

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

AD における [<sup>11</sup>C] PiB の脳内集積は、前頭葉、楔前部および後部帯状回で特に高く、側頭頭頂葉の外側部、線条体がこれに次ぎ、後頭葉や一次運動感覚野では相対的に低い<sup>6,17,23</sup>。この分布は剖検脳の病理学的検索で認められる A $\beta$  の脳内集積の分布<sup>24</sup>とおおむね一致しているといわれている。家族性 AD である presenilin-1 (PS1) 変異症例ではやや特異な分布を呈し、線条体に高度な集積がある<sup>25</sup>。今後、同一被験者におけるアミロイド PET 画像と剖検脳所見の直接対比によって、その意義がより明確にされていくであろう。

健常者や MCI (mild cognitive impairment) で高度な [<sup>11</sup>C] PiB 集積が認められることから予想されるように、AD における [<sup>11</sup>C] PiB 集積と認知機能の指標、あるいは局所脳糖代謝や脳萎縮との相関は必ずしも明瞭ではない<sup>6,17,19,23,26</sup>。Engler らは AD 患者の 2 年間の追跡結果を報告しているが、[<sup>11</sup>C] PiB 集積に有意な変化は認められなかった。一方、臨床症状と [<sup>18</sup>F] FDG 画像では明らかな進行が認められた<sup>27</sup>。アミロイド PET は臨床症状進展の指標としては適切ではなく、AD 発症前に潜行する A $\beta$  蓄積のイベントを感度よく検出するマーカーとして考えるべきである。

[<sup>11</sup>C] PiB が AD 脳でなぜこのような分布を取るのか、またこの分布と神経障害の分布がなぜ一致しないかについてはまだよくわかっていない。脳の部位による synaptic reserve の違い<sup>28</sup>、default mode network と呼ばれる安静時局所脳活動との関連<sup>29,30</sup>、脳局所における遺伝子発現の違い、soluble A $\beta$  と fibrillar plaque の分布の違い、老人斑と神経原線維変化の分布の違いなどに基づいた仮説の構築が試みられている。

## 2. MCI におけるアミロイド PET

MCI を対象とした [<sup>11</sup>C] PiB 検査は多数報告されているが、多くが 60~70% 程度の陽性率を認めると報告している<sup>15,17,23,26,31-34</sup>。これらの結果で興味深いことは、[<sup>11</sup>C] PiB 集積量は、平均でみると MCI 群は健常者群と AD

群の中間に位置するが、個々の症例に注目すると、MCI 症例の [<sup>11</sup>C] PiB 集積量は、AD と同等レベルか健常者と同等レベルのおおむね 2 群に別れ、その中間は少ないことである<sup>33</sup>。このことは、A $\beta$  沈着が MCI の段階ではプラトーに達していることを示唆している。したがって、アミロイド PET は臨床症状の進展を評価するバイオマーカーとしては適していないと考えられる。MCI におけるアミロイド PET の診断意義については、少数例の追跡研究ではあるが、アミロイド PET 陽性を呈する MCI は高率に AD に移行することが示唆されている<sup>26,31,34</sup>。ADNI 研究ほか、多数例でのデータの蓄積が必要であるが、アミロイド PET は MCI における AD 発症予測に有用である可能性が高く、さらに、将来のアミロイドを標的とした根本治療薬の対象者を抽出する目的に用いることができると考えられる。

## 3. 健常者におけるアミロイド PET

健常老年者の剖検脳病理学的検索では、30%前後で A $\beta$  沈着が認められるという報告があり<sup>35-37</sup>、AD の前駆状態を意味しているのか、発症に至らない「良性」の A $\beta$  蓄積を表しているのかが議論されてきた。病理症例ではその後を推測するしかないが、アミロイド PET の登場によって、その転帰を見届けることが可能となった。健常老年者を対象とした [<sup>11</sup>C] PiB の最初の報告以来、対象年齢や判定基準にもよるが、10~30%の陽性者が存在することが一貫して報告されている<sup>6,17,26,38-42</sup>。また、陽性者は 50 歳代前半より若い被験者にはほとんどみられない<sup>38</sup>。アポリポ蛋白 E 4 型保有者では、非保有者に比べ陽性率が高いことも明らかになり<sup>41</sup>、アミロイド蓄積を促進することにより AD のリスクとなることが示唆された。健常者における [<sup>11</sup>C] PiB 集積量とその分布は陰性者から AD と同等の集積に至る連続的な分布を示しているが、アミロイド PET における健常者所見と、脳病理組織で老年健常者において観察される A $\beta$  沈着の分布が同等の意義を持っているのかは、今後さらに検討が必要である<sup>23</sup>。

## 4. アミロイド PET 陽性健常者の位置づけ

老年健常者において、AD と区別つかない高度な [<sup>11</sup>C] PiB 集積を認める症例が存在することは、A $\beta$  沈着と AD 発症の病態生理学的意義について、また、アミロイド PET の診断的意義について重要な示唆を与えている。それはすなわち、陽性所見であることが直ちに AD の臨床診断には結びつかないことである。現在までの横断的研究では、健常者におけるアミロイド PET 陽性所

見がどの程度 AD の発症を示唆するのか、まだコンセンサスは得られていないが、今後各国の ADNI 研究などの縦断的研究によって明らかにされて行くと考えられる。Fotinos らは、CDR (clinical dementia rating) が 0 の健常者を PiB 陽性群と陰性群に分け脳容積を比較したところ、PiB 陽性者で有意に脳容積が小さいことを見出した<sup>43)</sup>。一方 Driscoll らは、長期縦断追跡者において、PiB 集積量と過去 10 年の脳萎縮率は相関しないことを示した<sup>44)</sup>。これらの一貫しない結果から、アミロイド PET 陽性健常者は必ずしもすべからく AD 発症の方向へ向かって変化しているわけではないが、一部病的プロセスが既に始まっている者を含む、と理解すべきであろう。アミロイド PET 陽性健常者を長期追跡し、AD を発症する者とししない者の違いを検討することにより、AD 発症の危険因子や、保護因子を見出すことができると考えられる。

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

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

## 5. 髄液バイオマーカーとアミロイド PET

[<sup>11</sup>C] PiB 集積は髄液 A $\beta_{1-42}$  濃度と逆相関の関係にあることをワシントン大学のグループが報告し<sup>46)</sup>、その後多くのデータにより追認されている<sup>31,47)</sup>。[<sup>11</sup>C] PiB PET と髄液 A $\beta_{1-42}$  濃度はいずれも AD の早期病態すなわち脳内 A $\beta$  蓄積の進展を表すサロゲートマーカーとして有

望であるが、どちらがより感度が高いかについてはまだ確定していない。Cairns らはわずか 1 例の剖検診断確定例の経過から髄液 A $\beta_{1-42}$  の変化が [<sup>11</sup>C] PiB PET の変化に先行する可能性を示唆しているが<sup>48)</sup>、両検査は同時になされておらず、その可能性を追認するデータはまだ出ていない。ADNI 研究の次のプロジェクトである ADNI II が米国でスタートしたが、ADNI で対象とした MCI よりさらに早期の pre MCI を標的とし、全例でアミロイド PET と髄液バイオマーカーを取得しその有用性を見極めることを目標としており、AD 臨床研究は超早期診断さらには発症予防へと向かって進もうとしている。

## 6. AD 以外の変性疾患におけるアミロイド PET

前頭側頭型認知症<sup>16,23,49,50)</sup> やプリオン病<sup>51)</sup> では AD のような [<sup>11</sup>C] PiB 集積は認められないので、AD と A $\beta$  蓄積の関与しない疾患 (非 A $\beta$  疾患) との鑑別に有用であると考えられる。特に MRI や血流代謝画像では AD との鑑別が困難な症例で、[<sup>11</sup>C] PiB 集積が陰性であれば、ほぼ確実に AD を否定することができるという意味で、アミロイド PET は非 A $\beta$  疾患の早期診断や病態理解にも大いに役立つ。ほかにも臨床診断基準が確立されていない嗜銀顆粒性認知症をはじめとする老年者タウオパチーの診断などへの応用が期待される。

認知機能正常の初期パーキンソン病患者では PiB 集積を認めなかったとの報告<sup>51)</sup> がある。一方、DLB では、AD と類似した分布の集積を認める症例があるが、個人差が大きく、集積のある症例ではより認知機能低下が強い傾向が指摘されている<sup>52-54)</sup>。その他、posterior cortical atrophy<sup>55,56)</sup> や cerebral amyloid angiopathy (CAA)<sup>11)</sup> でも [<sup>11</sup>C] PiB 集積が認められている。このような非 AD 変性疾患や非定型的認知症疾患において、A $\beta$  の沈着が病態の進展にどのように関与しているのか、また、A $\beta$  の沈着があった場合、A $\beta$  を標的とした AD 治療薬の対象となり得るのかなど、今後の検討が必要である。

## 7. アミロイド PET と根本治療薬治験

最初の A $\beta$  に対する能動免疫療法治療薬 AN-1792 では、脳炎の副作用のために治験が中止となった<sup>57)</sup>。この能動免疫治療を受けた患者の死後脳の病理評価では、A $\beta$  病理が減少していたもののタウ病理は変化がなかった<sup>58,59)</sup>。3H 標識 PiB の結合も、能動免疫を受けた患者ではコントロールに比べ減少していた<sup>60)</sup>。こうした事実から、A $\beta$  制御機能を持つ AD 治療薬の効果判定にアミ

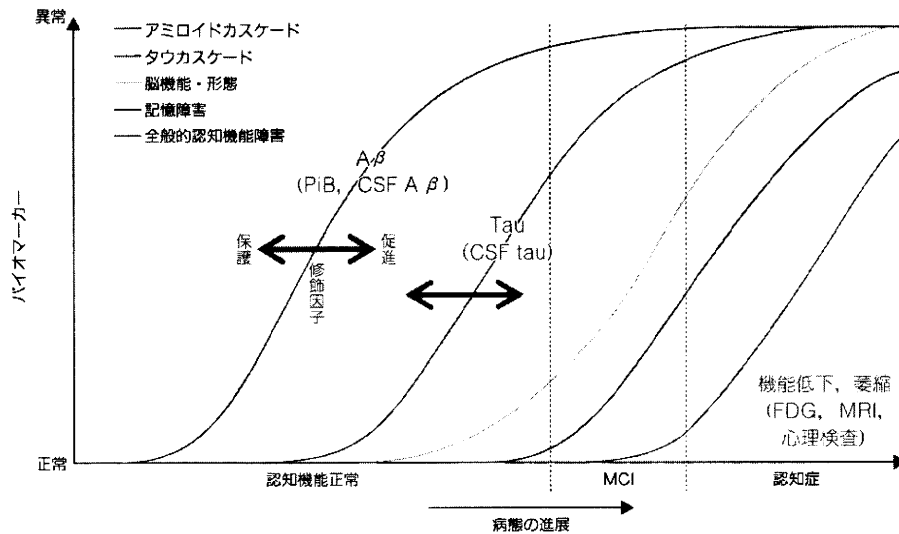


Fig. 5 AD 進展とバイオマーカーの動き

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

ロイド PET を用いることが考えられている。そのためには、AD における  $A\beta$  蓄積の自然経過と、アミロイド PET 自体の再現性を抑えておく必要がある。Jack らは健常者、MCI および AD における  $[^{11}C]$  PiB 集積の経時変化について検討し、集団としてみたとき、1 年間で  $[^{11}C]$  PiB 集積はごくわずかな増加が認められるが、その増加速度はどのグループでもほぼ同等で、脳の部位による違いも認めなかったと報告している<sup>61)</sup>。Lopresti らは  $[^{11}C]$  PiB の再現性は定量解析方法によって異なるが、いずれの方法でも 5~10% 程度であると報告している<sup>15)</sup>。したがって、報告されている再現性のばらつきは 2 倍程度、すなわち 10~20% の変化が治療によって生じれば、アミロイド PET でその効果を十分に捉えることができると推測されていた<sup>60)</sup>。こうした中で、現在わが国でも治験が進行中のモノクローナル抗体抗アミロイド治療薬 bapineuzumab の治療効果判定に  $[^{11}C]$  PiB PET を用いた結果が報告され、実薬群ではプラセボ群に比べアミロイド PET で評価された脳内アミロイド  $\beta$  の有意な減少が示された<sup>62)</sup>。今後はアミロイド修飾薬の治験において、アミロイド PET による薬効メカニズムの評価が求められるようになると思われる。

## 8. 今後の展望

現在  $[^{18}F]$  標識の PiB である flutemetamol<sup>63)</sup>,  $[^{18}F]$  florbetaben<sup>64)</sup>,  $[^{18}F]$  AV-45<sup>65)</sup> が治験第 III 相に入っており、わが国も含めて数年以内の市販を目指している。2008 年秋、米国 FDA のアドバイザリーコミッティーは  $[^{18}F]$  標識アミロイド PET 診断薬の第 III 相治験の進め方について議論し、この診断技術の意義は  $A\beta$  の病理組織診断と同等であり、それゆえ治験における standard truth としては同一人物の脳組織病理所見との対比が必要であるとの見解を示した<sup>66)</sup>。そのため、この治験は剖検脳との対比という前例のない困難な形で進められることになったが、グローバルな治験として極めて短時間に準備され、現在進められている。

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

ローチであると考えられる。

現在、神経変性疾患の多くは蛋白蓄積病としての病態理解が進んでおり、リン酸化タウ、アルファシヌクレイン、TDP43などを標的とした画像診断技術の開発も待たれるところである。このような複数の変性マーカーを手にすることができれば、脳変性疾患の病態治療研究は加速度的に進展するであろう。アミロイドPETは、これに引き続き疾患における分子イメージングを軸とした病態理解、治療薬開発のモデルとして重要な意味を持っている。

### 文 献

- 1) Klunk WE, Mathis CA: The future of amyloid-beta imaging: a tale of radionuclides and tracer proliferation. *Curr Opin Neurol* 21: 683-687, 2008
- 2) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, et al: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 10: 24-35, 2002
- 3) Small GW, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, Bookheimer SY, et al: PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 355: 2652-2663, 2006
- 4) Bresjanac M, Smid LM, Vovko TD, Petric A, Barrio JR, et al: Molecular-imaging probe 2-(1-[6-(2-fluoroethyl)(methyl) amino]-2-naphthyl) ethylidene) malononitrile labels prion plaques *in vitro*. *J Neurosci* 23: 8029-8033, 2003
- 5) Boxer AL, Rabinovici GD, Kepe V, Goldman J, Furst AJ, et al: Amyloid imaging in distinguishing atypical prion disease from Alzheimer disease. *Neurology* 69: 283-290, 2007
- 6) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004
- 7) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, et al: 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl] ethenyl)-6-(2-[fluoro] ethoxy) benzoxazole: a novel PET agent for *in vivo* detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 48: 553-561, 2007
- 8) Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, et al: Post-mortem correlates of *in vivo* PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 131: 1630-1645, 2008
- 9) Fodero-Tavoletti MT, Smith DP, McLean CA, Adlard PA, Barnham KJ, et al: *In vitro* characterization of Pittsburgh compound-B binding to Lewy bodies. *J Neurosci* 27: 10365-10371, 2007
- 10) Ellis KA, Bush AI, Darby D, De Fazio D, Foster J, et al: The Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging: methodology and baseline characteristics of 1112 individuals recruited for a longitudinal study of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 21: 672-687, 2009
- 11) Johnson KA, Gregas M, Becker JA, Kinnecom C, Salat DH, et al: Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 62: 229-234, 2007
- 12) Bacskai BJ, Frosch MP, Freeman SH, Raymond SB, Augustinack JC, et al: Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch Neurol* 64: 431-434, 2007
- 13) Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, Lu X, Hoge JA, et al: Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* 25: 1528-1547, 2005
- 14) Yaqub M, Tolboom N, Boellaard R, van Berckel BN, van Tilburg EW, et al: Simplified parametric methods for [<sup>11</sup>C] PIB studies. *Neuroimage* 42: 76-86, 2008
- 15) Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, Hoge JA, Ziolkowski SK, et al: Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* 46: 1959-1972, 2005
- 16) Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, Racine CA, Mormino EC, et al: <sup>11</sup>C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 68: 1205-1212, 2007
- 17) Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, Weigand SD, Kemp BJ, et al: <sup>11</sup>C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 131: 665-680, 2008
- 18) Ng S, Villemagne VL, Berlangieri S, Lee ST, Cherk M, et al: Visual assessment versus quantitative assessment of <sup>11</sup>C-PIB PET and <sup>18</sup>F-FDG PET for detection of Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 48: 547-552, 2007
- 19) Edison P, Archer HA, Hinz R, Hammers A, Pavese N, et al: Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [<sup>11</sup>C] PIB and [<sup>18</sup>F] FDG PET study. *Neurology* 68: 501-508, 2007
- 20) Leinonen V, Alafuzoff I, Aalto S, Suotunen T, Savolainen S, et al: Assessment of beta-amyloid in a frontal cortical brain biopsy specimen and by positron emission tomography with carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol* 65: 1304-1309, 2008
- 21) Ikonomic MD, Wecker L, Abrahamson EE, Wu J, Counts SE, et al: Cortical alpha7 nicotinic acetylcholine receptor and beta-amyloid levels in early Alzheimer disease. *Arch Neurol* 66: 646-651, 2009

- 22) Klunk WE, Lopresti BJ, Ikonovic MD, Lefterov IM, Koldamova RP, et al: Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-B reflects the amount of amyloid-beta in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain. *J Neurosci* **25**: 10598-10606, 2005
- 23) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, Pike K, et al: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* **68**: 1718-1725, 2007
- 24) Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82**: 239-259, 1991
- 25) Klunk WE, Price JC, Mathis CA, Tsopelas ND, Lopresti BJ, et al: Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. *J Neurosci* **27**: 6174-6184, 2007
- 26) Pike KE, Savage G, Villemagne VL, Ng S, Moss SA, et al: Beta-amyloid imaging and memory in nondemented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* **130**: 2837-2844, 2007
- 27) Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomquist G, Larsson E, et al: Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* **129**: 2856-2866, 2006
- 28) Kemppainen NM, Aalto S, Karrasch M, Nägren K, Savisto N, et al: Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh Compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **63**: 112-118, 2008
- 29) Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, et al: Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci* **29**: 1860-1873, 2009
- 30) Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, O'Brien J, Rentz DM, et al: Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* **63**: 178-188, 2009
- 31) Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, et al: PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* **29**: 1456-1465, 2008
- 32) Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, Rabinovici GD, Baker SL, et al: Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* **132**: 1310-1323, 2009
- 33) Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, Nägren K, Helin S, et al: PET amyloid ligand [<sup>11</sup>C] PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology* **68**: 1603-1606, 2007
- 34) Koivunen J, Pirttilä T, Kemppainen N, Aalto S, Herukka SK, et al: PET amyloid ligand [<sup>11</sup>C] PIB uptake and cerebrospinal fluid beta-amyloid in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* **26**: 378-383, 2008
- 35) Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, Kelly JF, Aggarwal NT, et al: Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* **66**: 1837-1844, 2006
- 36) Price JL, Morris JC: Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **45**: 358-368, 1999
- 37) Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Murray MG, Saunders AM, Mash DC, et al: Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *J Neuropathol Exp Neurol* **57**: 1168-1174, 1998
- 38) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, et al: [<sup>11</sup>C] PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* **67**: 446-452, 2006
- 39) Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, Price JC, Mathis CA, et al: Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* **65**: 1509-1517, 2008
- 40) Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, Rabinovici GD, Baker SL, et al: Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* **132**: 1310-1323, 2009
- 41) Reiman EM, Chen K, Liu X, Bandy D, Yu M, et al: Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**: 6820-6825, 2009
- 42) Villemagne VL, Pike KE, Darby D, Maruff P, Savage G, et al: Abeta deposits in older non-demented individuals with cognitive decline are indicative of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **46**: 1688-1697, 2008
- 43) Fotenos AF, Mintun MA, Snyder AZ, Morris JC, Buckner RL: Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Arch Neurol* **65**: 113-120, 2008
- 44) Driscoll I, Zhou Y, An Y, Sojkova J, Davatzikos C, et al: Lack of association between (11) C-PiB and longitudinal brain atrophy in non-demented older individuals. *Neurobiol Aging*. 2010 [Epub ahead of print]
- 45) Morris JC, Roe CM, Grant EA, Head D, Storandt M, et al: Pittsburgh compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch Neurol* **66**: 1469-1475, 2009
- 46) Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, et al: Inverse relation between *in vivo* amyloid imag-

- ing load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* **59**: 512-519, 2006
- 47) Grimmer T, Riemenschneider M, Förstl H, Henriksen G, Klunk WE, et al: Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biol Psychiatry* **65**: 927-934, 2009
  - 48) Cairns NJ, Ikonomic MD, Benzinger T, Storandt M, Fagan AM, et al: Absence of Pittsburgh Compound B Detection of Cerebral Amyloid Beta in a Patient With Clinical, Cognitive, and Cerebrospinal Fluid Markers of Alzheimer Disease. *Arch Neurol* **66**: 1557-1562, 2009
  - 49) Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, Stangier I, Pernecky R, et al: Imaging of amyloid plaques and cerebral glucose metabolism in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage* **39**: 619-633, 2008
  - 50) Engler H, Santillo AF, Wang SX, Lindau M, Savitcheva I, et al: *In vivo* amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **35**: 100-106, 2008
  - 51) Johansson A, Savitcheva I, Forsberg A, Engler H, Långström B, et al: [<sup>11</sup>C]-PIB imaging in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Parkinsonism Relat Disord* **14**: 345-347, 2008
  - 52) Maetzler W, Reimold M, Liepelt I, Solbach C, Leyhe T, et al: [<sup>11</sup>C] PIB binding in Parkinson's disease dementia. *Neuroimage* **39**: 1027-1033, 2008
  - 53) Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, Becker JA, Locascio JJ, et al: Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology* **71**: 903-910, 2008
  - 54) Edison P, Rowe CC, Rinne JO, Ng S, Ahmed I, et al: Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [<sup>11</sup>C] PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**: 1331-1338, 2008
  - 55) Ng SY, Villemagne VL, Masters CL, Rowe CC: Evaluating atypical dementia syndromes using positron emission tomography with carbon 11 labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol* **64**: 1140-1144, 2007
  - 56) Kambe T, Motoi Y, Ishii K, Hattori N: Carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B accumulation in the occipital cortex in posterior cortical atrophy. *J Neurology*. (in press),
  - 57) Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, et al: Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* **64**: 1553-1562, 2005
  - 58) Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, et al: Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* **9**: 448-452, 2003
  - 59) Masliah E, Hansen L, Adame A, Crews L, Bard F, et al: Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. *Neurology* **64**: 129-131, 2005
  - 60) Mathis CA, Lopresti BJ, Klunk WE: Impact of amyloid imaging on drug development in Alzheimer's disease. *Nucl Med Biol* **34**: 809-822, 2007
  - 61) Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, et al: Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* **132**: 1355-1365, 2009
  - 62) Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, Fox NC, Bullock R, et al: <sup>11</sup>C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol* **9**: 363-372, 2010
  - 63) Nelissen N, Van Laere K, Thurfjell L, Owenius R, Vandenberghe M, et al: Phase 1 study of the Pittsburgh compound B derivative <sup>18</sup>F-flutemetamol in healthy volunteers and patients with probable Alzheimer disease. *J Nucl Med* **50**: 1251-1259, 2009
  - 64) Rowe CC, Ackerman U, Browne W, Mulligan R, Pike KL, et al: Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with <sup>18</sup>F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* **7**: 129-135, 2008
  - 65) Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, Kumar A, Raymond V, et al: *In vivo* imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand <sup>18</sup>F-AV-45 (flobetapir F 18). *J Nucl Med* **51**: 913-920, 2010
  - 66) Talan J: Neuroimaging tracers for AD detection not yet ready for prime time, FDA Panel advises. *Neurology Today* **8**: 1-8, 2008

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



石井 賢二 先生

東京都健康長寿医療センター研究所 附属診療所  
石井 賢二

### 1. はじめに

総務省統計局が発表したわが国の65歳以上の老年者人口は2009年9月の時点で2869万人(総人口の22.5%)となった。これに伴いわが国における認知症患者は、軽症者も含めると200万人を越えると推定されている。今後75歳以上の後期高齢者が著しく増加すると予想される中で、認知症患者数も加速度的な増加が見込まれており、その対策は危急の社会的要請である。認知症には種々の原因があるが、アルツハイマー病はその過半数を占めており、アルツハイマー病の克服が認知症制圧の最重要課題である。こうした中、ここ数十年のアルツハイマー病の病態に関する分子生物学的研究の進歩はめざましく、アミロイド $\beta$ (以下、 $A\beta$ )の蓄積がアルツハイマー病の最も上流に位置する病因であると考えられる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、アルツハイマー病の克服が現実の目標として見えるようになってきたことは朗報である。

### 2. アミロイド仮説とアミロイドイメージング

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

がアルツハイマー病治療の最終目標となる(Fig.1)。

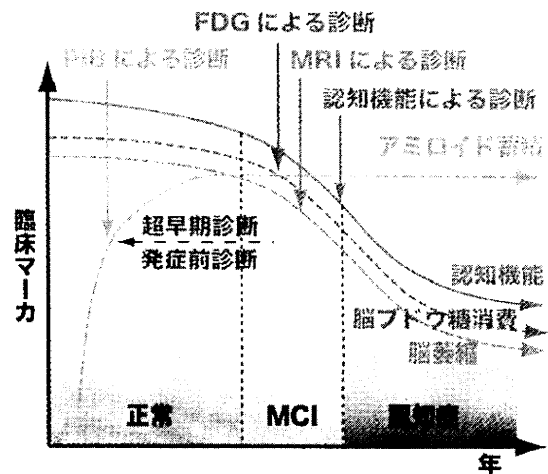


Fig.1 アルツハイマー病の進展と画像診断

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

アミロイドイメージングはアルツハイマー病の脳に蓄積する $A\beta$ の存在を非侵襲的に画像化する検査法である。この検査に用いる診断薬の開発は、従来から病理診断でアミロイド組織染色に用いられていたコンゴレッドやチオフラビンTを親化合物として、 $A\beta$ に対する特異的結合性を有し、かつ血液脳関門を容易に通過する性質を持つ類似化合物をスクリーニングする方法で行われた。既にいくつかの薬剤が提案され臨床使用されている(Fig.2)。これらのうち、Pittsburgh大学で開発された $[^{11}C]PiB$ が集積感度の高さと選択性で最も優れた性質を示し、これまでに世界の40以上の施設で臨床研究が実施され、3000例以上の症例が蓄積されたと言われている。Fig.3に自験症例を示す<sup>2)</sup>。 $[^{11}C]PiB$ は半減期20分の放射性薬剤であるため、サイクロト

ロンと合成装置を備えたPET施設で自家製造・管理による検査を行う必要があり、実施できる施設は限られてしまう。そのため、今後の根本治療薬導入もにらみ、より半減期の長い $^{18}\text{F}$ で標識した製剤の市販に向けた製品化開発が進められている。

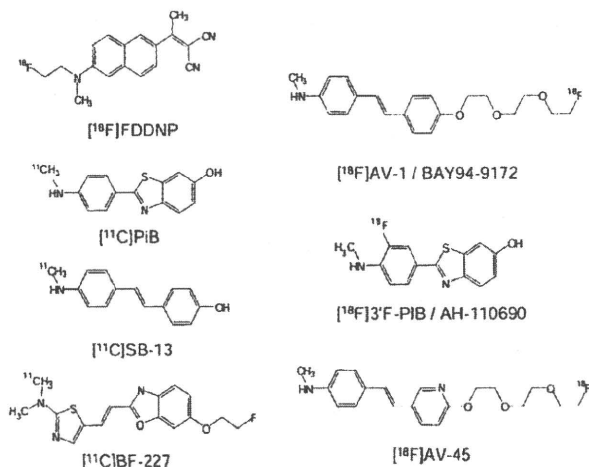


Fig.2 代表的なアミロイドイメージング用PET製剤  
いずれもコンゴローッドやチオフラビンTの類似化合物である。  
右側の $^{18}\text{F}$ で標識された3剤が現在市販を目指して臨床治験が進行中である。

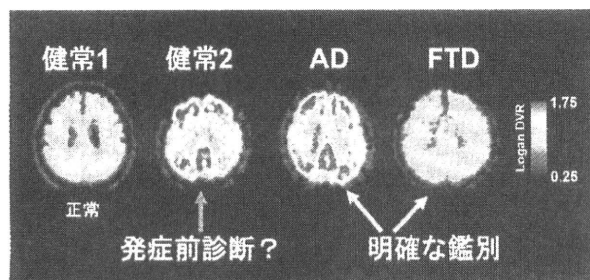


Fig.3  $^{11}\text{C}$  PiB-PETの自験画像  
左より健常者1は $^{11}\text{C}$  PiB集積なし。健常者2は $^{11}\text{C}$  PiB集積を認めるが、認知機能は正常。将来アルツハイマー病を発症するかどうか判断できるエビデンスはまだなく、今後の追跡研究で明らかにしなければならない。アルツハイマー病(AD)では $^{11}\text{C}$  PiB集積がみられ、前頭側頭型認知症(FTD)では集積がみられない。 $^{11}\text{C}$  PiB集積がなければADの可能性はほぼ否定できると考えられている。

### 3. ADNI 研究

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

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

### 4. World Wide ADNI と J-ADNI

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

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

Fig.4 J-ADNI研究組織



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

Fig.5 J-ADNI Study Design

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

\*は<sup>11</sup>C]PiB-PET&FDG-PET実施施設

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

Table 1-2 J-ADNI PET 検査実施施設 (24施設)

## 5. J-ADNI の特徴

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

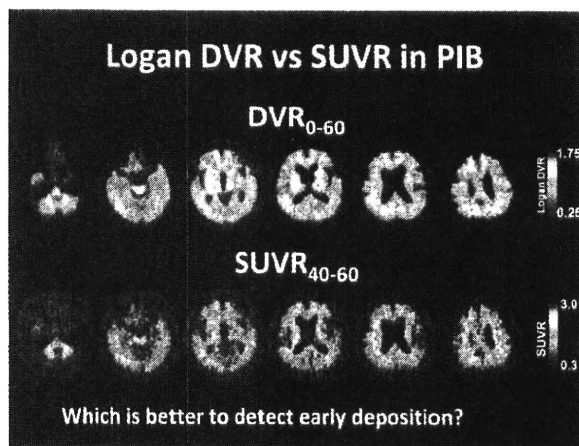


Fig.6 <sup>11</sup>C]PiBのデータ収集解析法による画像の違い

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

## 6. わが国の画像関連企業への期待

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

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

\*印はPET検査にエントリーする臨床施設, 自施設で実施するとは限らない

Table 1-1 J-ADNI 臨床施設 (36施設)

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

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

Table 2 日本のアミロイドイメージング実施施設 (2009年2月)

## 7. 今後の展望

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

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

## 8. おわりに

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

### 参考文献

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

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

|                  |  |
|------------------|--|
| 21700BZZ00450000 | X線CT組合せ型ボジトロンCT装置<br>[全身用ボジトロンCT装置SET-3000GCTシリーズ] |
| 21500BZZ00747000 | 核医学診断用ボジトロンCT装置<br>[全身用ボジトロンCT装置SET-3000Gシリーズ]     |
| 21500BZZ00748000 | 核医学診断用ボジトロンCT装置<br>[全身用ボジトロンCT装置SET-3000Bシリーズ]     |
| 20600BZZ00277000 | 核医学診断用ボジトロンCT装置<br>[全身用ボジトロンECT装置SET-2000Wシリーズ]    |

## アミロイドとミクログリアの画像化

島田 斉<sup>1)</sup> 樋口 真人<sup>2)</sup>  
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<sup>1)</sup>, チームリーダー<sup>2)</sup>  
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<sup>1)</sup>

### 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 $\beta$ アミロイド蛋白(A $\beta$ )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 $\beta$ 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<sup>18</sup>F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。

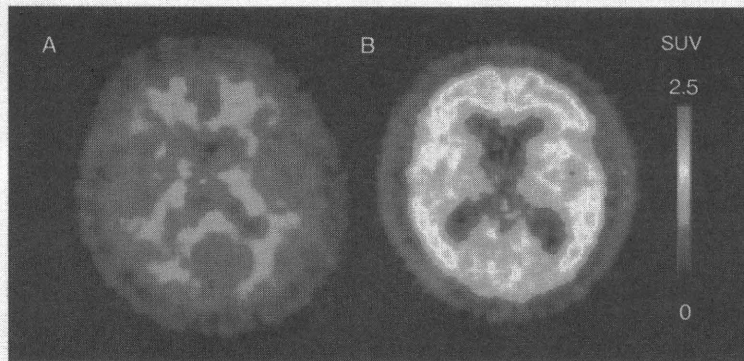
一方、神経変性疾患の病態には、ミクログリアの過剰な活性化と炎症が関与していることが示唆されている<sup>1) 2)</sup>。

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<sup>3)</sup>, 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。

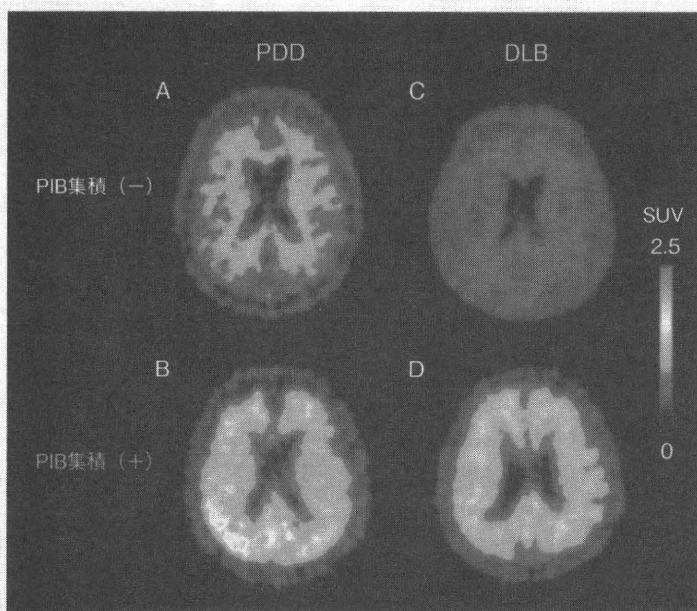
本稿では神経変性疾患における新しいイメージング手法として注目を集めている、アミロイドと活性型ミクログリアのイメージングについて、特にパーキンソン病(PD)関連疾患における最新の知見を中心に紹介する。

### 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 $\beta$ 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 $\beta$ 沈着の頻度やA $\beta$ 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。



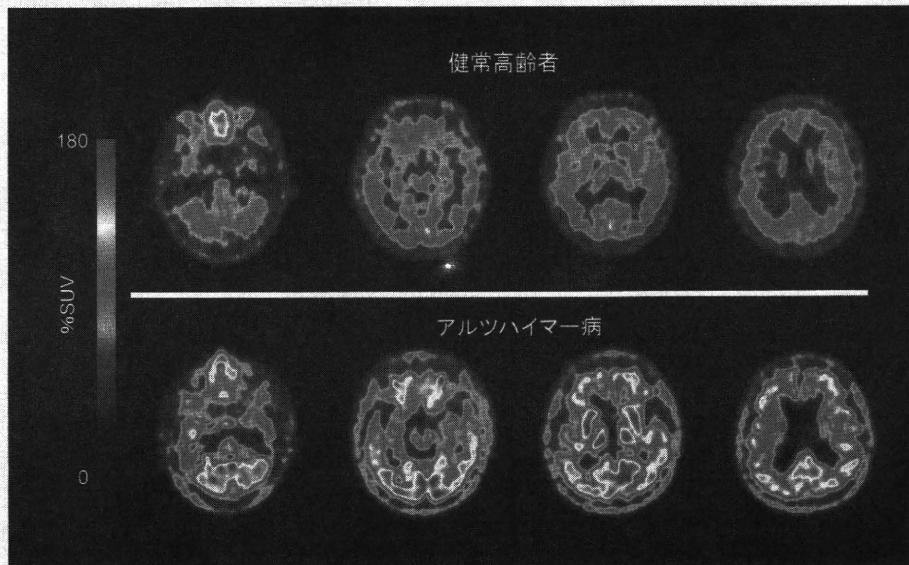
**図1 アルツハイマー病におけるアミロイドイメージング**  
 健常対照とアルツハイマー病患者における、代表的な  $[^{11}\text{C}]$  PIB-PET の標準摂取率 (standardized uptake value : SUV) 画像を示す ( $[^{11}\text{C}]$  PIB は現在世界中で最も広く研究利用されている、アミロイドイメージング用の PET リガンドである)。  
 A (健常対照) : 白質に非特異結合を認めるのみで、大脳皮質には明らかな集積を認めない。  
 B (アルツハイマー病) : 広範な大脳皮質に異常集積を認める。



**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<sup>4) 5)</sup>。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マイ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<sup>[11C]</sup>DAA1106によるマイ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 Aβ42 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<sup>4)</sup>。

アルツハイマー病においては、Aβ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 Aβ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 Aβ沈着の有無が、治療戦略を左右する可能性があり得る。

る。マイ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 はマイ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マイクログリアの画像化が試みられている。

代表的なマイクログリアイメージングの PET トレーサーとして<sup>[11C]</sup>PK11195があるが<sup>6)</sup>、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<sup>[11C]</sup>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)<sup>7)</sup>。

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ン症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) における活性型マイ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、<sup>[11C]</sup>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)<sup>8)</sup>。

## 神経変性疾患と マイ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

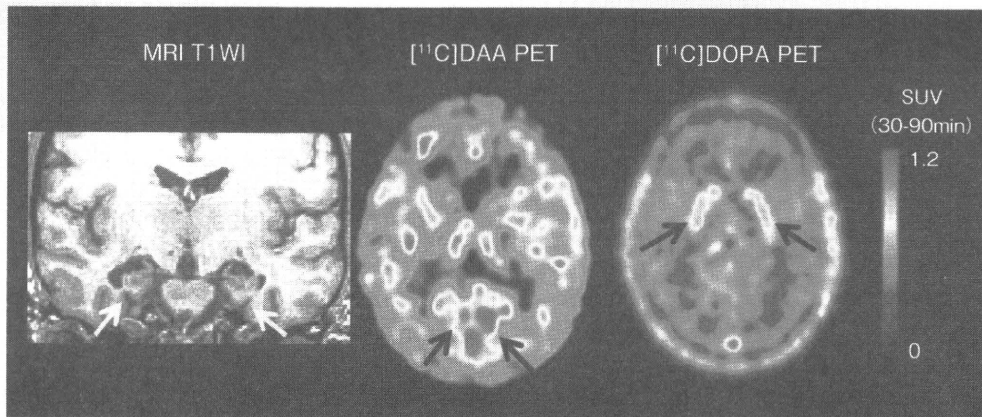


図4 FTDP-17未発症 MAPT 遺伝子変異保因者におけるミクログリアイメージング

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- ( $^{11}\text{C}$ ) methyl, N- (methyl-1 propyl), (chloro-2 phenyl)-1 isouquinoline 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, <sup>18</sup>F-FDG PET, amyloid imaging

### キーセンテンス

- ・<sup>18</sup>F-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。
- ・<sup>18</sup>F-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, <sup>18</sup>F-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<sup>18</sup>F-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。

### <sup>18</sup>F-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<sup>1)~4)</sup>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<sup>115)</sup>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例の検討で感度97%、特異度71%、正診率89%である<sup>9)</sup>。

実際の臨床の状況により則していると判断される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<sup>6)-10)</sup>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<sup>7)-9)</sup>。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. <sup>18</sup>F-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。

<sup>18</sup>F-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<sup>11)-13)</sup>。3論文<sup>11)-13)</sup>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、<sup>18</sup>F-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<sup>11)12)</sup>。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. <sup>18</sup>F-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、<sup>18</sup>F-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、<sup>18</sup>F-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。

<sup>18</sup>F-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、<sup>11</sup>C-PiB、<sup>11</sup>C-BF-227、<sup>11</sup>C-SB-13、<sup>18</sup>F-FDDNP、<sup>18</sup>F-BAY94-9172(<sup>18</sup>F-AV-1/ZK)、<sup>18</sup>F-AV-45、<sup>18</sup>F-AH<sup>11</sup>0690、<sup>18</sup>F-FACTなどがある。

このうち<sup>11</sup>C-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



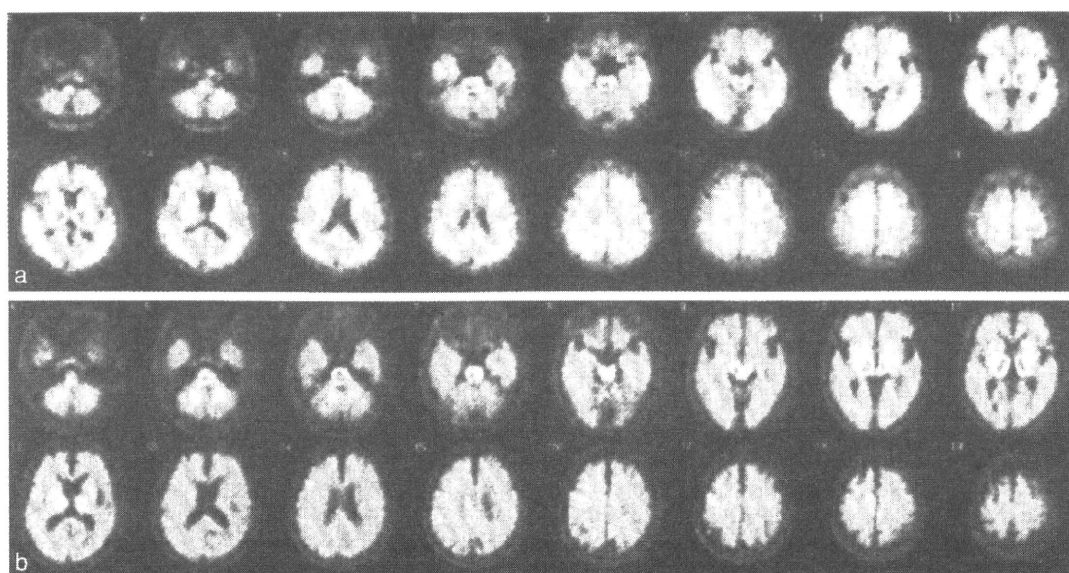


図1  $^{11}\text{C}$ -BF-227 PET横断像

(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 $^{11}\text{C}$ -6-0H-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.

$^{11}\text{C}$ -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 $^{11}\text{C}$ -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,  $^{11}\text{C}$ -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.

$^{11}\text{C}$ -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,  $^{11}\text{C}$ -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<sup>14)</sup>. 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<sup>15)</sup>. 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<sup>14)</sup>, 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 $^{18}\text{F}$ -FDG PETによるAD

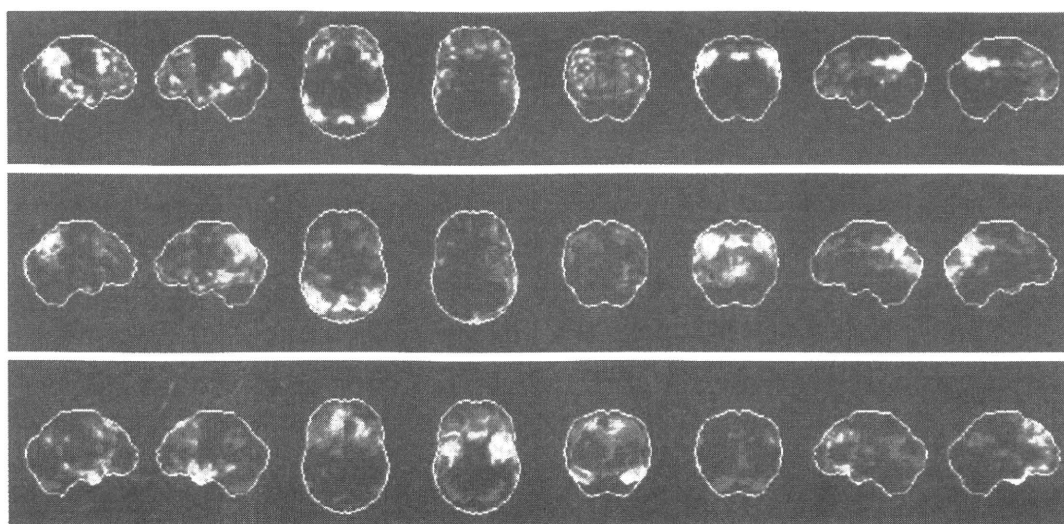


図2 FDG-PETの中央読影の結果に基づいた正常データベースとの群間比較

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 $^{18}\text{F}$ -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 $^{18}\text{F}$ -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， $^{18}\text{F}$ -FDG PETのAD発症の予測診断能を算出することができる。

$^{18}\text{F}$ -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 $^{18}\text{F}$ -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

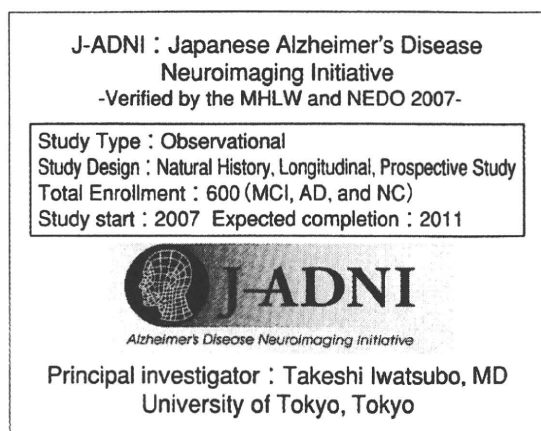


図3 J-ADNIの概要

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<sup>18</sup>F-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.jadni.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

<sup>18</sup>F-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<sup>18</sup>F-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の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 <sup>18</sup>F-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.

\* \* \*