

# 病態理解と薬剤開発における アミロイド PET 検査の現状

## Current Status of Amyloid PET in Pathophysiological Research and Drug Development for Alzheimer's Disease

東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所／所長

石井賢二\*

### 1. はじめに

アミロイド PET は生体におけるアミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) の脳内蓄積を非侵襲的に可視化できる診断技術である。この技術が実用化したことにより、動物モデルや死後脳の病理学的検索によってしか知ることのできなかった  $A\beta$  蓄積と AD 発症との関係を生きたヒトを対象として検証することが可能となった (図 1)<sup>1)</sup>。特に AD 発症前の経過が観察可能になったことで、AD の発症遅延・予防法の開発と検証もが視野に入るようになった。本講演ではアミロイド PET の現状と、その病態理解におけるインパクト、治療予防薬開発への展望について述べる。

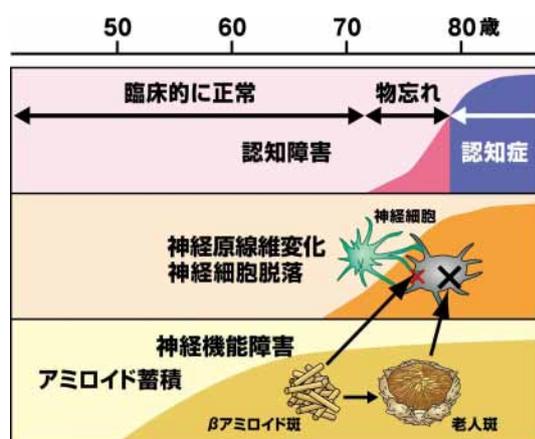


図 1 アミロイド  $\beta$  は発症に先立って蓄積し始める

### 2. アミロイド PET 診断薬の開発

現在臨床使用されているアミロイド PET 診断薬 (図 2) はいずれもアミロイドの組織染色に用いられているコンゴレッドやチオフラビン T の類似化合物である。これらのうちピッツバーグ大学で開発された Pittsburgh Compound-B (PiB) が集積の感度・特異性ともに優れ、標準診断薬として用いられている<sup>2,3)</sup>。PiB は半減期が約 20 分と短い  $^{11}\text{C}$  で標識されているため、普及や多数例での検査に制約がある。普及を目指し、半減期 110 分の  $^{18}\text{F}$  で標識されたアミロイド診断薬の第 III 相治験が現在行われている。PiB を用いた脳画像を図 3 に示す。上段は集積のな

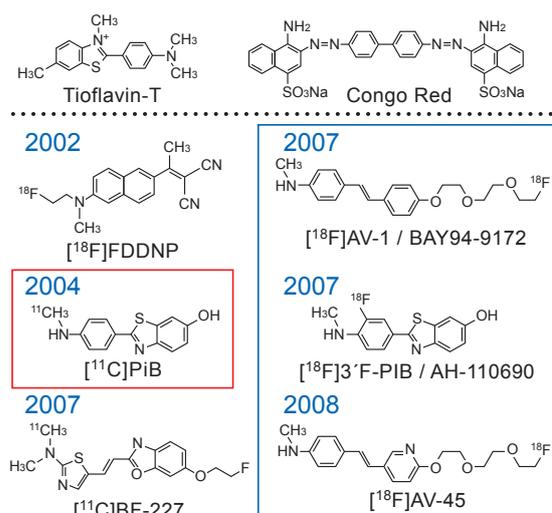


図 2 Amyloid Probes for Human PET Study

\* Kenji Ishii, Head : Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

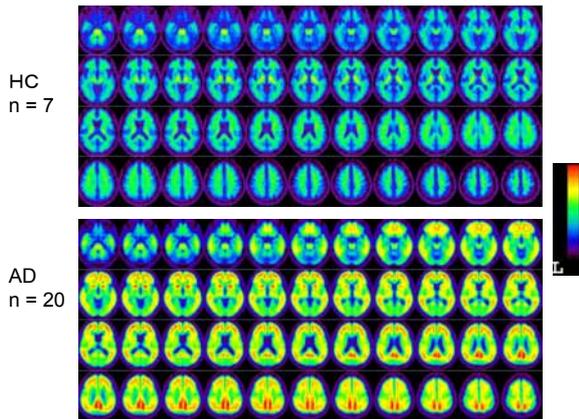


図3 PiBの平均画像（投与後50-70分の後期画像）

健康者の平均画像で、白質に少量の非特異的集積が認められるが皮質への集積は少ない。これに対し、下段のAD患者脳では、白質のレベルを上回る集積が脳皮質（主として連合野）に認められ、脳組織におけるAβ沈着を表していると考えられる。

### 3. わが国のアミロイドPETの現状

現在全世界でアミロイドPETを実施している施設は100を優に超えるといわれているが、わが国ではPiBが15施設で、東北大学で独自に開発されたBF-227が4施設で実施されている（図4）<sup>4)</sup>。J-ADNI研究で得られた被験者105名の結果を図5に示す。健康者で約20%、軽度認知障害（MCI）で約60%、ADで約90%の例でアミロイド陽性と判定された。健康者やMCIにおけるアミロイド陽性例の中には将来ADに移行する者が含まれていると考えられる。一方ADの臨床診断でアミロイド陰性の者は臨床診断が誤りである可能性が高い。アポリポ蛋白E（ApoE）の遺伝子型ε4はADのリスクとして知られているがε4保有者は非保有者に比べアミロイド陽性率が際立って高いことがわかった（図6）。

### 4. アミロイドPETの臨床的意義

アミロイドPET陽性所見を持つ健康者（図7）の中には将来ADを発症する者を含んでいると推測される。Fotenosらはアミロイド陽性健康者と陰性健康者では前者の方が脳容積が有意に小さいことを示した（図8）<sup>5)</sup>。これは、アミロイド陽性者の中に脳萎縮が既に始まった者が含まれていることを示唆する。現時点でアミロイド陽性健康者のAD発症の可能性やその時期を予測することはできない。しかしアミロイド陽性健康者を検索追跡することにより、ADの危険因子や予防因子を探索することができるであ

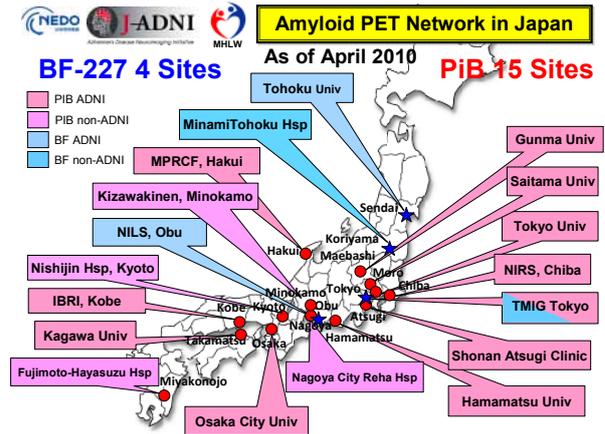
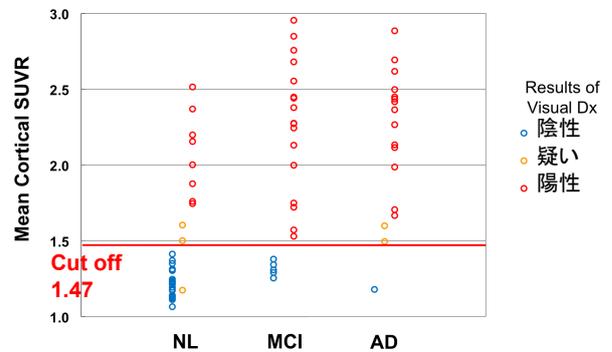


図4 わが国におけるアミロイドPET実施施設



As of Apr 4, 2010

図5 Mean cortical PiB uptake: SUVR<sub>50-70</sub> By group and visual diagnosis

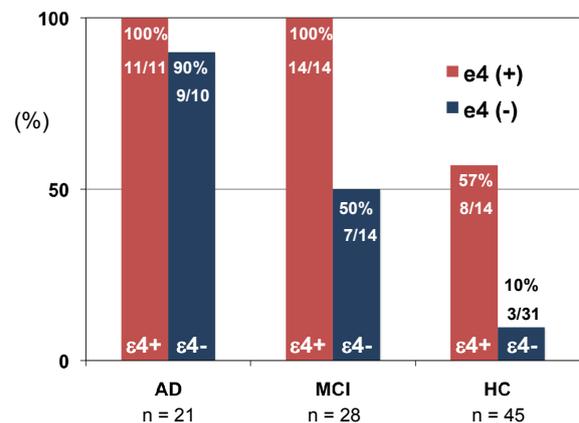


図6 PiB positive (MCSUVR > 1.47) rate by group and ApoE4

ろう。また、リスクの高いアミロイド陽性健康者を対象として、発症予防を目的とした介入研究も始まろうとしている。アミロイド陽性者（cerebral amyloidosis）は高血圧や高脂血症と同様、症状がなくても深刻な疾患のリスクとして将来理解されるよ

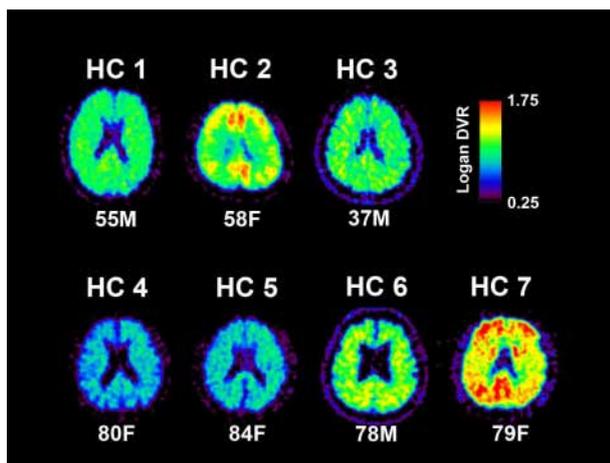
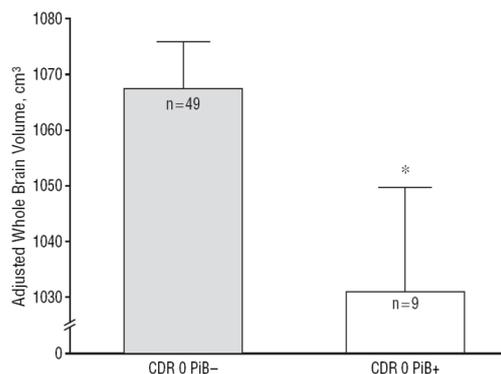


図7 PiB in Healthy Controls



Fotenos et al. Arch Neurol 2008;65:113

図8 PiB 陽性健常者は脳容積が有意に小さい

### PiB陽性健常者の検討の意義

- 発症の危険因子および予防因子の探索
- 将来的な早期介入、発症予防へ
- PiB(+) = ADか? **No**
  - ◆ preclinical AD
  - ◆ cerebral  $\beta$ -amyloidosis
- PiB(-)  $\neq$  ADか? **Probably yes**
- 現時点でアミロイドイメージングを検診として実施することは時期尚早

図9

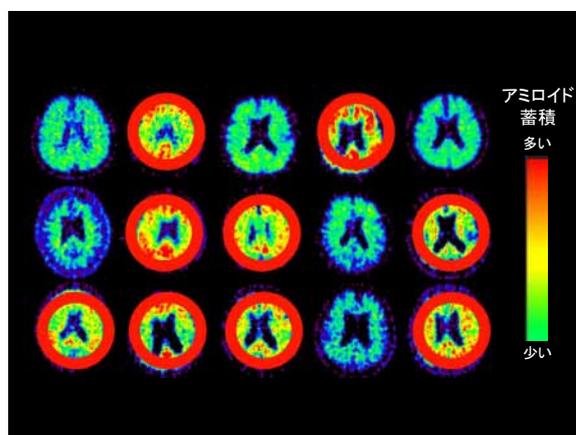


図10 MCIにおけるアミロイド蓄積

うになるかも知れない。しかし、予防法がある程度確立し、発症予測が正確になされるようになるまでは、「未発症のAD (preclinical AD)」として扱うことは倫理的に問題があり、アミロイドPETを検診に用いることは時期尚早である(図9)。

MCIでは約60-70%でアミロイド陽性者が認められ、これらは早期に高率にADに移行する傾向があることがこれまでの追跡研究で明らかになりつつある。MCIにおけるADの発症予測が可能と考えられる(図10)。

#### 5. 根本治療薬治療とアミロイドPET

アミロイドPETでみたアミロイド集積は発症前かごく早期に既にプラトーに達しており、ADの必要条件あるいは発症を予測するマーカーとしての意義があるが、病態(神経障害)の進展をよく表すマーカーではない(図11)。しかし、アミロイド蓄積の変化率が病期によってそれほど変わらないということ

は、アミロイド修飾治療薬の薬効を評価する上で重要な知見である<sup>6)</sup>。最近、モノクローナル抗体アミロイド修飾薬 bapineuzumab が被験者脳のアミロイド集積を減らす効果があることが報告された(図12)<sup>7)</sup>。アミロイド修飾薬の治療において、アミロイドPETは対象者の選択と治療効果の判定の両方で用いることができる。

#### 6. 各種脳疾患におけるアミロイドPETの意義

アミロイドPETはAD診断に対して感度が極めて高いが特異性は低い。アミロイドPET陰性であれば、アルツハイマー病の可能性をほぼ否定できる。従って、従来アルツハイマー病との鑑別が困難であった疾患の鑑別診断や病態理解に寄与できると考えられる。老年者タウオパチーやレビー小体型認知症の臨床研究がこれによって進展すると期待される(図13)。

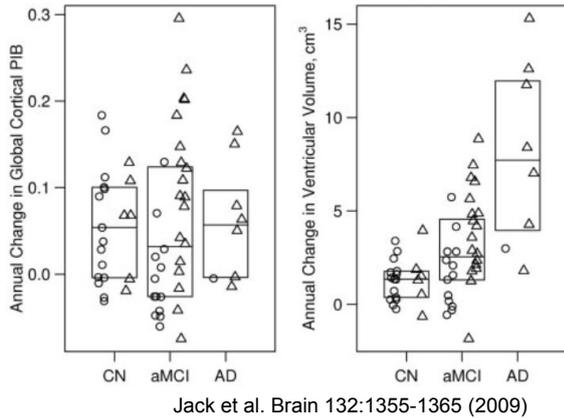


図 11 PiB 集積と脳室容積の1年あたりの変化

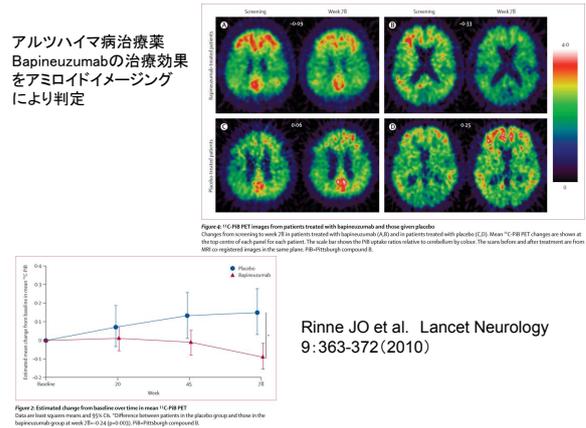


図 12

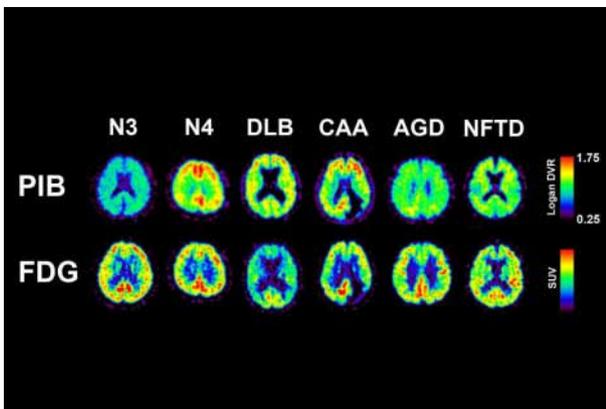


図 13 認知症関連疾患における PiB 集積

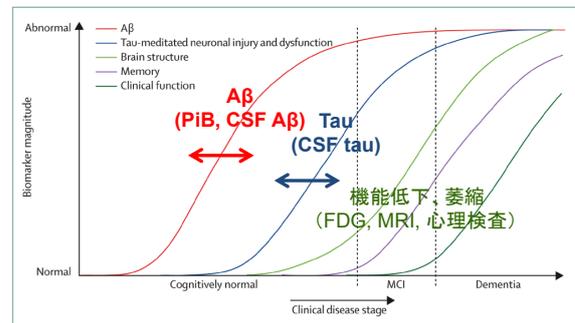


Figure 2. Dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Aβ is identified by CSF Aβ<sub>42</sub> or PET amyloid imaging. Tau-mediated neuronal injury and dysfunction is identified by CSF tau or fluorodeoxyglucose-PET. Brain structure is measured by use of structural MRI. Aβ=β-amyloid. MCI=mild cognitive impairment.

Jack et al. Lancet Neurol 2010;9:119を改変

図 14 アルツハイマー病進展におけるバイオマーカの動き

### 7. ADにおける病態進展とバイオマーカー

これまでの臨床研究から AD の病態進展を反映するバイオマーカーが明らかとなってきた。最も早期に動くのは Aβ沈着を示すマーカーであり (アミロイド PET、髄液 Aβ1-42)、ついで髄液 tau や FDG-PET でみた代謝低下、MRI でみた海馬萎縮、そして心理検査指標や臨床症状が順次変化すると考えられる (図 14)。これらのバイオマーカーを組み込んだ新しい臨床診断基準が提案される予定である<sup>8-11)</sup>。

### 8. おわりに

アミロイド PET の実用化によってもたらされたアルツハイマー病の病態理解進展と、治療予防法開発への影響について述べた。今後は発症予防も含めた早期介入が焦点となる。そのためには、アミロイド陽性健常者における発症を予測するマーカーが必要となる。また、タウやαシヌクレインのイメージングが実用化すれば、変性疾患の病態理解と克服に向けた研究が飛躍的に促進するであろう (図 15)。

## アミロイドイメージングと分子病理画像の今後

- 診断的意義の確定
  - ◆ 長期追跡研究
  - ◆ 病理との対比
- [F-18] 標識薬剤の治験と普及
- 根本治療薬の治療対象選択、治療効果判定
- アミロイドイメージングはAD理解の時間的座標軸
  - ◆ アミロイドカスケード、タウカスケードの修飾因子の探索
- Aβ蓄積から神経障害に至るプロセスのマーカー開発
- Aβ以外のタンパク蓄積の画像化
  - ◆ タウ (神経原線維変化)
  - ◆ αシヌクレイン (レビー小体)
  - ◆ TDP-43

TMIG PET CENTER

図 15

### 文 献

- 1) Ishii K.: Amyloid PET in Alzheimer research. *Brain and nerve* 2010; 62, 757-767.
- 2) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with

- Pittsburgh Compound-B. *Annals of neurology*. 2004; 55, 306-319.
- 3) Klunk WE, Mathis CA.: The future of amyloid-beta imaging: a tale of radionuclides and tracer proliferation. *Current opinion in neurology*. 2008; 21, 683-687.
  - 4) 石井賢二：日本でのアルツハイマー病研究の動き～ J-ADNI における PET 検査の重要性と今後の展望～. *Medical Now*. 2010; 67, 6-9.
  - 5) Fotenos AF, Mintun MA, Snyder AZ, et al.: Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Archives of neurology*. 2008; 65, 113-120.
  - 6) Jack CR, Jr., Lowe VJ, Weigand SD, et al.: Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*. 2009; 132, 1355-1365.
  - 7) Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, et al.: <sup>11</sup>C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet neurology*. 2010; 9, 363-372.
  - 8) Jack CR, Jr., Albert MS, Knopman DS, et al.: Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*. 2011; 7, 257-262.
  - 9) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al.: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*. 2011; 7, 280-292.
  - 10) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*. 2011; 7, 263-269.
  - 11) Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*. 2011; 7, 270-279.

この論文は、平成22年7月3日（土）第18回近畿老年期認知症研究会で発表された内容です。