのように絞り込んでいくかは、今後の臨床研究の結果に基づくエビデンス構築を待たなければならない。有効な根本的予防法、治療法が確立されていない現時点では、健常者に検診としてアミロイドPET検査を実施する意義はない。

近時記憶障害を主体とするMCIにおいてアミロイドPET陽性所見が得られた場合には、その背景疾患がADである可能性が高いと判断することは可能である。実用的なADの早期診断法として、アミロイドPETを用いることが可能な

状況の1つである。

一方、陰性所見の意義については、比較的明確である。認知機能障害を有する患者でアミロイドPET陰性所見が得られた場合、現有する症状の背景疾患がADである可能性はきわめて低いと判断することができる。ADを除外することにより、非アルツハイマー型認知症の診断を支持することが可能となる。従来の臨床検査法では鑑別が困難であった、非AD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。

発症予測と発症予防に向けて

従来、ADの臨床診断基準として用いられてきたNINCDS-ADRDA³²⁾が、米国国立老化研究所(National Institute of Aging: NIA)と米国アルツハイマー病協会(Alzheimer's Association: AA)によって26年ぶりに改定されることになり、そのドラフトが公開されている³³⁾。NIA-AA基準の概要は、診断基準を病期により3段階に分け、Alzheimer's disease dementia(AD性認知症)、mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease(ADによるMCI)、preclinical Alzheimer's disease(発症前期AD)としたこと、および、その中にバイオマーカー(髄液Aβ42、MRI、FDG-PET、アミロイドイメージングなど)が組み込まれたことである。また、NINCDS-ADRDAと並んで広く用いられてきた診断基準であるDSM-IVも、現在改訂作業中であり、2013年に

DSM-Vとして公表される予定であるが、そのドラフトも公開されている³⁴⁾。ここではADの診断には、AD関連遺伝子やバイオマーカー・画像による明瞭な supporting evidence の存在が必要とされる見通しである。

このように、アミロイドイメージングはエビデンス構築の前に、すでに診断基準によって囲い込まれた形になっている。これは、これまでの研究を通して、A β とADの関連がほぼ確実なものであると考えられていることと、このような囲い込みによって、病態研究や治療薬の開発を促進しようというねらいが込められている。特に、新しいNIA-AA診断基準のうちのpreclinical ADは、あくまでresearch criteriaであると記されているが、これに基づいて、最早期のADに対する介入予防や病態理解を進める研究が、今後加速化すると考えられる。

●参考文献

- 1) Hardy, J. : Alzheimer's disease ; The amyloid cascade hypothesis — An update and reappraisal. *J. Alzheimers.*, **9**, 151 ~ 153, 2006.
- 2) Shoghi-Jadid, K., Small, G.W., Agdeppa, E.D., 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, 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.
- 4) Klunk, W.E., Engler, H., Nordberg, A., et al. : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, **55**, 306 ~ 319, 2004.
- 5) 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.
- 6) Ikonovic, M.D., Klunk, W.E., Abrahamson, E.E., 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.
- 7) Fodero-Tavoletti, M.T., Smith, D.P., McLean, C.A., et al. : *In vitro* characterization of Pittsburgh compound-B binding to Lewy bodies. *J. Neurosci.*, **27**, 10365 ~ 10371, 2007.
- 8) Weiner, M.W., Aisen, P.S., Jack, C.R. Jr., et al. : The Alzheimer's disease neuroimaging initiative ; Progress report and future plans. *Alzheimers. Dement.*, **6**, 202 ~ 211, 2010.
- 9) Iwatsubo, T. : Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ; Present status and future. *Alzheimers. Dement.*, **6**, 297 ~ 299, 2010.
- 10) Ellis, K.A., Bush, A.I., Darby, D., 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) Rabinovici, G.D., Furst, A.J., O'Neil, J.P., et al. : ¹¹C-PiB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, **68**, 1205 ~ 1212, 2007.
- 12) Jack, C.R. Jr., Lowe, V.J., Senjem, M.L., et al. : ¹¹C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, **131**, 665 ~ 680, 2008.
- 13) Ng, S., Villemagne, V.L., 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.*, **48**, 547 ~ 552, 2007.
- 14) Edison, P., Archer, H.A., Hinz, R., et al. : Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease ; An [¹¹C] PiB and [¹⁸F] FDG PET study. *Neurology*, **68**, 501 ~ 508, 2007.
- 15) Klunk, W.E., Lopresti, B.J., Ikonovic, M.D., 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.
- 16) Rosen, R.F., Ciliax, B.J., Wingo, T.S., et al. : Deficient high-affinity binding of Pittsburgh compound B in a case of Alzheimer's disease. *Acta. Neuropathol.*, **119**, 221 ~ 233, 2010.
- 17) Forsberg, A., Engler, H., Almkvist, O., et al. : PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging*, **29**, 1456 ~ 1465, 2008.
- 18) Rowe, C.C., Ng, S., Ackermann, U., et al. : Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, **68**, 1718 ~ 1725, 2007.
- 19) Pike, K.E., Savage, G., Villemagne, V.L., et al. : Beta-amyloid imaging and memory in nondemented individuals ; Evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, **130**, 2837 ~ 2844, 2007.
- 20) Mormino, E.C., Kluth, J.T., Madison, C.M., et al. : Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain*, **132**, 1310 ~ 1323, 2009.
- 21) Price, J.C., Klunk, W.E., Lopresti, B.J., 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.
- 22) 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.*, **26**, 378 ~ 383, 2008.
- 23) Bennett, D.A., Schneider, J.A., Arvanitakis, Z., et al. : Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*, **66**, 1837 ~ 1844, 2006.
- 24) Price, J.L., Morris, J.C. : Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, **45**, 358 ~ 368, 1999.
- 25) Hulette, C.M., Welsh-Bohmer, K.A., Murray, M.G., 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.
- 26) Mintun, M.A., Larossa, G.N., Sheline, Y.I., et al. : [¹¹C] PiB in a nondemented population ; Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, **67**, 446 ~ 452, 2006.
- 27) Alzstein, H.J., Nebes, R.D., Saxton, J.A., et al. : Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch. Neurol.*, **65**, 1509 ~ 1517, 2008.
- 28) Farrer, L.A., Cupples, L.A., Haines, J.L., et al. : Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease ; A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, **278**, 1349 ~ 1356, 1997.
- 29) Reiman, E.M., 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. USA*, **106**, 6820 ~ 6825, 2009.
- 30) Villemagne, V.L., Pike, K.E., Darby, D., et al. : Abeta deposits in older non-demented individuals with cognitive decline are indicative of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, **46**, 1688 ~ 1697, 2008.
- 31) Fotenos, A.F., Mintun, M.A., Snyder, A.Z., et al. : Brain volume decline in aging ; Evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Arch. Neurol.*, **65**, 113 ~ 120, 2008.
- 32) McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., et al. : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease ; Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, **34**, 939 ~ 944, 1984.
- 33) Alzheimer's Association Recommendations to update diagnostic criteria [online]. http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/.
- 34) American Psychiatric Association DSM-5 development : Alzheimer's disease subtype of major or minor neurocognitive disorders [online]. <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=421>.

高齢者におけるアミロイド蓄積の意義

Biological significance in amyloid beta protein amyloidosis involving the human aging brain

国立精神・神経医療研究センター病院
臨床検査科医長

Yuko Saito 齊藤 祐子

東京都健康長寿医療センター
剖検病理科

Hiroyuki Hatsuta 初田 裕幸

東京都健康長寿医療センター研究所
附属診療所所長

Kenji Ishii 石井 賢二

東京都健康長寿医療センター
神経内科部長

Kazutomi Kanemaru 金丸 和富

東京都健康長寿医療センター
高齢者ブレインバンク研究部長

Shigeo Murayama 村山 繁雄

Summary

われわれの連続開頭剖検例の検討からは、アミロイドβ蛋白(Aβ)沈着は40歳代より新皮質にはじまり、65歳を超え急激に陽性頻度が上昇し、90歳代で頭打ちになる。陽性率は3分の2程度で、apoEε4の影響を強く受ける。原則としてAβ蓄積が新皮質に高蓄積しないと、神経原線維変化は新皮質には伸展しない。Aβ蓄積と認知機能は直接相関しない。Aβ活動免疫ワクチン投与後症例の検討からは、AD発病後Aβを除去しても、臨床経過には影響しない。US-ADNI1研究より、髄液Aβ低値がAβ沈着の最も早期のマーカーで、アミロイドPETがそれに次ぐことが提唱され、発症前ADの診断基準とされた。後継研究であるUS-ADNI2では、この発症前AD群を、AD発症予防対象とし、介入必要群の選別を研究目的に掲げている。US-ADNI1研究では、もう1つのAβ沈着であるアミロイドアングリオパチーへの配慮は乏しい。また、Aβ沈着を前提としない、高齢者タウオパチー、レビー小体型認知症は含まれていない。後発のJ-ADNIにおいては、これらを含めた包括的アプローチが、独自の結果を出すには重要であろう。

Key words

- アルツハイマー病
- アミロイドアングリオパチー
- 髄液バイオマーカー
- タウオパチー
- 神経病理

I アミロイド蓄積は、いつ頃からはじまるか？

アミロイドβ蛋白(Aβ)の加齢に伴う蓄積の検索法は、アミロイドPETの出現前には、バイアスのかからない連続剖検例による神経病理学的検討以外なかった。われわれはノースカロライナ大学連続剖検例で、改良メセナミン染色¹⁾で、0歳~90歳代までの例を年代別の群に分けて検討し、40歳代より蓄積症例が認められはじめ、65歳ぐらいより陽性率が急激に上昇することを明らかにした²⁾。高齢者ブレインバンクはほとんどが65歳以上で平均年齢が80歳代である。改良メセナミン銀とAβ免疫染色が、実質アミロイド沈着において陽性率はほとんど変わらないことを確認後、同様の検討を加えたところ、Aβ沈着は90歳代でプラトーに達し、百寿例ではむしろ陽性頻度が下がることが明らかとなった。さらにアポリポ蛋白E(ApoE)遺伝子多型との対応を調べたところ、apoEε4のgene dose effectが明らかとなった。

II アミロイド仮説

アミロイド仮説は神経原線維変化(neurofibrillary

tangle ; NFT)の出現の前提に、アミロイドの沈着があるとするものである。Braakらは、高齢者連続剖検例の検討より、NFTの伸展ステージ分類を0~VIまでの7段階、アミロイド沈着のステージを0~Cの4段階に分類した(図1)³⁾。高齢者ブレインバンク連続剖検例の検討からは、新皮質へのNFTの伸展においては、老人斑のステージが影響を与えることが明らかである(表1)。ただ、辺縁系への出現には必ずしも老人斑の存在は前提にはならない⁴⁾。老人斑、NFTの伸展ステージ分類に基づき、われわれは高齢者を4つの群に分類している(図2)。

III アミロイドワクチン能動免疫例

AD例にA β 能動免疫を加えた治験は脳炎が起き中止になったが⁵⁾、その後脳炎を起こさなかった例の剖検例が報告された⁶⁾。それによると、老人斑は減少しているが、アミロイドアンギオパチーは減少せず、NFTについては突起に一部改善が認められるのみで、臨床経過には影響を与えていないことが明らかとなった。これは、以下のAD診断基準の改変に大きな影響を与えている。すなわち、ADが完成した後では、抗A β 治療は無効であるという知見が示されたことになる。

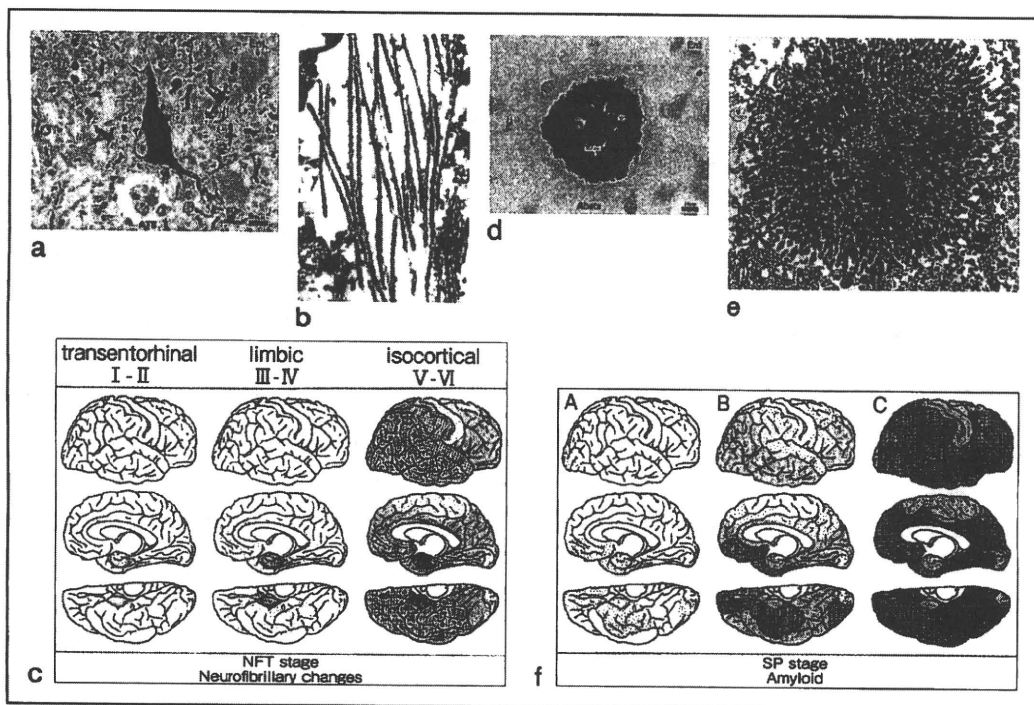


図1 Braakのアルツハイマー病理ステージ分類

神経原線維変化(NFT)とアミロイド沈着のステージ分類。a. 抗リン酸化タウ抗体(AT8)免疫染色によるNFT。b. 電子顕微鏡で観察したpaired helical filament。c. NFT伸展ステージ分類。移行嗅内野より嗅内野に伸展、辺縁系を進み、連合野、固有新皮質に到達する。Braakらは6,500例以上の高齢者連続剖検例よりこのステージ分類を提唱した。d. 抗アミロイド β 蛋白抗体(11-28)免疫染色による古典的の老人斑。e. 老人斑の電顕像。アミロイド線維よりなる。f. Braakのアミロイド伸展ステージ分類。連合野より始まり、海馬に伸展し、固有成(運動領)に伸展する。これに対しCERAD分類は、チオフラビンS、あるいはBielshowsky鍍銀染色で、老人斑のコアあるいは変性突起を基準とし、新皮質の最も多い場所で高倍視野で11個あればCとするが、Braakのようなエビデンスに基づいていない。

(文献3)より改変、引用)

表1 高齢者ブレインバンク DNA リソース(1,890例)

Braak	NFT/SP							計
	0	I	II	III	IV	V	VI	
O	34 66.3	314 75.8	102 81.8	46 85.6	12 85.4	1 81.0	0 -	509 77.5
A	16 75.5	350 78.0	149 83.6	74 86.2	23 88.6	1 99.0	0 -	613 80.6
B	8 76.1	169 79.9	91 82.8	70 85.6	23 91.2	2 82.0	1 94.0	364 82.4
C	3 76.0	50 79.4	51 83.0	80 84.5	80 86.6	100 86.4	40 83.9	404 84.4
計	61 70.5	883 77.7	393 82.9	270 85.4	138 87.6	104 86.4	41 84.1	1,890 80.9

Braakの神経原線維変化と老人斑のステージ分類を全例に施しており、これら連続性変化を研究対象にすることが可能である。この中で、アルツハイマー病と病理形態学的に診断しているのは、Braak神経原線維変化ステージIV以上、老人斑ステージCであり、全剖検例に占める割合は、11.6%(220/1,890)である。

老人斑ステージ	NFTステージ						
	0	I	II	III	IV	V	VI
O	MSC			NFTC			
A	(51.1%)			(8.3%)			
B	PSC			ADC			
C	(19.7%)			(20.9%)			

図2 Braakステージに基づいた分類

Braakの分類により、高齢者をわれわれは4群に分けている。微小変化群(minimal senile change; MSC)は老年性変化がほとんどない群で、全体の51.1%を占めるが、平均年齢も最も若い。神経原線維変化優位群(NFT dominant change; NFTC)は年齢が最も高い。老人斑優位群(plaque-dominant senile change; PSC)は、Dickson博士らが病的老化群と呼んでいる群に相応するが、アミロイドβ蛋白バイオマーカーでは陽性になることが期待されKhachaturian分類ではアルツハイマー病(AD)に分類されうる。アルツハイマー病変化群(Alzheimer disease change; ADC)は、メルボルンブレインバンク(コリンマスターズ博士)ではADに分類される。AD新診断基準で、早期ADはADCに、発症前ADはPSCに相応することが予想される。

IV アルツハイマー病新診断基準

われわれはこれまで、老人斑ステージC、NFTステージIV以上を、ADの病理診断基準としてきた⁷⁾。一方、オーストラリアブレインバンクは、われわれのアルツハイマー

病変化群(Alzheimer disease change; ADC)をADと診断している。ワシントン大学アルツハイマー病リサーチセンターでは、Khachaturian分類、すなわち老人斑が新皮質に一定の数あれば、ADと診断する基準を採用しており、われわれの老人斑優位老年性変化群(plaque-dominant senile change; PSC)とADCを含んだ群が、ADに分類される。

今回のNINCDS-ADRDA診断基準の改訂版となる新AD診断基準では、これまでのADはアルツハイマー認知症(Alzheimer disease dementia; ADD)となり、われわれの病理診断基準はそのまま移行し適応が可能である。一方これまで記憶力障害を示し、記憶障害型軽度認知障害(amnestic MCI; aMCI)といわれた群の中で、ADバイオマーカー(髄液Aβ低値、タウ、リン酸化タウ高値、アミロイドPET陽性)、放射線画像の異常(MRIによる側頭葉内側面萎縮、¹⁸F-FDG PETによる後部帯状回代謝低下)を満たす群を、ごく初期(prodromal)ADと新たに定義されるが、これは神経病理学的にはADCにはほぼ一致することが予想される。このごく初期ADが、AD進行予防治療の対象と規定されるのは、認知症を発症した後では抗Aβ治療は遅すぎるという見解に基づいている。一方発症前(subclinical)ADは、研究のための設定とされる。なんらかの自覚的・他覚的記憶障害に、上記バイオマーカー、神経画像異常のいずれかの異常を呈するものを包括的に取り上げ、その中で真にADに進展する群を明らかにし、AD発症予防を行うべき対象を決定することが、US-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 1(US-ADNI1)の後継研究として、2010年11月よりスタートしたUS-ADNI2の主な目的の1つとされている。

V Aβ沈着のバイオマーカー

これまでも髄液Aβ値の低下はADのバイオマーカーとされていたが、US-ADNI1における¹¹C-PIB(Pittsburgh compound B)との比較検討で、¹¹C-PIBに先行して髄液Aβ低下がみられることが少数例での結果ではあるが、主張されるに至った。ただし、髄液Aβは日内変動を

示すこと、神経活動が低下すると値も低下することには留意が必要である。US-ADNI1では早朝安静空腹時採取と規定されている。われわれは、朝入院後、2時間安静をとった後、昼食前に髄液を採取している。それでもA β 髄液正常例には¹¹C-PIB蓄積はほとんど認められない結果を得ている(図3)。この結果は、かつて、進行性核上性麻痺を除外するため認知症の患者に必須であった髄液検査が、必須検査としての地位を回復したことを意味する。われわれの検討でも、A β 低下剖検例はADとDLBであり、脳内A β 沈着とほぼ相関している(表2)。

VI 老人斑とアミロイドアンギオパチー

アミロイドPETでは、老人斑・アミロイドアンギオパチーともに描出される。老人斑に関しては、Braakらの伸展分類³⁾があるが、アミロイドアンギオパチーに関しては存在しない。われわれは連続剖検例の検討より、独自の伸展分類を採用している(図4)。今後アミロイドPETとの読影においては、老人斑とアミロイドアンギオパチーを総合的に評価していくことが、当然要求される。また、A β ワクチン研究で、アミロイドアンギオパチーの減少はみられないことが明らかとなり、アミロイドPETをA β 除去の指標に使う場合、注意すべき点と考えられる。

VII A β 沈着を前提としない認知症

われわれの連続剖検例からは、高齢者タウオパチー(嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化優位型老年期認知症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症)、レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies; DLB)純粋型、認知症を伴うパーキンソン病(Parkinson's disease with

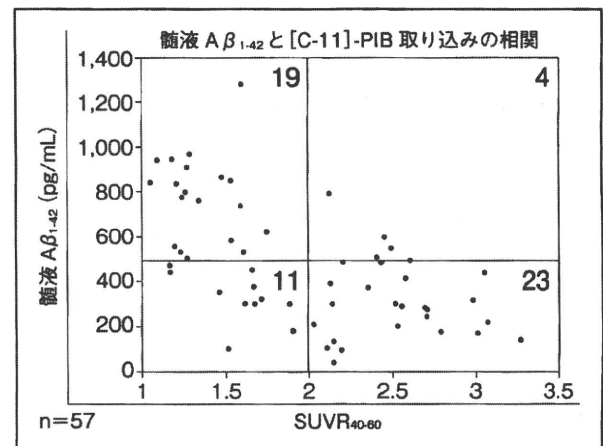


図3 髄液アミロイド β 蛋白(A β)値と¹¹C-PIBの陽性率の関係

髄液A β 正常例で、PIB陽性例はきわめて少なく、診断上の有用性は明らかである。

表2 髄液アルツハイマー病バイオマーカーの剖検確認症例における値

	n	tau	p-tau	A β 42
アルツハイマー病	6	648.2 \pm 397.1	62.4 \pm 23.2	236.5 \pm 115.3
パーキンソン病	1	127.4	29.5	652.7
レビー小体型認知症	10	102.5 \pm 60.0	39.8 \pm 11.4	407.1 \pm 128.1
進行性核上性麻痺	9	119.1 \pm 107.3	39.3 \pm 15.2	579.0 \pm 147.6
皮質基底核変性症	3	156.3 \pm 76.3	36.6 \pm 4.0	483.1 \pm 439.3
嗜銀顆粒性認知症	2	338.0 \pm 357.4	50.8 \pm 27.5	858.8 \pm 197.8
運動ニューロン病	5	179.6 \pm 167.7	36.0 \pm 10.0	587.3 \pm 244.1
脊髄小脳変性症	2	205.1 \pm 39.1		817.6 \pm 152.5
ピック病	1	122.6	38.8	630.5
クロイツフェルト・ヤコブ病	3	1,990.4 \pm 2,762.6	54.8 \pm 42.5	513.3 \pm 484.2
コントロール	7	131.6 \pm 71.3	31.3 \pm 7.6	925.7 \pm 226.3

われわれはタウ(tau)300pg/mL, リン酸化タウ(p-tau)55pg/mL, A β 42(500pg/mL)をカットオフ値に設定している。低値をとるのはADとDLBであり、脳内アミロイド沈着と相関する。

dementia ; PDD)は、Aβ沈着を前提としない。当然ながら、血管障害性認知症も、Aβ沈着は前提とならない。

US-ADNI研究からのAD新診断基準は、Aβ沈着が認知症の前提というような主張に一見みえるが、Memory Clinicを中心とするADNI同様の研究が、PD/PDD/DLBに関しては2011年にMovement Disorder Clinicを中心に行われる研究費申請が予定されている。高齢者タウオパチーに関しては、前頭側頭型認知症の枠組みで取り組むことが計画されている⁹⁾。一方本邦においては、J-ADNI以外、日本全体で取り組める枠組みは今のところない。

日本は高齢化が急激に進行している点に鑑みると、高齢者タウオパチーの占める割合ははるかに大きいことが予想される。また、DLBの臨床診断に関しては、日本の臨床家が世界で最も知識豊富であることは間違いない。Aβ沈着の有無を、髄液Aβ低値、あるいはアミロイドPET陽性で確認し、陽性群と陰性群に分け、介入研究を行うことが、今後は必要となろう。



おわりに

高齢者におけるAβ沈着の意義は、2010年11月より

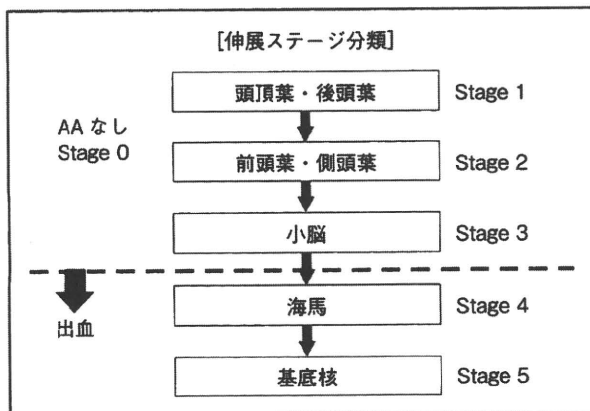


図4 高齢者ブレインバンクにおけるアミロイドアンギオパチー(AA)伸展ステージ分類
高齢者連続剖検例の検討より、新皮質から小脳に広がり、海馬に到達する伸展ステージ分類を提唱しており、脳葉出血(小出血も含め)をきたすレベルはステージ4以上であることを確認している。

スタートしたUS-ADNI2で、バイオマーカー陽性群のどのグループがADに進展するかの研究により、明らかにされようとしている。最終診断が神経病理学的確認であるため、US-ADNI2では病理コアを設け、生前同意のブレインバンク登録と組み合わせることを行っている。これらの結果が最終的に得られるまでには一定の期間が必要と思われるが、US-ADNI2では確実な方法論を構築している。われわれもUS-ADNI2同様の神経病理コアをJ-ADNIに設け、同様の努力を行うことを開始した。読者の皆様のご協力をお願いしたい。

文献

- 1) Yamaguchi H, Haga C, Hirai S, et al : Distinctive, rapid, and easy labeling of diffuse plaques in the Alzheimer brains by a new methenamine silver stain. *Acta Neuropathol* 79 : 569-572, 1990
- 2) Saito Y, Suzuki K, Nanba E, et al : Niemann-Pick type C disease : Accelerated neurofibrillary tangle formation and amyloid beta deposition associated with apolipoprotein E epsilon 4 homozygosity. *Ann Neurol* 52 : 351-355, 2002
- 3) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82 : 239-259, 1991
- 4) Katsuno T, Morishima-Kawashima M, Saito Y, et al : Independent accumulations of tau and amyloid beta-protein in the human entorhinal cortex. *Neurology* 64 : 687-692, 2005
- 5) Furlan R, Brambilla E, Sanvito F, et al : Vaccination with amyloid-beta peptide induces autoimmune encephalomyelitis in C57/BL6 mice. *Brain* 126(Pt 2) : 285-291, 2003
- 6) Serrano-Pozo A, William CM, Ferrer I, et al : Beneficial effect of human anti-amyloid-beta active immunization on neurite morphology and tau pathology. *Brain* 133(Pt 5) : 1312-1327, 2010
- 7) Murayama S, Saito Y : Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neuropathology* 24 : 254-260, 2004
- 8) Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al : Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration : Consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 114 : 5-22, 2007

アミロイドイメージングによる 無症候性アミロイド陽性者の検出と その臨床的意義・問題点

Concerning the detection of amyloid deposition in the brains of cognitively normal subjects by amyloid imaging ; Its clinical significance and issue

東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所所長

Kenji Ishii 石井賢二

Summary

従来の病理学的検索やアミロイドカスケード仮説から予想されていたことではあるが、アミロイドイメージングの実用化により、アミロイド沈着の存在する健常者を検出することができるようになった。アミロイド修飾薬の対象がアルツハイマー病発症者の治療から発症予防へと移行するのを受けて、無症候性アミロイド陽性者を検出して追跡するとともに、介入による発症予防を試みる臨床研究が開始されつつある。無症候性アミロイド陽性者はアルツハイマー病の予備軍であるのか否か。無症候性アミロイド陽性者を対象とする臨床研究や治験により、神経障害のメカニズムを解明し、発症予防という究極的な目的にたどり着くことができるのか？ 本稿では、アミロイドイメージングによる現在までの知見をまとめながら、今後の方向性や課題について述べる。

Key words

- アミロイドイメージング
- アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD)
- 軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI)
- Pittsburgh compound B (PiB)
- アミロイド β (A β)

はじめに

アミロイドイメージングは生体におけるアミロイド β (A β)の脳内蓄積を非侵襲的に画像化できる診断技術であり、この技術の実用化により、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 β 沈着とアルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; 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。特に、無症候健常者においてもアミロイド沈着を認める症例が検出されるようになり、ADの病態研究および治療介入研究の対象としてその存在が注目されている(図1)。本稿では、まずアミロイドイメージングによる健常無症候陽性者の定義を確認し、次に最近改定が予定されているADの臨床診断基準における無症候性アミロイド陽性者の取り扱いについて述べる。そのうえで無症候性アミロイド陽性者を対象とした臨床研究における最近の知見を概観し、その意義と問題点について考察したい。

Cerebral A β amyloidosis と preclinical AD

アミロイドイメージングのゴールドスタンダードと

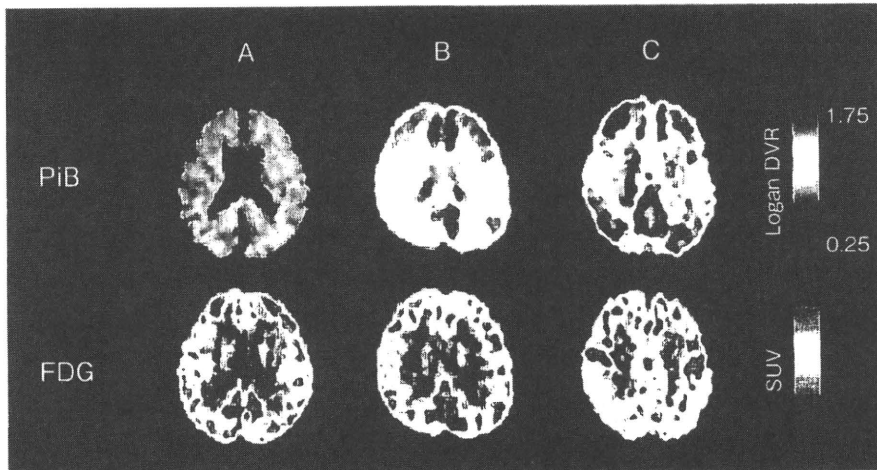


図1 無症候性アミロイド陽性者のアミロイドは何を意味しているのか？(巻頭グラビアページ参照)

A 健常者(80歳女性), B 健常者(62歳女性), C AD(74歳女性), における¹¹C-PiB PET(上段)と¹⁸F-FDG PET(下段)。AはPiB集積がなく、代謝低下もない正常所見である。BはAD患者と同様のPiB集積が認められるが、FDG PETのほか、提示していないが認知機能、MRIいずれも正常であった。Cでは皮質への高度なPiB集積と両側頭頂葉の代謝低下を認める。

して用いられている¹¹C-Pittsburgh compound B(PiB)は半減期20分の放射性同位元素¹¹Cで標識された薬剤で、院内サイクロトロンと合成装置を備えたPET施設でしか実施することができず、その普及に問題がある。そのため、半減期110分の¹⁸Fで標識されたアミロイドイメージング診断薬の開発が市販普及を目指して行われており、現在3種の薬剤が第Ⅲ相臨床治験に入っている。これに先立って2008年の秋に米国食品医薬品局(FDA)のadvisory committee meetingで治験の進め方が検討され、以下の提言がなされた¹⁾。

- ・Aβを標的としたPET画像診断の病態評価における有用性は自明であるが、その意義は「病理組織診断で行われているアミロイド染色の非侵襲的可視化」である。
- ・アミロイドPET陰性所見の臨床的有用性は明らかである。
- ・アミロイドPET陽性所見の臨床的有用性については、長期追跡研究で今後評価できる。
- ・それゆえ、治験薬の効能評価の基準となる standard of truth(SOT)はなんらかの臨床診断あるいは検査

指標ではなく、本人の脳病理所見とするべきである。

この提言を受けて、アミロイドPET診断薬の第Ⅲ相臨床治験は、被験者から剖検の生前同意を得てPET検査を実施し、剖検所見が得られた場合にそれと対比して検証するというかたちで実施されることとなった。このadvisory committeeの見解が、現在のアミロイドイメージングの意義に対する標準的理解と考えてよい。アミロイドイメージング陽性所見は、一義的には cerebral Aβ amyloidosis の存在を示唆すると考えられており、それがADや他の病態とどのように関わっているかという臨床的意義に関しては、今後の追跡研究などにより状況証拠の集積と解析が必要とされている。

誤解のないようにまず強調しておきたいことは、本稿で取り扱う無症候性アミロイド陽性者と本特集号で取り上げられている preclinical AD という概念は、同義ではない。Cerebral Aβ amyloidosis を有することは、preclinical AD の必要条件ではあるが十分条件ではない。この両者をつなぐ因果関係、頻度、検出感度などについてはまだ明らかではない。



アルツハイマー病の 新しい診断基準

無症候性アミロイド陽性者の問題を考えるうえで触れておかなければならないもう1つの点は、AD 診断基準の改定の動きである。

従来ADの臨床診断基準として用いられてきたNINCDS-ADRDA²⁾が米国国立加齢研究所(National Institute on Aging; NIA)と米国アルツハイマー病協会(Alzheimer's Association; AA)により26年ぶりに改定されることになり、そのドラフトが公開されている³⁾。NIA-AA 基準の概要は、診断基準を病期により3段階に分け、Alz-

heimer's disease dementia(AD 性認知症), mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease(AD による軽度認知障害), preclinical Alzheimer's disease(発症前期 AD)としたこと、およびその中にバイオマーカー(髄液 $A\beta_e$, MRI, FDG[fluorodeoxyglucose]-PET, アミロイドイメージングなど)が組み込まれたことである。

また、NINCDS-ADRDA と並んで広く用いられてきた診断基準である DSM-IV も現在改定作業中であり、2013 年に DSM-V として公表される予定であるが、そのドラフトも公開されている⁴⁾。ここでも AD の診断には AD 関連遺伝子やバイオマーカー・画像による明瞭な supporting evidence の存在が必要とされる見通しである。

特に新しい NIA-AA 診断基準の中の preclinical AD

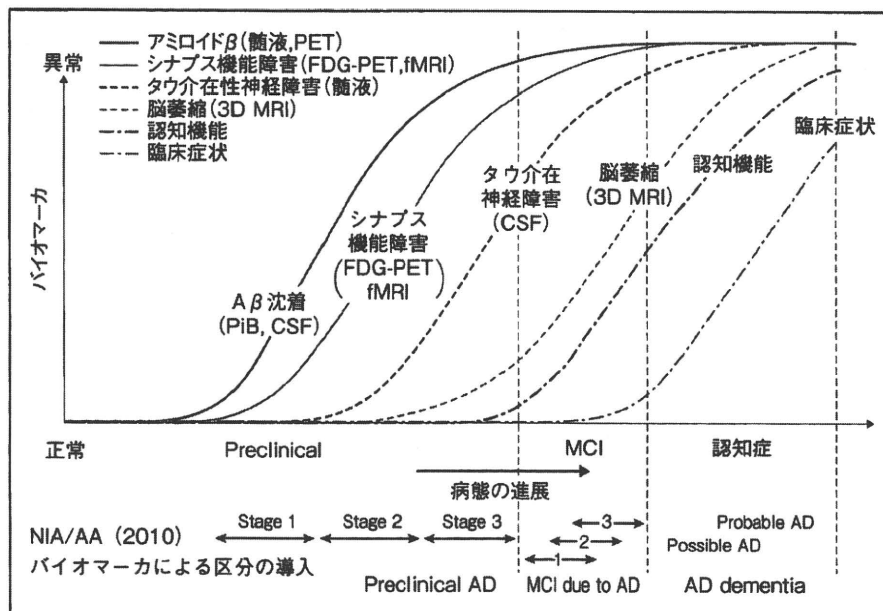


図2 アルツハイマー病の病態の進展とバイオマーカーの変化を表す概念図

アルツハイマー病(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、アミロイド(オリゴマー)による機能障害によって、糖代謝や functional MRI による脳機能変化が検出される。さらにタウ介在神経障害プロセス(タウカスケード)が活性化され、それにより細胞死が生じる。その結果、萎縮(MRI)が画像で検出されるようになり、これらの総和的帰結として神経心理学的検査で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 $A\beta_e$ 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最早期の病態進展を捉え、修飾因子を探索できる。有用なタウマーカーが求められている。改定予定のAD臨床診断基準案(NIA/AA)では、AD dementia, MCI due to AD, preclinical ADの3区分が区分され、preclinical ADはバイオマーカーによってさらに3つのステージに区分される。

(NIA/AA 診断基準案[June 2010]より改変)

は、あくまで research criteria であると記されているが、アミロイドマーカ(アミロイド PET または髄液 A β_{42})のみ陽性の健常者を Stage 1, アミロイドマーカに加え FDG-PET や MRI で AD を示唆する代謝低下, あるいは萎縮分布がみられる健常者を Stage 2, これらに加え, 自覚的物忘れなどなんらかの認知機能の徴候を有する者を Stage 3 の preclinical AD と定義している(図2)。無症候性アミロイド陽性者はエビデンス構築の前に, すでに診断基準によって preclinical AD の中に囲い込まれたかたちになっているわけである。これは, これまでの研究を通して, A β 沈着と AD の関連がほぼ確実なものであると考えられていることと, このような囲い込みによって, AD の発症予防や最初期の病態理解を進める研究を加速化する狙いがあり, それゆえ research criteria と断っているのである。したがって, これが practical criteria となるまでは, 研究以外の目的でアミロイドイメージングによる発症予測(検診)を行うことは推奨されない, という点も強調しておきたい。

IV 健常者におけるアミロイド PET 陽性所見

健常老年者の剖検脳病理学的検索では, 30%前後で A β 沈着が認められるという報告が従来からなされているが⁵⁾⁻⁷⁾, ¹¹C-PiB と PET によるアミロイドイメージングを用いた臨床研究により, 対象年齢や判定基準にもよるが, 健常老年者において10~30%の陽性者が存在する事実が一貫して報告されている⁸⁾⁻¹⁵⁾。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⁹⁾。アポリポ蛋白 E(APOE) ϵ 4型は AD の最も強いリスクとして知られているが¹⁶⁾, ϵ 4型保有者では非保有者に比べ陽性率が高いことが示され¹⁴⁾, 多数の健常者のデータで明瞭な傾向が確認された¹⁷⁾。健常者における PiB 集積量は明らかに AD 患者よりも低く¹⁰⁾¹¹⁾¹⁸⁾, PiB 集積陰性から陽性への変化は連続的なものと考えられる。アミロイド PET における無症候性陽性所見と, 脳病理組織で健常老年者において観察される A β 沈着の分布が同等の意義をもっているのかは今後剖検脳との対比による検討

が必要である。また, これが 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 β 沈着を表しているのかが議論されている。

V 無症候性アミロイド陽性者はアルツハイマー病の予備軍なのか?

無症候性アミロイド陽性者における認知機能を調べた研究がいくつか報告されている。PiB 陽性健常者は PiB 陰性健常者と比べるとエピソード記憶や他の認知指標が低下しているとする報告¹⁰⁾¹⁵⁾がある一方で, 認知指標と関係がないという報告¹²⁾も出されている。Functional MRI で検出した default mode network の相関は PiB 陽性健常者では PiB 陰性健常者よりも低下していた¹⁹⁾。NIA の Resnick らは, 平均10.8年追跡している健常老年者群で PiB-PET を実施し, PiB の集積と過去10年の認知機能変化の相関を調べた。その結果, 経時的な認知機能低下と PiB 集積が相関することを報告している²⁰⁾。Cognitive reserve との関係では, Roe らは認知機能と教育歴および PiB 集積の有無について解析し, PiB 陽性者では教育歴が高いほうが認知機能に及ぼす影響が少ないことを見出した²¹⁾。このことは, A β 沈着が認知機能低下に及ぼす影響が間接的である可能性を示唆している。

海馬容積の低下が AD の進展と関連していることが知られているが²²⁾²³⁾, A β 蓄積と関連しているかについては必ずしも明らかではない。Jack らは AD 患者と健常者を混ぜたとき PiB 集積と海馬容積に相関があり, 健常者だけでは有意ではないが傾向がみられるとした¹¹⁾。Mormino らは, 独自のコホート健常者のデータと US-ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) のデータを併わせて解析し, 健常者において, 大脳への PiB 集積と海馬容積に相関がある (PiB 集積が多いほど海馬容積は小さい)ことを報告している。さらに PiB 集積と海馬容積とエピソード記憶の三者には互いに相関があるが, 1つのモデルでエピソード記憶を予測できるのは海馬容積であり, PiB 集積の関与は有意ではなかったことから, A β 沈着, 海馬萎縮, 近時記憶障害が時系列的に生じることが推察されるとした¹³⁾。しかし, 大脳皮

質への広範な PiB 集積が海馬萎縮とどのように関連しているかについては不明である。Apostolova らは ADNI 症例を使って海馬萎縮とバイオマーカの相関を検索し、PiB の局所集積の中では楔前部への集積が海馬萎縮との相関が最も高かったと報告している²⁴⁾。

海馬以外の脳萎縮についての検討もある。Fotenas らは PiB 陽性健常者の全脳容積は PiB 陰性健常者に比べ有意に小さいと報告した²⁵⁾。Dickerson らは、PiB 集積のみられる認知機能正常者において、皮質が菲薄化していることを見出した²⁶⁾。Storandt らは135例の健常老年者(65~88歳)において実施された PiB-PET と MRI および認知機能検査を解析し、PiB 陽性者29例では海馬、側頭葉新皮質、前帯状回、後部帯状回の容積が陰性者に比し有意に小さく、認知機能は PiB 集積量とは関連しないが尾状核以外の脳容積とよく関連していることを見出した。また、縦断的な認知機能(エピソード記憶やワーキングメモリー、視空間認知)指標の低下は PiB 集積量、海馬容積と相関があったと報告している²⁷⁾。

予防医学的な観点からは、AD の予防因子、危険因子とアミロイド集積との関係も注目されている。Liang らは認知機能正常の老年者において髄液バイオマーカ(A β_{42} 、タウ、p-tau185)測定およびアミロイド PET (PiB) を実施し、最近10年間の日常生活における身体的活動レベルとの相関を調べた²⁸⁾。アミロイドバイオマーカで区分けた場合、AD リスクの高いバイオマーカ値を示す被験者は、日常生活における身体活動レベルが低い傾向があったが、タウや p-tau185 と有意な相関は認めなかった。このことは、身体活動レベルはアミロイド集積と関連があり、タウ凝集はアミロイド集積の結果として時間が遅れて生じるイベントである可能性を示唆する。

これらの結果は、健常者における脳アミロイド沈着と認知機能低下、脳萎縮が関連することを示唆しているが、きわめて強い相関ではなく、なおその間には介在する複数のプロセスが存在することを示唆している。また、無症候性アミロイド陽性者がすべからず病的プロセスに向けて進行しているわけではないためとも考えられる。これは単にステージの異なる者を混在させているために検出力が落ちているからなのか、本質的に発症に向かわな

いアミロイド沈着が含まれているからなのか、今後明らかにする必要がある。こうした病態プロセスを盛り込んだ仮説とデータの詳細な検討が必要である。



無症候性アミロイド陽性者研究の課題と問題点

まとめをかねて、以下に箇条書きのかたちで問題点を整理する。

1. 無症候性アミロイド陽性者や APOE $\epsilon 4$ 保有者に preclinical AD が含まれているという作業仮説で介入研究や観察研究を行うことは有用である。これにより、AD の発症予防につながる糸口が得られる可能性がある。また、アミロイド沈着を座標軸として、病態進展を表現する他のバイオマーカを探索し確立することができる。
2. 健常者に対してアミロイドイメージングによる追跡研究を行うことで、アミロイド蓄積や病態進展の危険因子や予防因子を明らかにすることができる。
3. 脳内 A β 沈着と脳機能障害、細胞障害の関連はまだ明らかではない。AD 病態の背景として A β オリゴマーによる機能障害とタウカスケードによる細胞障害が想定されているが、これらはバイオマーカや臨床的観察により区別できるのか？ 脳内での病態進展の分布や時系列的関係はどのようにになっているのか？ これらを明らかにするためには、特にタウの画像化や、細胞障害プロセスを反映する鋭敏なマーカが必要である。
4. アミロイド PET で検出されるアミロイド沈着はどのようなコンポーネントを反映しているのか？ PiB は diffuse plaque にも dense core plaque にも集積することが知られているが、それらはアミロイドイメージングそのものや他の画像の解析で区別できるのか？ これらのコンポーネントは画像化されないオリゴマーと平衡状態にあるのか？ また神経障害プロセスとどのように関連しているのか？
5. PiB 集積はヒトにおける AD 病態と関連が強いといわれるが、他のアミロイドイメージング診断薬も同様なのか？ トランスジェニックマウス²⁹⁾やサル³⁰⁾では A β

蓄積があっても必ずしも PiB は集積しないことが知られているが、その違いは何を意味しているのか？ また、現在開発が進められているアミロイドイメージング診断薬の集積特性の PiB との異同やその病態生理学的意義を明らかにする必要がある。より早期の病態を検出するための感度の高い検査・解析法や非特異的集積の少ない診断薬の開発も必要と考えられる。

文 献

- 1) Talan J : Neuroimaging tracers for AD detection not yet ready for prime time. FDA panel advises. *Neurology Today* 8 : 1-8, 2008
- 2) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34 : 939-944, 1984
- 3) Alzheimer's Association : Recommendations to update diagnostic criteria. [http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/]
- 4) American Psychiatric Association : DSM-5 Development : Alzheimer's disease subtype of major or minor neurocognitive disorders. [<http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=421>]
- 5) Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, et al : Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* 66 : 1837-1844, 2006
- 6) Price JL, Morris JC : Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 45 : 358-368, 1999
- 7) 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* 57 : 1168-1174, 1998
- 8) 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
- 9) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al : [¹¹C]PiB in a nondemented population : Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 67 : 446-452, 2006
- 10) Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al : Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals : Evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 130 : 2837-2844, 2007
- 11) 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* 131 : 665-680, 2008
- 12) Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al : Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 65 : 1509-1517, 2008
- 13) Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al : Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 132 : 1310-1323, 2009
- 14) 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* 106 : 6820-6825, 2009
- 15) 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* 46 : 1688-1697, 2008
- 16) Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al : Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 278 : 1349-1356, 1997
- 17) Morris JC, Roe CM, Xiong C, et al : APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol* 67 : 122-131, 2010
- 18) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al : Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 68 : 1718-1725, 2007
- 19) 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
- 20) Resnick SM, Sojkova J, Zhou Y, et al : Longitudinal cognitive decline is associated with fibrillar amyloid-beta measured by [¹¹C]PiB. *Neurology* 74 : 807-815, 2010
- 21) Roe CM, Mintun MA, D'Angelo G, et al : Alzheimer disease and cognitive reserve : Variation of education effect with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B uptake. *Arch Neurol* 65 : 1467-1471, 2008
- 22) de Leon MJ, Convit A, George AE, et al : *In vivo* structural studies of the hippocampus in normal aging and in incipient Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad*

-
- Sci 777 : 1-13, 1996
- 23) Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al : Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 52 : 1397-1403, 1999
- 24) Apostolova LG, Hwang KS, Andrawis JP, et al : 3D PIB and CSF biomarker associations with hippocampal atrophy in ADNI subjects. *Neurobiol Aging* 31 : 1284-1303, 2010
- 25) Fotenos AF, Mintun MA, Snyder AZ, et al : Brain volume decline in aging : Evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Arch Neurol* 65 : 113-120, 2008
- 26) Dickerson BC, Bakkour A, Salat DH, et al : The cortical signature of Alzheimer's disease : Regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cereb Cortex* 19 : 497-510, 2009
- 27) Storandt M, Mintun MA, Head D, et al : Cognitive decline and brain volume loss as signatures of cerebral amyloid-beta peptide deposition identified with Pittsburgh compound B : Cognitive decline associated with Abeta deposition. *Arch Neurol* 66 : 1476-1481, 2009
- 28) Liang KY, Mintun MA, Fagan AM, et al : Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol* 68 : 311-318, 2010
- 29) Klunk WE, Lopresti BJ, Ikonomic 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* 25 : 10598-10606, 2005
- 30) Rosen RF, Walker LC, Levine H 3rd : PIB binding in aged primate brain : Enrichment of high-affinity sites in humans with Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 32 : 223-234, 2011

特集／認知症診断の最前線

PETによるアミロイドイメージングを用いたAD診断
Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Amyloid Imaging with PET石井 賢二*
Kenji ISHII

要 旨

アミロイドイメージングは生体におけるアミロイドβ (Aβ) の脳内沈着を画像化できる診断技術であり、アルツハイマー病 (AD) 研究におけるブレークスルーである。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つたAβ沈着とADの関係を、再検証することが可能となった。2004年に[C-11]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箇所以上の施設で、3000例以上の症例が積み重ねられてきた。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。PETという学際的領域の診断技術を実用化するためにはさまざまな課題を克服してゆく必要がある。本稿では、[C-11]PiBによる最新の知見を中心に紹介するとともに、工学的課題や今後の展望について述べる。

キーワード：アミロイドイメージング, PET, PiB, アルツハイマー病, アミロイドβ

Amyloid imaging is a break-through technique that enable us to visualize the amyloid-beta (Aβ) accumulation in the living brain of Alzheimer's disease (AD) patients. Since the first clinical results of [C-11] labeled Pittsburgh compound-B (PiB) has been published in 2004, more than 3000 cases has been accumulated in a short period of 5 years at more than 40 PET centers in the world. This imaging technique is essential, as a sort of coordinate axis of the disease, not only for understanding the pathophysiological mechanisms of AD, but also for the development of disease modifying drugs. In order to develop amyloid imaging with PET for a practical diagnostic tool, intensive interdisciplinary research is required. In this article, recent findings of AD diagnosis with PiB-PET are reviewed and related medical and technological topics are discussed.

Key words: Amyloid imaging, PET, PiB, Alzheimer's disease, Amyloid-beta
Med Imag Tech 28(1): 26-30, 2010

1. はじめに

わが国では急速な高齢化に伴い、認知症患者数も加速度的に増加している。アルツハイマー病 (AD) は認知症の原因の過半数を占めると推定され、ADの克服が認知症制圧の最重要課題である。こうしたなか、ここ十数年のAD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β (Aβ) の沈着がADの最上流に位置する病因であると考えられるアミロイド仮説が支持されるようになった。この仮説に基づいた根本治療薬が開発されつつあり、AD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。

Aβの沈着はAD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AD治療の目標となる。アミロイドイメージングは、Aβの沈着を検出することにより、病態の進展を客観的に示すと同時に、Aβ制御薬の治療効果を判定するマーカーとして、実用化が望まれていた技術である。

2. 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、Aβに対する抗体を[Tc-99m]で標識したSPECT用製剤をFriedlandらが開発したことに始まる〔1〕。このトレーサは、抗体が血液脳関門を通過しないため実用的なイメージを得るには

* 東京都健康長寿医療センター研究所 [〒173-0022 東京都板橋区仲町1-1] : Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology.

e-mail: ishii@pet.tmig.or.jp

論文受付：2010年1月12日

最終稿受付：2010年1月13日

至らなかった。その後、アミロイドの組織染色に用いられている色素であるコンゴレッドやチオフラビン T の類似化合物に開発の焦点が移った。抗体に比べるとより低分子量で、血液脳関門を通過しA β に結合性を有する物質をスクリーニングする方法で開発がなされた。Shoghi-Jadidらは [F-18]FDDNP と PET を用いて AD 患者において、in vivo で A β 沈着を描出したとする最初の画像を発表した [2]。このプローブは A β だけでなく、タウ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、A β プローベとしての特異性には問題がある。その後、A β に選択性の高い [C-11]PiB がピッツバーグ大学の Klunk と Mathis により開発された [3]。わが国では東北大学を中心に [C-11]BF227 による臨床研究が進められている [4]。現在臨床利用されている主なアミロイドプローブを Fig. 1 に示す。

これらのうち [C-11]PiB は、神経原線維変化やレビー小体にはほとんど集積しないことと、ベースラインからの信号強度増加が 50~100% ときわめて感度が高い優れた特性を持ち、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。とくに単一のコホートだけでなく、Alzheimer's Disease 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。

[C-11]PiB は半減期 20 分の [C-11] 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 [C-11] 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、[C-11]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 [F-18]FDG のように半減期 110 分の [F-18] 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、一気に普及の道が開ける。現在 [F-18] 標識の PiB である AH110690、[F-18]BAY94-9172 [5]、[F-18]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目指している。これらの [F-18] 標識アミロイドプローベはいずれも [C-11]PiB と比較するとやや脂溶性が高く、白質への非特異的集積量が多く、皮質白質のコントラストがや

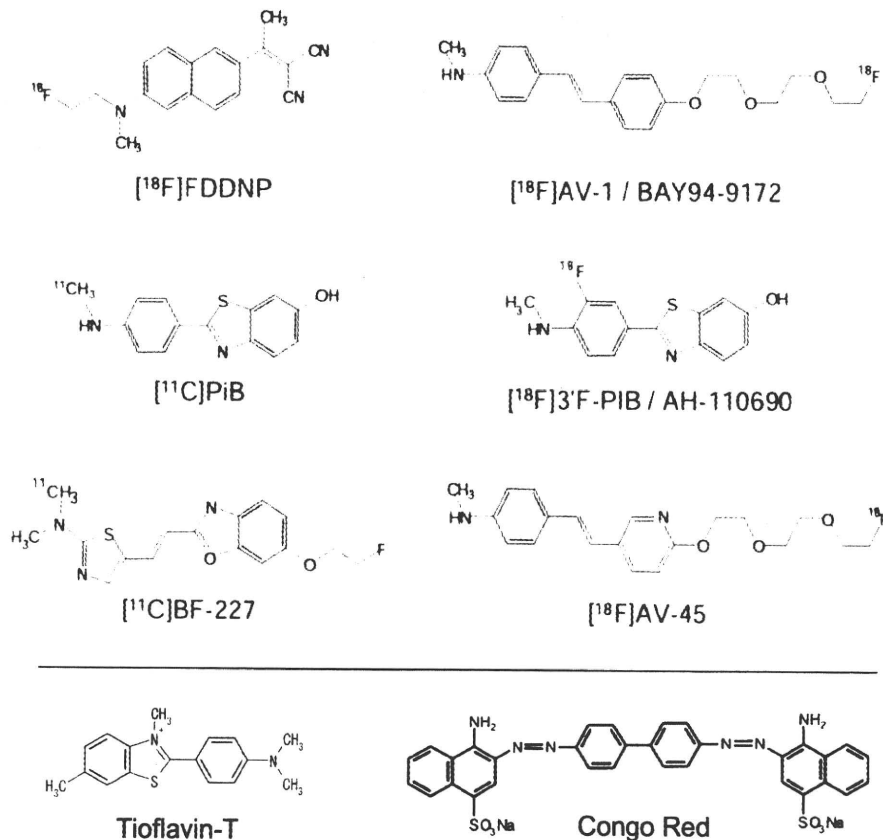


Fig. 1 Structure of representative PET amyloid probes for clinical use. Shown with Congo-Red and tioflavin-T.

や悪い。このため、高度の集積のある症例の診断には差し支えないが、わずかな集積やその変化を検出する感度はやや劣るかも知れない。その意味で、[C-11]PiB は依然としてもっとも優れた感度と集積特異性を持つ診断薬である。また、[C-11] の半減期の短さは、同日に [F-18]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、[F-18] 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 [C-11]PiB の利用価値が減じるものではない。

3. アミロイドイメージングに関する 工学的課題

1) 検出法とプローブ設計

上述のように、PET によるアミロイドイメージングはほぼ実用化が達成されたといってよい状況であるが、よりコストが低く普及性の高いモダリティ、すなわち MRI や SPECT, optical imaging などを利用した検出方法の開発も行われている。また、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、アルファシヌクレイン、TDP43 などが神経系に蓄積して変性を引き起こす異常タンパクとして同定され、種々の疾患との関連が明らかになっている。これら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。

2) 計測法

アミロイドイメージングは、 $A\beta$ に特異的結合能を有するプローブを使用しており、神経受容体結合能を測定すると同様の解析方法を用いる。その前提となるのがプローブの分布を経時的に測定するダイナミック収集である。現在臨床使用されている各社の撮影装置は、ほとんどが 3D モードでダイナミック収集が可能であるが、その定量性や画質は多くの課題を残している。3D 収集では、2D 収集で使用するセプタがないため、視野外に存在する放射能に起因するカウントをソフト的に補正しなければならない。この補正方法は技術的にまだ完成されておらず、定量性のよい画像を得るためには、遮蔽装置を使用するなど姑息的な対策が必要である。とくに PiB の場合は FDG と比べて脳への集積が相対的に少なく、視野外に存在する放射能の影響を強く受ける。このような状況で幅広いダイナミックレンジにおける定量性を確保する

には、さらに技術的な発展が求められている。

従来、少数例を対象とした研究目的の PET の定量計測は house-made の技術でもよかったのだが、診断や治療効果判定に広く用いるためには、どここの施設で検査を受けても同じ結果が得られなければならない。このことを担保するためには、単に薬剤合成や撮影プロトコルを統一するだけでなく、施設間差、装置間差を補正する方法の開発が必要となる。将来的には、装置の仕様に関しても、メーカーの協力を得てより現実の撮影に即した標準化が必要となろう。

3) 解析法

前述のように、アミロイドイメージングの解析には神経受容体結合能測定モデルが使用されているが [6, 7], プローブの結合する $A\beta$ は、きわめて複雑なコンフォメーションをとるとともに、脳内で化学的修飾も受けていると考えられている。そのため、プローブの結合部位はさまざまな結合能を有する物質の複合体であり、PET 画像に反映される動態はそれらを統合的に反映したものとなる。その結合特性が、受容体結合能を評価するモデルでどこまで正確に推定できるかは、まだ明らかにされていない。PET 画像で観察されたプローブの集積、モデルから推定されたパラメータが何を意味しているのか、その臨床的意義も含め、経時的観察や剖検脳との比較によって明らかにしてゆく必要がある。

また、現在使用されている PET アミロイドプローブは、いずれも代謝が比較的早く、個人差がある。とくに極性のある水溶性代謝物が徐々に増加してくる傾向があり、一部は脳内に再入するとともに、血液内に留まる放射能活性は、後期画像で血液量の多い部位に影響を及ぼしてくる。このような現象は病初期における少量の $A\beta$ 沈着を検出しようとする際に、問題となると推測される。このため精度のよい解析方法の開発が求められている。パラメータ推定後も統計画像法の利用や、関心領域設定法、萎縮補正など多くの課題がある。

4. アミロイドイメージングの臨床的意義

1) アルツハイマー病の診断

AD におけるアミロイドイメージング所見は、予想どおり、ほとんどの症例で陽性となる [3]。臨床診断基準を真とした場合の 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。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。このことを裏返すと、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が高く、アミロイドの存在を否定することにより、非 AD 疾患あるいは非 A β 疾患を AD から正確に鑑別することができるのは、アミロイドイメージングのもう一つの利点である。

AD における [C-11]PiB の脳内集積は、前頭葉、楔前部および後部帯状回でとくに高く、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 [8, 9]。この分布は剖検脳の病理学的検索で認められる A β の脳内集積の分布 [10] とおおむね一致しているといわれている。一方、AD 患者の画像で観察される萎縮や血流代謝低下の分布とは必ずしも一致しない。

[C-11]PiB が AD 脳でなぜこのような分布を取るのが、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 β 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) アルツハイマー病の早期診断

AD の早期治療を実現するための対象として、AD の診断基準は満たさず、物忘れ（近時記憶障害）があるものの、日常生活には支障のない、軽度認知障害（MCI）と呼ばれる一群が注目されて

いる。このなかには健常者から AD に移行しつつある人々が含まれていると考えられている。一定の操作的定義で MCI を抽出すると、1 年で 10~15%、最終的に 60~70% が AD に移行するといわれている。この MCI を対象とした [C-11]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おり、AD への移行を示唆する所見として注目されている [9, 11]。多数例による検証が必要であるが、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。

3) 健常者における発症前診断の可能性

健常老年者の剖検脳病理学的検索では、30% 前後で A β 沈着が認められるという報告がある [12]。病理症例ではその後の変化は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、その転帰を実際に見届けることができるようになった。[C-11]PiB-PET でも病理と同様、健常者において 10~30% の陽性者が存在することが報告されている [3, 13, 14]。健常者における [C-11]PiB 集積量とその分布は、陰性者から AD レベル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 β 沈着の分布が同等の意義を持っているのは、さらに検討が必要である。

健常者で AD と区別つかない高度な [C-11]PiB 集積を認める症例が存在することは、A β 沈着

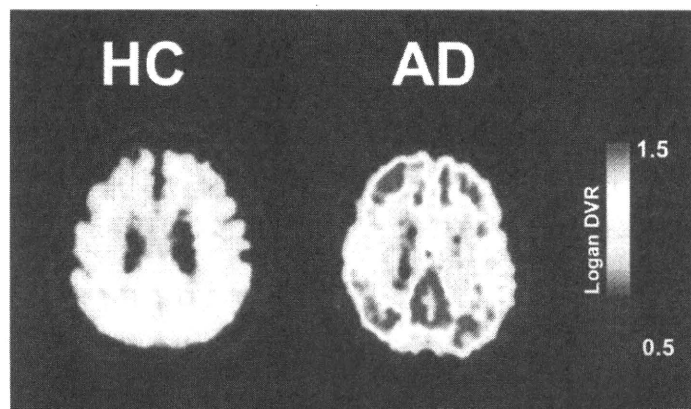


Fig. 2 Amyloid accumulation visualized with [C-11]Pittsburgh compound-B (PiB) and PET. Parametric images of distribution volume ratio (in reference to cerebellar cortex) by Logan graphical analysis in healthy control (HC) and Alzheimer's disease (AD). Marked accumulation of PiB was observed in the neocortices of AD brain.

と AD 発症の因果関係について、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、ただちにアルツハイマー病の臨床診断には結びつかないということである。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。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「健診」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 β 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ゆくと考えられる。このような意味で、各国の ADNI 研究の結果が注目される。

5. おわりに

アミロイドイメージングの概要とその工学的課題、臨床的意義についてアルツハイマー病診断を中心に述べた。A β 沈着を修飾する治療薬の治験成績はこれまでのところ必ずしも芳しくなく、A β 沈着後の神経原線維変化形成や免疫機序のコントロールへと治療薬開発のターゲットの関心が再び移りつつある。しかしアミロイドイメージングは、AD の進展を表す座標軸として、病態解明と根本治療開発に今後も欠かせないものである。また、今後さまざまな疾患において、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。PET という学際的技術が AD という一大疾患の克服に寄与できる貴重な機会であり、医用工学領域からの力強いサポートによる研究の進展が望まれている。

文 献

- [1] Friedland RP, Kalaria R, Berridge M et al: Neuroimaging of vessel amyloid in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* **826**: 242-247, 1997
- [2] 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* **10**: 24-35, 2002
- [3] 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
- [4] 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
- [5] 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* **7**: 129-135, 2008
- [6] 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* **25**: 1528-1547, 2005
- [7] Yaqub M, Tolboom N, Boellaard R et al: Simplified parametric methods for [11C]PIB studies. *Neuroimage* **42**: 76-86, 2008
- [8] 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* **25**: 10598-10606, 2005
- [9] Rowe CC, Ng S, Ackermann U et al: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* **68**: 1718-1725, 2007
- [10] Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82**: 239-259, 1991
- [11] Forsberg A, Engler H, Almkvist O et al: PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* **29**: 1456-1465, 2008
- [12] Price JL, Morris JC: Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **45**: 358-368, 1999
- [13] Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI et al: [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* **67**: 446-452, 2006
- [14] Pike KE, Savage G, Villemagne VL et al: Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* **130**: 2837-2844, 2007



石井賢二 (いしい けんじ)

1985年京都大学医学部卒業。京都大学医学部附属病院、東京都老人医療センターを経て、1990年より東京都老人総合研究所ボジロン医学研究施設勤務。1997~1999年米国立衛生研究所客員科学者。2004年より東京都老人総合研究所附属診療所長、研究副部長。2009年改組により現職。PETの脳神経領域への臨床応用を主なテーマとし、最近では認知症早期診断法の開発に取り組んでいる。日本神経学会、日本核医学会、Society for Neuroscience 会員。

「電子ジャーナルでは Fig. 2 をカラーでご覧いただけます URL:<http://www.jamit.jp>」

* * *