

<公募 Symposium 05-2 > 認知症根本治療の実現へ向けて

創薬の推進に資する分子イメージング研究

島田 齊¹⁾

要旨：認知症根本治療薬の開発においては、①客観的診断法の確立、②背景病理の解明とそれに基づく治療標的の選択、③神経障害進行と治療効果の客観的評価系の確立、などが重要である。認知症病態に関与するβアミロイド蓄積やタウ蛋白病変などの病理変化は、創薬分野における標的分子となっているが、近年これらの脳病理変化を可視化する技術が登場し、その有用性が示されてきている。今後、分子イメージング技術による薬効評価系が確立し、認知症の根本治療薬の開発を進める基盤が整備されると期待される。本発表では、最近の認知症イメージング研究の成果について概説し、認知症根本治療薬の開発という創薬分野への応用可能性について考察する。

(臨床神経 2014;54:1174-1177)

Key words：認知症、創薬、陽電子放射断層撮像、アミロイドイメージング、タウイメージング

はじめに

認知症根本治療薬の開発においては、①客観的で適切な診断法を確立すること、②神経症候発現に密接に関与する背景病理の解明とそれに基づく治療標的の選択をすること、③神経障害の進行と治療効果の客観的な評価系を確立すること、などが重要である。

陽電子放射断層撮像 (Positron emission tomography; PET) などの分子イメージング技術は、認知症発症の背景にある神経病態カスケードの様々なステップを、生体内で客観的かつ定量的に評価可能であり、認知症の診断のみならず、背景病理-神経症候相関の解明や、薬効評価においても有用性が期待される。

本発表では、認知症分野における分子イメージング研究の成果について概説し、認知症根本治療薬の開発という創薬分野への応用可能性について考察する。

糖代謝異常・神経伝達異常の評価による薬効評価

認知症治療薬であるコリンエステラーゼ阻害薬やNMDA受容体拮抗薬の治療効果に関して、¹⁸F]FDG PET をもちいた脳糖代謝測定による評価をおこなった複数の報告がなされている^{1)~3)}。結果は評価対象となる薬剤や研究デザインにより様々であるが、いずれも薬剤負荷による臨床症状改善に応じた脳糖代謝の変化が関連する脳領域でみとめられた。

注意力や記憶などの認知機能に密接に関与する神経系として、アセチルコリンを脳内伝達物質とする脳内コリン神経系がある。放射線医学総合研究所 (放医研) では、脳内コリン神経系の機能の評価するために、アセチルコリンの類似体

放射性標識をおこなったPETトレーサーである¹¹C]MP4Aならびに¹¹C]MP4Pを開発し、様々な認知症におけるコリン神経系の機能異常評価や薬効評価をおこなってきた⁴⁾⁵⁾。これらのPETトレーサーは脂溶性で、静脈投与後は血液脳関門を超えて脳内に移行するが、脳内局所のコリンエステラーゼに加水分解を受けることで水溶性代謝物となり、局所に補足される。その結果、コリンエステラーゼ活性の高い部位にはより多くのトレーサーが集積し、脳内局所のコリンエステラーゼ活性の程度を反映する画像がえられるため、間接的に脳内コリン神経系の機能の評価することが可能である。

アルツハイマー病においては広範な大脳皮質でコリン神経系の機能障害を反映した¹¹C]MP4Aの集積低下をみとめるが、コリンエステラーゼ阻害薬の投与前後を比較することで、脳内局所のコリンエステラーゼ活性が阻害され、相対的にコリン神経系が不活化される様子が視覚的に確認され、かつ薬物投与量に対する脳内コリンエステラーゼ活性の阻害率を定量的に評価することが可能である⁴⁾。

神経病理イメージング

アルツハイマー病に代表される変性性認知症においては、脳内にβアミロイド蛋白、過剰リン酸化タウ蛋白、α-シヌクレイン、TDP-43など様々な異常蛋白の蓄積がみられる。蓄積する異常蛋白は疾患によりことなるが、これらの異常蛋白が神経炎症や神経伝達機能異常をひきおこし、最終的には神経細胞死を惹起し、ものわすれなどの臨床症状が発現すると想定されている。近年このような異常蛋白は、創薬分野における標的分子となっているが、同時に画像による可視化の重要な標的ともなっている。異常蛋白の蓄積を生体内で可視化す

¹⁾ 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プログラム

[〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川4-9-1]

(受付日：2014年5月21日)

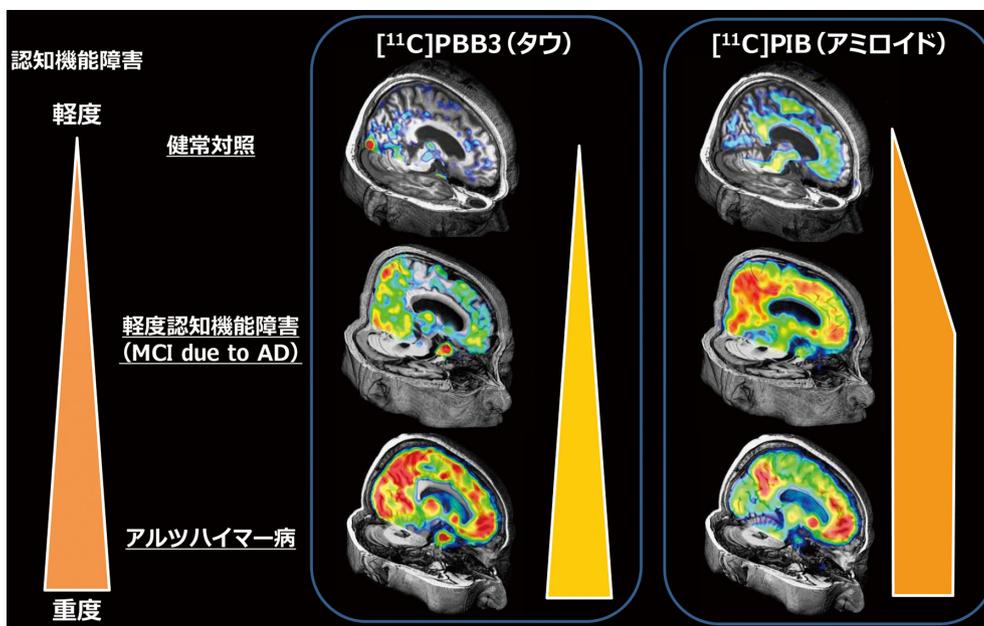


Fig. 1 病期の進展と神経病理イメージング.

$[^{11}\text{C}]$ PIB PET で評価をしたアミロイド病理は、軽度認知機能障害 (MCI due to AD) の時点ですでに広範な大脳皮質におよんでおり、アルツハイマー病 (AD) においても、集積の広がりや程度に変化は乏しい。一方、 $[^{11}\text{C}]$ PBB3 で評価をしたタウ蛋白病変は、健常高齢者においても一部で側頭葉内側面から集積をみとめる症例がみられ、軽度認知機能障害、AD と認知機能障害が出現・重症化するにつれ、徐々に広範な大脳皮質に進展しているかのような分布を呈する。

る神経病理イメージングは、認知症の病態解明や超早期診断への寄与のみならず、予後予測や疾患修飾薬の治療効果を判定するイメージングバイオマーカーとしての役割を期待されてきた。とくにアミロイドイメージングは、2004年にはじめて実用的なレベルのPETリガンドが登場して以後、認知症研究の世界を席卷し、この10年は過去に例をみない速さで、アルツハイマー病を中心とする認知症研究が進んだ。アルツハイマー病の根本治療薬として期待されたアミロイド標的療法の臨床試験は、残念ながら期待された進行抑制効果を証明できていないが、アミロイド標的薬の臨床試験においても、PETをもちいたアミロイドイメージングの被験者組み入れや薬効評価における有用性が示されている⁶⁾⁷⁾。

一方タウ蛋白病変に関しては、近年 $\text{A}\beta$ 以上に神経障害に密接に関与していることを示唆するエビデンスが蓄積されつつある。このためタウ蛋白病変を標的とした治療薬は、アルツハイマー病発症後に治療介入をしても、神経障害の進行を止める根本治療薬となりえると期待されている。さらには、タウ蛋白病変はアルツハイマー病以外の複数の認知症においても神経障害に密接に関与していると考えられており、タウ蛋白病変の標的治療薬はタウ蛋白病変が神経障害に関与することがうたがわれるこれらの疾患 (タウオパチー) にも有効な可能性がある。しかしタウ蛋白病変の標的治療薬開発における律速因子となるヒト生体におけるタウ蛋白病変の可視化技術に関しては、今まで確立したものはなく、タウ蛋白病変

の標的治療薬の開発も進んでいなかった。

最近になり、脳内タウ蛋白病変を生体内で可視化するタウイメージングに関しても実用的なPETリガンドが登場したことで、今後タウオパチーに関する認知症研究が大いに進展することが期待されている^{8)~10)}。放医研においては $[^{11}\text{C}]$ PBB3という新規タウイメージング用PETリガンドを開発し、今までにタウトランスジェニックマウス、ヒトのアルツハイマー病ならびに非アルツハイマー病性タウオパチーのタウ蛋白病変を、*in vivo* および *in vitro* のいずれにおいても可視化できることを示してきた。 $[^{11}\text{C}]$ PBB3で評価をしたタウ蛋白病変の集積は、アルツハイマー病においては認知障害が軽度の状態では嗅内皮質などの側頭葉内側面に限局し、認知症が重度の症例になるにつれ徐々に広範な新皮質へおよんでおり、病理解学的な進展様式仮説にも似た分布をみとめる (Fig. 1)⁸⁾。定量的な評価においても、アルツハイマー病における大脳皮質の $[^{11}\text{C}]$ PBB3集積程度は、臨床的な認知症の重症度と有意な正の相関をみとめた。さらに非アルツハイマー病性のタウオパチーにおいては、 $[^{11}\text{C}]$ PBB3の集積部位は疾患によりことなり、神経症候を反映する脳部位にみとめられた (Fig. 2)。これらの知見から、 $[^{11}\text{C}]$ PBB3によるタウイメージングはタウオパチーの客観的な診断、ならびにタウ蛋白病変と神経症候発現連関の解明に寄与し、さらには神経障害の重症度の客観的な指標として治療効果の客観的な評価系となりえることが期待される。

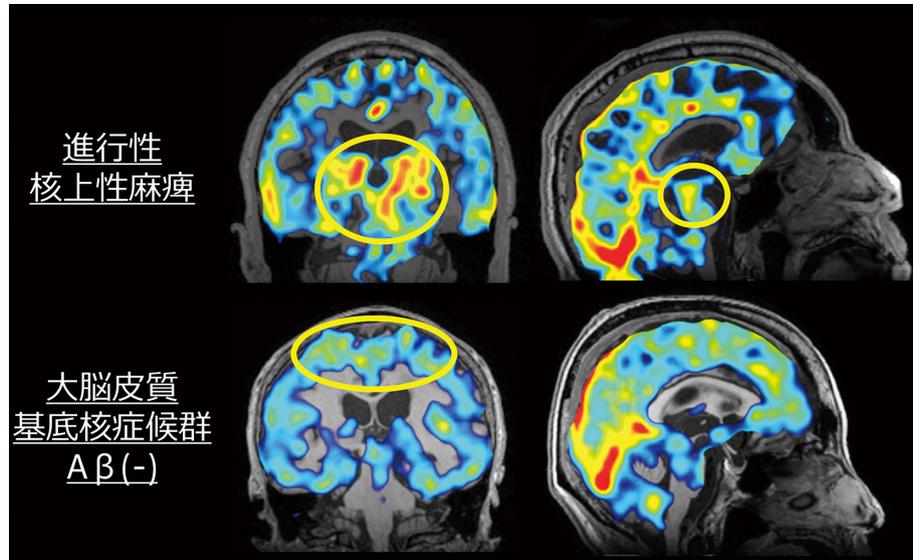


Fig. 2 非アルツハイマー病性タウオパチーにおけるタウイメージング。
進行性核上性麻痺 (PSP) と (非アルツハイマー病性の) 大脳皮質基底核変性症 (CBS) における $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ によるタウイメージングの代表例を示す。進行性核上性麻痺においては中脳被蓋などの脳幹部, CBS においては補足運動野などをふくむ大脳皮質における集積が顕著である。

最後に

分子イメージングは単に認知症の診断にとどまらず, 客観的な状態評価をおこなうバイオマーカーとして創薬分野に寄与しえる。今後更なる研究の進展により, 新規認知症治療薬の分子イメージング技術による薬効評価系が確立し, 認知症の根本治療薬の開発を促進する基盤が整備されると期待される。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Teipel SJ, Drzezga A, Bartenstein P, et al. Effects of donepezil on cortical metabolic response to activation during (18)FDG-PET in Alzheimer's disease: a double-blind cross-over trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;187:86-94.
- 2) Keller C, Kadir A, Forsberg A, et al. Long-term effects of galantamine treatment on brain functional activities as measured by PET in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 2011;24:109-123.
- 3) Potkin SG, Anand R, Fleming K, et al. Brain metabolic and clinical effects of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001;4:223-230.
- 4) Shinotoh H, Aotsuka A, Fukushi K, et al. Effect of donepezil on brain acetylcholinesterase activity in patients with AD measured by PET. *Neurology* 2001;56:408-410.
- 5) Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, et al. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology* 2009;73:273-278.
- 6) Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:322-333.
- 7) Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2014;370:311-321.
- 8) Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013;79:1094-1108.
- 9) Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [F-18]-T807. *J Alzheimers Dis* 2013;34:457-468.
- 10) Okamura N, Furumoto S, Harada R, et al. Novel 18F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease. *J Nucl Med* 2013;54:1420-1427.

Abstract**The contribution of molecular imaging research to innovative drug development**Hitoshi Shimada, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Molecular Neuroimaging Program, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

Nowadays, abnormally aggregated proteins which have pivotal role in the pathology of neurodegenerative dementia, such as amyloid β , hyperphosphorylated tau, α -synuclein and so on, have been become major targets of molecular neuroimaging as well as disease modifying treatment for dementia. All the amyloid-targeted agents have so far ended with disappointing results and have failed to bring about any delay in the disease progression; however, it has been shown that amyloid imaging demonstrates strong concordant with histopathology for brain amyloid β , and is useful for therapeutic drug monitoring as well as an appropriate recruitment of participants to clinical trial monitoring. Furthermore, a number of novel and practical PET ligands for tau imaging have also been developed recently. Some basic and clinical evidences suggest that tau-targeting drug might bring about delay in the disease progression for tau-mediated neurodegenerative dementia, and therefore it is expected that tau imaging would promote establishing disease modifying treatments for dementia. The aim of this article is to present the current situation of molecular imaging research in dementia, and to further discuss the application possibility of the molecular imaging to innovative drug development.

(Clin Neurol 2014;54:1174-1177)

Key words: dementia, drug discovery, positron emission tomography, amyloid imaging, tau imaging
