

<シンポジウム 4-1>アルツハイマー病の診断と治療開発

アルツハイマー病の発症前診断と MCI

荒井 啓行

(臨床神経, 49 : 838-840, 2009)

Key words : アルツハイマー病, アミロイドイメージング, PIB, BF-227, ADNI

1. アミロイド仮説とアミロイドイメージング

この10年の間にアルツハイマー病(AD)など認知症の病態の理解にはいちじるしい進歩がみられ、脳内蓄積物質を基本的な出発点として疾患の本質が論じられるようになったことは特記すべきことである。そのもっとも大きな流れが、今日のADのアミロイド仮説である(Fig. 1)。アミロイド仮説では、上流側にアミロイド、下流側にタウと神経変性が位置するものである。つまり、アミロイドの蓄積はタウ蛋白の異常リン酸化や神経細胞死などすべてのイベントをひきおこすものであり、アミロイドの蓄積がコントロールされれば、ADそのものも制圧可能と考える¹⁾。そのためには、アミロイドが蓄積した状態を簡便にしかも感度よく検出するバイオマーカーを開発する方法論がどうしても必要である。それが、アミロイドイメージングと呼ばれる新しい技術である。

2. アミロイドイメージング用プローブの開発およびそれらの臨床応用

様々なバイオマーカーが考案され議論されてきた中で、現在もっとも有力なバイオマーカー候補と看做されているのがこのアミロイドイメージングである²⁾³⁾。しかし、この技術が臨床で応用されるための最大のハードルは、 β シート構造をとった凝集A β に特異的かつ選択的に結合し、かつ血液-脳関門を容易に透過し、標的以外からはすみやかにクリアランスされる、さらにアイソトープ標識体は母化合物の特性を損なわない、などのすぐれた特性を有するプローブをみいだすことにある。著者らの経験では、プローブとして必要とされるいくつかの特性のうち一方の特性を上げると別の特性が下がるといったまさに微妙な匙加減をみながらの創薬であり、理想とするプローブへ到達することが難しいのが現実である。

[¹⁴C] PIBは現時点でもっとも臨床評価の進んでいるプローブであり、国内においても数施設でその評価がおこなわれている⁴⁾。AD患者における評価では[¹⁸F]FDGをもちいた際のPET画像よりも明らかに診断精度にすぐれていることが示唆されており、ADとコントロールとを明確に峻別できると報告されている。2007年5月、Bostonにおいて、第1

回 Human Amyloid Imaging 会議が MGH の Dr. Keith Johnson のもとで開催された。その後も米国やスウェーデンなどで PIB-PET に関する多くの経験が蓄積されつつある。65 歳以上の米国 ADNI 登録正常高齢者の約 50% に PIB 陽性所見がみられるとされているが⁵⁾、PIB 陽性者は果たして生前 AD を発症するのか今後の研究が待たれるところである。国産品としては、東北大学未来医工学治療開発センターの工藤幸司教授と共同で開発し臨床応用されている BF-227 がある⁶⁾。PIB や BF-227 いずれにおいても、Mild cognitive impairment の段階で陽性と判定されるケースは AD への進行が予測される。

3. Japan-Alzheimer disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI)

疾患の病理像を反映し、その進行を追えるような簡便なバイオマーカーを開発しておくことは、長期におよぶ臨床治験では大きな意義を持つことが期待される。このような考えに立って米国で 2005 年から発案・開始された観察式臨床試験が、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) である。ADNI は米国、欧州、オーストラリアと本邦の世界 4 極で同一プロトコルをもちいて実施される非ランダム化長期観察研究である⁷⁾。日本の ADNI (J-ADNI) では、認知症医療に実績を持つ全国の 36 の施設の協力をえて、300 名の MCI を 3 年間、150 名の早期 AD を 2 年間、150 名の正常者を 3 年間追跡することが計画されている。研究の統括責任者は、東京大学の岩坪威教授である。研究の目的は、1) AD、MCI、正常高齢者において、MRI や PET などの画像データの長期的変化に関する一定の基準値を作るための方法論を確立すること；2) 画像サロゲートマーカーの妥当性を証明するために臨床指標、心理検査、血液・脳脊髄液バイオマーカーを並行して収集すること；3) AD 根本治療薬 (Disease-modifying drug) の治療効果を評価するための最良の方法を確立することの 3 点である。そのための観察項目として、1) MCI から AD への Rate of Conversion；2) 全脳、海馬などの MRI measures の Rate of volume change；3) 血液・脳脊髄液バイオマーカーの Rate of change；4) FDG-PET におけるブドウ糖代謝の Rate of change を優先的に解析することにな

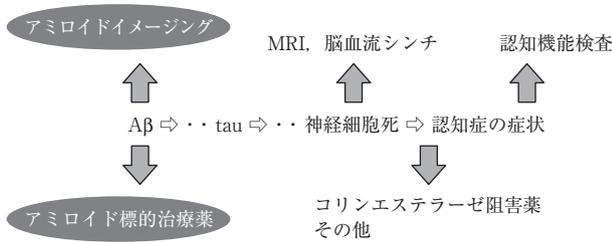


Fig. 1 アミロイド仮説に立った新規診断・治療機軸の創出
アミロイド仮説 ($A\beta \rightleftharpoons \tau \rightleftharpoons$ 神経細胞死 \rightleftharpoons 認知症の症状) と各段階における診断・治療機軸を示す. 認知機能検査は最下流に位置する「認知機能の脱落」を検出するものであり, MRI や脳血流シンチは (局所) 神経細胞死を反映する検査法といえる. 一方, アミロイドイメージングは最上流に位置するアミロイドの蓄積を評価するものであり, 早期あるいは発症前診断にその有用性が期待される. 現在 AD 治療の主流であるコリンエステラーゼ阻害薬は, 神経細胞死と認知症の症状に依拠した後半時間軸の治療といえる.

る⁸⁾. また, Option ではあるが, アミロイド PET をもちいてアミロイド蓄積の Rate of change も測定される. 米国が治験効率やコスト削減の面からの熟慮と議論を重ねた結果「認知機能検査ベースからバイオマーカーベースへ」と大きく舵を切った以上, これを無視することは今後日本の医療にとって決して得策とは思えない. なぜなら, 根本的治療薬の多くは米国の製薬メーカーの手によって開発が進んでいる一方で, 日本は米国産であっても新薬臨床治験を独自にまたは国際共同治験としておこなうことが義務付けられているからである. 米国で安全で有効性の高い根本的治療薬が発売になったと聞けば, 日本の患者とその家族はその使用を求め真剣に医療機関を訪れるであろう. その時に J-ADNI の実施なくしては, 近未来に迫る根本的治療薬の到来を (日本だけが) 享受できない惨めな現実を突き付けられる恐れがある. J-ADNI は 2008 年 8 月登録が開始された⁹⁾. 2009 年 5 月の時点で約 150 名の登録が完了しているが, 今後さらに登録を加速させる必要がある. 日本神経学会会員の皆様のご協力をお願いする次第である.

文 献

- 1) Hardy J, Selkoe DJ: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353—356
- 2) Frank RA, Galasko D, Hampel H, et al; National Institute on Aging Biological Markers Working Group, et al: Biological markers for therapeutic trials in Alzheimer's disease. *Proceedings of the biological markers working group; NIA initiative on neuroimaging in Alzheimer's disease. Neurobiol Aging* 2003; 24: 521—536
- 3) The Ronald and Nancy Reagan Institute of the Alzheimer's association and the National Institute on Aging working group: Consensus report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol Aging* 1998; 19: 109—116
- 4) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306—319
- 5) http://www.adni-info.org/index.php?option=com_content&task=view&id=86&Itemid=44
- 6) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, et al: 2-(2-(2-Dimethylaminothiazol-5-yl) Ethenyl)-6-(2-Fluoroethoxy) Benzoxazole: A novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 2007; 48: 553—561
- 7) Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, et al: The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Neuroimaging Clin N Am* 2007; 15: 869—877
- 8) Shaw LM, Korecka M, Clark CM, et al: Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 295—303
- 9) http://www.adni-info.org/images/stories/SteeringCommittee2009/12_j-adniseattle09.pdf

Abstract**Pre-symptomatic detection of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment**

Hiroyuki Arai, M.D.

Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

The clinical diagnosis of Alzheimer's disease (AD) is occasionally imprecise using consensus criteria for probable AD. Therefore, there is a great need for simple biomarkers that substantially aid early diagnosis and tract disease progression of AD and mild cognitive impairment. Of currently available biomarkers for AD, imaging markers are of particular importance based on their low invasiveness and reproducibility. In vivo detection of brain amyloid burden using positron emission tomography either by PIB or BF-227 would be quite attractive. In Japan, Alzheimer's disease neuroimaging initiatives (ADNI) has been launched in 2008 in accordance with US- and World-Wide ADNI. The paradigm of AD diagnosis and treatment would be shifted from "cognitive-based" to "biomarker-based" framework. The use of ideal biomarkers can remarkably speed up AD drug discovery by providing earliest signals of drug efficacy.

(Clin Neurol, 49: 838—840, 2009)

Key words: Alzheimer's disease, amyloid imaging, PIB, BF-227, ADNI
