

＜シンポジウム 10—1＞神経機能画像の進歩

PET をもちいた脳アミロイドの画像化

岡村 信行

要旨：老人斑の脳内沈着はアルツハイマー病 (AD) を特徴づける病理像であり、その生体画像化は AD 早期診断における有用な指標となる。¹¹C-PIB を代表とする数多くの β シート結合薬剤がアミロイドイメージング用 PET トレーサーとして開発され、軽度認知障害 (MCI) の段階での早期診断精度が大幅に向上した。健常成人の中にも本検査で異常所見を示す症例が一定の割合で存在することから、発症前段階でのアミロイドの沈着が示唆される。ただし予後との関係は不明であり、発症前診断法としてのエビデンスを確立するには長期縦断研究による検証が求められる。 β シート結合プローブをもちいた本検査は、線維化蛋白の蓄積するアルツハイマー病以外のミスフォーリング病にも応用可能である。

(臨床神経, 49 : 922—924, 2009)

Key words : アルツハイマー病, アミロイド, PET

認知症の医療および介護にかかる社会的・経済的負担の増加にともない、その最大の原因疾患であるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease (AD)) の早期診断・治療実現へ向けた取り組みが各方面で進んでいる。AD の特徴的な病理所見は、老人斑・神経原線維変化の脳内への蓄積であり、認知症の初期症状が現れる数十年前から出現するとされている。このような臨床像と病理像のギャップを埋めることが、早期段階からの治療介入をはかる上で重要となる。また AD 治療薬として開発されている抗アミロイド療法の治療効果判定にあたっては、認知機能の評価や行動観察だけでは十分にその効果を汲み取れない。したがって、サロゲートマーカーとしてアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) 沈着量をモニタリングすることが重視される。こうした理由から、脳内の $A\beta$ をポジトロン断層法 (PET) で検出する“アミロイドイメージング”が AD 早期診断・治療のカギを握る技術として期待を集めている。

アミロイドイメージングには通常、脳組織中の $A\beta$ に結合するプローブと、そのプローブを非侵襲的にモニターする計測系が求められる。PET, SPECT, MRI, 近赤外光イメージングなどが計測系として提案されてきたが、広く臨床応用にいたっているのは PET をもちいた手法のみである¹⁾。アミロイドイメージングにもちいられる PET プローブは、線維化した $A\beta$ に対する結合親和性、脳血液関門透過性、正常組織からのクリアランス、生体における安定性、安全性、などの様々な特性を満たすことが求められる。

これまでに Fig. 1 に示すような様々な PET プローブが開発、実用化されてきた。中でもピッツバーグ大学の Klunk, Mathis らが開発した PIB は正常組織からのクリアランスにすぐれ、国内外の多くの臨床施設で使用されている²⁾。AD 患者では、病変の存在しない小脳にくらべて PIB の大脳皮質における集積が約 2 倍に上昇し、コントラスト良くアミロイド沈着病変が描出される。その集積分布は病理研究で示され

ている老人斑の蓄積分布に一致する。また軽度認知障害 (MCI) の半数以上の症例においても AD 患者と同程度の異常集積を示すことが示され、このような症例は高率に AD に移行する³⁾⁴⁾。筆者らは (株) ビーエフ研究所においてアミロイドイメージング用 PET プローブの開発をおこない、ベンゾオキサゾール誘導体である [¹¹C] BF-227 の実用化に成功した⁵⁾⁶⁾。この [¹¹C] BF-227 をもちいて、MCI 症例における画像所見と AD への進行の有無の関係について検討した。Fig. 2 に示すように、フォローアップ期間中に AD への進行が確認された MCI converter では AD と同様に大脳皮質における BF-227 高集積を示したのに対し、MCI non-converter の多くは健常人と同様の画像所見を示した。大脳皮質における平均 SUVR 値のカットオフ値を 1.11 に設定したばあい、MCI converter の 100%、MCI non-converter の 29% が陽性と判定され、感度 100%、特異度 71.4% で MCI converter と MCI non-converter の鑑別が可能であった⁷⁾。このような臨床成績は MRI や FDG-PET などの既存の検査を大きく上回るものであり、MCI 段階での進行予後をアミロイドイメージングで高精度に予測可能であることを示唆している。

健常成人を対象とした PIB-PET の検討では、約 20~30% の症例で PIB の高集積が観察される⁴⁾。ただしこの数値はカットオフ値の設定に大きく依存する。US-ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) の多施設臨床研究では健常人における陽性率が実に 53% と、単独施設における臨床成績よりも極端に高い値が示されている。施設間での PET 画像の格差を十分に補正しない条件下で単一のカットオフ値を適用したことが原因と考えられ、今後、普遍的バイオマーカーとして本検査を位置づける上での大きな課題といえる。PIB 集積と長期予後との関係、すなわち PIB 陽性症例のうちどの程度の割合が、どの程度の期間を経て AD に移行するのかについては、現時点ではまったく明らかになっていな

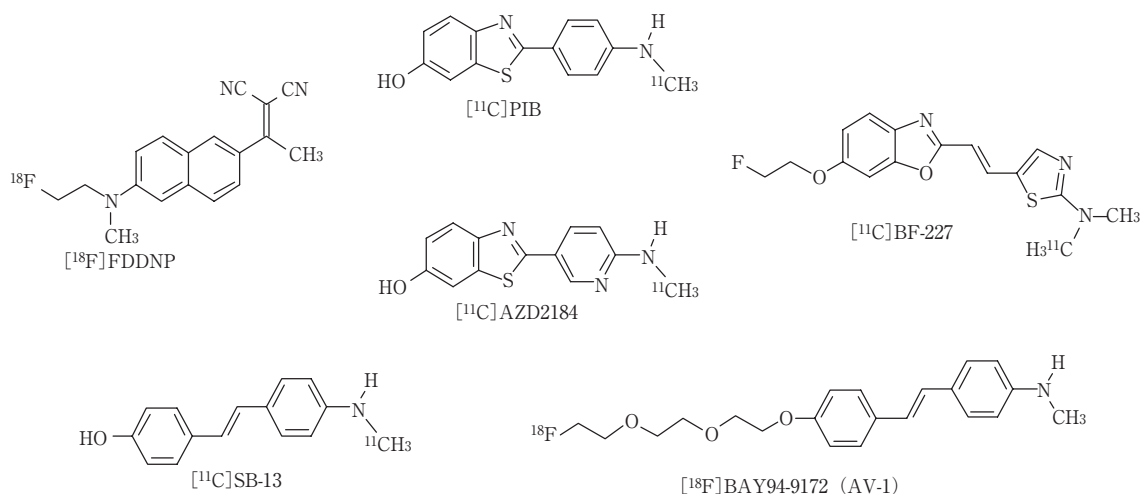
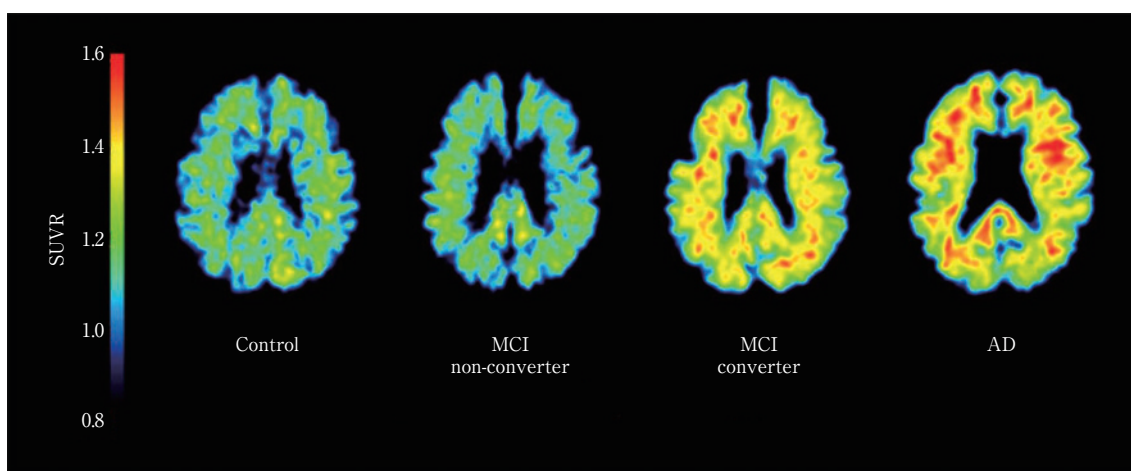


Fig. 1 アミロイドイメージング用 PET トレーサーの化学構造式

Fig. 2 健常成人 (Control), 軽度認知障害 (MCI) 非進行例 (non-converter) と進行例 (converter), アルツハイマー病患者 (AD) の $[^{11}\text{C}]$ BF-227 PET 画像 (投与 20 ~ 40 分後の SUVR 画像)

い、長期フォローアップ研究を通じて、老人斑蓄積量と認知機能の変化を経時的に評価する必要がある、実際こうした研究は世界各地で進行中であるが、結論をえるには相当な時間を要するであろう。各年齢別の PIB 陽性率と疫学データで示されている認知症有病率のデータを比較すると、両者の間には 10~20 年の開きがみられる。この結果から PIB 陽性は 10~20 年後の AD 発症を予測しているのではないかと想像することもできる。ただし脳アミロイドアンギオパチーなどが原因で陽性となる症例も存在することから⁸⁾、本検査は一部の遺伝子診断のように将来の発症を確実に予測するものではない。今後人間ドックの分野で本検査の導入がすすむものと予想されるが、十分なエビデンスが確立されるまでは健常人における陽性例の扱いは慎重でなければならない。

アミロイドイメージング用プローブは β シート構造を認識することから、 $\text{A}\beta$ 以外の線維化蛋白とも結合する潜在能力を有する。ただし線維化蛋白の組織中濃度は疾患や蛋白によ

りことなるため、他のコンフォメーション病でも AD と同様に蛋白を生体画像化できるとはかぎらない。PIB は $\text{A}\beta$ とは対照的にタウ病変や Lewy 小体、プリオン蛋白の検出力は低いと考えられており¹⁹⁾、 $\text{A}\beta$ への選択性が高いプローブといえる。BF-227 は AD 患者の内側側頭葉にはめだつた集積を示さず、また前頭側頭型認知症でも陰性となることから、PIB と同様、タウ病変への結合性は低いと考えられる。しかしながら、アミロイド斑を形成したプリオン蛋白とは結合し、また α シヌクレインとの高い結合親和性も示されている¹⁰⁾。こうしたプローブの結合性の違いは、プローブの蛋白との結合親和性に加えて、細胞内に蓄積する蛋白のばあいにはプローブの細胞膜透過性が重要な決定要因となるかもしれない。

今後、AD の根本的治療薬を臨床導入するばあい、多くの臨床施設で共通して使用できる早期診断指標が求められる。また本検査が薬効評価に有効なサロゲートマーカーであるかどうかの検証も必要である。現在進行中の ADNI (Alzheimer's

Disease Neuroimaging Initiative) プロジェクトがこうした問題を解決することに期待したい。

文 献

- 1) Okamura N, Fodero-Tavoletti MT, Kudo Y, et al: Advances in molecular imaging for the diagnosis of dementia. *Expert Opinion on Medical Diagnostics* 2009; 3: 705—716
- 2) 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
- 3) Forsberg A, Engler H, Almkvist O, et al: PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 1456—1465
- 4) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007; 68: 1718—1725
- 5) Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H, et al: Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J Neurosci* 2004; 24: 2535—2541
- 6) 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—561
- 7) Waragai M, Okamura N, Furukawa K, et al: Comparison study of amyloid PET and voxel-based morphometry analysis in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2009; 285: 100—108
- 8) 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—434
- 9) Lockhart A, Lamb JR, Osredkar T, et al: PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (Abeta) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain* 2007; 130: 2607—2615
- 10) Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Okamura N, et al: In vitro characterisation of BF227 binding to α -synuclein/Lewy Bodies. *European Journal of Pharmacology* 2009; 617: 54—58

Abstract

Molecular PET imaging for in vivo detection of amyloid in the human brain

Nobuyuki Okamura

Department of Pharmacology, Tohoku University School of Medicine

Neocortical deposition of amyloid plaques is one of the pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD). In vivo detection of amyloid plaques in the brain enables early identification of AD patients. Many β -sheet binding agents have been developed as amyloid-binding radiotracers for PET. Currently, the most successful amyloid-binding agent is ^{11}C -PIB. PET amyloid-imaging studies in human subjects have shown a robust difference between the retention pattern in AD patients and healthy controls. In vivo amyloid-imaging enables early and accurate detection of AD patients in the stage of MCI. The demonstration of abnormal tracer retention in a proportion of the elderly normal subjects supports post mortem observations that the amyloid deposition predominantly occurs before the onset of dementia. For presymptomatic diagnosis of AD, longitudinal studies are needed to elucidate the relation between amyloid deposition and time course of AD. AD and many other neurodegenerative disorders belong to the family of protein misfolding diseases, characterized by protein self-aggregation and deposition. Molecular PET imaging using β -sheet binding agents has the potential to be extended to these wide spectrums of protein misfolding diseases.

(Clin Neurol, 49: 922—924, 2009)

Key words: Alzheimer's disease, amyloid, PET