

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 β アミロイド(A β)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 β 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¹⁾では、無症候期におけるA β 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 β 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¹⁸F-FDDNPは、AD患者において、*in vivo*でA β 蓄積を可視化した最初の実用的診断薬であるが²⁾、この薬剤は感度が低く、さらにA β だけでなく、タウ³⁾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 β に対する感度と選択性の高い¹¹C-PiBが、ピッツバーグ大学のKlunkとMathisにより開発され

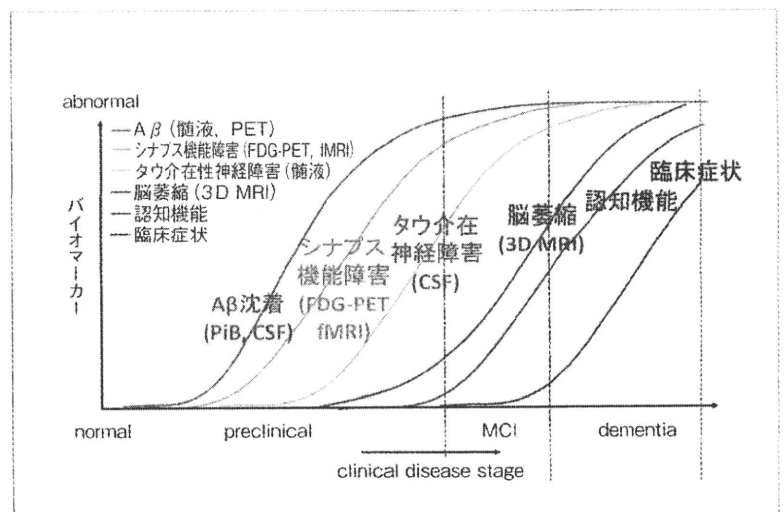


図1 ADの進展におけるバイオマーカーの変化と新しい診断基準案
ADの病態の進展とバイオマーカーの変化を表している。
(参考文献33)より改変)

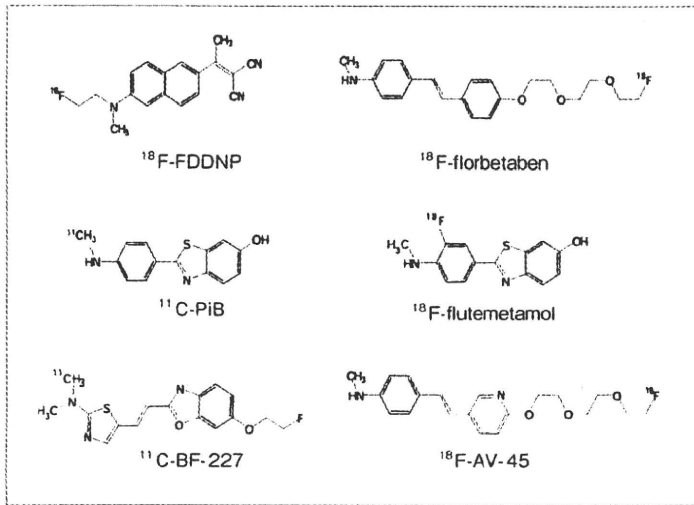


図2 これまで実用化された
主なアミロイドPET診断薬の化学構造
右の3薬剤は現在、第Ⅲ相の治験が実施されている。

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

^{11}C -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。

^{11}C -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 ^{11}C 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ず、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、 ^{11}C -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 ^{18}F で標識したアミロイドPET診断薬が開発されれば、 ^{18}F -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 ^{11}C -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^{1), 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、 ^{11}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A β 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 ^{11}C -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、 ^{11}C -PiB集積量は、平均で見ると、MCI群は健常者群とAD群の中間に位置するが、個々の症例に注目すると、MCI症例の ^{11}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²¹⁾。このことは、A β 沈着がMCIの段階では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索で

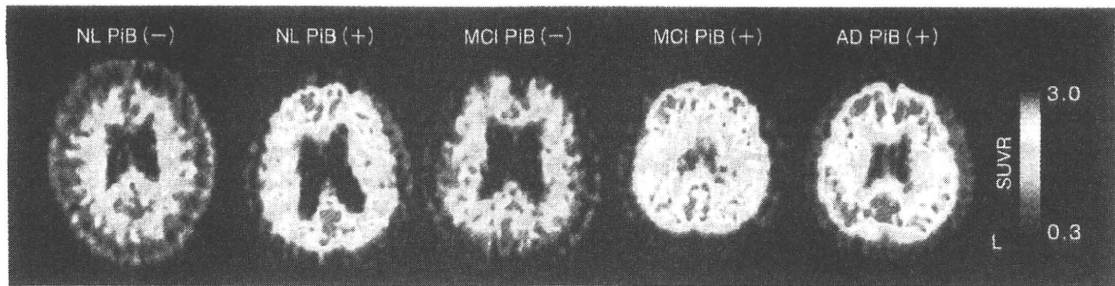


図3 健常高齢者 (NL), 軽度認知障害 (MCI) とアルツハイマー病患者 (AD) における¹¹C-PiB PET画像

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⁾。アポリポプロテイン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じ込める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。

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、Aβ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 non-demented 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) Aizenstein, 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>.

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 (Aβ)

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 (Aβ)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Aβ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 Aβ 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

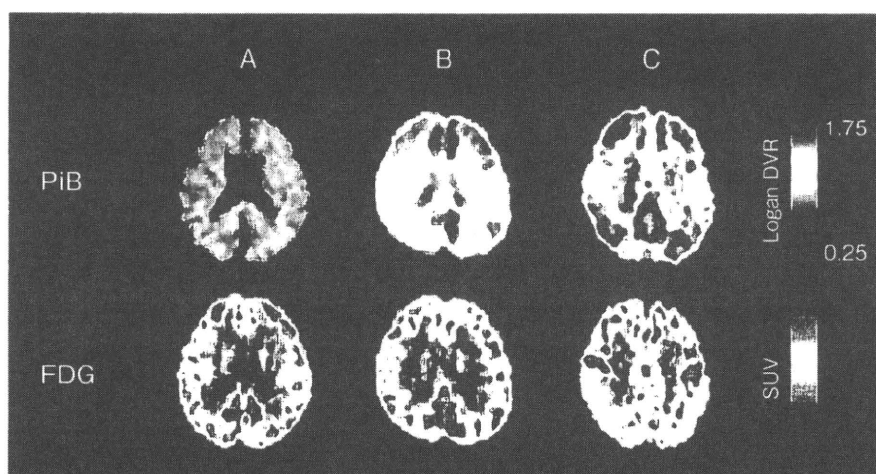


図1 無症候性アミロイド陽性者のアミロイドは何を意味しているのか？(巻頭グラビアページ参照)

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相臨床試験に入っている。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相臨床試験は、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るとよい。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(髄液 $A\beta_{42}$, 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・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

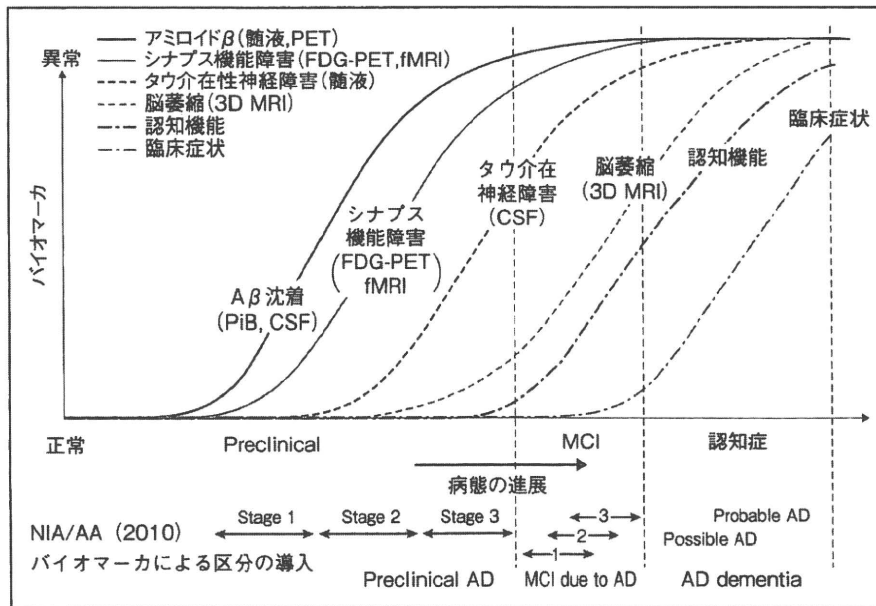


図2 アルツハイマー病の病態の進展とバイオマーカの変化を表す概念図

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 $A\beta_{42}$ 濃度はアミロイド蓄積を示すマーカであり、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 $A\beta_{42}$)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, $A\beta$ 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 の発症予防や最早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。

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 $A\beta$ 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⁾, ^{11}C -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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 沈着を表しているのかが議論されている。

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 との関連では, 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, $A\beta$ 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⁾, $A\beta$ 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⁾。Morris 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, $A\beta$ 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。Foteno 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例の健常老年人(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 集積量とは相関しないが尾状核以外の脳容積とよく相関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人において髄液バイオマーカ(Aβ₄₂、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 ε4 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 Aβ 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 Aβ 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 Aβ

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, 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
 - 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

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 β ($A\beta$) 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¹⁾。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 β ($A\beta$)₁₋₄₂ 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¹⁾。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¹¹C-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¹¹C-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 $A\beta_{1-42}$ 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 $A\beta_{1-42}$ 値を示した(図1)²⁾。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 $A\beta_{1-42}$ 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 $A\beta_{1-42}$ が蓄積したアミロイドに結合し, 低下すると仮説を支持する。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¹⁸F-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¹⁾。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,

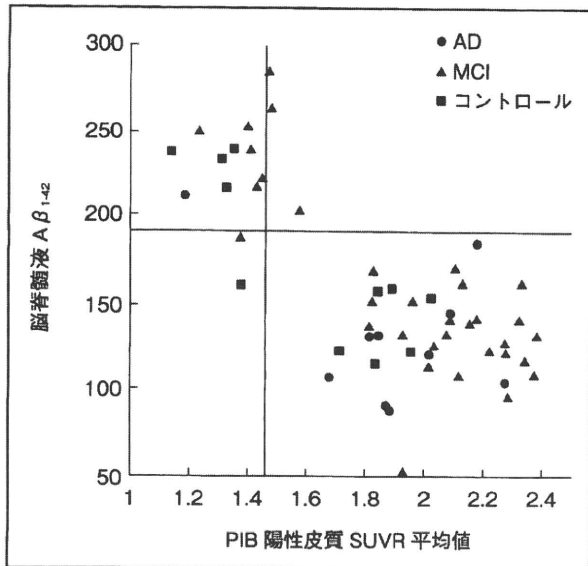


図1 米国 ADNI における PIB アミロイドイメージング (横軸) と脳脊髄液 Aβ₁₋₄₂ (縦軸) の対比 (文献 2) より引用

¹⁸F-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)³⁾。

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

¹¹C-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 ¹¹C-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 カ所、BF-227 は 2 カ所の PET 施設が撮像にあたっており、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、解析にあたっている。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⁴⁾⁵⁾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 ADNI1 は ¹¹C-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、¹⁸F-AV-45 を用いた全被験者の retrospective な検索に着手、さらに ADNI2 でも ¹⁸F-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。¹⁸F 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、¹⁸F 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、¹¹C-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、

特集・アミロイドイメージングをめぐる問題点

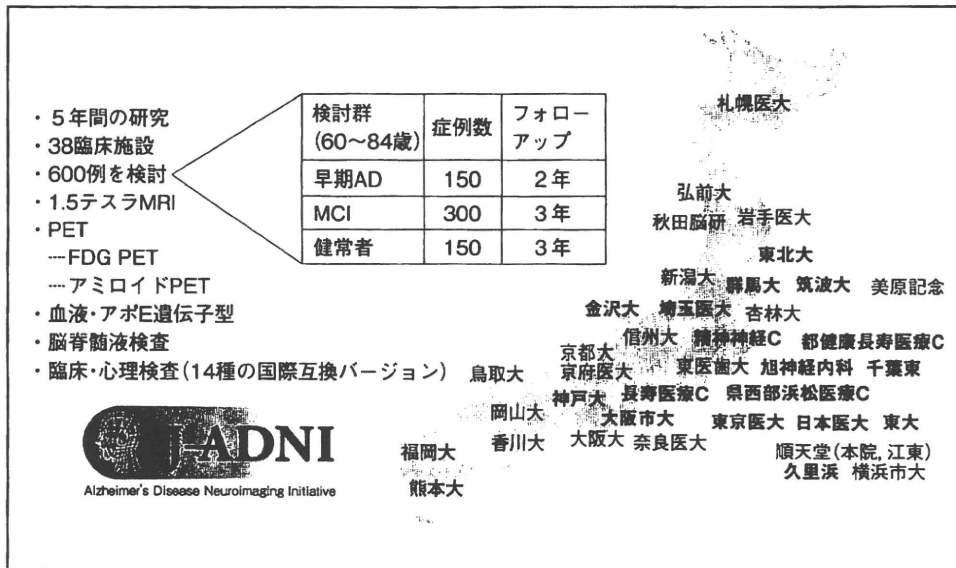


図2 J-ADNI 臨床研究の概要
アミロイドPETの施行されている施設名を太字で表示した。

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、¹⁸F 標識化合物と¹¹C-PIBのいずれを優先して使用するべきかについては、考察の余地が残されよう。

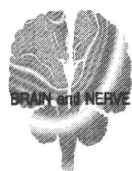
抗アミロイド療法の臨床治験は、現在ADを対象に行われているが、Aβは超早期段階で発症の引き金を引くと考えられることから、MCI、さらには presymptomatic ADにおける予防的治療の可能性が最大の焦点となる。この点において、脳脊髄液 Aβ₁₋₄₂とともに、アミロイドイメージングはアミロイド蓄積の早期検出に有力であり、今後の disease-modifying drug の予防的応用にも重要な役割を果たすであろう。

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 ¹¹C-PIB PET study. *Neurology* 73 : 754-760, 2009



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 β ($A\beta$) 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 ^{11}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¹⁾。本稿では、 ^{11}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ル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 ^{18}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

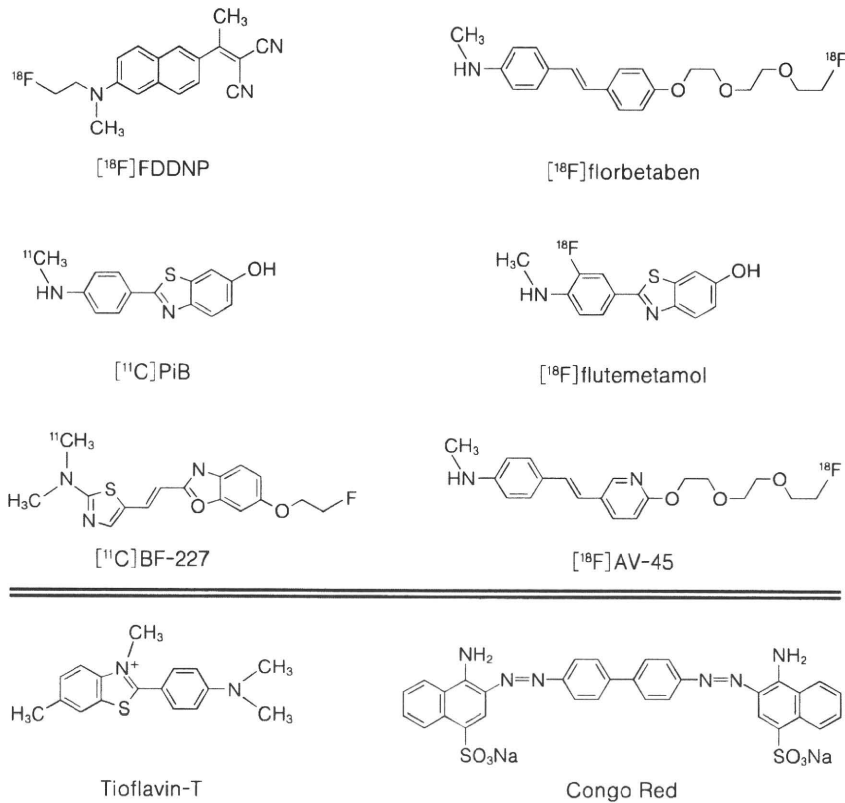


Fig. 1 代表的なアミロイド PET 診断薬

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 $A\beta$ 蓄積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 $A\beta$ だけでなく, タウ³⁾ やプリオンアミロイド^{4,5)} にも集積することが報告されており, アミロイドプローブとしての特異性には問題があることが明らかになった。その後, $A\beta$ に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⁶⁾。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⁷⁾。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^{8,9)}、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。

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¹¹⁾。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 β 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^{8,12)}。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

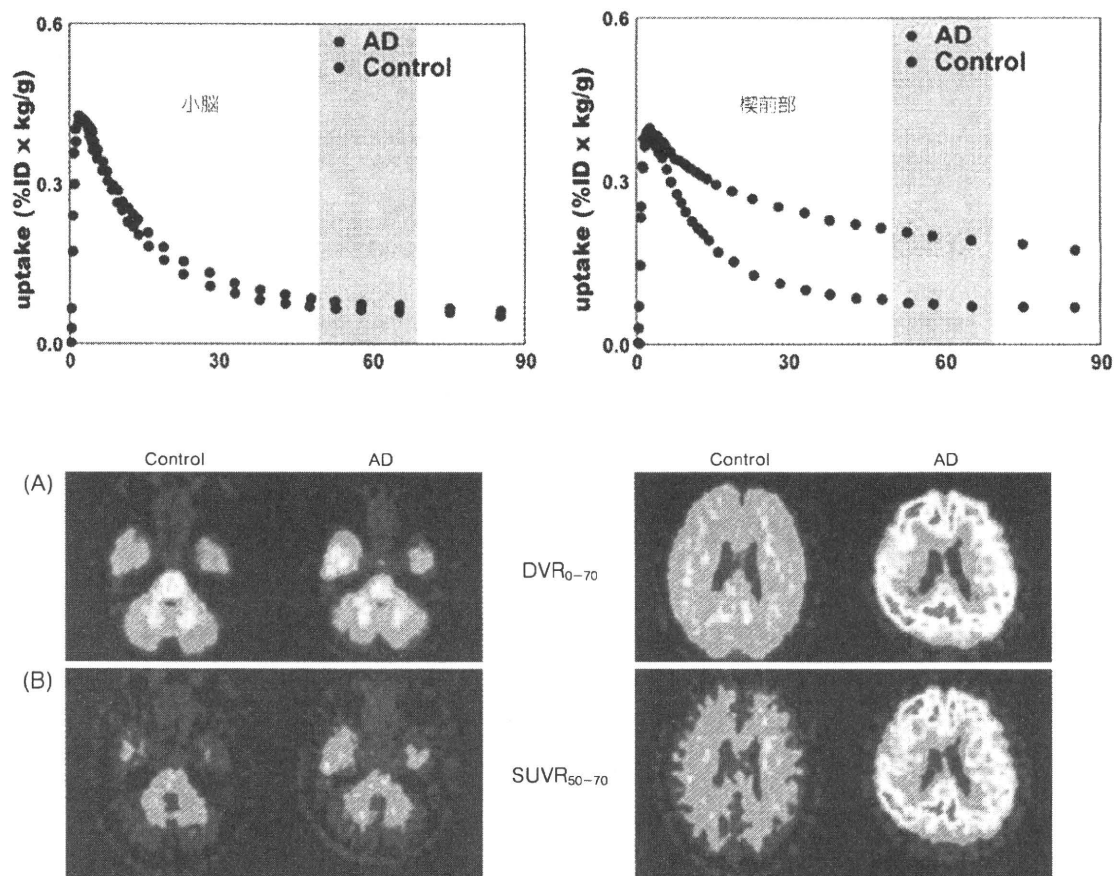


Fig. 2 $[^{11}\text{C}]$ PiB の脳内動態と解析法

$[^{11}\text{C}]$ 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 (SUV_r) 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¹³⁾。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¹⁴⁾。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 : SUV_r) も DVR と良好な相関があることが確かめられており¹⁵⁾、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 SUV_r 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 SUV_r 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 SUV_r 画像の平均画像を Fig. 3 に示す。アミロイド β が蓄積していない健常者における PiB 画像は、DVR、SUV_r 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、SUV_r では灰白質のほうが白

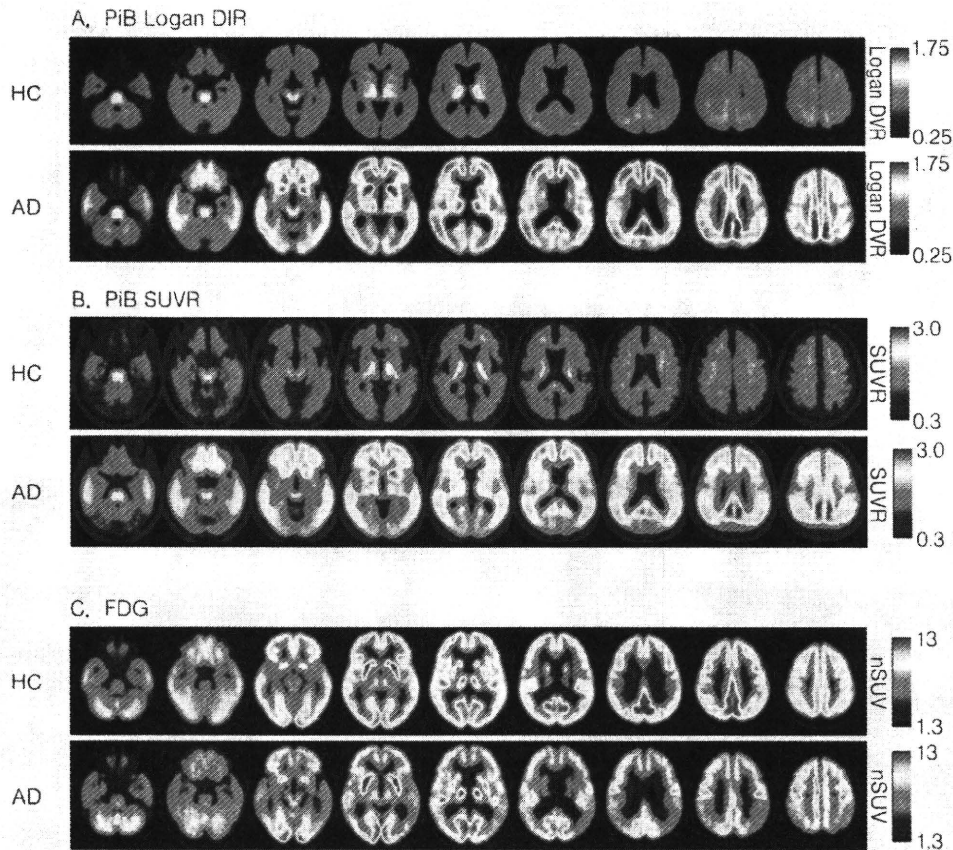


Fig. 3 $[^{11}\text{C}]$ PiB の健常者と AD 患者における典型画像

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。進行すればおむね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, 時間を要する物質の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 β 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 β 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

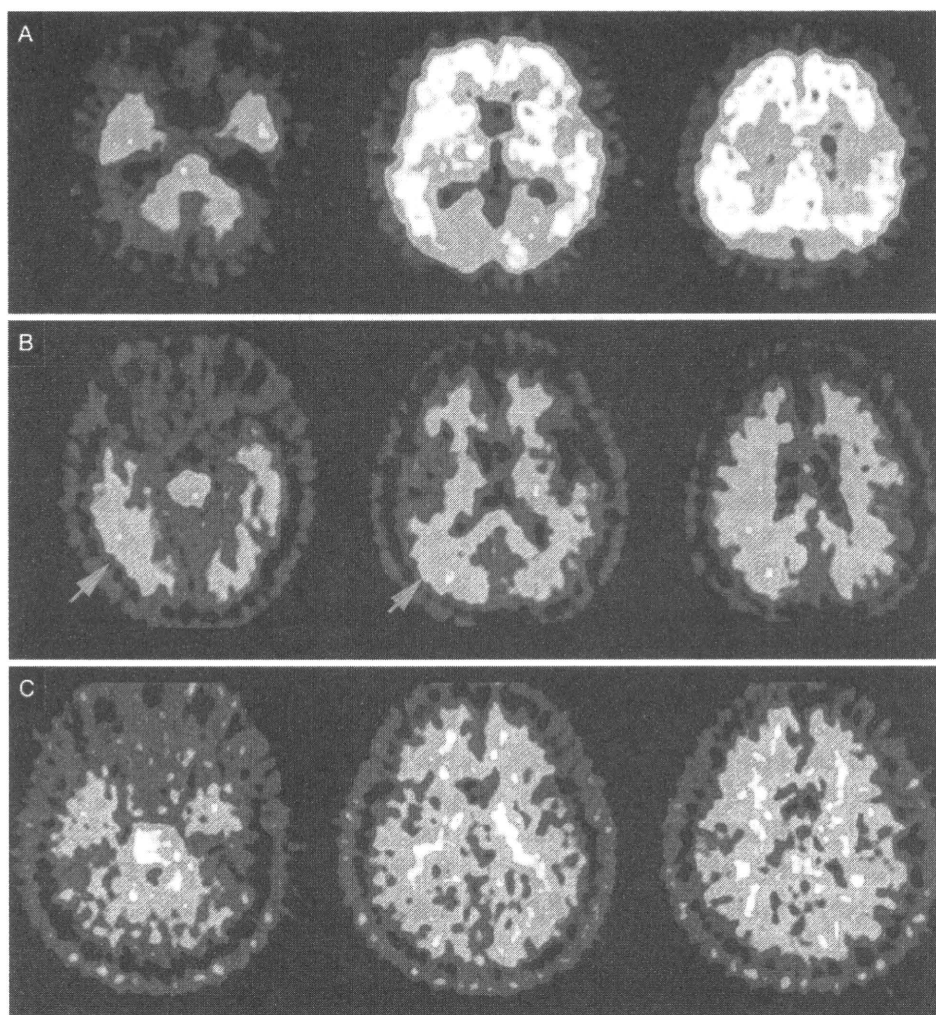


Fig. 4 $[^{11}\text{C}]$ PiB 後期画像の視覚的判定例

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で見られる。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^{6,16-19}。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 β 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