

診断

アミロイドイメー  
ジングの進歩

篠 遠 仁

はじめに

2002年に Shoghi-Jadid K<sup>ら</sup>が<sup>1)</sup>  $^{11}\text{C}$ -FDDNPを用いたPET研究を報告し、続いて2004年に Klein<sup>ら</sup>が<sup>2)</sup>  $^{11}\text{C}$ -PIBを用いたPET研究を報告し、アミロイドイメーシングの時代が幕を開けた。この技術は、ヒトの脳内のアミロイドβ蛋白の蓄積を見ることができる技術であり、アルツハイマー病 (AD) の診断を大きく変えようとしている。

ここではアミロイドイメーシングの進歩について述べ、MRIによる早期AD診断支援システムとしてわが国で広く応用されているアイエ

アミロイドβ蛋白の産生を阻害するβ-およびγ-セクレターゼの阻害薬、アミロイドβ蛋白の凝集を阻害する薬物、蓄積したアミロイドβ蛋白を取り除く治療法として抗体療法、ワクチン療法などの開発が進められている。こうした状況から、アミロイドイメーシングにはADの超早期診断法と抗アミロイド療法とのモニター法としての2つの大きな有用性があると考えられる。

アミロイドイメーシング剤は、アミロイドの染色剤が基本構造となっており、これを血液脳関門を通りやすいように変えてアイソトープで標識した化合物である。これまで多くのアミロイドイメーシング剤が開発されてきたが、このうちヒツバーク大学で開発した $^{11}\text{C}$ -PIBはアミロイドβ蛋白に高い親和性を持って結合する優れたPET用のイメーシング剤である。欧米、オーストラリア、日本、韓国において数多くの研究施設で用いられている。放射線医学総合研

究所<sup>®</sup>とスラドプラスとの組み合わせによる研究結果についても紹介する。

## アミロイドイメーシング

ADではアミロイドβ蛋白が凝集して不溶性の線維形成がなされてアミロイドとなり脳に沈着し、老人斑を形成する。アミロイドβ蛋白の脳への蓄積はADの発症の10年以上も前から始まると考えられており、早期にアミロイドβ蛋白の脳への蓄積を制御することがADの発症と進行を食い止めることに繋がるのではないかと期待されている。現在、抗アミロイド療法とし

究所では2005年8月から $^{11}\text{C}$ -PIBを用いた認知症研究を行ってきた。

 $^{11}\text{C}$ -PIB PETの画像と臨床研究の結果

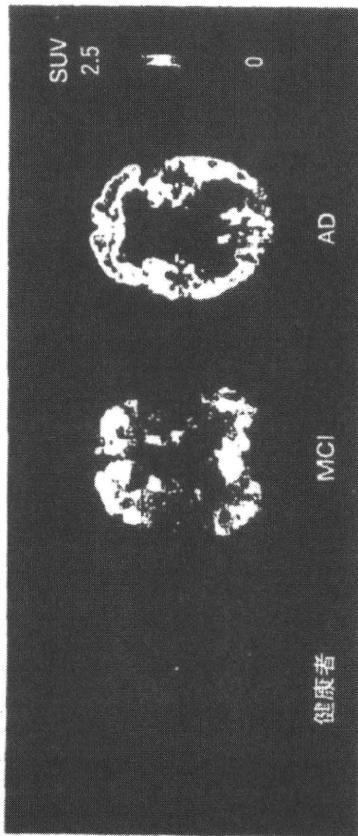
$^{11}\text{C}$ -PIBを健康成人に静脈投与すると、いったん脳全体に取り込まれた後に速やかに洗い出される。静脈投与から30分以降には大脳皮質および小脳皮質における集積は低く、大脳および小脳の白質、脳幹に中等度の $^{11}\text{C}$ -PIBの結合が見られる(図①左)。大脳および小脳の白質、脳幹への集積はアミロイドβ蛋白とは関係がない非特異的結合と考えられている。これに対してAD症例では、大脳皮質に高い $^{11}\text{C}$ -PIB結合が見られ、白質よりは $^{11}\text{C}$ -PIB結合が高くなる(図①右)。大脳皮質の中では、とくに前頭皮質、外側および内側頭頂皮質(楔前部)に高く集積する。AD症例においても小脳皮質では健康者と同様に $^{11}\text{C}$ -PIB結合が低いので、小脳皮質を参照領域として大脳皮質との比をとり、こ

(1086)

(1087)

45 CLINICIAN '09 NO. 583

①<sup>11</sup>C]PIB PET の画像



<sup>11</sup>C]PIB を静脈投与40分から60分にかけての画像である。Standardized Uptake Value (SUV) で表示した。健康者では大脳皮質の<sup>11</sup>C]PIB 結合は低く、白質の結合がやや高くなっている。軽度認知障害 (MCI) 症例では、大脳皮質と白質の<sup>11</sup>C]PIB 結合が同程度となっており、アルツハイマー病 (AD) では、大脳皮質の方が白質の<sup>11</sup>C]PIB 結合よりも高くなっている。

またPIB陽性であることが必ずしもADに疾患特異的ではないことも明らかとなった。PIB陽性となるAD以外の疾患としては、アミロイドアンギオパチーがある。PIBは老人斑のアミロイドβ蛋白に特異的に結合するのではなく、脳血管のアミロイドβ蛋白にも結合する。ただし、アミロイドアンギオパチーでは<sup>11</sup>C]PIB 結合の分布がADとは異なり、後頭皮質に比較的高いと報告されている。その他、レビー小体型認知症の80%程度の症例においてPIB陽性となる<sup>7)8)</sup>。これはレビー小体型認知症では多くの症例で老人斑を伴っているためと考えられている。

#### 早期発症ADと晩期発症AD

アイエスラド®は早期AD診断支援のためのMRI解析用のソフトウェアであり、ボクセル単位でADの各症例の脳の灰白質の容積を健康成人データベースと比較して低下部位を示すこ

れを<sup>11</sup>C]PIB 結合の指標とすることが多い。<sup>11</sup>C]PIB 結合の指標に一定の基準を設けて、PIB陰性、PIB陽性と判定される。

軽度認知障害 (MCI) は、もの忘れはあるが、日常生活は保たれている状態であり、MCIのうち年に約12%程度の症例がADに移行する。こうしたことからMCIのうちの多くの症例がADの前駆状態と考えられている。MCIを対象として<sup>11</sup>C]PIB PETを行うと、60%程度の症例がPIB陽性となる(図①<sup>2)</sup>)。その後の経過を追うとPIB陽性例がADに移行していくことが示されている<sup>3)</sup>。

多数の高齢の健康者において<sup>11</sup>C]PIB PETを行うと、10%から20%の症例がPIB陽性であることが分かってきた<sup>4)5)</sup>。これら的高齢者がいずれMCIからADに至るのか、そのまま健康者のまま留まるのかは明らかでなく、現在、世界のアミロイドイメージングを行っている施設において経過が追われているところである。

とができる。海馬・海馬傍回の一部を含む領域に関心領域を設けており、この関心領域の灰白質の容積をZスコアで表示して萎縮度の指標とする。最近、グレードアップされたアイエスラド®プラスでは、さらに大脳皮質および小脳皮質の灰白質容積の低下 (Zスコア) をカラースケールで脳表に投射して表示できるようになった。

晩期発症のADでは、海馬・海馬傍回の関心領域のZスコアが高値である症例がほとんどであるが、65歳未満で発症する早期発症のADでは、必ずしも関心領域のZスコアが高くはない症例が多い。この点についてアイエスラド®プラスと<sup>11</sup>C]PIB PETを組み合わせた検討を行った。対象は早期発症AD 8例と晩期発症AD 11例である。これらの症例はいずれも<sup>11</sup>C]PIB PETで、PIB陽性であることが確認された症例である(図②)。その結果、早期発症ADでは、海馬・海馬傍回の萎縮が見られず、楔前部および外側頭頂皮質の萎縮が見られる症例が

③早期発症および晩期発症アルツハイマー病 (AD) のブイエストラド® プラスの所見

	Zスコア1.5以上	楔前部の萎縮	外側頭頂皮質の萎縮
早期発症 AD (n=8)	5例 (62%)	4例 (50%)	5例 (62%)
晩期発症 AD (n=11)	9例 (82%)	0例 (0%)	4例 (36%)

約半致あることが確認された。晩期発症ADでは、海馬・海馬傍回の萎縮がほとんど(82%)の症例で見られ、楔前部の萎縮が見られる症例は1例もなかった(表③)。

おわりに

アミロイドイメージングのみで、ADの早期診断、鑑別診断することが必ずしもできるわけではないことが明らかとなってきた。しかし、アミロイドが全く沈着していない症例はADとは考えられな

いことから、アミロイドイメージングは他の診断法と組み合わせながら今後も活用されていく重要な診断法であると考えられる。

放射線医学総合研究所

分子イメージングセンター 上席研究員

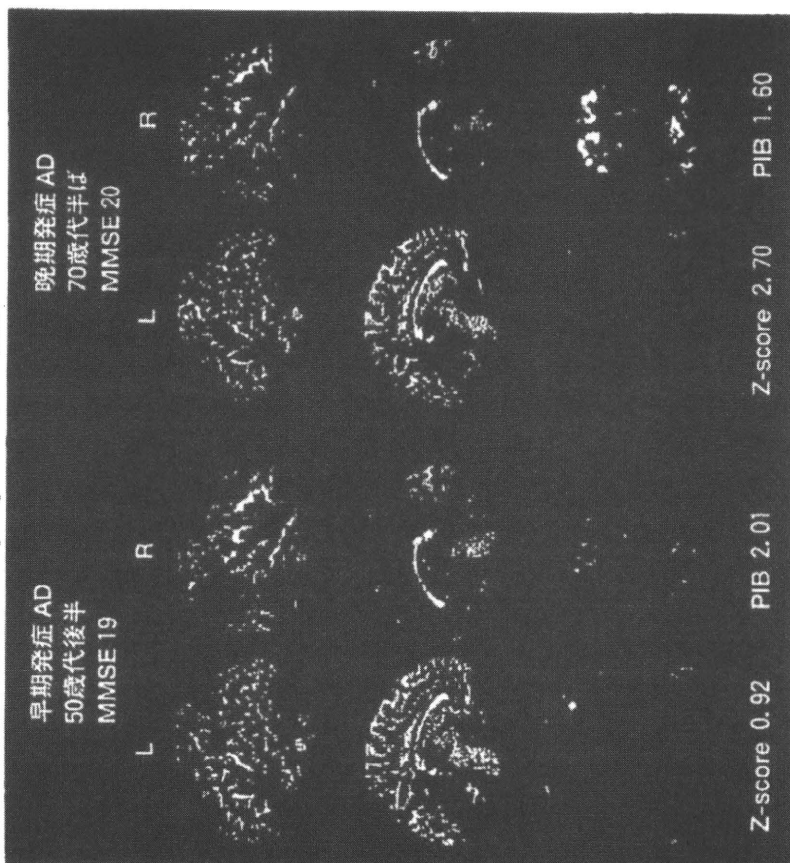
旭神経内科リハビリテーション病院

副院長

文献

- 1) Shoghi-Jadid, K., 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)
- 2) Klunk, WE., et al. : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann. Neurol., 55, 306-319(2004)
- 3) Wolk, DA., et al. : Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. Ann. Neurol., 65, 557-568(2009)
- 4) Mintun, MA., et al. : [<sup>11</sup>C]PIB in a nondemented population : potential antecedent marker of Alzheimer disease. Neurology, 67, 446-452(2006)

②ブイエストラド®プラスと[<sup>11</sup>C]PIB PETの画像



左の画像は早期発症のアルツハイマー病 (AD) 症例の画像である。早期発症ADでは、海馬・海馬傍回の一部を含む側頭頂皮質、外側頭頂皮質に見られる。なお、左図の中の右下の図は[<sup>11</sup>C]PIB PETの画像でPIB陽性である。右の画像は晩期発症ADの画像である。晩期発症ADでは側頭頂皮質のZスコアは2.70と高く、萎縮があることを示す。しかし、脳表にはほとんど萎縮が見られない。右図の中の右下の図は[<sup>11</sup>C]PIB PETの画像でPIB陽性である。

(1090)

(1091)

- ①Aizenstein, HJ., et al. : Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch. Neurol.*, 65, 1509-1517(2008)
- ②Johnson, KA., et al. : Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.*, 62, 229-234(2007)
- ③Edison, P., et al. : Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with<sup>[11C]</sup> PIB positron emission tomography. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 79, 1331-1338(2008)
- ④Gomperts, SN., et al. : Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology*, 71, 903-910(2008)

## 2) アミロイドイメージング

東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所所長 石井賢二

**key words** amyloid imaging, PET, PiB, Alzheimer's disease, MCI, amyloid-beta ( $A\beta$ )

### 要旨

$[^{11}\text{C}]$ PiB PETの登場で一気に実用化されたアミロイドイメージングは、単一施設におけるコホート研究や、US-ADNIなどの多施設共同追跡研究による経時的フォローの結果が順次明らかにされつつある。わが国のJ-ADNIでもデータ収集が進んでいる。 $[^{11}\text{C}]$ PiB PETによりAlzheimer病(AD)患者ではほぼ例外なくアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ )蓄積を検出することが可能で、その蓄積量は発症時にほぼプラトーに達しており、症状の進行によってほとんど変化しない。軽度認知障害(MCI)では60~70%の症例でアミロイド蓄積が陽性であり、陽性症例は陰性症例と比較すると短時間で高率にADに移行する。健常老年者でも15~30%程度の $A\beta$ 蓄積陽性者が存在する。ApoE  $\epsilon$ 4型保有者は非保有者に比べ $A\beta$ 蓄積陽性率が格段に高いこと、等が次第に明らかとなってきた。

半減期の長い $[^{18}\text{F}]$ で標識されたPET用アミロイド診断薬が数年後には市販供給される見通しである。神経原線維変化やLewy小体を画像化する技術の開発も進められており、分子イメージングを軸とした病態理解と治療薬開発の進展が期待される。

### 動向

アミロイドイメージングは生体における $A\beta$ の脳内蓄積を画像化できる診断技術であり、Alzheimer病(AD)研究におけるブレイクスルーである。この技術の登場により、これまで死後脳の病理学的検索によってしか知ることのできなかった $A\beta$ 蓄積とADの関係を、再検証することが可能となった。2004年に $[^{11}\text{C}]$ PiBが標準的アミロイドイメージング法として登場してからわずか5年の間に、世界で40カ所以上の施設で、3,000例以上の症例が積み重ねられてきた<sup>1)</sup>。この技術は、ADの病態理解を進める上でのいわば座標軸であり、根本治療薬の開発も含め、今後のAD克服の戦略に欠かせないものである。本稿では、 $[^{11}\text{C}]$ PiBによる最新の知見を紹介するとともに、普及薬の開発を含め、今後の展望について述べる。

### A. アミロイドプローブの開発状況

非侵襲的生体アミロイドイメージングの最初の試みは、 $A\beta$ に対する抗体を $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ で標識したSPECT用製剤をFriedlandらが開発したことにさかのぼる<sup>2)</sup>。このトレーサは、分子量が大きすぎて血液脳関門を通過することができず、実用的なイメージを得るには至らなかった。その後、

より低分子でAβに結合性を有するコンゴレッドやチオフラビンTの類似化合物に開発の焦点が移った。Shoghi-Jadidらは $[^{18}\text{F}]$  FDDNPとPETを用いてAlzheimer病患者において、in vivoでAβ蓄積を描出したとする最初の画像を発表した<sup>3)</sup>。このプローブはAβだけでなく、タウ<sup>4)</sup>やプリオン<sup>5,6)</sup>にも集積することが報告されており、アミロイドプローブとしての特異性には問題があることが明らかになった。その後、Aβに選択性の高い $[^{11}\text{C}]$  PiBがピッツバーグ大学のKlunkとMathisにより開発され<sup>7)</sup>、次いで $[^{11}\text{C}]$  SB-13がペンシルバニア大学のグループにより発表された<sup>8)</sup>。わが国では東北大学を中心に $[^{11}\text{C}]$  BF227による臨床研究が進められている(図1)<sup>9)</sup>。

これらのうち $[^{11}\text{C}]$  PiBは、神経原線維変化やLewy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と<sup>10,11)</sup>、ベースラインからの信号強度増加が50~100%と極めて感度が高い優れた特性をもち、アミロイドイメージングのゴールドスタンダードとしての位置を確立した。特に単一のコホートだけでなく、Alzheimer's Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究や、それに呼応した日本 (J-ADNI), EU, オーストラリアの大規模臨床研究でも採用され、追跡データが蓄積されていることは特筆に値する。

$[^{11}\text{C}]$  PiBは老人斑だけでなく、血管に蓄積したアミロイド、すなわちアミロイドアンギオパチーにも集積することが報告されている<sup>12)</sup>。こ

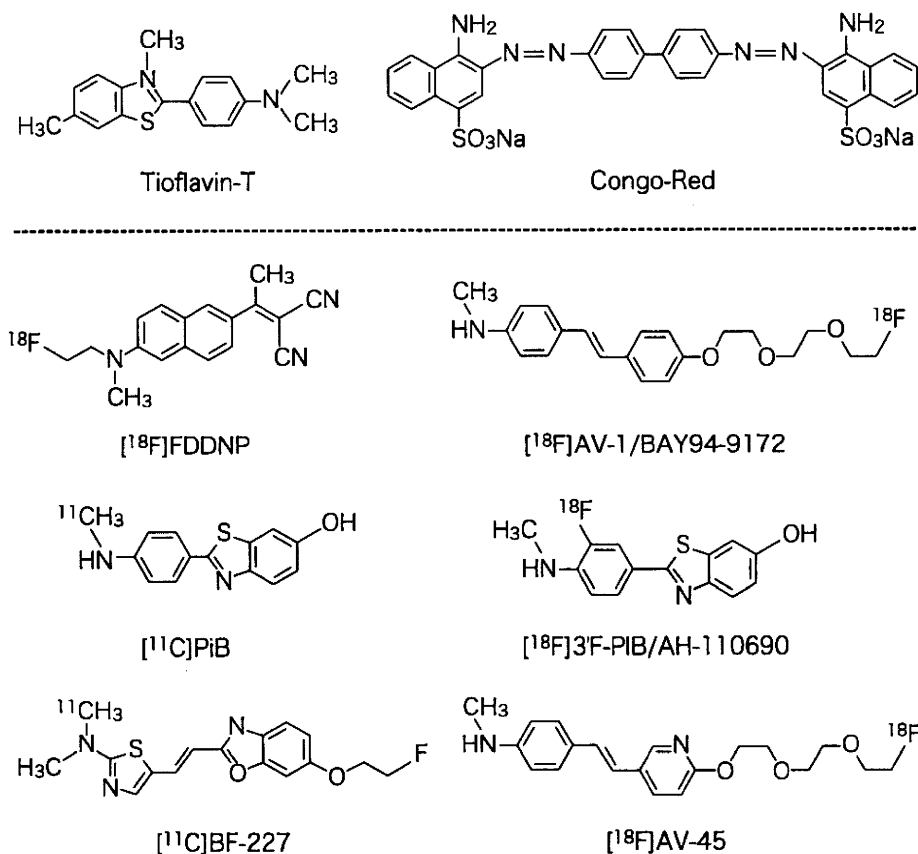


図1 現在臨床利用されているPET用アミロイドプローブ

いずれもチオフラビンTあるいはコンゴレッドの類似化合物に放射性同位元素 $[^{11}\text{C}]$ (半減期20分)または $[^{18}\text{F}]$ (半減期110分)で標識したものである。右の $[^{18}\text{F}]$ 標識3剤は、脳アミロイドβ(Aβ)診断薬として治験が進められている。

れまで2例の剖検例において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A $\beta$ 蓄積、すなわち、老人斑と血管アミロイドの両者を反映した指標と理解されている<sup>10,13)</sup>。

## B. 健常者におけるアミロイドイメージング

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>14-16)</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、アミロイドイメージングの登場によって、その転帰を見届けることができるようになった。健常老年者を対象とした $[^{11}\text{C}]$  PiBの最初の報告以来、対象年齢や判定基準にもよるが、10~30%の陽性者が存在することが一貫して報告されている<sup>7,17-23)</sup>。また、陽性者は若年成人にはほとんど存在しないこと<sup>17)</sup>、ApoE $\epsilon$ 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った<sup>22)</sup>。健常者における $[^{11}\text{C}]$  PiB集積量とその分布は陰性者からADと同等の集積に至る連続的な分布を示している。アミロイドイメージングにおける健常者所見と、脳病理組織で老年健常者において観察されるA $\beta$ 沈着の分布が同等の意義をもっているのかは今後さらに検討が必要である<sup>24)</sup>。

老年健常者において、ADと区別の付かない高度な $[^{11}\text{C}]$  PiB集積を認める症例が存在することは、A $\beta$ 沈着とAD発症の病態生理学的意義について、また、アミロイドイメージングの診断的意義について重要な示唆を与えている。すなわち、陽性所見であることが直ちにAlzheimer病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

イメージ陽性所見がどの程度ADの発症を示唆するのか、まだコンセンサスは得られていない。発症を予測する別のマークがみつからない限り、あるいは、根本治療薬が実用化し、発症予防の対象を選択するという正当化がなされない限り、この検査法によって健常者の「検診」を実施することは時期尚早であると考えられる。いずれにせよ、老年者の脳におけるA $\beta$ 沈着とAD発症との時系列的因果関係が、アミロイドイメージングを用いた縦断的研究によって明らかにされていくと考えられる。このような意味で、各国のADNI研究の結果が注目される。

## C. 軽度認知障害者におけるアミロイドイメージング

MCIを対象とした $[^{11}\text{C}]$  PiB検査は多数報告されているが、多くが60~70%程度の陽性率を認めると報告している<sup>18,19,24-29)</sup>。これらの結果で興味深いことは、 $[^{11}\text{C}]$  PiB集積量は、平均で見ると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 $[^{11}\text{C}]$  PiB集積量は、ADと同等レベルか健常者と同等レベルの概ね2群に分かれ、その中間は少ないことである<sup>30)</sup>。このことは、A $\beta$ 沈着がMCIの段階でほぼプラトーに達していることを示唆している。したがって、アミロイドイメージング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イメージングの診断意義については、少数例の追跡研究ではあるが、アミロイドイメージング陽性を呈するMCIは高率にADに移行することが示唆されている<sup>18,25,29)</sup>。ADNI研究ほか、多数例でのデータの蓄積が必要であるが、アミロイドイメージングはMCIにおけるAD発症予測に有用である可能性が高く、さらに、将来のアミロイドを標的とした根本治療薬の対象者を抽出する目的に

用いることができると考えられる。

## D. Alzheimer病におけるアミロイドイメージング

ADにおけるアミロイドイメージング所見は、予想された通り、ほとんどの症例で陽性となることが報告されている<sup>7,19,31-33</sup>。臨床診断基準を真とした場合のアミロイドイメージングの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、アミロイドイメージング陰性所見によりADを否定できる特異性は極めて高いと予想される。従来の臨床検査法では鑑別が困難であった非AD疾患あるいは非A $\beta$ 疾患をADから正確に鑑別する可能性が開けたことは、アミロイドイメージングのもう一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、アミロイドイメージングによるA $\beta$ 検出感度を見極めることが重要となる。アミロイドイメージング陰性例の剖検脳病理所見との対比により、アミロイドイメージングの検出の閾値を確認する必要がある<sup>34,35</sup>。アミロイドイメージング偽陰性の可能性は、アミロイドイメージングの閾値が病的集積のレベルよりも高い場合と、コンフォメーションの違いにより<sup>[<sup>11</sup>C]PiB結合能が異なる可能性も想定される<sup>36</sup>。</sup>

ADにおける<sup>[<sup>11</sup>C]PiB</sup>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>7,24,19</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>37</sup>と概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>38</sup>。これも前述のようにA $\beta$ のコンフォ

メーションによる結合能の違いを反映しているのかもしれない。今後同一被験者におけるアミロイドイメージング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で高度な<sup>[<sup>11</sup>C]PiB</sup>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>[<sup>11</sup>C]PiB</sup>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>7,18,19,24,33</sup>。EnglerらはAlzheimer病患者の2年間の追跡結果を報告しているが、<sup>[<sup>11</sup>C]PiB</sup>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>[<sup>18</sup>F]FDG</sup>画像では明らかな進行が認められた<sup>39</sup>。アミロイドイメージング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良く検出するマーカーとして考えるべきである。

<sup>[<sup>11</sup>C]PiB</sup>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、局所脳活動や遺伝子発現の違い、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。

## E. 髄液バイオマーカーとの関係

<sup>[<sup>11</sup>C]PiB</sup>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>40</sup>、その後多くのデータにより追認されている<sup>25,41</sup>。<sup>[<sup>11</sup>C]PiB</sup> PETと髄液A $\beta_{1-42}$ 濃度はいずれもADの早期病態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。ADNI研究の次のプロジェクトであるADNI IIでは、pre MCIを標的とし、アミロイドイメージングと髄



液バイオマーカーの有用性を見極めることが大きな目標となっている。

## F. AD以外の変性疾患におけるアミロイドイメージング

前頭側頭型認知症<sup>24,31,42,43)</sup>やプリオン病<sup>6)</sup>ではADのような<sup>[11C]</sup>PiB集積は認められないので、ADとAβ蓄積の関与しない疾患(非Aβ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ADとの鑑別が困難な症例で、<sup>[11C]</sup>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、アミロイドイメージングは非Aβ疾患の早期診断や病態理解にも役立つ。

認知機能正常の初期Parkinson病患者ではPiB集積を認めなかったとの報告<sup>44)</sup>がある。一方、Lewy小体型認知症患者(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>45-47)</sup>。その他、posterior cortical atrophy<sup>48,49)</sup>やcerebral amyloid angiopathy (CAA)<sup>12)</sup>でも<sup>[11C]</sup>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Aβ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、Aβの沈着があった場合、Aβを標的としたAD治療薬の対象となり得るのか、今後の検討が必要である。

## G. アミロイドイメージングと根本治療薬治験

最初のAβ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>50)</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、Aβ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>51,52)</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>53)</sup>。こうした事実から、Aβ制御機能をもつAD治療薬の効果判定にアミロイドイメージング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Aβ蓄積の自然経過と、アミロイドイメージング自体の再現性を抑えておく必要がある。JackらはHC、MCIおよびADにおける<sup>[11C]</sup>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<sup>[11C]</sup>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>54)</sup>。Loprestiらは<sup>[11C]</sup>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>27)</sup>。したがって、再現性バラツキの2倍程度、すなわち10~20%の変化が治療によって生じれば、アミロイドイメージングでその効果を十分とらえることができるかと推測される<sup>53)</sup>。

### むすび

<sup>[11C]</sup>PiBは半減期20分の<sup>[11C]</sup>で標識されているため、この検査を実施するためにはサイクロトロンと<sup>[11C]</sup>標識薬剤合成装置を備えていなければならない。現在わが国では260以上のPET施設があるが、<sup>[11C]</sup>PiB検査が可能な施設は10施設余りにすぎない。腫瘍診断に広く用いられている<sup>[18F]</sup>FDGのように半減期110分の<sup>[18F]</sup>で標識したプローブが開発されれば、製薬会社による供給が可能となり、ほとんどのPET施設でアミロイドイメージングが実施できるようになり、一気に普及の道が開ける。一方で、<sup>[11C]</sup>PiBは依然として最も優れた感度と集積特異性をもつ診断薬であり、<sup>[11C]</sup>の半減期の短さは、同日に<sup>[18F]</sup>FDGと組み合わせた2検査を実施できるメリットともなる。したがって、<sup>[18F]</sup>標識のアミロイドイメージング診断薬が普及しても、研究目

的での [ $^{11}\text{C}$ ]PiBの利用価値が減じるものではない。現在 [ $^{18}\text{F}$ ] 標識のPiBであるAH110690, [ $^{18}\text{F}$ ]BAY94-9172<sup>55)</sup>, [ $^{18}\text{F}$ ]AV-45が治験第III相に入っており、わが国も含めて数年以内の市販をめざしている。

2008年秋、米国FDAのアドバイザー委員会ではアミロイドイメージング製剤の第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>56)</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きわめて短時間に準備され、実施される見通しとなった。この診断技術がAD克服の道程で欠かせないものであることを物語っている。PET以外のアミロイドイメージングの可能性はSPECT<sup>57)</sup> やMRI<sup>58)</sup>, optical imaging<sup>59)</sup> 等を用いた方法であるが、臨床利用が可能な実用的な方法の開発には至っていない。

現在、神経変性疾患の多くはタンパク蓄積病としての病態理解が進んでいる。リン酸化タウ、 $\alpha$ 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。アミロイドイメージングは、これに引き続く疾患における分子イメージングを軸とした病態理解、治療薬開発のモデルとなるであろう。

## 文献

- 1) Klunk WE, Mathis CA. The future of amyloid-beta imaging: a tale of radionuclides and tracer proliferation. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21: 683-7.
- 2) Friedland RP, Kalaria R, Berridge M, et al. Neuroimaging of vessel amyloid in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1997; 826: 242-7.
- 3) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002; 10: 24-35.
- 4) Small GW, Kepe V, Ercoli LM, et al. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2652-63.
- 5) Bresjanac M, Smid LM, Vovko TD, et al. Molecular-imaging probe 2-(1-[6-[(2-fluoroethyl)(methyl) amino]-2-naphthyl]ethylidene) malononitrile labels prion plaques in vitro. *J Neurosci*. 2003; 23: 8029-33.
- 6) Boxer AL, Rabinovici GD, Kepe V, et al. Amyloid imaging in distinguishing atypical prion disease from Alzheimer disease. *Neurology*. 2007; 69: 283-90.
- 7) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004; 55: 306-19.
- 8) Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S, et al. In vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [ $^{11}\text{C}$ ]SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004; 12: 584-95.
- 9) 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*. 2007; 48: 553-61.
- 10) Ikonovic 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.
- 11) Fodero-Tavoletti MT, Smith DP, McLean CA, et al. In vitro characterization of Pittsburgh compound-B binding to Lewy bodies. *J Neurosci*. 2007; 27: 10365-71.
- 12) Johnson KA, Gregas M, Becker JA, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2007; 62: 229-34.
- 13) Bacskai BJ, Frosch MP, Freeman SH, et al. Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch Neurol*. 2007; 64: 431-4.
- 14) Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*. 2006; 66: 1837-44.

- 15) Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1999; 45: 358-68.
- 16) 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.* 1998; 57: 1168-74.
- 17) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al. [11C] PiB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology.* 2006; 67: 446-52.
- 18) Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain.* 2007; 130: 2837-44.
- 19) 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.* 2008; 131: 665-80.
- 20) Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol.* 2008; 65: 1509-17.
- 21) Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated (beta)-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain.* 2008; 132 (Pt 5): 1310-23.
- 22) 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.* 2009; 106: 6820-5.
- 23) 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.* 2008; 46: 1688-97.
- 24) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology.* 2007; 68: 1718-25.
- 25) Forsberg A, Engler H, Almkvist O, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2008; 29: 1456-65.
- 26) Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain.* 2009; 132: 1310-23.
- 27) Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, et al. Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med.* 2005; 46: 1959-72.
- 28) Kempainen NM, Aalto S, Wilson IA, et al. PET amyloid ligand [11C]PiB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology.* 2007; 68: 1603-6.
- 29) 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.* 2008; 26: 378-83.
- 30) Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, et al. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005; 25: 1528-47.
- 31) Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, et al. 11C-PiB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology.* 2007; 68: 1205-12.
- 32) Ng S, Villemagne VL, 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.* 2007; 48: 547-52.
- 33) Edison P, Archer HA, Hinz R, et al. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: an [11C]PiB and [18F]FDG PET study. *Neurology.* 2007; 68: 501-8.
- 34) Leinonen V, Alafuzoff I, Aalto 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.* 2008; 65: 1304-9.
- 35) Ikonovic MD AE, Hamilton RL, Mathis CA, et al.  $\beta$ -amyloid plaques in a PiB-PET negative subject: Implications for sensitivity of amyloid imaging in vivo. *Alzheimer's & Dementia.* 2009; 5: P029.
- 36) 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*. 2005; 25: 10598-606.
- 37) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991; 82: 239-59.
- 38) Klunk WE, Price JC, Mathis CA, et al. Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. *J Neurosci*. 2007; 27: 6174-84.
- 39) Engler H, Forsberg A, Almkvist O, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*. 2006; 129 (Pt 11): 2805-7.
- 40) Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol*. 2006; 59: 512-9.
- 41) Grimmer T, Riemenschneider M, Forstl H, et al. Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biol Psychiatry*. 2009; 65: 927-34.
- 42) Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, et al. Imaging of amyloid plaques and cerebral glucose metabolism in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2008; 39: 619-33.
- 43) Engler H, Santillo AF, Wang SX, et al. In vivo amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 100-6.
- 44) Johansson A, Savitcheva I, Forsberg A, et al. [(11)C]-PIB imaging in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008; 14: 345-7.
- 45) Maetzler W, Reimold M, Liepelt I, et al. [11C]PIB binding in Parkinson's disease dementia. *Neuroimage*. 2008; 39: 1027-33.
- 46) Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, et al. Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology*. 2008; 71: 903-10.
- 47) Edison P, Rowe CC, Rinne JO, et al. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 1331-8.
- 48) Ng SY, Villemagne VL, Masters CL, et al. Evaluating atypical dementia syndromes using positron emission tomography with carbon 11 labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol*. 2007; 64: 1140-4.
- 49) Kambe T, Motoi Y, Ishii K, et al. Carbon 11-labeled Pittsburgh compound B accumulation in the occipital cortex in posterior cortical atrophy. *J Neurol*. 2009 Nov 14. PMID: 19915884.
- 50) Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. 2005; 64: 1553-62.
- 51) Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, et al. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med*. 2003; 9: 448-52.
- 52) Masliah E, Hansen L, Adame A, et al. Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. *Neurology*. 2005; 64: 129-31.
- 53) Mathis CA, Lopresti BJ, Klunk WE. Impact of amyloid imaging on drug development in Alzheimer's disease. *Nucl Med Biol*. 2007; 34: 809-22.
- 54) Jack CR, Jr., Lowe VJ, Weigand SD, 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*. 2009; 132: 1355-65.
- 55) Rowe CC, Ackerman U, Browne W, et al. Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 129-35.
- 56) Talan J. Neuroimaging tracers for AD detection not yet ready for prime time, FDA Panel advises. *Neurology Today*. 2008; 8: 1-8.
- 57) Ono M. Development of positron-emission tomography/single-photon emission computed tomography imaging probes for in vivo detection of beta-amyloid plaques in Alzheimer's brains. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2009; 57: 1029-39.
- 58) Higuchi M, Iwata N, Matsuba Y, et al. 19F and 1H MRI detection of amyloid beta plaques in vivo. *Nat Neurosci*. 2005; 8: 527-33.
- 59) Skoch J, Dunn A, Hyman BT, et al. Development of an optical approach for noninvasive imaging of Alzheimer's disease pathology. *J Biomed Opt*. 2005; 10: 11007.

