

＜シンポジウム 10—3＞神経機能画像の進歩

神経疾患発病の分子カスケードを追跡する生体イメージング

樋口 真人

(臨床神経, 49 : 929—932, 2009)

Key words : アルツハイマー病, トランスレーショナルリサーチ, 老化, ポジトロン断層撮影, 遺伝子改変モデル動物

アルツハイマー病分子カスケードの ネットワーク的性格

アルツハイマー病 (AD) に代表される神経変性型認知症の大半は, 神経病理学的には脳アミロイド症として特徴付けられる。アミロイドβペプチド(Aβ)・タウ蛋白・αシヌクレインといったアミロイド原性分子の異常が病的過程を連鎖的にひきおこし, 最終的に神経細胞死や認知機能障害をもたらすというアミロイドカスケード理論が広く支持されてきた¹⁾。カスケードを構成する分子過程として, (1)アミロイド原性分子異常, (2)神経免疫系の異常活性化, (3)カルシウム恒常性崩壊, (4)神経伝達異常などが重要であることが明らかになっている。その一方で, これらの主要プロセスは互いに双方向の因果関係を有することが示されている。したがって, アミロイドカスケードは分子ネットワーク的性格を持つといえる (Fig. 1)。ADの治療に関しては, 抗アミロイド療法に対して期待が高まっているが²⁾, ネットワーク全体を制御できないかぎり十分な治療効果が期待できないと推測される。いかなる治療法がネットワーク全体を制御するのにもっとも効果的かを知るためには, 主要プロセスを把握するための分子マーカーを確立し, マルチプロセス・モニタリングによる治療評価を実現する必要がある。

ポジトロン断層撮影(PET)の利点は, 反復検査をおこなっても生体内に入る分子がごく微量であるため経時変化を追うのに向いていることと, トレーサー設計の自由度が高く様々な脳内プロセスをことなるトレーサーによりほぼ同時に観察できることにある。またPETはマウスとヒトでまったく同じトレーサーによる定量評価が可能なることから, 現時点で臨床応用可能なマルチプロセス・モニタリングにもっとも適したイメージング法といえる。

イメージングを利用した毒性因子蓄積 メカニズムの解明

筆者らは高比放射能プローブと高分解能マイクロPETにより, 老人斑モデルマウスであるアミロイド前駆体(APP)トランスジェニック (Tg) マウスの脳アミロイドをPETで可視

化することに成功した³⁾。さらにアミロイドプローブの脳内結合部位は, N末端側が切断・修飾(ピロ化)を受けたAβであるAβN3pEの凝集体であることを明らかにした³⁾。Aβは正常の神経細胞でも生成され, ネプリライシンなどのエンドペプチダーゼによってすみやかに切断される。しかし一部のAβはN末端側の酵素的切断とピロ化によりAβN3pEに変換される。AβN3pEの生成は副次的な代謝経路であり, その蓄積には長時間を要するため, モデルマウスではAβN3pE蓄積が少量にとどまり, 高比放射能プローブをもちいないとPETによる検出が容易ではない。一方, AD患者脳では神経突起変性をともなわないびまん性老人斑であっても多量にAβN3pEを含有する。認知機能障害を有しない正常高齢者の中にもアミロイドPETイメージング陽性となる例が存在することが近年明らかにされたが⁴⁾, これはAβN3pEを主成分とするびまん性老人斑の増加を反映していると考えられる。さらにびまん性老人斑の蓄積量と特定の認知機能の衰えが相関することが報告されていることから⁵⁾, 加齢にともないAβN3pEが蓄積してびまん性老人斑が形成されると, 神経機能ひいては認知機能の低下が生じると推察される。これが神経変性とAD発症につながっていくのかどうかは, アミロイドPETイメージング陽性の正常高齢者を経時的にしらべることで明らかになると予想される。

老人斑と共にADの2大病理を構成する神経原線維変化は, タウ蛋白の病的凝集体であるが, 既存のPETプローブではモデル動物であるタウTgマウスのタウ病変に結合するものがない。そのためプローブのタウ病変への結合をモデル動物により直接的に証明することが不可能であるのに加えて, モデル動物とヒトの所見を比較しながら双方向のトランスレーショナルリサーチを実現することも困難である。筆者らは最近アミロイドのβシートに結合しうる低分子化合物の中から, ADの神経原線維変化のみならずモデルマウスや非AD型タウオパチーのタウ病変にも結合する物質をみだし, これをPETプローブとして生体イメージングへの応用を進めている。また, この研究を通じて海馬などモデルマウスで神経変性がとくに強い部位では, PETプローブ陽性となるタウ封入体が発現する以前に神経細胞死がおりうることが示されてきている。このような現象がヒトでもみとめられるのかどうかは, 開発中のPETプローブが臨床応用されれば

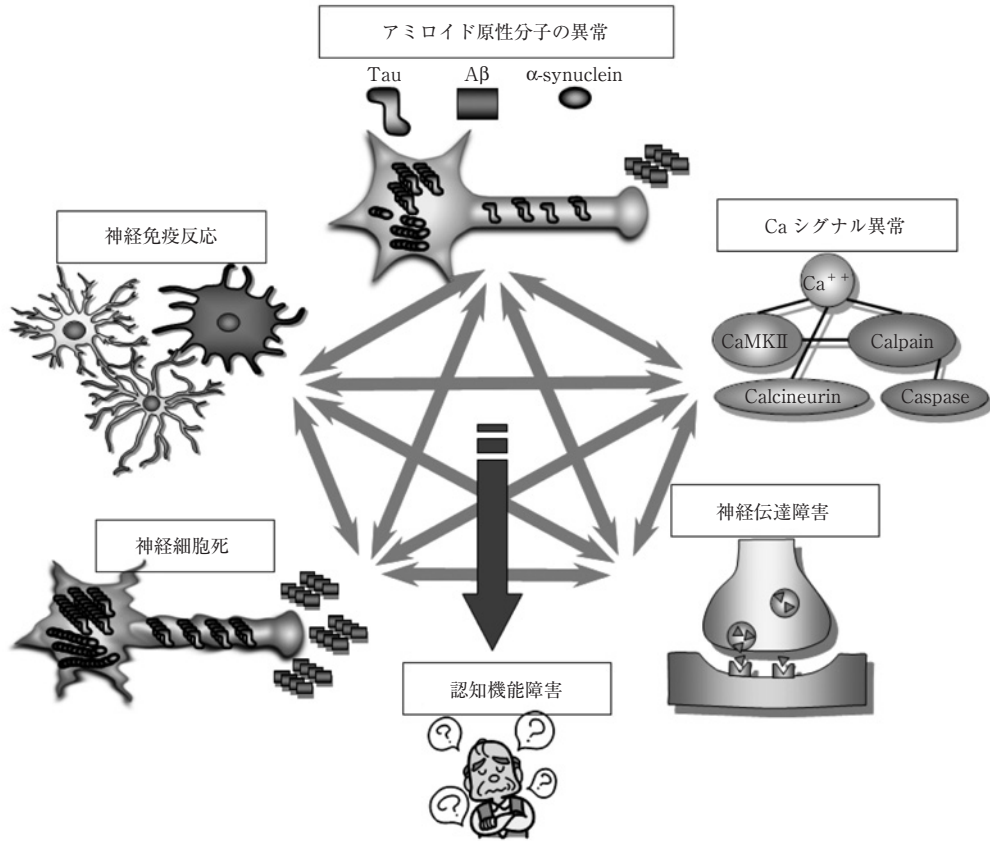


Fig. 1 分子ネットワークとしての神経変性疾患発症機構. 病的ネットワークの活性レベルが一定の閾値を越えると疾患発症にいたると考えられる.

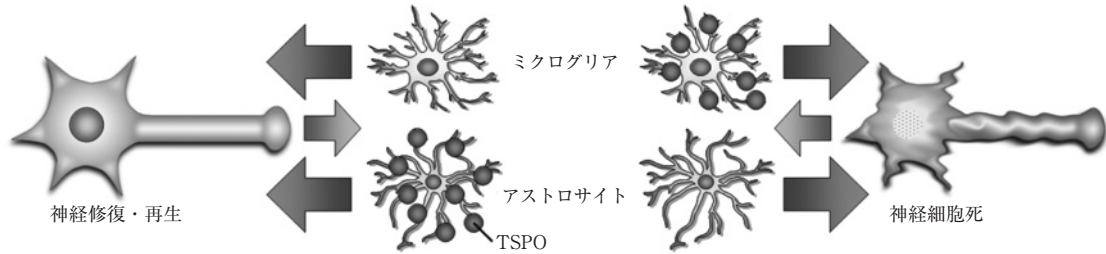


Fig. 2 TSPO発現とグリアの機能性. TSPO (+) ミクログリアと TSPO (-) アストロサイトは神経傷害に関与し, TSPO (-) ミクログリアと TSPO (+) アストロサイトは神経保護・修復に関与する.

明らかになり、タウの毒性メカニズム解明に向けて重要な知見がえられると見込まれる。

神経免疫反応の画像化とその意義

神経変性疾患において、神経免疫反応は毒性因子蓄積により2次的に生じるのみならず、老人斑除去²⁾³⁾やタウ病理促進⁶⁾など、毒性因子蓄積を抑制もしくは加速する役割も担っている。したがって神経免疫反応をモニタリングし適切に制御することが、発症機構のカスケード全体を効果的に抑止する

ことに結びつく。神経免疫反応を担うミクログリアやアストロサイトでは、活性化にともなってミトコンドリア膜蛋白である translocator protein (TSPO; 別名末梢性ベンゾジアゼピン受容体)が増加するが、TSPOに結合する低分子化合物が以前より知られており、これを放射性標識することで神経免疫反応を可視化するPETプローブが作製できる。TSPOプローブはすでに臨床PETに応用され、AD患者脳では広範囲にグリア活性化が生じることが示されている⁷⁾。モデル動物でもPETやオートラジオグラフィによりTSPO増加がみとめられているが、APP Tgマウスでは主にアストロサイトで

TSPOが増加するのに対して、AD患者やタウTgマウスでは主にミクログリアでTSPOが増加することが明らかになってきた (Fig. 2)⁸⁾。APP Tgマウスでは神経細胞死は顕著でないのに対して、AD患者やタウTgマウスでは明瞭な細胞死がおこるので、TSPO陽性ミクログリアが毒性因子蓄積や神経死を加速すると考えられ、TSPO減少を画像指標とした治療開発が可能と目される。

結 語

毒性因子蓄積と神経免疫反応以外にも、カルシウム恒常性の破綻や神経伝達異常など、カスケードの主要プロセスを生体で可視化する必要があるが、これらについても多様な分子プローブの開発が進められている。しかしながら、たとえば神経受容体PETイメージングにおけるシグナル減少は、受容体発現量の減少・受容体のinternalization、内在性神経伝達物質の放出増加⁹⁾のいずれによってもおこりうるなど、生体画像所見の分子基盤が何であるのかを見極めないかぎり、発症分子機構として何がおこっているのかを明らかにすることは不可能である。そのためにもモデル動物とヒトの相同性や、イメージングと生化学・組織化学解析の対応を検討するような、基礎と臨床をまたいだ研究が必要になる。

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) Dodel RC, Hampel H, Du Y: Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2: 215—220
- 3) Maeda J, Ji B, Irie T, et al: Longitudinal, quantitative assessment of amyloid, neuroinflammation, and anti-amyloid treatment in a living mouse model of Alzheimer's disease enabled by positron emission tomography. *J Neurosci* 2007; 27: 10957—10968
- 4) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al: Imaging β -amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007; 68: 1718—1725
- 5) Price JL, KcKeel Jr DW, Buckles VD, et al: Neuropathology of nondemented aging: Presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1026—1036
- 6) Yoshiyama Y, Higuchi M, Zhang B, et al: Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron* 2007; 53: 337—351
- 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 [¹¹C] DAA1106. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 835—841
- 8) Ji B, Maeda J, Sawada M, et al: Imaging of peripheral benzodiazepine receptor expression as biomarkers of detrimental versus beneficial glial responses in mouse models of Alzheimer's disease and other CNS pathologies. *J Neurosci* 2008; 28: 12255—12267
- 9) Tokunaga M, Seneca N, Shin RM, et al: Neuroimaging and physiological evidence for involvement of glutamatergic transmission in regulation of the striatal dopaminergic system. *J Neurosci* 2009; 29: 1887—1896

Abstract***In-vivo* imaging for pursuing molecular cascades in the pathogenesis of neurodegenerative diseases**

Makoto Higuchi, M.D.

Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

Nonclinical and clinical evidences have supported the view that accumulations of neurotoxic amyloid components initiate chain reactions of molecular and cellular pathologies, eventually leading to neuronal death and symptomatic onsets of neurodegenerative diseases. As this amyloid-triggered cascade is virtually composed of bidirectional causalities between upstream and downstream events, it is of critical significance to monitor all key processes, including amyloidosis, neuroinflammation, disrupted calcium homeostasis and impaired neurotransmissions, in living brains toward therapeutic regulations of the entire cascade. Positron emission tomography (PET) offers quantitative mapping of these alterations with the aid of multiple classes of radioprobes. Comparative PET assays of humans and animal models in conjunction with cognitive, biochemical and histopathological assessments have revealed toxic subspecies of amyloid β peptide, tau proteins and microglia detectable by specific molecular probes. Dysregulated neurotransmissions are also capturable by PET techniques, while it should be noted that the accessibility of binding components to exogenous radioligands does not simply reflect their amounts but also is affected by their translocation, posttranslational modifications and interaction with endogenous ligands and other molecules. Clarification of these changes in target elements brings mechanistic insights into the molecular etiology of neuropsychiatric disorders.

(Clin Neurol, 49: 929—932, 2009)

Key words: Alzheimer's disease, translational research, aging, positron emission tomography, genetically engineered animal models
