## アルツハイマー病脳の アミロイド蓄積の 生体画像化研究

In vivo imaging of brain amyloid in patients with Alzheimer's disease

東北大学未来医工学治療開発センター/教授

工藤幸司\*

## 緒言

1901年Alois Alzheimerが最初のアルツハイマー病(AD)患者、Auguste Deterに出会って以来の画期的なeventが、今ADの診断と治療に次々と起こりつつある。まず、診断についてはAD特有の脳内病理像をインビボ画像として追跡し、これを診断に応用することが可能になったこと、一方、治療については根本治療薬と呼ばれるいくつかの薬物が見いだされ、続々と臨床治験が行われていることである。治療についてはその権威者に譲るとして、本稿では近年著しい成果を上げつつあるAD患者脳病理像に基づく画像診断、特にアミロイドイメージングについて述べてみたい。

アミロイド イメージングの原理、プローブの現状 アミロイド イメージングはいかなるストラテジイに基づく診断法であるかについて解説すると、概念は以下の通りである。

- 1. ADの病理学的主徴のひとつ、老人斑は臨床症 状が顕性化する数10年前から脳内に蓄積を始め る
- 2. 老人斑のほとんどは $\beta$ シート構造をとったアミロイド $\beta$ タンパク $(A\beta)$ によって形成されている。

- 3. 同シート構造をとったA β に特異的選択的に結合し、かつ容易に血液 脳関門を透過する低分子有機化合物を見いだす。
- 4.この化合物をPET(Positron Emission Tomography; 陽電子断層撮影装置)で扱うことが可能な核種で標識する。
- 5. これをプローブとして生体に静脈内投与する。
- 6. プローブは血液-脳関門を越えて脳内の老人斑 を形成しているAβに結合する。一定時間後に は非結合プローブは洗い流され、Aβに結合に 結合したプローブのみが脳内に残る。
- 7. これをPETを用い、イメージング画像として取り込み、 $\beta$ シート構造をとった脳内A $\beta$ (=老人班)蓄積量の定量およびその空間的分布からADを診断する。結果として極めて早期の診断が可能となる。

図1および図2に現時点において臨床試験が 実施されたアミロイドイメージング用プローブの 化学構造式を示した。

BF-227<sup>1)</sup>、PIB<sup>2)</sup>およびSB-13<sup>3)</sup>はそれぞれBF研究所-東北大学 (著者ら)、ピッツバーグ大学およびペンシルベニア大学にて開発された[<sup>11</sup>C]標識プローブであり、また、FACT、BAY94-9172<sup>4)</sup>、F3'-PIB およびFDDNP<sup>5)</sup>はそれぞれ、東北大学 (著者ら)、

<sup>\*</sup> Yukitsuka Kudo: Professor, Innovation of Biomedical Engineering Center, Tohoku University.

図 1 アミロイドイメージング用 [<sup>11</sup>C] 標識プローブ

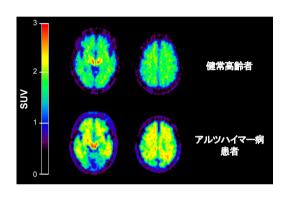


図 3 健常高齢者およびアルツハイマー病患者脳における["C]BF-227-PET画像

ペンシルベニア大学-Avid-バイエル・シェーリング社、ピッツバーグ大学-GE社およびUCLAにて開発された[18F]標識プローブである。

現在、世界中で主として研究用に使用されているアミロイドイメージング用PETプローブのほとんどは["C]標識体である(図 1)。["C]標識プローブと["F]標識プローブを比較するとその半減期の長さから、診断用(臨床用)プローブとしての有用性は、後者が圧倒的に優れていると考えられている。これらのことから、次世代のアミロイドイメージング用プローブとして["F]標識体の開発が進行中であり、現在、図2に示したプローブの探索的臨床研究が盛んに実施されている。

これまでに得られたアミロイド イメージング に関するデータ

著者らの[11C] BF-227のヒトにおけるデータは

## 東北大学 [18F] FACT

図 2 アミロイドイメージング用 [18F] 標識プローブ

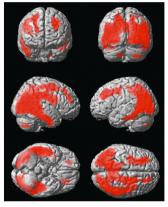


図4 アルツハイマー病患者において有意に["C]BF-227 集積の高い脳領域

以下の通りであった(図3、図4、図5)。AD患者では大脳皮質連合野を中心に老人斑への結合を反映したBF-227集積が観察された $^{1}$ 。BF-227の場合、前頭連合野ではAD患者の約 $^{1}$ 3の症例で集積が著明でないが、側頭-頭頂連合野ではほぼ全例で集積が上昇した $^{1}$ 。これは前頭連合野においても一律に高集積を示すPIB $^{2}$ と明らかに集積パターンが異なることが示唆された。図4に示すように大脳皮質領域におけるBF-227の集積分布は過去の病理学的研究の積み重ねによって得られたADにおける老人斑(ないしはA $\beta$ )のそれに一致することが確かめられた $^{1}$ 。

次にAD患者と健常高齢者間における鑑別能力を見てみると、BF-227はFDGにまさる優れた鑑別能力を有していることが示唆された(図 5)。

このようにプローブによりその集積像に多少の

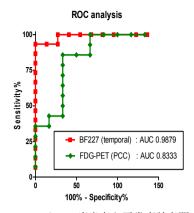


図 5 アルツハイマー病患者と正常高齢者間における [<sup>11</sup>C]BF-227の鑑別診断能力 ([<sup>18</sup>F]FDGとの比較)

差はあるものの、BF-227、PIB等のプローブを用いたアミロイドイメージングはAD診断に極めて有用であることが確かめられた。アミロイドイメージングによって発症前高リスク者を見い出し、その時点(発症前)から根本治療薬を処方することによって、将来的にはこの世からADを撲滅することが可能になると考えられる。

しかし研究が進むにつれてアミロイドイメージングには当初予想もされなかったいくつかの別の側面をも有することが明らかにされた。

その1つについて紹介すると、アミロイドイ

メージングは、ADの重症度(ないしは進行度) 診断は不得意であることが判明した<sup>®</sup>。これは病 理像としてのAβ蓄積はAD発症を遡るかなり前 の時点で既にほぼプラトー状態に達しているため であろうと考察されている。その結果、ADの症 状は進行するが、プローブの集積度は変わらず、 という現象がみられる。

著者らはADの重症度診断を可能にすると考えられるタウイメージング用プローブおよび光技術を用いる簡便な診断プローブの開発も進めており数年以内に世に問いたいと考えている。

## 参考文献

- 1) Kudo Y et al.: J Nucl Med. 48.553-561.(2007)
- 2) Klunk WE et al.: Ann Neurol. 55. 306-319(2004)
- 3) Verhoeff NPLG et al: Am J Geriatr Psychiatry. 12. 584-595(2004)
- 4) Rowe CC et al.: Lancet Neurol. 7.129-35.(2008)
- 5) Shoghi-Jadid K et al.: Am J Geriatr Psychiatry. 10.24-35(2002)
- 6) Engler H, et al.: Brain. 2006 Nov;129.2856-66. (2006)

この論文は、平成20年7月26日(土)第22回老年期 痴呆研究会(中央)で発表された内容です。