

アミロイドとミクログリアの画像化

島田 斉¹⁾ 樋口 真人²⁾

Hitoshi Shimada

Makoto Higuchi

放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター分子神経イメージング研究グループ 研究員¹⁾, チームリーダー²⁾
千葉大学フロンティアメディカル工学研究開発センター脳機能計測解析研究部門 特別研究員¹⁾

はじめに

現在最も注目を浴びている神経変性疾患の画像診断として、アミロイドイメージングとミクログリアイメージングが挙げられる。

アミロイドイメージングは、アルツハイマー病における特徴的な病理変化である β アミロイド蛋白(A β)の沈着を、沈着部位に集積する放射性プローブを用いてポジトロン断層撮影(positron emission tomography: PET)により可視化する技術である(図1)。現在米国、欧州、オーストラリア、そして我が国で進行中の、アルツハイマー病の進行と治療薬の効果を評価するための画像・バイオマーカーの確立を目的としたAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)においても、アミロイドイメージングが行われており、アルツハイマー病や軽度認知障害におけるA β 沈着の経時的変化の自然史が次第に明らかになりつつある。比較的半減期が長く普及させやすい¹⁸F標識のPETリガンドの開発も進んでおり、各国で臨床試験が実施されていることから、アミロイドイメージングは近い将来、臨床の現場にも登場するものと思われる。

一方、神経変性疾患の病態には、ミクログリアの過剰な活性化と炎症が関与していることが示唆されている¹⁾²⁾。

活性型ミクログリアにおいては末梢性ベンゾジアゼピン受容体(peripheral benzodiazepine receptor: PBR, 別名 translocator protein)が顕著に発現しているが³⁾、PBRに結合するPETリガンドを用いて中枢におけるミクログリアの活性を画像化するミクログリアイメージングも、神経変性疾患の超早期診断を可能にし得るツールとして期待されている。

本稿では神経変性疾患における新しいイメージング手法として注目を集めている、アミロイドと活性型ミクログリアのイメージングについて、特にパーキンソン病(PD)関連疾患における最新の知見を中心に紹介する。

認知症を伴うレビー小体病におけるアミロイドイメージング

認知症を伴うPD(PDD)とレビー小体型認知症(DLB)は、病理学的には広義のレビー小体病として一連のスペクトラムにある。これらの認知症を伴うレビー小体病におけるA β 病理の程度は様々であり、今まで臨床症状との関連は十分には検討されてこなかった。近年になり、認知症を伴うレビー小体病においてアミロイドイメージングを行ったとする報告が散見されるようになり、A β 沈着の頻度やA β 沈着の有無による患者背景の差異などが徐々に明らかになってきている。

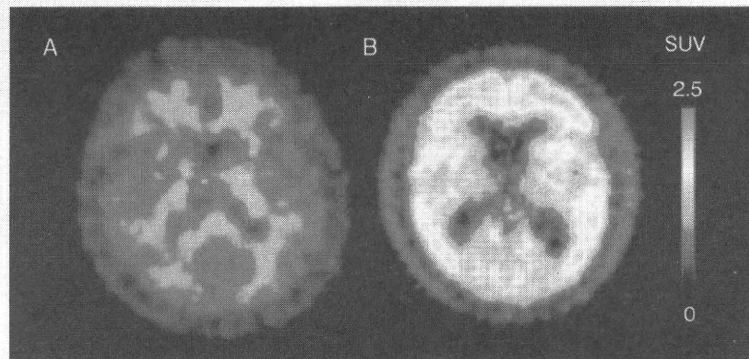


図1 アルツハイマー病におけるアミロイドイメージング

健常対照とアルツハイマー病患者における、代表的な $[^{11}\text{C}]$ PIB-PET の標準摂取率 (standardized uptake value: SUV) 画像を示す ($[^{11}\text{C}]$ PIB は現在世界中で最も広く研究利用されている、アミロイドイメージング用の PET リガンドである)。

A (健常対照): 白質に非特異結合を認めるのみで、大脳皮質には明らかな集積を認めない。
 B (アルツハイマー病): 広範な大脳皮質に異常集積を認める。

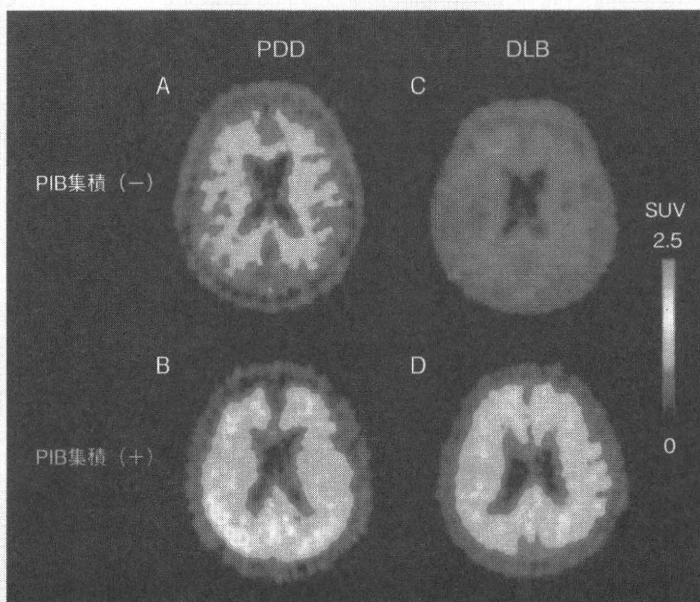


図2 認知症を伴うレビー小体病におけるアミロイドイメージング

認知症を伴う PD (PDD) とレビー小体型認知症 (DLB) のいずれにおいても、アミロイド沈着を認める症例と認めない症例がある。図は上段が PIB 陰性例、下段が PIB 陽性例。

A, B: PDD, C, D: DLB

図2に示すように、PDD, DLBともに $A\beta$ 沈着を認める症例と認めない症例がある。我々の施設では、代表的なアミロイドプローブである $[^{11}\text{C}]$ Pittsburgh Compound-B ($[^{11}\text{C}]$ PIB) を用いて PET を実施しているが、アミロイドイメージングの陽性例 ($A\beta$ 集積を認める症例) は、PDD が29% (2/7)、DLB が70% (7/10) であり、有意差

は認めないものの、DLBの方が PIB 陽性例が多い傾向にあった ($p=0.153$)。他施設からの報告でも、DLB (44~85%)の方が、PDD (17~33%)よりも PIB 陽性例が多いと報告されている^{4) 5)}。また PIB 陽性例の $A\beta$ 沈着の程度は、PIB 陽性のアルツハイマー病と同程度であるが、後頭葉において目立つ傾向があった。

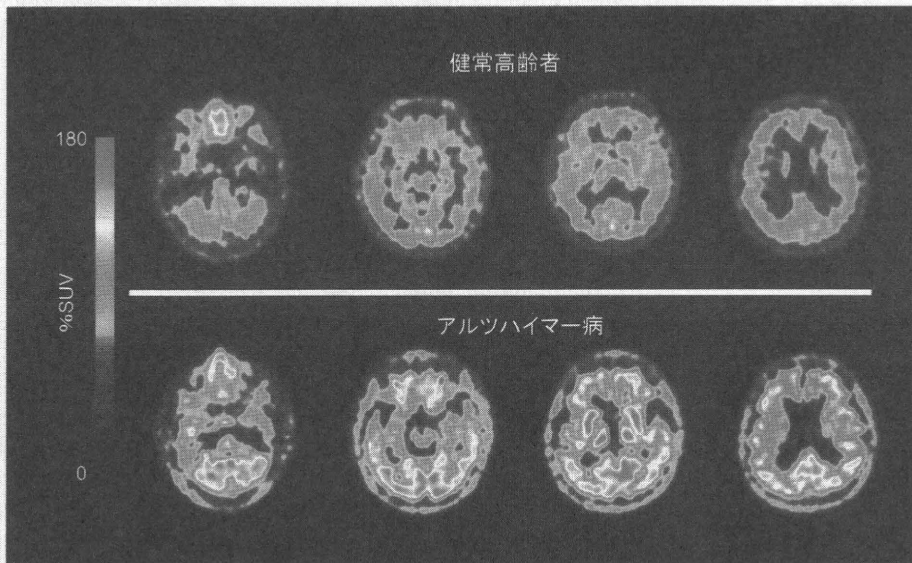


図3 アルツハイマー病におけるミクログリアイメージング

健常高齢者とアルツハイマー病患者における $^{[11C]}$ DAA1106によるミクログリアイメージング。

アルツハイマー病患者においては、広範な大脳皮質、線条体、小脳などにおいて、DAA1106の集積上昇を認める。

(文献7より一部改変引用)

認知症を伴うレビー小体病における PIB 陽性例は PIB 陰性例と比べて、ApoE4保因者が多い、髄液中の A β 42 レベルが低下している、女性が多い、認知機能の簡易的な指標である mini-mental state examination の得点が低値、などの特徴がある⁴⁾。

アルツハイマー病においては、A β を治療の標的とした抗体療法が既に第3相治験まで進んでいるものもあり、我が国でも臨床治験が行われている。認知症を伴うレビー小体病において A β 沈着が神経変性や臨床症状出現に関与するかどうかは未解明であるが、将来的にはアミロイドイメージングによる A β 沈着の有無が、治療戦略を左右する可能性があり得る。

神経変性疾患と ミクログリアイメージング

PBRはミトコンドリア外膜に局在する蛋白で、ミトコンドリア膜透過性遷移型ポアの外側を構成する分子であ

る。ミクログリアや単球系の細胞の活性化に伴い PBR の発現が増加することから、PBRはミクログリア活性化のマーカーとして捉えられており、今までに PBR に特異的に結合する放射性薬剤を用いた活性型ミクログリアの画像化が試みられている。

代表的なミクログリアイメージングの PET トレーサーとして $^{[11C]}$ PK11195があるが⁶⁾、我々は PK11195を上回る脳移行性と PBR への親和性をもつ PET リガンドである $^{[11C]}$ DAA1106を開発し、アルツハイマー病患者の様々な脳領域において、DAA1106の集積上昇がみられることを報告した(図3)⁷⁾。

我々はこの DAA1106を用いて、第17染色体遺伝子に連鎖しパーキンソニズムを伴う家族性前頭側頭葉認知症 (frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: FTDP-17) の未発症タウ蛋白 (microtubule-associated protein tau: MAPT) 遺伝子変異保因者 (未発症保因者) における活性型ミクログリアのイメージングを施行した。未発症保因者においては、前頭葉、後頭葉皮質、後部帯状回などにおいて、 $^{[11C]}$ DAA1106の集積上昇がみられる症例があり、一部の症例では海馬萎縮や線条体のドパミン神経系機能低下も認められた(図4)⁸⁾。

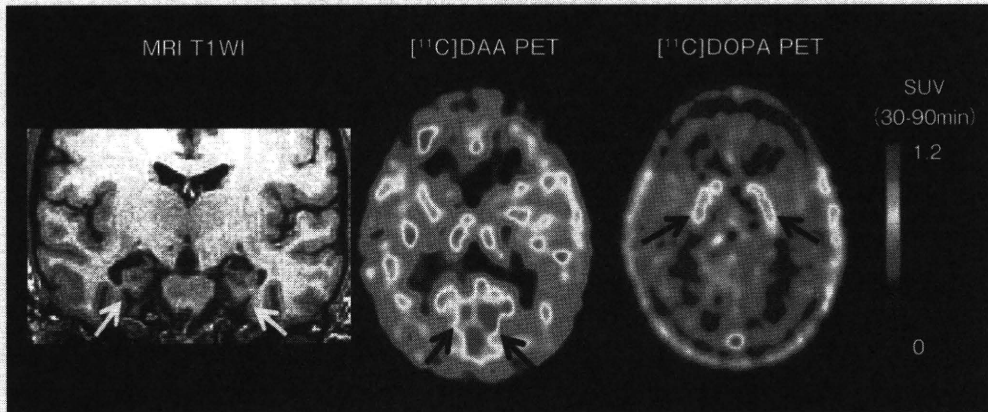


図4 FTDP-17未発症 MAPT 遺伝子変異保因者におけるミクログリアイメージング
 前頭葉、後頭葉皮質、後部帯状回などにおいて、 $[^{11}\text{C}]\text{DAA1106}$ の集積が上昇し、活性型ミクログリアの増加が示唆される。本症例ではMRIで海馬の萎縮が見出され、ドパミン代謝プローブである $[^{11}\text{C}]\text{DOPA}$ を用いたPETでは被殻のドパミン神経系機能低下も認めている。

(文献8より一部改変引用)

$[^{11}\text{C}]\text{DAA1106}$ PETによるミクログリアイメージングにより、未発症保因者における神経障害に関与する炎症反応を捉えられたものと思われる。

おわりに

神経変性疾患におけるアミロイドとミクログリアのPETを用いた画像化について、自験例を交えて紹介した。近年、 $A\beta$ を標的とした抗体療法をはじめとして、様々な神経変性疾患の新規治療法が試みられてきており、一部に近い将来における臨床応用が期待されるものも出現してきている。今後、神経変性疾患の超早期診断や治療効果判定、新規治療法の評価を行う際に患者の層別化を行う場面などにおいても、イメージングの担う役割はますます大きなものになっていくと思われる。

REFERENCES

- 1) Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, et al: Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron* **53**: 337-351, 2007; *Neuron* **54**: 343-344, 2007. Erratum in.
- 2) Yamada T, McGeer EG, Schelper RL, et al: Histological and biochemical pathology in a family with autosomal dominant parkinsonism and dementia. *Neurol Psych Brain Res* **2**: 26-35, 1993
- 3) Banati RB: Visualising microglial activation in vivo. *Glia* **40**: 206-217, 2002
- 4) Maetzler W, Liepelt I, Reimold M, et al: Cortical PIB binding in Lewy body disease is associated with Alzheimer-like characteristics. *Neurobiol Dis* **34**: 107-112, 2009
- 5) Edison P, Rowe CC, Rinne JO, et al: Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**: 1331-1338, 2008
- 6) Camsonne R, Crouzel C, Comar D, et al: Synthesis of N- (^{11}C) methyl, N-(methyl-1 propyl), (chloro-2 phenyl)-1 isoquinoline carboxamide-3 (PK 11195): A new ligand for peripheral benzodiazepine receptors. *J Label Compd Radiopharm* **21**: 985-991, 1984
- 7) Yasuno F, Ota M, Kosaka J, et al: Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in Alzheimer's disease measured by positron emission tomography with $[^{11}\text{C}]\text{DAA1106}$. *Biol Psychiatry* **64**: 835-841, 2008
- 8) Miyoshi M, Shinotoh H, Wszolek ZK, et al: In vivo detection of neuropathologic changes in presymptomatic MAPT mutation carriers: A PET and MRI study. *Parkinsonism Relat Disord* **16**: 404-408, 2010

1. Alzheimer病

6) 画像診断*—PETによる早期および鑑別診断のエビデンスと臨床研究—

● 伊藤健吾** / 加藤隆司**

Key Words : Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, ¹⁸F-FDG PET, amyloid imaging

キーセンテンス

- ・¹⁸F-FDG PETによるAlzheimer病(AD)の鑑別診断の有用性は確立されていると考えられる。
- ・¹⁸F-FDG PETによる軽度認知機能障害(MCI)段階での早期診断は、前向き臨床研究でのエビデンスの確立が待たれる。
- ・アミロイドイメージングの導入によりADの超早期診断の可能性がある。
- ・PETはAD治療薬の臨床治験の精度向上、効率化のため重要な役割を果たすことが期待される。

はじめに

Alzheimer病(AD)は変性性認知症のなかでもっとも頻度の高い疾患であるため、認知症の画像診断においてADの画像診断はもっとも重要な課題である。

ADの臨床診断は基本的に除外診断であり、慢性硬膜下血腫、水頭症など治療可能な認知症をCT, MRIで診断することは現在でも基本である。一方、脳血流SPECT, ¹⁸F-FDG-PET, アミロイドイメージングなど脳機能画像の進歩はADの早期

診断, ADと非AD型認知症(non-AD)の鑑別診断の精度向上に寄与している。早期診断についてはMRIのVBM (voxel-based morphometry)による評価が注目され、臨床応用が進んでいる。

以上のADの画像診断全般については本特集の総論の項において各モダリティ別に詳しく述べられると思うので、本稿では脳機能画像のうち、今後の臨床応用がもっとも期待されている¹⁸F-FDG PETとアミロイドイメージングについて、早期および鑑別診断の成績を紹介するとともに、現状で不足しているエビデンスを確立するために行われている多施設共同の臨床研究について紹介する。

¹⁸F-FDG PET

1. ADとnon-ADの鑑別

変性性認知症として頻度が高く、臨床的に鑑別が重要でありながら画像所見が類似しているADとLewy小体型認知症(DLB)の鑑別では、それぞれの臨床診断基準により診断された症例を対象として評価した4論文^{1)~4)}計309例を集計すると、感度96%, 特異度77%, 正診率92%となり、特異度がやや低いが高正診率は高い。これらの検討では後頭葉視覚野での集積低下を鑑別の指標としている。

また、米国ではADと前頭側頭型認知症(FTD)

* 1. Alzheimer's disease. 6) Diagnostic imaging of Alzheimer's disease—Evidence on the use of PET for early and differential diagnosis and related clinical trials.

** Kengo ITO, M.D., Ph.D. & Takashi KATO, M.D., Ph.D.: 国立長寿医療センター研究所長寿脳科学研究部(〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾36-3); Department of Brain Science and Molecular Imaging, National Institute for Longevity Science, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi 474-8522, Japan.

の鑑別が臨床診断での鑑別が困難な症例という条件付ながらmedicareで保険適用になっている。ADとFTDの鑑別については画像統計解析により評価した2論文¹¹⁵⁾計342例を集計すると、感度99%、特異度66%、正診率88%となり、FTDでありながらADと診断される場合が稀ではなく、やはり特異度が低い。このうち病理組織学的診断の裏づけがある報告では、45例の検診で感度97%、特異度71%、正診率89%である⁵⁾。

実際の臨床の状況により則しているとは判断されるADと脳血管性認知症(VaD)、DLB、FTD、その他の種々の認知機能障害を生じる疾患(進行性核上性麻痺、Creutzfeldt-Jakob病、Parkinson病など)が混在した患者群での検討において、5論文^{6)~10)}計345例を集計すると、感度93%、特異度65%、正診率82%である。これらの中には病理組織学的診断の裏づけのある論文が3編含まれている^{7)~9)}。種々の認知症が混在する状態でも正診率は高いが、やはり偽陽性としてADと診断される場合が稀ではないことに注意する必要がある。

2. ¹⁸F-FDG PETによる軽度認知機能障害段階での早期診断

ADの前段階である軽度認知機能障害(MCI)でも早期のADと同様の所見がみられるものは短期間にADへ進行する可能性が高いといわれている。MCIの段階は、今後、根本治療薬が開発された場合には治療を開始するのに適切な時期と考えられるので、MCIの段階での早期診断の必要性はとくに高い。

¹⁸F-FDG PETによるMCIの段階での早期診断は、MCIからADへの進行を確実に予測できるかどうかということになる。そのため、ADへの進行を確認するため縦断的に追跡調査することが必要である。可能であれば3年程度の追跡期間が望ましいが、これまでの報告では1年から2年程度である^{11)~13)}。3論文^{11)~13)}計115例を集計すると、感度79%、特異度89%、正診率89%である。また、¹⁸F-FDG PETによる評価に加えて、APOE genotypeとの併用するとさらに精度が上がるという報告がある¹¹⁾¹²⁾。追跡期間が短いと追跡期間後にADへ進行する症例が相当数あり、ADの画像所見があっても追跡期間中はMCIにとどまる症例が偽陽

性となって特異度を低くする可能性があるが、これまでの報告では特異度は高い。

MCIを対象とした研究で病理組織学的診断の裏づけを得るのは困難で、いずれの研究でも追跡調査の結果としての臨床診断を基準としている。

3. ¹⁸F-FDG PETによるエビデンスのまとめと臨床研究の必要性

認知症の診断は基本的に臨床診断基準により行われるが、典型的な症状を呈する場合は診断の精度は高く、画像診断の必要性は少ない。しかしながら、実際の臨床で種々の認知症の可能性が考えられる場合には鑑別診断が困難な場合が稀ならずあり、¹⁸F-FDG PETの必要性は高い。ADの鑑別については病理組織学的診断の裏づけのある研究も含めてエビデンスの集積が進んでいる。特異度がやや低いのでAD以外の認知症がADとされる場合があることに注意する必要があるが、全体の診断能は高く、¹⁸F-FDG PETの有用性が確立された領域といえる。このため、日本でも1日も早い保険適用が望まれる。今後、より特異度を高くするためには他の画像(MRI、アミロイドイメージング)あるいはバイオマーカーとの総合的検討が必要と思われる。

¹⁸F-FDG PETによるMCIの段階での早期診断についてこれまでの報告をまとめると、感度79%、特異度89%、正診率89%であり、良好な成績である。しかし、MCIからADへの移行を確認するための観察期間としては1~2年では不十分であり、最低3年の観察期間を設定し、多数例を対象とした前向き臨床研究でのエビデンスの確立が必要と考える。また、MCIを対象とした研究で病理組織学的診断の裏づけを得るのは困難であるため、MCIからADへの移行を確実に診断するためにアミロイドイメージングとの対比が検討されるべきである。

アミロイドイメージング

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

このうち¹¹C-PiB(Pittsburgh compound-B)は、アミロイドプラークの染色に用いられるチオフ

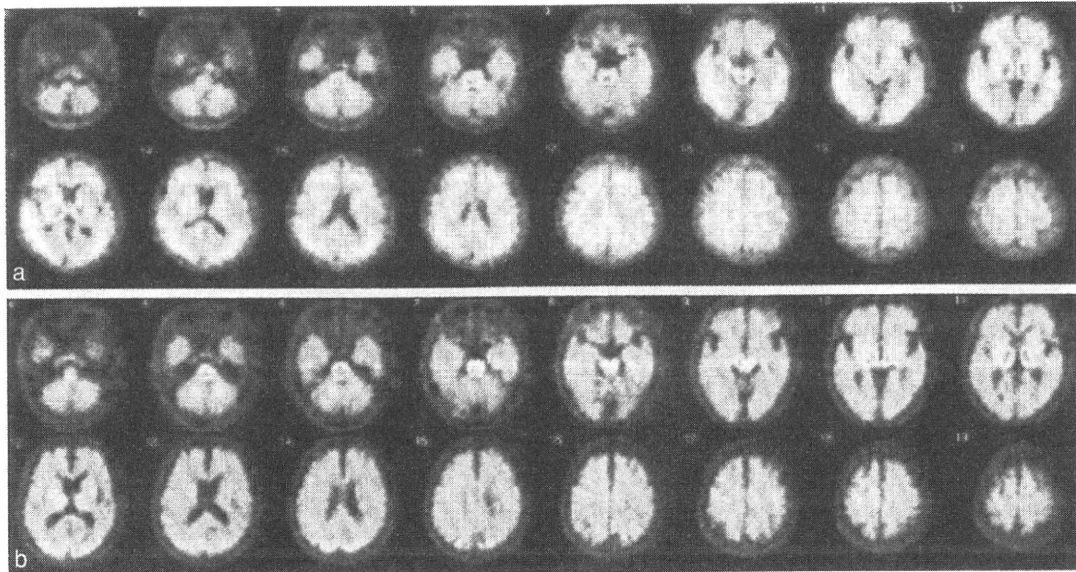


図1 ^{11}C -BF-227 PET横断像

(a)AD患者, (b)健常高齢者. AD患者では皮質の高集積がみられる. 健常高齢者では脳幹, 視床に高集積があり, それ以外の部位でも非特異的な集積がある.

ラビン-Tの誘導体 ^{11}C -6-OH-BTA-1で, ピッツバーグ大学で開発が進められた. ウプサラ大学で最初のヒト臨床PET検査が行われた後, 多数の施設で臨床研究が実施されている. 日本においても, 導入施設は増加しつつある. PiBは, アミロイド病変と正常組織と間で集積のコントラストが高いなど優れた特性をもち, 現時点(2009年)でアミロイドイメージング剤の「事実上の標準」となっている.

^{11}C -BF-227は, BF研究所と東北大学の共同研究によって開発された日本独自のアミロイドイメージング剤である. 図1は, (a)AD患者と(b)健常高齢者における ^{11}C -BF-227 PETの横断像である. 大脳の皮質領域にBF-227が, 健常者と比較してAD患者では, 強く集積している. 健常者においても脳幹, 視床でBF-227が非常に強く集積しているが, これはアミロイドイメージング剤に共通してよく認められる特徴である.

前述のように現時点では, ^{11}C -PiBがアミロイドイメージング剤の「事実上の標準」の位置を確保している. 多数の施設で臨床研究が行われているほか, PiBの集積に関連したさまざまな検討が行われてきた.

^{11}C -PiBはFTDの脳には集積しない. FTDはタウ蛋白が異常集積する変性性認知症である. PiB

はFTDとADを明確に鑑別することができる. 他方, ^{11}C -PiBはDLBの脳にも集積する場合が多いことがわかっている¹⁴⁾. PiB PETではADとDLBを鑑別することはできない. これは, DLBではアミロイドプラーク沈着が合併することが多いことが原因と考えられている.

病理的検討の結果では, PiBは大脳皮質のdense/cored plaquesならびにdiffuse plaquesに結合する¹⁵⁾. この特性から, アミロイド沈着の早期を検出することが可能であり, 正常加齢から進行したADまで, 広い範囲のアミロイド沈着を評価できると予想されている.

50歳以上では健常者の約2割にPiBの高集積が認められるなど¹⁴⁾, 健常高齢者ではかなりの割合でアミロイドプラークの高沈着が生じていることがわかってきた. これは, 将来のAD発症に先行する変化であると可能性がある. またMCI患者では, ADなみにPiBが集積する例と集積が認められない例がある. 前者はADへ移行し, 後者が移行しないことが予想される.

ADの早期診断に関する 前向きコホート研究

1. SEAD-Japan

これまで述べたように ^{18}F -FDG PETによるAD

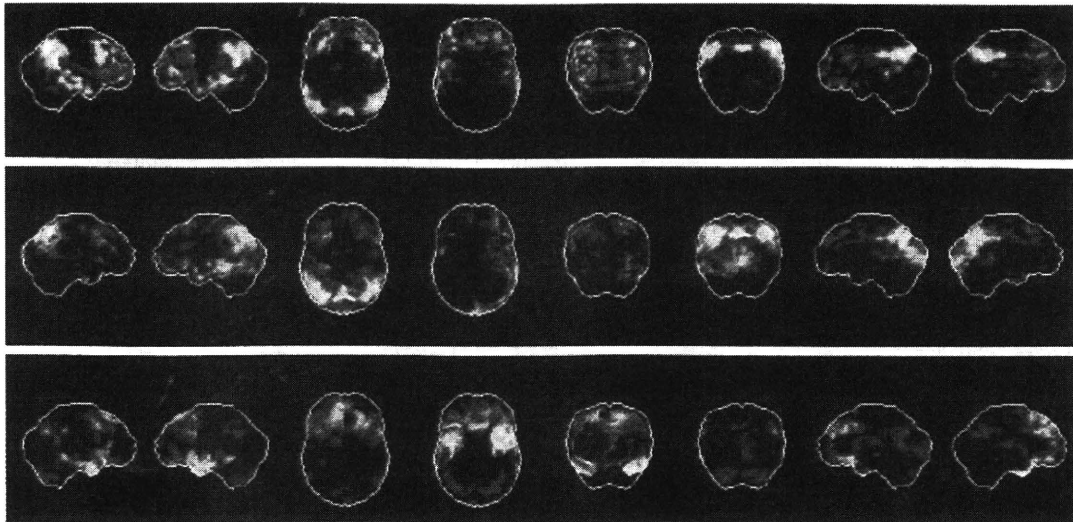


図2 FDG-PETの中央読影の結果に基づいた正常データベースとの群間比較

ADパターン(上図:n=79;69.9%), DLBパターン(中図:n=9;8.0%), FTDパターン(下図:n=5;4.4%)と判定された症例数とその割合およびそれぞれのパターンごとに正常データベースと群間比較を行った結果を示している。

の早期診断は大いに期待されているが、早期診断のエビデンスは不十分で多数例を対象とした前向き臨床研究でのエビデンスの確立が必要と考えられている。

このため、厚生労働科学研究費補助金の長寿科学総合研究事業の一環として「MCIを対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究(SEAD-Japan: Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan)」(主任研究者: 伊藤健吾, <http://square.umin.ac.jp/SEAD-J/>)を2005年度から開始した。

MCIの中でも物忘れを主訴とするamnesic MCIの患者を登録し、登録時に ^{18}F -FDG PET, MRI, 神経心理検査などベースラインのデータを取得する。このうち ^{18}F -FDG PETについては、ADを示唆する画像所見の有無について臨床所見を伏せた状態で判定し記録しておく。登録後3年間の臨床経過観察を行ってこの間のADへの移行例と非移行例を確定し、その結果と登録時の画像所見を照合することにより、 ^{18}F -FDG PETのAD発症の予測診断能を算出することができる。

^{18}F -FDG PETに加えてMRI, 神経心理検査も総合的に評価する内容でプロトコルが構成されている。MRIについては初回登録時と3年間の経過終了時のMRI検査を必須にしている。MRIの評価はVBMによる脳萎縮の定量評価を行う。

最終的に114症例の登録があり、2009年3月末で2年目の追跡調査期間が終了して、現在3年目の追跡調査を行っている。これまでに画像と臨床データの解析から登録された症例群の特徴を明らかにしている。PET画像については中央読影での判定で69.9%がADパターンと判定され、そのほかにDLBパターン8.0%, FTDパターン4.4%であった。図2にはそれぞれのパターンを示した症例をまとめて正常データベースと群間比較を行った結果を示すが、読影結果に合致した特徴的な所見を示している。

厳密な診断基準に基づくMCIの患者コホートを確立し、3年間の追跡調査を完遂することにより ^{18}F -FDG PETのAD発症の予測診断能を中心にエビデンスが明らかになると思われる。

2. J-ADNI

ADの根本治療薬(disease modifying drug)が開発段階にあるが、その治験では次のような問題点がある。従来の臨床症状のみに依拠した評価法では、結果にばらつきが大きく効果判定が不確実なため、AD初期に対応するMCIや軽症ADを対象とする治験は長期間におよび莫大な費用を要する。このため、治療効果の判定には、疾患の本質過程に直結した“surrogate marker”が不可欠である。米国ではこれらの問題を解決することを目的に大規模で包括的な前向き臨床研究が進行中で、2005

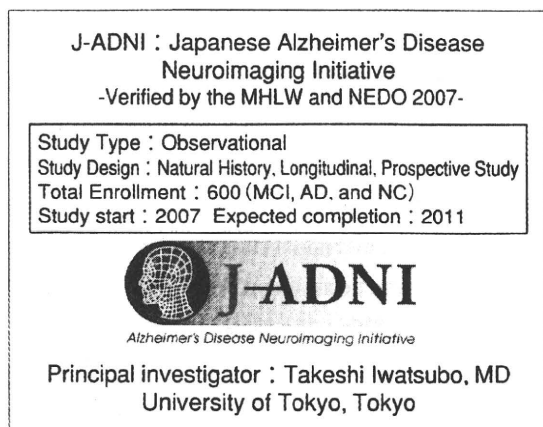


図3 J-ADNIの概要

J-ADNIは健常高齢者、MCI、軽症ADを対象に画像を中心としたADの総合的な評価体系の創出を目的とする多施設共同の前向き長期観察研究である。

年から北米約50施設が参加して、ADNI(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)が始まっている(<http://www.loni.ucla.edu/ADNI>)。この試験は、MCI 400例、AD 200例、正常200例という大規模な症例集積を行って、ADの早期診断のみならず進行評価におけるMRI、PET、生物学的マーカーの有用性を確立することを目的としている。PETについては¹⁸F-FDG PETに加えてPiBによるアミロイドイメージングが途中から追加された。ADNIではADを評価するsurrogate markerとしての画像、生物学的マーカーの標準化を世界的規模で行うことを目指しており、そのためわが国でも、平行して行われる米国、欧州、豪州ADNI研究とともに世界4極共同研究の1極として「AD総合診断体系実用化プロジェクト・全国共同臨床研究Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative(J-ADNI)」(主任研究者：岩坪 威、<http://www.j-adni.org/>)が2007年から開始されることになった(図3)。

J-ADNIでは、MRIを用いた脳容積測定、PETによる機能画像評価などの脳イメージングと、血液・脳脊髄液などのバイオマーカー測定、疾患関連遺伝子の探索、神経心理学的検査を柱に、経時的な評価を施行する。このため、PET、MRIともに半年から1年の間隔で繰り返し検査が行われるのが特徴である。またJ-ADNIでは、当初からPiB(一部BF227)によるアミロイドイメージングが予定されている。これによりMCIからAD

への進行を正確かつ客観的に評価する方法を策定し、disease modifying drugの臨床治験に役立てることを目指す。非ランダム化による、自然経過に関する長期観察研究であり、治療行為は行わない。全国36臨床科が参加して、2008年から症例登録が開始され継続中である。

まとめ

¹⁸F-FDG PETによるAlzheimer病(AD)の鑑別診断の有用性は確立されていると考えられる。早期診断についても¹⁸F-FDG PETは軽度認知機能障害の段階で将来のADへの進展を予測できるとされており、エビデンスの確立に向けて前向き臨床研究が実施されている。一方、アミロイドイメージングの導入によりADの早期診断、とくに発症前、超早期診断を実現できる可能性があるが、今後の検討に待つ部分が多い。PETの有用性についてのエビデンスが集積されることで、PETは今後のAD治療薬の臨床治験の精度向上、効率化のための総合的な評価システムにおいて重要な役割を果たすことが期待される。

謝辞：本稿で紹介した各研究に関係しているすべての方に深謝いたします。

文献

- 1) Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, et al. Multicenter standardized ¹⁸F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med* 2008 ; 49 : 390-8.
- 2) Ishii K, Imamura T, Sasaki M, et al. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998 ; 51 : 125-30.
- 3) Higuchi M, Tashiro M, Arai H, et al. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol* 2000 ; 162 : 247-56.
- 4) Kono AK, Ishii K, Sofue K, et al. Fully automatic differential diagnosis system for dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using FDG-PET and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007 ; 34 : 1490-7.

- 5) Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2007 ; 130 (Pt 10): 2616-35.
- 6) Salmon E, Sadzot B, Maquet P, et al. Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *J Nucl Med* 1994 ; 35 : 391-8.
- 7) Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, et al. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med* 2000 ; 41 : 1920-8.
- 8) Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia : Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001 ; 286 : 2120-7.
- 9) Jagust W, Reed B, Mungas D, et al. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology* 2007 ; 69 : 871-7.
- 10) Herholz K, Adams R, Kessler J, et al. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease with positron emission tomography. *Dementia* 1990 ; 1 : 156-64.
- 11) Mosconi L, Perani D, Sorbi S, et al. MCI conversion to dementia and the APOE genotype : a prediction study with FDG-PET. *Neurology* 2004 ; 63 : 2332-40.
- 12) Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005 ; 46 : 1625-32.
- 13) Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, et al. Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 1728-33.
- 14) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007 ; 68 : 1718-25.
- 15) Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008 ; 131 : 1630-45.

* * *

新薬展望 2011

第Ⅲ部 治療における最近の新薬の位置付け〈薬効別〉～新薬の広場～

診断薬と診断補助薬，診断用機器 ～脳アミロイド診断薬～

石井 賢二*

第Ⅲ部

アミロイドイメージングは、アルツハイマー病における最も早期のイベントと考えられる脳内アミロイドβの沈着を非侵襲的に可視化する画像診断技術であり、この技術の標準化と普及は、アルツハイマー病の病態理解と治療薬開発を推し進める上で欠かすことができない。現在標準となっている¹¹C-Pittsburgh compound-B (PiB) によるpositron emission tomography (PET) 検査は、¹¹Cの半減期がわずか20分で普及に制約があるため、半減期の長い¹⁸Fで標識した診断薬開発が進められている。現在3薬剤が第Ⅲ相試験を実施中であり、近い将来の市販が見込まれている。本稿ではアミロイドイメージング診断薬が認知症診療にどのような影響を与え得るか、これまでの研究開発の流れを踏まえ、現在試験中の薬剤の特徴と、将来の展望について述べる。

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

1 はじめに

各国で高齢化が急速に進む中で、高齢者ほど有病率の高い認知症の克服は切実な社会的要請となっている。国際アルツハイマー病協会 (Alzheimer's disease International) の2010年報告によると¹⁾、全世界における認知症患者は現在3,500万人に達し、今後20年ごとに倍増すると予想されている。2010年における認知症の社会的コストは全世界で6,000億ドルと推定され、今後認知症の増加は高齢化の先行する先進国だけでなく、発展途上国の経済にも重くのしかかると言われている。高齢者における認知症の過半数はアルツハイマー病であると言われているが、アルツハイマー病の分子病理学的理解はこの20数年で急速に進み、アミロイドβの脳内蓄積が最も早期のイベントであるというアミロイドカスケード

仮説が修正をされつつも受け入れられている²⁾。このアミロイド仮説に基づき、脳内アミロイド沈着をコントロールしようとする根本治療薬の開発が精力的に進められており、アルツハイマー病克服への努力がなされている。既にアルツハイマー病を発症した患者を対象としたアミロイド治療薬の治験結果は、有効性は必ずしも明らかではなかったが、アミロイドβの脳内沈着は、発症の10～20年以上前から始まることが知られており、より早期の患者を対象とした治験や、発症予防を目指した介入研究が今後進められると考えられる。

このためには早期アルツハイマー病の病態進展を客観的に示す指標(バイオマーカー)を確立することが重要であり、画像や髄液を用いた診断体系の確立を目指した多施設研究が、米国のAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究を嚆矢として各国で進められてい

*東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所・所長(いしい・けんじ)

新薬展望 2011 第三部 治療における最近の新薬の位置付け(薬効別)～新薬の広場～

る³⁾。その過程でピッツバーグ大学の Klunk と Mathis によって開発された ¹¹C-Pittsburgh compound-B (PiB)⁴⁾ が非侵襲的なアミロイド可視化技術として登場し、ADNI 研究に取り込まれ、アルツハイマー病の最も重要なバイオマーカーとして認識されるようになった。この技術の確立により、これまで死後脳の病理学的検索から類推することしかできなかった疾患の進展を、生きた人を対象に経時的に観察することができるようになった⁵⁾。

2 アミロイドイメージング診断薬の特徴

アミロイドイメージング診断薬として ¹¹C-PiB は既に世界で 50 施設以上、4,000 例以上の症例が蓄積されたと推定されている⁶⁾。多数の臨床研究が報告されており、アミロイドイメージング診断薬としての golden standard と見なされているが、標識に用いられている放射性同位元素 ¹¹C は半減期 20 分の陽電子放出核種であり、院内サイクロトロンと ¹¹C 合成装置を保有する positron emission tomography (PET) 施設においてしか検査を実施することができないという制約がある。わが国でも現在 ¹¹C-PiB による PET 検査を実施できるのは 160 以上ある PET 施設のうち、わずかに 10 数施設に過ぎない。半減期 110 分の ¹⁸F で標識した診断薬が実用化されれば、腫瘍診断に広く用いられている ¹⁸F 標識 fluorodeoxyglucose (FDG) 同様に合成施設から遠隔施設への薬剤配送供給が可能となり、多数の施設でアミロイドイメージングを実施できることになる。将来的な多施設での臨床研究や治験、さらには日常臨床での使用をにらんだ普及のためには、¹⁸F 標識診断薬の実用化が是非とも必要である。また、¹¹C 標識診断薬は自家製造薬であり、品質管理は個々の施設に責任があるのに対し、市販薬となれば、品質管理の面でも標準的な薬剤を容易に使用できることになる。このようなニーズで ¹⁸F 標識アミロイドイメージング診断薬が次々に開発され、臨床治験が進められている。

3 治験状況

アミロイドイメージング診断薬の第Ⅲ相治験の進め方について、2008 年 10 月に米国食品医薬品局 (FDA) で行われた advisory committee meeting で検討された結果、アミロイドイメージングの意義は病理組織検索で行われているアミロイド染色の非侵襲的可視化であり、治験薬の効能評価の基準となる standard of truth (SOT) は何らかの臨床診断あるいは評価指標ではなく、本人の脳病理所見とするべきである、という提言がなされた⁷⁾。その結果、第Ⅲ相試験は剖検の生前同意を得て実施する histopathology study という前例のない形をとることとなり、現在、Bayer Schering 社の ¹⁸F-florbetaben (BAY94-9172 または AV1/ZK)⁸⁾、GE Healthcare 社の ¹⁸F-flutemetamol (GE-067 または AH110690)⁹⁾、Avid 社の ¹⁸F-florbetapir (AV-45)¹⁰⁾ が第Ⅲ相治験を開始した。(表 1)。このうち Bayer Schering 社の第Ⅲ相治験は Global 治験の一部として、わが国でも実施されている。3 剤については、これまで臨床研究や第Ⅱ相治験の結果が論文として発表されているが^{11)~14)}、それらの結果から見ると、3 剤の性質はよく似ており、集積の特性も ¹¹C-PiB の結果とよく一致し、十分な実用性があると期待される。(図 1)^{11) 12) 14)}。Avid 社の AV-45 は既に 30 例を超える剖検対症例を集め、概要が 2010 年 7 月にホノルルで開催された International Conference of Alzheimer's Disease で発表されており¹⁵⁾、他社の先陣を切って米国で申請が行われると予想される。また、アルツハイマー病のバイオマーカー標準化研究 ADNI2 においても AV-45 が採用され、北米ではいち早く普及の土台作り成功している。

4 アルツハイマー病の臨床診断基準との関連

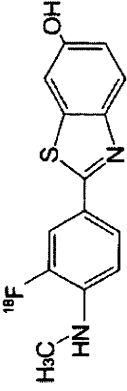
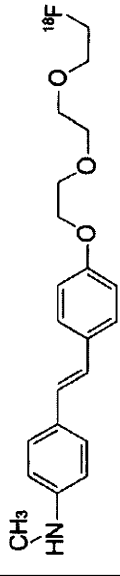
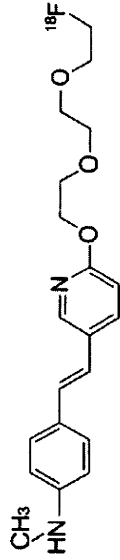
アルツハイマー病の臨床診断には長らく NINCDS-ADRDA (米国国立神経障害・脳卒中研

ADNI : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, PiB : ¹¹C-Pittsburgh compound-B

PET : positron emission tomography, SOT : standard of truth

表1 現在第Ⅲ相試験中のアミロイドイメージング

Flutemetamol は tioflavin-T 誘導体、Florbetaben と Florbetapir は Congo-Red 由来の stilbene 誘導体である。いずれもよく似た集積特性を示す。

治療実施会社	GE Healthcare	Bayer Schering Pharma	Avid Radiopharmaceutical
一般名	Flutemetamol	Florbetaben	Florbetapir
一般薬物名	[¹⁸ F]3'-fluoro-6-hydroxygenzothiazole	trans-4-(N-methyl-amino)-4'-[2-[2-(2-[¹⁸ F]fluoroethoxy)ethoxy]pyridin-3-yl)vinyl]-N-methyl/benzenamine	(E)-4-(2-(6-(2-(2-[¹⁸ F]fluoroethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)vinyl)-N-methyl/benzenamine
コード名	GE-067, [¹⁸ F] AH110690	BAY94-9172, AV1/ZK	AV-45
化学構造式	構造式： 	構造式： 	構造式： 
分子重量	275.3	357.4	359.4
構造的特徴	Tioflavin-T 誘導体	Stilbene 誘導体 (Congo-Red 類似化合物)	Stilbene 誘導体 (Congo-Red 類似化合物)
標識放射性同位元素	¹⁸ F	¹⁸ F	¹⁸ F
放射能半減期	109.8 分	109.8 分	109.8 分
撮像原理 (共通)	診断薬はアルツハイマー病脳に存在する老人斑を構成するアミロイドβに対して特異的結合性を有する。血液中に投与された診断薬は脳内に移行し、アミロイドβが存在すると結合して脳内に留まる。脳内でアミロイドβが沈着しない部位(小脳)を参照領域として集積を比較することにより、脳内のアミロイドβ沈着を検出できる。		
効能 (共通)	脳内アミロイドβの可視化		
想定投与(放射能)量	185MBq	300MBq	370MBq
想定撮影時間	投与後 85 ~ 115 分	投与後 90 ~ 110 分	投与後 50 ~ 60 分
全身放射線量 (有効線量)	6.2 mSv (ED 33.8 μ Sv/MBq)	4.4 mSv (ED 14.67 μ Sv/MBq)	7.1 mSv (ED 19.3 μ Sv/MBq)
体内動態	主として肝胆道系より排泄	主として肝胆道系より排泄	主として肝胆道系より排泄
文献	Koole 2009 J Nucl Med 50:5:818	O'Keefe 2009 J Nucl Med 50 : 2 ; 309	Lin 2010 Nucl Med Biol 37 : 4 ; 497

(文献 8 ~ 14 より筆者作成)



新薬展望 2011 第三部 治療における最近の新薬の位置付け(薬効別) ~新薬の広場~

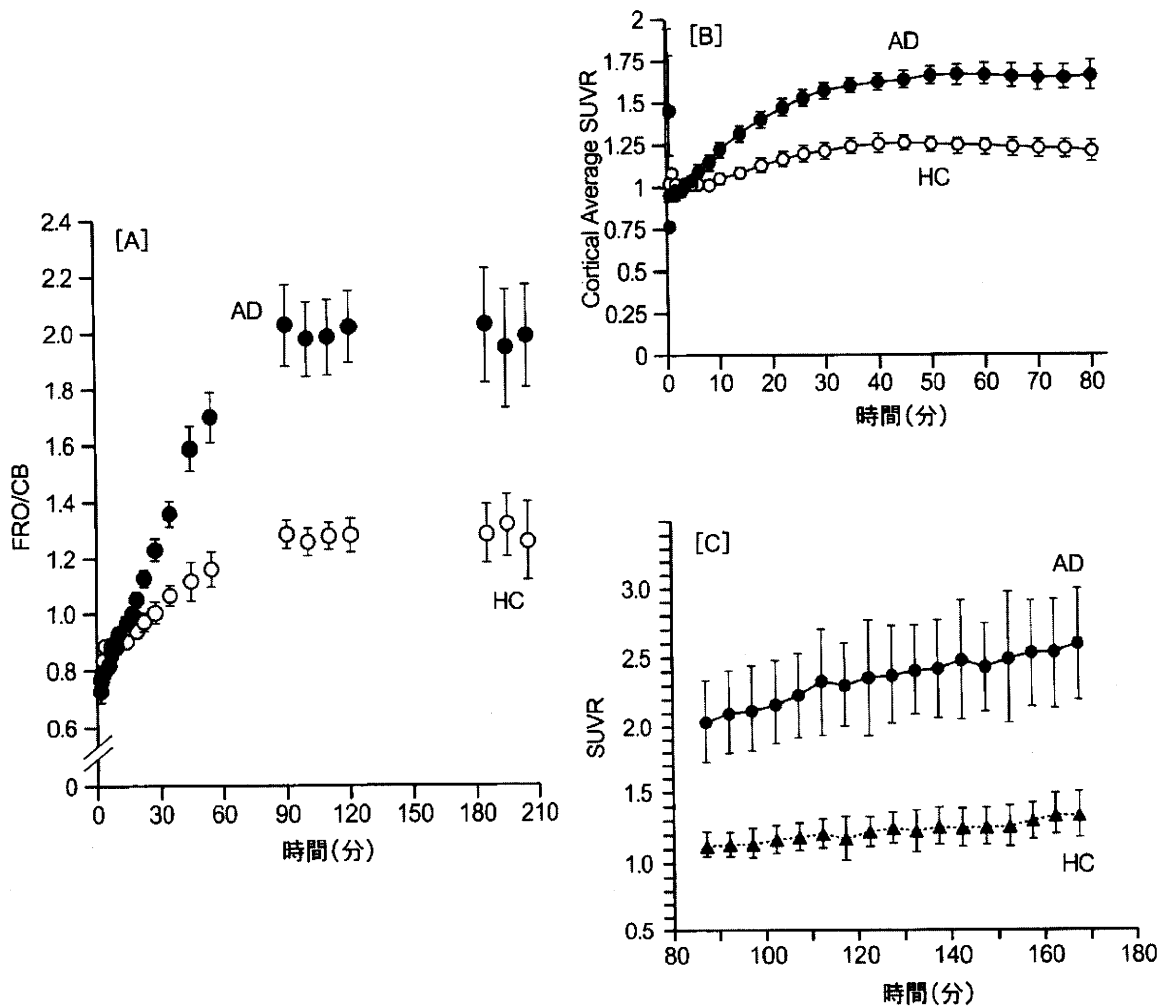


図1 各診断薬の大脳皮質への集積時間経過

各時刻における大脳皮質への集積を小脳皮質への集積に対する比 (SUVR) で示す。平行に達する時間帯やコントラストに多少の相違があるが、いずれの診断薬でもアルツハイマー病 (AD) と健常者 (HC) で明瞭な分離が得られる。

- A: ^{18}F -Florbetaben (BAY94-9172) の前頭葉皮質への集積時間経過。AD 5 例, HC 5 例の平均を示す。¹¹⁾
- B: ^{18}F -Florbetapir (AV-45) の大脳皮質への集積時間経過。AD 11 例, HC 15 例の平均を示す。¹⁴⁾
- C: ^{18}F -Flutemetamol (GE-067) の前頭葉皮質への集積時間経過。AD 8 例, HC 8 例の平均を示す。¹²⁾

(文献 11, 12, 14 より)

研究所とアルツハイマー病・関連障害協会が共同で作成した診断基準)と DSM-IV (米国精神医学会による精神疾患の分類と診断基準 4 版) が広く用いられてきたが、どちらも現在改訂作業中であり、アミロイドイメージングがこれらの臨床診断基準の中に今後取り込まれる見通しとなった^{16) 17)}。このことから、今後の臨床研究や、治験対象者の診断、治験薬の治療効果判定において、アミロイドイメージングが欠かせない診断技術となる。普及

診断薬の登場は、多施設における治験や臨床研究を効率的に実施することを促進し、アルツハイマー病克服への道程を加速化すると期待されている。一方で、アミロイドイメージングはコストの高い検査法であり、一般の診療に広く使われるようになるかどうかはまだ分からない。治療薬の開発状況や、安価で有用なバイオマーカーが開発されるかどうかによるであろう。

5 今後の展望

現在治験が進められている上記3剤は,¹¹C-PiBと比較するといずれも大脳白質への非特異的集積が多く、皮質における少量の集積を検出する感度がやや劣るのではないかと懸念が指摘されている。特に早期例の診断や病態進展の正確な評価にどの程度の診断精度があるのかは、今後のデータを見極める必要がある。現在アストラゼネカ社が開発している¹¹C-AZD2184と¹⁸F-AZD4694は白質への非特異的集積が少なく比較的早期に平衡状態に達することをセールスポイントとしており、初期の少量のアミロイド検出に効果を発揮すると期待されている¹⁸⁾¹⁹⁾。また、¹¹C-PiBや上記3剤はいずれも薬剤の代謝が比較的早く、血液中に水溶性の放射性代謝物が集積してくることは、やはり皮質における少量のアミロイド沈着を検出する上では不利となる性質である。このような短所を克服した第二世代のアミロイドイメージング診断薬が、今後開発される可能性がある。

アミロイドイメージングは脳の変性疾患において蓄積する異常蛋白の集積を直接検出することのできる画期的な技術であったが、同様の考え方で、種々の変性疾患で観察される神経原線維変化を構成するタウ蛋白や、パーキンソン病で観察されるレビー小体を構成する α シヌクレインの存在を可視化することができれば、前頭側頭型認知症やパーキンソン病関連認知症の克服に大きく貢献することができよう。このようなタウイメージング、 α シヌクレインイメージング診断薬の開発が待たれている。また、脳変性疾患では、異常蛋白の蓄積から細胞死に至る過程で、免疫系細胞が賦活されることが知られており、脳内で活性化されたミクログリアに発現する末梢性ベンゾジアゼピン受容体を標識する診断薬により、病態の進展を捉えることができると期待されている。このような診断薬の開発が、今後期待されている。

文献

- 1) Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2010 [online]. <http://www.alz.co.uk/research/worldreport/>.
- 2) Hardy J: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. *J Alzheimers Dis* **9**: 151-153, 2006.
- 3) Weiner MW, et al: The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans. *Alzheimers Dement* **6**: 202-211 (e207), 2010.
- 4) Klunk WE, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* **55**: 306-319, 2004.
- 5) Ishii K: [Amyloid PET in Alzheimer research] (Japanese). *Brain Nerve* **62**: 757-767, 2010.
- 6) Klunk WE, Mathis CA: The future of amyloid-beta imaging: a tale of radionuclides and tracer proliferation. *Curr Opin Neurol* **21**: 683-687, 2008.
- 7) Talan J: Neuroimaging Tracers for AD Detection Not Yet Ready for Prime Time, FDA Panel Advises. *Neurology Today* **8**: 1-8, 2008.
- 8) Bayer Schering. Phase III study of florbetaben (BAY94-9172) [online]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01020838?term=PET+Alzheimer+amyloid&rank=8>.
- 9) GE Healthcare. Phase III study of flutemetamol (GE-067) [online]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01028053?term=PET+Alzheimer+amyloid&rank=24>.
- 10) Avid Radiopharmaceuticals. Phase III study of Florbetapir [online]. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00857415?term=AV-45&rank=4>.
- 11) Rowe CC, et al: Imaging of amyloid β in Alzheimer's disease with ¹⁸F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* **7**: 129-135, 2008.
- 12) Neilissen N, et al: Phase I Study of the Pittsburgh Compound B derivative ¹⁸F-flutemetamol in healthy volunteers and patients with probable Alzheimer disease. *J Nucl Med* **50**: 1251-1259, 2009.
- 13) Vandenberghe R, et al: ¹⁸F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial. *Ann Neurol* **68**: 319-329, 2010.
- 14) Wong DF, et al: *In vivo* imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radio-

新薬展望 2011 第三部 治療における最近の新薬の位置付け〈薬効別〉～新薬の広場～

- ligand ^{18}F -AV-45 (florbetapir F 18). *J Nucl Med* **51** : 913-920, 2010.
- 15) Clark CM, et al : Phase III trial results for the amyloid PET imaging agent Florbetapir F-18 (^{18}F -AV-45) : imaging to histopathologic correlations in an end-of-life human subject study *Alzheimer's & Dementia* **4** : T374-T375, 2010.
- 16) Alzheimer's Association. Recommendations to update diagnostic criteria [online]. http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/.
- 17) 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>.
- 18) Nyberg S, et al : Detection of amyloid in Alzheimer's disease with positron emission tomography using [^{11}C] AZD2184. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **36** : 1859-1863, 2009.
- 19) Juréus A, et al : Characterization of AZD4694, a novel fluorinated $\text{A}\beta$ plaque neuroimaging PET radioligand. *J Neurochem* **114** : 784-794, 2010.

